

Klinisk retningslinje om farmakologisk behandling af patienter i tidlig og sen palliativ fase med Cancer Relateret Fatigue (CRF)

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

Dato:

Godkendt dato: 03.06.2016

Revisionsdato: 03.06.2020

Udløbsdato: 03.06.2021

www.cfkr.dk

kontakt@cfkr.dk

Institut for Medicin og Sundhedsteknologi
Aalborg Universitet
Frederik Bajers Vej 7 E4
DK-9220 Aalborg



Klinisk retningslinje om farmakologisk behandling af patienter i tidlig og sen palliativ fase med Cancer Relateret Fatigue (CRF).

Indeksering

Hovedsøgeord: Smerter og sanseindtryk.

Indeks søgeord: Fatigue, Farmakologisk behandling.

Forfattergruppe

Den kliniske retningslinje er udarbejdet under Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisering af det palliative område under DMCG.dk, der finansieres af Danske Regioner) www.dmcgpal.dk

Marianne Spile, Klinisk sygeplejespecialist, MKS, Bispebjerg Hospital.

Jesper Grud Rasmussen, Klinisk sygeplejespecialist, Diakonissestiftelsens Hospice.

Nanette Quistorff Sørensen, Afdelingssygeplejerske, Sankt Lukas Hospice.

Vejleder: Lise Pedersen, Ledende overlæge, Palliativ afdeling, Bispebjerg Hospital. Har bidraget med gennemgang af litteratur.

Konsulenter:

Tina Harmer Lassen, cand.scient.san.publ., ph.d., DMCG-PAL, har vejledt metodisk, assisteret med den systematiske litteratursøgning og vurdering af litteraturen.

Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., DMCG-PAL, har assisteret med den systematiske litteratursøgning og vurdering af litteraturen.

Morten Aagaard Petersen, M.Sc., statistiker, Forskningsenheden ved Palliativ Medicinsk Afd. P, Bispebjerg / Frederiksberg Hospital, har vejledt og assisteret i udarbejdelsen af meta-analysen.

Kontaktperson:

Marianne Spile marianne.spile@regionh.dk

tlf. +0045 35316623

Godkendelse

Godkendt af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer, efter intern og ekstern bedømmelse. Den kliniske retningslinje er kvalitetsvurderet i henhold til retningslinjer fastlagt af centrets Videnskabelige Råd og vedtaget af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer.

Dato

Dette udfyldes af Center for kliniske Retningslinjer – men teksten skrives ind:

Godkendt dato:

Revisionsdato:

Udløbsdato

Bedømmelse

Den kliniske retningslinje lever op til kvalitetsniveauet for kliniske retningslinjer, som er beskrevet af Center for Kliniske Retningslinjer. Bedømmelsen er foretaget både internt og eksternt og ved en offentlig høring. Bedømmelsesprocessen er beskrevet på: www.cfkr.dk

Målgruppe

Denne retningslinje er rettet mod læger og sygeplejersker i primær og sekundær sektor, der arbejder med kræftpatienter i tidlig eller sen palliativ fase.

Baggrund

Træthed er en subjektiv oplevelse, der rammer alle. For raske individer er oplevelsen af træthed med til at opretholde en sund balance mellem hvile og aktivitet. Raske mennesker oplever træthed som et rart, akut og normalt regulerende fænomen, der hjælper dem til at planlægge dagsrytmen og som forsvinder efter en "god nats søvn".

For mennesker med specielle sygdomme f.eks. kræft kan træthed opleves som et kronisk og ubehageligt fænomen, der begrænser daglig aktivitet og vækker bekymring (1), og som har en betydelig indflydelse på mennesket fysisk, følelsesmæssigt og mentalt (2).

Der er tale om et multidimensionalt syndrom, baseret på en række fysiske og psykosociale mekanismer, som inkluderer direkte og indirekte årsager samt tilstande relateret til kræftbehandling.

Ætiologien er ofte uklar, men Cancer-Relateret-Fatigue (CRF) kan være direkte relateret til kræft og tumorbyrde via cytokiner og indirekte via antineoplastisk behandling, f.eks. anæmi, kakeksi, infektion, dehydrering og/eller elektrolytderancering, hyperkalcæmi, hypoksi, nyrepåvirkning, leverpåvirkning, hjerte-lunge-påvirkning, endokrine dysfunktion, neuromuskulær dysfunktion, smerter, søvnforstyrrelser samt medicinsk behandling med f.eks. opioider og sedativer (3,4). Derudover kan CRF være relateret til psykosociale faktorer som depression, angst og sorg. Fatigue bør primært forsøges lindret ved behandling af de tilgrundliggende reversible årsager (5).

Definitioner:

Cancer-relateret-fatigue defineres af National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (5) som:

"En vedvarende subjektiv oplevelse af fysisk, emotionel og/eller kognitiv træthed eller udmattelse relateret til cancer eller cancerbehandling som ikke er proportional med nylig aktivitet og interfererer med almindelig funktioner" Oversat fra engelsk.

Antineoplastisk behandling: Kemoterapi og/eller strålebehandling.

Sundhedsstyrelsen inddeler palliation i følgende faser:

- *Tidlig palliativ fase:* Sygdomskontrollerende og livsforlængende behandling er relevant, har fokus på rehabilitering. Tilstanden kan vare i år.
- *Sen palliativ fase:* Sygdomskontrollerende behandling er ikke mulig, livsforlængende behandling kan være relevant, har fokus på forbedring af livskvalitet for patient og pårørende. Tilstanden kan være i måneder.
- *Terminal palliativ fase:* Patienten er døende, livsforlængende behandling er ikke relevant, har fokus på en værdig død og efterfølgende omsorg for de pårørende. Tilstanden kan vare i dage eller uger (6).

Hyppighed

Fatigue er ofte det symptom, der får kræftpatienter til at søge læge ved sygdomsdebut. Symptomet progredierer ofte i takt med, at sygdommen udvikler sig, og er ofte resultatet af et energiunderskud forårsaget af sygdom, behandling, nedsat aktivitet eller hvile og optræder ofte sammen med andre symptomer som f.eks. depression, smerter, søvnforstyrrelser og angst. CRF vurderes af kræftpatienter som det symptom, der har størst negativ indflydelse på deres hverdag og livskvalitet, større betydning end smerter, kvalme og depression (7).

