

Eficacia y seguridad del tenecteplase en el tratamiento del ACV isquémico agudo

Safety and efficacy of tenecteplase in acute ischemia stroke a narrative review

Javier Francisco Torres Zafra (1), Germán Enrique Pérez Romero (2)

RESUMEN

El alteplase es el único fibrinolítico actualmente autorizado en Colombia para el tratamiento del ACV isquémico agudo. El tenecteplase constituye una nueva alternativa de tratamiento en esta enfermedad al ofrecer mejor perfil farmacológico, mayor eficacia con mejores desenlaces mayores, porcentajes de recanalización, y con seguridad similar a la del alteplase. La posibilidad de desabastecimiento temporal de alteplase con disponibilidad de tenecteplase en Colombia abre la posibilidad de su uso en ACV isquémico agudo.

PALABRAS CLAVE: infarto cerebral, trombosis, terapia trombolítica, trombectomía, hemorragia cerebral (DeCS)

SUMMARY

Alteplase is the only one fibrinolytic currently authorized in Colombia for the treatment of acute ischemic stroke. Tenecteplase constitutes a new treatment alternative in this disease by offering a better pharmacological profile, greater efficacy with better outcomes: like higher recanalization percentages and with similar safety profile. The possibility of a temporary shortage of alteplase with availability of tenecteplase in Colombia opens the possibility of its use in acute ischemic stroke.

KEYWORDS: stroke, ischemic stroke, thrombolytic therapy, intravenous thrombolysis, intracranial hemorrhage (MeSH) .

INTRODUCCIÓN

Con motivo del anuncio de la casa farmacéutica productora en Colombia de un próximo y transitorio desabastecimiento de su producto Actilyse® (alteplase, ALT), el Comité Temático de Enfermedad Cerebrovascular de la Asociación Colombiana de Neurología (ACN) investigó la evidencia actual del uso de tenecteplase (TNK) en el manejo del ataque cerebrovascular isquémico agudo (ACVi). Actualmente en el país solo está aprobado ALT como fibrinolítico en el tratamiento del ACVi. El TNK se utiliza en protocolos de trombólisis sistémica en infarto agudo de miocardio- IAM (1), en Colombia está aprobado para tal

indicación mas no para ACVi (http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/15661419_2018049758.pdf).

Ante esta coyuntura, se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe alguna diferencia en los desenlaces de eficacia y seguridad entre el uso de TNK intravenoso y ALT intravenoso en pacientes con ACV isquémico agudo? Se realizó una búsqueda en NCBI/NLM PubMed con los términos MESH “tenecteplase”, “stroke”, “treatment”, “therapy”, “therapeutics”, “ischemic stroke”, “ischemia”. Se encontraron 149 artículos y se revisaron títulos y resúmenes de cada uno de ellos. Se incluyeron en la revisión los estudios de ACV isquémico agudo en adultos (mayores de

(1) Neurólogo. Fundación Clínica Shaio. Bogotá

(2) Neurología - Medicina Interna - Profesor Titular - Tenencia de Cátedra. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia - Bogotá

18 años), que utilizaron ALT como agente fibrinolítico intravenoso, los que utilizaron TNK a dosis de 0,1 a 0,5 mg/Kg intravenoso. Asimismo, los estudios que comparaban TNK intravenoso con ALT a dosis de 0,9 mg/Kg intravenoso y se excluyeron aquellos estudios de TNK intraarterial, lo cual redujo los artículos a un total de 30. Con este material se realizó una revisión narrativa cuyos resultados se consignan a continuación

FARMACOLOGÍA

El TNK es un fibrinolítico modificado genéticamente de ALT con una especificidad por la fibrina 14 veces mayor, 60 veces más resistente al inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) y una vida media de 18 minutos o 6 veces mayor comparada con ALT (2). El ALT produce hipofibrinogenemia significativa ($p=0,002$) que persiste hasta por 24 horas, prolongación en el tiempo de protrombina ($p=0,011$), hipoplasmogenemia ($p=0,001$) y reducción del factor V ($p=0,002$) entre 3 y 12 horas después de su administración; mientras que TNK ocasiona hipoplasmogenemia menor ($p=0,029$). El TNK consume menos plasminógeno ($p<0,001$) y menos fibrinógeno ($p=0,002$). Esta mayor disrupción en el sistema fibrinolítico por parte del ALT a 0,9 mg/Kg comparado con la dosis de 0,25 mg/Kg de TNK explica la tendencia de menores índices de hemorragia intracraniana en el estudio ATTEST (3).

