

Tenektepláza v liečbe ischemickej NCMP

doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO

Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Ischemické náhle cievne mozgové príhody (iNCMP) sú časté a vážne ochorenia. Včasné obnovenie mozgovej perfúzie je kľúčové pre zlepšenie stavu pacientov a zníženie ekonomických dopadov. Tri desaťročia bola liečba alteplázou, často kombinovaná s endovaskulárnou liečbou, jediným etablovaným postupom. Tenektepláza, novšia generácia fibrinolytickej liečby, je podľa odporúčaní ESO z roku 2023 vhodnou alternatívou k altepláze, najmä ak sa liečba začne do 4,5 hodiny od vzniku príhody. Tenektepláza má v porovnaní s alteplázou vyššiu špecifickosť pre fibrín, nižšiu väzbu na PAI-1 a dlhší plazmatický polčas, čo umožňuje jednorazové bolusové podanie. Klinické štúdie preukázali, že tenektepláza 0,25 mg/kg je rovnako účinná a bezpečná ako altepláza, dosahuje priaznivejšie výsledky v rekanalizácii a klinickom zlepšení bez zvýšeného rizika krvácania. Metaanalýzy ukázali, že tenektepláza zlepšuje rekanalizáciu a klinické výsledky pri nižšom riziku krvácania. Tenektepláza je vhodnou alternatívou pre liečbu iNCMP, najmä do 4,5 hodiny od vzniku príznakov. Výhodou je jednoduché jednorazové podanie, ktoré uľahčuje nemocničný manažment a zlepšuje logistiku transportu do špecializovaných centier.

Kľúčová slova: trombolýza, ischemická CMP, tenektepláza, altepláza, reperfúzia, trombektómia.

Tenecteplase in ischemic stroke treatment

Ischemic stroke is a common and serious condition. Timely restoration of cerebral perfusion is crucial for improving patient outcomes and reducing economic impacts. For three decades, alteplase has been the only established pharmacological treatment, often combined with endovascular therapy. Tenecteplase, a newer generation of fibrinolytic therapy, is recommended by the ESO 2023 guidelines as a suitable alternative to alteplase, particularly if treatment is initiated within 4.5 hours of symptom onset. Tenecteplase offers higher fibrin specificity, lower binding to PAI-1, and a longer plasma half-life compared to alteplase, allowing for single bolus administration. Clinical studies have shown that tenecteplase 0.25 mg/kg achieves better recanalization and clinical improvement without increased risk of bleeding. It is equally effective and safe as alteplase, with meta-analyses indicating improved recanalization and clinical outcomes at a lower risk of bleeding. Tenecteplase is a suitable alternative for treating iNCMP, especially within 4.5 hours of symptom onset. Its single bolus administration simplifies hospital management and improves the logistics of transporting patients to specialized centers.

Key words: thrombolysis, ischemic stroke, tenecteplase, alteplase, reperfusion, thrombectomy.

Ischemické náhle cievne mozgové príhody (iNCMP) patria medzi časté ochorenia s vážnymi následkami pre pacientov, ich rodiny, ako aj celú spoločnosť. Včasné obnovenie

mzgovej perfúzie je kľúčovým prvkom manažmentu iNCMP a má preukázaný potenciál zlepšiť výsledný stav pacientov, čím zároveň znižuje následky a nepriaznivý ekonomický

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):441-444

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.066>

Článok prijat redakci: 10. 7. 2024

Článok prijat k publikaci: 3. 10. 2024

doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO

vladimir.nosal@uniba.sk

dopad. Vnútrožilová liečba alteplázou bola tri desaťročia jediným dobre etablovaným farmakologickým reperfúznym postupom pri liečbe iNCMP. U pacientov s potvrdenou oklúziou veľkej či stredne veľkej mozgovej tepny sa farmakologická liečba často kombinuje s endovaskulárnou liečbou. Pacienti primárnych centier, u ktorých bola indikovaná takáto kombinovaná liečba, boli po začatí liečby alteplázou transportovaní do centier pre endovaskulárnu liečbu, pričom vnútrožilová liečba sa často podávala aj počas transportu. Takýto manažment so sebou niesol riziká komplikácií spojených s trombolýzou.