Af et litteraturstudie, som undersøger prævalensen af oplevet træthed hos raske mennesker, fremgår det, at henholdsvis 23 - 30 % af alle kvinder og henholdsvis 13 - 20 % af alle mænd oplever træthed. Hos patienter, der får kemoterapi, varierer prævalensen af sygdoms- og behandlingsrelateret træthed mellem 75 - 96 %, og hos uhelbredeligt syge kræftpatienter varierer den mellem 33 - 89 % (8).

Det kan imidlertid være vanskeligt at opgøre hyppigheden af fatigue, da fatigue er et symptom som optræder i alle befolkningsgrupper og som kan variere alt efter definitioner, kultur, screeningsredskab og diagnose.

CRF optræder ofte måneder og år efter afsluttet antineoplastisk behandling, og det afholder 91 % af patienterne fra at leve et aktivt liv (2). I en undersøgelse fra 2012 fremgår det, at 74 % af alle patienter med fremskreden kræft i Danmark på et givet tidspunkt oplever "en grad" af fatigue og at 33 % oplever "en hel del". Af de patienter angav 57 %, at de havde et udækket behov for lindring, og at der var brug for interventioner (9).

Screening

Ifølge et systematisk review, der undersøger screeningsredskaber til måling af fatigue, vurderes EORTC QLQ C30 fatigue subscale eller FACT F at være de mest valide (10).

Patientgruppen

Patienter ≥ 18 år, der har kræft og er i tidlig eller sen palliativ fase. Patienterne kan være i eller have afsluttet palliativ antineoplastisk behandling, eller ikke have været i nogen form for antineoplastisk behandling.

Patientens perspektiv

I en kvalitativ undersøgelse fra Sverige beskriver patienter med uhelbredelig kræft fem fænomener i relation til oplevelsen af CRF: "fanget i en svigtende krop", "en følelse af at være afhængig af og en byrde for andre", "ikke at have overskud til at være sammen med andre", "en forgæves kamp mod fatigue" samt en følelse af ikke at være i stand til at kæmpe mod fatigue" (11). Fatigue er beskrevet som "et skjold" der beskytter mod yderligere lidelse, og som en "normal proces" i den sidste del af livet, en tilbagetrækning fra livet mod døden (12).

Inden man vælger intervention, er det derfor vigtigt, ved screening, at få afklaret om patienten er forpint af fatigue og ønsker lindring, eller om symptomet, er et acceptabelt led i sygdomsudviklingen, og patienten derfor ikke ønsker intervention.

Oplæg til problemformulering:

Som det fremgår af ovenstående, har kræftpatienter et udækket behov for lindring af CRF, og undersøgelser viser, at patienter er tilbøjelige til at holde deres oplevelse af fatigue for dem selv, med mindre den er meget overvældende og nedsætter deres aktivitetsniveau betydeligt. De ønsker ikke at forstyrre personalet, og opfatter fatigue som en naturlig del af det at have kræft og at få behandling. De frygter, at fatigue kan være et udtryk for, at behandlingen enten ikke virker, eller at de ikke tåler behandlingen (13).

Denne retningslinje vil afdække, hvilken evidens der er for farmakologiske interventioner, der kan lindre fatigue hos kræftpatienter i tidlig eller sen palliativ fase.

Problemstilling

Farmakologiske interventioner til behandling af fatigue har været undersøgt i forskellige systematiske reviews og metaanalyser, der undersøger flere forskellige præparater og inkluderer patienter med forskellige diagnoser bl.a. cancer, HIV, dissemineret sklerose og andre neurologiske lidelser, samt patienter med forskellig sygdomsudbredelse, fra patienter der er sygdomsfri til patienter i sen palliativ fase. Studier, der undersøger effekten af farmakologisk behandling på fatigue, bærer dog præg af en betydelig placeboeffekt, samt små studier med stort frafald (5).

I metaanalyserne undersøges bl.a. præparaterne progestational steroider, erythropoietin, antidepressiva og psykostimulantia (14) samt eicosapentaenoic acid (EPA) (15).

Metaanalyserne viser:

- At progestationale steroider ingen signifikant effekt har på fatigue overfor placebo (14).
- At, erythropoietin til behandling af anæmi viser en forbedring i oplevelsen af fatigue, hos de patienter der opnår en stigning i hæmoglobinkoncentrationen (16). En anden metaanalyse har imidlertid vist en øget hyppighed af tromboser og øget dødelighed hos patienter behandlet med erythropoietin (17).
- At antidepressiva ikke kan anbefales til behandling af fatigue, hvis ikke der er tale om en depressiv tilstand. Undersøgelserne viste, at humøret steg, men afhjalp ikke fatigue (14).
- At undersøgelser af eicosapentaenoic acid (EPA)(fiskeolie) ikke har, kunne vise effekt på fatigue over for placebo hos patienter med udbredt cancer (18).
- At Modafinil viser signifikant effekt på fatigue hos patienter med dissemineret sklerose (19).

Psykostimulantia i form af Dexamphetamin, Modafinil eller Methylphenidat er i forskellige undersøgelser blevet brugt til lindring af CRF. Et RCT af Dexamphetamin har ikke kunne vise signifikant effekt af dette præparat (20).

En retningslinje udarbejdet af NCCN, der omhandler anbefalinger til behandling af CRF, forholder sig kritisk til de undersøgelser, der undersøger Methylphenidat og Modafinil, og kan ikke komme med anbefalinger på dosis, idet evidensen er svag og undersøgelserne er af varierende kvalitet. I NCCN's retningslinje redegøres dog ikke for litteratursøgning og den litteratur, der indgår i guidelinen er af ældre dato (5).

Indenfor palliation anvendes Glukokortikoider i form af Prednisolon eller Dexamethason til lindring af bl.a. fatigue, men evidensen for at anvende det, er mangelfuld (21).

