



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

Initieringsmöten, sep 2015

Rehabstation Stockholm, 7 sep

Stockholms sjukhem, 9 sep

Mälarsjukhuset Eskilstuna, 10 sep

Sundsvall, 22 sep

Stora Sköndal, 24 sep

Östra sjukhuset, 25 sep



Erik Lundström

Med dr, SÖL R15

Chief-investigator EFFECTS

Eva Isaksson

Forsknings-ssk/monitor

Trial Manager EFFECTS

Veronica Murray

Med dr, KI

Danderyds sjukhus



Dagens möte

1. Varför studera fluoxetin vid stroke?
2. Hur är studien upplagd – översiktigt om praktiska detaljer
3. Nyligen publicerat metod-papper

STUDY PROTOCOL

Open Access

The FOCUS, AFFINITY and EFFECTS trials studying the effect(s) of fluoxetine in patients with a recent stroke: a study protocol for three multicentre randomised controlled trials



Gillian Mead¹, Maree L. Hackett², Erik Lundström³, Veronica Murray^{4*}, Graeme J. Hankey⁵ and Martin Dennis^{1*}

Mead et al. Trials (2015) 16:369



För få akuta behandlingar

Behandling	Effekt (absolut riskreduktion)	Andel behandlade	Antal i Sverige per år	Antal oberoende (mRS 0-2)
ASA	1,3 %	80 %	24 000	312
Strokeenhet	5 %	90 %	30 000	1 350
Trombolys < 3 h	10 %	15 %	24 000	360
Trombektomi	14-33 %	2 % (?)	261	35-90

Endast fyra akutbehandlingar är evidensbaserade. Beräkningarna i texttabellen baseras på att 85 procent av alla stroke beror på en propp med åtföljande ischemisk stroke, samt på hur behandlingarna utnyttjas i Sverige.



Tänkbara mekanismer

Plasticitetsökande

1. Neurogenes

Vid djurförsök sker nybildning och återväxt av nervceller

2. Neuroprotektion

Kopplat till anti-inflammatoriska egenskaper

3. Påverkan av det adrenerga systemet

Kopplat till välmående vid fluoxetinbehandling?



Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial



François Chollet, Jean Tardy, Jean-François Albucher, Claire Thalamas, Emilie Berard, Catherine Lamy, Yannick Bejot, Sandrine Deltour, Assia Jaillard, Philippe Niclot, Benoit Guillon, Thierry Moulin, Philippe Marque, Jérémie Pariente, Catherine Arnaud, Isabelle Loubinoux

Summary

Background Hemiplegia and hemiparesis are the most common deficits caused by stroke. A few small clinical trials suggest that fluoxetine enhances motor recovery but its clinical efficacy is unknown. We therefore aimed to investigate whether fluoxetine would enhance motor recovery if given soon after an ischaemic stroke to patients who have motor deficits.

Lancet Neurol 2011; 10: 123–30

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at

118 pat

Ischemisk stroke

Motoriskt bortfall

17 % bättre funktionsnivå



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

- Akademikerdriven, dubbelblind, placebokontrollerad
- On-line-randomisering – snart eCRF
- Aktiva: 13 center
- **140** inkluderade patienter (25 september)
- Initieringsmöten (upp till 13 under hösten):
Helsingborg, Rehabstation Stockholm, Stockholms sjukhem,
Mälarsjukhuset Eskilstuna, Sundsvall, Stora Sköndal, Östra
sjukhuset, Borås sjukhus, Alingsås sjukhus, NÄL, Malmö (?),
Ängelholm, Jönköping (?)
- www.effects.se

