Neuropatiske smerter

–Farmakologiske, psykologiske og træningsinterventioner til kræftoverlevere

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

21. august 2025 (Tre nationale senfølgeforskningscentre, Dansk Center for Brystkræftsenfølger (DCCL), Center for Forskning i Senfølger efter Kræft i Bækkenbundsorganerne og Nationalt Center for Senfølger hos Kræftoverlevere (CASTLE) i fællesskab med DBCG og DCCG)

Administrativ godkendelse

22. august 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. august 2029

INDEKSERING

Kræft, senfølger, smerter

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Farmakologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter 2
Psykologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter 2
Træningsinterventioner til behandling af neuropatiske smerter 3
Recommendations (Quick Guide) 3
Pharmacological Interventions for the Treatment of Neuropathic Pain 3
Psychological Interventions for the Treatment of Neuropathic Pain 4
Exercise Interventions for the Treatment of Neuropathic Pain 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 7
Farmakologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter 7
Psykologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter 14
Træningsinterventioner til behandling af neuropatiske smerter 17
4. Referencer 26
5. Metode 30
6. Monitorering 34
7. Bilag 35
8. Om denne kliniske retningslinje 65

1. Anbefalinger (Quick guide)

Farmakologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

1. **Hos patienter med neuropatiske smerter uagtet ætiologi er gabapentin (1200-3600 mg/dag), pregabalin (150-600mg/dag), SNRI (duloxetin (60-120 mg/dag), venlafaxin (150-225 mg/dag)) og TCA(25-150 mg/dag) ligeværdige og skal anbefales som førstevalg (A)**

2. **Hos patienter med smertefuld kemoterapiinduceret neuropati anbefales duloxetin (A1)**

3. **Hos patienter med perifere neuropatiske smerter kan capsaicin- eller lidokainplaster eller capsaicincreme overvejes som anden linje behandling (B)**

4. **Hos patienter med perifere neuropatiske smerter kan botulinum toxin overvejes som tredje linje behandling (B)**

5. **Hos patienter med neuropatiske smerter bør opioider inklusiv tramadol ikke anvendes grundet bivirkningsprofilen. Evt. ordination bør således bero på specialistvurdering (A)**

6. **Cannabinoider skal ikke tilbydes som behandling til neuropatiske smerter (A)**

Psykologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

7. **Patienter, som er i eller har afsluttet behandling for kræft, kan tilbydes mindfulness-baseret intervention, baseret på kognitiv adfærdsterapi, for at reducere neuropatiske smerter (C)**

8. **Det er god klinisk praksis at patienter, som er i eller har afsluttet behandling for kræft, tilbydes psykoedukation (D)**

Træningsinterventioner til behandling af neuropatiske smerter

9. **Patienter som har afsluttet behandling for kræft bør tilbydes træning for at reducere neuropatiske smerter (B)**

10. **Patienter som har afsluttet behandling for kræft bør tilbydes træning for at reducere perifere neuropatiske symptomer (føleforstyrrelser og balanceproblemer) (B)**

Recommendations (Quick Guide)

Pharmacological Interventions for the Treatment of Neuropathic Pain

1. **For patients with neuropathic pain regardless of etiology, gabapentin (1200–3600 mg/day), pregabalin (150–600 mg/day), SNRIs such as duloxetine (60–120 mg/day) and venlafaxine (150–225 mg/day), and TCAs (25–150 mg/day) are considered equivalent and should be recommended as first-line treatments (A)**

2. **For patients with painful chemotherapy-induced neuropathy, duloxetine is recommended (A1)**

3. **For patients with peripheral neuropathic pain, capsaicin or lidocaine patches or capsaicin cream may be considered as second-line treatment (B)**

4. **For patients with peripheral neuropathic pain, botulinum toxin may be considered as a third-line treatment (B)**

5. **For patients with neuropathic pain, opioids including tramadol should not be used due to their side effect profile. Any prescription should be based on specialist assessment (A)**

6. **Cannabinoids should not be offered as treatment for neuropathic pain (A)**

Psychological Interventions for the Treatment of Neuropathic Pain

7. **Patients who are undergoing or have completed cancer treatment may be offered a mindfulness-based intervention, grounded in cognitive behavioral therapy, to reduce neuropathic pain (C)**

8. **It is good clinical practice that patients who are undergoing or have completed cancer treatment are offered psychoeducation (D)**

Exercise Interventions for the Treatment of Neuropathic Pain

9. **Patients who have completed cancer treatment should be offered exercise to reduce neuropathic pain (B)**

10. **Patients who have completed cancer treatment should be offered exercise to reduce peripheral neuropathic symptoms (e.g., sensory disturbances and balance problems) (B)**

