



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

## Initieringsmöte

Lindesbergs sjukhus, 14 oktober 2016



Erik Lundström  
Med dr, SÖL R15  
Chief-investigator

Eva Isaksson  
Forsknings-ssk/monitor  
Trial Manager

Nina Greilert  
Forsknings-ssk  
TMA

Veronica Murray  
Med dr, KI  
Danderyds sjukhus

1



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

## Dagens möte – lite repetition

1. Varför studera fluoxetin vid stroke?
2. Hur är studien upplagd – översiktigt om praktiska detaljer

2



## EFFECTS fråga

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

Primärt utfallsmått: modifierad Rankin Scale

3



## EFFECTS – vad är nytt

1. Ny mekanism
2. Gäller både ischemisk och hemorragisk stroke
3. Enkel att vara med i
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

4



## 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
Trombolys < 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 iskemisk stroke, samt på hur behandlingarna utnyttjas i Sverige.

5



## 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?

6



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



*François Chollet, Jean Tardy, Jean-François Albuher, Claire Thalamas, Emilie Berard, Catherine Lamy, Yannick Bejat, 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

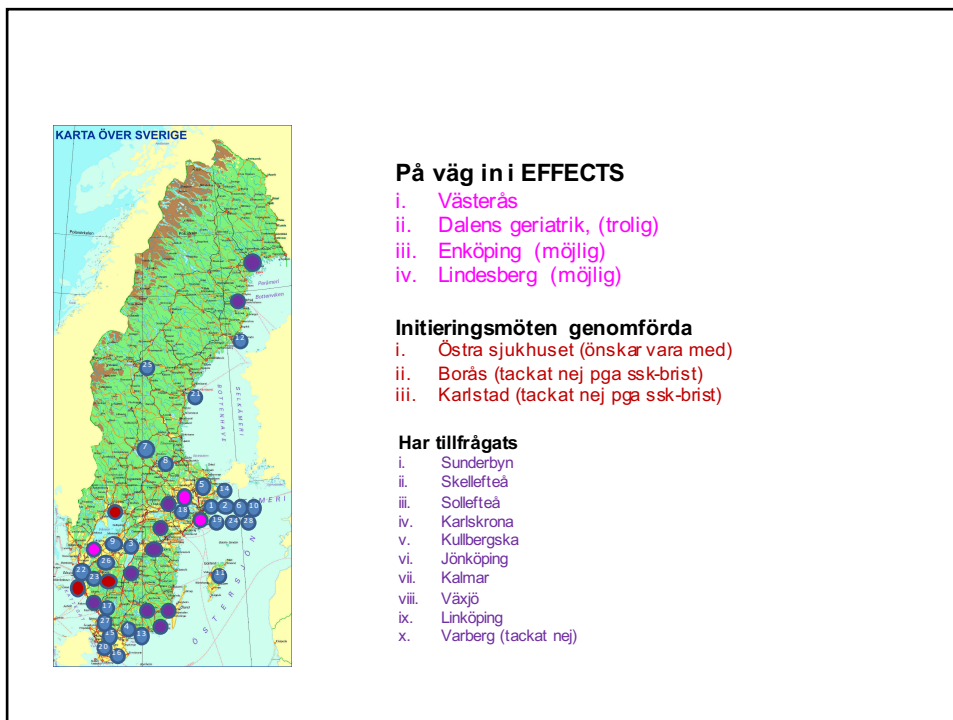
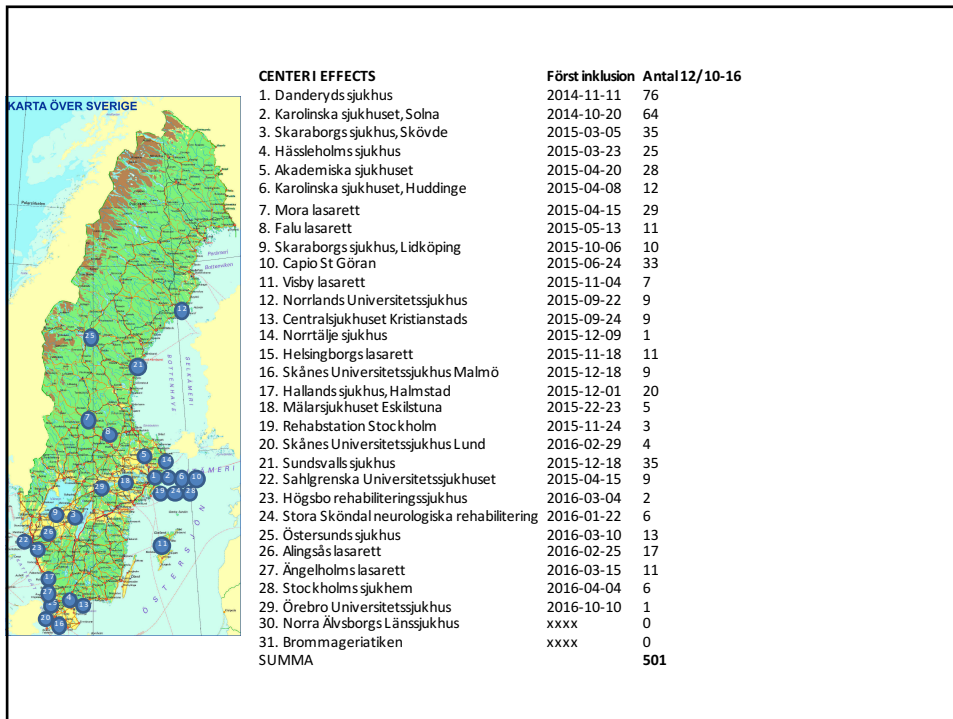
# 17 % bättre funktionsnivå

