

Klinisk retningslinje om fysisk træning som intervention for lindring af cancer-relateret fatigue (CRF) hos patienter over 18 år, der har kræft og er i tidlig og sen palliativ fase

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

Godkendt: Den 11. marts 2018

Revisionsdata: Den 11. marts 2022

Ophørsdato: Den 10. marts 2023

www.cfkr.dk

kontakt@cfkr.dk

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



Læsevejledning:

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

ANBEFALINGENS STYRKE

Stærk anbefaling for ↑↑ Center for Kliniske Retningslinjer anvender i tråd med Sundhedsstyrelsen en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑ Center for Kliniske Retningslinjer anvender i tråd med Sundhedsstyrelsen en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod ↓ Center for Kliniske Retningslinjer anvender i tråd med Sundhedsstyrelsen en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Stærk anbefaling imod ↓↓ Center for Kliniske Retningslinjer anvender i tråd med Sundhedsstyrelsen en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis ✓ God praksis, som bygger på en formel konsensusteknik blandt eksperter indenfor området. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage.

SUMMARY OF FINDINGS TABELLER:

Summary of Findings tabeller (SoF tabel) er et essentielt redskab i præsentationen af evidens og de tilsvarende resultater i den kliniske retningslinje. Det er tabeller, der

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

opsummerer den identificerede litteratur. Evidenstabeller indeholder informationer om kvaliteten af den foreliggende evidens, om de vurderinger, som ligger til grund for evidenskvaliteten, og om effekten af en række udvalgte outcomes inden for et givent område.

Hver SoF tabel specificerer PICO/PIRO således interventionen og outcomes fremstår klart. Hvert PICO/PIRO afrapporteres i separate SoF tabeller og kan indeholde outcomes som afrapporteres dikotomt eller kontinuert. SoF-tabeller indeholder en meget væsentlig information, der kan vejlede praksis.

	Forklaring
Population	Målgruppen for anbefalingen
Intervention	Den intervention man vil komme med en anbefaling vedrørende
Comparator	Alternativet til intervention
Outcomes	De udvalgte outcome, der blev dømt kritiske eller vigtige for at kunne give en anbefaling. De kritiske outcome er styrende for anbefalingen
Absolut effekt	Den absolutte effekt i kontrolgruppen er baseret på den gennemsnitlige effekt i de inkluderede studier medmindre andet er angivet i kommentarfeltet. For dikotome outcome er den absolutte effekt i interventionsgruppen er beregnet ved hjælp af den relative effekt og den absolutte risiko i kontrolgruppen. For kontinuerte outcome bruges enten MD eller SMD. MD: Den gennemsnitlige forskel. SMD: Den standardiserede gennemsnitlige forskel. For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier, er det nødvendigt at standardisere. Enheden bliver nu standard afvigelser i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt
Relativ effekt	For dikotome outcome opgives den relative effekt. Dette vil oftest være som relativ risiko, men kan også være som odds ratio eller hasard ratio afhængigt af data. For kontinuerte outcome beregnes ikke nogen relativ effekt, i stedet bruges kolonnen til at opgive retningen af den anvendte skala
Antal deltagere (studier)	Det samlede antal deltagere og studier der ligger grund til estimatet for de enkelte outcome.
Evidensniveau	Evidensniveauet ifølge GRADE, fortolkningen er som følger: Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt. Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes. Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.
Kommentarer	Her angives hovedårsagerne til en eventuel nedgradering, og det angives om det givne outcome er kritisk eller vigtigt for anbefalingen.

Ovenstående gennemgang af SoF tabel er taget fra Sundhedsstyrelsen metodehåndbog (<https://www.sst.dk/da/nkr/~media/B3A4A4BA131243ECA6339D6E46CE3536.ashx>)

BEDØMMELSESPROCESSEN

Den kliniske retningslinje lever op til kvalitetsniveauet for kliniske retningslinjer, som er beskrevet af Center for Kliniske Retningslinjer (CFKR). Bedømmelsen er foretaget ved en tre-trins bedømmelsesprocedure; 1) intern bedømmelse som foretages i CFKR's sekretariat, hvor den kliniske retningslinje vurderes ud fra AGREE II instrumentet pkt 8-14 samt manualen – derudover sendes den i høring hos relevante faglige- og videnskabelige selskaber og institutioner, 2) ekstern bedømmelse hvor tre bedømmere tilknyttet CFKR foretager en uafhængig bedømmelse af den kliniske retningslinje ud fra AGREE II instrumentet, 3) offentlig høring hvor alle fagfæller har mulighed for at fremkomme med relevant kritik, positiv eller negativ, af den udarbejdede kliniske retningslinje.

For detaljeret informationer om bedømmelsesprocessen henvises til <http://cfkr.dk/om-centret/bedoemmelsesproces.aspx>

Titel: Klinisk retningslinje om fysisk træning til lindring af Cancer-Relateret Fatigue (CRF) hos patienter over 18 år, der har kræft og er i tidlig og sen palliativ fase

Indeksering: Smerte- og sanseindtryk

Hoved søgeord: CRF, cancer relateret fatigue, fysisk aktivitet, fysisk træning, fatigue, træthed, non farmakologisk, rehabilitering, palliation, cancer, bivirkninger, senfølger, cancer related fatigue, physical activity, physical function, physical function status, physical fitness, activity of daily living, Karnofsky performance status, hospice, palliative nursing, hospice care, terminal care

Forfattergruppe & Kontaktpersoner

Denne retningslinje er udarbejdet under Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisation af det palliative område under DMCG, der finansieres af Danske Regioner)

(www.dmcgpal.dk)

Arbejdsgruppe:

Inger Koefoed Kistorp, Palliativ Specialistsygeplejerske, Køge Kommune;

inger.k.kistorp@koege.dk

Maren Lundgren, sygeplejerske, Hospice Søndergård, Måløv; mlu@ok-fonden.dk

Hanne Juul Fabricius, Sundhedskonsulent, Fysioterapeut, Folkesundhed Aarhus, Aarhus Kommune; hjf@aarhus.dk

Konsulenter:

Maiken Bang Hansen, akademisk medarbejder i DMCG-PAL. Har foretaget litteratursøgninger, gennemlæst udkast til retningslinjen og vejledt vedrørende metode.

Tina Harmer Lassen, akademisk medarbejder i DMCG-PAL. Har foretaget litteratursøgninger, gennemlæst udkast til retningslinjen og vejledt vedrørende metode.

Sasja Jul Håkonsen, videnskabelig medarbejder CfKR. Har opdateret og udarbejdet den kliniske retningslinje ud fra GRADE (fra marts 2017)

Connie Skrubbeltang, Ledende bibliotekar, Medicinsk Bibliotek Aalborg Universitetshospital har foretaget litteratursøgninger (fra juli 2017)

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.

Godkendt: Den 11. marts 2018

Revisionsdata: Den 11. marts 2022

Ophørsdato: Den 10. marts 2023

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.

Målgruppe

Sundhedsprofessionelle, 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).

Problemets omfang og konsekvenser

Træthed 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 (6). 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 fatigue mellem 75 – 96 %, og hos uhelbredeligt syge kræftpatienter varierer den mellem 33 – 89 % (7). 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 (8).

Patientperspektiv:

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 dog, at fatigue kan være et udtryk for, at behandlingen enten ikke virker, eller at de ikke tåler behandlingen.

Fatigue beskrives af patienterne med følgende termer; overvældende træthed, tab af styrke, svimmelhed, følelse af dræning, følelse af dødsighed, manglende motivation og udmattelse. Fatigue påvirker derudover dagligdags aktiviteter, den psykosociale sundhed, søvn og hvile og fysisk aktivitet og bevægelse (12). I en kvalitativ undersøgelse beskriver patienter med uhelbredelig kræft fem fænomener i relation til oplevelsen af cancer-relateret fatigue; "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" (6).

Fatigue er således et omfattende og flerdimensionelt symptom, idet der både kan være tale om en fysisk, psykisk og kognitiv træthed eller udmattelse.

En britisk tværsnitsundersøgelse fra 2015 konkluderer, at selvom fatigue ofte et veldokumenteret problem, er det sjældent at der gives råd og vejledning til patienterne om hvordan de kan håndtere fatigue, herunder effekten af og sikkerheden ved f.eks. fysisk træning. Undersøgelsen viste således at kun 2 ud af 68 patienter (3%) havde modtaget råd og vejledning om håndtering af deres fatigue symptomer, hvor de resterende 97% ikke have modtaget nogen form for vejledning (13).

Den kliniske problemstilling

Den manglende information, råd og vejledning fra de sundhedsprofessionelle kan bunde i, at de sundhedsprofessionelle er usikre på hvilke interventioner der kan afhjælpe og lindre fatigue. Det er derfor, set fra et patientperspektiv, yderst relevant at undersøge hvorvidt fysisk træning lindrer fatigue hos kræftpatienter, således sundhedsprofessionelle kan træffe konkrete beslutninger om evt. behandling samt vejlede og rådgive patienter på et velinformeret grundlag.

I de sidste 10 år har der været et øget forskningsmæssigt fokus på, hvorvidt fysisk træning kan reducere eller lindre CRF. I den palliative fase har kræftsygdomme ofte en katabol (nedbrydende) virkning på muskulaturen, som medfører en kakektisk tilstand med svækkelse, nedsat mobilitet og dermed nedsat selvstændighed, autonomi og livskvalitet (9). Kræftpatienter bliver i stigende grad rådet til fysisk aktivitet, da flere studier peger på at inaktivitet resulterer i øget muskelsvækkelse, nedsat hjerte- og lunge-funktion og øget fatigue (10). En række studier peger på, at fysisk træning kan reducere fatigue hos kræftpatienter (10, 11).

Denne retningslinje har til hensigt at undersøge, hvilken evidens der findes for, at fysisk træning lindrer fatigue hos kræftpatienter i tidlig og sen palliativ fase.

Denne kliniske retningslinje er del 2 ud af 3 kliniske retningslinjer indenfor CRF området udarbejdet i regi af DMCP-PAL. Del 1 omhandler farmakologisk behandling af fatigue, del 2 fysisk aktivitet og del 3 effekten af psykosociale interventioner ved behandling af CRF.

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.)

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

I den engelske litteratur anvendes mange forskellige begreber og termer for henholdsvis styrketræning og konditionstræning. I denne kliniske retningslinje lægges der vægt på at anvende Sundhedsstyrelsen definerede termer indenfor træning og fysisk aktivitet. Disse defineres som følgende:

Fysisk træning: Planlagt og struktureret fysisk aktivitet, der gennemføres jævnligt for at vedligeholde eller forbedre fysisk form og velbefindende (14).