Holdningen til, hvad patienterne har fået tilbudt af farmakologisk behandling af CRF, afhænger i nogen grad af den erfaring og viden, den enkelte behandler har om de forskellige præparater, samt graden af sygdomsudbredelse hos patienten.

På baggrund af ovenstående er det derfor relevant at undersøge, om der er evidens for, at Methylphenidat, Modafinil eller Glukokortikoider har signifikant effekt på lindring af CRF.

Formål

Formålet er at opstille anbefalinger for symptomatisk, farmakologisk behandling af CRF hos voksne kræftpatienter (≥ 18 år) i tidlig eller sen palliativ fase, således at patienten oplever en lindring af fatigue.

Metode

Fokuserede spørgsmål

1. Hvilken evidens er der for, at symptomatisk, farmakologisk behandling med psykostimulantia i form af Methylphenidat eller Modafinil over for placebo eller anden farmakologisk intervention har lindrende effekt på CRF hos kræftpatienter ≥ 18 år i tidlig eller sen palliativ fase.

2. Hvilken evidens er der for at en specifik dosis af psykostimulantia i form af Methylphenidat eller Modafinil har lindrende effekt på CRF hos kræftpatienter ≥ 18 år i tidlig eller sen palliativ fase.
3. Hvilken evidens er der for, at symptomatisk, farmakologisk behandling med glukokortikoider i form af Prednisolon eller Dexamethason over for placebo eller anden farmakologisk intervention har lindrende effekt på CRF hos kræftpatienter ≥ 18 år i tidlig eller sen palliativ fase.
4. Hvilken evidens er der for at en specifik dosis af glukokortikoider i form af Prednisolon eller Dexamethason har lindrende effekt på CRF hos kræftpatienter ≥ 18 år i tidlig eller sen palliativ fase.

Litteratursøgning og søgestrategi

Til udarbejdelse af denne retningslinje er der i januar – april 2013, samt maj - juli 2015 søgt litteratur i følgende databaser:.

Søgedatabaser:

Der er søgt i følgende databaser:

- Cochrane Library
- PubMed
- EMBASE
- CINAHL
- PsycInfo

Følgende af søgeord og kombinationer heraf er anvendt:

- "Methylprednisolone"[Mesh] OR "Steroids"[Mesh] OR "Dexamethasone"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR "Melatonin"[Mesh] OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh])
- "Neoplasms"[Mesh] OR "Terminally Ill"[Mesh]) OR "Palliative Care"[Mesh]) OR cancer

- "Fatigue"[Mesh]

Der er så vidt muligt anvendt MeSH termer, Thesaurus termer og CINAHL headings. Hvor disse ikke fandtes blev der anvendt fritekst søgeord. (se bilag 1 for detaljeret søgestrategi fra seneste opdaterede litteratursøgning og kombinationer af søgetermer i de forskellige databaser).

Desuden er der søgt efter eksisterende guidelines på NHS Health Information Resources:

National library of guidelines (incl. NICE guidelines).

Afgrænsninger (limits)

For at finde så meget relevant litteratur som muligt blev søgningerne ikke afgrænset i forhold til alder, sprog, studiedesign eller andet, med undtagelse af søgningen i EMBASE, hvor der blev afgrænset til publikationstyperne 'article or review'.

Tidspunkt for litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget i perioden januar til marts 2013 og sidste opdateret søgning er maj-juli 2015. Ved seneste søgning maj-juli 2015 blev der tilføjet enkelte ekstra søgeord med henblik på at sikre, at al relevant litteratur blev identificeret, hvorfor denne søgning blev foretaget for hele søgeperioden (se bilag 1 for detaljeret søgestrategi).

Desuden er der håndsøgt i referencerne fundet ved systematisk litteratursøgning.

Udvælgelse af litteratur:

Inklusionskriterier:

- Populationen omhandler patienter over 18 år i tidlig eller sen palliativ fase.
- Studier på dansk, engelsk, svensk og norsk.
- Metaanalyser, systematiske reviews og randomiserede kontrollerede undersøgelser.

Eksklusionskriterier:

- Ikke-blindede og ikke-randomiserede undersøgelser.
- Undersøgelser, der omhandler sygdomsfrie patienter og patienter med andre sygdomme end kræft.
- Studier, som har anvendt andet outcome end patientoplevet cancer-relateret fatigue.

Litteratursøgningen i databaserne gav 1518 hits (inklusive gengangere). Søgelisten fra databaserne blev gennemgået og der blev udvalgt 72 relevante titler og/eller abstracts, og heraf blev 44 artikler hentet i fuldtæst. Yderligere tre artikler blev fundet i fuldtæst ved håndsøgning i referencer fundet ved den systematiske litteratursøgning. Udvælgelsen af studier blev foretaget med afsæt i de fokuserede spørgsmål samt in- og eksklusionskriterier. Årsagerne til, at studier blev fravalgt var enten pga. de ikke kunne besvare de fokuserede spørgsmål, ikke opfyldte inklusionskriterierne eller pga. store metodiske svagheder i studierne.

Studietyper:

I søgestrategien er der søgt litteratur med den højeste grad af videnskabelig evidens. Der er derfor inkluderet metaanalyser, systematiske oversigtsartikler og randomiserede kliniske kontrollerede undersøgelser.

Vurdering af litteratur:

Den udvalgte litteratur er vurderet ved hjælp af Sekretariatet for Referenceprogrammets (SfR) checklister. Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af mindst to medlemmer af arbejdsgruppen med forskningsmæssig kompetence. Ved uenighed blev tredjepart inddraget indtil opnåelse af konsensus. Efter kvalitetsvurdering af fuldtæster, der kunne være relevante til at besvare de fokuserede spørgsmål blev 14 artikler endeligt udvalgt til at indgå i retningslinjen (se flowchart, bilag 2).