Estudios primarios

En un estudio piloto inicial de dosis escalonada de 0,1 a 0,5 mg/Kg de TNK, la dosis de 0,5 mg/Kg se suspendió prematuramente después de que dos de 13 pacientes tuvieran hemorragia intracraniana sintomática (sICH). Las dosis de 0,1, 0,2, 0,4 mg/Kg de TNK, con 25 pacientes cada una, no presentaron diferencias significativas en desenlaces a los 90 días con relación a la eficacia, no hubo sICH y 2 (8%), 8 (32%), y 7 (28%) tuvieron hemorragia intracranial asintomática por lo que se concluyó que TNK es seguro en el tratamiento del ACV isquémico agudo (4).

Este mismo grupo en un estudio fase IIB/III, suspendido prematuramente por enrolamiento lento de pacientes, descartó de su análisis la dosis de 0,4 mg/Kg de TNK, dado que se presentó un significativo aumento de sICH con relación a la dosis de 0,1 mg/Kg de TNK y propuso un nuevo nivel de dosis de TNK de 0,25 mg/Kg (5).

En un estudio fase IIB Parsons y colaboradores estudiaron de 75 pacientes divididos en tres grupos tratados con ALT 0,9 mg/Kg, TNK 0,1 mg/Kg y 0,25 mg/Kg, elegidos de acuerdo con CTP (perfusión por tomografía computarizada) en los cuales el área de penumbra debía ser 20% superior al core. Las dos dosis de TNK tuvieron

mayor reperfusión ($p=0,004$) y mejoría clínica ($p<0,001$) que el ALT. No hubo diferencia significativa entre los distintos grupos con relación a hemorragia intracranial u otros eventos adversos serios. En este estudio la dosis de 0,25 mg/Kg fue superior a la de 0,1 mg/Kg y a la de ALT en todos los desenlaces de eficacia (6).

En otro estudio fase II llevado a cabo en Escocia (ATTEST) (7), se estudiaron 104 pacientes comparando TNK en dosis de 0,25 mg/Kg y máxima 25 mg contra ALT 0,9 mg/Kg máximo 90 mg, sin selección por imágenes avanzadas y con análisis por protocolo con ventana terapéutica de 4,5 horas. Las imágenes practicadas incluyeron CT cerebral, CTP y CTA (angiografía por tomografía computarizada) y CT cerebral con CTA 24 a 48 horas post trombólisis. Se analizaron en total 71 pacientes (35 con TNK y 36 con ALT) sin hallar diferencias significativas entre los grupos para el desenlace primario de porcentaje de penumbra salvada (68% [SD 28] para el grupo de TNK vs 68% [SD 23] para el grupo de ALT; diferencia media 1,3% [IC95% 9,6 a 12,1]; $p=0,81$). No hubo tampoco diferencia significativa en sICH o cualquier evento hemorrágico intracerebral entre los dos grupos.

En el estudio NOR-TEST (8) fase III se comparó el TNK a una dosis de 0,4 mg/Kg de TNK con ALT 0,9 mg/Kg. Se tomó como ventana terapéutica las 4,5 horas y el análisis fue tanto por intención de tratar como por protocolo. Se analizaron 1100 pacientes, 549 con TNK y 551 con ALT, el NIHSS promedio fue de 4; hasta 18% de los casos fueron isquemia cerebral transitoria o no tuvieron ACV en el grupo de TNK y en el grupo de ALT fueron hasta 18%. El desenlace primario con escala modificada de Rankin (mRS) 0-1 se alcanzó en 354 (64%) con TNK y en 345 (63%) con ALT (OR:1,08, IC₉₅%, 0,84-1,38; $p=0,52$). Los resultados favorables fueron similares en ambos grupos con mortalidad de 5% y eventos adversos en 26% en cada uno de ellos. Un brazo de NOR-TEST analizó el subgrupo de 3 a 4,5 horas sin encontrar diferencias significativas en buenos desenlaces a los 90 días (9). Un análisis post hoc de este mismo estudio tomó pacientes con ACV moderado (NIHSS 6-14) y ACV severo (NIHSS ≥ 15), sin encontrar diferencias entre ambos tipos de ACV tanto en el grupo de TNK como en ALT. Sin embargo, en el grupo de ACV severo hubo mayor mortalidad global a los 90 días con TNK (10 [26,3%] versus 4 [9,1%]; $p=0,045$) (10). El alto número de paciente con ACV menor y el porcentaje elevado de pacientes que solo tenían isquemia cerebral transitoria o presentaban solo síntomas sugestivos de ACV han constituido la mayor crítica a este estudio.

