

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

Jesper Petersson, MD, PhD, Assoc. Professor, Skånes
universitetssjukhus, Malmö

Ulf Ericsson, MD, PhD, Professor, Karolinska Institutet

Data and safety Monitoring Board (DSMB)

Per Näsman, KTH

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

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

Verkningsmekanism-Imatinib (1)

- Normalt hindras övergång av blodkroppar, stora proteinmolekyler och många andra ämnen från blodkärl till hjärna av blodhjärnbarriären som är en mycket tätare barriär än den mellan blodkärl och andra vävnader i kroppen, BBB.
- Vid ischemi som orsakas av en blodpropp i ett av hjärnans kärl inträffar snabbt en kemisk förändring (laktacidosis) i det område som drabbas av nedsatt cirkulation.
- Endotelceller i kärlväggen, nervceller och astrocyter sväller och vävnadsplasminogen, tPA, frisätts.
- Detta tPA aktiverar sedan en tillväxtfaktor, PDGF-CC (Platelet-Derived Growth Factor, CC)

Verkningsmekanism-Imatinib (2)

- PDGF-CC 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, särskilt i samband med trombolysbehandling, och svullnad (extracellulärt ödem)
- tyrosinkinasa- hämmaren imatinib blockerade effekten av aktiverad PDGF-CC på receptorn PDGFR- α varigenom BBB integritet återställdes.
- Effekten av imatinib prövades också i experimentella modeller av stroke varvid en reduktion av blödningsinslag och ödem kunde påvisas liksom en minskad infarktstorlek vilket öppnar vägen för en potentiell ny strategi för behandling av stroke

Blodhjärnbarriär (BBB)

Vid akut ischemi

inträffar snabbt en kemisk förändring (laktacidosis)

Endotelceller i kärlväggen, nervceller och astrocyter sväller

vävnadsplasminogen, tPA, frisätts.

PDGF-CC

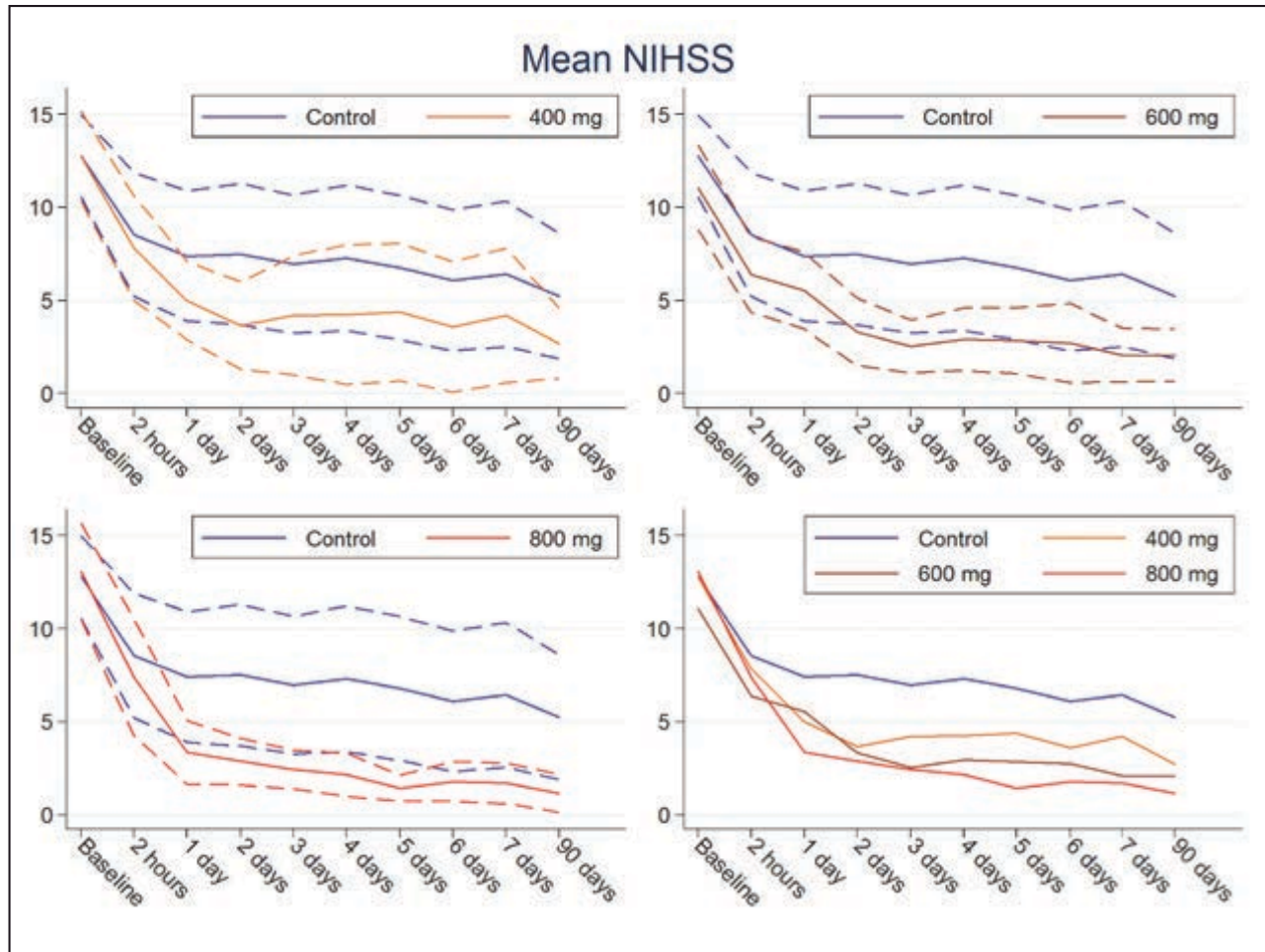
aktiverar en receptor i kärlväggen PDGFR- α

