

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Terapi *Tissue Plasminogen Activator* untuk *Stroke Iskemik Akut*

Allen

Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Prevalensi *stroke* terus meningkat setiap tahun. Penanganan kasus *stroke* harus dilakukan sesegera mungkin untuk memaksimalkan pemulihan serta mencegah berulang. Pada kasus *stroke* iskemik akut, pengobatan fibrinolitik tPA terbukti efektif. Beberapa kriteria pemberian harus dipenuhi. Pasien yang mendapat tPA harus mendapat observasi tekanan darah ketat dan memastikan tidak terjadi efek samping perdarahan. Hingga saat ini, hanya *alteplase* yang disetujui untuk pengobatan fibrinolitik pada pasien *stroke* iskemik akut. Telaah ilmiah berbasis bukti menunjukkan manfaat tPA lain, yaitu *tenecteplase*.

Kata kunci: Iskemik, *stroke* akut, *tissue plasminogen activator*.

ABSTRACT

The prevalence of stroke continues to increase. To minimize brain injury, prompt management is necessary to maximize patient recovery and prevent recurrent strokes. Fibrinolytic tPA has been proven to be effective for acute ischemic stroke. Several criteria must be met before tPA administration. Patients should receive close monitoring of blood pressure and for bleeding risk. Until recently, only tPA alteplase has been approved for fibrinolytic treatment in acute ischemic stroke. Several evidence-based studies have shown the benefits of tenecteplase - another tPA - in acute ischemic stroke management. **Allen. Tissue Plasminogen Activator Agents for Ischemic Stroke.**

Keywords: Ischemic, acute stroke, tissue plasminogen activator.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kematian kedua di dunia.¹ *Stroke* merupakan gejala klinis akut karena gangguan fungsi neurologis yang terjadi secara tiba-tiba.^{2,3} Gangguan ini dapat terjadi pada otak, medulla spinalis, ataupun retina dengan sifat menetap selama 24 jam atau lebih, atau menimbulkan kematian akibat vaskular.³ Gejala awal dapat berupa wajah mencong, kelemahan satu sisi anggota gerak, ataupun kesulitan berbicara (sulit berbicara atau sulit memahami diskusi).⁴ Menurut *Cincinnati Prehospital Stroke Scale* (CPSS), jika ditemukan 1 dari 3 gejala di atas, probabilitas *stroke* sebesar 72%.⁵

Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi *stroke* telah meningkat

dari sebesar 7% (70 per 1000 penduduk) pada tahun 2013 menjadi 10,9% (109 per 1000 penduduk) pada tahun 2018. Kelompok umur terbesar penderita *stroke* adalah pada rentang usia 55-64 tahun (33,3%), diikuti 65-74 tahun (22,5%), dan 45-54 tahun (21,8%), sedangkan pada kelompok usia ≥ 75 tahun sekitar 11,5% dan 1,2% kasus berusia 15-24 tahun.⁶ Hal ini menunjukkan bahwa *stroke* dapat terjadi pada semua kelompok usia. Proporsi kejadian *stroke* pada laki-laki dan perempuan hampir sama.⁶

Prinsip Tata Laksana *Stroke* Akut

Tujuan utama tata laksana *stroke* adalah meminimalkan cedera otak, memaksimalkan pemulihan pasien, dan mencegah *stroke* berulang.^{2,5} Keberhasilan penatalaksanaan dipengaruhi oleh kecepatan menangani

kasus *stroke*, dikenal dengan istilah "*time is brain*".^{5,7} Pasien *stroke* harus segera mendapat pelayanan di rumah sakit yang memiliki fasilitas *CT-scan* atau MRI.³

Pasien dianggap dalam fase hiperakut apabila berada dalam rentang waktu 6 jam.³ Tata laksana fase hiperakut ini bertujuan untuk menurunkan angka disabilitas, angka kematian, dan mencegah cedera otak sekunder.^{3,7} Pasien tersebut harus segera dibawa ke rumah sakit yang memiliki fasilitas pelayanan *stroke* dan catat saat *onset* serangan untuk menentukan waktu nol.^{3,5} Evaluasi gejala dan tanda *stroke* akut harus dilakukan secara cepat dan cermat. Pencitraan otak dengan CT tanpa kontras sebaiknya dilakukan dalam 20 menit pertama sejak kedatangan bila pasien