Tenektepláza predstavuje novšiu generáciu fibrinolytickej liečby, ktorá je podľa posledných odporúčaní Európskej organizácie pre cievne mozgové príhody (ESO) z roku 2023 vhodnou alternatívou k altepláze. Tieto odporúčania platia pre pacientov s ischemickou mozgovou príhodou (iNCMP) vrátane tých s uzáverom veľkej mozgovej tepny, ak sa liečba začne do 4,5 hodiny od vzniku príhody. Podobné odporúčania boli vydané aj v Národnej klinickej smernici pre liečbu mŕtvice v Spojenom kráľovstve a Írsku. V reálnych podmienkach sa mnoho centier preorientovalo z alteplázy na off-label použitie tenekteplázy na základe údajov z klinických štúdií a odporúčaní z rôznych usmernení. Tenektepláza ponúka výhodu jednoduchšieho a efektívnejšieho podania vďaka dlhšiemu polčasu, čo môže znižovať riziko komplikácií spojených s trombolýzou. Táto zmena v prístupe k liečbe iNCMP môže viesť k lepším výsledkom pre pacientov a efektívnejšiemu využitiu zdravotníckych zdrojov.

Tenektepláza je modifikovaná forma ľudského tkanivového aktivátora plazminogénu (t-PA), ktorá sa viaže na fibrín a premieňa plazminogén na plazmín (Baruah et al., 2006). V porovnaní s alteplázou má tenektepláza 15-násobne vyššiu špecificitu pre fibrín, 80-násobne zníženú väzbu na inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) a 6-násobne dlhší plazmatický polčas (Tanswell, 2002).

Tenektepláza má v porovnaní s alteplázou trojitú mutáciu aminokyselín, ktoré sú exprimované v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (CHO) (Bivard, Lin et Parsons, 2013). Glykozylácia na mieste Asn117 je odstránená nahradením Asn117 glutamínom (N117Q) a no-

vá glykozylácia je vytvorená v tej istej doméne nahradením Thr103 asparagínom (T103N). Zmena glykozylácie výrazne zvyšuje väzbu na fibrín, čo ovplyvňuje sérový polčas. Sekvencia Lys296-His297-Arg298-Arg299 je nahradená štyrmi po sebe idúcimi alanínmi, čo zvyšuje odolnosť voči PAI-1 a zlepšuje špecificitu k fibrínu. Tenektepláza má v porovnaní s alteplázou vyššiu fibrinolytickú účinnosť, pričom nebola hlásená žiadna imunogénna odpoveď. Tenektepláza má až 80-násobne vyššiu odolnosť voči PAI-1 (Ross, 1999) a 4-násobne nižší klírens, čo umožňuje podanie tenekteplázy vo forme jednorazového bolusu. Tenektepláza má tiež 14-násobne vyššiu špecificitu pre fibrín, čo cieľ účinku na novovzniknutý trombus, zároveň sa minimalizuje systémová aktivácia plazminogénu a menšie vyčerpanie fibrinogénu (Ouriel, 2002). Tieto vlastnosti poskytujú tenektepláze podanej vnútrožilovo v dávke 0,25 mg/kg (max. 25 mg) výhodu jednorazovej bolusovej injekcie s účinnosťou a bezpečnosťou porovnateľnou s alteplázou (De Windt, Doevendans et Chien, 2004). V roku 2005 sa uskutočnila pilotná štúdia na 88 pacientoch s ischemickou mozgovou príhodou (AIS) do 3 hodín od nástupu príznakov, ktorá skúmala bezpečnosť dávok tenekteplázy v rozsahu od 0,1 do 0,4 mg/kg, s hlavným cieľom zistiť výskyt symptomatického intrakraniálneho krvácania (sICH) (Haley et al., 2005). V ďalšej fáze IIB/III štúdie s 112 pacientmi sa zistilo, že dávka 0,4 mg/kg spôsobuje vysoký výskyt sICH, a nebolo možné určiť jasnú účinnosť dávok 0,1 mg/kg a 0,25 mg/kg (Haley et al., 2010). V roku 2012 austrálska štúdia Australian-TNK preukázala, že tenektepláza 0,25 mg/kg bola vhodnejšia ako 0,1 mg/kg a altepláza 0,9 mg/kg pre rekanalizáciu a 24-hodinové klinické zlepšenie bez zvýšeného rizika krvácania (Parsons et al., 2012). Štúdia ATTEST zistila podobné percento záchranu penumbry pri CT perfúznom zobrazovaní pri porovnaní dávky tenekteplázy 0,25 mg/kg a alteplázy 0,9 mg/kg podanej do 4,5 hodiny od nástupu príznakov (Huang et al., 2015).

