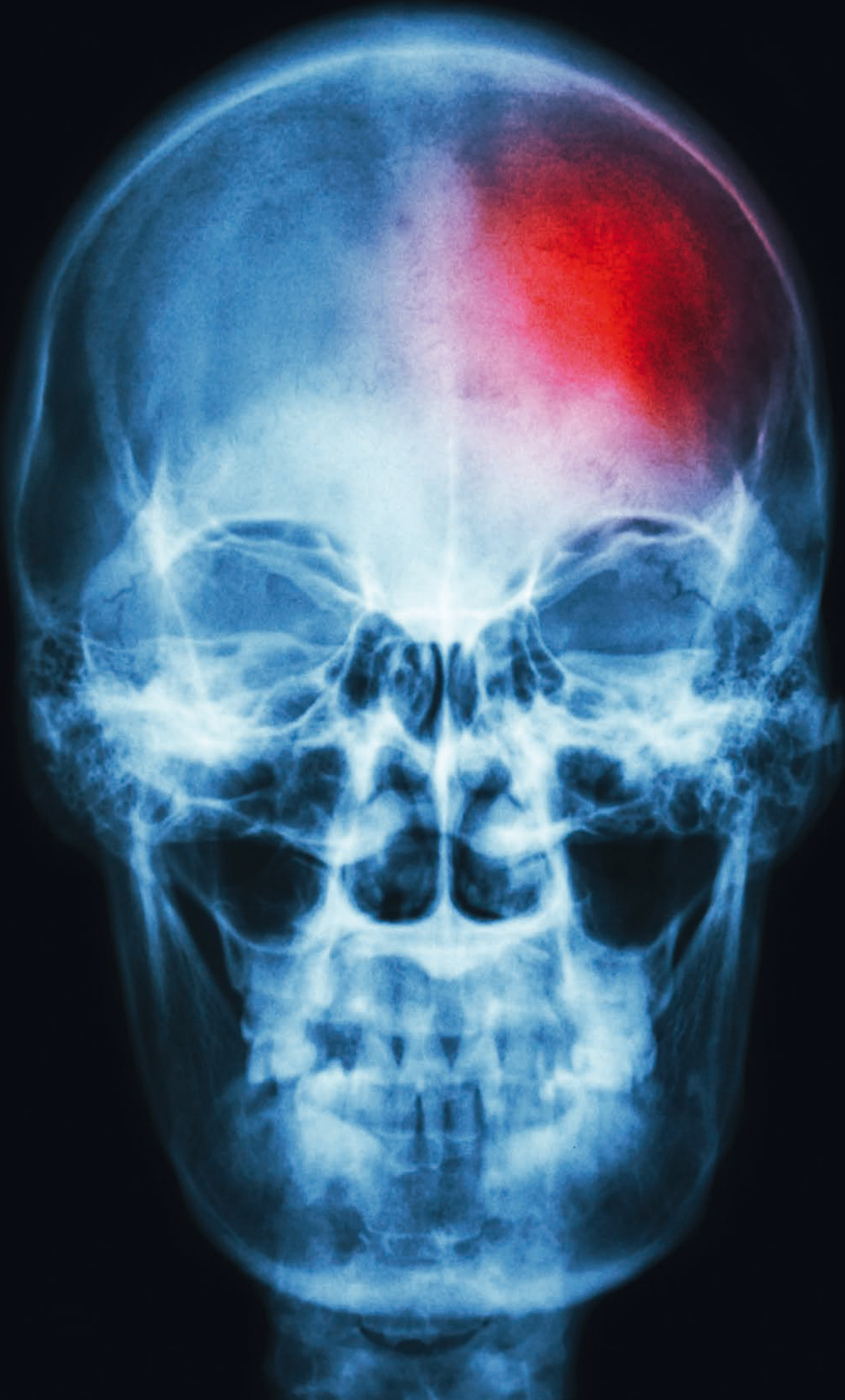


Stroke



*Tyrosinkinashämning med*

# IMATINIB

*– genombrott för en ny behandling av*

# AKUT STROKE?

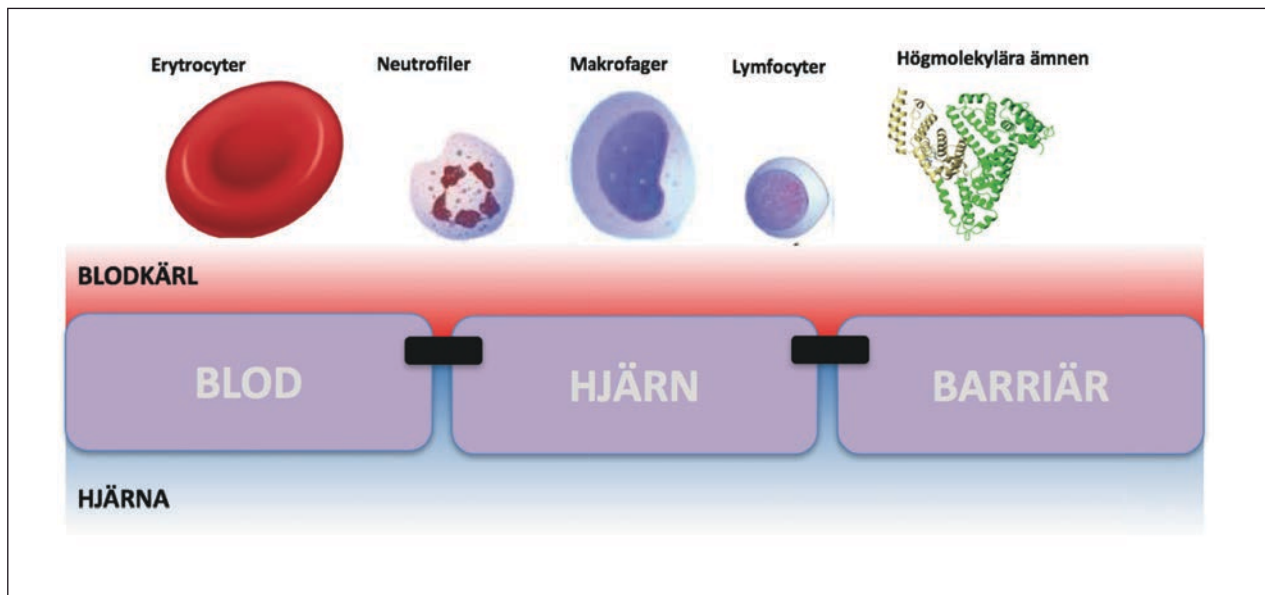
Ett läkemedel som brukar användas mot leukemi, imatinib, har visat sig återställa följderna av stroke och minska andelen drabbade med bestående funktionsnedsättningar eller död. Det visar en studie som presenteras här av **Nils Wahlgren**, professor, **Niaz Ahmed**, docent och **Ulf Eriksson**, professor, samtliga vid Karolinska Institutet.

**I början av 1980-talet** väcktes entusiasm för behandling av akut stroke – i första hand vid insjuknande i ischemisk stroke som hotade att manifesteras sig som en hjärninfarkt. Skulle det vara möjligt att hejda förloppet och förhindra de förödande konsekvenserna, förlamning, talsvårigheter, kognitiva problem, beroendet av att få hjälp av omgivningen för de mest elementära funktionerna i den dagliga livsföringen? Dittills hade sjukvården inte mycket att erbjuda dessa patienter annat än – i bästa fall – god omvårdnad och rehabilitering.