Alamat Korespondensi email: all_en@gmail.com



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

menjadi kandidat fibrinolitik menggunakan *tissue plasminogen activator* (tPA) dan/atau trombektomi.³

Terapi lain (suportif) dapat diberikan dengan tujuan menjaga kondisi fisiologis melalui stabilisasi jalan napas, pernapasan, sirkulasi, dan suhu tubuh.^{3,5} Kontrol gula darah optimal, pemberian nutrisi yang adekuat, serta penatalaksanaan komplikasi *stroke* juga perlu diperhatikan.^{3,5}

Penggunaan tPA pada *Stroke* Iskemik Akut

Fibrinolitik adalah pengobatan pertama *stroke* akut yang terbukti efektif.⁸ Hingga saat ini, hanya tPA yang disetujui sebagai terapi fibrinolitik untuk pengobatan *stroke*.⁹ Mekanisme kerja tPA adalah dengan menginduksi fibrinolisis trombus agar terjadi degradasi fibrin intravaskular dan membubarkan bekuan darah.^{7,9,10} Aktivasi plasminogen oleh tPA dapat dihambat oleh *plasminogen activator inhibitor type 1* (PAI-1) yang dilepaskan dari *platelet* teraktivasi yang berasal dari trombus oklusif. PAI-1 dapat menghambat aktivitas tPA dan menjadi salah satu faktor penyebab trombus menjadi resisten terhadap tPA.⁹

Istilah tPA mengacu kepada semua jenis trombolisis golongan tPA. Saat ini, tiga jenis tPA yang tersedia untuk penggunaan fibrinolitik, yaitu *alteplase*, *reteplase*, dan *tenecteplase*.^{11,12} *Alteplase* merupakan tPA rekombinan (rtPA) yang identik dengan tPA asli, *reteplase* adalah *recombinant plasminogen activator* (rPA) yang menghapus sebagian rantai protein *alteplase*,¹² sedangkan *tenecteplase* merupakan modifikasi DNA komplementer (cDNA) tPA manusia.^{7,10} Perbandingan ketiga jenis tPA dapat dilihat pada tabel.

Pedoman American Stroke Association (ASA) 2019, European Stroke Organisation (ESO) 2021, dan Pedoman Kemenkes RI 2019 merekomendasikan pemberian *alteplase* pada pasien *stroke* iskemik akut dengan *onset* $\leq 4,5$ jam.^{3,13,14} Meta-analisis Emberson, *et al*, melibatkan total 6.756 pasien dari 9 studi acak yang membandingkan *alteplase* dan plasebo, menyimpulkan bahwa *alteplase* memberikan *outcome stroke* yang baik bila diberikan lebih awal ($p < 0,0001$) atau dalam 4,5 jam ($p = 0,0132$) setelah *onset stroke*, namun tidak pada pemberian lebih dari 4,5 jam ($p = 0,15$).¹⁵

Hingga saat ini, penggunaan *tenecteplase* untuk indikasi *stroke* iskemik akut belum disetujui oleh Food and Drug Association (FDA).¹⁶ Penggunaan *reteplase* dalam tata laksana *stroke* belum mendapat persetujuan FDA ataupun direkomendasikan baik pada panduan ASA 2019, ESO 2021, maupun Kemenkes RI 2019.^{3,13,17,18}

Indikasi *alteplase* adalah terapi *stroke* iskemik akut, infark miokard akut, dan emboli paru masif akut.¹⁹ Walau tidak diindikasikan untuk pasien di bawah 18 tahun, terdapat studi kasus penggunaan fibrinolitik pada pasien anak dengan simpulan tidak ada perdarahan intrakranial atau perifer setelah pengobatan dan sebagian besar hasilnya menguntungkan.^{20,21}

