

I-STROKE II

IMATINIB VID AKUT ISCHEMISK STROKE

Imatinib vid akut ischemisk stroke – en fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (I-Stroke II)

Sponsor

Karolinska Institutet

Finansiellt stöd

Vetenskapsrådet – huvud

Hjärt-Lungfonden

Huvudprövare

Docent, Neurolog. Niaz Ahmed

Hemsida

<http://www.istroke.org>

<http://www.istroke.se>

Admin info (1)

Studien koordineras:

Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Projektledning och Monitorering:

Karolinska Trial Alliance (KTA)

Huvudprövare

Niaz Ahmed, MD, PhD

Projektledare

Marie Westman, PhD (KTA)

Studie sjuksköterska

Linda Ekström (KS-Solna)

Forskargruppmedlemmar:

Michael Mazya, MD, PhD,

Magnus Thorén (MD),

Charith Cooray (MD, PhD)

Admin info (2)

Styrkommitté

Nils Wahlgren, MD, PhD, Professor (Chair), Karolinska Institutet

Niaz Ahmed, MD, PhD, Assoc. Professor (Coordinating investigator)

Lars Rosengren, MD, PhD, Professor, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg (medlem)

Jesper Petersson, MD, PhD, Assoc. Professor, Skånes universitetssjukhus, Malmö (medlem)

Ulf Ericsson, MD, PhD, Professor, Karolinska Institutet (medlem)

Data and safety Monitoring Board (DSMB)

Per Näsman, Statistiker, KTA

Leif Stenke, MD, PhD, (Hematolog, KS)

Risto O. Roine, MD PhD, (Turku University Hospital, Finland)

EN NY STRATEGI – FOKUS PÅ BLOD-HJÄRNBARRIÄREN (1)

- Forskare vid KI har utvecklat en helt ny strategi för behandling av akut ischemisk stroke
- en strategi som kompletterar trombolys och trombektomi
- men som helt skiljer sig från det tidigare konceptet om neuroprotektion och den primära inriktningen på de sviktande vitala cellfunktionerna.
- Fokus i forskningen är i stället inriktad på blodhjärnbarriären (BBB), dess betydelse för utvecklingen av den ischemiska skadan och hur hjärnan skulle kunna skyddas från effekterna av en störning i BBB funktion.
- Vid ischemi inträffar snabbt en kemisk förändring (laktacidosis) i det område som drabbas av nedsatt cirkulation.

EN NY STRATEGI – FOKUS PÅ BLOD-HJÄRNBARRIÄREN (2)