När denna receptor aktiveras öppnas BBB

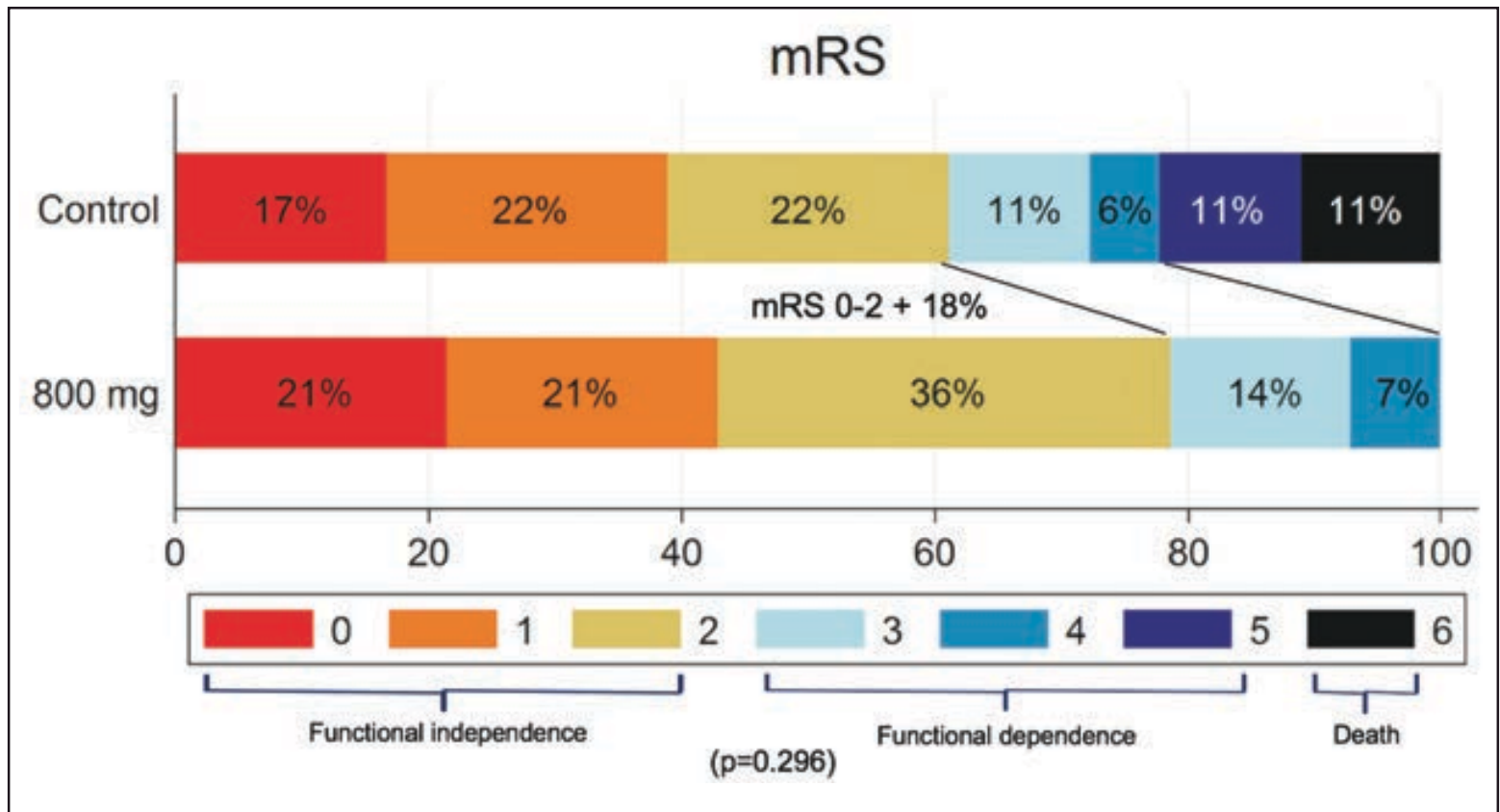
Bakgrund och rationale

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



I-Stroke pilot studie: mRS 3m



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
- Patienten kommer att följas upp 3 månader efter strokeinsjuknandet

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