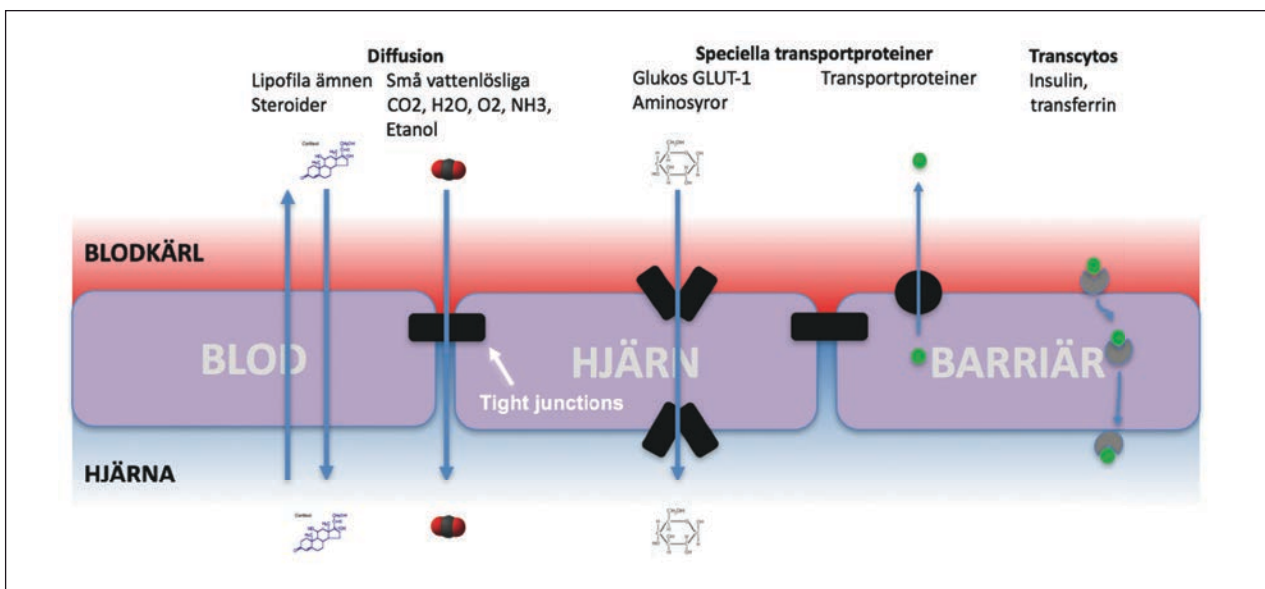
I en artikel i tidskriften Stroke 1981<sup>1</sup> beskrev Astrup, Siesjö och Symon tillståndet mellan två tröskelvärden inom den ischemiska hjärnbarken, ett övre som markerar elektrisk svikt till följd av minskat blodflöde och ett nedre som markerar sviktande vitala cellfunktioner. Dessa tröskelvärden avgränsar ett dysfunktionellt område i hjärnan som kan orsaka neurologiska bortfallssymtom men som kan återuppta funktion om blodflödet återupprättas. Vid en begynnande hjärninfarkt bildar området en ring runt den djupaste skadan vilken man benämnde "penumbra". Man note-

rade att vid fokala ischemi kunde penumbran vara stabil i flera timmar. Möjligheten att kunna återställa ett hotat område i hjärnan med ett tidsfönster på flera timmar gav många forskare och läkemedelsföretag hopp om att finna effektiva behandlingar.

Under det följande decenniet genomfördes ett stort antal studier, huvudsakligen med inriktning mot att förhindra att det nedre tröskelvärdet i den ischemiska hjärnan passerades, det som markerar sviktande vitala cellfunktioner. Dessa neuroprotektiva studier omfattade kalciumantagonister, NMDA-anta-



Figur 1 a) Den intakta blodhjärnbarriären förhindrar passage av blodceller, bakterier, högmolekylära och hydrofila ämnen



Figur 1 b) Den intakta blodhjärnbarriären tillåter diffusion av små molekyler och fettlösliga ämnen; andra ämnen som glukos kan använda speciella transportproteiner.

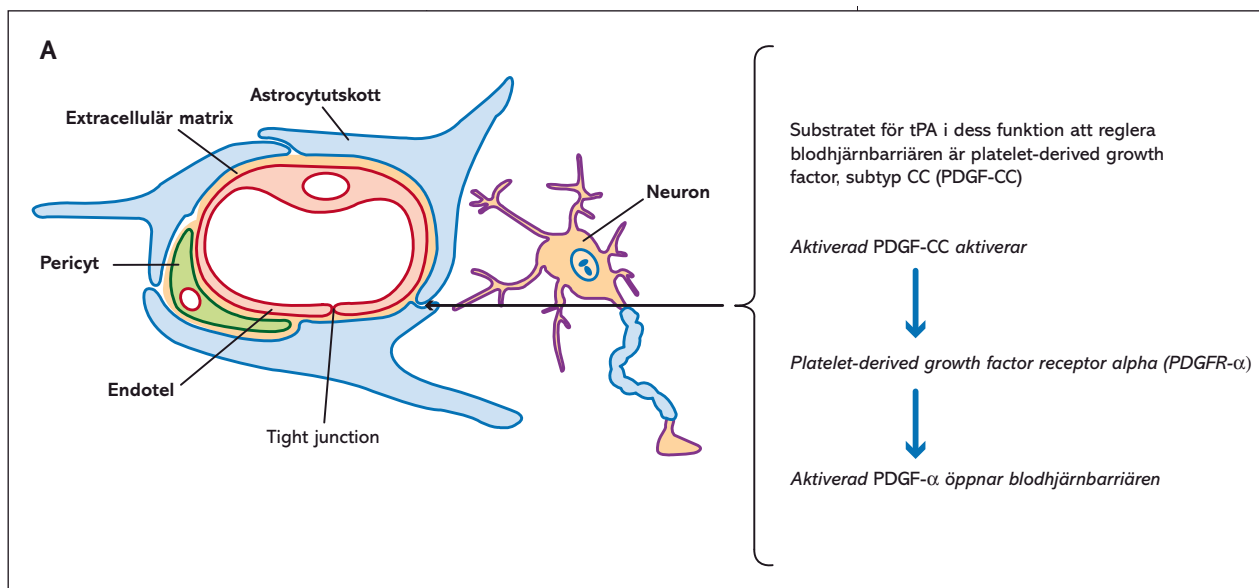
gonister, GABA-agonister samt antioxidanter för att nämna några exempel.<sup>2</sup> Stora belopp investerades och många patienter inkluderades i randomiserade studier, men tyvärr visade inga av dessa neuroprotektiva studier positiva resultat.

