

# Medikamentel behandling af cancerrelateret træthed – en gennemgang af et Cochrane-review

Ledende overlæge Lise Pedersen & overlæge Torben Palshof

## EVIDENSBASERET MEDICIN

Bispebjerg Hospital,  
Palliativ Medicinsk  
Afdeling, og  
Århus Universitets-  
hospital, Århus Sygehus,  
Onkologisk Afdeling

Cancerrelateret *fatigue* (CRF) er et af de mest betydningsfulde cancerrelaterede symptomer, både kvantitativt og kvalitativt [1-5]. CRF defineres af *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) som: »en vedvarende belastende subjektiv følelse af fysisk, psykisk og/eller kognitiv træthed, der er relateret til kræft eller kræftbehandling, som påvirker patientens vanlige funktionsniveau« [2].

CRF kan optræde fra det tidspunkt, kræftdiagnosen bliver stillet, og er en kendt bivirkning til systemisk og lokal (strålebehandling) sygdomsrettet behandling. Syndromet forekommer og tiltager korreleret til sygdommens udbredelse og aktivitet [3]. En dansk undersøgelse har vist, at mere end 90% af kræftpatienter i palliativ fase led af *fatigue* [4]. Kræftpatienter vurderer *fatigue*/træthed som det symptom, der har størst negativ betydning for deres hverdag og deres livskvalitet; dvs. større betydning end f.eks. kvalme, depres-

sion og smerter [1, 5]. I alle faser af kræftsygdommen findes en markant større hyppighed af *fatigue* end hos en rask kontrolgruppe [3].

CRF har oftest en multifaktoriel ætiologi, som anført i **Tabel 1** [1].

Behandlingsstrategierne for *fatigue* inddeles i de, der stiler mod at behandle de grundlæggende årsager til *fatigue* og de, der stiler mod behandling/lindring af selve syndromet (**Figur 1**) [1]. Hvis behandling af underliggende årsager ikke forbedrer patientens *fatigue*, må man afprøve behandlinger, der er rettet specifikt mod trætheden. Disse kan opdeles i nonfarmakologiske – og farmakologiske behandlingstiltag.

I denne artikel belyses udelukkende de farmakologiske behandlingsmuligheder af CRF. Der foreligger aktuelt ingen konsensus- og evidensbaseret strategi for farmakologisk behandling af CRF. NCCN skriver i *Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue* fra 2008: »Therefore, the panel does not believe there is sufficient evidence at this time to recommend pharmacologic therapy for cancer patients who have moderate or severe fatigue and recommends that more research be done in this area« [2]. Samtidig nævnes psykostimulantia dog som en mulig farmakologisk intervention mod *fatigue* i alle sygdommens faser og hos patienter i terminal fase nævnes tillige muligheden for behandling med kortikosteroider og gestagener.

Disse væsentlige problemstillinger omkring farmakologisk behandling af CRF analyseres i den nyligt publicerede *Cochraneanalyse Drug therapy for the management of cancer related fatigue*.

Formålet med dette *review* var at vurdere effektiviteten, bivirkninger og den optimale administration af den farmakologiske behandling af CRF.

## METODE

Randomiserede kontrollerede forsøg med det formål at sammenligne farmakologisk behandling for CRF med enten placebo, *standard care* eller en ikkefarmakologisk intervention, som inkluderede voksne kræftpatienter i alle faser, blev identificeret gennem søgning på relevante databaser fra 1966 til marts 2007 og poollet ved hjælp af metaanalyse ud fra de sædvanlige Cochrane-kriterier. *Fatigue* skulle være anført som primær effektparameter. Effektmålene omfattede





TABEL 1

Potentielle årsager til cancerrelateret *fatigue*.