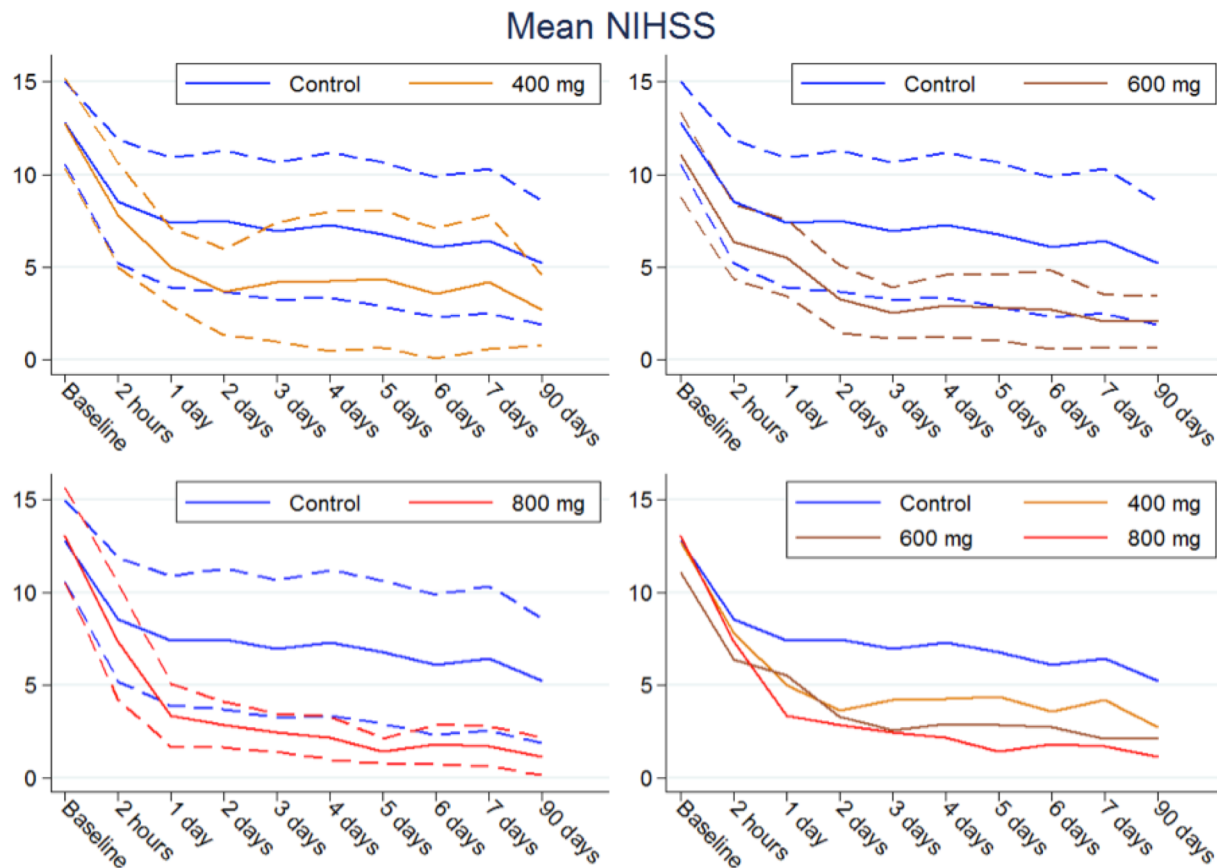
- Endotelceller i kärlväggen, nervceller och astrocyter sväller och vävnadsplasminogen, tPA, frisätts.
- Detta tPA aktiverar sedan en tillväxtfaktor, PDGF-CC som i sin tur aktiverar en receptor i kärlväggen PDGFR- α .
- När denna receptor aktiveras öppnas BBB
- Konsekvenserna av en öppning av BBB kan vara blödning i anslutning till en hjärninfarkt under utveckling, och svullnad (extracellulärt ödem).
- Blödning och ödem är kända komplikationer som dramatiskt kan försämra prognosen för en patient under det akuta skedet av en stroke.

EN NY STRATEGI – FOKUS PÅ BLOD-HJÄRNBARRIÄREN (3)

- Efter ett antal timmar och under flera dagar utsätts också den ischemiska hjärnan för en invasion från blodbanan av vita blodkroppar, som neutrofila granulocyter och makrofager.
- Effekten av denna invasion har varit omdiskuterad, men flera evidens pekar på att den bidrar till att förvärra den slutliga skadan.
- Forskarna har påvisat att tyrosinkinasehämmaren, **Imatinib** blockerade effekten av aktiverad PDGF-CC på receptorn PDGFR- α varigenom BBBs integritet återställdes
- Effekten av imatinib prövades också i experimentella modeller av stroke varvid en reduktion av blödningsinslag och ödem kunde påvisas liksom en minskad inarktstorlek