Syarat pemberian fibrinolitik adalah pasien berusia 18 tahun atau lebih, memiliki diagnosis klinis *stroke* dengan defisit neurologis jelas, tidak memiliki gambaran perdarahan intrakranial pada *CT scan* atau MRI.^{3,21}

Selain syarat di atas, terdapat kontraindikasi pemberian tPA, yaitu:^{3,10,21}

- Riwayat perdarahan intrakranial.
- Gejala perdarahan subaraknoid, endokarditis infektif, atau diseksi aorta.
- Pasien tumor intrakranial intra-aksial.
- Perdarahan aktif atau trauma akut (fraktur) pada pemeriksaan fisik.
- Gambaran infark multilobar (gambaran hipodens $> 1/3$ hemisfer serebri).
- Riwayat operasi intrakranial atau spinal atau trauma kepala berat dalam 3 bulan terakhir.
- Perdarahan aktif organ dalam.
- Mendapat terapi *heparin* dalam 48 jam atau LMWH dalam 24 jam terakhir dengan peningkatan PTT.
- Tekanan darah sistolik > 185 mmHg, diastolik > 110 mmHg.
- Jumlah *platelet* $< 100.000/mm^3$.

Tabel. Perbandingan karakteristik tPA.^{11,12}

Karakteristik	<i>Alteplase</i> (rtPA)	<i>Reteplase</i> (rPA)	<i>Tenecteplase</i> (TNK-tPA)
Reaksi Imunogenisitas	Tidak	Tidak	Tidak
Aktivasi Plasminogen	Langsung	Langsung	Langsung
Spesifisitas Fibrin	++	+	+++
T _{1/2}	4-6 menit	18 menit	20 menit
Resistensi PAI-1	Rendah	Rendah	80x lebih tinggi dari rtPA
Modifikasi Genetik dari tPA Asal	Tidak	Ya	Ya

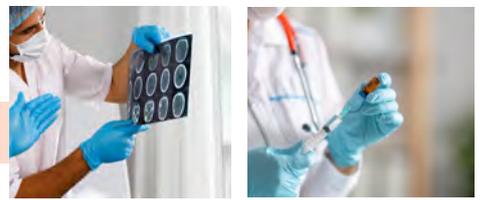
- Nilai aPTT > 40 atau PT > 15 atau INR $> 1,7$.
- Menggunakan *direct thrombin inhibitors* atau faktor Xa *inhibitor* dalam 48 jam.
- Gambaran klinis perikarditis post infark miokard.

Selain kontraindikasi di atas, terdapat kontraindikasi relatif pemberian tPA, yaitu:^{3,10,21}

- Defisit neurologis ringan atau cepat mengalami perbaikan.
- Riwayat *stroke* iskemik dalam 3 bulan terakhir.
- Riwayat perdarahan gastrointestinal atau traktus urinarius dalam 3 minggu sebelumnya.
- Riwayat pembedahan mayor atau trauma berat dalam 2 minggu sebelumnya.
- Riwayat pungsi arteri pada tempat yang tidak dapat dikompresi atau pungsi lumbal dalam 1 minggu sebelumnya.
- Kejang saat *onset stroke* atau kejang dengan gejala sisa kelainan neurologis post-iktal.
- Glukosa darah < 50 mg/dL atau > 400 mg/dL.
- Riwayat infark miokard dalam 3 bulan sebelumnya.
- Wanita hamil.

Sebelum tPA diberikan, pastikan tekanan darah $< 185/110$ mmHg. Jika perlu, tekanan darah diturunkan menggunakan *labetalol* intravena atau *nicardipine* intravena.^{3,5,10} Tekanan darah sistolik > 185 mmHg atau diastolik > 110 mmHg merupakan kontraindikasi pemberian tPA.^{3,21}

Alteplase diberikan secara intravena dengan dosis 0,6-0,9 mg/kgBB, dosis maksimum 90 mg.^{3,7,19} Pemberian dibagi dalam dua tahap, pertama sebesar 10% total dosis diberikan secara bolus selama 1 menit, sisa dosis (90% total dosis) diberikan dalam infus selama 60 menit.^{3,19}



