

## Die FLAME – Studie

### **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*

***Lancet Neurol* 2011; 10: 123–30**

**THE LANCET**  
**Neurology**

# Fluoxetin

SSRI (selektiver Serotonin-ReUptake-Inhibitor),  
z.B. Prozac<sup>®</sup>, Fluctin<sup>®</sup>

Bisher zugelassene Indikationen:

- Depression
- Zwangsstörung
- Bulimie

Kontraindikationen z.B.:

- Kombination mit MAO-Hemmern  
(M.Parkinson! → Rasagilin, Selegilin =  
Azilect<sup>®</sup>, Antiparkin<sup>®</sup>)

Nebenwirkungsprofil:

- GIT (Nausea, Diarrhoe)
- GI-Blutungs-Risiko 2-3fach erhöht (in  
Kombination mit ASS/Clopidogrel 4.7fach)
- Sexuelle Funktionsstörungen

Fluoxetin

## Vorherige Studien mit SSRI

SSRI-Studien

Studien-Design

Ein-/Ausschluss-  
kriterien

Endpunkte

Ergebnisse

Diskussion

	Drug(s)	Dose, regimen, and treatment duration	Number of patients	Trial design	Time of inclusion after stroke	Clinical outcome criteria	Other outcome criteria	Patients in rehabilitation programme	Main results
Dam et al <sup>12</sup>	Fluoxetine and maprotiline	Fluoxetine 20 mg once per day for 90 days	48	Parallel groups (three groups)	1-6 months	Graded neurological scale (HSS)	None	Yes	10.7% improvement in HSS score
Pariante et al <sup>13</sup>	Fluoxetine	20 mg (single dose)	8	Crossover	15-30 days	Finger tapping and dynamometer	Functional MRI; hyperactivation of motor cortices	Yes	20-30% finger tapping and dynamometer improvement
Zittel et al <sup>14</sup>	Citalopram	40 mg (single dose)	8	Crossover	More than 6 months	Motor dexterity with nine-hole-peg test	None	Yes	11.4% improvement in nine-hole-peg test
Acler et al <sup>15</sup>	Citalopram	10 mg once per day for 30 days	20	Parallel groups (two groups)	Not reported	NIHSS score	TMS: modulation of cortical excitability	Yes	38.8% improvement of NIHSS score

Results of all trials showed positive effects on motor performance. Results of a randomised placebo-controlled trial by Gerdelat-Mas and colleagues<sup>16</sup> in healthy individuals also confirmed the modulation of cortical excitability induced by transcranial magnetic stimulation (TMS) with a single and chronic doses of paroxetine. HSS=hemispheric stroke scale. NIHSS=National Institutes of Health stroke scale.

*Table 1: Reported prospective randomised placebo-controlled clinical trials of selective serotonin-reuptake inhibitors in motor recovery after ischaemic stroke*

- Möglicher neuro-protektiver Effekt von Fluoxetin
- im Tiermodell erhöhte Neurogenesis

# Studiendesign I

Fluoxetin

SSRI-Studien

- Doppelblind („masked“)
- multi-center (9)
- computer-randomisiert
- Prüfsubstanz und Medikation wurden maskiert

Studien-Design

Ein-/Ausschluss-  
kriterien

## **INFO: Fugl-Meyer-Score**

- nach Axel Fugl-Meyer et al. (1975)
  - v.a. in der Physiother./Rehab. genutzter Score
  - ca. 45min für komplettes Assessment
  - Rein-motorische Beurteilung
    - Arme = max. 66 Punkte
    - Beine = max. 34 Punkte
- max. 100 Punkte

Endpunkte

Ergebnisse

Diskussion

# Studiendesign II

Fluoxetin

SSRI-Studien

- Doppelblind („masked“)
- multi-center (9)
- computer-randomisiert
- Prüfsubstanz und Medikation wurden maskiert

Studien-Design

**A) Fluoxetin 20mg/d**

**B) Placebo**

Ein-/Ausschluss-  
kriterien

- Medikation für 90 Tage
- alle Patienten erhielten Physiotherapie (nach Zentrums-üblichem Profil)
- alle Patienten auf Stroke Unit behandelt
- auch thrombolysierte Patienten wurden eingeschlossen (kein sign. Unterschied in Behandlungs-Gruppen)

Endpunkte

Ergebnisse

Diskussion

- CAVE: bei Depression im Studienverlauf: Gabe von Fluoxetin (ma. 40mg/d für Studienteilnehmer)