- 6) Pågående behandling med kemoterapi

Exclusionskriterier (2)

- 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
- 9) 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)

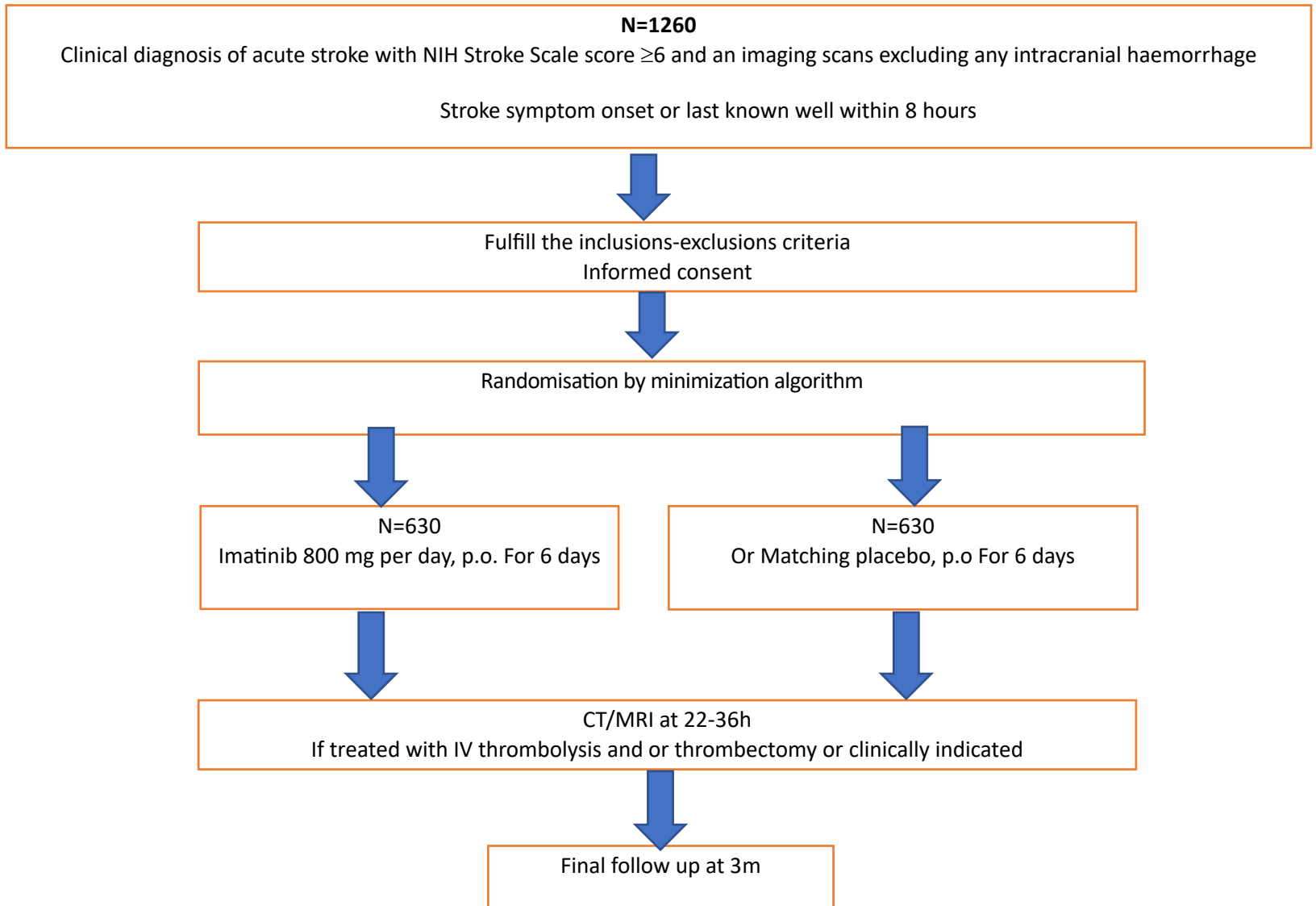
5) Uppgift om, tecken på eller misstanke om intrakraniell blödning, inklusive pulsåderbråcksblödning

