



EFFECTS

Varje år drabbas 16 miljoner människor av stroke varav 6 miljoner avlider. Bland de överlevande har hälften av patienterna kvarstående funktionsbortfall. Fluoxetin är en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) som har använts som depressionsbehandling sedan 1988. Studier har visat att fluoxetin påverkar hjärnans plasticitet, dess reparativa återhämtnings- och anpassningsförmåga positivt. I en mindre studie (n=118) återfick patienter med förlamning vid ischemisk stroke snabbare sin muskelkraft om de fått behandling med fluoxetin jämfört med placebo. Även funktionsförmågan förbättrades. Men studien var liten. Det behövs data från stora välgjorda studier. En pågående svensk studie av fluoxetin efter akut stroke, EFFECTS, beskrivs i denna artikel av **Erik Lundström**, sektionsöverläkare vid Neurologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, och huvudprövare för studien. Målet är att inkludera 1.500 individer vid cirka 30 center i Sverige.

– en randomiserad kontrollerad studie av fluoxetin efter stroke

Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke (EFFECTS) är en akademikerdriven randomiserad, kontrollerad studie där vi undersöker om en kapsel fluoxetin 20 mg om dagen i 6 månader efter akut stroke kan förbättra patientens funktionsförmåga jämfört med placebo. Behandlingen påbörjas inom 2–15 dagar efter strokeinsjukandet och pågår under 6 månader. Patienterna följs under 12 månader.

DJUREXPERIMENTELL STÖD FÖR ATT ANVÄNDA FLUOXETIN
Fluoxetin har funnits på marknaden sedan 1988 och flera hundra miljoner patienter har behandlats, i huvudsak mot depression. Djurstudier har visat att fluoxetin kan minska den post-ischemiska hjärnskadan genom att öka uttrycket av

neuroprotektiva och regenerativa proteiner, minska hyperexcitabilitet samt verka antiinflammatoriskt.^{1,2} SSRI stimulerar nybildning av nervceller^{3,4} och utsöndring av tillväxthormoner, vilket kan öka neuroplasticiteten^{5,6}. I en systematisk genomgång av SSRI i djurmodeller hittade man 21 studier som beskrev effekten av fluoxetin hos sammanlagt 253 djur.⁷ Neurobetende-poängen förbättrades med 41 procent, men det fanns inte tillräckligt med data för att avgöra vilken mekanism som var avgörande för förbättringen.⁷

STUDIER PÅ MÄNNISKOR

Studier på människor har också visat positiva resultat av SSRI efter stroke. FLAME-studien (Fluoxetine on Motor Rehabilitation After Ischemic Stroke) är den hittills största

studien som utvärderat effekten av fluoxetin vid stroke.⁸ FLAME inkluderade 118 patienter med ischemisk stroke och motoriskt bortfall. Andelen patienter som var fysiskt oberoende efter 3 månaders behandling var i absoluta tal 17 procent högre i gruppen som hade fått 20 mg fluoxetin per dag jämfört med dem som fått placebo. Detta är en stor effekt och kan jämföras med acetylsalicylsyra där effekten är 1,3 procent och vård på strokeenhet 5 procent. Resultaten från FLAME behöver bekräftas i en större strokepopulation och inkludera patienter med andra bortfallssymtom än motoriska. Dessutom återstår att undersöka om effekten kvarstår efter behandlingens slut.

I en Cochrane-översikt av SSRI för återhämtning efter stroke fann man 52 randomiserade kontrollerade studier där man jämförde SSRI med placebo under det första året efter ischemisk och hemorragisk stroke.⁹ I endast två studier (n=223) använde man den modifierade Rankin-skalan (mRS) som utfallsmått. Andelen oberoende, definierat som mRS 0–2, var 62,5 procent för SSRI-gruppen jämfört med 55,0 procent i placebo-gruppen (absolut skillnad 7,5%, 95% konfidensintervall: 5,3–20,4%). Effekten var störst hos patienter som hade en depression vid inkluderingen. Utöver en positiv effekt på återhämtningen, minskade SSRI också förekomsten av depression och ångest.

