



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

Stroke team

Umeå, 13 oktober 2016

Senaste bilder finns på www.effects.se

Varför studera fluoxetin vid stroke?

Möjlighet att gå med i Sveriges största randomiserade
kontrollerade stroke-studie



Erik Lundström
Med dr, SÖL R15
Chief-investigator

Eva Isaksson
Forsknings-ssk/monitor
Trial Manager

Nina Grellert
Forsknings-ssk
Trial Manager Assistant

Veronica Murray
Med dr, KI
Danderyds sjukhus

1



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

2



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
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 ischemisk stroke, samt på hur behandlingarna utnyttjas i Sverige.

3



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

EFFECTS inkluderar både

ISCHEMISK stroke

HEMORRHAGISK stroke

Men inte subarachnoidalblödningar.

4



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

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?

5



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 Albuher, 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

6

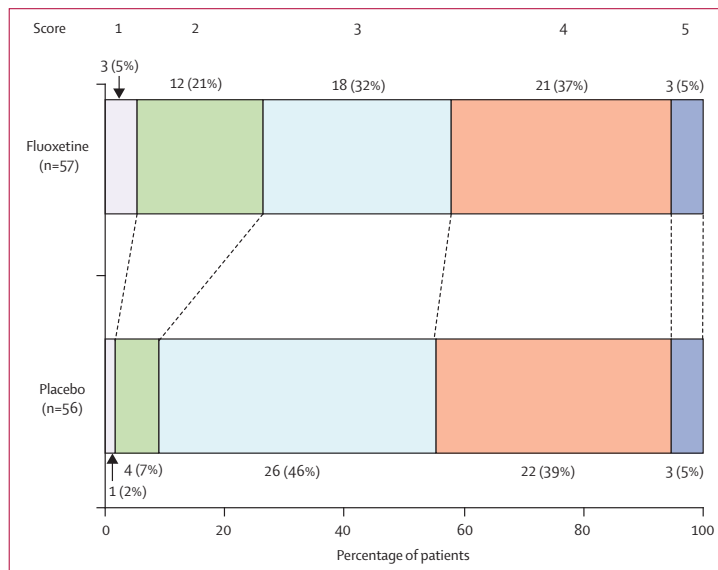


Figure 3: Distribution of modified Rankin scale scores at day 90

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.

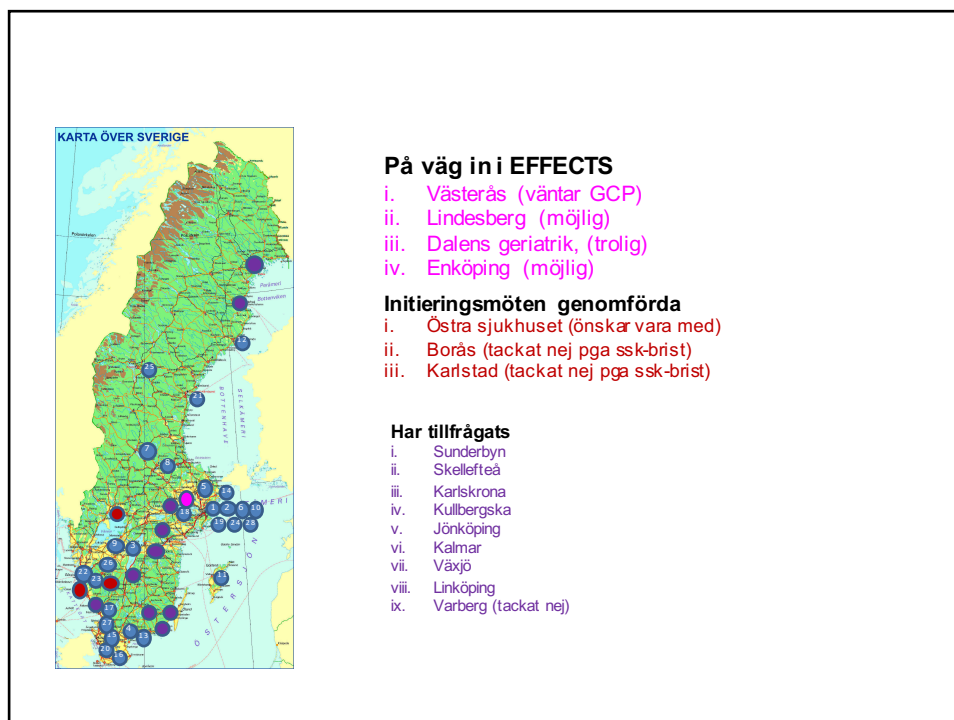
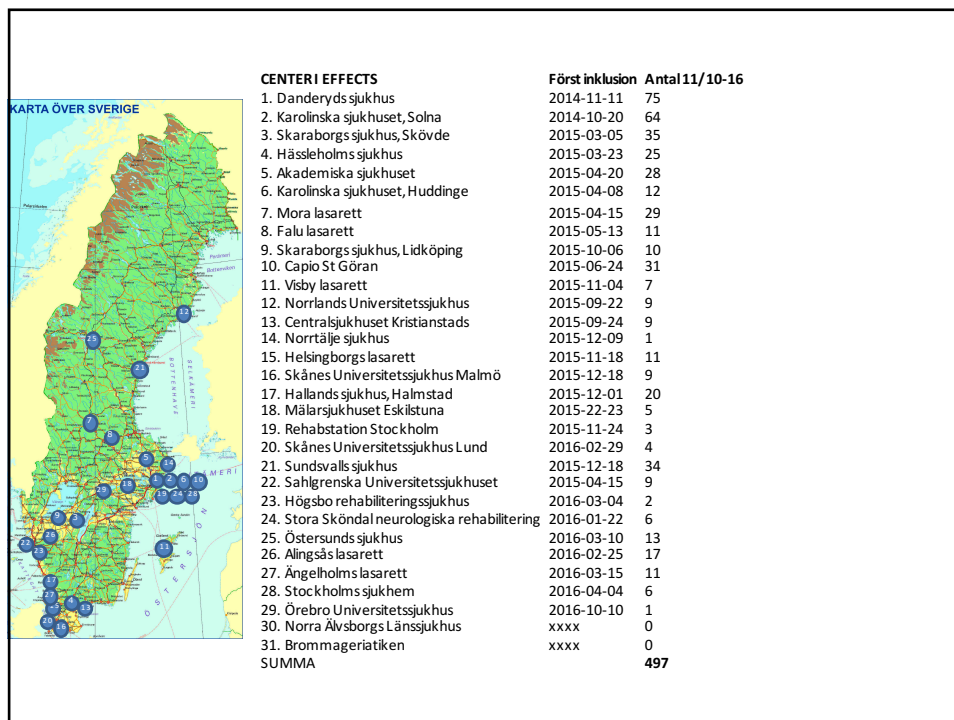
7



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

- Akademikerdriven, dubbelblind, placebokontrollerad
- On-line-randomisering och eCRF
- 31 center i Sverige
- **497** inkluderade patienter (12 oktober 2016)
- FOCUS = 2 568
- AFFINITY = 284
- www.effects.se

8





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 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

11

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 antikonnptionsmedel, minst peroral antikonnption. 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 läkemedelsöverdös 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).

12



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

Tidpunkt	Uppföljning/syfte /tids åtgång/lokal 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

13



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

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

14