29° CONGRESSO NAZIONALE SINV

Patologia vascolare e degenerativa cerebrale

STROKE E ACTILYSE: ANCORA PROBLEMI?

Dr Emanuele Puca

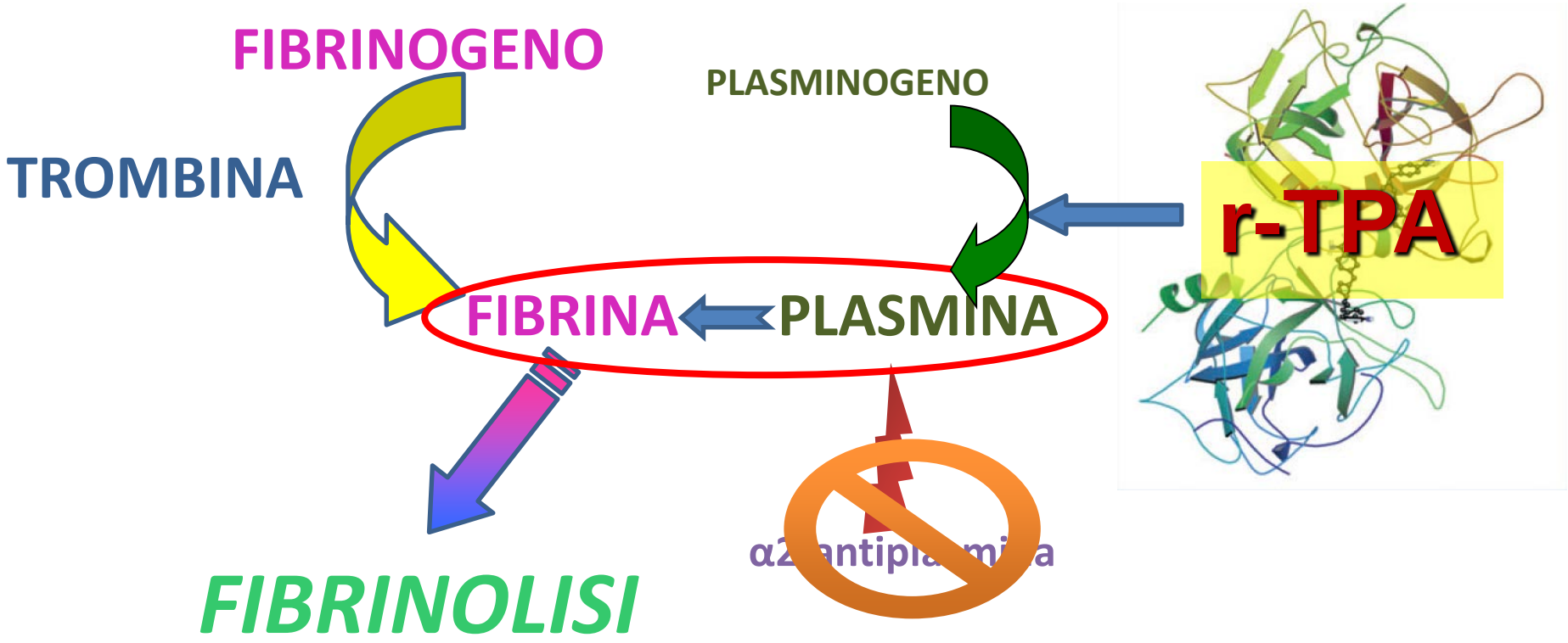
U.O.C. Neurologia/Stroke Unit

Ospedale Madonna del Soccorso - S. Benedetto del Tronto

FIBRINOLISI CON r-TPA

r-TPA (Attivatore Tissutale del Plasminogeno ricombinante), debole attivatore quando libero in soluzione, diventa un efficace attivatore quando è in prossimità del plasminogeno legato alla fibrina.

Emivita plasmatica: 5 min. Dopo 20 min. è presente nel plasma meno del 10% della quantità iniziale. Metabolizzato dal fegato.