Metaanalysen identifierade flera problem.⁹ Det var en omfattande heterogenitet bland studierna; man hade studerat olika SSRI-preparat, olika doser (ibland bara singeldos) och behandlingstider. Resultaten hade vida konfidensintervall och de gav begränsade data om biverkningar. Endast sju studier rapporterade utfallet efter att behandlingen upphört, och av dessa var det endast två studier (n=155) som gav data om funktionsnedsättning.

Fluoxetin var den vanligaste substansen i översikten. Men endast 12 fluoxetin-studier (n=682) var placebokontrollerade.⁹

Även om fluoxetin verkar lovande, saknas tillräckligt med bevis på att fluoxetin förbättrar återhämtning efter stroke. Och om eventuella fördelar uppväger biverkningar.

VARFÖR VÄLJA FLUOXETIN?

Vi har valt att studera fluoxetin av flera anledningar. Det är ett av de mest studerade SSRI-preparaten; fluoxetin är säkert och tolereras av de flesta, även äldre som har hjärtproblem. Patentet har gått ut och behandlingskosten är låg, cirka 50 kronor per månad. Halveringstiden är lång, vilket innebär att man inte behöver trappa ut läkemedlet vid studiens avslut.

RISKER MED ATT BEHANDLA STROKEPATIENTER MED FLUOXETIN?

Det finns risker med att behandla strokepatienter med fluoxetin. I Cochrane-analysen såg man en icke-signifikant ökning av epileptiska anfall, gastrointestinala sidoeffekter, blödningar och hyponatremi.⁹ Fluoxetin påverkar trombocytterna och samtidig användning med antiaggregantia och antikoagulantia, vilket är vanligt hos strokepatienter, kan öka risken för blödningar. En samtidig påverkan av den glykemiska kontrollen hos diabetiker har rapporterats. Hyponatremi är en välkänd biverkan och samtidig förskrivning av ACE-

hämmare, diuretika och protonpumpshämmare kan ytterligare öka risken för hyponatremi.

Samtidigt har fluoxetin använts under många år av strokepatienter med depression och emotionalism utan att några större problem har rapporterats.

Med tanke på de uppmuntrande resultat från FLAME-studien⁸ och flera mindre studier, finns det all anledning att genomföra välgjorda randomiserade kontrollerade studier för att undersöka om fluoxetin förbättrar utfallet efter stroke. Om det visar sig fungera kommer vi omedelbart kunna börja använda det i klinisk vardag.

EFFECTS - HUVUDHYPOTES

EFFECTS är en akademikerdriven randomiserad, dubbelblindad, placebo-kontrollerad studie av fluoxetin efter akut stroke.¹⁰

PRIMÄR FRÅGESTÄLLNING:

- Förbättras patientens funktionsförmåga av en kapsel fluoxetin 20 mg per dag under 6 månader efter akut stroke? Som mätmetod används The simple modified Rankin Scale questionnaire.¹¹⁻¹³

SEKUNDÄRA FRÅGESTÄLLNINGAR OCH UTFALLSMÅTT:

- Kvarstår förbättring efter 6 månader? Vi följer patienter upp till 12 månader för att se om förändringen är bestående.
- Förbättrar fluoxetin den motorisk återhämtningen? Kvarstår förbättringen upp till 12 månader? Mäts med delar av National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).
- Förbättrar fluoxetin dysfasi och kvarstår förbättringen upp till 12 månader? Mäts med delar av NIHSS.
- Påverkas det dagliga livet, mätt med Stroke Impact Scale?
- Förbättrar fluoxetin livskvalitet, mätt med skalan EQ5D-5L?
- Påverkas vitalitet och trötthet, mätt med en subskala av Health Questionnaire?
- Förekomst av depression, definierat enligt DSM-IV-kriterier och depressionsskalan MADRS.
- Kognition, påverkan på minne och koncentration mätt med MoCA.
- Hälsoekonomi. Minskar kostnaden för samhället under det första året?
- Är rutinmässig användning av fluoxetin under 6 månader säker?