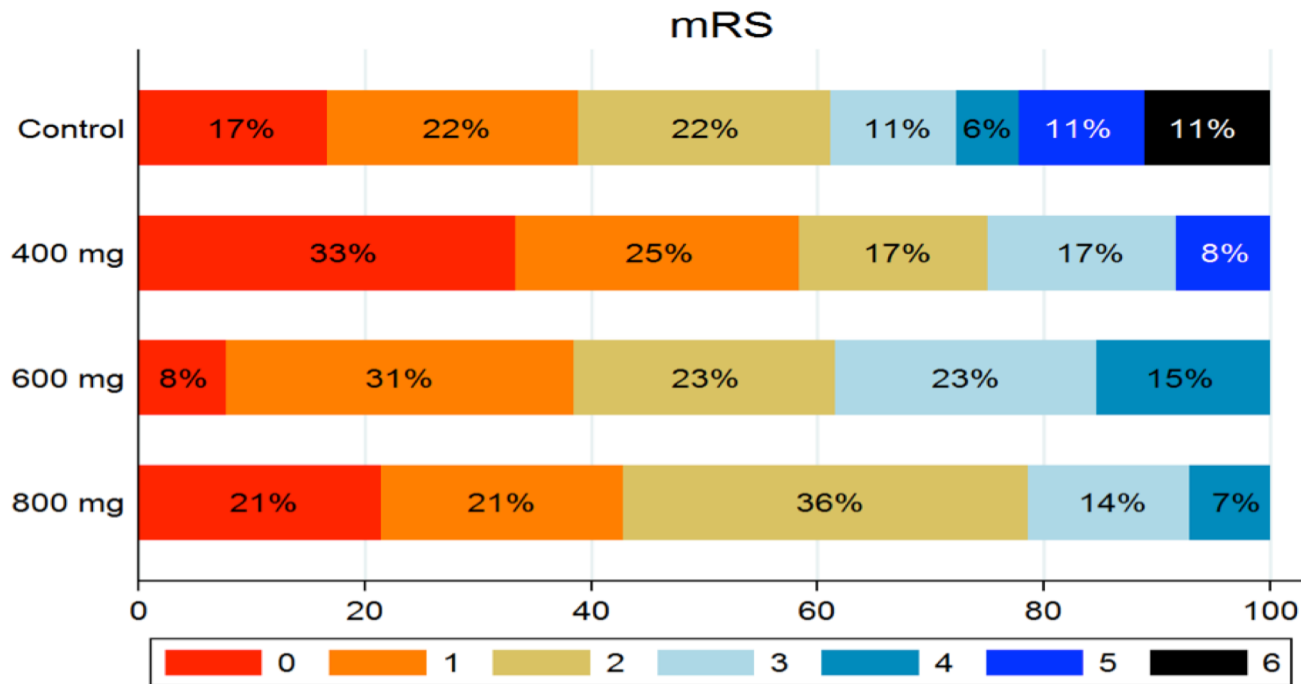
Bakgrund och rationale (1)

- I en pilotstudie har vi visat att behandling med Imatinib är säker och förbättrar neurologiska symptom hos strokepatienter som har fått trombolysbehandling.



Bakgrund och rationale (2)

- Andelen funktionellt oberoende ökade med 18%. Dessa resultat öppnar för ett nytt farmakologiskt behandlingsparadigm med globala konsekvenser.



- Imatinib är registrerat läkemedel och omfattande dokumentation finns för långtidsbehandling av hematologisk malignitet.

