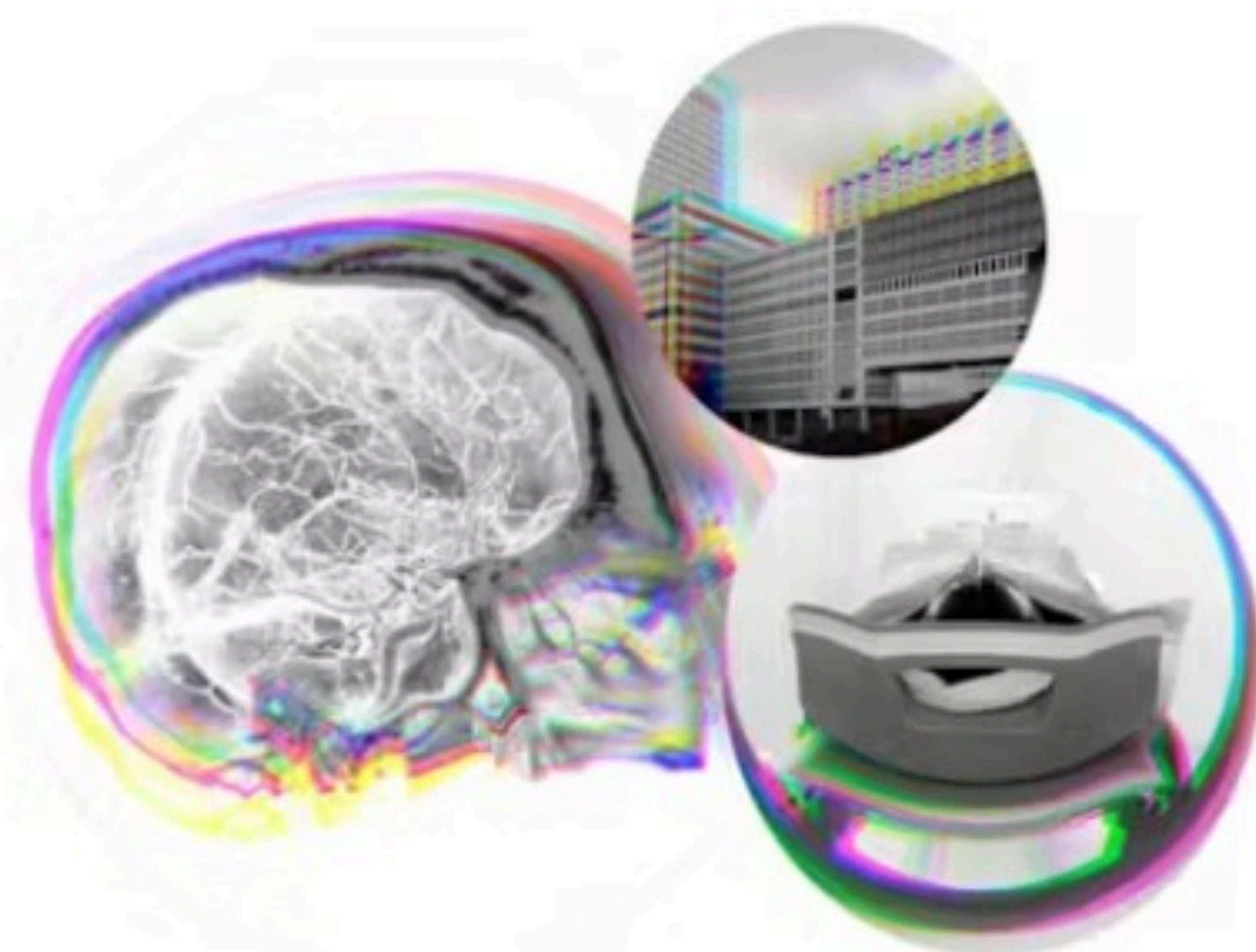


TENECTEPLASE IN PLAATS VAN ALTEPLASE ALS INTRAVENEUS TROMBOLYTICUM BIJ HET ACUTE HERSENINFARCT

Prof. dr. Bob Roozenbeek
neuroloog

Nascholing NNW – 24 januari 2025



Stroke Center

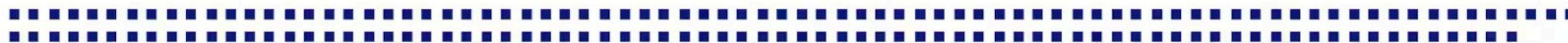
BELANGENVERKLARING

Subsidiegelden voor wetenschappelijk onderzoek, betaald aan Erasmus MC:

- ZonMw, Hartstichting, NWO
- Philips Healthcare, Siemens Healthineers
- CONTRAST consortium, ondersteund door Hartstichting, Hersenstichting, ZonMw, Penumbra, Stryker, Boehringer Ingelheim, Medtronic

Spreekersvergoeding van Medtronic, betaald aan Erasmus MC

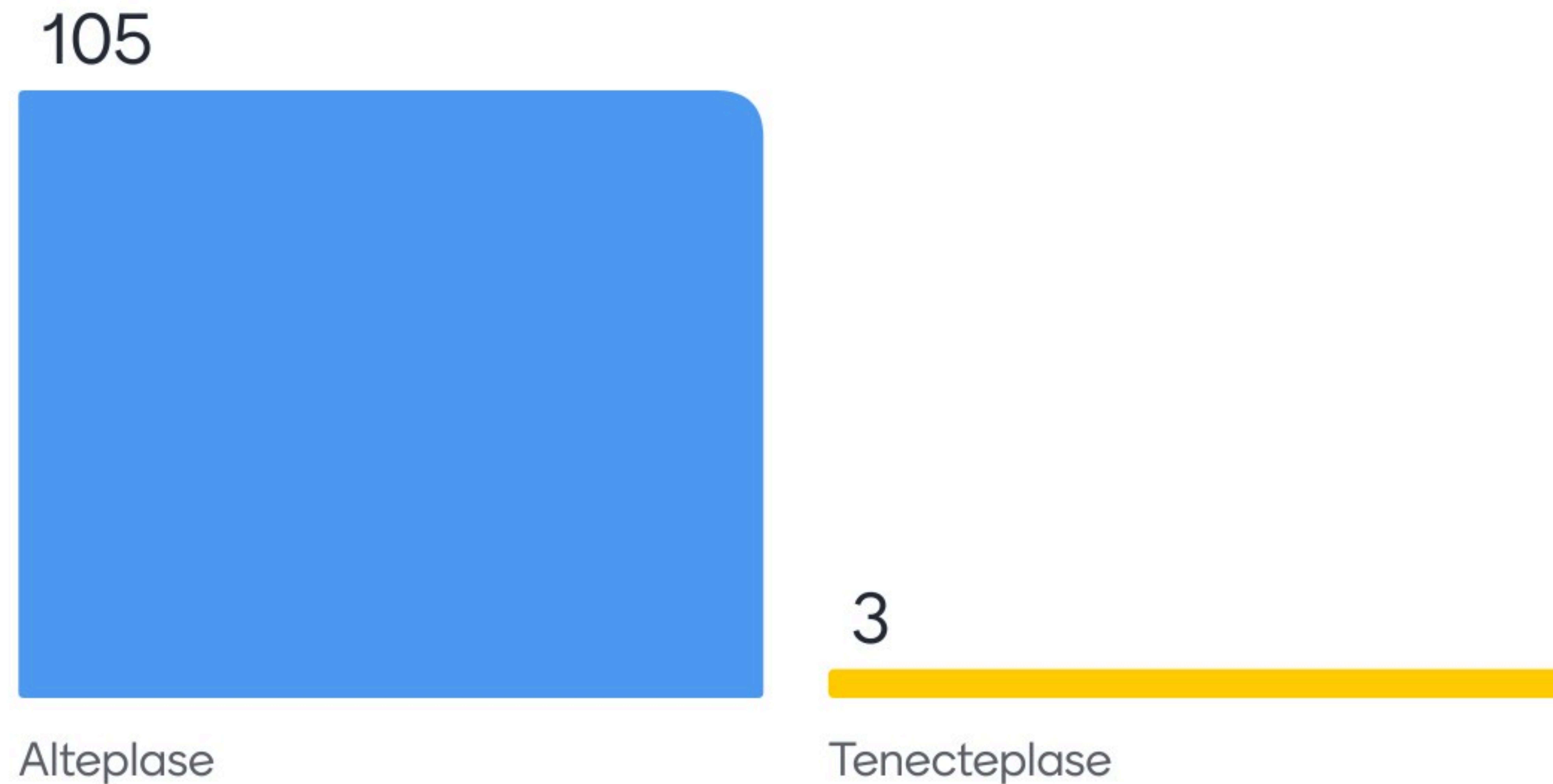
Lid stuurgroep en expertisegroep richtlijncluster Cerebrovasculaire Ziekten (FMS)