Otro estudio comparó el uso de TNK versus ALT en pacientes con ACV agudo y obstrucción proximal antes de ser sometidos a trombectomía, este estudio denominado EXTEND-TNK en Australia (11), previo a la trombecto-

mía, TNK tuvo una reperfusión mayor a 50% en 22% versus 10% alcanzado con el ALT (diferencia de 12; IC₉₅%: 2 a 21; razón de incidencia 2,2; IC₉₅% 1,1 - 4,4; p = 0,002). La sICH sucedió en el 1% de ambos grupos.

Por otra parte, el grupo de EXTEND - TNK planteó un protocolo (12) para comparar la dosis previa a trombectomía de TNK (0,25 vs 0,4 mg/Kg) en pacientes con ACV isquémico agudo y obstrucción proximal (ACI, M1, M2 o arteria basilar) sin excluir aquellos pacientes con un core mayor a 70 ml basados en el estudio HERMES (13).

En la segunda parte del estudio EXTEND-TNK (14) se comparó la dosis de TNK 0,25 vs 0,4 mg/Kg antes de la trombectomía sin hallar diferencias significativas en la reperfusión. La hemorragia intracraaneana sucedió en 7 pacientes del grupo de 0,4 mg/Kg pero 4 de ellos fue por ruptura durante el procedimiento endovascular y 2 pacientes sangraron con la dosis de 0,25 mg/Kg (RR 3,50 [IC₉₅% 0,74-16,62]; p = 0,12).

METAANÁLISIS

Varios grupos han sintetizados los datos de los estudios ya referidos mediante diversos metaanálisis y sus resultados indican: (1) excelente desenlace con puntuación de 0-1 en la escala modificada de Rankin (mRS) a los 90 días, (2) buen desenlace con mRS de 0-2 a los 90 días, (3) mejoría neurológica temprana con disminución igual o mayor a cuatro puntos en la escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), (4) mejoría neurológica temprana mayor con disminución en la NIHSS igual o mayor a 8 puntos, (5) igual o menor tasa de hemorragia intracraaneana sintomática según los criterios de ECASS 2 (European Cooperative Acute Stroke Study) y SITS MOTS (Safe Implementation of Treatment in Stroke - Monitoring Study) y (6) mortalidad comparable a 90 días.

Huang X, 2016 (15) en un metaanálisis de paciente individuales realizado en conjunto con los grupos de Australia, Escocia y Estados Unidos que incluyó estudios fase II (Haley EC (4), Parsons M (6) y ATTEST (7)) con 291 pacientes estudiaron 3 dosis de TNK (0,1 mg/Kg, 0,25 mg/Kg, 0,4 mg/Kg) y de ALT a 0,9 mg/Kg. No hallaron diferencias significativas entre los dos trombolíticos en eficacia y seguridad. Sin embargo, la dosis de 0,25 mg/Kg obtuvo las mayores probabilidades de mejoría temprana (OR [IC₉₅%] 3,3 [1,5-7,2], p =0,093), excelente pronóstico funcional mRS0-1 a los 90 días (OR [IC₉₅%] 1,9 [0,8- 4,4], p =0,28), un probabilidad reducida de sICH (OR [IC₉₅%] 0,6 [0,2-1,8], p =0,43) comparada con ALT. Solo 19 pacientes fueron estudiados con dosis de 0,4 mg/Kg de TNK por el cierre temprano en el grupo de Haley EC con una probabilidad mayor de sICH comparado con ALT (OR [IC₉₅%] 6,2 [0,7- 56,3]).