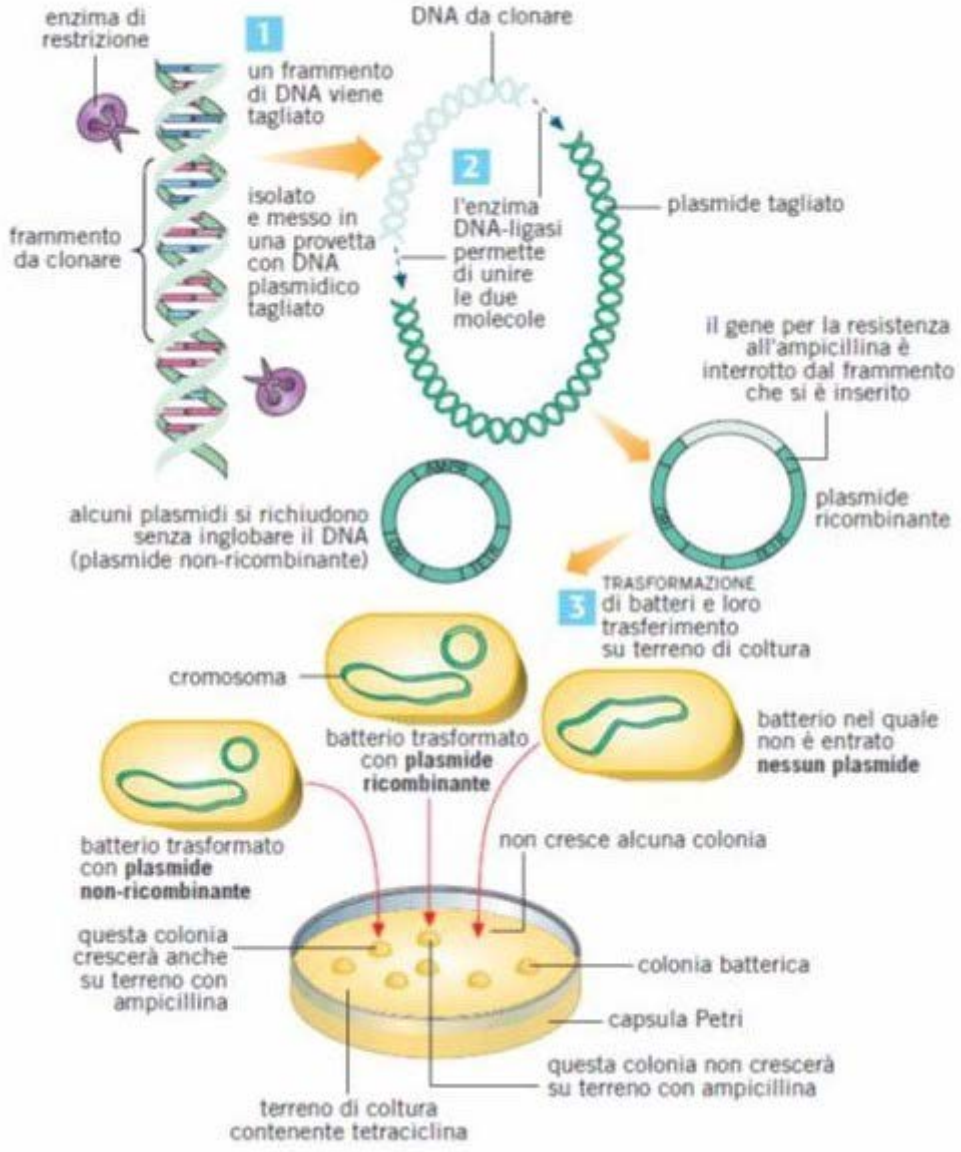


Dosaggio: 0,9 mg/kg: 10% in bolo (1 minuto) + 90% infusione e.v. in 1 ora

PRODUZIONE r-TPA: DNA RICOMBINANTE

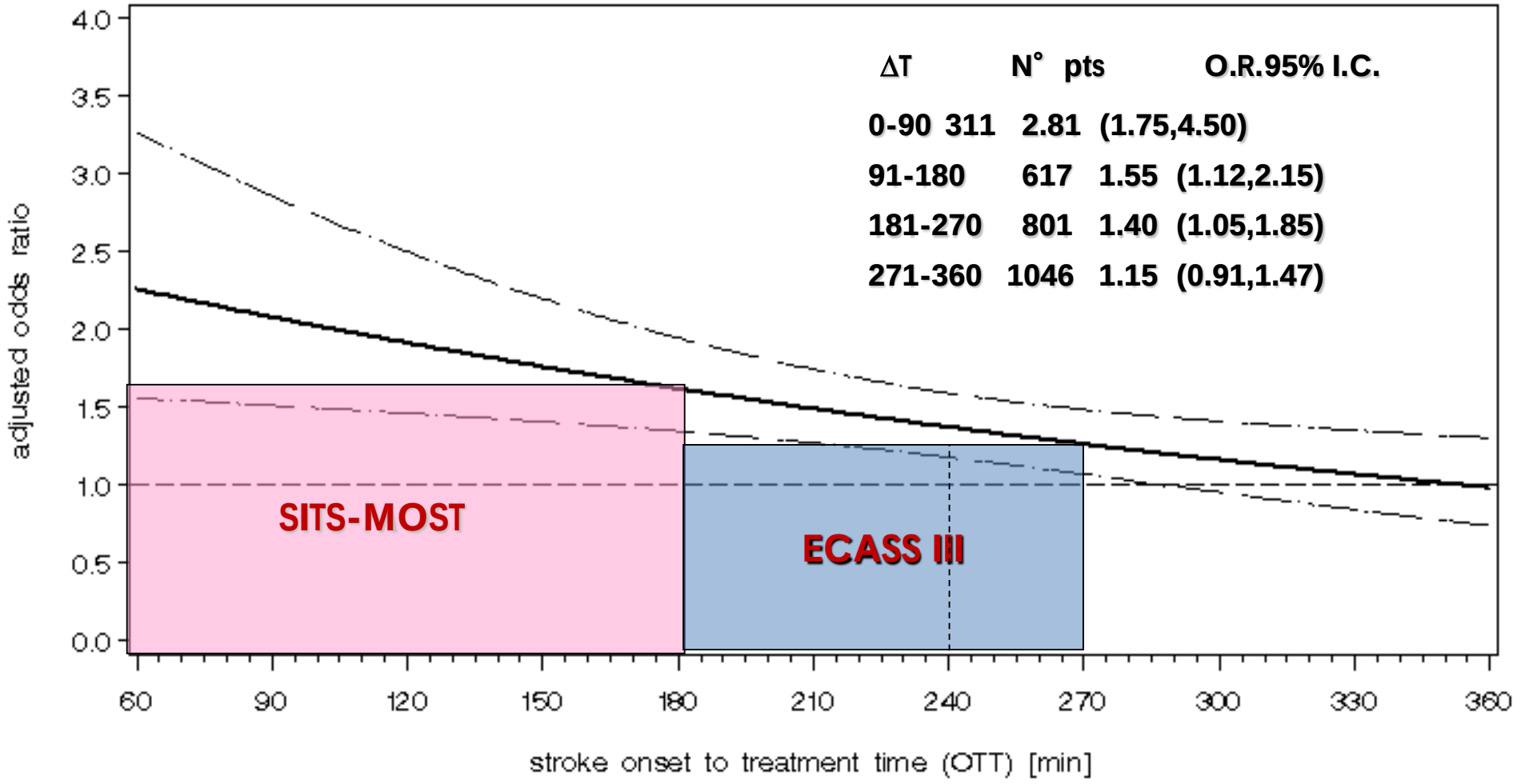
L'r-TPA è prodotto con la tecnica del DNA ricombinante utilizzando una specifica linea cellulare nel processo produttivo.

La complessità del processo produttivo è determinata dal tasso di crescita della specifica linea produttiva.