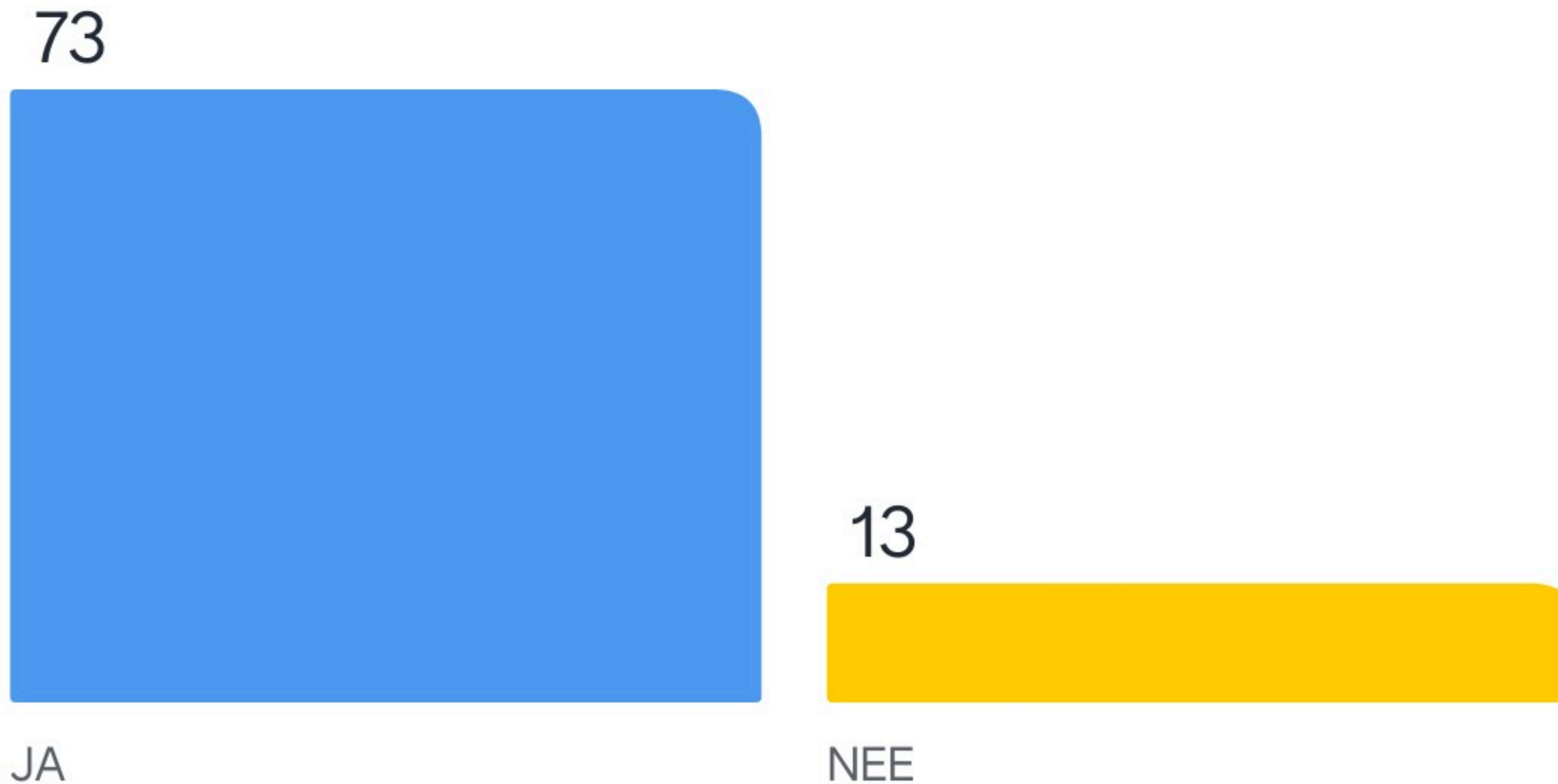
Wat is uw beroep?



Welk geneesmiddel wordt in uw ziekenhuis gebruikt als standaard tromboliticum bij het acute herseninfarct?



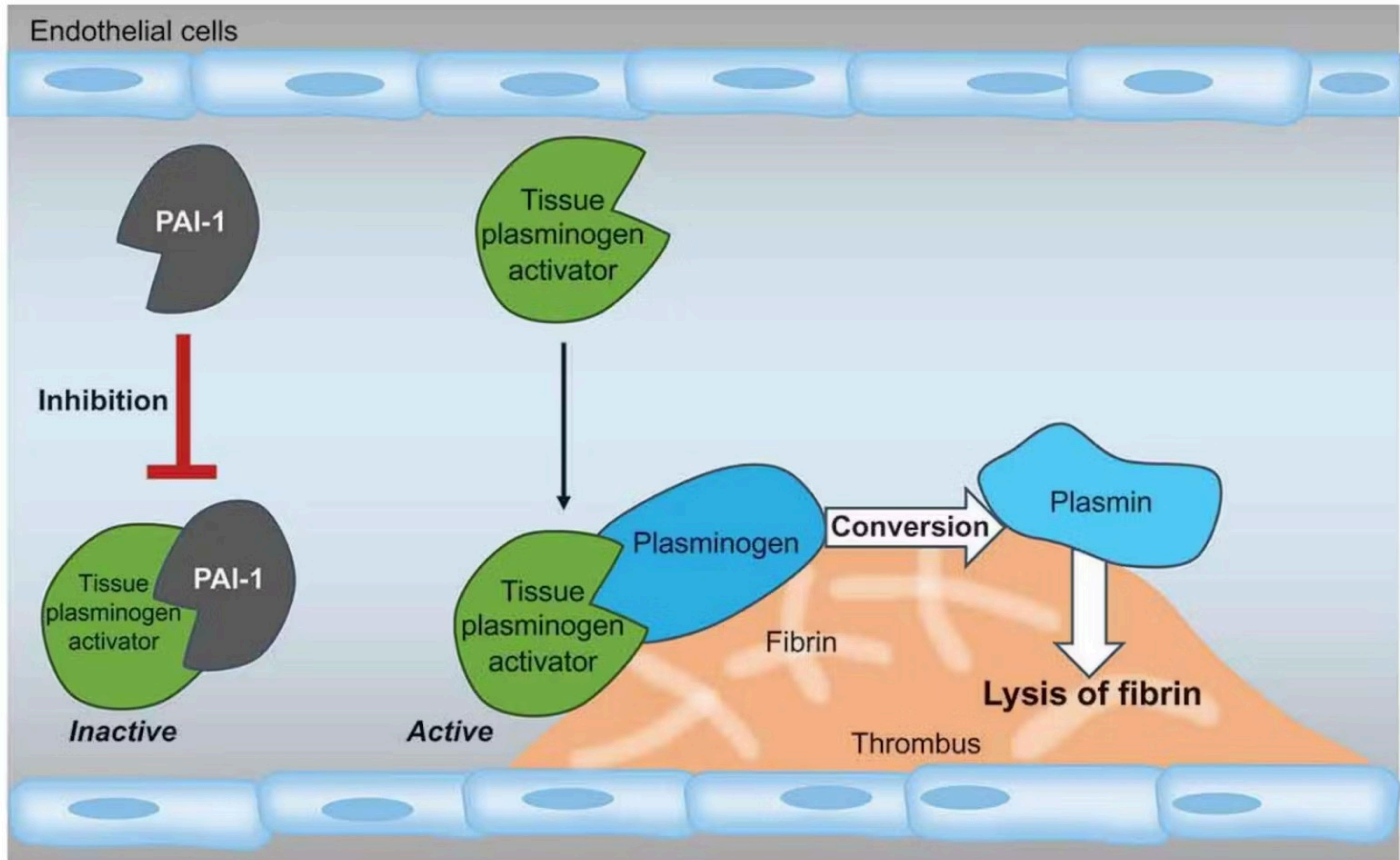
Vindt u dat we moeten overstappen naar tenecteplase als standaard tromboliticum bij het acute herseninfarct?



