

VORSTAND

Prof. Dr. Stefan Schwab

1. Vorsitzender
Universitätsklinikum Erlangen
☎ 09131-853 4571
stefan.schwab@uk-erlangen.de

Prof. Dr. Darius Nabavi

2. Vorsitzender
Vivantes Klinikum Neukölln
☎ 030-13014-2020
darius.nabavi@vivantes.de

Prof. Dr. Waltraud Pfeilschifter

3. Vorsitzende
Städtisches Klinikum Lüneburg
☎ 04131-77 3061
Waltraud.Pfeilschifter@klinikum-lueneburg.de

Prof. Dr. Jürgen Faiss

Geschäftsführer
☎ 030-5314379-31
faiss@dsg-berlin.org

Prof. Dr. Helge Topka

Schatzmeister
München Klinik Bogenhausen
☎ 089-9270 2081
topka@extern.lrz-muenchen.de

Prof. Dr. Peter A. Ringleb

Sekretär
Universitätsklinikum Heidelberg
☎ 06221-56 7600
peter.ringleb@med.uni-heidelberg.de

Geschäftsstelle

Reinhardtstr. 27
10117 Berlin
☎ 030-5314379-31
info@dsg-berlin.org
www.dsg-info.de

Berlin, den 15.02.2024

Stellungnahme des Vorstandes der DSG zur Zulassung von Tenecteplase zur systemischen Thrombolysetherapie von Patienten mit akutem Hirninfarkt

Verfasser: P. Ringleb, M. Köhrmann

Version: 14.02.2024

Freigabe: Vorstand der Deutschen Schlaganfallgesellschaft

Tenecteplase (TNK) als Alternative zur Alteplase (ALT) war in Europa bisher nur zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes zugelassen. TNK hat eine deutlich höhere Fibrinspezifität, eine deutlich höhere Plasminogenaktivator-Inhibitor-Resistenz und eine längere Halbwertszeit als ALT. Letzteres ermöglicht die Gabe als einmaligen Bolus. Im Dezember 2023 wurde von der EMA die Indikation für TNK auf Patienten mit akutem Hirninfarkt erweitert.

Bereits im Oktober 2022 wurden die Empfehlungen der S2-Leitlinie zur Anwendung von TNK ergänzt¹. Nachdem nun die Zulassung erteilt wurde, möchte der Vorstand der DSG in Erwartung der ohnehin anstehenden Aktualisierung der Leitlinie vorab wie folgt Stellung nehmen:

Die Erweiterung der TNK-Zulassung beruht im Wesentlichen auf der kanadischen Act-Studie, die in einem Nicht-Unterlegenheits-Design TNK in einer Dosis von 0,25mg/kg bei Schlaganfallpatienten, die nach kanadischen Leitlinienempfehlungen für eine systemische Thrombolysetherapie im 4,5 Stunden Zeitfenster in Betracht kamen, mit Alteplase (0,9mg/kg) verglich². Die

Studie war randomisiert, die Therapie nicht verblindet, die Endpunkterhebung erfolgte verblindet (PROBE-Design). Der primäre Endpunkt (mRS 0-1 nach 3 Monaten) wurde von 36,9 % in der TNK- und 34,8 % in der ALT-Gruppe erreicht. Die absolute Differenz von 2,1 % hat ein 95%CI von -2,6 bis 6,9, so dass die prädefinierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5 % erreicht wurde. Ein Vorteil der TNK zeigte sich in der „klassischen“ Überlegenheitsanalyse bei einer OR von 1,08 (95%CI 0,96 - 1,2; $p=0,13$) nicht. Auch bei allen sekundären Endpunkten wie auch den Sicherheitsendpunkten (symptomatische ICB 3,4 % vs. 3,2 %, Letalität 15,3 % vs. 15,4 %) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Subgruppenauswertung in der Primärpublikation zeigte in Übereinstimmung mit früheren Studien (Referenz EXEND-TNK) zunächst, dass insbes. für Patienten mit nachgewiesenem intrakraniell Gefäßverschluss (die Rate einer additiven Thrombektomie betrug 32%) eine TNK-Behandlung von Vorteil war: Die absolute Risikodifferenz für den Endpunkt mRS 0-1 betrug ohne Gefäßverschluss 0,5 % und mit Gefäßverschluss 6,8 %. In der Gesamtauswertung der Patienten mit intrakraniell Gefäßverschluss war dieser Vorteil jedoch nicht mehr so deutlich³. Nur bei Patienten mit Carotis-T-Verschläüssen gab es für den Endpunkt mRS 0-1 einen Vorteil von TNK gegenüber ALT (adjRR 1,51; 95%CI 1,03 - 2,21). Für Mediahauptstamm- (M1), Mediaast- (M2) und Basilaris-Verschläüsse gab es keinen Unterschied zwischen den Substanzen bzgl. dieses Endpunktes. Und für alle anderen Endpunkte (mRS 0-2, sICH, Rekanalisation) gab es für kein Gefäßsegment einen Unterschied. Dennoch kamen die Autoren dieses Sekundärmanuskriptes zu der Schlussfolgerung, dass die Daten den Wechsel zu TNK als Mittel der Wahl zur Thrombolysetherapie intrakranieller Gefäßverschläüsse unterstützen. In einer weiteren Sekundärpublikation wurden Patienten mit Tandem-Verschläüssen (extrakranielle A. carotis interna und intrakranielle Segment) analysiert⁴. Auch in dieser Subgruppe gab es keinen Unterschied zwischen TNK und ALT in Bezug auf Effektivität oder Sicherheit.

