

Läkemedelsbehandling av fatigue vid palliativ vård

TEXT // ANNA MILBERG

Ett av de vanligaste symptomen hos patienter i palliativ sjukdomsfas är fatigue, men många patienter får inte stöd från sjukvården att hantera sin fatigue[2]. Symptomet är frekvent vid en rad olika diagnoser, till exempel vid avancerad cancer men även vid andra progressiva sjukdomar som multipel skleros - MS, amyotrofisk lateralskleros -ALS, kronisk hjärt-, lung- och njursjukdom [3,4]. Fatigue får även konsekvenser för närstående, till exempel när patienten inte orkar delta i familjens gemensamma aktiviteter och träffa släkt och vänner [5]. Det finns flera definitioner av fatigue, men det som ofta avses är en subjektiv upplevelse av energibrist, trötthet eller svaghet [6].

FORSKNING PEKAR PÅ att bakomliggande mekanismer för fatigue är komplexa och verkar vara relaterade till såväl immunologiska/inflammatoriska, metabola, neuroendokrina som genetiska biomarkörer [7]. Även om de underliggande patofysiologiska orsakerna till fatigue inte är helt klarlagda och symptomet är svårbehandlat, har studier visat på positiva effekter av fysisk träning, information och undervisningsprogram till patienter med cancer i palliativ sjukdomsfas [8]. När det gäller läkemedelsbehandling av fatigue, publicerades det så sent som förra året en uppdaterad systematisk litteraturstudie – Cochrane - med fokus på detta [1].

Ny översikt om läkemedelsbehandling av fatigue vid palliativ vård

Målet med Mücke och medarbetares studie var att bedöma effekten av läkemedelsbehandling mot fatigue vid palliativ vård. Studien fokuserade på patienter med avancerad sjukdom inklusive patienter med cancer och andra kroniska sjukdomar. Författarna inkluderade endast randomiserade kontrollerade studier – RCTs - som var genomförda på vuxna med palliativ vård och där man testat läkemedel samt jämfört med placebo/ annat läkemedel/sedvanlig vård eller en icke-farmakologisk intervention. Patienterna skulle ha icke-specifik fatigue, deras

fatigue skulle med andra ord inte vara relaterad till antitumörbehandling som strålning, kemoterapi med mera eller med tillstånd som kan ge sekundär fatigue som bland annat infektion, anemi, elektrolytrubbningar.

I databassökningarna identifierades 45 RCTs, vilket resulterade i att 4696 deltagare och 18 olika farmakologiska substanser inkluderades i de fortsatta analyserna. Ett urval av de 18 preparaten är kort beskrivna i Faktaruta 1. Trots att det bara vara RCTs som inkluderades, vilket ofta betyder hög vetenskaplig kvalitet på de resultat som genereras, var det uppenbara svagheter med risk för bias i studierna, till exempel var det få deltagare i de flesta av dem. Andra svårigheter i analysarbetet var hög grad av statistisk och klinisk heterogenitet vilket innebär olika upplägg på studierna, varierande statistiska metoder, betydande skillnader i deltagarnas sammansättning, att man mätt fatigue på olika sätt samt att det saknades information i artiklarna, vilket gjorde det svårt att sammanföra data och resultat, samt problematiskt att värdera studiernas kvalitet.

Metaanalyser av data var möjliga för endast pemoline, två studier med 103 deltagare och modafinil, två studier med 136 deltagare till patienter med MS-associerad fatigue samt metylfenidat, två studier med 146 deltagare till patienter med avancerad cancer och fatigue.

Fortsätter på nästa sida



Författarnas sammanfattning av resultaten:

- Svag och inkonklusiv evidens för effekt av amantadine, pemoline och modafinil vid MS.
- Svag och inkonklusiv evidens för effekt av carnitine och donezepil vid cancer-relaterad fatigue
- Metylfenidat och pemoline verkar effektivt på patienter med HIV, men det fanns endast en studie per intervention med relativt få deltagare i varje studie.
- Metanalyserna visade aningen bättre effekt för metylfenidat jämfört med placebo vid cancerrelaterad fatigue, men inte för pemoline och modafinil vid MS.
- Terapeutisk effekt av dexamfetamin, paroxetine och testosterone kunde inte ses.
- Sammantaget var biverkningarna milda och hade liten eller ingen inverkan.