Fysisk aktivitet: Ethvert muskelarbejde der øger energiomsætningen i skeletmuskulaturen, dvs. både ustruktureret aktivitet og mere bevidst, målrettet regelmæssig fysisk aktivitet (14).

Ofte refereres der til henholdsvis konditionstræning og/eller styrketræning:

Konditionstræning kan defineres som dynamisk arbejde med store muskelgrupper med en intensitet og varighed, der gør, at der opnås en væsentlig belastning af respirations og kredsløbsfunktionen (15).

Styrketræning defineres af Sundhedsstyrelsen som træning, der via ændringer i det neuromuskulære system medfører øget muskelstyrke, og som involverer belastning, så maksimalt 20 gentagelser kan gennemføres. Regelmæssig eksponering over uger, måneder og år medfører at de involverede væv (muskel, sene- og knoglevæv samt nervesystemet) adapterer for at imødekomme det øgede belastningskrav. Styrketræning resulterer i både kvalitative og kvantitative neuromuskulære ændringer og dermed i en optimering af bevægeapparatets generelle funktion (14).

Mind-body træning er former for træning, som kombinerer fysiske bevægelser med mental fokus. Nogle eksempler er yoga, qi-gong, tai-chi og pilates (16).

Palliative faser: Dalgaard et al. har inddelt den palliative indsats i tre dele:

Den tidlige palliative fase: Sygdomskontrollerende og livsforlængende behandling er relevant, har fokus på rehabilitering. Tilstanden kan vare i år.

Den sene palliative 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.

Terminalfasen: 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 (17, 18).

Patientgruppen:

Patienter ≥ 18 år, der har kræft og er i tidlig og sen palliativ fase.

Formål

Formålet er at opstille anbefalinger for fysisk træning som lindring af cancer-relateret fatigue (CRF).

Metode

Fokuseret spørgsmål:

Hvilken evidens er der for at fysisk træning i forhold til ingen fysisk træning har en lindrende effekt på cancer relateret fatigue blandt kræftpatienter ≥ 18 år i tidlig og sen palliativ fase?

Patient	Intervention	Comparator	Outcomes	Kritisk/vigtigt
Kræftpatienter i tidlig og sen palliativ fase	<i>Fysisk træning</i>	Ingen fysisk træning	Lindrende effekt på fatigue	Kritisk
Kræftpatienter i tidlig og sen palliativ fase	<i>Fysisk træning</i>	Ingen fysisk træning	Bivirkninger (Adverse events)	Kritisk

P: Kræftpatienter ≥ 18 år i tidlig og sen palliativ fase

I: Fysisk træning omfatter alle træningsformer, såsom konditionstræning, styrketræning, yoga etc.

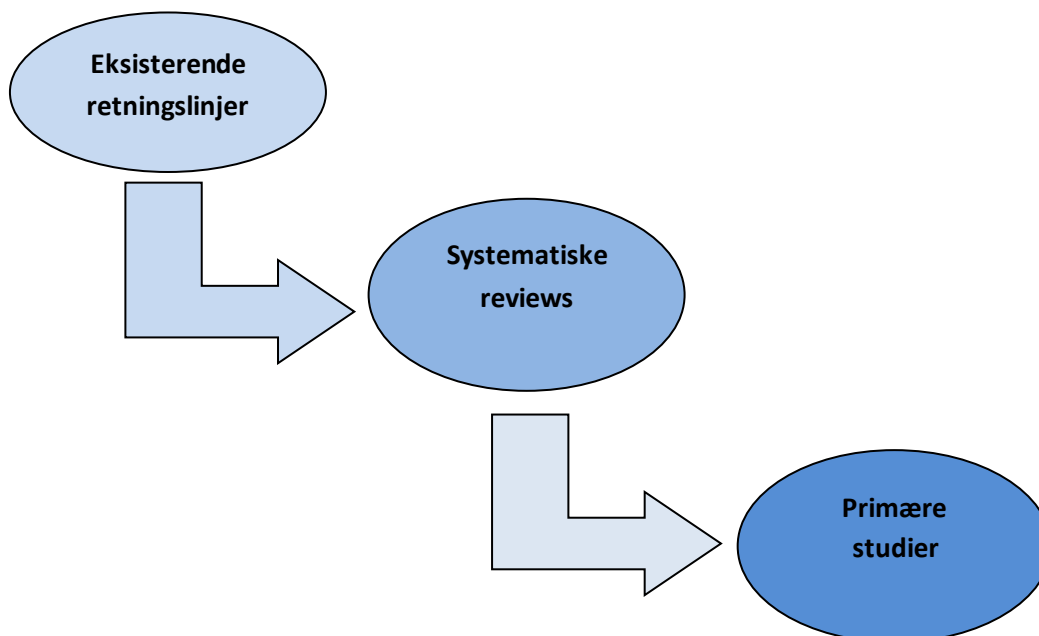
C: Ingen fysisk træning

O: Lindrende effekt på fatigue er et outcome som kan måles subjektivt og objektivt. 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). I denne kliniske retningslinje inkluderes dog alle typer af skalaer og redskaber til måling af fatigue. I meta-analysen vil der blive taget højde for typen af skala/redskab; ved pooling af data hvor flere skalaer anvendes (FACT, Piper Fatigue, POMS, Brief Fatigue Index, Linear Analog Scale, EORTC QOL-C30 osv) vil estimater blive af rapporteret som en SMD (Standardized Mean Difference - Den standardiserede gennemsnitlige forskel).

Bivirkninger (alvorlige og ikke-alvorlige) ved interventionen (fysisk træning) vil ligeledes blive afrapporteret såfremt disse fremgår af de inkluderede studier.

Systematisk litteratursøgning (Identificering af Body of Evidence)

Denne kliniske retningslinje har fulgt nedenstående tre-trins søgeproces:



1. trin: Eksisterende retningslinjer / Internationale guidelines

Kliniske retningslinjer inden for området er søgt i databaserne: CINAHL, PubMed (Medline), Embase, The Cochrane Library, Pedro.

(se bilag 1 for detaljeret informationer vedr. søgning)

2. trin: Systematiske litteraturgennemgange / reviews

Der er søgt i følgende databaser efter systematiske reviews: CINAHL, PubMed (Medline), Embase, The Cochrane Library. (se bilag 1 for detaljeret informationer vedr. søgning)

3. trin: Primær litteratur

Der er søgt efter primær litteratur i følgende internationale og nationale databaser: PubMed (Medline), EMBASE, CINAHL og Pedro.

I litteratursøgningen har følgende søgeord været anvendt:

Neoplasms, Terminally ill, Palliative Care, Cancer, Exercise, physical functional status, physical function, physical activity, Karnofsky Performance Status, Activities of Daily Living, Motor Activity, Fatigue, Neoplasms

I PubMed har søgeord været anvendt som MESH-ord, i CINAHL som Cinahl Subject Headings og i Embase som Emtree (se bilag 1 vedr. detaljeret beskrivelser af søgetermer anvendt på de enkelte databaser i de forskellige faser)

Følgende Limits har været anvendt:

Dansk, engelsk, tysk, norsk og svensk; år 2007 – juli 2017

Der er desuden foretaget manuel søgning af de inkluderede artiklers referencelister samt søgning efter grå litteratur på www.clinicaltrials.gov samt www.mednar.com (Mednar) med henblik på at identificere eventuelle upublicerede, ikke-peer reviewed studier.

Den detaljerede søgeprotokol, som har dannet grundlag for den systematiske litteratursøgning i forbindelse med udarbejdelsen af den kliniske retningslinje kan ses i bilag 1.

Inklusionskriterier:

Patientpopulation/interventioner:

- Studier på voksne kræftpatienter i tidlig eller sen palliativ fase
- Studier der sammenligner effekten af en fysisk træningsintervention med ingen fysisk træningsintervention (standard pleje og behandling)

Setting:

- Studier der inkluderer patienter fra primær sektor, ambulatorier, hospitalsregi, palliative regi osv er inkluderet.

Litteraturtyper:

- Studier på engelsk, dansk, svensk, norsk eller tysk
- RCT studier, systematiske reviews og guidelines

Eksklusionskriterier

- Studier, hvor studiepopulationen er defineret som sygdomsfrie (fra cancer)
- Studier uden kontrolgruppe

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

Timing:

- Der har ikke været restriktioner i forhold til follow-up tid efter intervention eller minimumskrav til længde og indhold af fysisk træning.

Udvælgelse og vurdering af litteratur:

Litteraturen er vurderet uafhængigt af alle arbejdsgruppens medlemmer samt metodekonsulent. Hvis der var uoverensstemmelse i vurderingerne blev disse diskuteret, efter gennemlæsning af artiklen/erne igen, Hvis der ikke kunne opnås enighed om vurdering blev ekstern person inddraget. Dette var dog ikke tilfældet.

Se bilag 2 med flowcharts over in- og ekskluderede studier i de tre søgninger.

Artiklerne blev læst og kvalitetsvurderet ved hjælp af AGREE II samt Cochrane Risk of Bias Tool (se bilag 3 + 4).

Formulering af anbefalinger er sket ved konsensus blandt arbejdsgruppens medlemmer ud fra følgende procedure; Udkast til anbefalinger er udarbejdet og formuleret i arbejdsgruppen. Derefter blev udkastet sendt til kommentering i sekretariatet i DMCG-PAL. Ved uenigheder i gruppen blev det aftalt at inddrage andre relevante fagpersoner fra DMCG-PAL. Dette var dog ikke nødvendigt, da gruppen var enige om udformning af anbefalingerne.

Litteraturgennemgang

Fokuseret spørgsmål:

Hvilken evidens er der for, at fysisk træning i forhold til ingen fysisk træning har en lindrende effekt på fatigue blandt kræftpatienter i tidlig og sen palliativ fase?

Anbefaling:

↑↑ **Alle kræftpatienter i tidlig og sen palliativ fase vil sandsynligvis drage fordel af individuel tilpasset rådgivning om hvordan de kan udføre fysisk aktivitet for at lindre fatigue (⊕⊕⊕○) (21)**

Kort uddybning af anbefalingen:

(Se desuden algoritme for cancer-relateret fatigue bilag 7)

Det anbefales at udføre fysisk træning ved moderat intensitet¹ i minimum 30 min. på fem eller flere dage i ugen

eller

at udføre fysisk træning ved høj intensitet² i minimum 20 min. på 3 eller flere dage i ugen i forhold til lindring af cancer-relateret fatigue (21).

Det bemærkes at styrketræning i mindst tre dage om ugen også er gavnlige for de fleste patienter i kombination med anden fysisk aktivitet.

Alle typer af fysisk aktivitet ved lavere intensitets styrker (f.eks. gåture og yoga) vil sandsynligvis bidrage til lindring af fatigue for de fleste kræftpatienter i sen og tidlig palliativ fase under både aktiv behandling og efter behandling. Kræftpatienter bør informeres om at der er præliminære studier som viser at yoga sandsynligvis forbedrer oplevelsen af fatigue blandt kræftpatienter.