I stället blev det behandlingar som löser upp eller avlägsnar blodproppen i hjärnan som medförde ett genombrott. År 1995 publicerades de första studierna om blodproppsupplösande behandling, trombolys, med vävnadsplaminogenaktivator, tPA<sup>3,4</sup> och behandlingen är nu

standard för ischemisk stroke inom 4,5 timmar efter insjuknandet. Under 2015 presenterades ett flertal randomiserade studier som påvisade effekten av mekanisk blodpropps borttagning, trombektomi, vilket medförde ett snabbt konsensusutlåtande till fördel för behandlingen.<sup>5</sup> Omhändertagandet av stroke är numera högprioriterat i ambulansvården och patienterna vårdas i Sverige och de flesta europeiska länder i allt högre utsträckning på strokeenheter med speciellt utbildad personal.

Trots dessa betydande framsteg nås bara en begränsad andel av alla ischemiska strokepatienter, i Sverige cirka 15 procent, av dessa behandlingar och även inom en patientpopulation som behandlas med en kombination av trombolys och trombektomi är mellan 20 och 40 procent så svårt skadade vid uppföljning att de behöver hjälp av annan person för dagliga livsaktiviteter eller har avlidit.<sup>5</sup> Det finns därför stort behov av nya behandlingsstrategier som kompletterar dem som nu visat sig framgångsrika.



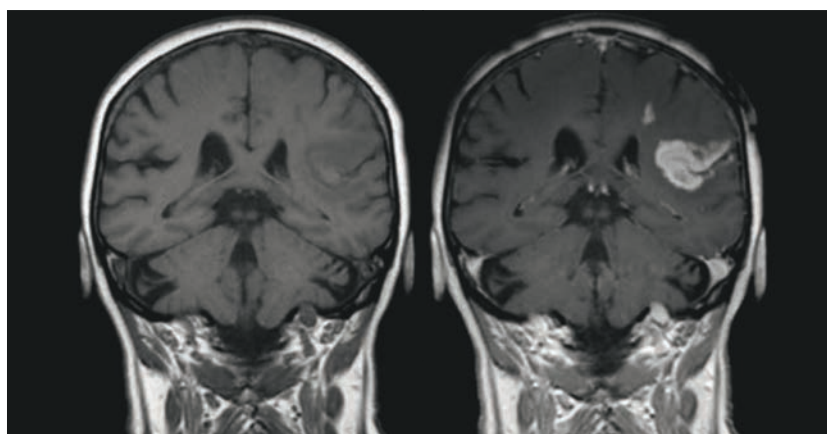


Figur 2. Blodhjärnbarriären öppnas genom aktivering av platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFR- $\alpha$ ).

#### EN NY STRATEGI – FOKUS PÅ BLOD-HJÄRNBARRIÄREN

Under senaste åren har vi inom Karolinska Institutet utvecklat en helt ny strategi för behandling av akut ischemisk stroke, en strategi som kompletterar trombolytisk 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, dess betydelse för utvecklingen av den ischemiska skadan och hur hjärnan skulle kunna skyddas från effekterna av en störning i barriärens funktion.

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. Små molekyler och fettlösliga ämnen kan passera, liksom glukos och ämnen som använder speciella transportproteiner [Figur 1]. 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 vävnadspjasminogen, tPA, frisätts. Detta tPA aktiverar sedan en tillväxtfaktor, PDGF-CC (Platelet-Derived Growth Factor, CC) som i sin tur