Kombinovaná analýza týchto troch štúdií zistila, že dávka 0,25 mg/kg tenekteplázy mala najväčšiu pravdepodobnosť skorého neurologického zlepšenia a vynikajúceho funkčného výsledku po 3 mesiacoch, s nižšou pravdepodobnosťou ICH v porovnaní s alteplázou

(Huang et al., 2016). Výsledky kombinovanej analýzy štúdií ATTEST a Australian-TNK naznačili, že prínosy tenekteplázy môžu byť výraznejšie v podskupine pacientov s absolútnym objemom mismatchu > 15 ml, pomerom mismatchu > 1,8, bazálnym ischemickým jadrom < 70 ml a objemom závažnej hypoperfúzie < 100 ml. V tejto podskupine mali pacienti signifikantne výraznejšie skoré klinické zlepšenie a výborný výsledný klinický stav (mRS 0–1) v porovnaní s alteplázou (Bivard Huang, McElduff et al., 2017). Podobná kombinovaná analýza ukázala, že pacienti s oklúziou tepny mali signifikantne častejšiu kompletnú rekanalizáciu, markantnejšie klinické zlepšenie do 24 hodín od príhody a vyšší podiel mRS 0–1 po 90 dňoch od vzniku iNCMP. Riziko krvácania bolo pritom signifikantne nižšie a žiadny z pacientov nemal symptomatické intracerebrálne krvácanie (Bivard, Huang, Levi et al., 2017). Úspešne ukončené pilotné štúdie viedli k začatiu fázy 3 randomizovaných štúdií s tenekteplázou, ktoré ju porovnávali s alteplázou. Štúdia NOR-TEST (Logallo et al., 2017) zahŕňala 1100 pacientov v 13 jednotkách v Nórsku a skúmala tenekteplázu pri dávke 0,4 mg/kg oproti altepláze 0,9 mg/kg v terapeutickom okne 4,5 hodiny, resp. iNCMP po zobudení. NOR-TEST poukázal na podobný bezpečnostný profil tenekteplázy v porovnaní s alteplázou napriek zvýšenej dávke tenekteplázy. Tenektepláza nemala signifikantne lepší efekt na dosiahnutie vynikajúceho výsledného klinického stavu (mRS 0 – 1) než altepláza. Najnovšia štúdia NOR-TEST 2 (Kvistad et al., 2022) skúmala účinnosť a bezpečnosť tenekteplázy 0,4 mg/kg oproti altepláze podávanej do 4,5 hodiny od vzniku príhody alebo wake-up príhody u pacientov, ktorí mali DWI/FLAIR mismatch, a ukázala horšie výsledky z hľadiska výsledného klinického stavu, ako aj bezpečnosti tenekteplázy pri stredne ťažkej a ťažkej ischemickej mozgovej príhode. Teraz prebieha druhá časť skúšania s nižšou dávkou tenekteplázy (0,25 mg/kg).

Výsledky klinickej štúdie AcT (Menon et al., 2022) taktiež potvrdili noninferioritu tenekteplázy (0,25 mg/kg) oproti altepláze z pohľadu výborného výsledného klinického stavu (mRS 0–1) u pacientov do 4,5 hodín od vzniku iNCMP po 90 až 120 dňoch. Frekvencia intracerebrálnej hemorágie, ktorá vznikla do

24 hodín, a úmrtia do 3 mesiacov boli medzi oboma skupinami podobné. Účinky tenekteplázy boli skúmané aj v ázijskej populácii klinickou štúdiou TRACE (Li et al., 2022) a následnou TRACE-2 (Wang et al., 2023). Štúdie tiež preukázali noninferioritu tenekteplázy z hľadiska účinnosti, ako aj porovnateľnú bezpečnosť u pacientov s iNCMP do 4,5 hodín od vzniku príznakov, ktorí neboli vhodní na embolektómiu.

Štúdia ATTEST-2 (Muir et al., 2023) potvrdila noninferioritu tenekteplázy voči altepláze 90 dní od vzniku príhody, s podobným bezpečnostným profilom u pacientov liečených do 4,5 hodiny od vzniku príhody. Štúdia TWIST (Roaldsen et al., 2023) sledovala efekt tenekteplázy v porovnaní s placebom podávaným u pacientov s iNCMP do 4,5 hodiny od prebudenia po vylúčení intracerebrálneho krvácania a veľkého ischemického jadra na nekontrastnom CT vyšetrení. Štúdia nepreukázala benefit tenekteplázy v porovnaní s placebom. Je však potrebné skonštatovať, že štúdia nedosiahla zaradenie 600 pôvodne plánovaných pacientov, a tak nedosiahla dostatočnú štatistickú silu. Štúdia TIMELESS (Albers et al., 2024) sledovala pacientov, u ktorých sa podávala tenektepláza alebo placebo a ktorí podstúpili endovaskulárnu trombektómiu 4,5–24 hodín od vzniku príhody s uzáverom vnútornej karotídy alebo ACM1 či ACM2 a mali prítomný perfúzný mismatch. Výsledky neukázali signifikantný rozdiel medzi skupinami v zmysle šance dosiahnutia nižšieho mRS skóre v deň 90, no u pacientov s tenekteplázou bola dosiahnutá vyššia miera rekanalizácie v prvých 24 hodinách v porovnaní s placebom. Aktuálne prebiehajú aj ďalšie klinické štúdie skúšajúce efekt tenekteplázy v rozšírenom terapeutickom okne.