Fysisk træning spiller sandsynligvis også en gavnlige rolle ved fremskreden sygdom, men optimal træningsdosis er ikke klarlagt og bør overvåges og baseres på patientens tolerance. Effekt og sikkerhed af fysisk træning er primært undersøgt indenfor bryst-, tarm- og prostatacancer området i efterbehandlingsfaser (21).

¹Sundhedsstyrelsen definerer moderat intensitet som svarende til 12-13 på Borg skalaen og som en egenoplevelse af åndedrættet som lettere forpustet og samtale muligt, 40-59% af VO_2 max og 64-76% af HR_{max} (14).

²Sundhedsstyrelsen definerer høj intensitet som svarende til 14-16 på Borg skalaen og som en egenoplevelse af åndedrættet som forpustet og korte sætninger, 60-84% af VO_2 max og 77-93% af HR_{max} (14).

Praktiske råd og særlige patientovervejelser i forhold til fysisk træning:

Patientpjece: "Træthed hos patienter med kræft" kan rekvireres [her](#).

Tilbud om fysisk træning bør altid tage udgangspunkt i patientens værdier, præferencer og ønsker, uanset intensitet, type og hvilken palliativ fase patienterne befinder sig.

Patienternes sygdomsstadie (nydiagnostiseret i aktiv behandling, patienter med tilbagefald af sygdom, eller patienter i den sene palliative fase med forventet kort levetid) har afgørende betydning for udbyttet af fysisk træning og for, hvorvidt der kan gennemføres studier af effekten af fysisk træning.

Det bør tages højde for forhold der påvirker patienternes fysik, så som sygdomsudbredelse (herunder knoglemetastaser), nylige større kirurgiske indgreb, særlige funktionelle eller anatomiske begrænsninger, senfølger efter strålebehandling, udbredt svækkelse og kakeksi, ernæringsmæssige udfordringer, patienter som aldrig har været fysisk aktive eller kræftpatienter med perifer neuropati, smerter, lymfødem og co-morbiditet (19).

Det er velkendt, at kræftsygdom kan sprede sig til knoglerne, såvel som at stråle- og kemoterapi medfører øget risiko for at udvikle hjerte-karsygdomme og hormonbehandling kan medføre tab af knoglemasse og osteoporose (f.eks. patienter i behandling for bryst- og prostatacancer) (20). Disse forhold understøtter vigtigheden af fysisk træning, men fordrer samtidig opmærksomhed og hensyntagen i tilrettelæggelsen og udførelsen af træningen.

Kontraindikationer for kræftpatienter i forhold til fysisk træning:

Kræftpatienter i kemo- eller strålebehandling med en eller følgende af følgende tilstande bør ikke træne (14):

- leukocyt-koncentration under $0,5 \times 10^9/l$,
- hæmoglobin under 6 mmol/l,
- thrombocyt-koncentration under $20 \times 10^9/l$,
- temperatur over 38.0 grader celcius (14).

Patienter med knoglemetastaser bør ikke udføre styrketræning med høj belastning. Ved infektion anbefales træningspause til minimum en dags symptomfrihed (14).

Litteratur:

Evidensgrundlaget består af en canadisk guideline som er publiceret i 2015 (systematisk litteratursøgning afsluttet i november 2014) og udarbejdet ud fra GRADE (21). Den er vurderet til at være af høj kvalitet (se bilag 3 AGREE II vurdering). Den canadiske guideline bygger på 10 systematiske reviews (22-31) samt yderligere 7 RCT studier (32-38), som ikke er inkluderet i de systematiske reviews i den canadiske guideline. Alle reviews og RCT studier i den canadiske guideline er anvendt som grundlag for anbefalingerne i denne kliniske retningslinje. Dog er studier som er baseret på patienter som er sygdomsfrie (fra cancer) ikke inkluderet i meta-analyserne eller præsentationen af resultater i denne kliniske retningslinje.

Der er foretaget en opdateret gennemgang af litteraturen fra november 2014 – juli 2017, hvor der blev fundet 2 RCT studier (39, 40) som vurderes til at være af moderat - høj risiko for bias (se bilag 4 for Risk of Bias vurderinger). Schuler 2017 og Ligibel 2016 er ikke inkluderet i meta-analysen grundet metodiske svagheder, men udelukkende beskrevet narrativt.

Evidensgrundlaget (Body of evidence) er således en guideline (21) bestående af 10 systematiske reviews og 7 RCT studier samt yderligere 2 RCT studier.

Gennemgang af evidens:

Alle de inkluderede primær studier (både primær studierne i de systematiske reviews og litteratur fundet ved primær søgning) er randomiserede kontrollerede studier, som sammenligner effekten af fysisk træning (uanset træningstype) med ingen træning på cancer-relateret fatigue. Der er foretaget en meta-analyse på de studier hvor rådata (Mean og Standard Deviation) var tilgængelige (i alt 26 studier) og meta-analysen er en pooling af data hvor følgende træningsformer er inkluderet: Aerobic, styrketræning, fleksibilitetsøvelser, alternative behandling/øvelsesregime for cancer-relateret fatigue, terapeutisk træning, balanceøvelser og hjemmebaseret overvåget træning. Alle træningsformer er sammenlignet med ingen træning. Der er ikke lavet head-to-head sammenligninger, som sammenligner forskellige fysiske aktivitetsprogrammer, hvorfor det ikke er muligt at se om nogle fysiske programmer eller øvelser er bedre end andre ganske som i tråd med PICO.

Meta-analysen viste en statistisk signifikant reduktion i cancer-relateret fatigue hos alle typer af kræftpatienter i alle stadier ($p=0.0005$) sammenlignet med ingen træning med

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

hvad der kan tolkes som en lille til moderat effekt (SMD = -0.24; 95% CI -0.41, -0.06). For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier (her cancer-relateret fatigue), er det nødvendigt at standardisere. Enheden bliver nu standard afvigelser i stedet for de enheder skalerne oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt.

Skadevirkninger fra de forskellige træningsprogrammer og øvelser er kun rapporteret i ganske få studier og typisk ses denne afrapportering kun i studier på cancer survivors (kræft overlevende) og er altså udenfor denne kliniske retningslinjes fokusområde. Studierne afrapporterer dog ikke-statistisk signifikante resultater på skadevirkninger såsom; forværring af fatigue samt muskelsmerter- og skader, hvorfor det må antages af fysisk træning målrettet den enkeltes kræftpatients sygdom, evner og overskud er harmløst og kun forbundet med ganske få skadevirkninger.

Den statistiske heterogenitet er signifikant og høj ($P < 0.000001$); $I^2 = 70\%$). Dette kan dog formentlig forklares af den mixed population (alle typer af kræftpatienter i tidlig og sen palliativ fase i alle settings), de mixed interventioner (som er beskrevet ovenfor) samt blandingen af både små og store effektestimater, som er observeret på tværs af studierne. Der er derfor ikke nedgraderet for inkonsistens, da studierne også peger i samme retning (positiv effekt af fysisk aktivitet på CRF) såvel som konfidensintervallerne overlapper.

Detaljer om hvert outcome fremgår af summary of findings tabellen nedenfor og af evidens Tabellen og forest plot i Bilag 5 og 6.

Fund fra systematiske reviews:

Alle inkluderede systematiske reviews i den canadiske guideline påviste en statistisk signifikant reduktion af fatigue ved fysisk træning i varierende grad (for uddybende detaljer vedr. metodekvalitet, resultater osv. i de systematiske reviews henvises til sektion C i den canadiske guideline) (21).

Effekten af forskellige træningsprogrammets varighed på graden af fatigue er blevet undersøgt i en række meta-analyser (28,30). Disse analyser rapporterede at interventioner ≤ 12 uger var forbundet med en statistisk signifikant reduktion i fatigue, hvor man ved længere intervaller (> 12 uger) ikke fandt lignende observationer (28). Det skal dog understreges at de fleste af de inkluderede studier i meta-analyserne har forholdsvis korte follow-up perioder, hvorfor studier med lange follow-up perioder i kommende forskningsforsøg er tilrådeligt.

Fund fra RCT studier:

Patienter med kræft i den tidlige fase: Fire RCT studier har undersøgt effekten af fysisk træning hos patienter med kræft i den tidlige fase. To studier (34, 37) rapporterede en

reduktion af fatigue hos patienter med brystkræft (n = 163 og n = 41) ved individuelt tilrettelagt kredsløbstræning. Et tredje RCT studie (38) fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem kontrolgruppen (ingen træning) og interventionsgruppen (styretræning og dagligt gåtur i rask trav i 30 min) hos kvinder i kemoterapi med brystkræft (n = 67). Et fjerde RCT studie (35) som inkluderede 138 patienter med prostata-, bryst- og kolorektal kræft af rapporterede at et 30 min hjemmebaseret gå program med 5 min. opvarmning og 5 min. cool-down 5 gange i ugen reducerede fatigue signifikant.

Patienter med avanceret kræft: 5 RCT studier undersøger effekten af fysisk træning på fatigue hos patienter med avanceret kræft (32,33,36,39,40). Et studie undersøgte effekten af superviseret høj og lav intensitetstræning 6 timer om ugen i 9 uger hos patienter med hæmatologisk kræft i kemoterapi (n = 213). Man fandt her nedsat fatigue hos interventionsgruppen (32). Et andet RCT studie fandt også en reduktion i fatigue hos mænd (n = 100) med metastatisk prostatakræft som modtog et 12 ugers superviseret træningsprogram med aerob træning i 30 minutter plus 1 aktivitet / uge (gå, cykle, træne Motion) i de første 6 uger og 2 aktiviteter / uge i de resterende 6 uger (36). Et yderligere RCT studie omfattende 66 patienter med stadie IV lunge eller kolorektal kræft rapporterede at en hjemmebaseret øvre og nedre kropsøvelse samt gåture i rask trav i 4 uger reducerede forekomsten af fatigue (33). I et RCT studie af Ligibel et al. fra 2016 undersøgte man effekten af 16 ugers moderat intensitets træningsprogram hos 101 kvinder med metastatisk brystkræft. Her fandt man ingen statistisk signifikant forskel mellem de to grupper (39). I et femte RCT studie undersøgte man effekten af et struktureret, individuelt tilrettelagt 12 ugers træningsprogram hos patienter med avanceret kræft (n = 70), og her fandt man ligeledes et en statistisk signifikant reduktion af fatigue hos interventionsgruppen (40).