Direkte effekt af cancer og tumorbyrde (f.eks. via cytokiner)
Antineoplastisk behandling:
– Kirurgi
– Kemoterapi
– Strålebehandling
– Biologiske <i>response modifiers</i>
Tilstande der er relateret til cancer eller dennes behandling:
– Anæmi
– Cachexia
– Infektion
– Dehydrering og/eller »skæve« elektrolytter
– Hyperkalcæmi
– Hypoksi
– Nyrepåvirkning, leverpåvirkning, hjerte-lunge-påvirkning
– Endokrine dysfunktioner
– Neuromuskulær dysfunktion
– Søvnforstyrrelser
Symptomer på kræft eller kræftbehandling:
– Smerter (specielt kroniske smerter), kvalme, etc.
Psykosociale faktorer:
– Depression, angst, sorg
– Socioøkonomisk deroute
Centralt virkende stoffer (specielt polyfarmaci)
– Opioider
– Sedativa/hypnotika
Immobilitet
Simultane (andre end kræft) sygdomme:
– Hypothyroidisme – etc.

1) forskelle i *fatigue* mellem interventionsgruppe og kontrolgruppe under anvendelse af patientrapporterede data og 2) bivirkninger til behandlingen. Statistiske analyser blev gennemført under anvendelse af *intention to treat*-princippet og under hensyntagen til en stor ensartethed i materialet.

## RESULTATER

I alt imødekom 45 studier de overordnede inklusionskriterier, men alene 27 af disse – som omfattede 6.746 patienter – havde tilstrækkeligt robuste data til at indgå i den endelige analyse. Undersøgelserne blev opdelt og analyseret efter farmakologisk gruppe.

Gruppen af psykostimulantia bestod af to placebo-kontrollerede forsøg med methylphenidat ( $n = 1$  alt 264 patienter). Den kombinerede analyse viste en signifikant bedre effekt på *fatigue* af methylphenidat.

Gruppen af hæmopoietiske vækstfaktorer indeholdt langt det største antal forsøg. Ti forsøg omhandlede erythropoietin ( $n = 3.735$ ). Heraf var fem placebo-kontrollerede og fem *open label*-studier. I den samlede gruppe fandtes en signifikant bedre effekt på *fatigue* af erythropoietin end af placebo og

standard care ( $p < 0,001$ ;  $z = 8,32$ ). I subgrupperne var der ligeledes en signifikant effekt i placebo- ( $p < 0,00001$ ;  $z = 5,05$ ) og *open label*-studierne ( $p < 0,0001$ ;  $z = 7,15$ ).

Fire placebo-kontrollerede undersøgelser ( $n = 1.650$ ) anvendte darbepoetin og resulterede i en mindre, men signifikant forskel ( $p = 0,05$ ;  $z = 1,45$ ).

En kombineret analyse af de placebo-kontrollerede forsøg viste en lille, men konsistent signifikant positiv effekt ( $p < 0,001$ ;  $z = 5,08$ ). Forsøg, der anvendte *functional assessment of cancer therapy – fatigue subscale* (FACT F), indikerede en klinisk signifikant reduktion i *fatigue*.

De fleste af undersøgelserne omfattede patienter med anæmi under kemoterapi – og alle tumortyper.

Paroxetin (serotoningenoptagelseshæmmer) var undersøgt i to dobbeltblindede, placebo-kontrollerede forsøg, der begge inkluderede patienter, der var i kemoterapi ( $n = 645$ ). En metaanalyse viste ingen forskel mellem paroxetin og placebo i behandlingen af CRF.

Fire forsøg anvendte et progesteron, heraf tre forsøg med megesterolacetat og et med medroxyprogesteron i doser på 160-320 mg en gang daglig. Disse forsøg inkluderede patienter i palliativ fase, og to forsøg tillod palliativ behandling med kemoterapi eller strålebehandling. Metaanalysen ( $n = 587$ ) viste ingen forskel mellem progesteron og placebo til behandling af CRF ( $p = 0,44$ ;  $z = 0,67$ ).