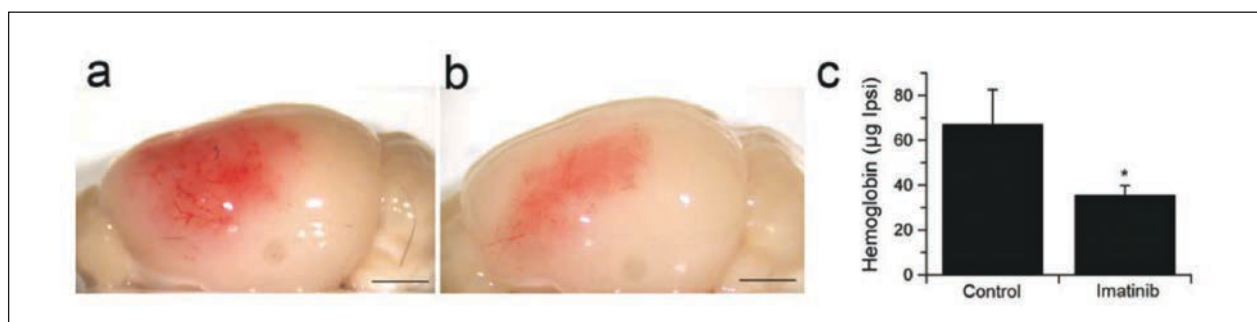
Figur 3. Effekten av kontrastmedel vid bildärgivning av cerebral ischemi: Defekt blodhjärnbarriär efter stroke påvisad med MR. T1-viktade bilder, vänster bild utan, höger bild med kontrastmedel (Hellerhoff et al).

**“Fokus i forskningen är i stället inriktad på blodhjärnbarriären, dess betydelse för utvecklingen av den ischemiska skadan och hur hjärnan skulle kunna skyddas från effekterna av en störning i barriärens funktion.”**

aktiverar en receptor i kärlväggen PDGFR- $\alpha$  (Platelet-Derived Growth Factor Receptor alpha). När denna receptor aktiveras öppnas blodhjärnbarriären [Figur 2].<sup>6</sup>

Konsekvenserna av en öppning av blodhjärnbarriären kan vara blödning i anslutning till en hjärninfarkt under ut-

veckling, särskilt i samband med trombolytisk behandling, och svullnad (extracellulärt ödem). Bilden av hur kontrastmedel, som normalt respekterar blodhjärnbarriären, tränger ut i det ischemiska området illustrerar effekten av blodhjärnbarriärens öppning [Figur 3]. Blödning och ödem är kända kompli-



Figur 4. Blockering av PDGFR- $\alpha$ -signalering med imatinib reducerar intracerebral blödning i en experimentell strokemodell (MCAO, Middle Cerebral Artery Occlusion). (a) Blödningen i ett representativt kontrolldjur, (b) blödningen i ett representativt djur som behandlats med imatinib, (c) kvantifiering av blödningar i kontrolldjur respektive i imatinibbehandlade djur

## “Imatinib är ett läkemedel som redan används i långtidsbehandling inom hematologisk onkologi.”

kationer som dramatiskt kan försämra prognosen för en patient under det akuta skedet av en stroke. 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.<sup>7</sup> Effekten av denna invasion har varit omdiskuterad, men flera evidens pekar på att den bidrar till att förvärra den slutliga skadan. Studier med magnetkamerateknik tyder på att hjärninfarkten når sin största volym cirka 7 dagar efter insjuknandet.<sup>8</sup>

I forskningen efter ämnen som kunde blockera aktiveringen av PDGFR- $\alpha$ -receptorn fann Ulf Erikssons grupp på Karolinska Institutet i samarbete med Dan Lawrence i USA att tyrosinkinashämmaren imatinib blockerade effekten av aktiverad PDGF-CC på receptorn PDGFR- $\alpha$  varigenom blodhjärnbarriärens integritet återställdes.<sup>9</sup> Effekten av imatinib prövades också i experimentella modeller av stroke varvid en reduktion av blödningsinslag och ödem kunde påvisas liksom en minskad infarktstorlek [Figur 4].<sup>9</sup>

Imatinib är ett läkemedel som redan används i långtidsbehandling inom hematologisk onkologi. De experimentella studierna indikerade att detta läkemedel skulle kunna återställa blodhjärnbarriären vid ischemisk stroke och därigenom förhindra blödningskomplikationer vid trombolys, ödem och redu-

cera hjärnskadan. Tiden var inne för att pröva om denna behandling var säker hos strokepatienter och om det fanns tecken på en liknande effekt hos patienterna som i den experimentella djurmodellen.