Summary of Findings Tabel:

Physical activity and exercise compared to no exercise for cancer-related fatigue

Patient or population: cancer-related fatigue

Intervention: physical activity and exercise

Comparison: no exercise

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with control group	Risk with physical activity and exercise				
Cancer-related fatigue (CRF)		- SMD 0.24 lower (0.41 lower to 0.06 lower)	-	1973 (26 RCTs)	⊕⊕⊕ ○ MODERATE a,b,c,d	Critical: Outcome assessed with: FACT, Piper Fatigue, POMS, Brief Fatigue Index, Linear Analog Scale, EORTC QOL-C30 (Better indicated by lower values) follow up: range 1 weeks to 6 months
Adverse events (AE)	Few studies have reported on safety measures and adverse events. Most studies including adverse events have been on cancer survivors. Physical exercise are generally considered to be harmless intervention in regard to reducing CRF.					Critical: Outcome includes all reports AE such as worsening of fatigue, physical pain etc.)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

a. Across studies, there was a lack of certainty (unclear ratings) regarding sequence generation (34%), allocation concealment (34%) and blinding of outcome assessment (11%), and high risk of bias associated with incomplete outcome reporting (33%), blinding of outcome assessment (45%). Given that most of the information is from studies at moderate risk of bias, this body of evidence was downgraded for serious study limitations

b. The statistical heterogeneity is high [$P < 0.000001$; $I^2 = 70\%$] but the direction of the effect is consistent across most studies and the confidence intervals overlap. The statistical heterogeneity is most likely due to small versus large treatment effects observed across studies. This body of evidence was not downgraded for inconsistency.

c. There were no serious concerns regarding indirectness for this body of evidence and was not downgraded.

d. The sample size is adequate (1060 intervention arm, 913 control arm) and the pooled effect estimate is precise with a narrow confidence interval [SMD= 0.24 (-0.41, -0.06)]. This body of evidence was not downgraded for imprecision.

Arbejdsgruppens overvejelser:

Anbefalinger i denne kliniske retningslinje er udarbejdet ud fra anbefalingerne angivet i den canadiske guideline samt konsensus blandt arbejdsgruppens medlemmer ud fra nedenstående overvejelser:

Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der ses en statistisk signifikant gavnlig effekt på cancer-relateret fatigue når kræftpatienter (uanset stadie, fase) udfører fysisk træning. Fordelene overstiger klart ulemperne og der ses ingen alvorlige rapporteret bivirkninger ved interventionen. Fysisk træning anses derfor som værende en effektiv behandling til lindring af fatigue, såfremt den tilrettelægges individuelt og tilpasses den enkeltes behov og fysiske formåen og kunnen. Ved fysisk aktivitet ses ikke fysiske skadevirkninger, men kun øget velvære og sundhed.
Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen er samlet set moderat.
Værdier og præferencer	<p>Patientens værdier og præferencer i forhold til fysisk træning vil variere afhængigt af den enkeltes situation, kultur og livsstil. Individuel tilpasning af tilbud og information er derfor påkrævet. Adskillige kvalitative studier indenfor området er blevet publiceret og understøtter den stærke anbefaling for fysisk træning;</p> <p>Et kvalitativt studie fra 2004 bestående af interviews af 23 kræftpatienter i kemoterapi, som har gennemgået et fysisk træningsprogram viser, at træning bidrog til at konvertere en behandlingsinduceret fatigue til en "positiv" følelse af naturlig træthed og fornyet energi og styrke (41). Denne positive følelse af træthed kan ses som en kontrast til den negative kemoterapi-induceret fatigue, som er karakteriseret ved både fysisk ubehag og ukontrollabel udmattelse. Patienterne lærte at manøvrere gennem perioder med intens fatigue ved at bruge fysisk træning som en</p>

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

	strategi til at justere deres følelse af fysisk svækkelse. Dette studie understøtter altså, fra et kvalitativt perspektiv, anbefalingen om fysisk træning som en gavnlig interventionsstrategi i behandlingen af cancer-relateret fatigue (41).
Andre overvejelser	Træningsprogrammer til kræftpatienter er en specialistopgave, der altid have et individuelt fokus og varetages af fysioterapeuter med speciale indenfor kræftpatienter.

Rationale for anbefaling:

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på at fysisk træning er en intervention med overbevisende effekt på fatigue hos patienter med kræft. Der er ligeledes i anbefalingen lagt vægt på at der kun er minimale (ingen) bivirkninger rapporteret ved fysisk træning.

Monitorering

Proces indikator: *Andel af kræftpatienter som informeres om interventioner (fysisk træning) til lindring af fatigue*

Resultatindikator: *Andel af patienter som angiver lindring af fatigue ved fysisk træning*

Monitorering: Gennemføres ved journalaudit

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, Ekmann 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. 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.
7. Stone P, Richards M, Handy J. Fatigue in patients with cancer. *European Journal and Cancer*. 1998;34(11):1670-1676.
8. Madsen U. Needs concerning fatigue among patients with advanced cancer in Denmark. 2012. The Research Unit, Department of Palliative Medicine, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark.
9. Oldervoll, LM, Loge, JH, Lydersen, S, Paltiel, H, Asp, MB, Nygaard, UV, Oredalen, E, Frantzen, TL, Lesteberg, I, Amundsen, L, Hjermstad, MJ, Haugen, DF, Paulsen, Ø, Kaasa, S, "Physical Exercise for Cancer Patients with Advanced Disease: A Randomized Controlled Trial", *The Oncologist* 2011, 16: 1649-1657.
10. Cramp,F, Byron-Daniel, J, "Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults (Review)", *The Cochrane Collaboration*, 2012, Issue 11.
11. Mishra, SI, Scherer, RW, Snyder, C, Geigle, PM, Berlanstein, DR, Topaloglu, O, "Exercise Interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment (Review)", *The Cochrane Collaboration*, 2012, Issue 8.
12. Curta GA, Breitbart W, Cellac D, Groopman JE, Horninge SJ, Itrif LM, Johnsong DH et al. Impact of Cancer-Related Fatigue on the lives of patients: New Findings From the Fatigue Coalition. 2000. *The Oncologist*.

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

13. James S, Wright P, Scarlett C, Young T, Jamal H, Verma R. 2015. Cancer-related fatigue: results from patient experience surveys undertaken in a UK regional cancer centre. *Support Care Cancer*. 23:2089–2095
14. Sundhedsstyrelsen, Center for forebyggelse. Fysisk aktivitet - håndbog om forebyggelse og behandling. 2003
15. Sundhedsstyrelsen. Fysisk aktivitet og ældre. København: Sundhedsstyrelsen, 2008.
16. Jan Schroeder. Mind/Body Exercise: What is it? American College of Sports Medicine. 2016.
17. Dalgaard, K.M., Thorsell, G., & Delmar, C. (2010). Identifying transitions in terminal illness trajectories: a critical factor in hospital-based palliative care. *International Journal of Palliative Nursing*, 16(2), 87-92.
18. Sundhedsstyrelsen. (2011). *Anbefalinger for den palliative indsats*. København: Sundhedsstyrelsen.
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer-Related Fatigue, Version 1.2012.
20. Midtgaard, J, Kræft – senfølger og rehabilitering, redigeret af Christoffer Johansen, Hans Reitzels forlag 2013.
21. Howell D, Keshavarz H, Broadfield L, Hack T, Hamel M, Harth T, Jones J, McLeod D, Olson K, Phan S, Sawka A, Swinton N, and Ali M on behalf of the Cancer Journey Advisory Group of the Canadian Partnership Against Cancer. A Pan Canadian Practice Guideline for Screening, Assessment, and Management of Cancer-Related Fatigue in Adults Version 2-2015, Toronto: Canadian Partnership Against Cancer (Cancer Journey Advisory Group) and the Canadian Association of Psychosocial Oncology, April 2015.
22. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(11):1-97
23. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(1):1-46
24. McMillan EM, Newhouse IJ. Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*. 2011;36(6):892-903

25. Minton O, Bee W, Stone P. Cancer-related fatigue: an updated systematic review of its management. *European Journal of Palliative Care*. 2014;21(2):5860.
26. Paramanandam VS, Dunn V. Role of exercise for the management of cancer-related fatigue in lung cancer: Systematic review. *Lung Cancer*. 2013;80:S52S3.
27. Larkin D, Lopez V, Aromataris E. Managing cancer-related fatigue in men with prostate cancer: A systematic review of non-pharmacological interventions. *International Journal of Nursing Practice*. 2014;20(5):549-60.
28. Tomlinson D, Diorio C, Beyene J, Sung L. Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2014;93(8):675-86.
29. Zou LY, Yang L, He XL, Sun M, Xu JJ. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a metaanalysis. *Journal of Tumour Biology*. 2014;35(6):5659-67.
30. Mishra, SI, Scherer, RW, Snyder, C, Geigle, PM, Berlanstein, DR, Topaloglu, O, "Exercise Interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment (Review)", *The Cochrane Collaboration*, 2012, Issue 8.
31. Bergenthal N, Will A, Streckmann F, Wolkewitz K, Monsef I, Engert A, Elter T, Skoetz N. The role of aerobic physical exercise for adults with haematological malignancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD009075. DOI: 10.1002/14651858.CD009075.pub2
32. Andersen C, Rorth M, Ejlersen B, Stage M, Moller T, Midtgaard J, Quist M, Bloomquist K, Adamsen L. The effects of a six-week supervised multimodal exercise intervention during chemotherapy on cancer-related fatigue. *European Journal of Oncology Nursing*. 2013;17(3):331-9.
33. Cheville AL, Kollasch J, Vandenberg J, Shen T, Grothey A, Gamble G, Basford JR. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with Stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Pain Symptom Management*. 2013;45(5):811-21.
34. Reis D, Walsh E, Young-McCaughan S, Jones T. Effects of Nia Exercise in Women Receiving Radiation Therapy for Breast Cancer. *Oncology Nursing Forum*. 2013:E374-82.
35. Wenzel JA, Griffith KA, Shang J, Thompson CB, Hedlin H, Stewart KJ, DeWeese T, Mock V. Impact of a home-based walking intervention on outcomes of sleep quality, emotional

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

distress, and fatigue in patients undergoing treatment for solid tumors. *Oncologist*. 2013;18(4):476-84.

36. Bourke L, Gilbert S, Hooper R, Steed LA, Joshi M, Catto JWF, Saxton JM, Rosario DJ. Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: A randomised controlled trial. *European Urology*. 2014;65(5):865-72.

37. Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, Raghuram NV, Spelman A, Nagarathna R, Johnson K, Fortier A, Arun B, Wei Q, Kirschbaum C, Haddad R, Morris GS, Scheetz J, Chaoul A, Cohen L. Randomized, controlled trial of yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(10):1058-65.