De fleste forsøg rapporterede minimale bivirkninger. To placebo-kontrollerede forsøg med erythropoietin blev dog afbrudt pga. dårligere overlevelse i epoetingruppen.

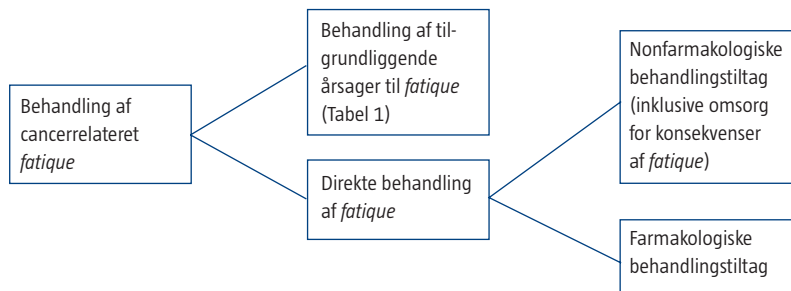
## KONKLUSION OG DISKUSSION AF COCHRANEANALYSENS RESULTATER

## HERUNDER DERES RELEVANS FOR DANSKE FORHOLD

I dette Cochrane-review inkluderedes patienter med alle stadier og faser af kræft og kræftbehandling, hvil-



FIGUR 1

Behandlingsstrategier for cancerrelateret *fatigue*.

ket er både styrken og svagheden ved dette *review*. Det er en styrke, fordi Cochraneanalysen overordnet kan give os nogle fingerpeg om, hvilke farmaka, der kan have effekt på CRF. Man må dog holde sig for øje, at *fatigue* er et subjektivt, multikausalt (Figur 1) og multidimensionelt fænomen, der påvirker langt de fleste kræftpatienters liv i negativ retning på flere områder (energi, fysisk kapacitet, mental kapacitet og psykologisk tilstand). Årsagerne til *fatigue*, hyppigheden af *fatigue* og patienternes »*fatigue*-profil« ændrer sig afhængigt af sygdomsstadium og behandling. Der findes i Cochraneanalysens materiale en meget stor variation mht. casemix, sygdomsstadier, kvalitet af undersøgelserne (bedømt i *reviewet*), dosis og administrationshyppighed, varighed af behandlingen og followup, frafald samt anvendte effektparametre. Denne store variation i materialet er analysens største svaghed.

En anden svaghed er, at antallet af kvalificerede undersøgelser og antallet af patienter i metaanalyserne af de enkelte farmakologiske grupper, bortset fra hæmopoetiske vækstfaktorer, er relativt små. Dette medfører, at det er vanskeligt at drage konklusioner for en lang række af de undersøgte farmaka.

Dette *review* identificerede fire farmakologiske undergrupper med mulighed for metaanalyse.

Analysen af gruppen af psykostimulantia omfattede to placebokontrollerede forsøg med methylphenidat, og det konkluderes af forfatterne til dette Cochrane-*review*, at der findes en signifikant klinisk relevant forskel, der underbygger anvendelsen af psykostimulantia i behandlingen af CRF. Grundlaget for denne konklusion rummer to svagheder:

1) Resultaterne fra det ene forsøg er alene publiceret som et abstrakt – og 2) i det andet forsøg findes der ingen forskel mellem placebo og methylphenidat! Undersøgelsen resulterer derfor i denne afsluttende konklusion: »*Given the currently available data, there is no rationale for the regular use of methylphenidate in the management of cancer-related fatigue*«.

Anvendelsen af methylphenidat kan underbygges af egne data, der blev fremlagt på EAPC kongres i 2005 (artikel under udarbejdelse). Endvidere er der fundet signifikant effekt af methylphenidat i en randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret undersøgelse hos ambulante patienter med hiv [6].