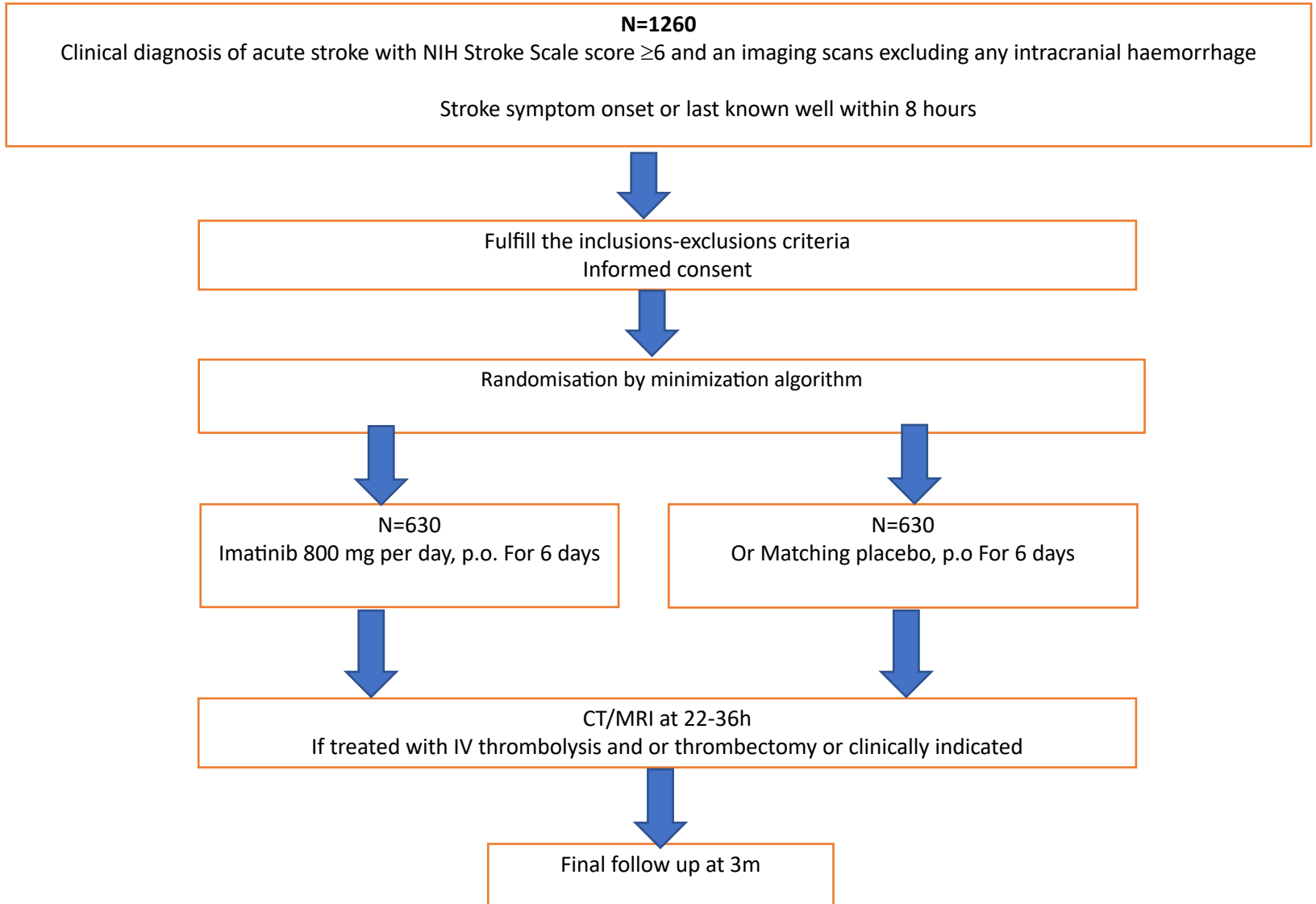
I-Stroke II (1)

- I-Stroke II är en akademikerdriven randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie
- Vi kommer att undersöka om behandling med Imatinib (800 mg/dag) resulterar i en bättre långsiktigt funktionellt status jämfört med placebobehandling vid akut ischemisk stroke.
- Patienterna skall inkluderas inom 8 timmar efter symtomdebut, och behandlas under 6 dagar.
- Trombolys/ trombektomi ges om behandlingsindikation föreligger.
- Totalt inkluderas 1260 patienter (630 aktiv arm, 630 kontrollarm) under tre år

I-Stroke II (2)

- Vi vill bekräfta resultaten av en pilotstudie med mycket lovande resultat, och påvisa om de även är giltiga för patienter som inte kan få trombolysbehandling
- Hypotesen är att behandling med Imatinib ger en ökad andel patienter med funktionellt oberoende, förbättrad neurologisk återhämtning och minskad risk för blödningskomplikationer vid långtidsuppföljning, **oavsett om patienten får trombolys eller ej.**
- Vi vill också klargöra om behandling med imatinib kan medföra att tiden mellan insjuknande och trombolys- och/eller trombektomi-behandling kan ökas med bibehållen effekt.
- Patienten kommer att följas upp 3 månader efter strokeinsjuknandet

Studielogistik



Inklusionskriterier (1)

1) Klinisk diagnos av ischemisk stroke som leder till mätbara neurologiska bortfallssymtom, som uppgår till 6 punkter eller högre på National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score

a) vid randomisering om inte rekanaliserande behandling skett

b) innan iv trombolys eller trombektomi i de fall endast en av de behandlingarna görs

c) innan iv trombolys om både trombolys och trombektomi behandling sker

2) 18-85 års ålder

3) Patienter randomiseras så snart som möjligt **men inte senare än 8 timmar efter symtomdebut.**

a) Om patienten får iv trombolys som enda rekanaliserande behandling, ska patienten randomiseras och studieläkemedlet administreras inom en timme efter avslutad IV trombolys

b) Om patienten får endovaskulär trombektomi (med eller utan föregående iv trombolys), ska patienten randomiseras inom två timmar efter avslutad endovaskulär trombektomi och studieläkemedlet administreras så snart som möjligt efter randomisering