Tekanan darah dipantau dalam 24 jam pasca-pemberian tPA, yaitu setiap 15 menit dalam 2 jam pertama, setiap 30 menit dalam 6 jam kedua, dan setiap jam dalam 16 jam selanjutnya.³ Perdarahan intrakranial dapat dicurigai bila pasien mengalami nyeri kepala berat, peningkatan akut tekanan darah melebihi 185/110 mmHg, mual, atau muntah.^{3,21}

Terdapat dua kategori perdarahan selama pemberian tPA, yaitu perdarahan internal (termasuk perdarahan intrakranial dan retroperitoneal atau traktus gastrointestinal, genitourinaria, dan respiratoria) dan perdarahan superfisial (pada tempat pemberian tPA, tempat tusukan arteri, atau bekas operasi yang masih baru). Bila perdarahan dianggap serius (perdarahan tidak dapat dihentikan dengan penekanan lokal), segera hentikan pemberian tPA.³

tPA juga diberikan sebelum pasien menjalani terapi trombektomi.^{3,13,14} Pasien yang memenuhi syarat pemberian tPA, harus mendapat tPA walaupun sedang dipertimbangkan tindakan trombektomi.¹³ Trombektomi dapat dilakukan pada *stroke* iskemik dalam 6-24 jam bila hasil sirkulasi serebral menggunakan CT perfusi menunjukkan *cerebral blood volume* (CBV) masih baik. Pasien yang dapat menjalani trombektomi adalah pasien yang memenuhi ketentuan berikut:³

- Skor modified Rankin Scale (mRS) *pre-stroke* 0 sampai 1.
- *Stroke* disebabkan oklusi arteri karotis interna atau arteri serebri media cabang proksimal.
- Usia ≥ 18 tahun.
- Terapi dapat dimulai dalam 6 jam setelah *onset stroke*.
- National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ≥ 6 .
- Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) ≥ 6 .

Pada pasien yang akan menjalani trombektomi, pemberian tPA harus dilakukan secepatnya dalam 3-4,5 jam dari *onset*, sepanjang memenuhi syarat, indikasi, dan tidak memiliki kontraindikasi.^{3,21} Pada pasien yang memiliki kontraindikasi absolut terhadap trombolisis, tPA tidak diberikan dan pasien langsung mendapatkan tindakan trombektomi.²¹

Pada pasien yang akan menjalani trombektomi, *tenecteplase* 0,25 mg/kgBB (maksimal 25 mg) bolus intravena juga dapat diberikan sebagai alternatif rtPA (*alteplase*).^{3,13,18} Pada pasien yang mendapat tPA, pemberian *aspirin* umumnya ditunda sampai 24 jam setelah terapi.^{3,9}

Efikasi *Alteplase* dan *Tenecteplase* sebagai Tata Laksana *Stroke* Iskemik

Tenecteplase merupakan modifikasi genetik *alteplase*, memperpanjang waktu paruh tPA yang memungkinkan pemberian obat secara bolus tunggal.^{11,12} *Tenecteplase* juga memiliki tingkat selektivitas fibrin lebih tinggi, sehingga memungkinkan obat bekerja lebih selektif pada bekuan akibat proses iskemik dan mengurangi aktivasi plasminogen sistemik.¹¹

Potla, *et al*, melakukan tinjauan sistematis yang membandingkan efek *tenecteplase* (dosis 0,4 mg/kg dan 0,25 mg/kg) versus *alteplase* terhadap hasil fungsional pada 90 hari menggunakan kriteria mRS, tingkat perdarahan, dan tingkat reperfusi pasca-trombektomi. Studi ini melibatkan 1.675 pasien *stroke* iskemik akut. Studi *outcome* fungsional pada 90 hari menunjukkan hasil baik pada kedua kelompok, 61% di kelompok *tenecteplase* dan 57% di kelompok *alteplase*. Tingkat perdarahan di kelompok *tenecteplase* sebanding dengan di kelompok *alteplase*. *Tenecteplase* memiliki *outcome* klinis yang setara dengan *alteplase* dan hasil reperfusi pasca-trombektomi yang lebih baik secara signifikan dibandingkan *alteplase*.²²