# Ein- & Ausschlusskriterien

Fluoxetin

SSRI-Studien

Studien-Design

## **Einschluss:**

- Alter: 18 – 85 Jahre
- 5 – 10 Tage nach Infarkt
- Hemiparese oder Hemiplegie
- Fugl-Meyer motor Scale (FMMS)  $\leq$  55

Ein-/Ausschluss-  
kriterien

## **Ausschluss:**

- Schwerer Behinderungsgrad (NIHSS  $>$  20)
- Schwerer präorbider Behinderungsgrad
- vorbestehende motorische/  
kognitive Defizite (z.B. Aphasie,...)
- vorbestehende Depression/antidepressive Medikation  
(v.a. MAO-Hemmer), BZD, Neuroleptika
- Carotis-Chirurgische Versorgung
- Schwangerschaft und weitere, das Follow-up  
beeinträchtigende Vorerkrankungen

Endpunkte

Ergebnisse

Diskussion

Fluoxetin

# Endpunkte

SSRI-Studien

## Primär:

- Fugl-Meyer motor-scale (FMMS) an  
Tag 0 = baseline / Tag 30 / Tag 90

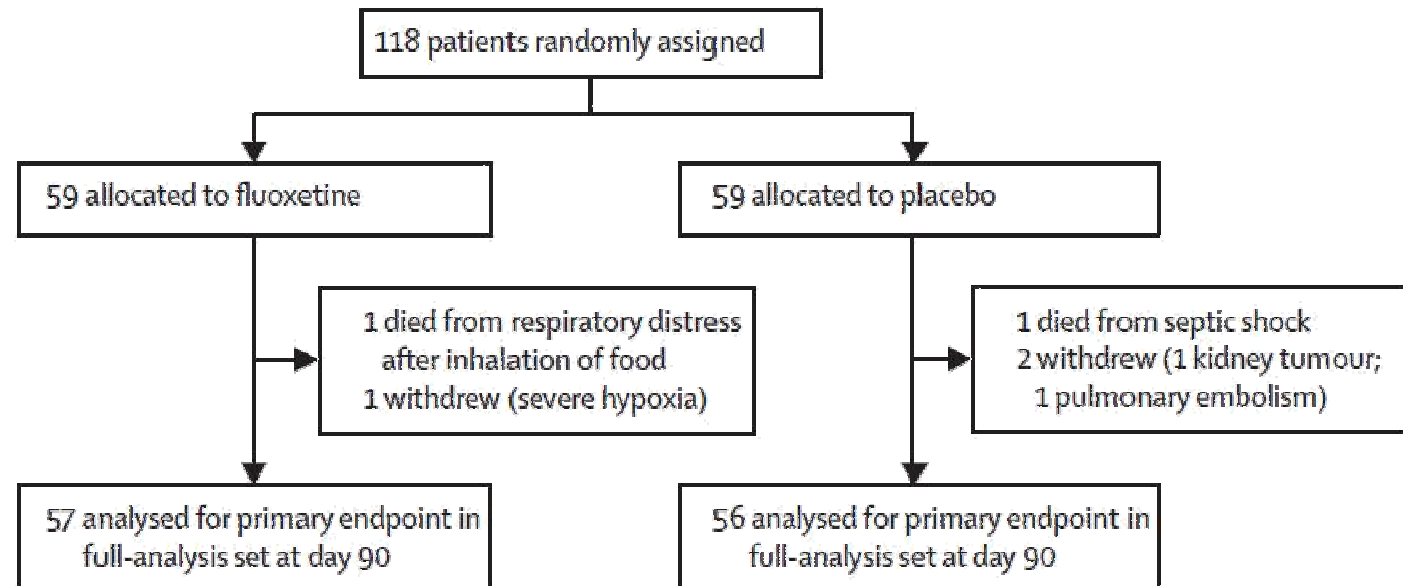
Studien-Design

## Sekundär:

- NIHSS
- mRS
- MARDS  
(Montgomery-Asberg depression-rating-scale)