### STEGET FRÅN BENCH TILL BEDSIDE

Med stöd av ett forskningsanslag från Vinnova och bidrag från bland annat Hjärtlungfonden via forskningsprogrammet Uppdrag Besegra Stroke organiserade Nils Wahlgren och medarbetare på Karolinska Universitetssjukhuset en randomiserad pilotstudie för att pröva läkemedlet imatinib i stegvis ökande dos och jämföra med patienter som inte erhöll behandling, Imatinib in Acute Stroke Study (I-Stroke).<sup>10</sup>

I-Stroke var en prospektiv, randomiserad, öppen, blindad end-point (PROBE) studie med stegvis dosökning, från 400 mg, 600 mg till 800 mg dagligen i sex dagar. Alla patienter behandlades inledningsvis med trombolys enligt gällande indikationer. Om indikation fanns, behandlades patienterna också med trombeaktomi. Efter informerat medgivande randomiserades patienterna (web-baserat, Viedoc) inom 1 timme efter avslutad reperfusionbehandling i tre steg med ökande dos med 20 patienter i varje steg (15 aktiva, 5 kontroller). Därmed skapades i hela studien fyra grupper om 15 patienter vardera: kontroller, 400 mg, 600 mg och 800 mg, med

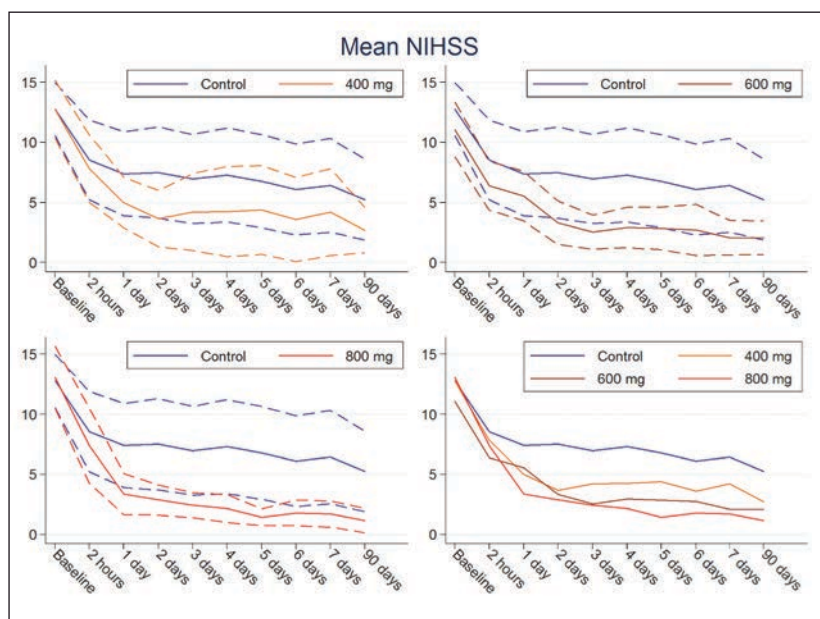
behandling dagligen i sex dagar för dem med aktiv behandling. Före varje dosökning gjordes en bedömning av en oberoende säkerhetskommitté. Studieprotokollet var godkänt av etikkommitén på Karolinska Institutet och av Läkekemedelsverket och studien var registrerad i den europeiska kliniska prövningsdatabasen.

Syftet med I-Stroke var i första hand att utvärdera säkerhet och tolerabilitet av imatinib hos patienter som behandlades med trombolys för ischemisk stroke. I andra hand var syftet att undersöka effekten på blödningskomplikationer och ödem samt neurologiskt och funktionellt resultat.