Waarom vindt u dat we NIET moeten overstappen naar tenecteplase?

28 responses



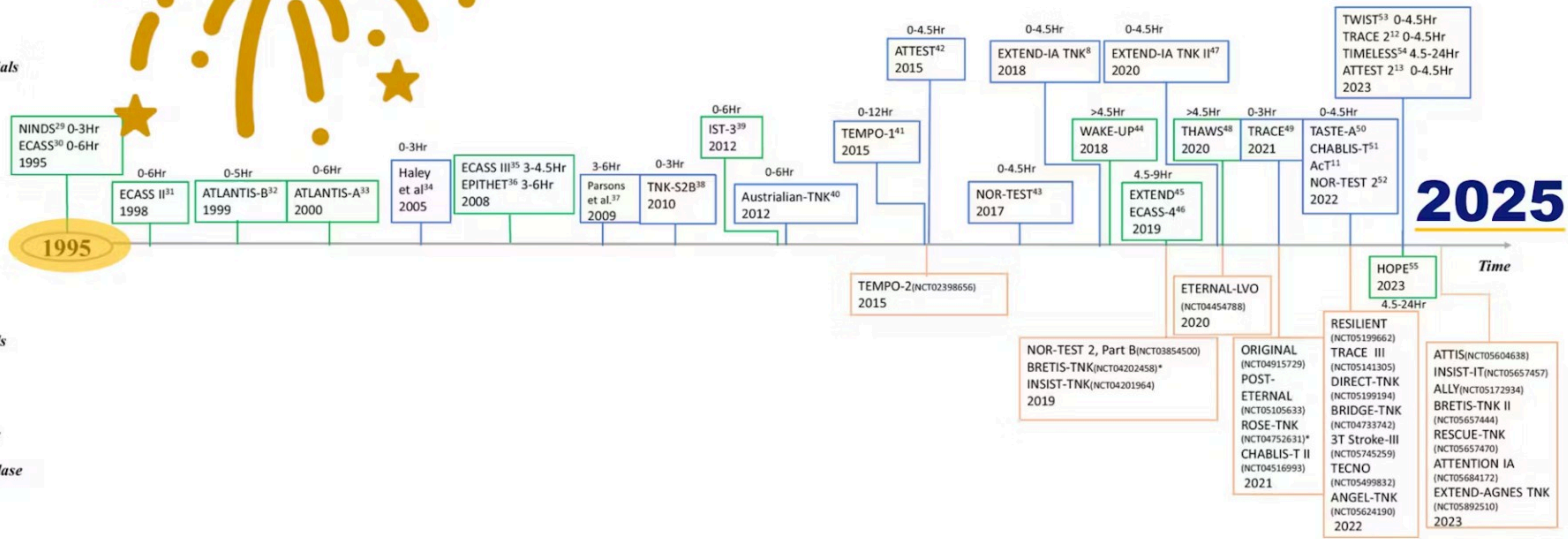


Completed Trials

Ongoing Trials

alteplase

tenecteplase



TENECTEPLASE VS. ALTEPLASE



Hogere specificiteit
voor fibrine



Resistenter tegen
inactivatie door PAI-1



Toediening via
eenmalige bolus

Herseninfarct en hersenbloeding

Initiatief: NVN

Aantal modules: 63

Aanbeveling

Behandel patiënten met een acuut herseninfarct zonder relevante contra-indicaties zo snel mogelijk met intraveneus alteplase. Gebruik tenecteplase niet als standaard behandeling.

5. Reperfusietherapie voor acute herseninfarct



5.1. Intraveneuze trombolysen bij DOAC

5.2. Trombolysen met alteplase



5.3. Intraveneuze behandeling met tenecteplase

1. It may be reasonable to choose tenecteplase (single IV bolus of 0.25-mg/kg, maximum 25 mg) over IV alteplase in patients without contraindications for IV fibrinolysis who are also eligible to undergo mechanical thrombectomy.

IIb**B-R**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

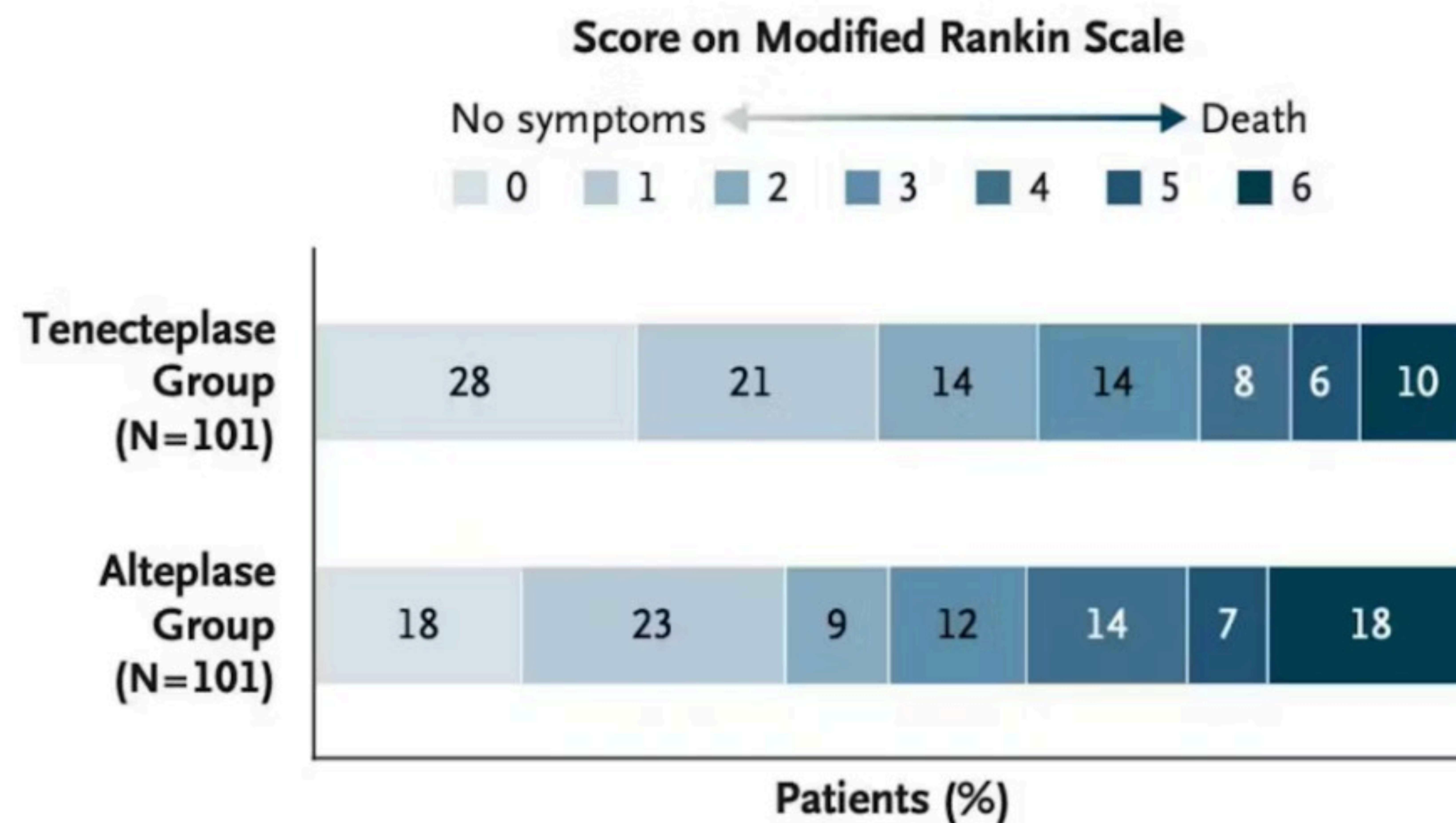
APRIL 26, 2018

VOL. 378 NO. 17

Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke

Primaire uitkomst
Substantiële reperfusie op initiële
angiografische beoordeling

22% vs 10% ($p=0.002$)