Inklusionskriterier (2)

4) Trombolys ska om den utförs, ske i överenskommelse med godkända kliniska kriterier och påbörjas inom 4,5 timmar efter insjuknandet

5) Endovaskulär trombektomi ska, om den utförs, ske i överenskommelse med den nyligen publicerade American Stroke Association guidelines (see ref 47 i studieprotokoll) och åtminstone uppfylla följande kriterier

a) bekräftad diagnos på datortomografisk angiografi (CTA), eller magnetisk resonansangiografi (MRA) av manifest ocklusion av första två segmenten av arteria cerebri media (M1 eller M2) eller terminala delen av arteria carotis interna, första segmentet av arteria carotis anterior (A1) eller arteria basilaris som överensstämmer med de kliniska symptomen.

b) trombektomi har initierats inom 8 timmar efter symtomdebut (definierat som start med punktion av ljumskartären)

6) Patienten har efter information medgivit deltagande i studien inklusive datainhämtning och uppföljningsprocesser genom skriftligt samtycke.

Exclusionskriterier (1)

- 1) Allvarlig stroke med infarktförändring motsvarande mer än 1/3 av arteria cerebri medias territorium eller 1/2 av annat kärlterritorium
- 2) Kända allvarliga funktionshinder ($mRS \geq 2$) före aktuell stroke
- 3) Allvarliga sjukdomstillstånd såsom avancerad demens (uppskattning före stroke om i övrigt frisk), dödlig sjukdom, och andra allvarliga medicinska tillstånd med förväntad livslängd mindre än 6 månader.
- 4) Akut bukspottkörtelinflammation
- 5) Allvarlig leverdysfunktion, inklusive leversvikt, skrumplever, portal hypertension eller aktiv hepatit

Exclusionskriterier (2)

6) Pågående behandling med kemoterapi

7) Läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av Imatinib -
Ketokonazol, itrakonazol, erytromycin, claritomylin

8) Läkemedel som minskar plasmakoncentrationen av Imatinib -
dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampizin, fenobarbital,
fosphenytoin, primidon, hypericum perforatum (Johannesört)

9) Graviditet som inte kan uteslutas genom graviditetstest hos kvinna i
fertil ålder

10) Patienten deltar i annan interventionsstudie

Ytterligare exklusionkriterier för patienter som behandlas med intravenös trombolys (1)

- 1) Allvarlig stroke vid klinisk bedömning med NIHSS > 25
- 2) Administrering av heparin inom de föregående 48 timmarna och en tromboplastintid som överskrider den övre normala laboratorienivån eller korresponderande lågmolekylärt heparin
- 3) Pågående behandling med orala antikoagulantia, tex Waran, (med INR >1,7), dabigatran (aPTT>40s), apixaban, rivaroxaban, edoxaban
- 4) Blodplättarnas antal under $100\ 000 \cdot 10^9/l$. Känd betydelsefull blödning, pågående eller inträffad inom de senaste 6 månaderna; känd hemorragisk diates

Ytterligare exklusionkriterier för patienter som behandlas med intravenös trombolys (2)

5) Uppgift om, tecken på eller misstanke om intrakraniell blödning, inklusive pulsåderbråcksblödning

6) Systoliskt blodtryck >185 mmHg eller diastoliskt blodtryck >110 mmHg, trots upprepade doser av iv blodtryckssänkande behandling för att reducera blodtrycket till ovan gränser.