Thelengana A, 2019 (16) en una revisión sistemática y metaanálisis utilizó los tres estudios anteriores de metaanálisis y adicionó los resultados del estudio NOR-TEST (8). Se analizaron en total 1334 pacientes y se concluyó que TNK tiene igual (o mejor) eficacia que ALT en el tratamiento del ACV isquémico agudo. En el análisis de sensibilidad si se excluyen los datos del estudio NOR-TEST, el riesgo relativo para la mejoría neurológica temprana aumenta significativamente de 1,56 [1,00- 2,43] p = (0,05) a 1,93 [1,32- 2,81] (p = 0,0006). No hubo diferencia significativa entre TNK y ALT en el desenlace excelente a los 90 días (mRS 0-1), buen desenlace a los 90 días (mRS 0-2), cualquier hemorragia intracerebral, o sICH o mortalidad a los 90 días. Estos autores recomendaron la necesidad de estudios de costo-efectividad entre TNK y ALT, y entre TNK y la trombectomía mecánica.

Kheiri B, 2018 (17) incluyó en un nuevo metaanálisis los pacientes con obstrucción proximal (EXTEND-IA) y obtuvo los siguientes resultados: primero, existió un incremento significativo en la recanalización completa en el territorio vascular ocluido en los pacientes tratados con TNK (30% vs 15%; OR 2,01; IC₉₅% 1,04-3,87; p = 0,04; I² = 0%); segundo, se observó un incremento significativo en la mejoría neurológica temprana (mayor a 4 puntos en NIHSS) en pacientes con TNK comparados con el grupo de ALT (45% vs 41%; OR 1,43, IC95% 1,01-2,03; p = 0,05; I² = 34%); tercero, no aumentó el riesgo de sICH ni de mortalidad con el uso de TNK comparado con ALT y cuarto, la dosis de 0,25 mg/Kg de TNK demostró ser la más eficaz en recanalización y mejoría neurológica temprana así como la más segura.

En Colombia no hay experiencia publicada sobre TNK en ACV isquémico agudo. En un estudio en la ciudad de Warangal en el sur de la India Owais, 2018 (18) publicó buenos resultados con el uso de TNK a 0,2 mg/Kg dosis máxima 20 mg. En países de ingreso bajo como Nepal se ha exhortado el uso del TNK en lugar de ALT por fácil aplicación, eficacia, seguridad y menor costo (19).

CONCLUSIONES

Aunque los estudios adecuados (directos) para comparar el uso de TNK vs ALT en el ACV se hallan en curso; es posible concluir con base en la información disponible y aquí revisada que el uso de TNK 0,25 mg/kg en aplicación única en bolo es tan segura y eficaz como la aplicación en bolo (10%) y durante una hora de 0,9 mg/kg en los pacientes con ACV isquémico agudo. Esta revisión sugiere que hay una mayor probabilidad de rápida respuesta y mayor mejoría con el uso de TNK (es decir un mayor número de paciente con mRS entre 0-1 y entre 0-2). También se puede concluir que su uso no comporta mayores tasas de sangrado

intracerebral, ni de muerte atribuible al procedimiento en los siguientes 90 días.

Se puede decir entonces que el uso de TNK es tan seguro y eficaz como el de ALT en el tratamiento del ACVi. En la circunstancia actual de temporal desabastecimiento se puede utilizar el TNK cuando no se disponga de ALT sin que el paciente que ACVi experimente mayor riesgo de sangrado intracerebral ni de muerte a los 90 días, y por el contrario con una tendencia a más rápida y amplia mejoría en la condición neurológica. El uso en bolos podría incluso favorecer el rápido y seguro procedimiento en tiempo de pandemia por COVID-19 (al limitar en el tiempo la aplicación y evaluación postprocedimiento del paciente).