Författarna konkluderade att de inte kan rekommendera ett specifikt preparat för behandling av fatigue hos patienter inom palliativ vård. Trots att flertalet av studierna hade fokus på modafinil och metylfenidat behövs fler studier om dessa preparats effektivitet vid fatigue, samt studier av behandling med dexametason (endast 1 tidigare studie), methylprednisolon (1 studie), acetylsalicylsyra (2 studier), armodafinil (1 studie), amantadine (10 studier) och L-carnitine (4 studier) vid fatigue hos patienter vid palliativ vård.

Reflektion över resultaten

Det finns flera lovande preparat för farmakologisk behandling av fatigue vid palliativ vård, men också en hel del svagheter med den forskning som gjorts med få studier, få patienter och få preparat möjliga att utvärdera med metaanalyser.

Det är förvånande att det fortfarande finns så få studier med kortison vid fatigue, som ju är en etablerad behandling att prova i låg dos under en kortare tid. Det gäller inte bara i Sverige utan även internationellt.

Att biverkningarna har varit milda underlättar möjligheten att prova preparat som verkar lovande. När det gäller biverkningar, behöver man som forskrivare förstås ta hänsyn till möjliga sådana och dessa finns beskrivna i FASS tillsammans med kontraindikationer, interaktioner etc för preparat registrerade i Sverige. Däremot framgår inte i FASS vilken dos som kan vara lämplig mot fatigue vid palliativ vård som till exempel för metylfenidat, då preparaten inte är registrerade för den indikationen. I de två studier som ingick i metaanalysen användes följande doser: 5 mg vb, max 20 mg per dygn [9] respektive 5 mg x 2, ökades till max 15 mg x 2 [10], men det förekom även andra doser och med en stående dosering en gång om dagen.

EN ANNAN REFLEKTION är vilka patienter som ingått i studierna. Forskning pekar på att studiedeltagare oftare är kvinnor, något yngre, har mindre symptom och en betydligt längre medianöverlevnad - 18 månader versus 4 månader - jämfört med patienter med fatigue på specialiserade palliativa enheter [11]. Resultaten från studierna kan alltså inte enkelt generaliseras till att gälla alla patienter på en palliativ vårdenhet. Vi vet inte om män, äldre, patienter med mer symptom och med kortare överlevnadstid har större, mindre eller ingen effekt av metylfenidat mot fatigue. Vi vet inte heller om dessa grupper har en annan biverkningsprofil av preparatet. Detta bör beaktas när man överväger att pröva lovande preparat såsom metylfenidat.

Man kan också fundera på vilka patienter som oftare svarar på behandlingen och hur länge man ska vänta med att utvärdera om insatt behandling har effekt. I en studie fann man att de 82 patienter som svarade på metylfenidat hade högre baselin-skattning av fatigue, samt att förbättring av fatigue dag 1 var prediktiv för förbättring av fatigue på sikt [12].

AVSLUTNINGSVIS, det finns inga enkla, tydliga forskningsresultat för läkemedelsbehandling mot fatigue vid palliativ vård. Däremot finns det en ny, bra sammanställning av befintligt kunskapsunderlag och var kunskapsgapen ligger. Vi får hoppas att nya studier är på gång som kan visa på effektiva behandlingar.