Logallo, *et al*, melakukan studi acak, label terbuka, pada 1.100 pasien, yang menilai perubahan mRS dan keamanan *tenecteplase* versus *alteplase* pada pasien *stroke* akut yang memenuhi syarat trombolisis intravena. Hasil studi mendapatkan perbedaan efikasi kelompok *tenecteplase* dengan *alteplase* tidak signifikan; perbedaan kejadian tidak diinginkan serius juga tidak signifikan, yaitu 29 pasien di kelompok *tenecteplase* (5%) dan 26 pasien di kelompok *alteplase* (5%).²³

Thelengana, *et al*, melakukan tinjauan sistematis, meta-analisis atas efikasi dan keamanan *tenecteplase* versus *alteplase* pada total 1.334 pasien *stroke* akut yang memenuhi syarat trombolisis intravena. Hasil studi menyimpulkan kelompok *tenecteplase* mengalami perbaikan neurologis lebih baik dibandingkan kelompok *alteplase* (RR 1,56,

95% CI 1-2,43; $p=0,05$). Tidak ada perbedaan signifikan pada pengurangan disabilitas, perdarahan intraserebral, atau kematian dalam 90 hari pada kedua kelompok. Dari segi keamanan, *tenecteplase* juga tidak berbeda signifikan dengan *alteplase* baik dalam hal perdarahan intraserebral maupun kematian.²⁴ Beberapa penelitian lain juga memberikan simpulan yang sama, yaitu tidak ada perbedaan jumlah kejadian perdarahan intrakranial simtomatik ataupun angioedema antara kedua kelompok dan *tenecteplase* memiliki profil keamanan serupa *alteplase*.²⁵⁻²⁷

Tidak semua penelitian menganggap *tenecteplase* memiliki efikasi dan keamanan yang setara dengan *alteplase*. Kvistad, *et al*, melakukan studi acak, label terbuka, *blinded endpoint* multisenter pada 204 pasien yang menilai efikasi dan keamanan *tenecteplase* 0,4 mg/kg versus *alteplase*. Nilai mRS pada kelompok *alteplase* lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan kelompok *tenecteplase* ($p=0,0064$). Selain itu, kelompok *tenecteplase* secara signifikan lebih sering mengalami perdarahan intrakranial ($p=0,0031$) dan kematian ($p=0,013$) dibandingkan kelompok *alteplase*.²⁸

Campbell, *et al*, melakukan penelitian studi acak, label terbuka, *blinded endpoint*, multisenter, pada 202 pasien, untuk menilai efikasi dan keamanan *tenecteplase* 0,25 mg/kg versus *alteplase* pada pasien yang akan menjalani trombektomi. Efikasi dinilai berdasarkan tingkat reperfusi daerah iskemik (pemulihan aliran darah $>50\%$ atau tidak ditemukan trombus berdasarkan angiografi *baseline*) dan disabilitas (mRS) dalam 90 hari, keamanan dinilai dari kematian atau perdarahan intraserebral simtomatik. Hasil penelitian menyimpulkan tingkat reperfusi kelompok *tenecteplase* lebih baik secara signifikan dibandingkan kelompok *alteplase* (22% versus 10%, $p=0,03$). *Tenecteplase* juga menghasilkan nilai mRS yang lebih baik ($p=0,04$) dibandingkan dengan *alteplase*. Dari segi keamanan, tidak ada perbedaan keamanan yang signifikan di antara kedua kelompok.²⁹

SIMPULAN

Rekomendasi AHA/ASA, ESO, dan PNPK untuk tPA pada pasien *stroke* iskemik yang membutuhkan fibrinolitik adalah dengan *alteplase*; *tenecteplase* dapat diberikan sebagai



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

alternatif *alteplase* pada pasien yang akan menjalani trombektomi. Beberapa penelitian menyimpulkan *tenecteplase* memiliki efikasi

setara *alteplase*,^{22,23,25-27} dan memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan *alteplase* pada pasien yang akan menjalani terapi trombektomi.^{22,29}