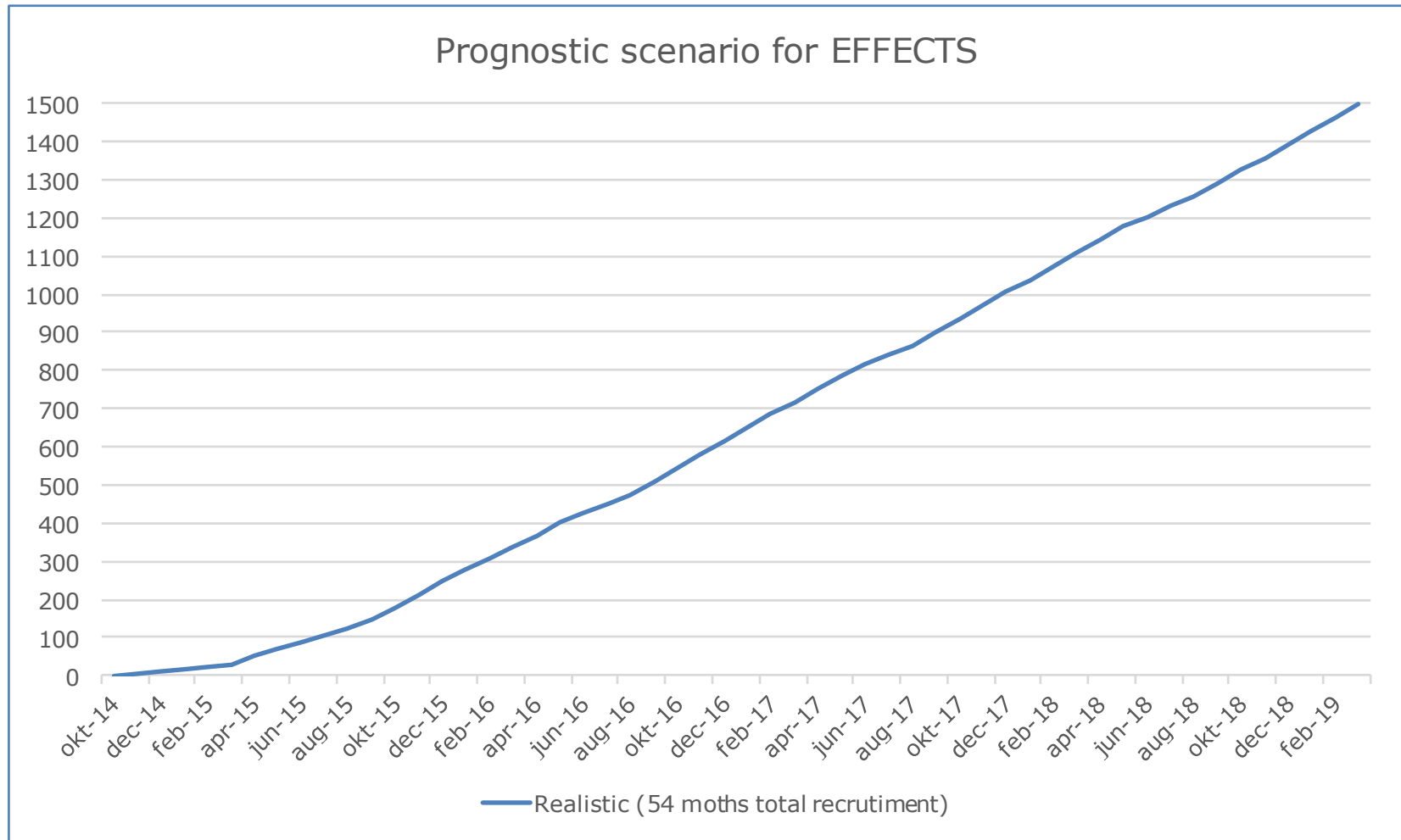
Table 1: Active centers and included patients in EFFECTS as of 24 Sep 2015

Hospital	March	April	May	June	July	Aug	Sep	Total included
1. Danderyd's Hospital	4	4	4	6	5	2	3	33
2. Karolinska Solna	3	4	2	1	3	1	2	31
3. Skövde	3	2	1	2	0	1	2	11
4. Hässleholm	1	4	5	1	1	0	2	14
5. Akademiska	-	2	4	3	1	2	1	13
6. Karolinska Huddinge	-	2	0	0	0	2	1	5
7. Mora	-	3	1	1	5	0	1	11
8. Falun	-	-	2	1	0	2		5
9. Lidköping	-	-	-	-	-	0		0
10. Capio St Görän	-	-	-	3	0	7	4	14
11. Visby	-	-	-	-	-	0		0
12. Umeå	-	-	-	-	-	-	2	2
13. Kristianstad	-	-	-	-	-	0	1	1
SUM	11	21	19	18	15	17	19	140



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

Prognos – från augusti





EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

EudraCT number: 2011-006130-16

Etikdiariern: 2013/1265-3 I/2, datum 2013-08-30

Läkemedelsverket: 5.1-2014-43006, datum 2014-08-08

ISRCTN13020412.