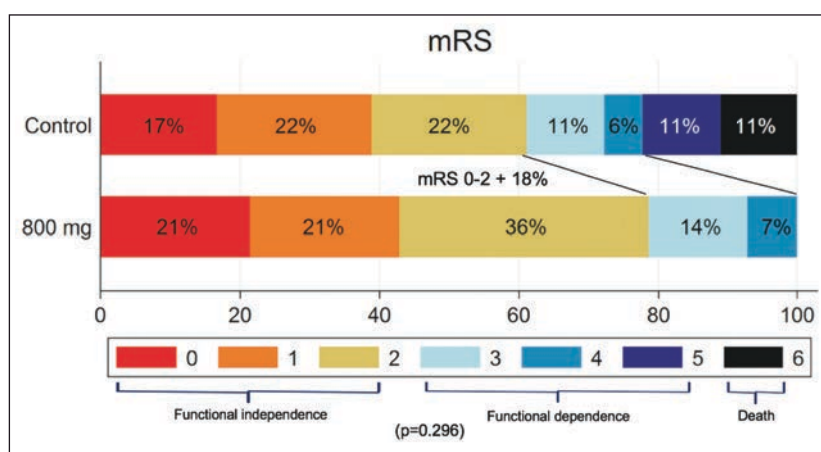
### Patienter och deltagande sjukhus

Studien genomfördes vid fem sjukhus i Stockholms Läns Landsting. Trombolys inleddes på det lokala sjukhuset. Om trombeaktomi bedömdes indicerad överfördes patienten till Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. Patienterna var 18–85 år, med akut ischemisk stroke som orsakade ett neurologiskt funktionsbortfall som graderades till mellan 7 och 25 poäng på National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Totalt rekryterades 60 patienter i studien. I den första fasen av studien randomiserades 15 till lågdos (400 mg) och 5 till kontroll, i andra fasen 14 patienter till medeldos (600 mg) och 6 till kontroll, och i tredje fasen 14 patienter till högdos (800 mg) och 6 till kontroll. Alla patienter ingick i säkerhetsanalysen. Tre patienter avfördes från per protokollanalysen eftersom de hade erhållit ofullständig dosering i lågdosgruppen (i studiens inledningsskede), en patient flyttades från lågdos till kontroll i analysen



Figur 5. NIHSS-score per behandlingsgrupp och tidpunkt (medelvärde, 95% konfidensintervall för per protokoll-populationen)



Figur 6. Modifierad Rankin Score (mRS) för högdosgruppen och kontrollgruppen. Fördelningen av scores på mRS är 0 för inga symtom, 1 för ingen kliniskt signifikant funktionsnedsättning, 2 för lätt funktionsnedsättning (patienten kan självständigt klara aktiviteter i daglig livsföring men klarar inte alla tidigare aktiviteter), 3 för måttlig funktionsnedsättning (patienten behöver viss hjälp men klarar att gå utan hjälp av annan), 4 för måttligt allvarlig funktionsnedsättning (patienten klarar inte att sköta hygien utan hjälp och klarar inte att gå utan hjälp av annan), 5 för allvarlig funktionsnedsättning (patienten behöver konstant omvårdnad och uppmärksamhet), 6 för avliden.

eftersom patienten av misstag inte erhållit någon aktiv behandling och en patient flyttades från medeldosgruppen till lågdosgruppen eftersom patienten erhållit lågdos av misstag (första patienten i medeldosserien).

#### Säkerhetsresultat

Fyra allvarliga händelser (Serious Adverse Events, SAE) rapporterades, vilka resulterade i dödsfall för tre patienter.

En av dessa (i kontrollgruppen) avled på grund av infektion. En patient som randomiserades till lågdos men aldrig erhöll behandling, dog efter ett nytt strokeinsjuknande. Den tredje patienten (i lågdosgruppen) erhöll en tablett insjuknandedagen, men avled på grund av blödning och ödem i infarkten.

Totalt 118 händelser som inte bedömdes som allvarliga (non-serious Adverse Events, AE) rapporterades. Elva cereb-

rala blödningar rapporterades i medeldosgruppen, varav 10 bedömdes ha ett osannolikt samband, en som möjligt samband med studien. I sex fall rapporterades måttliga besvär med klåda och hudreaktioner i högdosgruppen, vilket bedömdes som sannolikt, möjligt och förväntat i fem fall.

Sammanfattningsvis bedömdes behandlingssäkerheten vara god på alla dosnivåer.

#### Resultat på blödnings- och ödemkomplikationer

Inga signifikanta skillnader kunde registreras. En intressant observation, dock baserad på ett fåtal patienter, var att inga blödningskomplikationer förekom i högdosgruppen för patienter som erhållit behandling inom fem timmar efter strokeinsjuknandet och när reperfusionsterapien var avslutad inom 4,5 timmar i högdosgruppen. Detta skulle kunna tyda på en effekt mot blödning om behandlingsstarten sker tidigare än vad som varit fallet genomsnittligt i studien. Fallen är dock för få för att leda till någon slutsats – observationen måste bekräftas i en kommande studie.

#### Resultat på neurologisk symtomutveckling

Neurologisk symtomutveckling förbättrades med ökande dos av imatinib med 0,5 punkter per 100 mg imatinib ( $p=0,040$ ); efter korrigering för effekten av trombektomi med 0,6 punkter per 100 mg imatinib ( $p=0,020$ ) [Figur 5].

Medelvärdet på förbättringen av NIHSS-score jämförd med kontrollgruppen var 2 punkter för lågdos, 3 punkter för medeldos och 4 punkter för högdos ( $p=0,037$ ). Efter korrigering för effekten av trombektomi var motsvarande resultat 2 punkter för lågdos, 3 punkter för medeldos och 5 punkter för högdos ( $p=0,012$ ).