INKLUSIONSKRITERIER

1. Ålder \geq 18 år.
2. Kan randomiseras 2 till 15 dagar efter strokeinsjuknandet. Dagen för strokeinsjuknandet = dag 0.
3. Radiologisk undersökning av hjärnan förenlig med hemorragisk eller ischemisk stroke. En normal DT av hjärnan är förenlig med ischemisk stroke.
4. Kvarstående kliniskt signifikanta bortfallssymtom tillräckliga för att motivera 6 månaders studiebehandling enligt patientens och den behandlade läkarens bedömning.
5. Villig att ta studieläkemedlet under 6 månaders tid. Informerat skriftligt samtycke.

EXKLUSIONSKRITERIER

1. Subaraknoidalblödning, om den inte är sekundär till en intrakraniell blödning.
2. Ej möjlig att följa upp i 12 månader, t.ex. livshotande sjukdom med hög sannolikhet för död inom 12 månader, eller planer på att flytta utomlands inom de närmaste 12 månaderna.
3. Oförmåga att tala svenska eller saknar närstående som kan hjälpa till att fylla i frågeformulär.
4. Anamnes på krampanfall.
5. 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)
6. Graviditet eller amning. Fertill kvinna ska använda effektiv antikonceptionsmetod, minst peroral antikonception, och måste ta graviditetstest (S-hCG) före inkludering i studien samt efter avslutande av studieläkemedlet.
7. Tidigare läkemedelsöverdos i självska desyfte eller självmordsförsök.
8. Pågående depression eller depression den senaste månaden som krävt SSRI-behandling.
9. Pågående behandling med läkemedel som har allvarlig interaktion med SSRI. Samtidig behandling med monoaminoxidas (MAO)-hämmare kan leda till livshotande interaktioner. Vill man påbörja behandling med MAO-hämmare av patient som varit inkluderad i studien, måste man avvakta 5 veckor efter utsättning av fluoxetin.
10. Samtidigt deltagande i annan klinisk behandlingsstudie.

RANDOMISERING OCH STATISTISK STYRKA

Efter att ha erhållit informerat skriftligt samtycke, samlar vi in baslinjedata. Data matas in med en säker anslutning via webben, i ett särskilt centralt provningsspecifikt randomiseringssystem. Efter att systemet har kontrollerat att data är komplett och konsistent, allokeras patienten till ett unikt studienummer och läkemedelsnummer. Studieläkemedlet innehåller antingen fluoxetin eller placebo. Det provningsspecifika randomiseringssystemet innehåller en minimiseringsalgoritm som balanserar randomiseringen på fyra faktorer:

- Tidig (dag 2–8) eller sen (dag 9–15) inkludering
- Predicerat 6-månaders utfall, baserat på en sex enkla variabler¹⁴
- Förekomst av motoriskt bortfall, mätt med en del av NIHSS
- Förekomst av dysfasi, mätt med en del av NIHSS

Med minst 1.500 patienter har EFFECTS en 90-procentig statistisk styrka att påvisa en absolut förbättring med 5,6 procent av andelen patienter med mRS 0–2 vid 6 månader, från 27 procent till 32,6 procent.

UPPFÖLJNING

Uppföljning kan utföras av sjuksköterska eller läkare. Tidpunkt, metod och innehåll enligt nedan:

- 1 vecka: Telefon. Kontroll av följsamhet till läkemedel, eventuella biverkningar. Beräknad tid 5 minuter. Görs av det lokala centret.
- 1 månad: Telefon. Kontroll av följsamhet till läkemedel, eventuella biverkningar. Beräknad tid 5 minuter. Görs av det lokala centret.
- 3 månader. Återbesök. Depressionsskattning. Återlämnar burk 1 med läkemedel och erhåller burk nummer 2. Görs av lokalt center. Tar cirka 30 minuter.
- 6 månader lokalt: Återbesök. Depression, kognition, NIHSS m.m. Tar cirka 60 minuter.
- 6 månader central uppföljning med enkät. Tar cirka 30 minuter att svara på för deltagaren.
- 7 månader. Telefon. Uppföljning för att fånga upp eventuell depression. Beräknad tid 5 minuter. Görs av det lokala centret.
- 12 månader. Central uppföljning. Samma enkät som vid 6 månader.

