



EFFECTS Efficacy oF Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

Presentation EFFECTS för Dalens geriatik

25 oktober 2016

Vi återkommer gärna senare med en utförligare presentation



Erik Lundström
Med dr, SÖL R15
Chief-investigator

Eva Isaksson
Forsknings-ssk/monitor
Trial Manager

Nina Greilert
Forsknings-ssk
Trial Manager Assistant

Veronica Murray
Med dr, KI
Danderyds sjukhus



EFFECTS

Efficacy oF Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

EFFECTS fråga

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

Primärt utfallsmått: modifierad Rankin Scale



Score Definitionerna för de olika skalstegen i den Modified Rankin Scale (mRS)

- | | |
|---|--|
| 0 | Ingen symtom |
| 1 | Ingen signifikanta funktionsnedsättning trots symtom. Klarar det dagliga livet som tidigare. |
| 2 | Viss funktionsnedsättning. Klarar det dagliga livet utan hjälp |
| 3 | Relativt uttalad funktionsnedsättning; kan gå, men behöver hjälp |
| 4 | Uttalad funktionsnedsättning. Kan inte gå utan hjälp |
| 5 | Kraftig funktionsnedsättning, sängbunden, inkontinent, i behov av hjälp dygnet runt |
| 6 | Död |
-



EFFECTS – vad är unikt

1. Ny mekanism
2. Gäller både ischemisk och hemorragisk stroke
3. Akademikerstudie - enkelt att delta
4. Om effekt – kan det börja användas direkt
5. Billig – 300 kronor för 6 månader
6. Vi välkomnar alla center att ansöka om att bli center i vad som kommer att bli Sveriges genom tidernas största randomiserade kontrollerade strokestudie