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 pulsåderbråck (> 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

I-Stroke II (2) Studielogistik



Flödeschema

Trial Period:	Baseline/ Before randomisation	Next day after randomisation	Daily in stroke unit	Discharge 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 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

⁴Serum 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:

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 en anhörig eller närstående.

Patientinformation inkl samtyckesblankett (se studiepärmerna)

Kontroll av inklusion- och exklusionskriterier (bifogas, samt finns i protokollet och eCRF)

Tillgång till

- Hemsida: <http://www.istroke.org> eller <http://www.istroke.se>
- Randomisering: <http://www.randomize.net>
- e-CRF: <https://www.smart-trial.co>

Post-stroke epilepsi

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:
 1. Registrering av historia av pre-stroke epilepsi och behandlingar.
 2. Registrering av kliniska och / eller EEG-verifierade epileptiska anfall under akutskedet (inom 1 vecka efter stroke).
 3. 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.

I-Stroke II Studiecenter

Studiecenter	Status
01 Karolinska Universitetsjukhuset-Solna	Aktiv- rekryterat
02 Karolinska Universitetsjukhuset-Huddinge	Aktiv-väntar på första patient in
03 Södersjukhuset	Aktiv-väntar på första patient in
04 Danderyds sjukhus	Aktiv- rekryterat
05 Capio S:t Görans sjukhus	Aktiv-väntar på första patient in
06 Akademiska sjukhuset, Uppsala	Aktiv- rekryterat
07 Skånes Universitetssjukhus, Lund	Väntar på initiaringsmöte
08 Skånes Universitetssjukhus, Malmö	Väntar på initiaringsmöte
09 Sahlgrenska Universitetssjukhuset	Aktiv-väntar på första patient in
10 Mälarsjukhuset, Eskilstuna	Aktiv-väntar på första patient in
11 Centralsjukhuset, Kristianstad	Aktiv-väntar på första patient in
12 Skaraborgs sjukhus, Skövde	Aktiv-väntar på första patient in
13 Sundsvalls sjukhus	Aktiv-väntar på första patient in
14 Västmanlands sjukhus, Västerås	Aktiv-väntar på första patient in
15. Centralsjukhuset Karlstad	Aktiv-väntar på första patient in
16. Hässleholms Sjukhus	Väntar på initiaringsmöte

Kontakt info

- **Huvudprövare** Niaz Ahmed, MD, PhD
 - Epost: niaz.ahmed@sll.se eller niaz.ahmed@ki.se
 - Tel: 08-517720 26
 - Mobil: 073 64 23 647
- **Projektledare** Marie Westman, PhD (KTA)
 - Epost: marie.westman@sll.se
 - Tel: 08-51775034
 - Mobil: 072-5955183
- **Studie sjuksköterska** Linda Ekström (KS-Solna)
 - Epost: linda.ekstrom@sll.se
 - Tel: 08-517 706 98