Efekt tenekteplázy u kandidátov na trombektómiu (pacienti s akútnym uzáverom

vnútornej karotídy, arteria cerebri media či arteria basilaris do 4,5 hodiny) sa porovnával s alteplázou v klinickej štúdii EXTEND-IA TNK (Campbell et al., 2018). Výsledky ukázali, že tenektepláza signifikantne zvyšovala šancu úspešnej rekanalizácie (medián mRS 2 vs. 3; OR 1,7 [95 % CI 1,0–2,8]; $P = 0,04$).

Metaanalýza 5 randomizovaných klinických štúdií (TNK-S2B, Australian-TNK, ATTEST, NOR-TEST a EXTEND-IA TNK) (Burgos et al., 2019) zahrňajúca 1 585 pacientov poukázala, že veľmi dobrý klinický výsledok (mRS 0–1) po 3 mesiacoch dosiahlo 57,9 % pacientov s tenekteplázou oproti 55,4 % s alteplázou. Neformálna metaanalýza s modelom náhodných efektov ukázala rozdiel rizika 4 % (95 % CI 1–8 %).

Ďalším skúmaným ukazovateľom, ktorý splnil hranicu noninferiority tenekteplázy, bola funkčná nezávislosť (mRS skóre 0–2). Miera symptomatického intracerebrálneho krvácania a úmrtnosti bola nízka a porovnateľná medzi tenekteplázou a alteplázou.

Iná publikovaná metaanalýza troch klinických štúdií (NOR-TEST, Act, TRACE-2) (Xiong et al., 2023) potvrdila noninferioritu – výborný klinický výsledok v deň 90 53 % TNK vs. 50,5 % ALT (0,03 [95 % CI 0,00–0,06]; $I^2 = 0$ %), a bezpečnosť tenekteplázy v porovnaní s alteplázou – intracerebrálna hemorágia (0,00 [95 % CI 0,01–0,01]; $I^2 = 0$ %) alebo smrť (0,01 [95 % CI 0,01–0,02]; $I^2 = 0$ %). Metaanalýza zahrňajúca klinické štúdie ATTEST, Australian-TNK a EXTEND-IA TNK (Katsanos et al., 2021) analyzovala pacientov s uzáverom veľkej mozgovej tepny. Ide o prvú štúdiu, ktorej výsledky poukazujú na to, že pacienti liečení tenekteplázou majú 3-násobne vyššiu frekvenciu dosiahnutia úspešnej rekanalizácie (OR 3,05 [95 % CI 1,73–5,40]) a 2-násobne vyššiu šancu dosiahnutia dobrého klinického stavu (OR 2,06 [95 % CI 1,15–3,69]) v porovnaní s alteplázou, s porovnateľným bezpečnostným profilom.

Uzáver stredne veľkej tepny bol sekundárne analyzovaný z výsledkov klinickej štúdie Act (Bala et al., 2024). Výsledky opäť poukázali na to, že liečba tenekteplázou je porovnateľná z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti. Jedna z posledných publikovaných metaanalýz konštatuje, že sa nenašiel zásadnejší rozdiel vo výbornom klinickom výsledku 3 mesiace po príhode (OR 1,10 [95 % CI 0,98–1,23; 95 % CI 0,5–5,2]), výskyt intrakraniálneho krvácania bol porovnateľný (OR 1,12; [95 % CI 0,79–1,59; 95 % CI 0,5–1,4]) a tenektepláza pravdepodobne znižuje mortalitu z ľubovoľnej príčiny (adjustované OR [aOR] 0,44 [95 % CI 0,30–0,64]) (Ma et al., 2024).

