

mischen Insult und einer Schwere auf der National Institute of Stroke Skala (NIHSS) zwischen 5 und 23. Ausgeschlossen wurden Patienten mit lakunären Infarkten sowie Ischämien in der hinteren Schädelgrube. Der primäre Endpunkt der Studie war die funktionelle Beeinträchtigung gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala (mRS) mit einem Wert von 0 oder 1 und einem Wert von > 95 für den Barthel-Index an Tag 90.

### Ergebnisse

In die Studie wurden 277 Patienten aufgenommen. 90 Patienten erhielten Placebo, 88 erhielten 300 mg Natalizumab und 89 erhielten 600 mg Natalizumab. Das mittlere Alter betrug 68 Jahre und 64 % der Patienten waren männlich. 79 % der Patienten wurden mit einer systemischen Thrombolyse oder einer Thrombektomie vorbehandelt. Der mediane Schweregrad des Schlaganfalls gemessen mit der NIHSS betrug 9. Der primäre Endpunkt (mRS 0 oder 1) wurde mit Natalizumab seltener erreicht als mit Placebo (Natalizumab 300 mg oder 600 mg Odds-Ratio 0,60; 95%-Konfidenzintervall 0,39–0,93). Das

Ergebnis wurde nicht durch die Dauer bis zur Behandlung oder den Einsatz der Thrombolyse oder Anwendung einer Thrombektomie beeinflusst. Für Natalizumab 300 mg, 600 mg oder Placebo gab es keine Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (90 %, 92 % bzw. 92 %), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (26 %, 33 % bzw. 21 %) oder Todesfälle (7 %, 5 % bzw. 6 %).

### Kommentar

Die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Natalizumab beim akuten ischämischen Insult war negativ. Man kann sich fragen, warum bei 120 negativen Studien zur neuroprotektiven Therapie beim akuten ischämischen Insult des Menschen [3] weiterhin Studien mit diesem Therapieansatz durchgeführt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass alle Simulationen basierend auf Datenbanken mit dem Endpunkt der modifizierten Rankin-Skala zeigen, dass mindestens 500 Patienten pro Therapiegruppe notwendig sind, um den therapeutischen Effekt eines Neuroprotektivums zu zeigen. Auch die Tatsache, dass hier ganz überwiegend

Patienten eingeschlossen wurden, die mit einer systemischen Thrombolyse oder einer Thrombektomie behandelt wurden, verbessert das Studienergebnis nicht. Dies ist in Übereinstimmung mit einer weiteren vor kurzem publizierten Studie zu sehen, die ebenfalls keinen Nutzen einer neuroprotektiven Therapie bei Patienten nach Thrombektomie fand [2].

### Quelle

Elkind MSV, et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION ID): a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2020; doi: 10.1212/WNL.0000000000010038.

### Literatur

1. Elkins J, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:217–26.
2. Hill MD, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395:878–87.
3. Schmidt-Pogoda A, et al. Why most acute stroke studies are positive in animals but not in patients: A systematic comparison of preclinical, early phase, and phase 3 clinical trials of neuroprotective agents. *Ann Neurol* 2020;87:40–51.

mischen Insult. In Tiermodellen des Schlaganfalls führen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zu einer Funktionsverbesserung nach ischämischen Insult. In einer kleinen Studie im Jahr 2011 ergaben sich Hinweise darauf, dass Fluoxetin die motorische Funktion nach einem akuten ischämischen Insult verbessert [1]. Dies sollte jetzt in zwei großen, randomisierten, doppelblinden Studien verifiziert werden.

### Studiendesign

Die EFFECTS-Studie (Efficacy of fluoxetine — a randomised controlled trial in stroke) war eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie, die Schlaganfallpatienten zwischen zwei und 15 Tagen nach dem Schlaganfall-

### Regeneration nach Schlaganfall



## Fluoxetin nach akutem Schlaganfall: Die EFFECTS- und AFFINITY-Studien

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Eine 6-monatige Behandlung mit 20 mg Fluoxetin im Vergleich zu Placebo verbesserte in den EFFECTS- und AFFINITY-Studien bei Patienten nach akutem Schlaganfall durch zerebrale Ischämie oder Blutung den funktionellen Outcome nicht. Fluoxetin reduzierte das Risiko einer Depression, erhöhte aber das Risiko von Stürzen, Knochenfrakturen, einer Hyponatriämie und epileptischen Anfällen.**

In der Therapie des akuten Schlaganfalls sind die systemische Thrombolyse und Thrombektomie etablierte

Therapien. Bisher gibt es keine medikamentöse Therapie zur Funktionsverbesserung nach einem akuten ischä-

beginn einschloss. Die Studie wurde in 35 Stroke-Units und Rehabilitationszentren in Schweden durchgeführt. Die Patienten hatten entweder einen ischämischen Insult oder eine intrazerebrale Blutung und ein persistierendes fokales neurologisches Defizit. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 20 mg Fluoxetin einmal täglich oder Placebo für sechs Monate.