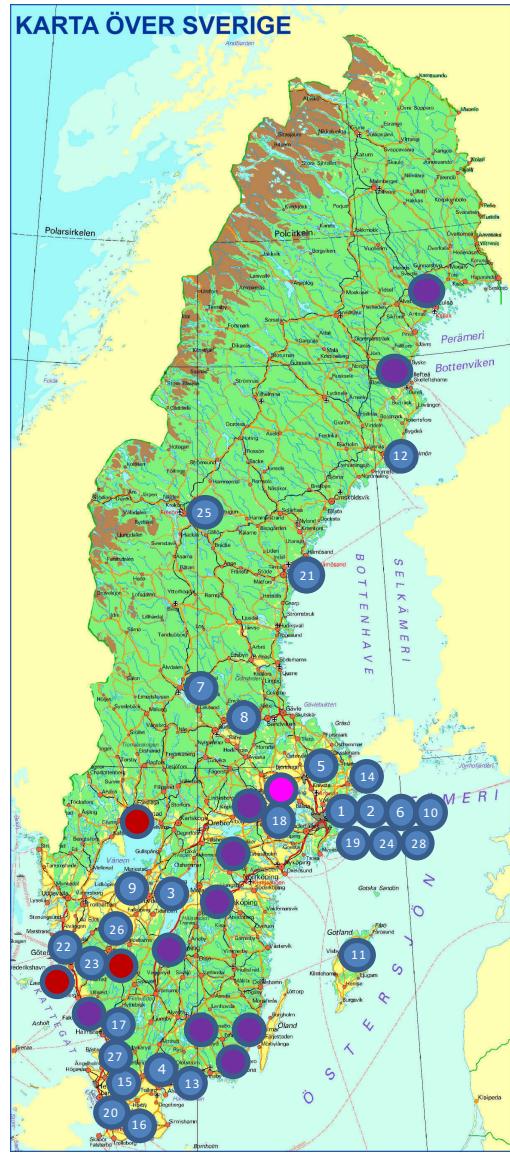
CENTER I EFFECTS

1. Danderyds sjukhus
2. Karolinska sjukhuset, Solna
3. Skaraborgs sjukhus, Skövde
4. Hässleholms sjukhus
5. Akademiska sjukhuset
6. Karolinska sjukhuset, Huddinge
7. Mora lasarett
8. Falu lasarett
9. Skaraborgs sjukhus, Lidköping
10. Capiro St Göran
11. Visby lasarett
12. Norrlands Universitetssjukhus
13. Centralsjukhuset Kristianstads
14. Norrtälje sjukhus
15. Helsingborgs lasarett
16. Skånes Universitetssjukhus Malmö
17. Hallands sjukhus, Halmstad
18. Mälarsjukhuset Eskilstuna
19. Rehabstation Stockholm
20. Skånes Universitetssjukhus Lund
21. Sundsvalls sjukhus
22. Sahlgrenska Universitetssjukhuset
23. Högsbo rehabiliteringssjukhus
24. Stora Sköndal neurologiska rehabilitering
25. Östersunds sjukhus
26. Alingsås lasarett
27. Ängelholms lasarett
28. Stockholms sjukhem
29. Örebro Universitetssjukhus
30. Norra Älvsborgs Länssjukhus
31. Brommageriatiken
32. Västerås (*saknar GCP*)

SUMMA

Först inklusion Antal 21/10-16

2014-11-11	76	
2014-10-20	64	
2015-03-05	35	
2015-03-23	25	
2015-04-20	28	
2015-04-08	12	
2015-04-15	29	
2015-05-13	11	
2015-10-06	10	
2015-06-24	31	
2015-11-04	7	
2015-09-22	9	
2015-09-24	9	
2015-12-09	1	
2015-11-18	11	
2015-12-18	9	
2015-12-01	20	
2015-22-23	5	
2015-11-24	3	
2016-02-29	4	
2015-12-18	35	
2015-04-15	9	
2016-03-04	2	
2016-01-22	6	
2016-03-10	14	
2016-02-25	17	
2016-03-15	11	
2016-04-04	7	
2016-10-10	2	
xxxx	0	
xxxx	0	
xxxx	0	
SUMMA	506	



På väg in i EFFECTS

- i. Västerås (väntar GCP – kommer att gå med)
- ii. Lindesberg (möjlig)
- iii. Dalens geriatrik, (hoppas vi på)
- iv. Enköping (möjlig)

Initieringsmöten genomförda

- i. Östra sjukhuset (önskar vara med)
- ii. Borås (tackat nej pga ssk-brist)
- iii. Karlstad (tackat nej pga ssk-brist)

Ytterligare möjliga center

- i. Sunderbyn
- ii. Skellefteå
- iii. Karlskrona
- iv. Kullbergska
- v. Jönköping
- vi. Kalmar
- vii. Växjö
- viii. Linköping
- ix. Varberg (tackat nej)
- x. Södertälje
- xi. Sollefteå
- xii. Lycksele
- xiii. Gällivare



EFFECTS Efficacy oF Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

För få akuta behandlingar

Behandling	Effekt (absolut riskreduktion)	Andel behandlade	Antal i Sverige per år som är möjliga att behandla	Antal oberoende (mRS 0-2)
Trombyl (ASA)	1,3 %	80 %	20 000	260
Strokeenhet	5 %	90 %	22 500	1 125
Trombolyt < 3 h	10 %	10 %	2 000	200
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

Placticitetsökande

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?



