

Behandling med metylfenidat vid trötthetssyndrom hos cancerpatienter



Finns det evidens för att behandla fatigue (trötthetssyndrom) hos onkologiska patienter med metylfenidat?

SVAR: LINDA BJÖRKHEM BERGMAN, ST-läkare, med dr/ YLVA BÖTTIGER, överläkare, docent, Karolic, Stockholm, juni 2010
Drugline nr: 24059

Metylfenidat är ett amfetaminliknande läkemedel med en stimulerande effekt på centrala nervsystemet. Verkningsmekanismen innefattar troligen en ökad frisättning av noradrenalin och dopamin i synapsklyftan samt en hämning av det presynaptiska upptaget av samma neurotransmittorer. Metylfenidat är godkänt för behandling av ADHD [1].

I vår litteratursökning återfanns fyra dubbelblindade, placebokontrollerade, randomiserade studier som undersökte effekten av metylfenidat hos cancerpatienter.

I den första studien på 112 cancerpatienter ledde både behandling med metylfenidat (5–20 mg/dag) och placebobehandling till signifikant förbättring av symtomen efter 7 dagar. Den positiva effekten var något mer uttalad bland de metylfenidatbehandlade patienterna, men skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant. Metylfenidat tolererades väl, och både typen av och antalet biverkningar var i stort sett desamma i behandlingsgruppen som i placebogruppen [2].

I en studie på 68 patienter med hjärn-



Foto: Colourbox

Det finns viss evidens för en positiv effekt av behandling med metylfenidat vad gäller trötthetssymtom hos cancerpatienter.

tumör gav 12 veckors metylfenidatbehandling (10–30 mg/dag) ingen signifikant förbättring av trötthetssymtomen, heller ingen förbättrad livskvalitet [3].

Hos 57 bröstcancerpatienter som behandlades adjuvant med cytostatika gav metylfenidatbehandling (10–20 mg/dag) ingen förbättring av trötthetssymtomen och ingen förbättrad livskvalitet jämfört med placebo, vare sig efter 3–4 veckors behandling eller efter 6 månaders behandling. Det var heller ingen skillnad i kognitiv förmåga (utvärderad med bland annat Mini-mental test, reviderat Hopkins verbal learning test m m) mellan grupperna [4].

I en studie på 154 patienter med bröst- eller ovarialcancer ledde 8 veckors behandling med metylfenidat (10 mg/dag) till en signifikant förbättring av trötthetssymtomen. Den kognitiva förmågan påverkades inte. I denna studie rapporterades dock en hög frekvens av biverkningar i behandlingsgruppen, 63 procent, jämfört med 28 procent bland de placebobehandlade. Många slutade också med sin behandling på grund av

biverkningar; 11 procent av de metylfenidatbehandlade patienterna jämfört med 1,3 procent av de placebobehandlade. De biverkningar som fanns enbart i behandlingsgruppen var illamående och muntorrhet [5].

I alla fyra studier användes FACT-F (Functional assessment of cancer therapy-fatigue), en självskattningsskala, för att mäta behandlingseffekten. I två studier fanns en tendens till positiv effekt av metylfenidat jämfört med placebo [2, 4], men det är bara i den största studien [5] som den positiva effekten är statistiskt säkerställd. Författarna diskuterar inte den kliniska signifikansen av storleken på skillnaden i självskattningsskalan.

I en Cochrane-analys från 2010 om läkemedelsbehandling mot cancerrelaterad trötthet finns en sammanställning av alla relevanta studier i ämnet [6]. I författarnas metaanalys av de fyra studierna om metylfenidat [2–5] och en om dexamfetamin rapporteras en statistiskt signifikant förbättring av trötthetssymtomen med metylfenidat/dexamfetamin jämfört med placebo. Förändringen i självskattningspoäng, oddskvot, –0,28 (95 procents konfidensintervall: –0,48; –0,09). Dessutom gjordes metaanalyser på sju placebokontrollerade studier om erytropoetin, fyra om darbopoetin, två om paroxetin och fyra om progesteroner. Erytropoetin gav en positiv effekt, oddskvot –0,28 (95 procents konfidensintervall: –0,39; –0,17) jämfört med placebo, medan darbopoetin knappt hade signifikant effekt. Paroxetin och progesteroner hade inte någon effekt [6].

I denna studie var således metylfenidat och erytropoetin de läkemedel som föreföll bäst att använda mot trötthetssyndrom. Man bör dock notera att studierna med erytropoetin var gjorda på anemiska patienter, och effekten av erytropoetin var mer uttalad hos patienter med uttalad anemi.

Om erytropoetin har effekt på trötthetssymtomen hos patienter när man väl uppnått en viss minimigräns för hemoglobinvärdet är oklart. Vidare är erytropoetin en tillväxtfaktor, och erytropoetinreceptorer kan finnas uttryckta på ytan av olika tumörceller. Liksom för alla tillväxtfaktorer finns

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberoende, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på <http://www.lic.nu>.

en risk för att erytropoetin kan stimulera tillväxten av tumörer. Vidare finns data som tyder på att den relativa risken för tromboemboliska händelser hos cancerpatienter ökar vid behandling med erytropoetin [7].

Metylfenidats effekter har också studerats vid andra sjukdomstillstånd som ger trötthetssymtom. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad studie med korsstudiedesign hos 60 patienter med kroniskt trötthetssyndrom gav metylfenidat (20 mg/dag) signifikant förbättring av symtomen jämfört med placebobehandling [8].

I två andra små randomiserade, kontrollerade studier förbättrade metylfenidatbehandling trötthetssymtom hos patienter med parkinson (n=37) [9] och hos patienter med sarkoidos (n=10) [10].

Sammanfattningsvis finns viss evidens för en positiv effekt av metylfenidatbe-

handling på trötthetssymtom hos cancerpatienter. De flesta av studierna är dock små, och det är dessutom svårt att uppskatta den kliniska relevansen av de uppmätta förändringarna på självskattningsskalor. Metylfenidat förefaller relativt väl tolererat i samtliga studier.

REFERENSER

1. Metylfenidat. Fass. 2010. <http://www.fass.se>
2. Bruera E, Valero V, Driver L, Shen L, Willey J, Zhang T, et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2073-8.
3. Butler JM Jr, Case LD, Atkins J, Frizzell B, Sanders G, Griffin P, 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):1496-501.
4. Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, Chemerynsky I, Breunis H, Braganza S, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cog-

nitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2008;16(6):577-83.

5. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, Zeldis J, Faleck H, Yu Z, et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(5):650-62.
6. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD006704.
8. Blockmans D, Persoons P, Van HB, Bobbaers H. Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? *Am J Med*. 2006;119(2):167-30.
7. Erytropoetin. Fass. 2010. <http://www.fass.se>.
9. Mendonça DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2007;22(14):2070-6.
10. Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexmethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest*. 2008;133(5):1189-95.