En su más reciente reciente actualización la guía de la ASA y la AHA, para el tratamiento del ACVi agudo, respaldada por la Sociedad Americana de Cuidado Neurocrítico y por Sociedad Americana de Urgencias; recomienda la dosis de 0,4 mg/kg para ACV menor y moderado y 0,25 mg/kg para oclusión de gran vaso (20) (Como lo indica el DR Vicini en comunicación personal). Se recomienda que la ACN y las asociaciones de pacientes, soliciten al Invima la autorización para utilizar TNK en el tratamiento de ACVi, incluso como protocolo compasivo, para una afección con tanta carga de enfermedad en el sistema de salud colombiano.

A continuación, se insertan las “Opiniones de Expertos” en enfermedad cerebrovascular sobre el posible uso de TNK en el tratamiento de ACVi con TNK mediante la siguiente pregunta:

Do you have any experience with tenecteplase in patients with stroke and Covid 19?

Alteplase is not available at the moment in Colombia and we want to know your advice in this topic. (¿Tiene usted experiencia alguna con tenecteplase en pacientes con ACV y Covid-19? En Colombia no se dispone temporalmente de alteplase, deseamos conocer su recomendación al respecto)

Las respuestas al momento de redactar este informe fueron:

1. None but it should be quite similar. Good luck to you! If you have no access to alteplase I would think it would be the right choice.

Lee H. Schwamm, MD

2. We've used both frequently over the past 2 years and found the efficacy and safety of both the agents near similar. In fact nowadays, in most of the patients we are using tenecteplase because of its convenience in admis-

nistration and then shifting to cath lab for mechanical thrombectomy, if in case, it's a LVO.

Dr. Ajay Panwar, MD

3. We've been very fortunate in Australia and spared the worst of COVID-19 so far - I've not had a stroke patient with the virus yet. There's no reason to suspect COVID-19 would cause alteplase vs tenecteplase to behave differently, although the virus seems to generate a prothrombotic state. Our plan was to use more tenecteplase for stroke due to the single bolus simplicity at a time when logistics are more complicated due to PPE etc but Boehringer supplies seem to be constrained so we are persisting with our usual mixed use of alteplase and tenecteplase for stroke. If you can access tenecteplase but not alteplase I'd have no hesitation in using TNK for stroke at the 0.25mg/kg dose.

Bruce Campbell

4. I myself do not have any personal experience with tenecteplase in patients with stroke and COVID-19. Based on the general molecular and biologic similarity of the two plasminogen activator agents, on physiologic grounds I would think that it would be an effective option when alteplase is not available, as you report is now the case in Colombia. In case you have not already done so, I will hereby forward your query to colleagues who are experts with more direct tenecteplase experience than I: Bruce Campbell, MD (EXTEND-IA TNK Trial), Keith Muir, MD (ATTEST Trial) and Bijoy Menon, MD (Act Trial). They may be able to provide you with additional information.

Jeffrey Saver

5. Our experience with thrombolysis in Covid-19 patients is limited to a few cases where stroke was the main presentation and Covid was diagnosed later. I understand from colleagues in London that they have seen nothing very different so far about stroke presentation or treatment in these patients. Tenecteplase in general appears generally similar in efficacy and safety to alteplase, at least when given as 0.25mg/kg (to a maximum dose of 25mg); however, we are currently only half way through the ATTEST-2 trial which we are undertaking to compare against standard dose alteplase, and the pandemic has caused the suspension of recruitment, so it will be quite a number of months before we have data to support this impression. The higher dose used in NOR-TEST was no more effective in large artery occlusive stroke in

the EXTEND-IA TNK-2 trial, and the population in NOR-TEST was very unusual in very low severity cases and a high proportion of mimics, so I personally do not feel that there are good quality data on the 0.4mg/kg dose that would support the safety of this dose for general use. I hope this is of some help in your situation and that you are not too badly affected at this stage by the pandemic.