Ein-/Ausschluss-  
kriterien

Endpunkte



Ergebnisse

Diskussion

Fluoxetin

# Ergebnisse I

**118 Patienten** eingeschlossen (Lost to follow up: 5 Pat.)

SSRI-Studien

Studien-Design

Ein-/Ausschluss-  
kriterien

Endpunkte

Ergebnisse

Diskussion

	Fluoxetine (n=59)	Placebo (n=59)	Baseline stroke severity	
Age (years)	66.4 (11.7)	62.9 (13.4)	Total FMMS score	17.1 (11.7) 13.4 (8.8)
Men	37 (63%)	35 (59%)	Upper limb FMMS score	5.5 (5.5) 4.7 (4.2)
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 (4.4)	25.3 (4.2)	Lower limb FMMS score	11.6 (7.9) 8.7 (6)
Vascular risk factors			NIHSS score	12.8 (3.9) 13.1 (4.3)
Diabetes	14 (24%)	11 (19%)	NIHSS motor component score	9.9 (2.2) 10.3 (1.9)
Hypertension	39 (66%)	40 (68%)	Modified Rankin scale score	
Dyslipidaemia	36 (61%)	33 (56%)	0-2	0 0
Current smoker	30 (51%)	26 (44%)	3: moderate disability	2 (3%) 0
Previous cardiac disease	34 (58%)	28 (47%)	4: moderately severe disability	25 (42%) 22 (37%)
Atrial fibrillation	6 (10%)	7 (12%)	5: severe disability	32 (54%) 37 (63%)
Previous stroke	10 (17%)	4 (7%)	Intravenous thrombolysis	21 (36%) 17 (29%)
Stroke characteristics			MADRS score	5.6 (5.9) 5.2 (5.5)
Location			Time from stroke to treatment (days)	8.9 (1.8) 8.8 (1.8)
Carotid territory	51 (86%)	49 (83%)	Data are number (%) or mean (SD). FMMS=Fugl-Meyer motor scale. NIHSS=National Institutes of Health stroke scale. MADRS=Montgomery Asberg depression rating scale.	
Vertebrobasilar territory	6 (10%)	4 (7%)		
Lacunar	2 (3%)	6 (10%)		

Table 2: Demographic and baseline characteristics.



# Ergebnisse II

FMMS-Anstieg in Fluoxetin-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe

	Fluoxetine (n=57)	Placebo (n=56)	Difference between groups (95% CI)	p value
<b>Day 90</b>				
<b>Total score</b>				
Mean (SD)	53.7 (27.8)	35.1 (22)	18.6 (9.2 to 27.9)	..
Median (IQR)	59 (28 to 77)	29 (22 to 47.5)	..	0.0006*
<b>Upper limb</b>				
Mean (SD)	29.7 (22.2)	16.2 (16.6)	13.5 (6.2 to 20.8)	..
Median (IQR)	32 (6 to 50)	10 (4 to 24)	..	0.001*
<b>Lower limb</b>				
Mean (SD)	24 (7.9)	18.9 (8.2)	5.1 (2.1 to 8.1)	..
Median (IQR)	27 (19 to 31)	19 (13 to 25)	..	0.001*
<b>Change from day 0 to day 90</b>				
<b>Total score</b>				
Mean (SD)	36.4 (21.3)	21.9 (16.7)	14.5 (7.3 to 21.6)	..
Adjusted mean (95% CI)	34.0 (29.7 to 38.4)	24.3 (19.9 to 28.7)	9.8 (3.4 to 16.1)	0.003†
<b>Upper limb</b>				
Mean (SD)	24.2 (19.8)	11.8 (14.8)	12.4 (5.9 to 18.9)	..
Adjusted mean (95% CI)	22.9 (18.6 to 27.1)	13.1 (8.9 to 17.4)	9.7 (3.6 to 15.9)	0.002†
<b>Lower limb</b>				
Mean (SD)	12.2 (6.8)	10.1 (6.8)	2.1 (-0.4 to 4.6)	..
Adjusted mean (95% CI)	12.8 (11.1 to 14.5)	9.5 (7.8 to 11.2)	3.3 (0.8 to 5.7)	0.010†