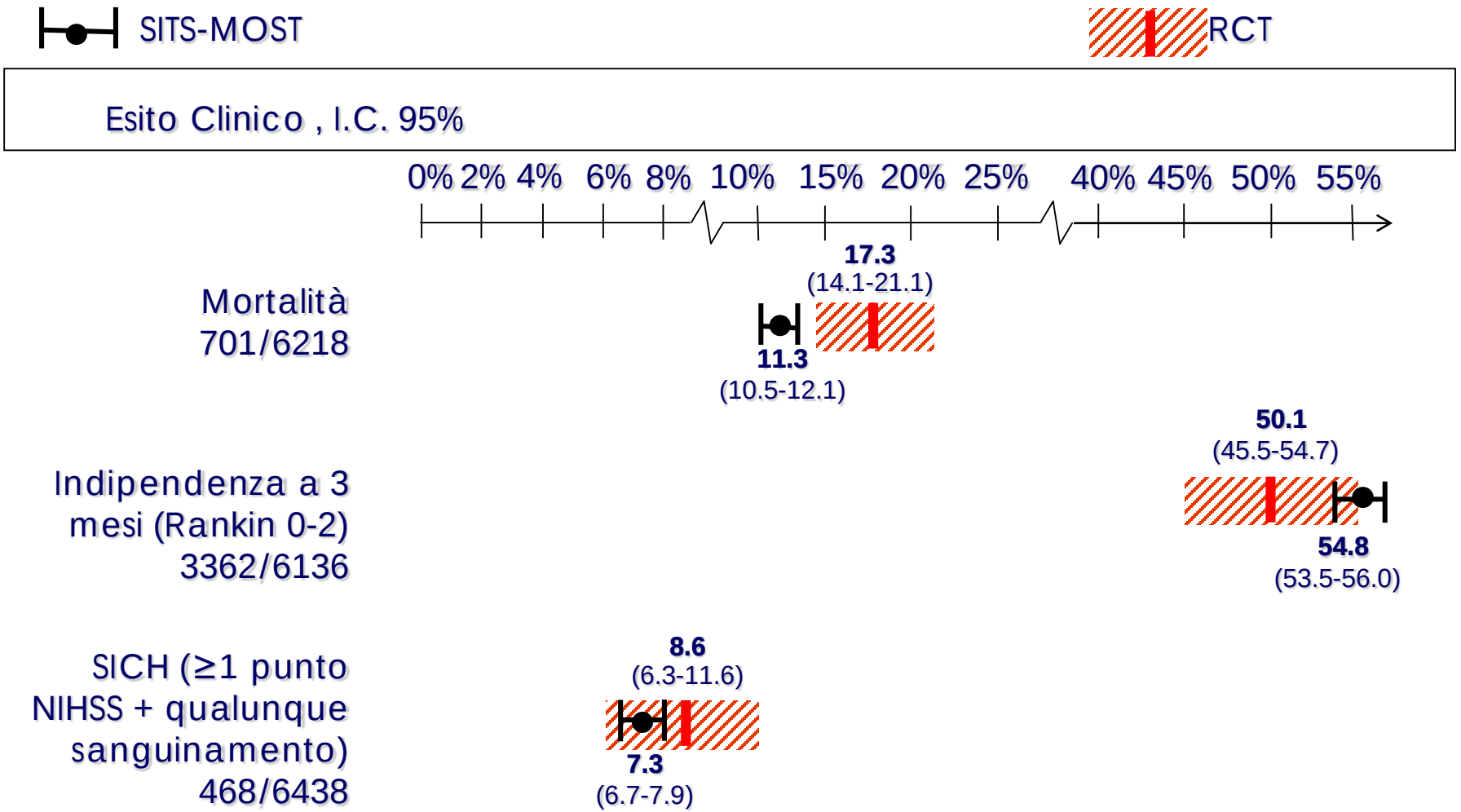


mRS 0,1, BI 95-100 and NIHSS 0,1 at Day 90 Adjusted odds ratio (95% CI) by stroke onset to treatment time, ITT population (N=2775)

Lancet 2004; 363: 768-74



SITS-MOST: esito clinico in confronto con i precedenti studi (percentuali e I.C. 95%)