Der blev identificeret et systematisk Cochrane review af Mücke et al, fra 2015 (22). Imidlertid inkluderer Cochrane reviewet ikke studier, der omhandler fatigue relateret til antineoplastisk behandling, og reviewet ekskluderer således studier, som er relevante for denne retningslinje. Derfor er meta-analyserne fra reviewet

ikke anvendelige til denne retningslinje. De studier fra reviewet, som var relevante for retningslinjen er gennemgået nedenfor, enten enkeltvis eller er indeholdt i reviewet af Gong et al., 2014 (23). Derfor er der ikke yderligere redegjort for Mücke et al., 2015 i nedenstående litteraturgennemgang.

Metanalyse:

Endvidere foretog vi en meta-analyse baseret på fire ud af de syv identificerede studier, der omhandlede effekten af Methylphenidat på fatigue. Disse fire studier var sammenlignelige i forhold til studiedesign og doser (26-29). Studierne anvendte forskellige skalaer til at måle fatigue, og spændvidden på den samlede score i skalaerne var hhv. 0-52 (Butler 2007 og Lower 2009) og 0-10 (Roth 2010, Kerr 2012). For at gøre estimerne i metaanalysen sammenlignelige standardiserede vi måleenheden til 0-10 ved at dividere estimerne fra studierne af Butler 2007 og Lower 2009 med 52 (maksimale værdi i anvendte skala) og gange med 10. Studiet af Kerr 2012 indeholdt ikke oplysninger om standardafvigelsen på ændringen i fatigue-score fra baseline til opfølgning. Som anbefalet i Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (version 5.1.0) imputerede¹ vi standardafvigelser, som vi beregnede på baggrund af estimer fra studiet af Butler et al, 2007. Vi foretog endvidere en række sensitivitetsanalyser, hvor vi undersøgte robustheden af at have imputeret standardafvigelser i studiet af Kerr et al., 2012 for estimatet af meta-analysen ved at ændre den beregnede korrelationskoefficient, som udtrykker overensstemmelsen mellem baseline målinger og opfølgingsmålinger hos studiedeltagerne.

Formulering af anbefalingerne

Alle anbefalinger er formuleret efter opnåelse af konsensus i arbejdsgruppen.

¹ Imputering er en procedure til at indsætte en værdi for et datapunkt, der mangler en værdi.

Litteraturgennemgang

Methylphenidat

Hurtigtvirkende Methylphenidat:

Gong et al. 2014 har i et systematisk review undersøgt effekten af Methylphenidat hos patienter med CRF. Reviewet inkluderer fem RCT'er. Der er udført metaanalyser opdelt på henholdsvis fatigue-måleredskab (Fact-F: 3 studier og BFI: 2 studier) og behandlingsvarighed (3 studier). Der er ikke udført en samlet metaanalyse for de fem inkluderede studier. En metaanalyse opdelt på fatigue-måleredskab inkluderer tre studier, der har anvendt Fact-F som outcome. Analysen viser en signifikant forbedring i fatigue hos de patienter, der har fået Methylphenidat (mean difference -3,13 [95 % -5,55, -0,71]). I de tre studier, der er inkluderet i denne analyse, er interventionen hurtigtvirkende Methylphenidat per oral. Den anden metaanalyse er baseret på to studier, hvor interventionen i det ene studie er depot Methylphenidat, og i det andet studie gives Methylphenidat efter behov. Disse to studier vil blive beskrevet enkeltvis nedenfor. Metanalysen på disse to studier viser ingen signifikant effekt på CRF. I forhold til bivirkninger blev der i de fem inkluderede studier beskrevet bivirkninger hos 4,9% af patienterne i Methylphenidat-gruppen og hos 1,6% i placebogruppen. Der var signifikant flere patienter i Methylphenidat-gruppen, der rapporterede svimmelhed, angst, anoreksi og kvalme sammenlignet med placebogruppen. Der var ikke forskel mellem de to grupper i forhold til rapportering af tachycardi og søvnløshed (23) (la).

Et Cochrane review fra 2010 af Minton et al. har undersøgt psykostimulantias effekt på lindring af CRF. Metaanalysen inkluderer fem studier (4 Methylphenidat-studier og 1 Dexamphetamin-studie), der omhandler patienter med cancer i alle stadier (n=371). I overensstemmelse med metaanalysen af Gong viser metaanalysen af Minton et al, at patienter i palliativ fase, der får psykostimulantia har en lille, men signifikant lavere fatigue-score end patienter i placebogruppen (Std. mean difference -0,28 [95 % CI -0,48;-0,09]). Tre ud af de fire studier om Methylphenidat er inkluderet i metaanalysen af Gong et al., 2014. Studiet med Dexamphetamin fandt ikke en signifikant effekt på cancerrelateret fatigue (14)(la).

I et aggregeret N-of-1 studie af Mitchell et al, 2015 er der undersøgt effekten af Methylphenidat til lindring af fatigue blandt 43 patienter med fremskreden kræft. Patienterne gennemgik tre cyklusser af henholdsvis 3 dage behandling og 3 dage placebo over 18 dage. Patienterne fik T Methylphenidat 5 mg doseret med 5 mg x 2 dagligt titreret op i hver cyklus med 5 mg x 2 dagligt til i alt 30 mg i døgnet. Studiet viste, at der ikke var signifikant effekt af Methylphenidat på fatigue. Af de patienter der droppede ud, havde 3 dyspnø og 11 ødematøse UE, hvilket kan være relateret til behandlingen. En øvrig bivirkning, som blev vurderet til at være relateret til behandlingen, var kvalme. Studiedesignet medfører, at patienterne kun får behandling i 3-6 dage, hvilket er en relativ kort behandlingsperiode, som potentielt kan have betydning for den manglende effekt. Desuden kræver studiedesignet, at præparatet har en kort halveringsperiode, som hos Methylphenidat er 4 timer (24)(1b).

I et randomiseret dobbeltblindet placebo-kontrolleret studie af Richard et al., 2014 er effekten af Methylphenidat blandt 24 patienter med prostata cancer i behandling med LHRH-agonist therapy blevet undersøgt. Der blev fundet en signifikant større forbedring i fatigue niveauer hos Methylphenidat-gruppen efter 10 uger sammenlignet med placebogruppen (gennemsnitlig forskel mellem grupper var 5,6 points (95 % CI: 1,0-10,3). Interventionen var 5 mg dagligt i to uger efterfulgt af 5 mg to gange dagligt i 8 uger. Der var ikke signifikant forskel mellem grupperne efter 6 uger. Der var ikke signifikant forskel mellem grupperne i forhold til bivirkninger. Der blev ikke observeret signifikante ændringer i blodtryk eller puls i løbet af studieperioden (25) (1b).