Fluoxetin

SSRI-Studien

Studien-Design

Ein-/Ausschluss-  
kriterien

Endpunkte

Ergebnisse

Diskussion

## Ergebnisse III

Höherer Anteil unabhängiger Patientin (gemäß mRS 0-2)  
in der Fluoxetin-Gruppe

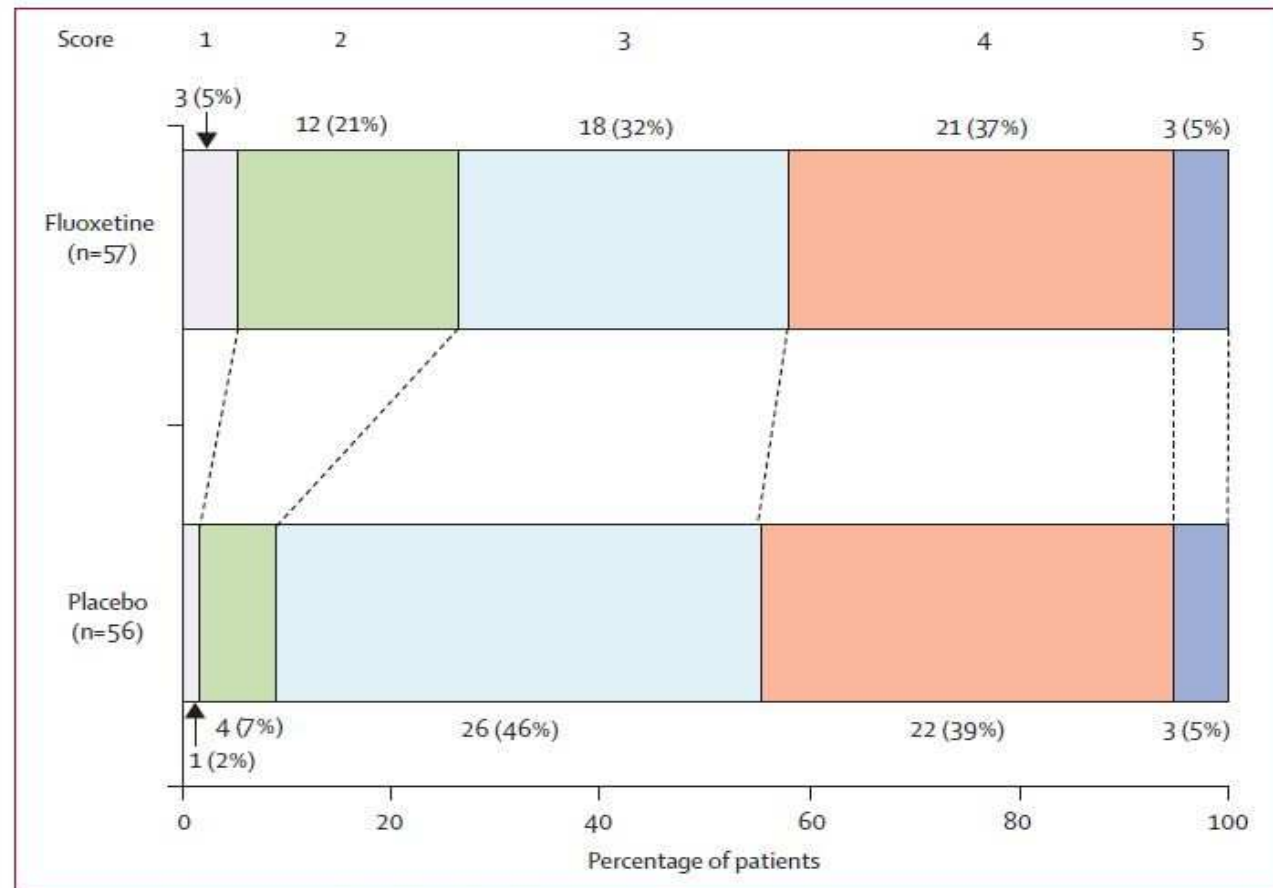


Figure 3: Distribution of modified Rankin scale scores at day 90  
Data are number (%).

## Ergebnisse IV

Fluoxetin

SSRI-Studien

- KEIN signifikanter Unterschied im Gesamt-NIHSS, jedoch im motorischen NIHSS-Anteil

Studien-Design

- Höhere Depressions-Rate in der Placebo-Gruppe (17% vs. 7%)

Ein-/Ausschlusskriterien

- kein wesentlicher Effekt der Lyse auf Studien-Outcome

- Behandlung gut verträglich und nebenwirkungsarm

Endpunkte

Ergebnisse

Diskussion

	Fluoxetine	Placebo	p value
NIHSS scores on day 90	n=57	n=55	..
Total score, mean (SD)	5.8 (3.7)	6.9 (4.4)	0.151*
Patients with score 0-5, adjusted mean (95% CI)	55% (45 to 64)	43% (34 to 52)	0.193†
Motor scores, mean (SD)	4.7 (3.2)	6.3 (3.2)	0.012‡
mRS scores on day 90	n=57	n=55	..
Patients with mRS score 0-2§	15 (26%)	5 (9%)	0.015‡
Patients with mRS score 0-2§, adjusted mean (95% CI)	34% (25 to 43)	11% (6 to 15)	0.021¶

# Diskussion & Kritikpunkte

Fluoxetin

SSRI-Studien

- SSRI bisher noch ohne Zulassung

Studien-Design

- Schwere Behinderung und Prämorbidität ausgeschlossen

Ein-/Ausschlusskriterien

- nicht-standardisierte Physiotherapie

- Kein signifikanter Unterschied im NIHSS (allerdings im motorNIHSS)

Endpunkte

- erhöhtes GI-Blutungsrisiko in Kombination mit Thromb.-aggr.-hemmern

Ergebnisse

Diskussion