2. Introduktion

Smerter er en af de mest prævalente senfølger efter kræftbehandling (1, 2). Smerte udgør en samlet oplevelse, som består af både psykologiske, biologiske og sociale komponenter(3). Smerter efter kræftbehandling er karakteriseret ved en genese, hvor kræftsygdommen i sig selv, kirurgiske indgreb, strålebehandling og systemisk behandling udgør faktorer for udviklingen af smerte(3). Særligt neuropatiske smerter udgør en udfordring hos kræftoverlevere(4). Der er stor variation i prævalensen af neuropatiske smerter, som afhænger af population samt ætiologi. Et review rapporterer at på tværs af kræftdiagnoser er prævalensen af neuropatiske smerter efter kemoterapi mellem 4-60%, mens prævalensen efter kræftoperation er 15-68%, og at prævalensen efter strålebehandling er 2-39%(7). Eksempler på dette er f.eks. at hver femte har neuropatiske smerter efter behandling med oxaliplatin 5 år efter behandling(8), mens hver tredje udvikler neuropatiske smerter efter brystbevarende operation (9) og hver tredje udvikler kroniske smerter med neuropatiske symptomer efter strålebehandling for hovedhalskræft{Epstein, 2009 #1025}. I brystkræftpopulation hvor smerter både kan forekomme efter operation, strålebehandling og systemisk behandling, rapporterer studier at op mod hver 5. kvinde oplever vedvarende smerter adskillige år efter endt kræftbehandling (5, 6). Flere studier viser at vedvarende neuropatiske smerter har negativ indflydelse på livskvaliteten (1, 8).

Neuropatiske smerter defineres ved smerter forårsaget af en skade eller sygdom, som afficerer det somatosensoriske nervesystem. Smerterne kan således skyldes beskadigelse af nervebanerne fra terminalerne på de perifere nociceptorer til de kortikale neuroner i hjernen(10). Neuropatiske smerter er karakteriseret ved flere typer føleforstyrrelser i det smertefulde område, og dermed tilstedeværelse af både negative symptomer (tab af følsans) samt positive symptomer som allodyni (smerter ved normalt ikke-smertefuldt stimulus) eller hyperalgesi (øget smerteoplevelse af smertefuldt stimulus)(10). Smerterne vil ofte blive beskrevet som eksempelvis stikkende, brændende eller jagende.

Neuropatiske smerter efter operation er velbeskrevet ved brystkræft, lungekræft og malignt melanom(11-13). Neuropatiske smerter efter strålebehandling er bedst beskrevet hos kræftoverlevere behandlet for hoved-halskræft (14). Ændringer i vævet forårsaget af strålebehandling med ødem og senere fibrosedannelse kan påvirke det sensoriske nervesystem og forårsage neuropatiske smerter samt forværre eksisterende smerter efter operation.

Kemoterapi der betragtes som neurotoksisk er f.eks. platiner, taxaner og vinkaalkaloider. Ved kemoterapi-induceret perifer neuropati (CIPN) er symptomerne typisk lokaliseret perifert, symmetrisk involverende under- og/eller overekstremiteterne i sok/handskeformet distribution. Symptomerne kan debutere umiddelbart i relation til behandlingen, men kan også være med forsinkelse. Neuropatiske smerter ved CIPN er også ledsaget af negative symptomer som nedsat følesans og påvirket proprioception(15).

Diagnosticering af neuropatiske smerter sker ved hjælp af et graderingssystem (10) og beror primært på anamnesen. Ud over smerter som giver anledning til mistanke om skade i nervesystemet samt smerter i et område der passer neuroanatomisk hertil, skal der være en sandsynlig udløsende årsag som f.eks. operation

eller behandling med neurotoksisk kemoterapi. Objektiv undersøgelse indebærer undersøgelse af sensibiliteten sammenholdt med et kontrolområde. Hvis der er føleforstyrrelser, er diagnosen sandsynlig. Sikker diagnose af neuropatiske smerter indebærer konfirmatoriske parakliniske test (f.eks. neurofysiologiske undersøgelser, hudbiosi (intraepidermal nervefiberdensitet) og blodprøver) samt at andre årsager til smerter er udelukket (10). En definitiv diagnose kan kun stilles ved hjælp af specialist, som oftest en neurolog, idet der er tale om omfattende undersøgelser, og dette kan være nødvendigt i særlige tilfælde og ved tvivl.

Der findes flere patientrapporterede (PRO) værktøjer udviklet til at detektere neuropati hos kræftpatienter, men mange af dem indeholder ingen eller kun få spørgsmål omhandlende neuropatiske smerter og de har ikke et cut-off. De eksisterende PRO, som kun er udviklet til kemoterapiinduceret neuropati, giver ingen viden om smerteintensitet, som kan være varierende, eller smerternes betydning for funktionsniveau eller livskvalitet (16). Da der ikke er validerede spørgeskemaer med grundig smerteanamnese til aktuelle patientgruppe anbefales at anvende smertedagbog til at følge symptomer og ændring under behandling. Smertedagbog kan indeholde angivelse af intensitet, døgnvariation, karakter af smerterne (f.eks. jagende, brændende), lokalisation herunder udstråling, og andre faktorer der kan have indflydelse på smerteoplevelsen (f.eks. frostvejr).