38. Husebo AML, Dyrstad SM, Mjaaland I, Soreide JA, Bru E. Effects of scheduled exercise on cancer-related fatigue in women with early breast cancer. *The Scientific World Journal*. 2014;Volume 2014 Article ID: 271828: 1-9

39. Ligibel JA, Giobbie-Hurder A, Shockro L, Campbell N, Partridge AH, Tolaney SM, Lin NU, Winer EP. Randomized Trial of a Physical Activity Intervention in Women With Metastatic Breast Cancer. 2016. *Cancer*. April 15.

40. Schuler MK, Hentschel L, Kisel W, Kramer M, Lenz F, Hornemann B, Hoffmann J, Richter S, Ehninger G, Bornhäuser, Kroschinsky F. Impact of different exercise programs on severe fatigue in patients undergoing anticancer treatment – a randomized controlled trial. 2017. *Journal of pain and symptom management*. 53 (1).

41. Adamsen L, Midtgaard J, Roerth M, Andersen C, Quist M, Moeller T. 2004. Transforming the nature of fatigue through exercise: qualitative findings from a multidimensional exercise programme in cancer patients undergoing chemotherapy. *European Journal of Cancer Care*. (13), 362–370.

Bilag

Bilag 1: Søgeprotokol

Bilag 2: Flowcharts over guidelines, systematiske reviews og primær litteratur

Bilag 3: AGREE II vurdering af canadisk guideline

Bilag 4: Oversigt over kritisk vurdering af inkluderede studier (Risk of bias assessment)

Bilag 5: Evidenstabeller (GRADE profiler)

Bilag 6: Forestplots

Bilag 7: Algoritme for cancer-relateret fatigue

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.

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

Bilag 1: Søgeprotokol

Søgningerne er foretaget af: Ledende bibliotekar Conni Skrubbeltang. Medicinsk Bibliotek Aalborg Universitetshospital: cs@rn.dk

4. juli 2017

Søgning	Udbyder	Antal	Dato	Fil
Embase Guidelines	Ovid Embase	125	28.02.2017	EM Exercise Guideline.ris
Embase SR	Ovid Embase	129	28.02.2017	EM Exercise SR.ris
Embase RCT	Ovid Embase	204	28.02.2017	EM Exercise RCT.ris
Medline Guideline	Ovid Medline	30	02.03.2017	ML Exercise Guideline.ris
Medline SR	Ovid Medline	43	02.03.2017	ML Exercise SR.ris
Medline RCT	Ovid Medline	56	02.03.2017	ML Exercise RCT.ris
CINHAL Guidelines	Ebsco Host Cinahl with Full text	11	02.03.2017	CINAHL Exercise Guidelines.ris
CINAHL SR	Ebsco Host Cinahl with Full text	32	02.03.2017	CINAHL Exercise SR.ris
CINAHL RCT	Ebsco Host Cinahl with Full text	40	02.03.2017	CINAHL Exercise RCT.ris
Pedro Guidelines	www.pedro.org.au	10	02.03.2017	PeDro_Fitness Training.ris
		5	02.03.2017	PeDro Strength Training.ris
Cochrane Library	http://www.cochranelibrary.com/	20	02.03.2017	CochraneReviews.txt CochraneOther.txt CochraneTrials.txt

Guidelines

Embase

1	exp neoplasm/	3993485
2	(cancer* or neoplas* or oncolog* or tumor* or tumour* or carcino* or metasta*).mp.	4467662
3	or/1-2	4958502
4	exp palliative therapy/ or exp terminal care/ or hospice nursing/ or hospice/ or exp terminally ill patient/	144107
5	(palliati* or terminal* or hospice* or end stage* or (end adj life) or near death).mp.	758575
6	or/4-5	775638
7	3 and 6	172909
8	((cancer* or neoplasm*) adj3 advance*).mp.	123060
9	7 or 8	282867
10	exp exercise/	309842
11	exp kinesiotherapy/	66668
12	exercise/ or physical activity/ or physical performance/ or training/	450653
13	daily life activity/	73858
14	exp motor activity/	550900

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

15	karnofsky performance status/	8242
16	karnofsky.mp.	11248
17	((motor* or physical* or daily) adj3 activi*).mp.	294170
18	(exercise* or endurance* or exertion* or motion* or fitness* or train*).mp.	1211815
19	fitness/	45220
20	or/10-19	1856563
21	exp fatigue/	187812
22	Fatigue Severity Scale/ or Fatigue Impact Scale/	1678
23	(tired* or exhaust* or lassitude* or fatigue*).mp.	270866
24	21 or 22 or 23	271467
25	9 and 20 and 24	1263
26	(Guideline* or practice guideline* or clinical guideline* or guidance or consensus or recommendation*).ti,ab,kw,sh.	975925
27	25 and 26	154
28	limit 27 to ((danish or english or german or norwegian or swedish) and yr="2007 -Current")	133
29	remove duplicates from 28	125

Medline

1	(physical education and training).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	13126
2	"Physical Education and Training"/	12820
3	exp Neoplasms/	2923029
4	(cancer* or neoplas* or oncolog* or tumor* or tumour* or carcino* or metasta*).mp.	3517024
5	3 or 4	3843099
6	"Hospice and Palliative Care Nursing"/	323
7	Hospices/	4770
8	palliative care/ or exp terminal care/	84598
9	Terminally Ill/	6016
10	(palliati* or terminal* or hospice* or end stage* or (end adj life) or near death).mp.	582245
11	or/6-10	595814
12	5 and 11	121163
13	((cancer* or neoplasm*) adj3 advance*).mp.	58374
14	12 or 13	173004
15	exp Exercise/ or exp Exercise Movement Techniques/ or "Physical Education and Training"/	165191
16	exp Exercise Therapy/	39316
17	physical endurance/ or physical exertion/ or physical fitness/	89797
18	"Activities of Daily Living"/	56482
19	exp Motor Activity/	238751
20	Karnofsky Performance Status/	2110
21	karnofsky.mp.	6989
22	((motor* or physical* or daily) adj3 activi*).mp.	246433
23	(exercise* or endurance* or exertion* or motion* or fitness* or train*).mp.	970654
24	or/15-23	1187807
25	exp Fatigue/	24849
26	(tired* or exhaust* or lassitude* or fatigue*).mp.	131193

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

27	25 or 26	131193
28	14 and 24 and 27	404
29	(Guideline* or practice guideline* or clinical guideline* or guidance or consensus or recommendation*).ti,ab,kw,sh,pt.	671385
30	28 and 29	40
31	limit 28 to (guideline or practice guideline)	0
32	30 or 31	40
33	limit 32 to (yr="2007 -Current" and (danish or english or german or norwegian or swedish))	32
34	remove duplicates from 33	30

CINAHL

S35	S29 AND S32	Limiters - Published Date: 20070101-20161231; Language: Danish, English, German, Norwegian, Swedish Search modes - Boolean/Phrase	11
S34	S29 AND S32	Limiters - Published Date: 20070101-20151231 Search modes - Boolean/Phrase	11
S33	S29 AND S32	Search modes - Boolean/Phrase	11
S32	S30 OR S31	Search modes - Boolean/Phrase	149,825
S31	PT practice guidelines	Search modes - Boolean/Phrase	7,089
S30	Guideline* or guidance or consensus or recommendation*)	Search modes - Boolean/Phrase	148,042
S29	S13 AND S25 AND S28	Search modes - Boolean/Phrase	172
S28	S26 OR S27	Search modes - Boolean/Phrase	26,670
S27	(tired* or exhaust* or lassitude* or fatigue*)	Search modes - Boolean/Phrase	26,670
S26	(MH "Fatigue+")	Search modes - Boolean/Phrase	11,637
S25	S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	Search modes - Boolean/Phrase	297,435
S24	(exercise* or endurance* or exertion* or motion* or fitness* or train*)	Search modes - Boolean/Phrase	227,497
S23	((motor* or physical* or daily) n3 activi*)	Search modes - Boolean/Phrase	62,530
S22	karnofsky	Search modes - Boolean/Phrase	1,386
S21	(MH "Karnofsky Performance Status")	Search modes - Boolean/Phrase	1,030
S20	(MH "Motor Activity+")	Search modes - Boolean/Phrase	4,688
S19	(MH "Activities of Daily Living+")	Search modes - Boolean/Phrase	35,008
S18	(MH "Physical Fitness+")	Search modes - Boolean/Phrase	9,107
S17	(MH "Physical Endurance+")	Search modes - Boolean/Phrase	7,221
S16	(MH "Physical Education and Training+")	Search modes - Boolean/Phrase	1,526
S15	(MH "Therapeutic Exercise+")	Search modes - Boolean/Phrase	30,345
S14	(MH "Exercise+")	Search modes - Boolean/Phrase	59,222
S13	S11 OR S12	Search modes - Boolean/Phrase	21,446
S12	((cancer* or neoplasm*) N3 advance*)	Search modes - Boolean/Phrase	7,839
S11	S3 AND S10	Search modes - Boolean/Phrase	15,556

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

S10	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9	Search modes - Boolean/Phrase	66,922
S9	(palliati* or terminal* or hospice* or end stage* or (end N1 life) or near death)	Search modes - Boolean/Phrase	61,779
S8	(MH "Terminally Ill Patients+")	Search modes - Boolean/Phrase	8,405
S7	(MH "Terminal Care+")	Search modes - Boolean/Phrase	41,294
S6	(MH "Palliative Care")	Search modes - Boolean/Phrase	21,412
S5	(MH "Hospices") OR (MH "Hospice Patients")	Search modes - Boolean/Phrase	2,598
S4	(MH "Hospice and Palliative Nursing")	Search modes - Boolean/Phrase	3,734
S3	S1 OR S2	Search modes - Boolean/Phrase	293,201
S2	(cancer* or neoplas* or oncolog* or tumor* or tumour* or carcino* or metasta*)	Search modes - Boolean/Phrase	272,339
S1	(MH "Neoplasms+")	Search modes - Boolean/Phrase	
S35	S29 AND S32	Limiters - Published Date: 20070101-20161231; Language: Danish, English, German, Norwegian, Swedish Search modes - Boolean/Phrase	11

Pedro

Advanced Search:

Abstract & Title: cancer

Therapy: fitness training

Method: practice guideline

Published Since: 2007

lalt 10 poster.

Advanced Search:

Abstract & Title: cancer

Therapy: strength training

Method: practice guideline

Published Since: 2007

lalt 5 poster.