7) Uppgift om följande tillstånd: tidigare ischemisk stroke inom 3 månader, intra-axial hjärntumör, intrakraniell eller intraspinal kirurgi inom 3 månader, tidigare allvarlig skallskada inom 3 månader, icke-rupturerad intrakraniell pulsåderbräck (> 5 mm)

8) Omfattande kirurgi eller betydelsefullt trauma under de senaste 10 dagarna (inkluderande kirurgi/trauma i samband med akut hjärtinfarkt); nyligen inträffat trauma mot huvudet

Flödeschema

Trial Period:	Baseline/ Before randomisation	Next day after randomisation	Daily in stroke unit	Dis-charge ¹⁰ or days 7	Final follow up (3 Mo)
Visit No:	1	2	3,4,5,6 ⁸	7	8
Day of visit:	1	2	3-6	7	90 (80-110)
Informed consent	X				
Incl-/excl criteria	X				
Date/ time of stroke onset	X				
Date/ time of Study drug administration	X	X	X		
Date/ time of iv thrombolysis start/end if given	X				
Date/ time of thrombectomy start/end if performed	X				
Demographic data	X				
Medical history	X				
Pregnancy excluded ¹	X				
Medications at stroke onset	X				
NIHSS	X ^{2,3}	X	X	X	X
Blood pressure, pulse rate	X	X	X	X	X
Lab tests ⁴	X			X ¹¹	
Glucose test ⁵	X				
Imaging scan (CT/MRI)	X ⁶	X ⁷			
ADR / SAE reporting	X	X	X	X	X
Treatments given from admission to discharge	X	X	X	X	
Final stroke diagnosis				X	
mRS	X ⁹				X

Table 1. Visit schedule

¹Pregnancy excluded by interview and/or pregnancy test

²at the time of randomisation if no recanalisation therapy performed

³prior to iv thrombolysis therapy alone or prior to thrombectomy alone or prior to iv thrombolysis if both iv thrombolysis and thrombectomy performed

⁴ Serum and Plasma; complete blood count, blood glucose, aPTT, INR, serum creatinine, serum Na, serum K, amylase, AST, ALT, albumin

⁵Daily capillary blood glucose tests according to local practice,

⁶This CT/MRI is performed before randomisation.

⁷If patients treated with IV thrombolysis &/ thrombectomy (accepted interval 22-36 hours after initiation of the first recanalisation treatment) or if done due to clinical indication.

⁸ Study treatment ends day 6, no study treatment on day 7.

⁹mRS before current stroke

¹⁰If discharge occurs before day 7

¹¹. Day 7 lab tests are only for selected number of centres and will be taken for at least 10% (N=126) of total study population.

För att inkludera en patient:

- Screening sker av patienter med akut stroke.
- Patienter som anses kunna inkluderas i studien informeras muntligt och skriftligt.
- Om patienten samtycker till att delta i studien skall denna ge sitt skriftliga samtycke. Om patienten samtycker men inte kan signera själv kan samtycket ges muntligt i närvaro av anhörig eller närstående och den personen kan signera för patienten.
- Patientinformation inkl samtyckesblankett (se studiepärm)
- Kontroll av inklusion- och exklusionskriterier (finns i protokollet och eCRF)

Substudie: Post-stroke epilepsi (1)

Mål:

- Att undersöka huruvida administreringen av Imatinib enligt det primära kliniska prövningsprotokollet kan påverka utvecklingen av epileptiska anfall hos strokepatienter både vid akutskedet och inom 1 år efter stroke.

Procedur

- Inga nya metoder, invasiva procedurer eller behandlingar kommer att administreras / utföras, endast registrering av ytterligare data enligt följande:

Substudie: Post-stroke epilepsi (2)

Procedur

- Registrering av historia av pre-stroke epilepsi och behandlingar.
- Registrering av kliniska och / eller EEG-verifierade epileptiska anfall under akutskedet (inom 1 vecka efter stroke).
- Registrering av antiepileptiska läkemedel som används inom den första veckan efter stroke.
- Vid ett extra uppföljningsmöte / telefonsamtal vid 1 år efter stroke insjuknande, och genom granskning av patientjournalerna, kommer vi att bedöma huruvida patienterna har utvecklat epilepsi efter stroke.

Tillgång till

- Hemsida:

<http://www.istroke.org> eller

<http://www.istroke.se>

- Randomisering:

<http://www.randomize.net>

- e-CRF:

<https://www.smart-trial.co>