”Djurstudier har visat att fluoxetin kan minska den post-ischemiska hjärnskadan genom att öka uttrycket av neuroprotektiva och regenerativa proteiner, minska hyperexcitabilitet samt verka antiinflammatoriskt.”

SAMARBETE MED TVÅ ANDRA AKADEMIKERDRIVNA STUDIER

EFFECTS samarbetar med två andra akademikerdrivna studier av fluoxetin efter stroke: Fluoxetine Or Control Under Supervision (FOCUS) i Storbritannien och The Assistent OF FluoxetINe In sTroke recoverY (AFFINITY) i Australien och Nya Zeeland. Vi har gemensamma inklusions- och exklusionskriterier. Några sekundära utfallsmått varierar och är anpassade efter de lokala förutsättningarna i respektive land. Vi planerar att poola data och målet är att involvera 6.100 individer (EFFECTS 1.500, FOCUS 3.000 och AFFINITY 1.600).

Preliminär analysplan

En detaljerad analysplan kommer att presenteras av huvudprövaren och statistiker innan databasen läses. Den primära analysen kommer att behålla patienten i den ursprungligt tilldelade gruppen. Vi kommer att använda ordinal regressionsanalys för att jämföra vilken funktionsnivå patienten har vid 6 månader, justerad för de faktorer vi har vid vår minimeringsalgoritm.¹⁵

SUBGRUPPSANALYSER

Funktionsnivån (mRS) vid 6 månader kommer att jämföras med ordinal regressionsanalys i följande subgrupper

- Ålder (≤ 70 , ≥ 70 år)
- Sannolikheten för ett gott utfall vid inkluderingen, baserat på sex enkla faktorer.¹⁴ Syftet är att undersöka om effekten av fluoxetin hänger samman med stroke svårighetsgrad.
- Typ av stroke (ischemisk versus hemorragisk).
- Patienter som inte kan ge eget informerat samtycke. Det sistnämnda gäller dock inte i Sverige, eftersom svenska individer måste ge informerat samtycke, utan gäller de individer som inkluderas i Storbritannien, Australien och Nya Zeeland. Detta är intressant eftersom det ger oss möjlighet att besvara frågan om rutinmässig användning av fluoxetin hjälper patienter med språksvårigheter och kognitiva problem.

Prövarna i dessa tre studier har beslutat om ett gemensamt huvudprotokoll för att möjliggöra en prospektiv individuell metaanalys av data och därmed kunna svara på våra sekundära frågeställningar. Även om det finns likheter mellan de olika sjukvårdssystemen så förekommer betydelsefulla skillnader, till exempel är tillgången till fysioterapi mer begränsad i Storbritannien jämfört med Sverige. Det kan vara betydelsefullt eftersom det finns indikationer på att effekten av fluoxetin ökar vid samtidig träning.

AKTUELL REKRYTERING

EFFECTS startades den 20 oktober 2014 och i mitten av april 2016 har 332 individer inkluderats vid 28 aktiva center (Bild 1). Målet är 1.500 patienter vid ett 30-tal center i Sverige. Intresset för studien har varit stort i landet och för närvarande inkluderas 20–30 patienter per månad, helt enligt plan. Vi beräknar att inkluderingen är klar mars 2019 med den sista uppföljningen ett år senare. Utvecklingen av studien kan följas via hemsidan www.effects.se.

EFFECTS stöds av Vetenskapsrådet med ett rambidrag på 31.150.000 kronor. Hjärt-lungfonden har bidragit med 800.000 kronor, Konung Gustaf V:s och Drottning Victorias frimurarstiftelse med 200.000 kronor och Stroke Riksförbundet med 160.000 kronor.



ERIK LUNDSTRÖM

Sektionsöverläkare R15 Karolinska universitetssjukhuset, Solna Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm
Chief Investigator EFFECTS
erik.lundstrom@ki.se

REFERENSER

1. Shin TK, Kang MS, Lee HY, Seo MS, Kim SG, Kim CD, Lee WS. Fluoxetine and Sertraline Attenuate Postischemic Brain Injury in Mice. *Korean J Physiol Pharmacol* 2009; 13:257.
2. Lim C-M, Kim S-W, Park J-Y, Kim C, Yoon SH, Lee J-K. Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its anti-inflammatory effect. *J Neurosci Res* 2009; 87:1037–1045.
3. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol* 2007; 18:391–418.
4. Wang J-W, David DJ, Monckton JE, Battaglia F, Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2008; 28:1374–1384.
5. Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2000; 101:305–312.