Systematiske Reviews

Embase

1	exp neoplasm/	3993485
2	(cancer* or neoplas* or oncolog* or tumor* or tumour* or carcino* or metasta*).mp.	4467662
3	or/1-2	4958502
4	exp palliative therapy/ or exp terminal care/ or hospice nursing/ or hospice/ or exp terminally ill patient/	144107
5	(palliati* or terminal* or hospice* or end stage* or (end adj life) or near death).mp.	758575
6	or/4-5	775638

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

7	3 and 6	172909
8	((cancer* or neoplasm*) adj3 advance*).mp.	123060
9	7 or 8	282867
10	exp exercise/	309842
11	exp kinesiotherapy/	66668
12	exercise/ or physical activity/ or physical performance/ or training/	450653
13	daily life activity/	73858
14	exp motor activity/	550900
15	karnofsky performance status/	8242
16	karnofsky.mp.	11248
17	((motor* or physical* or daily) adj3 activi*).mp.	294170
18	(exercise* or endurance* or exertion* or motion* or fitness* or train*).mp.	1211815
19	fitness/	45220
20	or/10-19	1856563
21	exp fatigue/	187812
22	Fatigue Severity Scale/ or Fatigue Impact Scale/	1678
23	(tired* or exhaust* or lassitude* or fatigue*).mp.	270866
24	21 or 22 or 23	271467
25	9 and 20 and 24	1263
26	limit 25 to ("systematic review" or meta analysis)	54
27	((systematic or method*) adj3 (review* or overview* or study or studies or search* or approach*)) or meta analy* or meta-analy* or metaanaly*).ti,ab,kw.	858370
28	(pooled adj1 (data or analys*)).ti,ab.	19235
29	(pubmed or medline or embase or cochrane or "web of science" or psycinfo or psychinfo or scopus).ti,ab.	177564
30	or/27-29	930985
31	25 and 30	128
32	26 or 31	139
33	limit 32 to ((danish or english or german or norwegian or swedish) and yr="2007 - Current")	134
34	remove duplicates from 33	129

Medline

1	exp Neoplasms/	2923029
2	(cancer* or neoplas* or oncolog* or tumor* or tumour* or carcino* or metasta*).mp.	3517024
3	1 or 2	3843099
4	"Hospice and Palliative Care Nursing"/	323
5	Hospices/	4770
6	palliative care/ or exp terminal care/	84598
7	Terminally Ill/	6016
8	(palliati* or terminal* or hospice* or end stage* or (end adj life) or near death).mp.	582245
9	or/4-8	595814
10	3 and 9	121163
11	((cancer* or neoplasm*) adj3 advance*).mp.	58374
12	10 or 11	173004
13	exp Exercise/ or exp Exercise Movement Techniques/ or "Physical Education and Training"/	165191
14	exp Exercise Therapy/	39316
15	physical endurance/ or physical exertion/ or physical fitness/	89797
16	"Activities of Daily Living"/	56482
17	exp Motor Activity/	238751

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

18	Karnofsky Performance Status/	2110
19	karnofsky.mp.	6989
20	((motor* or physical* or daily) adj3 activi*).mp.	246433
21	(exercise* or endurance* or exertion* or motion* or fitness* or train*).mp.	970654
22	or/13-21	1187807
23	exp Fatigue/	24849
24	(tired* or exhaust* or lassitude* or fatigue*).mp.	131193
25	23 or 24	131193
26	12 and 22 and 25	404
27	limit 26 to (systematic reviews or meta analysis)	28
28	((systematic* or method*) adj3 (review* or overview* or study or studies or search* or approach*)) or meta analy* or meta-analy* or metaanaly*).ti,ab,kw.	565114
29	(pooled adj1 (data or analys*)).ti,ab.	12957
30	(pubmed or medline or embase or cochrane or "web of science" or psycinfo or psychinfo or scopus).ti,ab,jw.	146026
31	or/28-30	625442
32	26 and 31	43
33	27 or 32	49
34	limit 33 to (yr="2007 -Current" and (danish or english or german or norwegian or swedish))	47
35	remove duplicates from 34	43

CINAHL

		Limiters - Published Date: 20070101-20171231; Language: Danish, English, German, Norwegian, Swedish	
S36	S29 AND S34	Search modes - Boolean/Phrase	32
S35	S29 AND S34	Search modes - Boolean/Phrase	37
S34	S30 OR S31 OR S32 OR S33	Search modes - Boolean/Phrase	256,653
S33	AB (pubmed or medline or embase or cochrane or "web of science" or psycinfo or psychinfo or scopus)	Search modes - Boolean/Phrase	28,711
S32	(pooled N1 (data or analys*))	Search modes - Boolean/Phrase	2,930
S31	TX (((systematic* or method*) N3 (review* or overview* or study or studies or search* or approach*)) or meta analy* or meta-analy* or metaanaly*)	Search modes - Boolean/Phrase	249,836
S30	PT (Systematic Review or Meta Analysis)	Search modes - Boolean/Phrase	40,953
S29	S13 AND S25 AND S28	Search modes - Boolean/Phrase	172
S28	S26 OR S27	Search modes - Boolean/Phrase	26,670
S27	(tired* or exhaust* or lassitude* or fatigue*)	Search modes - Boolean/Phrase	26,670
S26	(MH "Fatigue+")	Search modes - Boolean/Phrase	11,637
S25	S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	Search modes - Boolean/Phrase	297,435
S24	(exercise* or endurance* or exertion* or motion* or fitness* or train*)	Search modes - Boolean/Phrase	227,497
S23	((motor* or physical* or daily) n3 activi*)	Search modes - Boolean/Phrase	62,530
S22	karnofsky	Search modes - Boolean/Phrase	1,386
S21	(MH "Karnofsky Performance Status")	Search modes - Boolean/Phrase	1,030
S20	(MH "Motor Activity+")	Search modes - Boolean/Phrase	4,688
S19	(MH "Activities of Daily Living+")	Search modes - Boolean/Phrase	35,008

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

S18	(MH "Physical Fitness+")	Search modes - Boolean/Phrase	9,107
S17	(MH "Physical Endurance+")	Search modes - Boolean/Phrase	7,221
S16	(MH "Physical Education and Training+")	Search modes - Boolean/Phrase	1,526
S15	(MH "Therapeutic Exercise+")	Search modes - Boolean/Phrase	30,345
S14	(MH "Exercise+")	Search modes - Boolean/Phrase	59,222
S13	S11 OR S12	Search modes - Boolean/Phrase	21,446
S12	((cancer* or neoplasm*) N3 advance*)	Search modes - Boolean/Phrase	7,839
S11	S3 AND S10	Search modes - Boolean/Phrase	15,556
S10	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9	Search modes - Boolean/Phrase	66,922
S9	(palliati* or terminal* or hospice* or end stage* or end N1 life) or near death)	Search modes - Boolean/Phrase	61,779
S8	(MH "Terminally Ill Patients+")	Search modes - Boolean/Phrase	8,405
S7	(MH "Terminal Care+")	Search modes - Boolean/Phrase	41,294
S6	(MH "Palliative Care")	Search modes - Boolean/Phrase	21,412
S5	(MH "Hospices") OR (MH "Hospice Patients")	Search modes - Boolean/Phrase	2,598
S4	(MH "Hospice and Palliative Nursing")	Search modes - Boolean/Phrase	3,734
S3	S1 OR S2	Search modes - Boolean/Phrase	293,201
S2	(cancer* or neoplas* or oncolog* or tumor* or tumour* or carcino* or metasta*)	Search modes - Boolean/Phrase	272,339
S1	(MH "Neoplasms+")	Search modes - Boolean/Phrase	212,912

RCT – Studier

Embase

1	exp neoplasm/	3993485
2	(cancer* or neoplas* or oncolog* or tumor* or tumour* or carcino* or metasta*).mp.	4467662
3	or/1-2	4958502
4	exp palliative therapy/ or exp terminal care/ or hospice nursing/ or hospice/ or exp terminally ill patient/	144107
5	(palliati* or terminal* or hospice* or end stage* or (end adj life) or near death).mp.	758575
6	or/4-5	775638
7	3 and 6	172909
8	((cancer* or neoplasm*) adj3 advance*).mp.	123060
9	7 or 8	282867
10	exp exercise/	309842
11	exp kinesiotherapy/	66668
12	exercise/ or physical activity/ or physical performance/ or training/	450653
13	daily life activity/	73858
14	exp motor activity/	550900
15	karnofsky performance status/	8242
16	karnofsky.mp.	11248
17	((motor* or physical* or daily) adj3 activi*).mp.	294170
18	(exercise* or endurance* or exertion* or motion* or fitness* or train*).mp.	1211815
19	fitness/	45220
20	or/10-19	1856563
21	exp fatigue/	187812
22	Fatigue Severity Scale/ or Fatigue Impact Scale/	1678
23	(tired* or exhaust* or lassitude* or fatigue*).mp.	270866
24	21 or 22 or 23	271467
25	9 and 20 and 24	1263

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

26	limit 25 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)	157
27	((((random* or control?ed or crossover or cross-over or blind* or mask*) adj3 (trial*1 or study or studies or analy*)) or rct).ti,ab,kw.	710436
28	(placebo* or single-blind* or double-blind* or triple-blind*).ti,ab,kw.	329739
29	((single or double or triple) adj2 (blind* or mask*)).ti,ab,kw.	201022
30	or/27-29	825302
31	25 and 30	210
32	26 or 31	261
33	limit 32 to ((danish or english or german or norwegian or swedish) and yr="2007 - Current")	204

Medline

1	exp Neoplasms/	2923029
2	(cancer* or neoplas* or oncolog* or tumor* or tumour* or carcino* or metasta*).mp.	3517024
3	1 or 2	3843099
4	"Hospice and Palliative Care Nursing"/	323
5	Hospices/	4770
6	palliative care/ or exp terminal care/	84598
7	Terminally Ill/	6016
8	(palliati* or terminal* or hospice* or end stage* or (end adj life) or near death).mp.	582245
9	or/4-8	595814
10	3 and 9	121163
11	((cancer* or neoplasm*) adj3 advance*).mp.	58374
12	10 or 11	173004
13	exp Exercise/ or exp Exercise Movement Techniques/ or "Physical Education and Training"/	165191
14	exp Exercise Therapy/	39316
15	physical endurance/ or physical exertion/ or physical fitness/	89797
16	"Activities of Daily Living"/	56482
17	exp Motor Activity/	238751
18	Karnofsky Performance Status/	2110
19	karnofsky.mp.	6989
20	((motor* or physical* or daily) adj3 activi*).mp.	246433
21	(exercise* or endurance* or exertion* or motion* or fitness* or train*).mp.	970654
22	or/13-21	1187807
23	exp Fatigue/	24849
24	(tired* or exhaust* or lassitude* or fatigue*).mp.	131193
25	23 or 24	131193
26	12 and 22 and 25	404
27	limit 4 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)	5
28	((((random* or control?ed or crossover or cross-over or blind* or mask*) adj3 (trial*1 or study or studies or analy*)) or rct).ti,ab,kw.	537969
29	(placebo* or single-blind* or double-blind* or triple-blind*).ti,ab,kw.	248578
30	((single or double or triple) adj2 (blind* or mask*)).ti,ab,kw.	153839
31	or/28-30	623747
32	26 and 31	85
33	27 or 32	90
34	limit 32 to (yr="2007 -Current" and (danish or english or german or norwegian or swedish))	66
35	remove duplicates from 34	56