Styrgrupp: Ordf Katharina Stibrant Sunnerhagen, Bo Norrving, Per Wester, Björn Beermann
Björn Mårtensson, Per Näsman, Håkan Wallén, Co-Chiefs för FOCUS och AFFINITY m.fl.

Data- och Säkerhetskommitté: Kjell Asplund, Andreas Terént, Anders Ljungström

Chief-Investigator: Erik Lundström

Trial Manager: Eva Isaksson

Sponsor: Karolinska Institutet

Representant för sponsor: Erik Lundström



EFFECTS

Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke



Vetenskapsrådet

Hjärt  Lungfonden

STROKE-Riksförbundet

Konung Gustaf V:s och Drottning Victorias
Frimurarestiftelse





EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

Samarbetar med



Poolade data 6 100 patienter



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

Chalmers et al. *Trials* 2013, **14**:102
<http://www.trialsjournal.com/content/14/1/102>



RESEARCH

Open Access

Data sharing among data monitoring committees and responsibilities to patients and science

Iain Chalmers^{1*}, Douglas G Altman², Hazel McHaffie³, Nancy Owens⁴ and Richard WJ Cooke⁵



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

Fråga:

Förbättrar 20 mg fluoxetin x 1 under 6 månader
strokepatienternas funktionsförmåga?

Primärt utfallsmått: modifierad Rankin Scale (mRS)



Sekundära utfallsmått

- Överlevnad vid 6 och 12 månader
- Stroke Impact Scale
- EQ5D-5L
- MoCA
- Vitality subscale av Heath Questionnaire
- DSM-IV diagnosis av depression + MADRS
- Följsamhet, AE/SAE/SUSAR
- Hälsoekonomi
- NIHSS (motor funktion)
- Afasi, Norsk Grunntest for Afasi (NGTS)
- Emotionalism.



Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial



François Chollet, Jean Tardy, Jean-François Albucher, Claire Thalamas, Emilie Berard, Catherine Lamy, Yannick Bejot, Sandrine Deltour, Assia Jaillard, Philippe Niclot, Benoit Guillon, Thierry Moulin, Philippe Marque, Jérémie Pariente, Catherine Arnaud, Isabelle Loubinoux

Summary

Background Hemiplegia and hemiparesis are the most common deficits caused by stroke. A few small clinical trials suggest that fluoxetine enhances motor recovery but its clinical efficacy is unknown. We therefore aimed to investigate whether fluoxetine would enhance motor recovery if given soon after an ischaemic stroke to patients who have motor deficits.