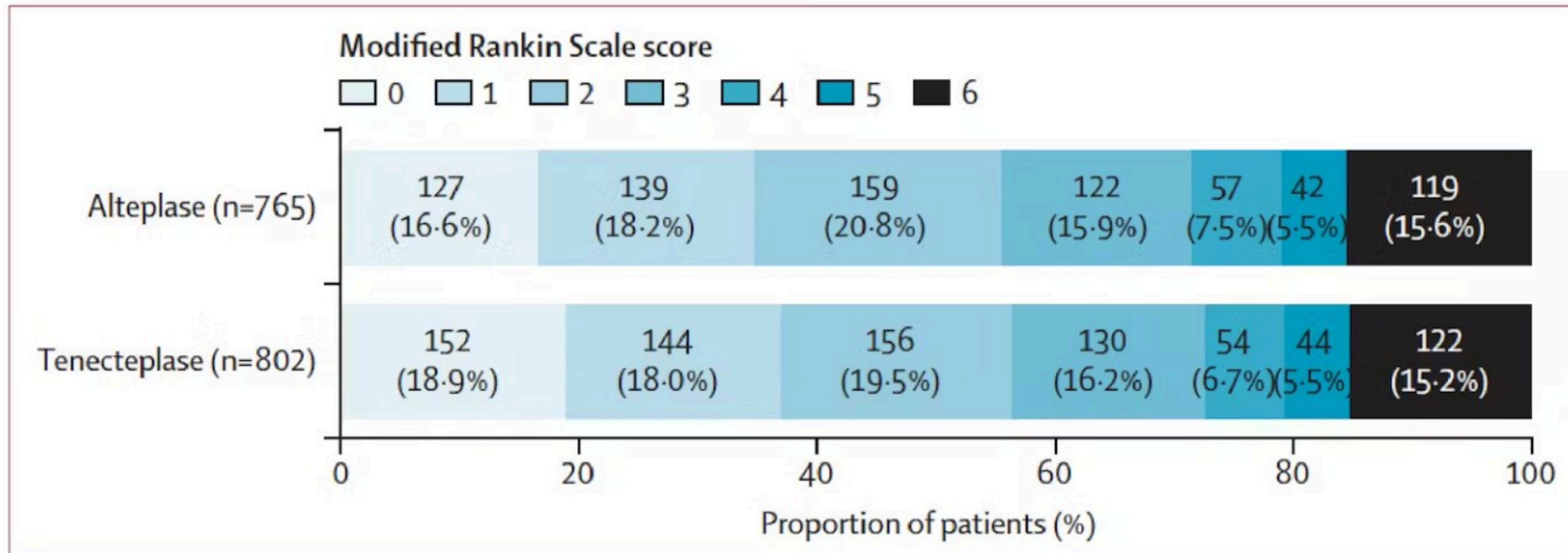
cOR 1.7 (95% CI: 1.0 - 2.8)

AcT

22 Canadese centra

- P: Herseninfarct <4,5u
- I: TNK 0,25mg/kg vs.
- C: tPA 0,9mg/kg
- O: % mRS 0-1 na 3m

- N=1600
- mRS 0-1: 37% vs. 35%
(aRR: 1,1 (1,0-1,2))
- sICH: 3,4% vs. 3,2% (RD: 0,2 (-1,5-2,0))



Guideline

European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke

Sonia Alamowitch¹ , Guillaume Turc^{2,3,4,5} , Lina Palaiodimou⁶ ,
Andrew Bivard⁷, Alan Cameron⁸ , Gian Marco De Marchis^{9,10} ,
Annette Fromm¹¹, Janika Kõrv¹² , Melinda B Roaldsen¹³,
Aristeidis H Katsanos¹⁴ and Georgios Tsivgoulis^{6*} 

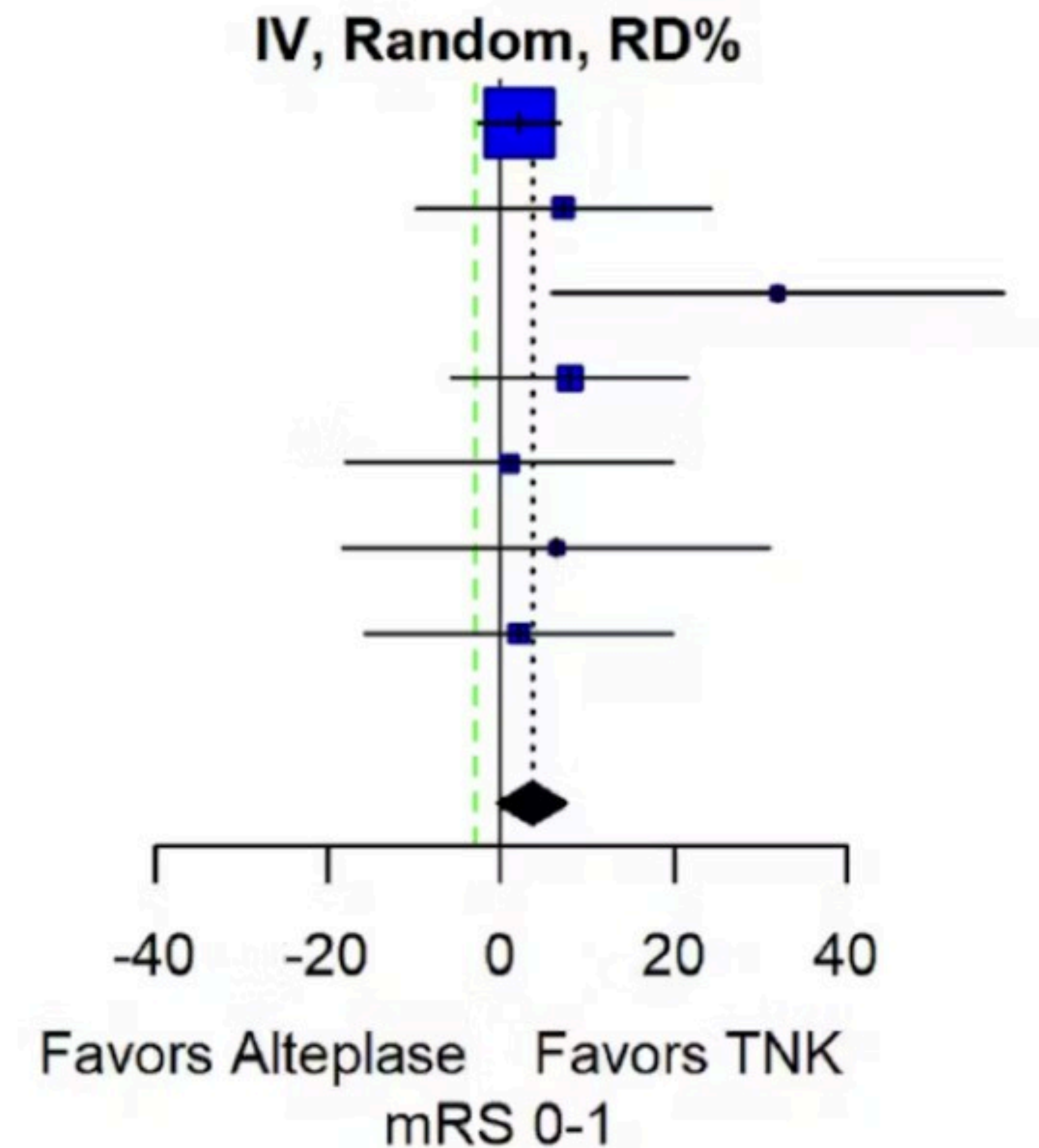
Behandeling < 4,5 uur – uitkomst: mRS 0-1 Erasmus MC