EFFECTS

Efficacy oF Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

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

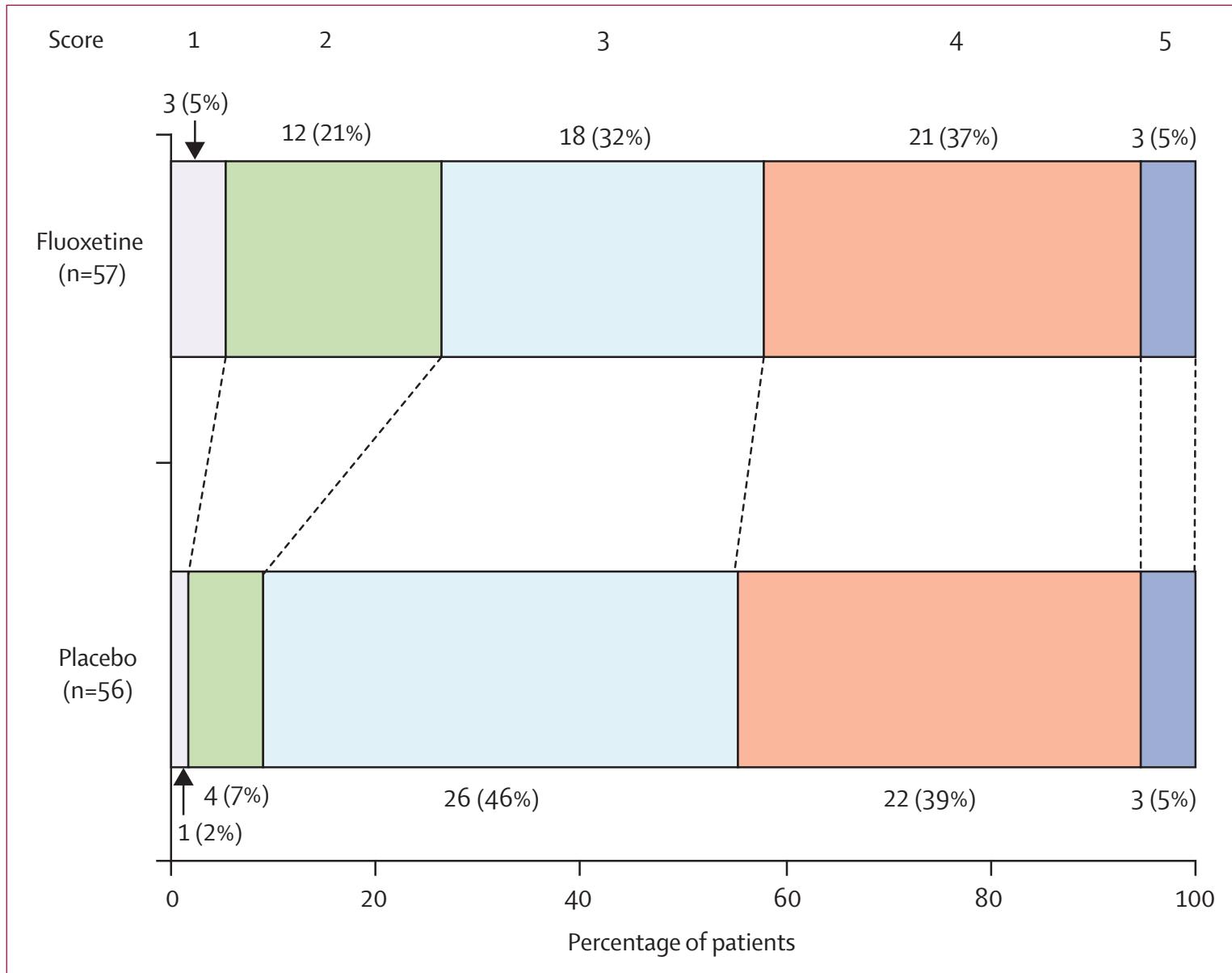


Figure 3: Distribution of modified Rankin scale scores at day 90

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.

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®



EFFECTS

Efficacy oF Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

Slutsatser

SSRIs **förefaller öka andelen** oberoende och **minskar depression och ångest** efter stroke. Men studierna är **heterogena**.

Det krävs **stora väldesignade studier** för att avgöra om man rutinmässigt ska ge SSRI till patienter med 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 \geq 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 hemorrágisk 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 närliggande som kan hjälpa till med att fylla i frågeformulär.
4. Gravid eller ammande. Fertil 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 krampfall.
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).