Bereits vor einigen Jahren hatte die australische Studie EXTEND-IA TNK Studie in einer Kohorte von 200 Patienten mit überwiegend Carotis-T- bzw. Mediahauptstammverschläüssen (82 %), von denen 25 % in einem drip&ship Konzept behandelt worden waren, nach TNK-Therapie eine höhere Rekanalisationsrate vor geplanter endovaskulärer Schlaganfalltherapie festgestellt (22 % vs. 10 %, $p=0,03$)⁵. In einer rezenten französischen Registerstudie mit über 1,800 Patienten fanden sich Hinweise, dass TNK im Vergleich zu ALT zu einer Verdoppelung der Rekanalisationsrate von großen Thromben (> 10 mm) führt, wohingegen es bei kleineren Thromben keinen Unterschied gab⁶.

Weniger positiv sind die Studiendaten im erweiterten oder unklaren Zeitfenster. In der Investigator-initiierten TWIST-Studie wurde TNK (0,25 mg/kg) mit keiner Thrombolyse bei 600 Patienten mit Wake-up Stroke und Behandlung innerhalb von 4,5 h nach Erwachen verglichen⁷. Infarktfrühzeichen durften nicht ausgedehnter als 1/3 des Mediaterritoriums sein, eine erweiterte Bildgebung mit CT-A oder Perfusionen bildern erfolgte nicht. Anzumerken ist, dass dies somit einem Szenario entspricht, in dem auch für ALT bisher kein Effekt gezeigt werden konnte. Auch eine TNK-Therapie führte hier nicht zu einer signifikanten Verbesserung im funktionellen Outcome (mRS Shift-Analyse, adjOR 1,18; 95%CI 0,88 - 1,58). Symptomatische ICBs waren nicht signifikant unterschiedlich (2 % mit TNK, 1 % im Kontroll-Arm, $p=0,28$). In die bisher nur auf dem ESO-Kongress vorgestellten TIMELESS-Studie wurden Patienten im 4,5 bis 24 Std Zeitfenster mit einem intrakraniellen Gefäßverschluss und nachgewiesener Penumbra eingeschlossen⁸. Der überwiegende Teil der Patienten (77%) wurde entsprechend der DAWN und DEFUSE-3 Studie auch mittels endovaskulärer Schlaganfalltherapie behandelt. In dieser Population gab es keinen Vorteil einer additiven TNK-Therapie in Bezug auf das funktionelle klinische Outcome ($p=0,41$), obwohl es unter TNK häufiger zu vollständigen Rekanalisation kam (76,7% vs. 63,9%; $p=0,006$). Somit

kann es also bei bisherigen Leitlinienempfehlung bleiben, dass in dieser Konstellation (Mismatch-basierte endovaskuläre Schlaganfalltherapie im klar erweiterten Zeitfenster) keine Kombination mit einer systemischer Thrombolyse (weder mit ALT noch mit TNK) notwendig ist.

Auch für Biosimilars liegen mittlerweile Studiendaten aus China vor. Die TRACE-2-Studie verwendete das in China hergestellte TNK-Biosimilar „Recomlyse“ (Recomgen, Guangzhou)⁹. Randomisiert wurden 1.430 Patienten mit akutem Schlaganfall, die im 4,5 Stunden- Zeitfenster für eine Thrombolyse aber nicht für eine Thrombektomie in Betracht kamen. Die Patienten wurden unverblindet entweder mit rtPA (0,9 mg/kg KG, n=716) oder rTNK (0,25 mg/kg KG, n=714) behandelt. Der primäre Endpunkt (mRS 0-1 nach 90 d) wurde bei 62 % der rTNK-Patienten verglichen mit 58 % im rtPA-Arm beobachtet (RR 1,07; 95%CI 0,98 - 1,16). Somit wurde die vordefinierten Kriterien der Nicht-Unterlegenheit erreicht, die Überlegenheit jedoch nicht nachgewiesen. Auch bei den Sicherheitsendpunkten zeigten sich vergleichbare Ergebnisse (sICB 2 % vs. 2 %; Letalität 7 % vs. 5 %).