Study	TNK		Alteplase		Weight	RD% [95% CI]
	Events	Total	Events	Total		
AcT 2022	296	802	266	765	71.3%	2.14 [-2.61, 6.88]
ATTEST 2015	13	47	10	49	5.5%	7.25 [-9.80, 24.31]
TAAIS 2012	18	25	10	25	2.4%	32.00 [5.95, 58.05]
EXTEND-IA TNK 2018	49	101	41	101	8.6%	7.92 [-5.74, 21.59]
TASTE-A 2022	23	55	20	49	4.5%	1.00 [-17.95, 19.96]
TNK-S2B 2010	15	31	13	31	2.6%	6.45 [-18.27, 31.17]
TRACE 2021	35	57	35	59	5.1%	2.08 [-15.72, 19.88]

Total (95% CI) **1118** **1079** **100.0%** **3.68 [-0.32, 7.69]**

Heterogeneity: $\tau^2 = 0$; $\chi^2 = 5.64$, $df = 6$ ($P = 0.46$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 1.80$ ($P = 0.07$)

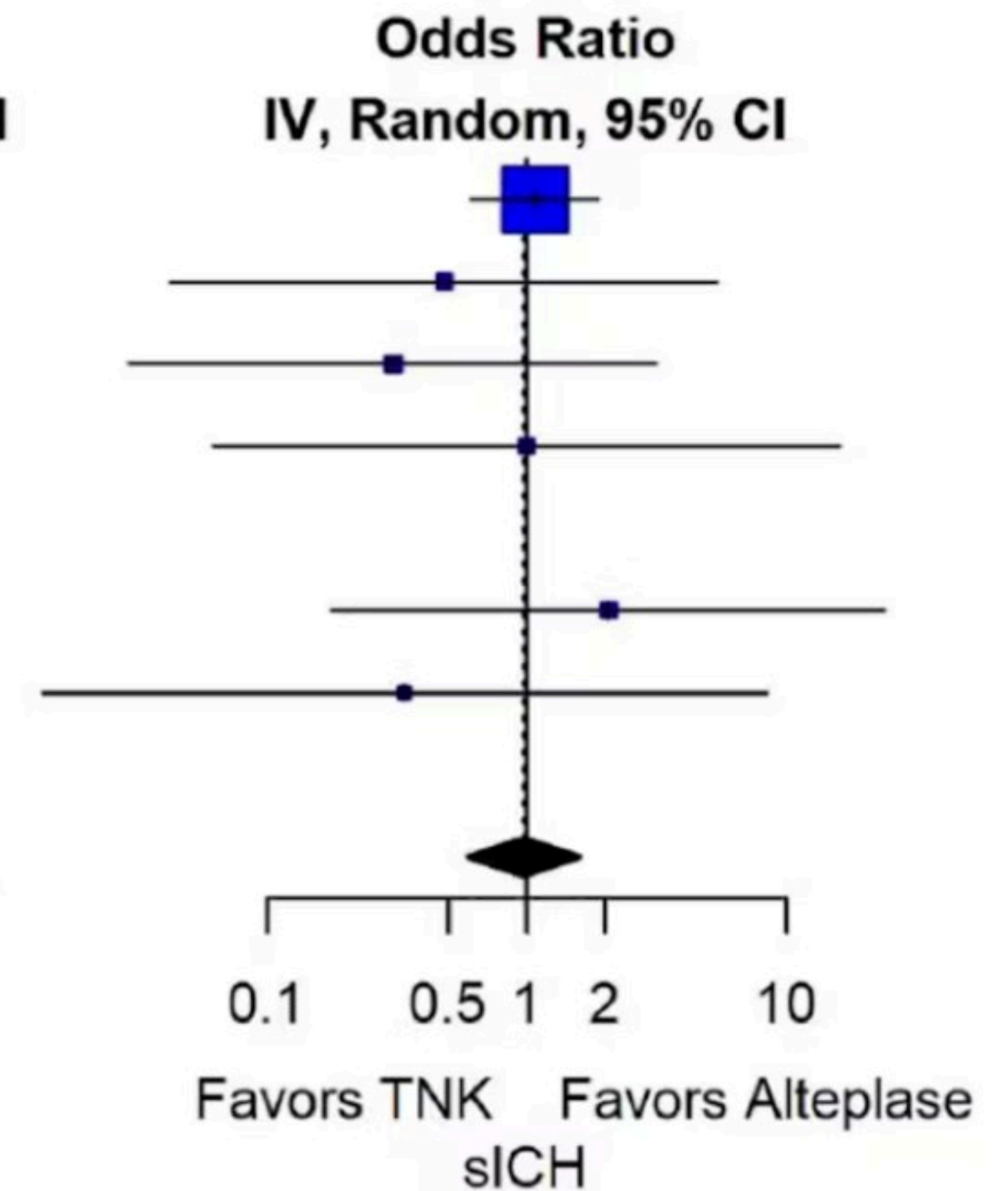


Behandeling < 4,5 uur – uitkomst: sICH

Study	TNK		Alteplase		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
AcT 2022	27	800	24	763	81.1%	1.08 [0.61, 1.88]
ATTEST 2015	1	52	2	51	4.3%	0.48 [0.04, 5.47]
TAAIS 2012	1	25	3	25	4.6%	0.31 [0.03, 3.16]
EXTEND-IA TNK 2018	1	101	1	101	3.3%	1.00 [0.06, 16.21]
TASTE-A 2022	0	55	0	49	0.0%	
TNK-S2B 2010	2	31	1	31	4.2%	2.07 [0.18, 24.07]
TRACE 2021	0	57	1	59	2.4%	0.34 [0.01, 8.50]
Total (95% CI)		1121		1079	100.0%	0.98 [0.59, 1.62]

Heterogeneity: $\tau^2 = 0$; $\chi^2 = 2.17$, $df = 5$ ($P = 0.83$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = -0.09$ ($P = 0.93$)



Evidence-based recommendation

For patients with acute ischaemic stroke of <4.5 hrs duration who are eligible for intravenous thrombolysis, tenecteplase 0.25 mg/kg can be used as a safe and effective alternative to alteplase 0.9 mg/kg.

Quality of evidence: **Moderate** ⊕⊕⊕

Strength of recommendation: **Strong** ↑↑

Expert consensus statement

All MWG members suggest favouring tenecteplase 0.25 mg/kg over alteplase 0.9 mg/kg for patients with acute ischaemic stroke of <4.5 hrs duration in light of safety and efficacy data and because tenecteplase can be administered with a single bolus rather than a 1-hr infusion.