I Danmark anvendes behandling med psykosti-



## ABSTRACT

### Drug therapy for the management of cancer related fatigue

Minton O, Stone P, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 1 (Status: New)*  
 Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.  
 DOI: 10.1002/14651858.CD006704.pub2 This version first published online:  
 23 January 2008 in Issue 1, 2008  
 Date of Most Recent Substantive Amendment: 22 October 2007

This record should be cited as: Minton O, Stone P, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1*. Art. No.: CD006704. DOI: 10.1002/14651858.CD006704.pub2.

#### BACKGROUND

Cancer related fatigue (CRF) is common, under-recognised and difficult to treat. There have been trials looking at drug interventions to improve CRF but results have been conflicting depending on the population studied and outcome measures used. No previous reviews of this topic have been exhaustive or have synthesised all available data.

#### OBJECTIVES

To assess the efficacy of drugs for the management of CRF.

#### SEARCH STRATEGY

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (1st Quarter 2007), MEDLINE (1966 to March 2007) and a selection of cancer journals. We searched references of identified articles and contacted authors to obtain unreported data.

#### SELECTION CRITERIA

Trials were included in the review if they 1) assessed drug therapy for the management of CRF compared to placebo, usual care or a non-pharmacological intervention in 2) randomised controlled trials (RCT) of 3) adult patients with a clinical diagnosis of cancer.

#### DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two review authors independently assessed trial quality and extracted data. Meta-analyses were performed on different drug classes using continuous variable data.

#### MAIN RESULTS

Forty-five trials met the inclusion criteria. Only 27 of these trials involving 6746 participants were judged to have used a sufficiently robust measure of fatigue and thus were deemed suitable for detailed analysis. The drugs were analysed by class (psychostimulants; haemopoetic growth factors; antidepressants and progestational steroids). Methylphenidate showed a small but significant improvement in fatigue over placebo ( $Z = 2.40$ ;  $P = 0.02$ ). Erythropoietin showed a small but significant improvement in fatigue (for anaemic patients receiving chemotherapy) compared to placebo ( $Z = 2.67$ ;  $P = 0.008$ ). Darbopoietin also demonstrated a smaller but significant improvement in fatigue over placebo ( $Z = 1.96$ ;  $P = 0.05$ ). Paroxetine and progestational steroids demonstrated no superiority over placebo in treating CRF. There was a very high degree of statistical and clinical heterogeneity in the trials and the reasons for this are discussed. It was not possible to determine optimum doses as a result of this review.

#### AUTHORS' CONCLUSIONS

Erythropoietin and darbopoetin (for anaemic patients on chemotherapy) and psychostimulant trials provide evidence for improvement in CRF at a clinically meaningful level. There are no data to support the use of paroxetine or progestational steroids for the treatment of CRF. The obvious candidate drug for use in a large scale RCT is methylphenidate to confirm the preliminary results from this review.



## FAKTABOKS

Cancerrelateret *fatigue* (CRF) er et af de mest betydningsfulde cancerrelaterede symptomer både kvantitativt og kvalitativt.

Mere end 90% af kræftpatienter i palliativ fase lider af *fatigue*.

Kræftpatienter vurderer *fatigue*/træthed som det symptom, der har størst negativ betydning for deres hverdag og deres livskvalitet.

Aktuelt findes sparsom evidens for nytten af farmakologisk behandling af CRF.

Der findes evidens for reduktion af *fatigue* ved behandling med erythropoietin til anæmiske kræftpatienter i kemoterapi, men man skal være opmærksom på, at flere forsøg peger på en dårligere overlevelse i epoetgruppen, bl.a. på grund af risiko for tumorprogression og tromboemboliske komplikationer.

Den samlede viden indikerer en vis effekt af methylphenidat, et psykostimulantium, på CRF hos uheldeligt syge kræftpatienter. Resultaterne fra igangværende randomiserede undersøgelser med psykostimulantia afventes.

mulantia for *fatigue* stort set ikke på de onkologiske afdelinger, mens psykostimulantia i mindre udstrækning anvendes til uheldeligt syge kræftpatienter i palliativ regi. Sammenfattende må det konkluderes, at det aktuelle *review* ikke angiver evidens for anvendelsen af methylphenidat til behandling af CRF, trods forfatterens konklusion om det modsatte. Den samlede viden (inklusive egne kliniske erfaringer) indikerer dog en vis effekt af methylphenidat på CRF hos uheldeligt syge kræftpatienter. Vi må afvente yderligere evidens fra de igangværende randomiserede forsøg med psykostimulantia.