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

CINAHL

		Limiters - Published Date: 20070101-20171231; Language: Danish, English, German, Norwegian, Swedish	
S35	S29 AND S33	Search modes - Boolean/Phrase	40
S34	S29 AND S33	Search modes - Boolean/Phrase	47
S33	S30 OR S31 OR S32	Search modes - Boolean/Phrase	230,488
S32	TX (placebo* or single-blind* or double-blind* or triple-blind* or ((single or double or triple) N1 (blind* or mask*)))	Search modes - Boolean/Phrase	75,792
S31	TX (((random* or control#ed or crossover or cross- over or blind* or mask*) N3 (trial* or study or studies or analy*)) or rct)	Search modes - Boolean/Phrase	219,383
S30	PT Randomized Controlled Trial	Search modes - Boolean/Phrase	30,875
S29	S13 AND S25 AND S28	Search modes - Boolean/Phrase	172
S28	S26 OR S27	Search modes - Boolean/Phrase	26,670
S27	(tired* or exhaust* or lassitude* or fatigue*)	Search modes - Boolean/Phrase	26,670
S26	(MH "Fatigue+")	Search modes - Boolean/Phrase	11,637
S25	S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	Search modes - Boolean/Phrase	297,435
S24	(exercise* or endurance* or exertion* or motion* or fitness* or train*)	Search modes - Boolean/Phrase	227,497
S23	((motor* or physical* or daily) n3 activi*)	Search modes - Boolean/Phrase	62,530
S22	karnofsky	Search modes - Boolean/Phrase	1,386
S21	(MH "Karnofsky Performance Status")	Search modes - Boolean/Phrase	1,030
S20	(MH "Motor Activity+")	Search modes - Boolean/Phrase	4,688
S19	(MH "Activities of Daily Living+")	Search modes - Boolean/Phrase	35,008
S18	(MH "Physical Fitness+")	Search modes - Boolean/Phrase	9,107
S17	(MH "Physical Endurance+")	Search modes - Boolean/Phrase	7,221

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

S16	(MH "Physical Education and Training+")	Search modes - Boolean/Phrase	1,526
S15	(MH "Therapeutic Exercise+")	Search modes - Boolean/Phrase	30,345
S14	(MH "Exercise+")	Search modes - Boolean/Phrase	59,222
S13	S11 OR S12	Search modes - Boolean/Phrase	21,446
S12	((cancer* or neoplasm*) N3 advance*)	Search modes - Boolean/Phrase	7,839
S11	S3 AND S10	Search modes - Boolean/Phrase	15,556
S10	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9	Search modes - Boolean/Phrase	66,922
S9	(palliati* or terminal* or hospice* or end stage* or (end N1 life) or near death)	Search modes - Boolean/Phrase	61,779
S8	(MH "Terminally Ill Patients+")	Search modes - Boolean/Phrase	8,405
S7	(MH "Terminal Care+")	Search modes - Boolean/Phrase	41,294
S6	(MH "Palliative Care")	Search modes - Boolean/Phrase	21,412
S5	(MH "Hospices") OR (MH "Hospice Patients")	Search modes - Boolean/Phrase	2,598
S4	(MH "Hospice and Palliative Nursing")	Search modes - Boolean/Phrase	3,734
S3	S1 OR S2	Search modes - Boolean/Phrase	293,201
S2	(cancer* or neoplas* or oncolog* or tumor* or tumour* or carcino* or metasta*)	Search modes - Boolean/Phrase	272,339
S1	(MH "Neoplasms+")	Search modes - Boolean/Phrase	212,912

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

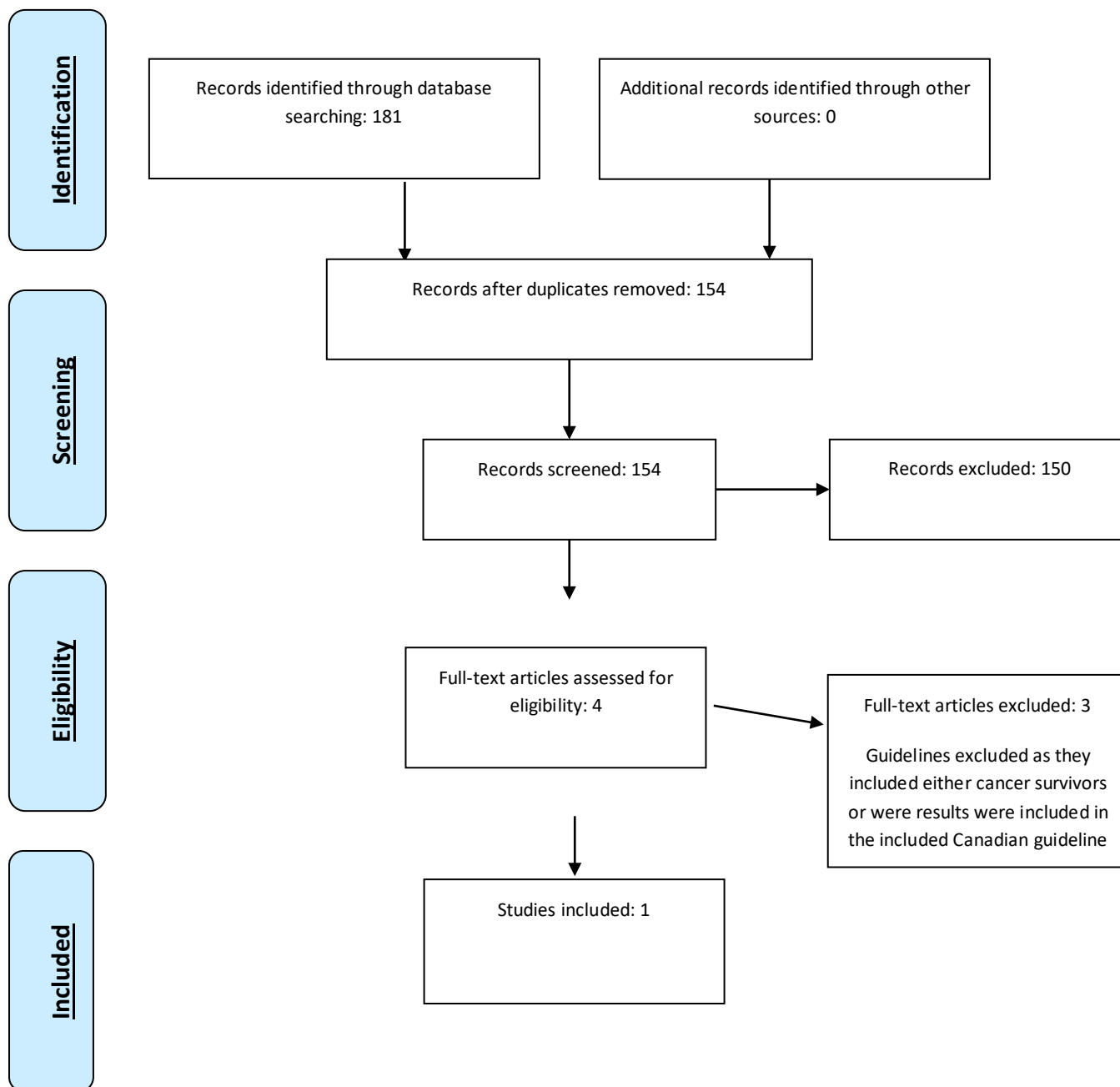
Cochrane

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Hospice and Palliative Care Nursing] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Hospices] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Terminal Care] explode all trees
#6	(palliati* or terminal* or hospice*)
#7	#2 or #3 or #4 or #5 or #6
#8	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Exercise Movement Techniques] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Physical Education and Training] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Physical Endurance] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Physical Exertion] explode all trees
#14	MeSH descriptor: [Physical Fitness] explode all trees
#15	MeSH descriptor: [Activities of Daily Living] explode all trees
#16	MeSH descriptor: [Motor Activity] explode all trees
#17	MeSH descriptor: [Karnofsky Performance Status] explode all trees
#18	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees
#20	#1 and #7 and #18 and #19

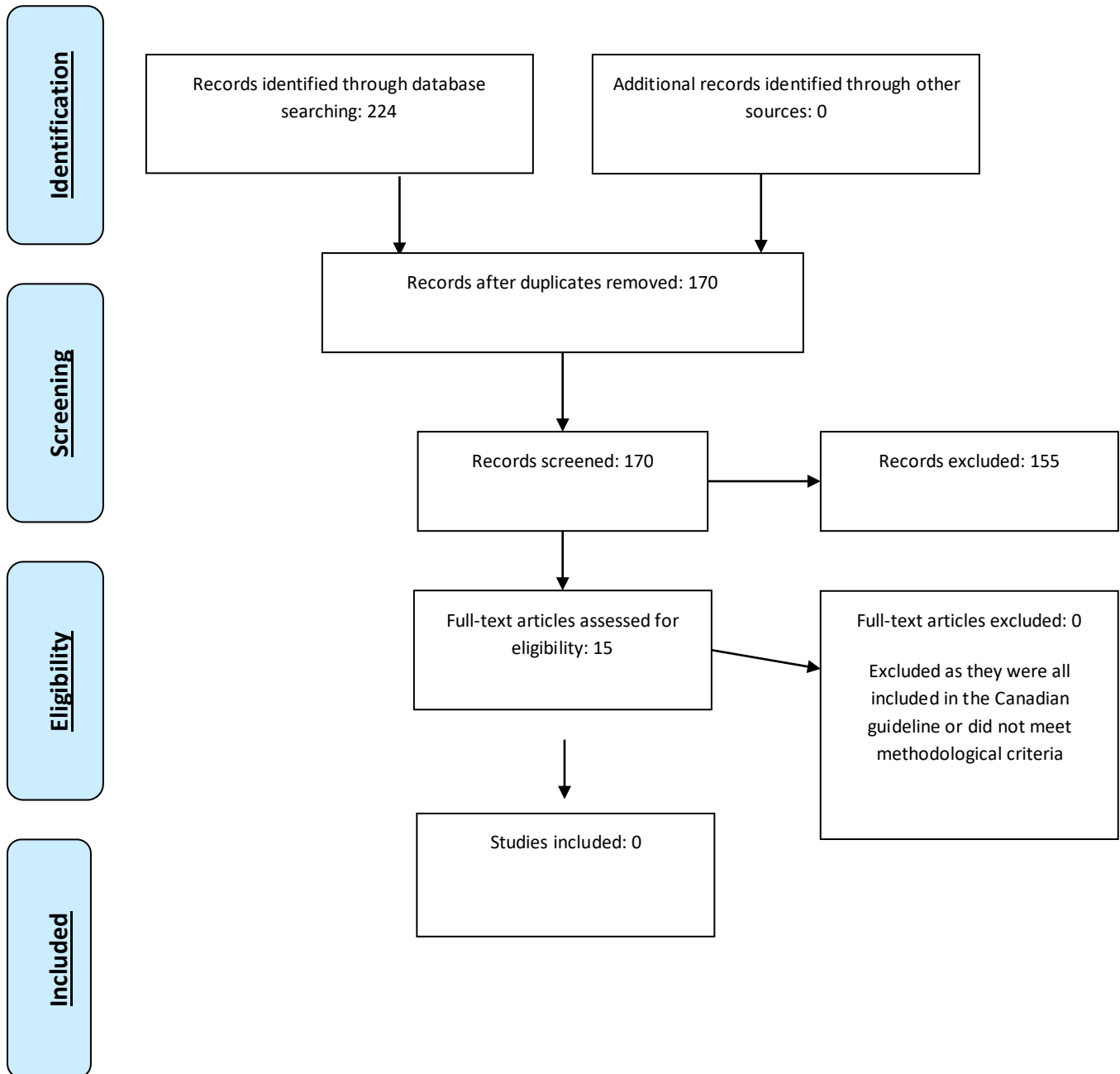
I alt 20 poster fordelt på: 4 Cochrane Reviews, 2 Other Reviews og 14 Trials.