Trattamenti 2017-2018-2019-2020

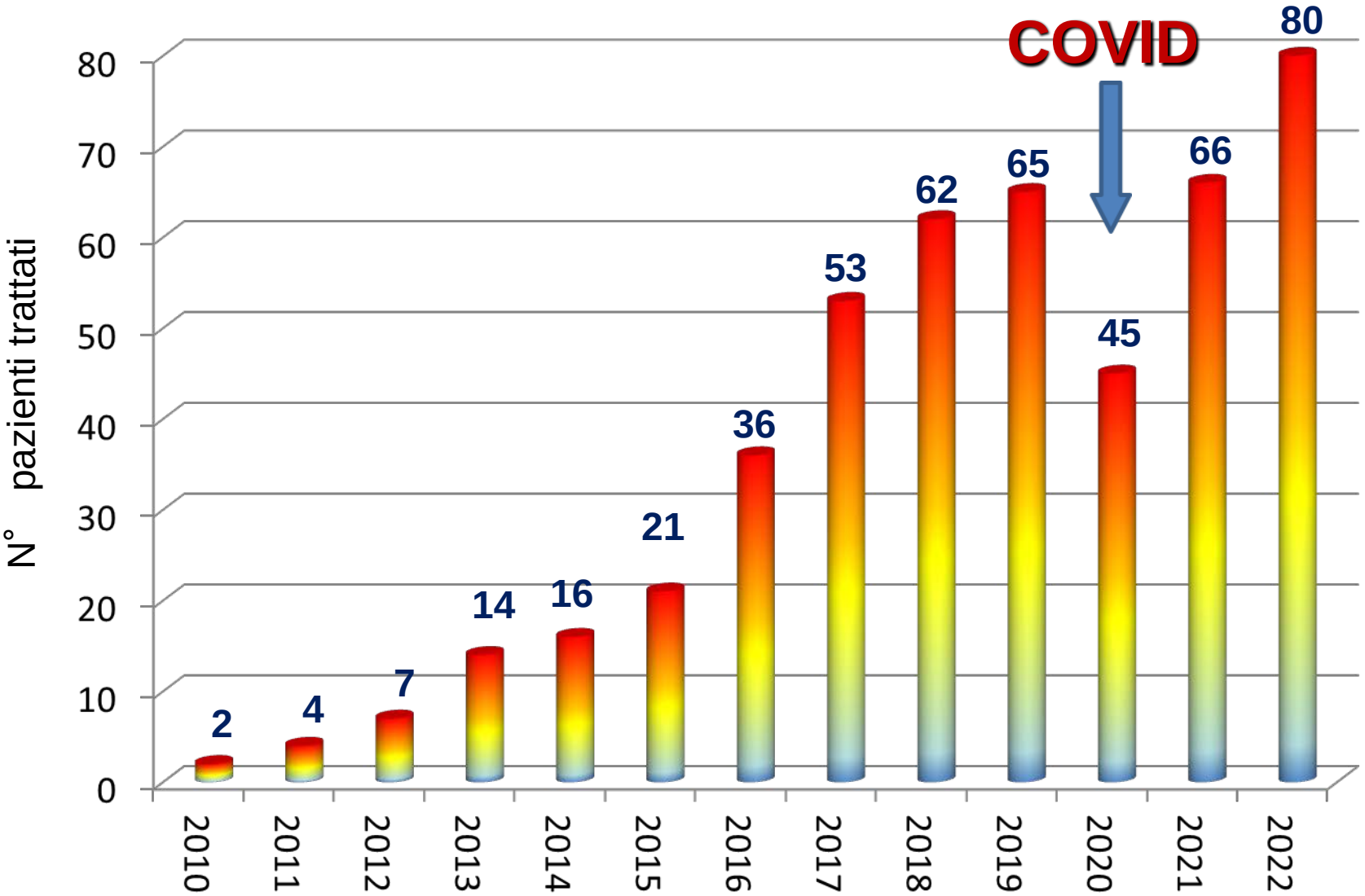
	Centri TIV	Centri TEV	Totale TIV	Totale TEV
Totale 2017	213	59	10493	2629
Totale 2018	220	63	12469	4343
Totale 2019	222	63	12167	4737
Totale 2020	223	66	11227	5340
Incremento relativo	+3.2%	+6.7%	+18.8%	+65,2%