Lancet Neurol 2011; 10: 123–30

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at

118 pat

Ischemisk stroke

Motoriskt bortfall

17 % bättre funktionsnivå

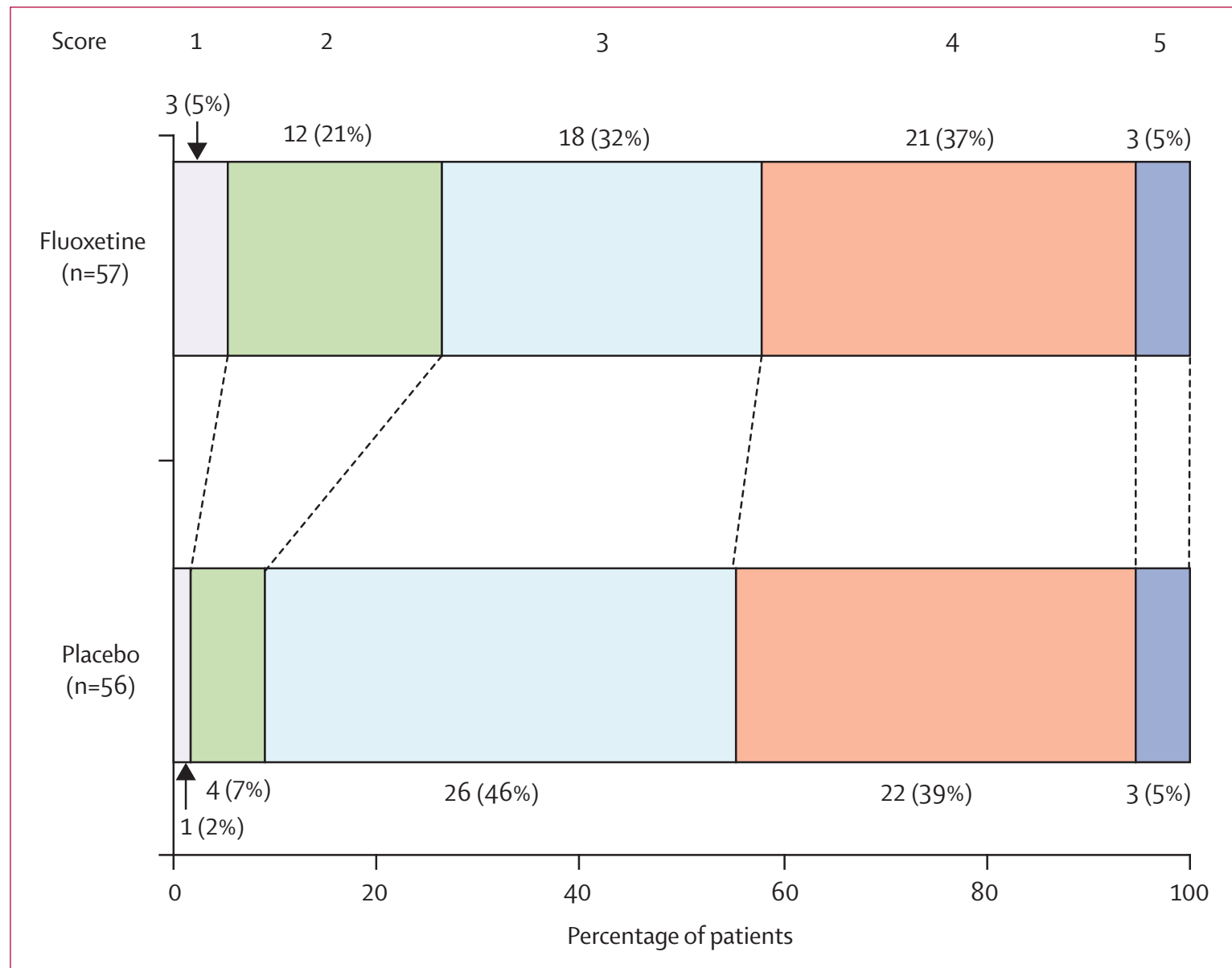


Figure 3: Distribution of modified Rankin scale scores at day 90

Data are number (%).

Chollet F et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011 Feb;10(2):123-30.

	Fluoxetine (n=57)	Placebo (n=56)
Hyponatraemia	2 (4%)	2 (4%)
Nausea	5 (9%)	0
Diarrhoea	7 (12%)	4* (7%)
Abdominal pain	2 (4%)	2 (4%)
Hepatic enzyme disorders	5† (9%)	10 (18%)
Psychiatric disorders	3‡ (5%)	4 (7%)
Insomnia	19 (33%)	20 (36%)
Partial seizure	1 (2%)	0

Data are number (%). *Five adverse events in four patients. †Six adverse events in five patients. ‡Four adverse events in three patients.

Table 5: Adverse events

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery (Review)

Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ, Hackett ML



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**



Authors's conclusions

SSRIs appeared to improve dependence, disability, neurological impairment, anxiety and depression after stroke, but there was **heterogeneity** between trials and methodological limitations in a substantial proportion of the trials. **Large, well-designed trials are now needed to determine whether SSRIs should be given routinely to patients with stroke.**

Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ, Hackett ML. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

Obunden akademikerdriven placebokontrollerad RCT

Inklusionskriterier

1. Ålder ≥ 18 år
2. Informerat skriftligt samtycke
 - a) Patienten har själv skrivit på medgivandet
 - b) Via annan person; dvs patienten är beslutskapabel men kan inte ge sitt skriftliga samtycke
3. Radiologisk undersökning av hjärnan förenlig med hemorrhagisk eller ischemisk stroke. En normal DT av hjärnan är förenlig med ischemisk stroke.
4. Kan randomiseras 2 till 15 dagar efter strokeinsjuknandet. Dagen för strokeinsjuknandet = dag 0.
5. Kvarstående kliniskt signifikanta bortfallssymtom tillräckliga för att motivera 6 månaders studiebehandling enligt patienten och den behandlade läkarens bedömning samt villig att ta studieläkemedlet under 6 månaders tid