Keith W Muir

6. Yo no he tratado con fibrinolíticos a pacientes con COVID-19 e infarto cerebral agudo. Sin embargo, no esperaría una respuesta diferente. Si no se dispone de alteplase para el manejo de infarto cerebral agudo en Colombia, creo que hay información suficiente para el uso de tenecteplase en su lugar. Coincidencialmente, hace dos semanas realicé una revisión práctica del tema para nuestro de grupo de ACV en Salford Royal NHS Foundation Trust. La evidencia es clara en que tenecteplase 0,25 mg/kg (dosis máxima de 25 mg) no es inferior a alteplase en cuanto a eficacia en fibrinolisis de infarto cerebral agudo. Igualmente, el costo es probablemente inferior, no solo por costos directos del medicamento

sino por la prevención de trombolisis mecánica en pacientes con oclusión de gran vaso. Esto ha sido incluido en las guías de manejo temprano de infarto cerebral de la American Heart-American Stroke Association 20. Adicionalmente, tenecteplase es tan seguro como alteplase en el riesgo de hemorragia post-reperfusión y edema orolingual. Alteplase fue aprobado en febrero 1996 para uso en infarto cerebral agudo basados en un estudio con 624 pacientes; tenecteplase ha sido investigado en 1585 pacientes dentro de 5 estudios aleatorizados controlados y, como dije, claramente demostrando su no inferioridad e igual perfil de seguridad. Esto sin mencionar la enorme conveniencia de administración. No encuentro razones para no emplear tenecteplase en infarto cerebral agudo en ausencia de alteplase.

Javier Vicini-Parra, MD

Conflictos de interés

JFTZ ha recibido por parte de Boehringer Ingelheim patrocinios y honorarios como conferenciante en el tema tratamiento agudo del ACV y su producto Actilyse.

GEPR ha recibido patrocinios y honorarios de Boehringer Ingelheim

REFERENCIAS

1. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:1229-45.
2. Behrouz R. Intravenous tenecteplase in acute ischemic stroke: an updated review. *J Neurol*. 2014;261:1069-72.
3. Huang X, Moreton FC, Kalladka D, Cheripelli BK, MacIsaac R, Tait C. Coagulation and Fibrinolytic Activity of Tenecteplase and Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46:3543-46.
4. Haley EC, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM, the TNK Stroke Investigators*. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:607-12.
5. Haley EC, Thompson JLP, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010;41:707-11.
6. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 1099-107.
7. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 2015;14:368-76.
8. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Ronnnig OM et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:781-88.
9. Ronnnig OM, Logallo N, Thommessen B, Tobro H, Novotny V, Kvistad CE et al. Tenecteplase versus alteplase between 3 and 4.5 hours in low National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. 2019;50:498-00.
10. Kvistad CE, Novotny V, Kurz MW, Ronnnig OM, Thommessen B, Carlsson M et al. Safety and outcomes of tenecteplase in moderate and severe ischemic stroke results from NOR-TEST. *Stroke*. 2019;50:1279-81.
11. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018;378:1573-82.
12. Campbell BCV, Mitchel PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Yan B et al. Determining the optimal dose of tenecteplase before endovascular therapy for ischemic stroke (EXTEND-IA TNK Part 2): A multicenter, randomized, controlled study. *Int J Stroke* 2019; 1747493019879652.
13. Campbell BCV, Majoie BLM, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G et al. Penumbral imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2019;18:46-55.
14. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large

- vessel occlusion ischemic stroke. The EXTEND-IA TNK Part 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:1257-65.
- 15. Huang X, MacIsaac R, Thompson JLP, Levin B, Buchsbaum R, Haley EC et al. Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: An individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J of Stroke*. 2016;11(5):534-43.
 - 16. Thelengana A, Radhakrishnan DM, Prasad M, Kumar A, Prasad K. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg*. 2019;119:359-67.
 - 17. Kheiri B, Osman M, Abdala A, Haykal T, Ahmed S, Hassan M et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute Ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolytic Ther*. 2018;46:440-50.
 - 18. Owais M, Panwar A, Valupadas C, Veeramalla M. Acute ischemic stroke thrombolysis with tenecteplase: an institutional experience from South India. *Ann Afr Med*. 2018;17(2):90-93.
 - 19. Nepal G, Kharel G, Ahamad ST, Basnet B. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischemic stroke in a low-income country-Nepal: Cost, efficacy, and safety. *Cureus*. DOI: 10.7759/cureus.2178
 - 20. Powers WF, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50: e344-e418. DOI: 10.1161/STR.000000000000211.)