AFFINITY (Assessment of fluoxetine in stroke recovery) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie die in 43 Stroke-Units in Australien, Neuseeland und Vietnam durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit akutem Schlaganfall innerhalb der vorausgegangenen zwei bis 15 Tage und dem Nachweis eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls in der zerebralen Bildgebung. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten über sechs Monate entweder 20 mg Fluoxetin oral einmal täglich oder Placebo.

Der primäre Endpunkt war in beiden Studien der funktionelle Status gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala nach sechs Monaten.

## Ergebnisse

### EFFECTS

Zwischen Oktober 2014 und Juni 2019 wurden in die EFFECTS-Studie 1500 Patienten eingeschlossen. Jeweils 750 Patienten erhielten Fluoxetin oder Placebo. Die Patienten waren im Mittel 71 Jahre alt und 62 % waren Männer, 88 % hatten einen ischämischen Insult und 12 % eine zerebrale Blutung. Bei den meisten Patienten lag als Ursache des Schlaganfalls eine Mikroangiopathie vor. Der mittlere NIHSS-Score (National Institutes of Health stroke scale) betrug zum

Zeitpunkt der Randomisierung 3,0. Im Median vergingen fünf Tage zwischen Beginn des Schlaganfalls und der Randomisierung.

Fluoxetin hatte keinen Einfluss auf den primären Endpunkt der Studie verglichen mit Placebo (Odds-Ratio 0,94; 95%-Konfidenzintervall 0,78–1,13;  $p = 0,42$ ). Das Auftreten einer neuen Depression war unter einer Behandlung mit Fluoxetin im Vergleich zu Placebo reduziert: Unter Fluoxetin entwickelten 54 Patienten entsprechend 7 % eine Depression verglichen mit 81 Patienten entsprechend 11 % in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied von 3,6 Prozentpunkten war mit einem  $p$ -Wert von 0,015 statistisch signifikant. Unter einer Behandlung mit Fluoxetin kam es allerdings signifikant häufiger zu Knochenfrakturen und einer Hyponatriämie.

### AFFINITY

Zwischen Januar 2013 und Juni 2019 wurden 1280 Patienten in die AFFINITY-Studie rekrutiert, von denen 642 Fluoxetin erhielten und 638 Placebo. Die Behandlung erfolgte im Mittel über 167 Tage. Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und 63 % waren Männer. 86 % der Patienten hatten einen ischämischen Insult und 14 % eine zerebrale Blutung erlitten. Das neurologische Defizit gemessen mit der NIHSS betrug zum Zeitpunkt der Randomisierung 6 Punkte. Im Mittel vergingen 6,2 Tage zwischen Beginn der Schlaganfallsymptomatik und Randomisierung.

Die Verteilung der einzelnen Kategorien der modifizierten Rankin-Skala war zwischen Fluoxetin und Placebo nicht unterschiedlich (Odds-Ratio 0,94; 95%-Konfidenzintervall 0,76–1,15;  $p = 0,53$ ). Im Bereich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wiesen Patien-

ten unter Fluoxetin häufiger Stürze auf als unter Placebo (3 % versus 1 %), hatten häufiger Knochenfrakturen (3 % versus 1 %) und epileptische Anfälle (2 % versus 1 %).

## Kommentar

Zeitgleich wurden in der Zeitschrift *Lancet Neurology* zwei Studien zum Einsatz von Fluoxetin zur Funktionsverbesserung nach Schlaganfall publiziert, eine Studie aus Schweden und eine zweite Studie aus Australien, Neuseeland und Vietnam. Beide Studien fanden keinen Nutzen einer Behandlung mit Fluoxetin über sechs Monate zur Funktionsverbesserung nach einem Schlaganfall. In der AFFINITY-Studie waren neue Depressionen numerisch seltener unter Fluoxetin als unter Placebo, der Unterschied war allerdings nicht signifikant. In beiden Studien waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Fluoxetin häufiger als unter Placebo. Damit steht weiterhin keine medikamentöse Therapie zur Verfügung, die motorische Funktionen nach einem erlittenen Schlaganfall positiv beeinflusst.

## Quellen

- Lundström E, et al.; EFFECTS Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:661–9.
- Hankey GJ, et al.; AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:651–60.

## Literatur

1. Chollet F, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:123–30.