Pemberian *alteplase* lebih rumit dibandingkan *tenecteplase* yang hanya diberikan satu dosis bolus.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adams and Victor's principles of Neurology. 11th ed. McGraw Hill; 2019.
3. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan menteri kesehatan republik indonesia nomor HK.01.07/MENKES/394/2019 tentang pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana stroke. Jakarta; 2019.
4. American Stroke Association. Acute ischemic stroke infographic [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 19]. Available from: <https://www.stroke.org/en/about-stroke/types-of-stroke/ischemic-stroke-clots/ais-infographic>
5. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, Meurer W, Brice J, Chan YYF, et al. Part 11: Adult stroke. Circulation [Internet]. 2010 Nov 2 [cited 2022 Aug 19];122(SUPPL. 3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971044>
6. Aprianda R. Infodatin pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI: stroke, don't be the one. Jakarta; 2019.
7. Rato ML, Diógenes MJ, Sebastião A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of stroke therapy. In: Fonseca AC, Ferro JM, editors. Precision medicine in stroke. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2021. p. 41–69.
8. Markus H, Pereira A, Cloud G. Oxford specialist handbooks in neurology: stroke medicine. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2017.
9. Henderson SJ, Weitz JJ, Kim PY. Fibrinolysis: Strategies to enhance the treatment of acute ischemic stroke. Vol. 16. Journal of Thrombosis and Haemostasis. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1932–40.
10. Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, Kasner SE, Lo EH, Mendelow AD, et al. Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management. 6th ed. Elsevier; 2016.
11. Ross AM. Reviews new plasminogen activators: A clinical review. Vol. 22. Clin Cardiol. 1999;22(3):165-71. doi: 10.1002/clc.4960220303..
12. Nordt TK, Bode C. Thrombolysis: Newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine. Vol. 89. Heart. BMJ Publishing Group; 2003. p. 1358–62.
13. Powers WJ, 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. Vol. 50. Stroke. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 344–418.
14. Berge E, Whiteley W, Audebert H, Marchis GM de, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2021;6(1):LXII.
15. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. The Lancet. 2014;384(9958):1929–35.
16. TNKase (tenecteplase) [Package Insert]. South San Fransisco: Genetech, Inc; 2018.
17. Retavase (Reteplase) [Package Insert]. North Carolina: Chiesi; 2022.
18. Berge E, Whiteley W, Audebert H, Marchis GM de, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2021;6(1):LXII.
19. ACTIVASE (alteplase) [Package Insert]. San Francisco: Genentech, Inc.; 2015.
20. Hollist M, Au K, Morgan L, Shetty PA, Rane R, Hollist A, et al. Pediatric stroke: Overview and recent updates. Aging Dis. 2021;12(4):1043.
21. Denny MC, Ramadan AR, Savitz S, Grotta J. Acute stroke care. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020.
22. Potla N, Ganti L. Tenecteplase vs. alteplase for acute ischemic stroke: A systematic review. Int J Emerg Med. 2022 Dec 1;15(1):1. doi: 10.1186/s12245-021-00399-w.
23. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Altehheld L, Rønning 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(10):781–8.
24. 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(3):359–67.
25. Zhong CS, Beharry J, Salazar D, Smith K, Withington S, Campbell BCV, et al. Routine use of tenecteplase for thrombolysis in acute ischemic stroke. Stroke 2021;52(3):1087-1090. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030859.
26. Burgos AM, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: Meta-analysis of 5 randomized trials. Stroke 2019;50(8):2156–62.
27. Thommessen B, Næss H, Logallo N, Kvistad CE, Waje-Andreassen U, Ihle-Hansen H, et al. Tenecteplase versus alteplase after acute ischemic stroke at high age. International Journal of Stroke 2021;16(3):295–9.
28. Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, Idicula T, Hagberg G, Nordby LM, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): A phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2022;21(6):511–9.
29. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. New England Journal of Medicine. 2018;378(17):1573–82.