Dette *review* bekræfter, at der findes god evidens for reduktion af *fatigue* ved behandling med erythropoietin til anæmiske kræftpatienter i kemoterapi. Man skal være opmærksom på, at der ikke findes evidens på dette niveau for andre grupper af kræftpatienter, samt at flere forsøg peger på en dårligere overlevelse i epoetgruppen, bl.a. på grund af risiko for tumorprogression og tromboemboliske komplikationer, der hovedsageligt indtræder, når patienterne behandles til en høj hæmoglobin (> 12 g/dl = > 7,5 mmol/l) [7, 8]. Et andet Cochrane-*review* belyser nøjere problematikken omkring erythropoietin og darbepoetin til kræftpatienter [9]. I USA og Europa findes der fortsat kliniske retningslinjer, i hvilke man anbefaler erythropoietiner til udvalgte patientgrupper [8, 10, 11].

Dette *review* viste ingen evidens for anvendelse af paroxetin (serotoningenoptagelseshæmmer-antidepressivum) eller gestagener i behandlingen af CRF.

Konklusivt bekræfter dette Cochrane-*review*, at der aktuelt findes sparsom evidens for nytten af far-

makologisk behandling af CRF. Methylphenidat, et psykostimulantium, er ud over erythropoietin det bedst undersøgte stof. Dette *review* kan trods forfatterens modsatte konklusion ikke fremvise evidens for anvendelse af methylphenidat i behandlingen af CRF. Andre undersøgelser, herunder personlig erfaring, indikerer dog en effekt i den palliative fase. Vi må afvente resultaterne fra igangværende randomiserede undersøgelser med psykostimulantia. Der findes ingen evidens for effekt på CRF af paroxetin (serotoningenoptagelseshæmmer) eller gestagener. Der er således behov for intensiv forskning omkring CRF med fokus på, at *fatigue* er et subjektivt, multikausalt og multidimensionelt fænomen.

**KORRESPONDANCE:** Lise Pedersen, Palliativ Medicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: lp02@bbh.regionh.dk

**ANTAGET:** 15. december 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

## LITTERATUR

1. Pedersen L. Behandling af *fatigue* (patologisk træthed) hos kræftpatienter – med fokus på kræftpatienter i palliativ fase. Ugeskr Læger 2007;169:3762-5.
2. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines. Cancer-Related Fatigue Panel 2008 Guidelines, version 1.2008, March. Rockledge: National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org (1. juli 2008).
3. Stone PC, Minton O. Cancer-related *fatigue*. Eu J Cancer 2008;44:1097-04.
4. Strömberg AS, Goldschmidt D, Groenvold M et al. Self-assessment in cancer patients referred to palliative care. A study of feasibility and symptom epidemiology. Cancer 2002;94:512-20.
5. Curt GA, Breitbart W, Cella D et al. Impact of cancer-related *fatigue* on the lives of patients: New findings from the *Fatigue Coalition*. Oncologist 2000;5:353-60.
6. Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of *fatigue* in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. Arch Intern Med 2001;161:411-20.
7. Overgaard J, Hoff, C, Sand Hansen H et al. Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp (R)) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) – the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 randomized trial. Eur J Cancer 2007;5:7.
8. National Comprehensive Cancer Network Practice Guideline. Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia, version 1.2008. Rockledge: National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org (1.juli 2008).
9. Bolius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD003407
10. Bookmeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer 2007;43:258-70.
11. Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter – En medicinsk teknologivurdering. Medicinsk Teknologivurdering – 2004;6.