Diese Studiendaten werden bereits durch einigen Untersuchungen aus dem klinischen Routineeinsatz untermauert. In den USA hatte es im Verlauf der Corona-Pandemie die Empfehlung gegeben, wegen der einfacheren Applikationsform vermehrt TNK einzusetzen. Von der US-amerikanischen CERTAIN-Kollaboration (comparative effectiveness of routine Tenecteplase vs Alteplase in acute ischemic stroke) wurden die Sicherheitsdaten von 9.238 Patienten publiziert, die in der klinischen Routine entweder TNK (n = 1.925) oder ALT erhalten hatten¹⁰. Trotz ungünstigere Basisdaten (TNK-Patienten waren älter und hatten einen höheren NIHSS) erlitten TNK-Patienten signifikant seltener eine sICB (1,8 % vs. 3,6 %; $p < 0,001$), was nach Adjustierung für die unterschiedlichen Basisparameter mehr als eine Risikohalbierte bedeutete (adjOR 0,42; 95%CI 0,03 - 0,58; $p < 0,01$). Eine besondere Situation gab es in Neuseeland, wo 2020 ein national koordinierter Wechsel von ALT auf TNK erfolgt war, dann wegen des Liefermangels von TNK nach einem Jahr aber wieder auf ALT zurück gewechselt werden musste. So ergab sich Möglichkeit drei Zeiträume (1/2018-1/2020 mit rtPA; 2/2020-2/2021 mit TNK, und 03/2012-12/2022 mit rtPA) miteinander zu vergleichen. In den beiden rtPA-Phase erhielten 1.121 Patienten eine systemische Thrombolysetherapie und in der TNK-Phase 286. Mit TNK behandelte Patienten hatten eine signifikant bessere Chance auf ein besseres funktionelles Outcome (mRS-Shift: adjOR 1,43; 95%CI 1,11 - 1,85). Auch die Rate an Blutungskomplikationen v.a. sICB war unter TNK-Therapie signifikant niedriger (adjOR 0,29; 95%CI 0,09 - 0,95)¹¹.

Auch nach Sichtung dieser neuen Daten und nach der Zulassungserweiterung bleibt es nach Auffassung des DSG-Vorstandes bei der 2022 formulierten Empfehlung:

Tenecteplase (0,25mg/KG) kommt als Alternative zur systemischen Thrombolyse bei Schlaganfallpatienten im 4,5 Stunden Zeitfenster in Betracht, insbesondere wenn auch eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie geplant ist.

Diese Auffassung stimmt im Wesentlichen mit der aktuellen Stellungnahme der ESO zu diesem Thema überein, wobei dort für die Lysetherapie bei Großgefäßverschlüssen TNK bevorzugt empfohlen wird. Die oben dargestellten detaillierteren Subgruppendaten aus AcT waren beim Erstellungszeitpunkt jedoch noch nicht verfügbar¹².

Wegen der vereinfachten Anwendung – einmalige Bolusgabe über 5 bis 10 Sekunden – kann die Verwendung von TNK aber vor allem in drip&ship Situationen einen bedeutsamen logistischen Vorteil bieten: da die aktive Therapie vor der Sekundärverlegung abgeschlossen ist, und somit die Notwendigkeit einer notärztlichen Begleitung noch seltener gegeben ist als bei ALT. Für ausgewählte Betroffene erscheint es gerechtfertigt, nach Bolusgabe von TNK den Verlegungsprozess unter Begleitung durch geschultes Rettungsdienstpersonal durchzuführen. Ein weiterer kleiner Vorteil gegenüber ALT ist, dass die Dosis in Abhängigkeit des Körpergewichtes in 10kg-Schritten ermittelt wird, wodurch die Ermittlung des genauen Körpergewichtes weniger bedeutsam wird.