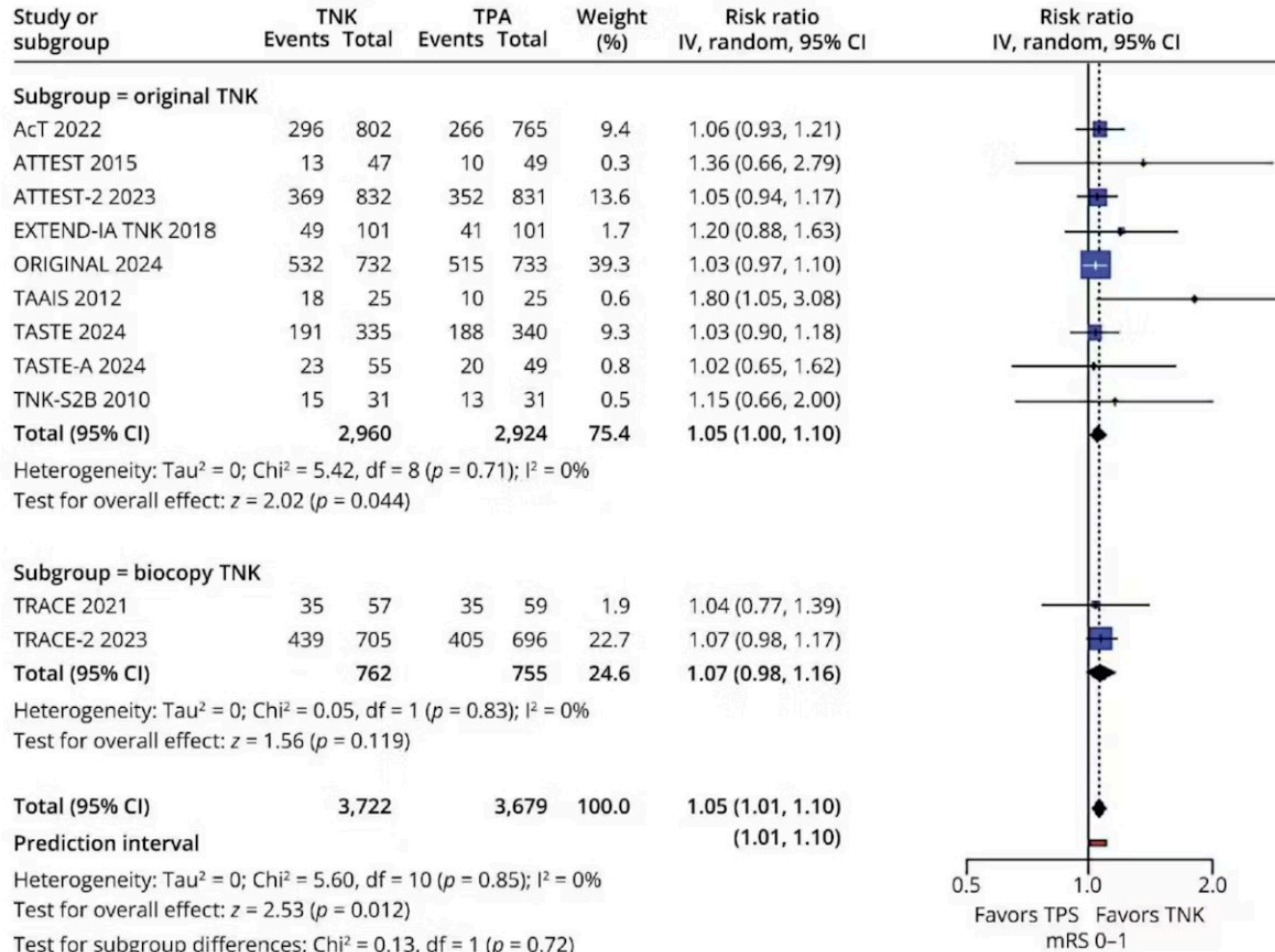
Voting: 9/9 members

Nieuwe trials sinds ESO richtlijn

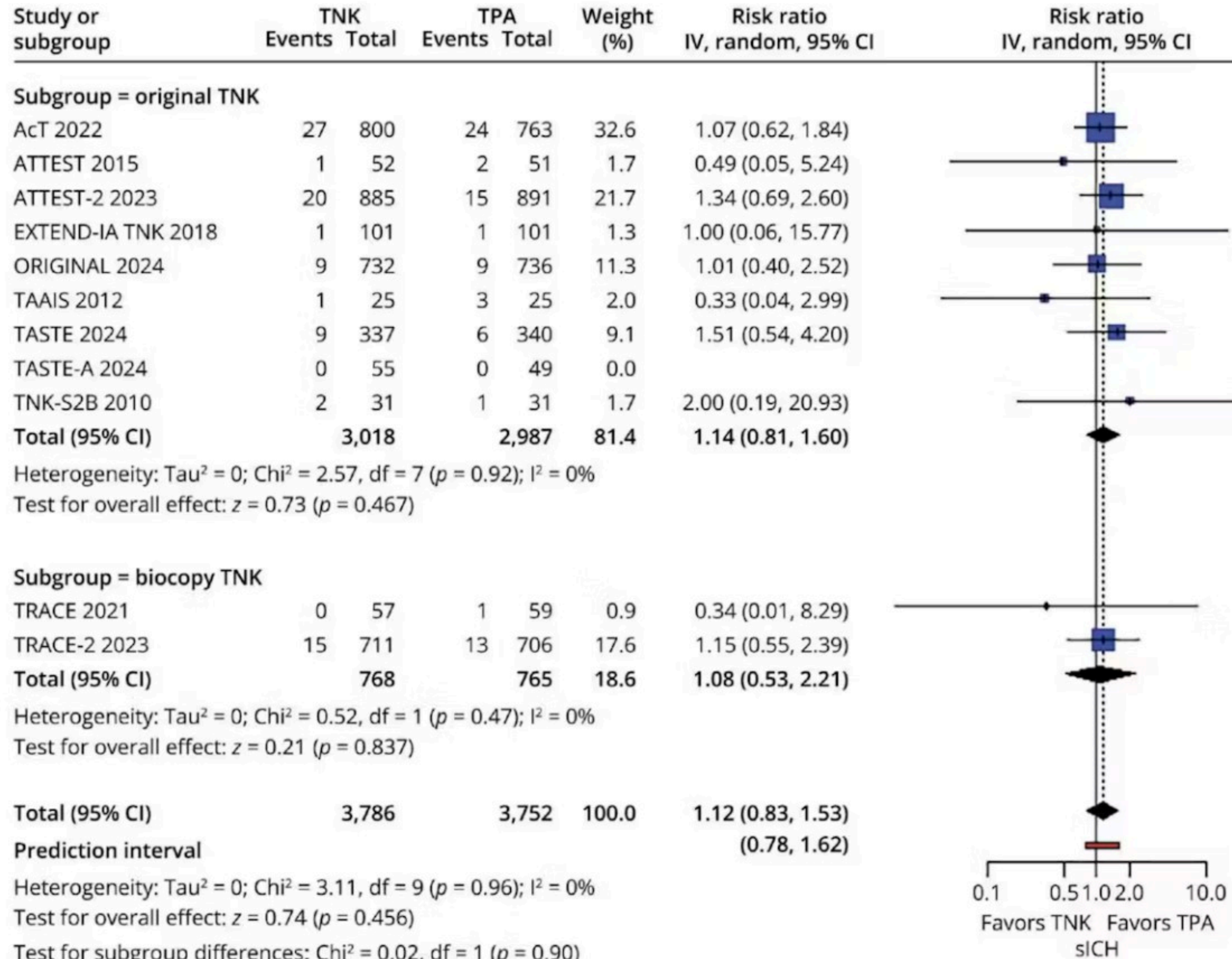
Trial	Land	Criteria	N	mRS 0-1 TNK vs. tPA	sICH TNK vs. tPA
ORIGINAL	China	Herseninfarct <4,5u	1465	73% vs. 70%	1% vs. 1%
TASTE	Internationaal	Herseninfarct <4,5u met 'mismatch' op CTP	680	57% vs. 55%	3% vs. 2%
ATTEST-2	UK	Herseninfarct <4,5u	1858	44% vs. 42%	2% vs. 2%
TRACE-2	China	Herseninfarct <4,5u	1430	62% vs. 58%	2% vs. 2%