Bilag 2: Flowcharts

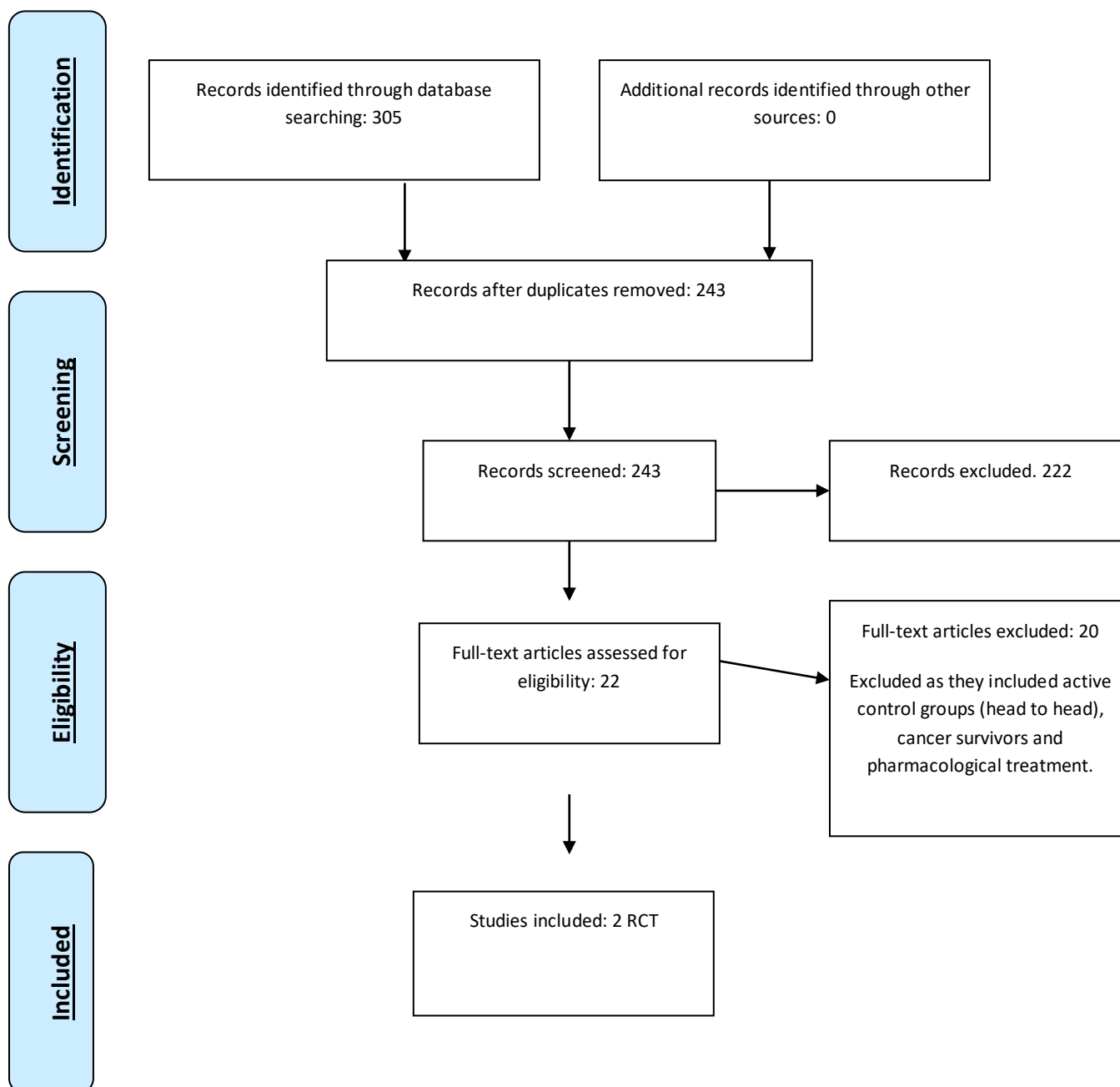
Flowchart over guidelines søgning



Flowchart over systematiske reviews søgning



Flowchart over primær søgning



Bilag 3: AGREE II vurdering af canadisk guideline

Se separat bilag

Bilag 4: Oversigt over kritisk vurdering af inkluderede studier (Risk of bias assessment)

Schuler 2016	Ligibel 2016	
⊖	⊖	Random sequence generation (selection bias)
⊖	⊖	Allocation concealment (selection bias)
⊖	⊖	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
		Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	Other bias

Green = Low risk of bias

Blank = Unclear risk of bias

Red = High risk of bias

Bilag 5: Evidenstabeller (GRADE profiler)

Question: Physical activity and exercise compared to kontrol group for cancer related fatigue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	physical activity and exercise	kontrol group	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Cancer-related fatigue (follow up: range 1 weeks to 6 months; assessed with: FACT, Piper Fatigue, POMS, Brief Fatigue Index, Linear Analog Scale, EORTC QOL-C30 (Better indicated by lower values))												
26	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	not serious ^c	not serious ^d	none	1060	913	-	SMD 0.24 SD lower (0.41 lower to 0.06 lower)	⊕⊕⊕ ○ MODERATE	Critical
Adverse events (worsening of fatigue, physical pain etc)												
							Few studies have reported on safety measures and adverse events. Most studies including adverse events have been on cancer survivors. Physical exercise are generally considered to be harmless intervention in regard to reducing CRF.				-	Critical

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference

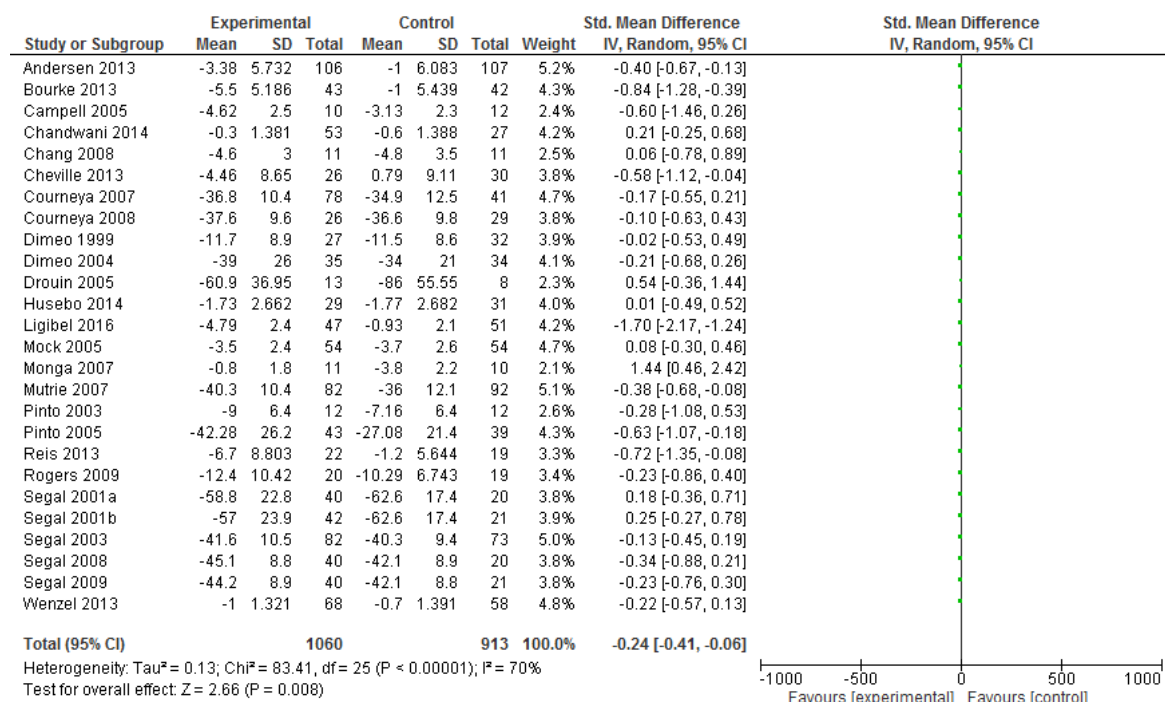
a. Across studies, there was a lack of certainty (unclear ratings) regarding sequence generation (34%), allocation concealment (34%) and blinding of outcome assessment (11%), and high risk of bias associated with incomplete outcome reporting (33%), blinding of outcome assessment (45%). Given that most of the information is from studies at moderate risk of bias, this body of evidence was downgraded for serious study limitations

b. The statistical heterogeneity is high [$P < 0.000001$; $I^2 = 70\%$] but the direction of the effect is consistent across most studies and the confidence intervals overlap. The statistical heterogeneity is most likely due to small versus large treatment effects observed across studies. This body of evidence was not downgraded for inconsistency.

c. There were no serious concerns regarding indirectness for this body of evidence and was not downgraded.

d. The sample size is adequate (1060 intervention arm, 913 control arm) and the pooled effect estimate is precise with a narrow confidence interval [SMD= 0.27 (-0.36, -0.18)]. This body of evidence was not downgraded for imprecision.

Bilag 6: Forest plot: Physical activity and exercise vs usual care. Outcome: cancer related fatigue.



Bilag 7: Algoritme for cancer-relateret fatigue

Se separat bilag