Referenser:

1. Mucke, M., et al., *Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. Cochrane Database Syst Rev*, 2015(5): p. CD006788. <http://online-library.wiley.com.ebibliu.se/doi/10.1002/14651858.CD006788.pub3/epdf> [Besökt 22 August 2016].
2. James, S., et al., *Cancer-related fatigue: results from patient experience surveys undertaken in a UK regional cancer centre. Support Care Cancer*, 2015. 23(7): p. 2089-95.
3. Walsh, D., S. Donnelly, and L. Rybicki, *The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. Support Care Cancer*, 2000. 8(3): p. 175-9.
4. Curt, G.A., et al., *Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. Oncologist*, 2000. 5(5): p. 353-60.
5. Solano, J.P., B. Gomes, and I.J. Higginson, *A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. J Pain Symptom Manage*, 2006. 31(1): p. 58-69.
6. Radbruch, L., et al., *Fatigue in palliative care patients -- an EAPC approach. Palliat Med*, 2008. 22(1): p. 13-32.
7. Saligan, L.N., et al., *The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. Support Care Cancer*, 2015. 23(8): p. 2461-78.
8. Salakari, M.R., et al., *Effects of rehabilitation among patients with advanced cancer: a systematic review. Acta Oncol*, 2015. 54(5): p. 618-28.
9. Bruera, E., et al., *Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol*, 2006. 24(13): p. 2073-8.
10. Butler, J.M., Jr., et al., *A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 69(5): p. 1496-501.
11. Yennurajalingam, S., et al., *Characteristics of advanced cancer patients with cancer-related fatigue enrolled in clinical trials and patients referred to outpatient palliative care clinics. J Pain Symptom Manage*, 2013. 45(3): p. 534-41.
12. Yennurajalingam, S., et al., *Factors associated with response to methylphenidate in advanced cancer patients. Oncologist*, 2011. 16(2): p. 246-53.



Anna Milberg

Universitetslektor, överläkare, docent i geriatrik med inriktning palliativ medicin, vid Linköpings universitet samt vid LAH Öst och Palliativt kompetenscentrum i Östergötland, Vrinnevisjukhuset, Norrköping, projektledare

Kort beskrivning av några av de läkemedel som ingick i Cochrane-studien. Faktaruta 1

Amantadin:

Är avregistrerat i Sverige. Användes som profylax mot influensa, och även mot symptom vid Parkinsons sjukdom. Amantadin är en svag antagonist av NMDA-glutamatreceptorer, ökar dopaminfrisättning och blockerar dopaminupptag.

Carnitine:

Är avregistrerat i Sverige. Mikronutrient som deltar i fettmetabolismen, bl.a. i transport av långkedjade fettsyror in i mitokondriematrix för energiproduktion.

Donezepil t.ex. Aricept:

Är en specifik och reversibel hämmare av acetylkinesteras. Har Alzheimers sjukdom som indikation.

Metylfenidat t.ex. Ritalin, Concerta:

Metylfenidat är ett mildt centralstimulerande medel som är registrerat i Sverige under indikationen ADHD. Den terapeutiska verkningsmekanismen vid ADHD är inte känd. Metylfenidat tros blockera återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuron och öka frisättningen av dessa monoaminer till den synaptiska spalten. Det finns olika metylfenidatberedningar t.ex. tablett, depottablett, kapsel med modifierad frisättning, där skillnaden mellan de olika preparaten utgörs av andelen akutverkande resp. långtidsverkande metylfenidat som frisätts.

Modafinil:

Modafinil är avsett för vuxna för behandling av uttalad sömnhet förenat med narkolepsi med eller utan kataplexi. De exakta mekanismerna på vilket sätt som modafinil stimulerar vakenhet är inte känt.

Pemoline:

Pemoline stimulerar centrala nervsystemet. Substansen finns inte registrerad i Sverige, och den är avregistrerad i USA för behandling av MS-relaterad fatigue på grund av risk för levertoxicitet.

fenik

PleurX® är den effektiva lösningen för återkommande ascites och pleuravätska

Livskvalitet
Enkelt dränering i hemmet
PleurX®
Patientsäkerhet
Skonsam tappning



Patienter med återkommande ascites och pleuravätska vill slippa symptom och upprepade ingrepp.

PleurX® produkter erbjuder en säker, enkel och kostnadseffektiv tappning av recidiverande ascites och pleuravätska i hemmet. Livskvaliteten för patienterna ökar.

Kontakta oss gärna för mer information.

Mail: info@fenik.se
Telefon: 08-25 11 69

www.fenik.se