Et RCT af Kerr et al., 2012 undersøger effekten af T. Methylphenidat 5mg x 2 daglig stigende med 10 mg hver 3. dag til max 40mg/dag. Studiet inkluderer 30 uhelbredeligt syge patienter tilknyttet hospice, med > 14 dages oplevelse af fatigue. 28 af deltagerne havde forskellige former for cancer. Interventionsgruppen havde signifikant lavere fatigue score på 14. dagen sammenlignet med placebogruppen målt på både Piper Fatigue Scale (PFS), Visual Analogue Scale for Fatigue og Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) dag 3, 7 og 14.). Den gennemsnitlige ESAS score (SD) faldt fra 7,4 ($\pm 2,03$) ved dag 0 til 2,69 ($\pm 1,32$) ved dag 14 for interventionsgruppen, mens den i placebogruppen faldt fra 6,93 ($\pm 2,37$) ved dag 0 til 6,58 ($\pm 2,31$) ved dag 14. Ifølge forfatterne var bivirkninger associeret med Methylphenidat negligerbare med

undtagelse af kvalme, som var mere udtalt hos gruppen, der fik Methylphenidat sammenlignet med placebo 14 dage efter behandlingsstart (26) (Ib).

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af Roth et al., 2010 med 32 patienter med fremskreden prostatacancer er der undersøgt effekten af Methylphenidat til lindring af fatigue over en periode på 6 uger. Interventionen var 5 mg Methylphenidat dagligt. På dag 3 blev dosis øget med 5 mg, hvis følgende betingelser var opfyldt: patientens fatigue var ikke lindret væsentligt, der var ingen tegn på toksicitet ved behandlingen, og patienten var villig til at øge dosis. Dosis blev titreret op hver 2.-3. dag til et maksimum på 6 kapsler dagligt (ækvivalent til 30 mg dagligt). Der var 6 patienter fra Methylphenidat gruppen, der udgik af studiet som følge af kardiovaskulære bivirkninger, mens 3 patienter udgik fra placebogruppen som følge af personlige årsager. Derudover redegøres der ikke for andre bivirkninger. Som følge af det ikke-tilfældige dropout udfører forfatterne ikke ITT-analyser som den primære analysemetode. Ved analyse på de patienter, der gennemførte studiet blev der fundet en signifikant reduktion i fatigue hos Methylphenidat-gruppen sammenlignet med placebo på BFI-subskalaen, der måler sværhedsgraden af fatigue, mens der ikke blev fundet signifikant effekt ved måling på den samlede BFI-score. Ved deres intention to treat-analyser ses ikke nogen klinisk signifikant effekt (defineret som et fald på mere end 1 standardafvigelse i forhold til baseline-scoren) af Methylphenidat i forhold til placebo. Dog bygger denne analyse på en antagelse om, at dem, der droppede ud ikke havde en klinisk signifikant reduktion i fatigue, og analysen må derfor betragtes som værende konservativ (27).

Sammenfatning hurtigtvirkende Methylphenidat:

Metaanalysen af Gong et al., 2014 (23) baseret på tre studier samt to RCT studier (25,26) fandt en signifikant lindrende effekt af hurtigtvirkende Methylphenidat på CRF. De RCT'er samt de studier inkluderet i metaanalysen, der viste signifikant effekt var kendetegnet ved, at behandlingen var foregået over en længere periode (2-10 uger) og dosis har været stigende.

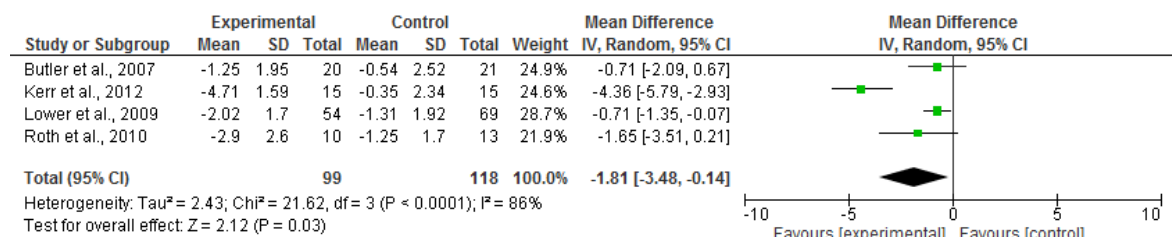
To RCT'er fandt ikke signifikant effekt af hurtigtvirkende Methylphenidat (24, 27). I det ene studie af Mitchell et al, 2015 (24) var behandlingen kun foregået over en periode på 3-6 dage. I studiet af Roth et al., 2010 (27) blev der fundet en effekt af

Methylphenidat på en enkelt subskala, men ikke når der blev udført intention-to-treat analyser.

I en meta-analyse beregnede vi et samlet estimat for effekten af hurtigtvirkende Methylphenidat. Vi inkluderede fire ud af de syv ovenstående studier (26-29), som var sammenlignelige i forhold til studiedesign og anvendte doser. Tre af studierne blev således ekskluderet som følge af, at behandlingen var pn (30), den anvendte dosis var lavere end i de øvrige studier (25), eller studiedesignet var forskelligt fra de øvrige studier (N-of-1 design) (24).

Det samlede estimat viste en statistisk signifikant lindring af fatigue ved behandling med hurtigtvirkende Methylphenidat (mean difference -1.81, 95% CI: -3,48; -0,14) (figur 1). Estimaten blev kun lige statistisk signifikant ($p=0.03$), hvilket indikerer en vis usikkerhed på estimaten. Derudover var der en høj grad af heterogenitet mellem studierne, primært som følge af, at studiet af Kerr 2012 viste en større effekt af Methylphenidat på fatigue sammenlignet med de øvrige studier.