Study	Phase	Country	Period of enrollment	Main inclusion criteria	TNK regimen	Included patients	
						TNK	TPA
AcT 2022 ¹³	III	Canada	2019–2022	Patients with AIS within 4.5 h	Original	806	771
ATTEST 2015 ⁹	II	Scotland	2012–2013	Patients with supratentorial AIS within 4.5 h	Original	52	51
ATTEST-2 2023 ²⁸	III	UK	2017–2023	Patients with AIS within 4.5 h	Original	885	891
EXTEND-IA TNK 2018 ¹⁰	II	Australia and New Zealand	2015–2017	Patients with AIS within 4.5 h eligible for endovascular thrombectomy	Original	101	101
ORIGINAL 2024 ³¹	III	China	2021–2023	Patients with AIS within 4.5 h	Original	732	736
TAAIS 2012 ⁸	IIb	Australia	2008–2011	Patients with AIS within 6 h, and vessel occlusion on CT angiography and a perfusion lesion at least 20% greater than the infarct core on CT perfusion at baseline	Original	25	25
TASTE 2024 ²⁹	III	International	2014–2023	Patients with AIS within 4.5 h with target mismatch criteria on CT perfusion, if not candidates for endovascular treatment	Original	339	341
TASTE-A 2022 ¹²	II	Australia	2019–2021	Patients with AIS on a Mobile Stroke Unit within 4.5 h	Original	49	55
TNK-S2B 2010 ⁷	IIb/III	US	2006–2008	Patients with AIS presenting within 3 h	Original	31	31
TRACE 2021 ¹¹	II	China	2018–2020	Patients with AIS presenting within 3 h	Biosimilar	57	59
TRACE-2 2023 ³⁰	III	China	2021–2022	Patients with AIS presenting within 4.5 h	Biosimilar	710	707

Behandeling < 4,5 uur – uitkomst: mRS 0-1 Erasmus MC



Behandeling < 4,5 uur – uitkomst: sICH



Behandeling > 4,5 uur – TNK vs. controle

Erasmus MC



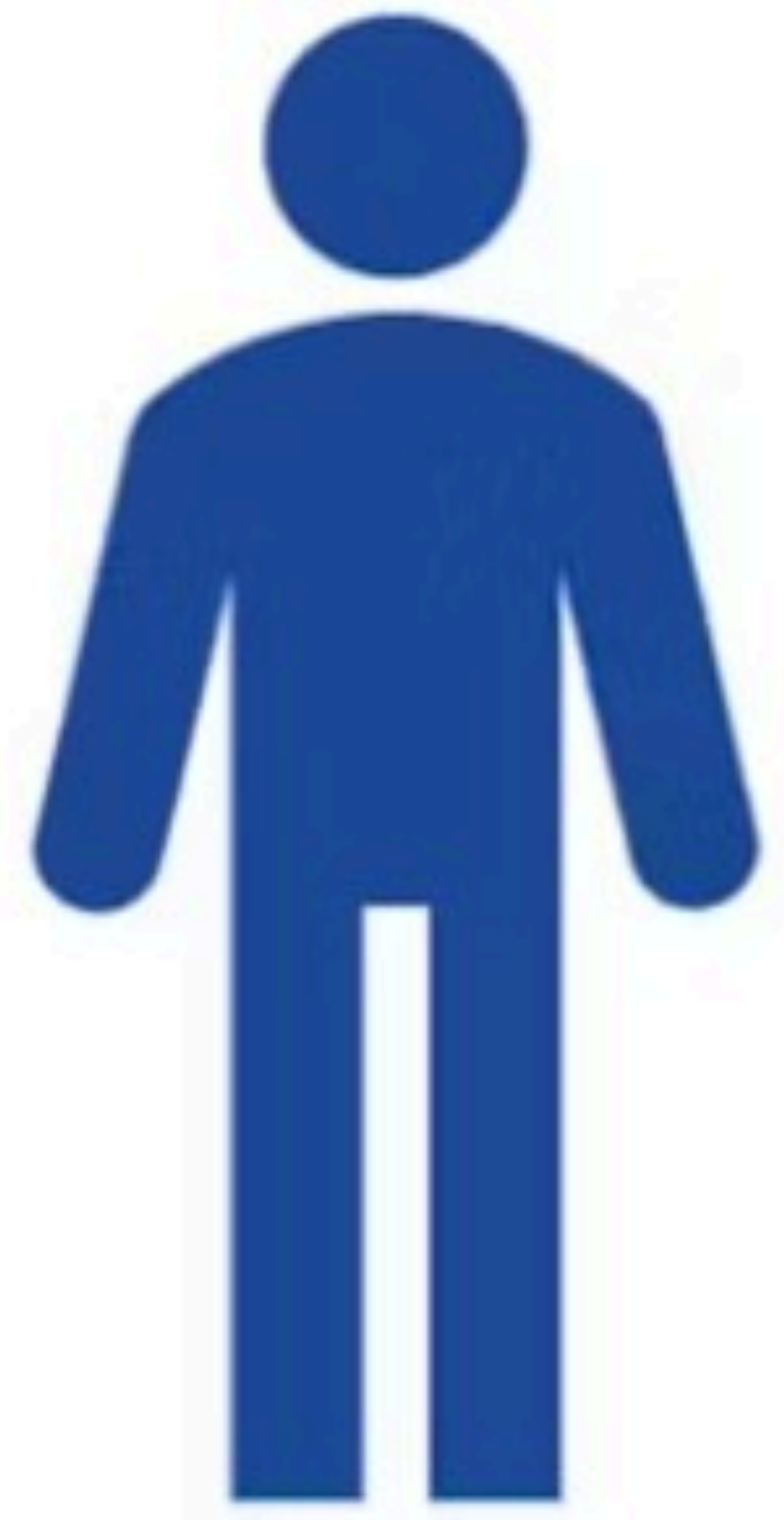
Trial	Land	Selectie	N	mRS 0-1 TNK vs. controle	sICH TNK vs. controle
TWIST	Internationaal	Wake-up, <4,5 u na ontwaken, blanco CT	578	45% vs. 38% [NS]	2% vs. 1% [NS]
TIMELESS	VS + Canada	4,5-24 u na LSW, LVO+, IAT+ en 'mismatch' op CTP	458	32% vs. 27% [NS]	3% vs. 2% [NS]
TRACE-III	China	4,5-24 u na LSW, LVO+, IAT- en 'mismatch' op CTP	516	33% vs. 24% (RR 1,37 [1,04-1,81])	3% vs. 0,8% [NS]

1



Behandeling > 4,5 uur – tPA vs. controle

IPD meta-analyse van trials	N	mRS 0-1 tPA vs. controle	sICH tPA vs. controle
EXTEND ECASS-4 EPITHET	410	36% vs. 29% aOR 1,86 (1,15 - 2,99)	5% vs. <1% aOR 1,55 (1,23 - 76,55)
WAKE-UP EXTEND THAWS ECASS-4	843	49% vs. 39% aOR 1,49 (1,10 - 2,03)	3% vs. 1% aOR 3,51 (0,98 - 12,60)



‘gemiddelde patiënt’
74 jaar
78 kg



10 jaar tijdshorizon
+0,05 QALY p.p.
-€21 p.p.