7



- Akademikerdriven, dubbelblind, placebokontrollerad
- On-line-randomisering och eCRF
- 31 center i Sverige (målbild 35)
- **501** inkluderade patienter (13 oktober 2016)
- Målet 1 500 inom 2 år
- FOCUS = 2 574
- AFFINITY = 286
- [www.effects.se](http://www.effects.se)

8





**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

EudraCT number: 2011-006130-16  
Etikdiariernr: 2013/12653/2, datum 2013-08-30  
Läkemedelsverket: S.1-201443006, datum 2014-08-08  
ISRCTN13020412

Styrgrupp: Ordf. Katharina Sjöbrant Sunnerhagen, Bo Norrving, Per Wester, Björn Mårtensson, Per Näsman, Håkan Wallén, Jörgen Borg, Erik Lundström och Eva Isaksson.  
Data- och Säkerhetskommitté: Kjell Asplund, Anders Ljungström, Kerstin Hulter Åsberg

Chief-Investigator: Erik Lundström  
Trial Manager: Eva Isaksson  
Sponsor: Karolinska Institutet  
Representant för sponsor: Erik Lundström

11



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke



Vetenskapsrådet

Hjärt  Lungfonden

**STROKE**-Riksförbundet

Konung Gustaf V:s och Drottning Victorias  
Frimurarestiftelse



12



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

## Samarbetar med



Poolade data 6 100 patienter

13

## Effektmått vid strokestudier

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

14



### Sekundära utfallsmått

- Överlevnad vid 6 och 12 månader
- Stroke Impact Scale
- EQ5D-5L
- MoCA
- Vitality subscale av Health 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 Alibacher, Claire Thalarnas, Emilie Berard, Catherine Lamy, Yannick Bejat, 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



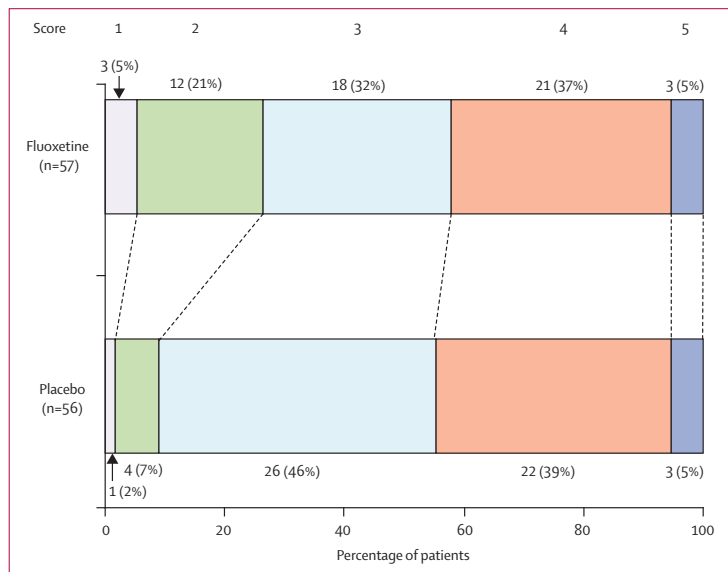


Figure 3: Distribution of modified Rankin scale scores at day 90

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.

17

	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

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.

18

## 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®

19



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

## Slutsatser

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

Det krävs **stora väldesignade studier** för att avgöra om man rutinemässigt 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

20



## 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 hemorragisk 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

21

#### 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. Fertill 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 självska desyfte 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 allvarig 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).

22

## 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



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

## 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

25



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke



Kapslar, fuktansamlare och burk.

26



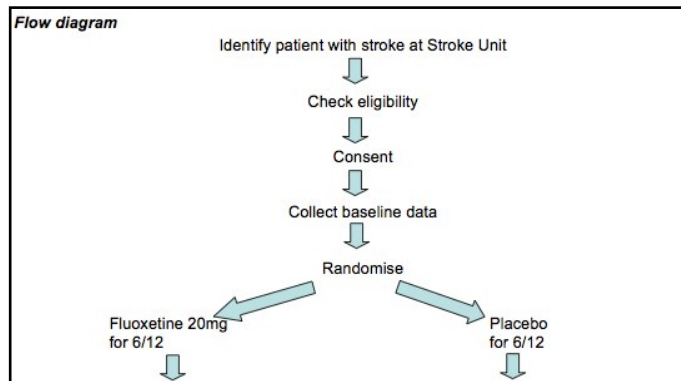
## Om depression inträffar under studien

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

27



## Studieflödesschema



28



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

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

29



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

- # Adverse Event (AE)
- # Serious Adverse Event (SAE)
- # Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

30



## Rapportera inte förväntade komplikationer till stroke

- Lunginflammation
- Urinvägsinfektion
- Övriga infektioner
- Nedsatt njurfunktion
- Smärtsam skuldersyndrom
- Trycksår
- Spasticitet eller kontraktur



Rapportera inte kända biverkningar av fluoxetin





**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 självskaðebeteende
- 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 via eCRF-systemet.

Meddelande till studieledningen via e-post.



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

### **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  
Sparas separat på papper.

35



### **Länkar**

[www.effects.se](http://www.effects.se)

[www.focustrial.org.uk](http://www.focustrial.org.uk)

[www.affinitytrial.org](http://www.affinitytrial.org)

36



**EFFECTS** Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

**Tack!**  
**Diskussioner och frågor**

37