#### Funktionellt resultat

Funktionellt oberoende för aktiviteter i daglig livsföring (modified Rankin Score, mRS 0–2) var 61 procent i kontrollgruppen och 72 procent i alla imatinib-behandlade sammantaget. I högdosgruppen var andelen oberoende 18 procent högre än i kontrollgruppen (oddskvoten högre jämfört med kontroll 2,33, 95% CI 0,48–11,44,  $p=0,296$ ) [Figur 6].



### Sammanfattning av I-Stroke-studiens resultat

Studien visar i första hand att behandlingen är säker och tolereras väl av den population strokepatienter som inkluderades. Den visar också på en dosberoende gynnsam effekt på neurologisk symtomutveckling som är i samma storleksordning som den som åstadkoms av reperfusionsterapi. Studien pekar också på en mycket gynnsam effekt av högdosbehandlingen på funktionellt oberoende, men effekten måste bekräftas i en utvidgad studie.

”Studien pekar också på en mycket gynnsam effekt av högdosbehandlingen på funktionellt oberoende, men effekten måste bekräftas i en utvidgad studie.”

### Ny, utvidgad studie i fas III nu i inledande skede

Vetenskapsrådet har beviljat ett forskningsbidrag på 27,8 MSEK för en fas 3-studie av imatinib vid akut ischemisk stroke, med Niaz Ahmed från Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset som huvudsökande och koordinator. Även Hjärtlungfonden har beviljat anslag till uppstartsfasen av studien, som enligt planerna kommer att inledas under 2017. Jämfört med fas 2-studien kommer inklusionskriterierna att utvidgas så att patienter med mellan 6 och 25 poäng på NIHSS med eller utan reperfusionsterapi accepteras. Aktiv medverkan från många svenska centra är betydelsefull för genomförandet av denna studie som också kan komma att engagera centra i andra länder.

### Sammanfattning

Vi har här presenterat en ny strategi för behandling av akut ischemisk stroke. Behandlingen är ett komplement till reperfusionsterapi, men kan också komma att utgöra ett alternativ för patienter som av olika anledningar inte kan nås av trombolys och trombektomi. Behandling med imatinib inriktar sig mot dysfunktion i blodhjärnbarriären

och har inget samband med de neuroprotektionsbehandlingar som tidigare studerats utan framgång.

Med hänsyn till att behandlingen i vår fas 2-studie I-Stroke bedömdes säker och markant förbättrade neurologiskt och funktionellt status, kan imatinibbehandling komma att utgöra ett betydande genombrott för behandlingen av akut stroke i tillägg till de befintliga behandlingalternativen, trombolys och trombektomi. Behandlingen har potential att bli en ny global behandling med stort genomslag på strokesjukdomens

utveckling. Vi hoppas på bred medverkan i den studie som nu är under inledning. Uppdaterad information om studien kommer snart att finnas på studiens hemsida ([www.istroke.se](http://www.istroke.se)).

### REFERENSER

1. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12:723-725.
2. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: Facts and fancies – the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (suppl 1):153-166.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274:1017-1025.
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-1587.
5. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *International Journal of Stroke* 2016; 11(1):134-147.

6. Fredriksson L, Li H, Fieber C, Li X, Eriksson U. Tissue plasminogen activator is a potent activator of PDGF-CC. *EMBO J* 2004; 23:3793-3802.

7. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol* 2010; 87:779-789.

8. Krongold M, Almekhlafi MA, Demchuk AM, et al. Final infarct volume estimation on 1-week follow-up MR imaging is feasible and is dependent on recanalization status. *Neuroimage: Clinical* 2015; 7:1-6.

9. Su EJ, Fredriksson L, Geyer M, et al. Activation of PDGF-CC by tissue plasminogen activator impairs blood-brain barrier integrity during ischemic stroke. *Nat Med* 2008; 14:731-737.

10. Wahlgren N, Thorén M, Höjeberg B, et al. Randomized assessment of imatinib in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Journal of Internal Medicine* 2016; doi: 10.1111/joim.12576; e-pub 14th Nov 2016.



**NILS WAHLGREN**

Professor i neurologi, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet  
nils.wahlgren@ki.se



**NIAZ AHMED**

Docent i neurologi, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet och ST-läkare i neurologi, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset,  
niaz.ahmed@ki.se



**ULF ERIKSSON**

Professor i vaskulär biokemi, Institutionen för biofysik och biokemi, Karolinska Institutet  
ulf.pe.eriksson@ki.se