Figur 1. Effekt af Methylphenidat på cancer relateret fatigue.



Sensitivitetsanalyser, som blev foretaget for at undersøge robustheden af de metodiske antagelser for analysen, viste endvidere, at ved at anvende en korrelationskoefficient på 0,7 eller højere til beregning af standardafvigelsen i studiet af Kerr et al. 2012 blev det samlede estimat insignifikant, hvilket indikerer en vis grad af usikkerhed forbundet med imputeringsproceduren.

Depot Methylphenidat:

I et randomiseret dobbeltblindet placebo-kontrolleret overkrydsnings studie er effekten af depot Methylphenidat undersøgt hos 42 kvinder med brystkræft, heraf 1/4 med fremskreden brystkræft. Interventionen var depot Methylphenidat 18 mg i døgnet i henholdsvis 14 dage og placebo i 14 dage. Studiet viste, at der ikke var signifikant effekt af Methylphenidat på fatigue sammenlignet med placebo. Der var ingen alvorlige bivirkninger. Der var ikke forskel i blodtryk ved baseline sammenlignet med målinger efter Methylphenidat behandling (31)(1b).

I et RCT, der undersøger effekten af depot T. Methylphenidat 18mg x 1 dgl. stigende med 18mg dag 8 og 14 til i alt 54 mg administreret 1 gang dagligt, t.o.m. dag 28. I studiet deltog 125 patienter med cancer i stadie I-IV (2/3 havde stadie III-IV). Studiet viser ikke en signifikant effekt af Methylphenidat i forhold til placebo generelt, men en signifikant effekt af Methylphenidat hos patienter i stadium III og IV. Gennemsnitlig forbedring i interventionsgruppen var 19,7 i forhold til placebogruppen, hvor den var 2.1 ($p = 0,02$). Studiet viste, at jo alvorligere grad af fatigue, des større effekt målt på Brief Fatigue Inventory (BFI). Studiet viste endvidere, at placebo havde stigende effekt i op til 3 uger, hvorefter effekten aftog, mens Methylphenidat havde stigende effekt også efter 3 uger. Der var ikke signifikant forskel imellem behandlingsgruppe og placebo i forhold til bivirkninger (ængstelse, svimmelhed, søvnløshed og abdominalsmerter) (32) (1b).

Sammenfatning depot Methylphenidat:

Studier, der undersøger effekten af depot Methylphenidat har samlet set ikke fundet signifikant effekt på CRF.

Dosis af Methylphenidat

Der er ikke identificeret studier, der undersøger om én dosis af Methylphenidat har bedre effekt på fatigue end andre doser, og der kan derfor ikke opstilles evidensbaserede anbefalinger om dosis.

Modafinil

I et randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af Hovey et al, 2014 blev der undersøgt effekten af Modafinil til lindring af fatigue relateret til docataxel-baseret kemoterapi hos 84 patienter med metastaserende brystkræft eller prostatacancer. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i

løbet af de første syv dage ved de første to behandlingscyklusser (primært outcome) (Modafinil versus placebo: 35,9 vs 39,6; (95 % CI -8,9; 1,4; P=0,15)). Sekundære analyser viste, at der var signifikant lavere fatigue hos Modafinilgruppen sammenlignet med placebo ved 2. og 4. behandlingscyklus, men ikke i 1. og 3. behandlingscyklus. Der var en større andel af patienter i Modafinil gruppen, der oplevede bivirkninger sammenlignet med placebo. Der var en større andel i Modafinil-gruppen, der oplevede kvalme/opkast sammenlignet med placebo. Forfatterne vurderede, at 11 ud af de 21 alvorligste bivirkninger var relateret til Docetaxel, mens én var relateret til Modafinilbehandling (ikke angivet hvilken bivirkning). De resterende ni var ikke relateret til nogen af behandlingerne (33)(Ib).

I et randomiseret placebo-kontrolleret studie af Spathis et al. fra 2014 blev effekten af Modafinil til behandling af fatigue hos 208 lungecancerpatienter undersøgt. Der blev ikke fundet signifikant forskel i fatigue mellem Modafinil og placebogruppen (adj. mean difference 0,20; 95 % CI: -3,56; 3,97). Der var ikke signifikant forskel mellem grupperne i andelen, der oplevede bivirkninger (55,8 % vs. 54,4 %, p=0,84)(34)(Ib).

I et RCT af Jean-Pierre P et al. fra 2010 undersøges effekten af T. Modafinil 100mg stigende til 200mg/dag efter 3 dage i forhold til placebo. Studiet inkluderer 631 kræftpatienter med solide tumorer og hæmatologiske sygdomme, og patienterne var i kemoterapi- og/eller strålebehandling. Behandlingen med Modafinil startede op på 10. dagen i 2. behandlingsserier og ophørte dag 7 i 4. behandlingsserie. Undersøgelsen viste, at patienter med svær fatigue ved behandlingsstart havde signifikant positiv effekt af Modafinil på fatigue målt med BFI-3. Undersøgelsen viste ingen signifikant effekt hos patienter med mild og moderat fatigue. Andelen af patienter, der oplevede bivirkninger var ens for de to grupper (35) (Ib).

I et crossover, dobbeltblindet RCT af Lundorff 2009 er der undersøgt effekten af én dosis (200 mg) Modafinil på fatigue (sekundært outcome) og kognitiv funktion (primært outcome) blandt 28 patienter med fremskreden kræft. Patienterne måtte gerne være i behandling med Methylprednisolon med en dosis på <25 mg pr dag. Studiet viste ingen signifikant effekt af Modafinil på fatigue målt ved ESAS. Der

var ikke statistisk signifikant forskel i bivirkninger mellem Modafinil- og placebogruppe (36)(Ib).

Sammenfatning Modafinil

Behandling med Modafinil havde ikke en signifikant lindrende effekt af CRF i tre ud af de fire identificerede RCT-studier.

Dosis af Modafinil

Der er ikke identificeret studier, der undersøger om én dosis af Modafinil har bedre effekt på fatigue end andre doser, og der kan derfor ikke opstilles evidensbaserede anbefalinger om dosis.