Podľa výsledkov in vitro aj ex vivo štúdií mala tenektepláza výraznejší protidoštičkový efekt v porovnaní s alteplázou (Serebruany et al., 2003). Na základe týchto údajov by sa dalo očakávať, že sa daná vlastnosť prejaví aj v klinických štúdiách. Avšak v klinických štúdiách sa tento benefit nepreukázal, čo naznačuje, že hoci tenektepláza môže mať v laboratórnych podmienkach lepšie antitrombotické vlastnosti, rozdiely sa nemusia vždy prejavíť v reálnom klinickom prostredí.

Záverom je možné skonštatovať, že tenektepláza predstavuje vhodnú alternatívu liečby akútnej iNCMP, najmä v terapeutickom okne 4,5 hodiny od vzniku ťažkostí. V porovnaní s alteplázou má výhodu jednorazového bolusového podania, bez nutnosti následnej hodinovej liečby. Tento fakt zásadným spôsobom zjednodušuje vnútronemocničný manažment iNCMP, skracuje door-to-needle time a zlepšuje logistiku sekundárneho transportu do komplexných cerebrovaskulárnych centier. Podanie tenekteplázy bude tiež potrebné inkorporovať do národných usmernení. Podľa dostupných informácií bude tenektepláza v Česku, ako aj na Slovensku dostupná najneskôr začiatkom roka 2025.

LITERATÚRA

1. Albers GW, Juma M, Purdon B, et al. TIMELESS Investigators. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine*. 2024;390:701–711.
2. Bala F, Singh N, Ignacio K, et al. Tenecteplase Versus Alteplase in Medium Vessel Occlusion Ischemic Stroke: A Secondary Analysis of the Alteplase Compared to Tenecteplase Randomized Trial. *J Stroke*. 2024 May;26(2):280–289.
3. Baruah DB, Dash RN, Chaudhari MR, Kadam SS. Plasminogen activators: a comparison. *Vascular Pharmacology*. 2006;44:1–9.

4. Bivard A, Huang X, Levi CR, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: analysis of 2 trials. *Neurology*. 2017;89:62–67.
5. Bivard A, Huang X, McElduff P, et al. Impact of computed tomography perfusion imaging on the response to tenecteplase in ischemic stroke: analysis of 2 randomized controlled trials. *Circulation*. 2017;135:440–448.
6. Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of stroke thrombolytics. *Journal of Stroke*. 2013;15:90–98.
7. Burgos AM, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: meta-analysis of

5 randomized trials. *Stroke*. 2019;50:2156–2162.

8. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:1573–1582.
9. De Windt LJ, Doevendans PA, Chien KR. Molecular Basis of Cardiovascular Disease (2nd ed.). 2004. ISBN 9780721694283.
10. Haley EC, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:607–612.
11. Haley EC, Thompson JLP, Grotta JC, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of

a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010;41:707-711.

12. Huang X, Cherpelli BK, Lloyd SM, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomized, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurology*. 2015;14:368-376.

13. Huang X, MacIsaac R, Thompson JL, et al. Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Stroke*. 2016;11:534-543.

14. Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase in patients with large vessel occlusions: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2021;52:308-312.

15. Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomized, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurology*. 2022;21:511-519.

16. Li S, Pan Y, Wang Z, et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischemic stroke (TRACE): a multicenter, randomized, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study. *Stroke Vascular Neurology*. 2022;7:47-53.

17. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomized, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurology*. 2017;16:781-788.

18. Ma Y, Xiang H, Busse JW, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *J Neurol*. 2024;271:2309-2323.

19. Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischemic stroke in Canada (ACT): a pragmatic, multicenter, open-label, registry-linked, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400:161-169.

20. Muir GFK, Ford I, Wardlaw JM, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4.5 hours of onset: the second alteplase-tenecteplase trial evaluation for stroke thrombolysis (ATTEST-2). (2023).

21. Ouriel K. Safety and efficacy of various thrombolytic agents. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2002;3(Suppl 2):S17.

22. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:1099-1107.

23. 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 multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Neurology*. 2023;22:117-126.

24. Ross AM. New plasminogen activators a clinical review. *Clinical Cardiology*. 1999;22:165-171.

25. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, et al. Effect of tenecteplase versus alteplase on platelets during the first 3 hours of treatment for acute myocardial infarction: The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Agent (ASSENT-2) platelet substudy. *American Heart Journal*. 2003;145(4):636-642.

26. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002;41(15):1229-1245.

27. Wang Y, Li S, Pan Y, et al., TRACE-2 Investigators. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicenter, open-label, randomized controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023;401:645-654.

28. Xiong Y, Wang L, Li G, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a meta-analysis of phase III randomized trials. *Stroke Vascular Neurology*. 2023;28:svn-2023-002396.