CENTER I EFFECTS	Första patient	N
1. Danderyds sjukhus	2014-11-11	57
2. Karolinska sjukhuset, Solna	2014-10-20	53
3. Skaraborgs sjukhus, Skövde	2015-03-05	26
4. Hässleholms sjukhus	2015-03-23	24
5. Akademiska sjukhuset	2015-04-20	23
6. Karolinska sjukhuset, Huddinge	2015-04-08	7
7. Mora lasarett	2015-04-15	19
8. Falu lasarett	2015-05-13	10
9. Skaraborgs sjukhus, Lidköping	2015-10-06	7
10. Capio St Göran	2015-06-24	24
11. Visby lasarett	2015-11-04	5
12. Norrlands Universitetssjukhus	2015-09-22	6
13. Centralsjukhuset Kristianstad	2015-09-24	5
14. Norrtälje sjukhus	2015-12-09	1
15. Helsingborgs lasarett	2015-11-18	6
16. Skånes Universitetssjukhus Malmö	2015-12-18	4
17. Hallands sjukhus, Halmstad	2015-12-01	8
18. Mälarsjukhuset Eskilstuna	2015-22-23	9
19. Rehabstation Stockholm	2015-11-24	2
20. Skånes Universitetssjukhus Lund	2016-02-29	2
21. Sundsvalls sjukhus	2015-12-18	16
22. Sahlgrenska Universitetssjukhuset	2016-04-15	2
23. Högsbo rehabiliteringssjukhus	2016-03-04	2
24. Stora Sköndal neurologiska rehabilitering	2016-01-22	2
25. Östersunds sjukhus	2016-03-10	6
26. Alingsås lasarett	2016-02-25	5
27. Ängelholms lasarett	2016-03-15	4
28. Stockholms sjukhem	2016-04-04	1
		332

Center i EFFECTS. Första patient anger datum för första inkluderade i studien. N anger hur många patienter respektive center har inkluderat (datum 2016-04-19)

6. Coppell AL, Pei Q, Zetterström TSC. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology* 2003; 44:903–910.

7. McCann SK, Irvine C, Mead GE, Sena ES, Currie GL, Egan KE, Macleod MR, Howells DW. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke J Cereb Circ* 2014; 45:3055–3063.

8. Chollet F, Tardy J, Albuher J-F, Thalamas C, Berard E, Lamy C, Bejot Y, Deltour S, Jaillard A, Niclot P, Guillon B, Moulin T, Marque P, Pariente J, Arnaud C, Loubinoux I. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10:123–130.

9. Mead GE, Hsieh C-F, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ, Hackett ML. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery [Internet]. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2015 Sep 27]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com.proxy.kib.ki.se/doi/10.1002/14651858.CD009286.pub2/abstract>

10. Mead G, Hackett ML, Lundström E, Murray V, Hankey GJ, Dennis M. 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. *Trials* 2015; 16:369.

11. Bruno A, Shah N, Lin C, Close B, Hess DC, Davis K, Baute V, Switzer JA, Waller JL, Nichols FT. Improving modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke J Cereb Circ* 2010; 41:1048–1050.

12. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, Aryal T, Brooks D, Hess DC, Switzer JA, Nichols FT. Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke J Cereb Circ* 2011; 42:2276–2279.

13. Dennis M, Mead G, Doulal F, Graham C. Determining the modified Rankin score after stroke by postal and telephone questionnaires. *Stroke J Cereb Circ* 2012; 43:851–853.

14. Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke J Cereb Circ* 2002; 33:1041–1047.

15. Collaboration TOA of ST (OAST). Can We Improve the Statistical Analysis of Stroke Trials? Statistical Reanalysis of Functional Outcomes in Stroke Trials. *Stroke* 2007; 38:1911–1915.