Glukokortikoider

Dexamethason

I et dobbeltblindet RCT studie af Yennurajalingam et al. (2013) blev effekten af Dexamethason i forhold til placebo på cancer-relateret fatigue undersøgt blandt 132 patienter med fremskreden cancer. De inkluderede patienter skulle have ≥ 3 symptomer (smerte, fatigue, kronisk kvalme, appetitløshed (anorexia/cachexia), søvnproblemer, depression eller dårlig appetit) i moderat til svær grad og have en gennemsnitlig intensitet på ≥ 4 på ESAS. Ud af de 132 inkluderede patienter gennemførte 84 patienter studiet. Interventionsgruppen modtog Dexamethason 4 mg per oral 2 x dagligt i 14 dage. Der blev observeret en signifikant større forbedring i fatigue målt ved FACIT-F subskala i Dexamethason gruppen sammenlignet med placebo på dag 8 (8,01 versus 3,06, $p=0,005$) og på dag 15 (9,0 versus 3,1, $p=0,008$). Frekvensen af bivirkninger var ikke signifikant forskellig mellem grupperne ($p=0,14$). Der er en forholdsvis høj frafaldsrate (36 %) og der er i studiet ikke redegjort for, om de inkluderede patienter er i behandling med steroider op til studiestart (37)(Ib).

Methylprednisolon

I et dobbeltblindet RCT studie af Paulsen et al. (2014) blev effekten af Methylprednisolon i forhold til smerte (primært outcome), samt fatigue, appetitløshed, forbrug af smertestillende medicin og smerteintensitet i hvile (sekundære outcomes) undersøgt hos 50 patienter med fremskreden cancer i

opioidbehandling. Ud af de 50 inkluderede patienter gennemførte 47 patienter studiet. Interventionsgruppen fik Methylprednisolon per oral 16 mg x 2 i 7 dage. Fatigue blev målt ved EORTC-QLQ-C30. I forhold til fatigue viste studiet en signifikant forbedring i fatigue hos Methylprednisolon-gruppen sammenlignet med placebogruppen (-17 versus 3 points, $p=0,003$). I forhold til smerteintensitet blev der ikke fundet forskel mellem grupperne ($p=0,88$). Der var ikke forskel mellem grupperne i forhold til bivirkninger. En svaghed ved studiet er, at det har en forholdsvis lille studiepopulation (38).

Anbefalinger

1. Hvilken evidens er der for, at symptomatisk, farmakologisk behandling med Methylphenidat eller Modafinil over for placebo eller anden farmakologisk intervention har lindrende effekt på CRF hos kræftpatienter ≥ 18 år i tidlig eller sen palliativ fase.

Methylphenidat

Kræftpatienter i tidlig eller sen palliativ fase kan tilbydes hurtigtvirkende Methylphenidat til lindring af CRF (23)(Ia), (14)(Ia), (26)(Ib), (25)(Ib) **B***.

Modafinil

Der er ikke evidens for, at Modafinil lindrer CRF (35)(Ib) (36)(Ib), (34)(Ib), (33)(Ib).

2. Hvilken evidens er der for at en specifik dosis Methylphenidat eller Modafinil har lindrende effekt på CRF hos kræftpatienter ≥ 18 år i tidlig eller sen palliativ fase.

Der kan ikke opstilles anbefalinger om dosering af Methylphenidat og Modafinil, da der ikke er fundet studier, der sammenligner effekten på fatigue ved forskellige doser af ovennævnte farmaka (se bilag 5 for anvendte doser af Methylphenidat i de studier, der indgår i retningslinjen).

3. Hvilken evidens er der for, at symptomatisk, farmakologisk behandling med Glukokortikoider over for placebo eller anden farmakologisk intervention har lindrende effekt på CRF hos kræftpatienter ≥ 18 år i tidlig eller sen palliativ fase.

Dexamethason

Patienter med fremskreden kræft i palliativ fase kan tilbydes behandling med Dexamethason til lindring af CRF (37)(Ib) **B***

Methylprednisolon

Patienter med fremskreden kræft i palliativ fase kan tilbydes behandling med Methylprednisolon til lindring af CRF (38)(Ib) **B***

4. Hvilken evidens er der for at en specifik dosis af glukokortikoider i form af Prednisolon eller Dexamethason har lindrende effekt på CRF hos kræftpatienter ≥ 18 år i tidlig eller sen palliativ fase.

Der kan ikke opstilles anbefalinger om dosering af Dexamethason eller Methylprednisolon, da der ikke er fundet studier, der sammenligner effekten på fatigue ved forskellige doser af ovennævnte farmaka (se bilag 5 for anvendt dosering af Methylprednisolon og Dexamethason i de inkluderede studier).

Referencer

1. Potter J. Fatigue experience in advanced cancer: a phenomenological approach. International Journal of Palliative Nursing 2004 Jan;10(1):15-23
2. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johannesson F, Mock V. Assessment and management of Cancer-related fatigue in adults. Lancet 2003;362(9384):640-50.
3. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related-fatigue. Cancer 2001; 92(suppl 6):1684-1688.
4. Pedersen L. Behandling af fatigue (patologisk træthed) hos kræftpatienter – med focus på kræftpatienter i palliative fase. Ugeskrift for læger. 2007;44:3762-3765.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer-Related Fatigue, Version 1.2012. <http://europepmc.org/abstract/MED/11195408>
6. Sundhedsstyrelsen 2011. Anbefalinger for den palliative indsats.
7. 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; 5:353-360.
8. Stone P, Richards M, Handy J. Fatigue in patients with cancer. European Journal and Cancer. 1998;34(11):1670-1676.
9. Madsen U. Needs concerning fatigue among patients with advanced cancer in Denmark. 2012. The Research Unit, Department of Palliative Medicine, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark.
10. Minton O, Stones P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). Annals of Oncology 2009; 20:17-25
11. Lindqvist O, Widmark A og Rasmussen B. Meaning of the Phenomenon of Fatigue as Narrated by 4 Patients With Cancer in Palliative Care. Cancer Nursing 2004; 27(3): 237-243.

12. Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Løge J, Kaasa S, Nauck F, Stone P and The Research Steering Committee of the EAPC, Palliative Medicine 2008; 22: 13-32.
13. Borneman T, Piper BF, Sun VC, Koczywas M, Uman G, Ferrell. Implementing the fatigue guideline at one NCCN member institution: Process and outcomes. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2007; 5:1092-1101.
14. Minton O, Richardson A, Sharp M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue (Review). The Cochrane Collaboration 2010; Issue 9.
15. Payne C, Wiffer PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness (Review) The Cochrane Collaboration 2012; Issue 8.
16. Gaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level metaanalysis of survival and other safety outcomes. British Journal of Cancer 2010;102:301-15.
17. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA 2008;299(8):914-24.
18. Dewey A et al. (2007). Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1.
19. Peuckmann-Post V, Elsner F, Krumm N, Trottenberg P, Radbruch L. Pharmacological treatment for fatigue associated with palliative care (Review). The Cochrane Collaboration 2010; Issue 12.
20. Auret KA, Schug SA, Bremner AP, Bulsara M. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Impact of Dexamphetamine on Fatigue in Patients with Advanced Cancer. Journal of Pain and Symptom Management 2009;37(4):613-621.

21. Watson M, Lucas C, Hoy A, Wells J. Cachexia, anorexia and fatigue. In: Oxford Handbook of Palliative care. 2nd edition. 2009; 349-357.
22. Mücke M, Mochamat, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care (Review). The Cochrane Library 2015; 5: 1-86.
23. Gong S, Sheng P, Jin H, He H, Qi E, Chen W, et al. Effect of Methylphenidate in Patients with Cancer Related Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE 2014; vol.9:(1):e84391:1-8.
24. Mitchell GK, Hardy JR, Nikles CJ, Carmont SS, Senior HE, Schluter PJ, et al. 2015. The Effect of Methylphenidate on Fatigue in Advanced Cancer: An Aggregated N-of-1 Trial. Journal of Pain and Symptom Management 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.03.009>
25. Richard PO, Fleshner NE, Bhatt JR, Hersey KM, Chahin R, Alibhai SMH. Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Methylphenidate for reduction of fatigue levels in patients with prostate cancer receiving LHRH-agonist therapy. BJU International 2014; Mar 31. doi:10.1111/bju.12755. (epub ahead of print).
26. Kerr CW, Drake J, Milch RA, Brazeau DA, Skretny JA, Gayle A, et al. Effect of Methylphenidate on Fatigue and Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Journal of Pain and Symptom Management 2012;43: 1:68-77.
27. Roth AJ, Nelson C, Rosenfeld B, Scher H, Slovin S, Morris M, et al. Methylphenidate for Fatigue in Ambulatory Men With Prostate Cancer. Cancer 2010;116:5102–10.
28. Butler JM Jr, Case LD, Atkins J, Frizzell B, Sanders G, Griffin P, Lesser G, McMullen K, McQuellon R, Naughton M, Rapp S, Stieber V, Shaw EG. 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;69:1496-501

29. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, Zeldis J, Faleck H, Yu Z, Manning D. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Nov;38(5):650-62.
30. Bruera E, Valero V, Driver L, Shen L, Willey J, Zhang T, Palmer JL. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:2073-8.
31. Escalante CP, Meyers C, Reuben JM, Wang X, Qiao W, Manzullo E, et al. A randomized, Double-blind, 2-period, Placebo-Controlled Crossover Trial of a Sustained-Release Methylphenidate in the Treatment of Fatigue in Cancer Patients. *Cancer Journal* 2014;20(1):8-14.
32. Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, Sloan JA, Barton D, Atherton PJ, et al. Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Long-Acting Methylphenidate for Cancer-Related-Fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:23:3673-3679.
33. Hovey E, de Souza P, Marx G, Parente P, Rapke T, Hill A, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue in patients treated with docetaxel-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014; 22:1233-1242.
34. Spathis A, Fife K, Blackhall F, Dutton S, Bahadori R, Wharton R, et al. Modafinil for Treatment of fatigue in Lung Cancer: Results of Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:18:1882-1889.
35. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelins M, et al. A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of the Effect of Modafinil on Cancer-Related Fatigue among 631 Patients Receiving Chemotherapy: A URCC CCOP Research Base Study. *Cance.* 2010; July 15: 116(14):3513-3520.
36. Lundorff LE, Jønsson BH, Sjøgren P. Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trail. *Palliative Medicine* 2009;23(8):731-738.

37. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado- Guay MO, Bull J, et al. Reduction of Cancer-Related Fatigue With Dexamethasone: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Patients With Advanced Cancer. Journal of Clinical Oncology 2013; 31:3076-3082.

38. Paulsen Ø, Klepstad P, Rosland JH, Aass N, Albert E, Fayers P, et al. Efficacy of Methylprednisolone on Pain, Fatigue, and Appetite Loss in Patients With Advanced Cancer Using Opioids: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. Journal of Clinical Oncology 2014;32:3221-3228.

Redaktionel uafhængighed

Den kliniske retningslinje er udviklet uden ekstern støtte og den bidrag ydende organisations synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.

Interessekonflikt

Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede klinisk retningslinje.

Monitorering

Nedenfor er anført forslag til standard og indikator, der kan anvendes til at monitorere brugen af retningslinjens anbefalinger efter den er blevet implementeret.

Standard: 80 % af patienter i palliativt forløb med CRF, hvor farmakologisk behandling er fundet relevant, er blevet tilbudt behandling med hurtigtvirkende Methylphenidat, Dexamethason eller Methylprednisolon.

Indikator: Andel af patienter i palliativt forløb med CRF, hvor farmakologisk behandling er fundet relevant, der er blevet tilbudt behandling med hurtigtvirkende Methylphenidat, Dexamethason eller Methylprednisolon.

Monitorering: Journal audit.

Bilag

Bilag 1	Detaljeret søgestrategi
Bilag 2	Flowchart
Bilag 3	Tjeklister
Bilag 4	Evidenstabel
Bilag 5	Anvendt dosering i inkluderede studier
Bilag 6	Resume