Exklusionskriterier

1. Subaraknoidalblödning
2. Ej möjlig att följa upp i 12 månader, t.ex. livshotande sjukdom eller planerad migration
3. Oförmåga att tala svenska eller saknar närstående som kan hjälpa till med att fylla i frågeformulär.
4. Gravid eller ammande. Fertel kvinna ska ha fungerande antikonceptionsmedel, minst peroral antikonception. En kvinna i fertil ålder måste ta graviditetstest (S-hCG) före inkludering i studien samt efter avslutande av studieläkemedlet
5. Anamnes på epileptiska krampanfall.
6. Tidigare läkemedelsöverdos i självskadesyfte eller självmordsförsök.
7. Överkänslighet eller kontraindikationer mot fluoxetin, inkluderande:
 - nedsatt leverfunktion (S-ALAT > 3 gånger av det övre referensområdet för det lokala laboratoriet)
 - nedsatt njurfunktion (S-kreatinin > 180 mikromol/L).
8. Pågående behandling som har allvarlig interaktion med SSRI. Samtidig behandling med Monoamin oxidas-hämmare (MAO-hämmare) kan leda till livshotande interaktioner. I det fall man vill påbörja behandling med MAO-hämmare av patient som varit inkluderad i studien, måste man avvakta 5 veckor.
9. Pågående depression, eller depression den senaste månaden som krävt SSRI-behandling.
10. Samtidigt deltagande i annan klinisk behandlingsstudie (CTIMP).

Ansvar Sponsor vs Prövare

Sponsoransvar

- Äger studien
- Ansökan till Etik och LV
- Att medicinsk expertis finns
- Utser prövare
- Prövningsläkemedel
- Tar emot biverkningsrapporter och rapporterar
- Datahantering
- Kvalitetskontroll av studien

Prövaransvar

Patientansvar

Resurser på provningsstället

Kvalifikationer i studieteamet

Inhämtar samtycke

Biverkningsrapportering

Prövaren

Personal på centret

GCP utbildade
Delegerings- och signatur lista
Samla in CV

Patienter som ingår i studien

Screeninglista
Patientidentifikationslista

Insamlad data är komplett och korrekt

CRF, journalen



Patienter som inte kan svälja

Läkemedlet kan ges i v-sond eller PEG

- Öppna kapseln och blanda innehållet med 30 ml vatten
- Ge lösningen via sonden
- Efterspola med 30 ml vatten

Kan ges i lämplig föda



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke



Varje patient får två burkar.
100 kapslar i varje burk



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke



Kapslar, fuktansamlare och burk.