alteplase: €791,-
tenecteplase: €987,-

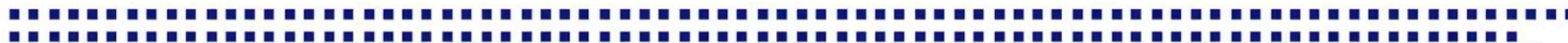


TNK = dominante strategie
iNMB = €2381
bij WTP threshold €50k/QALY

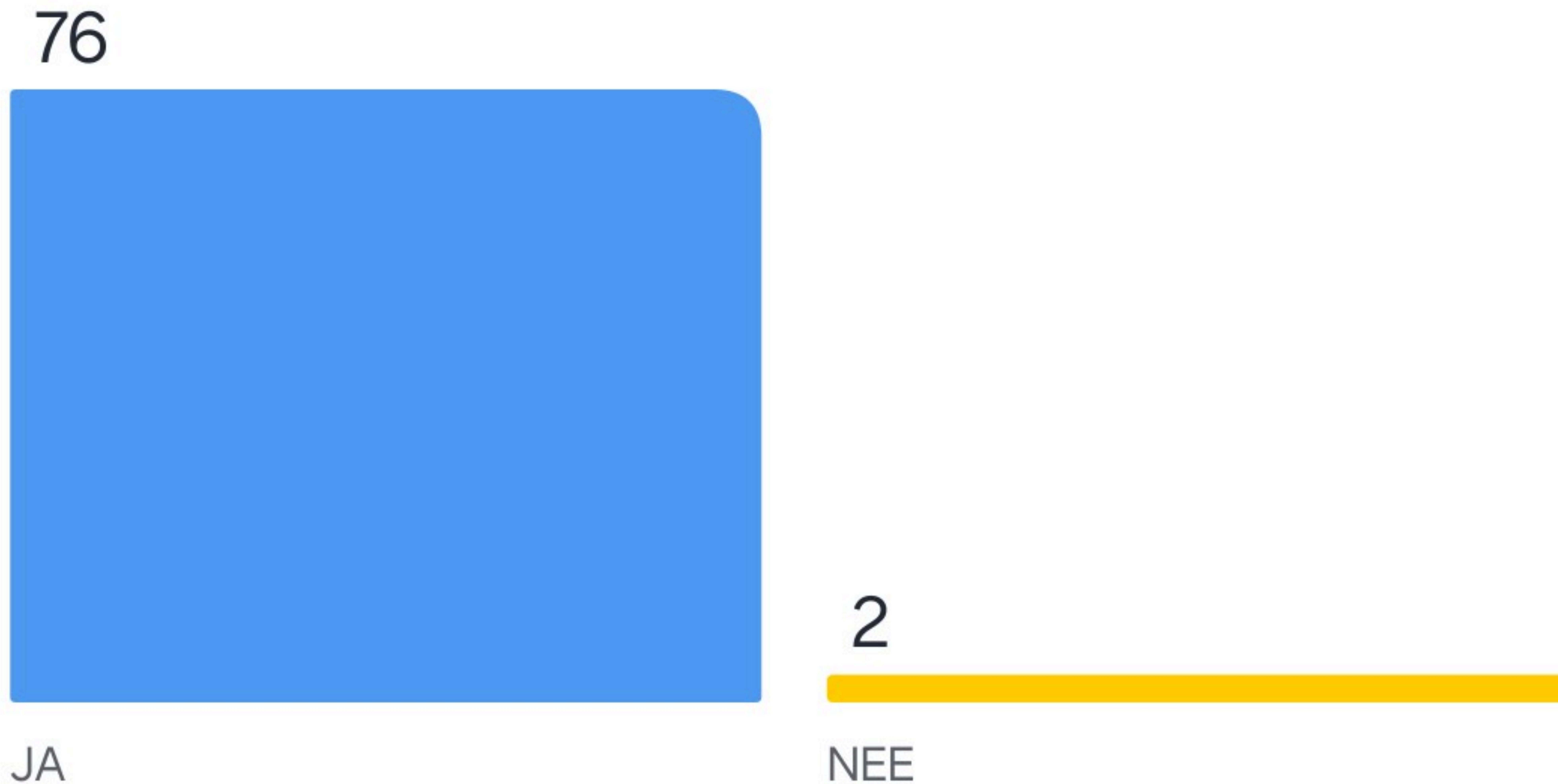
CONCLUSIES

TENECTEPLASE IN PLAATS VAN ALTEPLASE

- Gerandomiseerd onderzoek bewijst dat tenecteplase een veilig en zelfs iets effectiever alternatief is voor alteplase als trombolyticum bij het acute herseninfarct bij behandeling <4,5 uur
- Gerandomiseerd onderzoek toont niet dat behandeling met tenecteplase >4,5 uur leidt tot significant betere uitkomsten dan controle, maar de effectschattingen zijn in dezelfde richting als in de 'late window' trials met alteplase
- Modelmatig kosteneffectiviteitsonderzoek: overstap naar tenecteplase leidt naast tot betere uitkomsten ook tot (zeer beperkte) kostenbesparing
- Tenecteplase is gemakkelijker in het gebruik dan alteplase: bolus vs. bolus+infuuspomp



Vindt u dat we moeten overstappen naar tenecteplase als standaard tromboliticum bij het acute herseninfarct?

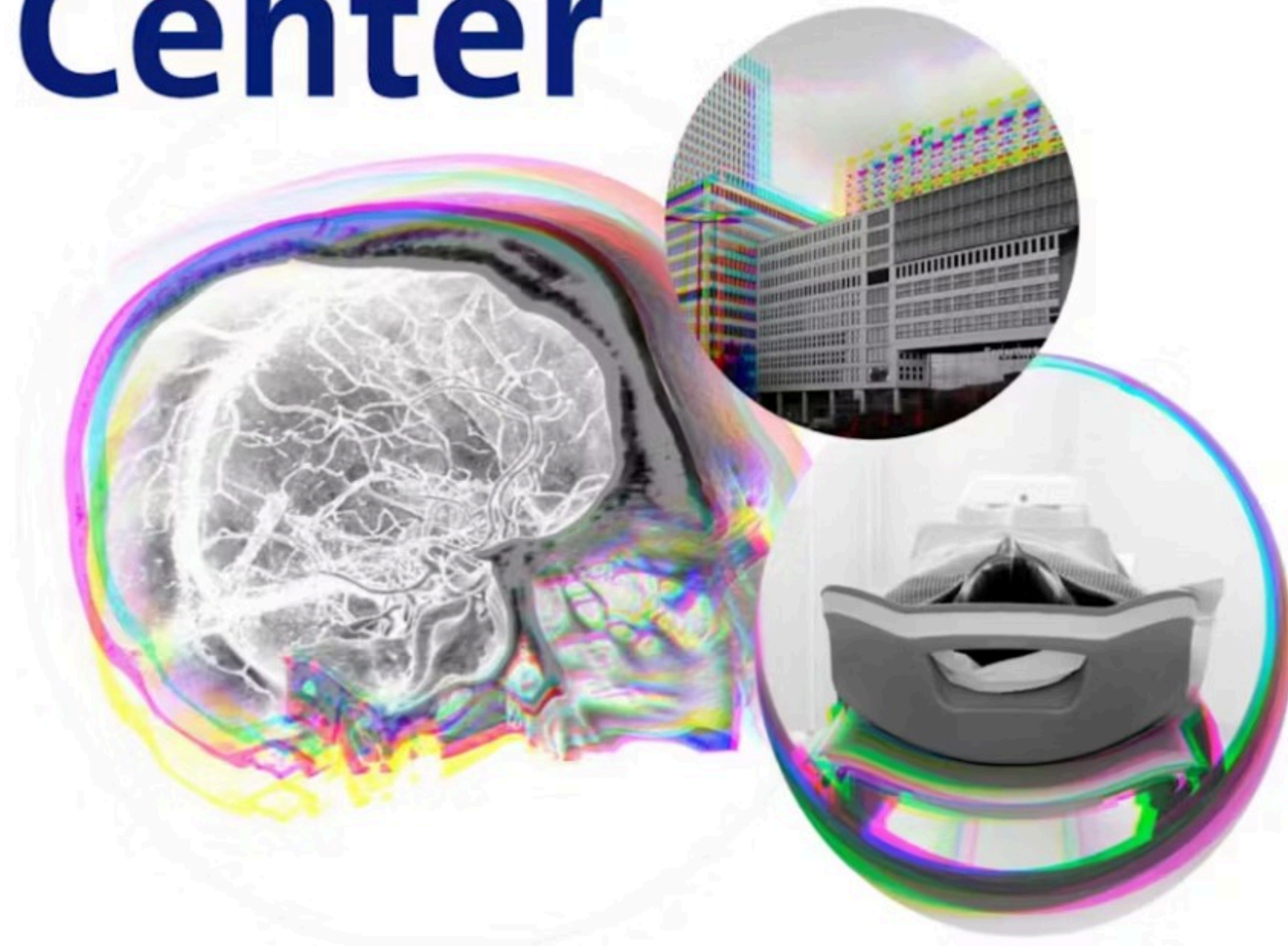


TIE PIE EE, WEG ERMEE!

- Overtuigende argumenten om overstap te maken van alteplase naar tenecteplase als standaard tromboliticum bij het acute herseninfarct
- Aanpassing landelijke richtlijn op korte termijn
- Implementatie van tenecteplase als standaard tromboliticum op regionaal (ROAZ) niveau
- Afstemming van implementatieproces met fabrikant lijkt verstandig om productie van tenecteplase de vraag te kunnen laten volgen



Stroke Center



www.erasmusmc.nl/stroke-center

b.roozenbeek@erasmusmc.nl