Auf der anderen Seite ist ein höherer Preis pro Lysetherapie zu erwarten. Auch weil ausschließlich 25mg Packungen verfügbar sein werden, so dass bei Patienten <100kg immer ein Rest verbleiben wird. Unter Verwendung unrabattierter Listenpreise ergibt sich z.B. für einen 75kg schweren Patienten ein Preisunterschied von 208,73€ (18% mehr als bei ALT-Anwendung). Dieser Unterschied wird durch die Möglichkeit den TNK-Rest unter Beachtung gültiger Hygienestandards bei 2 bis 8 Grad für bis zu 24 Stunden aufbewahren zu können, nicht wesentlich reduziert.

Die Zulassung von TNK zur Schlaganfalltherapie durch die EMA umfasst – ähnlich wie bei Alteplase – weiterhin eine Reihe von Kontraindikationen, die wenig evidenz-basiert sind. Dazu gehört z.B. der schwere Schlaganfall (NIHSS >25), Krampfanfall bei Einsetzen des Schlaganfalls, Patienten mit Vorgeschichte eines Schlaganfalls und begleitendem Diabetes, vorheriger Schlaganfall in den letzten 3 Monaten und einige mehr¹³. Diese Einschränkungen bleiben daher bei der Information und Aufklärung von Patienten zu berücksichtigen.

Es wird zudem klinische Indikationen geben, wo – zumindest zunächst – weiterhin eindeutig ALT zu bevorzugen ist, da hierzu bisher keine Daten für TNK vorliegen. Dazu gehört die intrathekale Gabe bei Patienten mit intraventrikulärer Blutung, die Rekanalisation von thrombosierten Venenkathetern und die systemische Thrombolysetherapie von Lungenembolien. Formal sei auch darauf hingewiesen, dass ALT eine Zulassung zur systemischen Thrombolysetherapie bei Schlaganfallpatienten ab 16 Jahren, TNK erst ab 18 Jahren hat.

Zusammenfassend stellt TNK insbesondere aufgrund der praktischen Vorteile als Bolusgabe gerade in Verbindung mit einer endovaskulären Therapie bei Großgefäßverschlüssen eine Bereicherung für die Rekanalisationsbehandlung des akuten Hirninfarktes dar. Da mit derselben Menge TNK ca. viermal so viele Behandlungen durchgeführt werden können wie mit ALT, trägt die Zulassungserweiterung zudem zur Entspannung des Lieferengpasses von Thrombolytika bei.



Prof. Dr. St. Schwab
1. Vorsitzender



Prof. Dr. D. Nabavi
2. Vorsitzender

Prof. Dr. W. Pfeilschifter
3. Vorsitzende

¹ AWMF Register Nummer 030-046 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-046>)

² Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;400:161-9

³ Bala F, Singh N, Buck B et al. Safety and Efficacy of Tenecteplase Compared With Alteplase in Patients With Large Vessel Occlusion Stroke: A Prespecified Secondary Analysis of the ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2023; 80(8):824-32. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.2094

⁴ Bala F, Almekhlafi M, Singh N et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in stroke patients with carotid tandem lesions: Results from the AcT trial. *Int J Stroke* 2023;17474930231205208. doi: 10.1177/17474930231205208

⁵ Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018; 378(17):1573-82. doi: 10.1056/NEJMoa1716405

⁶ Checkouri T, Gerschenfeld G, Seners P et al. Early Recanalization Among Patients Undergoing Bridging Therapy With Tenecteplase or Alteplase. *Stroke* 2023; 54(10):2491-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.042691

⁷ Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2023; 22(2):117-26. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00484-7

⁸ Albers GW, Campbell BC, Lansberg MG et al. A Phase III, prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of thrombolysis in imaging-eligible, late-window patients to assess the efficacy and safety of tenecteplase (TIMELESS): Rationale and design. *Int J Stroke* 2023; 18(2):237-41. doi: 10.1177/17474930221088400

⁹ Wang Y, Li S, Pan Y et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2023; 401(10377):645-54. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02600-9

¹⁰ Warach SJ, Ranta A, Kim J et al. Symptomatic Intracranial Hemorrhage With Tenecteplase vs Alteplase in Patients With Acute Ischemic Stroke: The Comparative Effectiveness of Routine Tenecteplase vs Alteplase in Acute Ischemic Stroke (CERTAIN) Collaboration. *JAMA Neurol* 2023; 80(7):732-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1449

¹¹ Ranta A, Tyson A, Lallu B et al. Tenecteplase real-world data: A three phase sequential comparison. *Eur Stroke J* 2023; 8(4):942-6. doi: 10.1177/23969873231187436

¹² Alamowitch S, Turc G, Palaodimou L, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2023;8:8-54.

¹³ Bzgl. der vollständigen Liste der Kontraindikationen und Warnhinweisen wird auf die Fachinformation verwiesen