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke



Kapslar



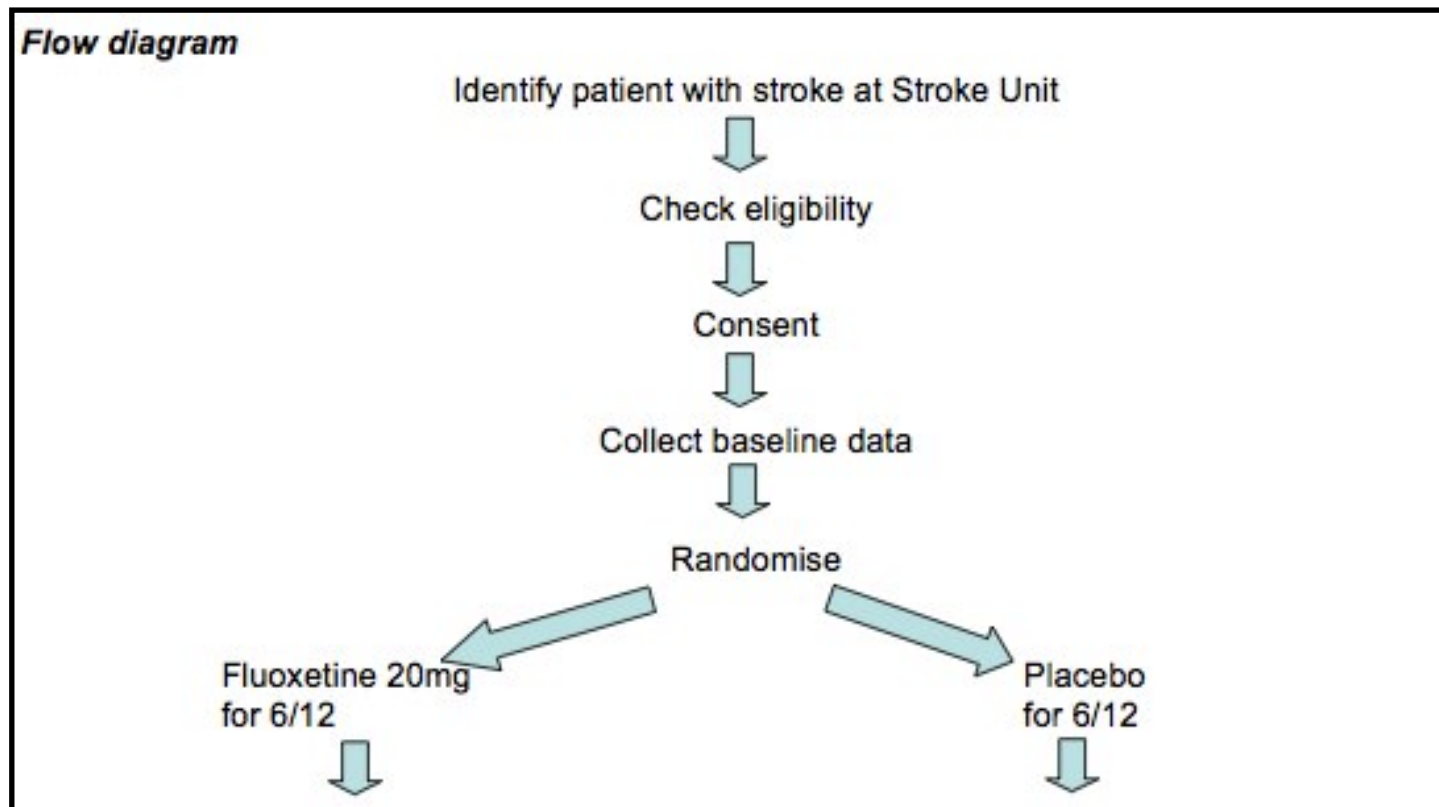
Om depression inträffar under studien

- Kliniska bedömning av lokalt center, ev psykiaterbedömning
- Fortsätta med studieläkemedel och lägga till mirtazapin



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

Studieflödesschema





EFFECTS

Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

Tidpunkt	Uppföljning/syfte/tidsåtgång/lokalt vs centralt
1 vecka	Telefon. Hur patienten mår. Följsamhet. 5-10 min. LOKALT
1 månad	Telefon. Hur patienten mår. Följsamhet. 5-10 min. LOKALT
3 månader	Återbesök. Depressionsskattning. 30 minuter. LOKALT
6 månader	Återbesök. Depression (DSM-IV och MADRS), MoCA, NIHSS mm. 60 minuter. LOKALT Enkät. 30 minuter., SIS, mRS CENTRALT .
7 månader	Telefon. Hur patienten mår. 5-10 min. LOKALT
12 månader	Enkät. 30 minuter. CENTRALT



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

Adverse Event (AE)

Serious Adverse Event (SAE)

**# Suspected Unexpected Serious Adverse
Reaction (SUSAR)**



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

Rapportera inte:

- **Lunginflammation**
- **Urinvägsinfektioner**
- **Övriga infektioner inkluderade infektion av mjukdelar**
- **Nedsatt njurfunktion**
- **Smärtsam skuldersyndrom**
- **Trycksår**
- **Spasticitet eller kontrakturer**
- **Annan känd komplikation till stroke.**



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

Rapportera (vi frågar specifikt efter detta):

- All mortalitet
- Ny stroke eller TIA
- Hjärtinfarkt
- Övre gastrointestinal blödning
- Fall – som leder till något
- Frakturer
- Epilepsi eller kramper
- Självmordsförsök eller självskadebeteende
- Hyponatremi



Serious Adverse Event (SAE)

1 Leder till döden

2 Livshotande

3 Leder till sjukhusinläggning eller förlänger sjukhusvistelsen

4 Resulterar i bestående eller betydande funktionsnedsättning

5 Om patient varit gravid och man efter barnets födelse

**upptäcker kongenitala anomalier eller det föreligger särskilda
problem i samband med förlossning eller efter födelse**

Ska rapporteras inom 24 timmar per fax



Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

**Helt oväntad allvarlig sideeffekt som med största sannolikhet
bero på studiebehandlingen.**

Oväntad = finns ej med i produktresumén

Ska rapporteras inom 24 timmar på hjälptelefonen



Länkar

www.effects.se

www.focustrial.org.uk

www.affinitytrial.org



Tack!
Diskussioner och frågor