Confronto Francia-Germania-Italia 2019

	FRANCE	GERMANY	ITALY
POPULATION			
Population in 2019	67 144 101	83 090 000	59 257 566
STROKE UNIT CARE			
Comprehensive stroke units	36	101	60
Primary stroke units	102	186	149
Total stroke units	138	287	209
Stroke units per million inhabitants	2.1	3.5	3.5
Acute stroke unit beds (monitored)	908	2 487	1 374*
Acute stroke unit beds (monitored) per million inhabitants	13.5	29.9	23.2*
INTRAVENOUS THROMBOLYSIS			
Total Intravenous thrombolysis	13 657	36 745	11948
Number per million inhabitants	203	442	202
MECHANICAL THROMBECTOMY			
Number of centres	42	124	60
Number of centres per million inhabitants	0.6	1.5	1.0
Number of interventionalists	137	475	240
Number of interventionalists per million inhabitants	2.0	5.7	4.0
Total Mechanical thrombectomies	6 961	16 135	4808
Number per million inhabitants	104	194	81

* Dato da rivedere

Stroke Unit S. Benedetto: paz sottoposti a Trombolisi e.v.



RIDOTTA DISPONIBILITA'

Boehringer Ingelheim

La situazione di ridotta disponibilità perdurerà per la restante parte del 2022 e si estenderà fino al 2024.
Molteplici le cause:

1. **Aumento dei pazienti eleggibili al trattamento fibrinolitico**
2. **Crescente invecchiamento della popolazione che si traduce in una maggiore incidenza di ictus ischemico**
3. **Produzione del farmaco esclusivamente in un unico impianto in Germania (Biberach)**
4. **Non è possibile accellerare il processo produttivo senza compromettere gli elevati standard qualitativi (tasso di crescita della specifica linea cellulare)**

FRONTEGGIARE LA CARENZA

Boehringer Ingelheim

Misure di mitigazione dell'attuale criticità proposte da Boheringer per garantire una maggiore disponibilità di farmaco rispetto a quanto previsto inizialmente.

Nell'immediato e nel breve termine:

- **Applicazione di diverse strategie produttive**
- **Modifiche del periodo di scadenza da 24 a 36 mesi (Metalyse)**
- **Utilizzo dei medicinali trombolitici solamente nelle indicazioni terapeutiche e nei dosaggi approvati**
- **Aumento della produzione di Alteplase 20 mg rispetto alla confezione da 50 mg al fine di limitare scarti di medicinale inutilizzato.**

Nel medio-lungo termine:

- **Apertura di altri 2 impianti di produzione nei prossimi 3 anni**
- **Sviluppo e registrazione di un nuovo dosaggio di Metalyse**

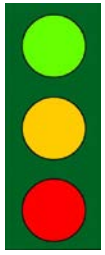
Sulla base del consumo dell'Alteplase nel 2020, Boheringer ha calcolato il gap tra il fabbisogno del farmaco e la propria capacità produttiva in circa l'8,5%.

Strategie per far fronte alla ridotta disponibilità di Alteplase:

- **Sospensione temporanea del dosaggio di 2 mg indicato nel trattamento trombolitico dell'occlusione dei cateteri venosi centrali (CVC), inclusi quelli utilizzati per emodialisi, per dare priorità alle indicazioni con maggior potenziale beneficio per i pazienti.**
- **Creazione di una Task Force globale e comunicazione con i contatti regionali / nazionali per minimizzare l'impatto sui pazienti, garantire un'assegnazione equa del farmaco disponibile.**

Segnalare la condizione della propria Stroke Unit utilizzando i colori del semaforo:

- **VERDE: scorta di Alteplase sufficiente per > 4 settimane**
- **GIALLO: scorta di Alteplase sufficiente per 2 - 4 settimane**
- **ROSSO: scorta di Alteplase sufficiente per < 2 settimane**



ALTRE OPZIONI ?

Utilizzo del dosaggio ridotto di rt-PA (Alteplase): 0,6 mg/Kg, 15% in bolo di un minuto e il restante in infusione di un' ora?

Raccomandazione 9.2
Grado Forte Contro

In pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'esordio dei sintomi, la trombolisi con r-tPA e.v. a dosi diverse da quella standard di 0,9 mg/kg, non è raccomandata.

GRAZIE