Formål

Formålet med disse retningslinjer er at give sundhedsprofessionelle klare, evidensbaserede anbefalinger til håndtering af kræftrelateret neuropatiske smerter hos kræftoverlevere, der har afsluttet deres primære kræftbehandling. Interventioner til håndtering af kræftrelateret neuropatiske smerter blev systematisk gennemgået, og anbefalingerne afspejler de tilgange, som bedst understøttes af den tilgængelige evidens.

Patientgruppe

De nærværende retningslinjer omhandler senfølger blandt kræftoverlevere, dvs. personer som har afsluttet den primære behandling for en kræftsygdom og som vurderes at være sygdomsfri, men anbefalingerne for trænings- og psykologiinterventioner baserer sig på litteratur, hvor nogle af patienterne er i gang med den primære behandling.

Vedr. kemoterapiinduceret perifer neuropati (CIPN) skelnes mellem smertefuld CIPN og ikke-smertefuld CIPN. I den farmakologiske og psykologiske del af retningslinjen beskrives interventioner til behandling af neuropatiske smerter, (dvs. mht. CIPN kun smertefuld CIPN). I træningsinterventionsgruppen inkluderes patienter med CIPN generelt (med eller uden smerte) idet neuropatiske smerter ledsages af andre sensibilitetsforstyrrelser herunder nedsat proprioception, som kan give balanceproblemer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje er primært tiltænkt at understøtte det kliniske arbejde og bidrage til udviklingen af den kliniske kvalitet i indsatsen over for kræftoverlevere med neuropatiske smerter. Den primære målgruppe er derfor **sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen,** på tværs af sektorer og specialer, og den kan anvendes både af fagpersoner i **primærsektoren, herunder** kommunale rehabiliteringsteams, sygeplejersker og terapeuter.

Herunder præsenteres farmakologiske, psykologiske og træningsinterventioner til behandling af neuropatiske smerter efter kræftbehandling (farmakologisk) samt under og efter behandling for kræft (psykologiske og træningsinterventioner). Der er ikke grundlag for et behandlingshierarki, og de farmakologiske, psykologiske og træningsmæssige interventioner anses som parallelle behandlingsmuligheder, som kan supplere hinanden.

3. Grundlag

Farmakologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

Guidelinen lægger sig op ad de nyligt publicerede internationale og nationale guidelines for behandling af neuropatiske smerter generelt(17, 18), men adskiller sig ved samtidig at inkludere litteratursøgning udelukkende på kræftoverlevere.

1. **Hos patienter med neuropatiske smerter uagtet ætiologi er gabapentin (1200-3600 mg/dag), pregabalin (150-600mg/dag), SNRI (duloxetin (60-120 mg/dag), venlafaxin (150-225 mg/dag)) og TCA(25-150 mg/dag) ligeværdige og skal anbefales som førstevalg (A)**

2. **Hos patienter med smertefuld kemoterapiinduceret neuropati anbefales duloxetin (A1)**

3. **Hos patienter med perifere neuropatiske smerter kan capsaicin- eller lidokainplaster eller capsaicincreme overvejes som anden linje behandling (B)**

4. **Hos patienter med perifere neuropatiske smerter kan botulinum toxin overvejes som tredje linje behandling (B)**

5. **Hos patienter med neuropatiske smerter bør opioider inklusiv tramadol ikke anvendes grundet bivirkningsprofilen. Evt. ordination bør således bero på specialistvurdering (A)**
6. **Cannabinoider skal ikke tilbydes som behandling til neuropatiske smerter (A)**

[1] evidensvurdering af studier udelukkende med kræftoverlevere med kemoterapi-inducerede neuropatiske smerter.

Oversigt over behandlingsmuligheder og dosis, samt forslag til overvejelser om præparatvalg

Præparat	**Dosis, antal doser/dag**	**Bemærkning mht. optrapning samt valg af præparat**
Førstevalg		
Gabapentin	1200-3600 mg/dag, fordelt på 3 doser	Dosis skal optrappes. Overvejes ved samtidig spasticitet
Pregabalin	150-600mg/dag, fordelt på 2 doser	Dosis skal optrappes. Overvejes ved generaliseret angst
Duloxetin	60-120 mg/dag, fordelt på 1 dosis	Dosis skal optrappes. Overvejes ved depression Overvejes ved kemoterapi-induceret smertefuld neuropati Kontrol af blodtryk
Venlafaxin	150-225 mg/dag, fordelt på 1-2 doser	Dosis skal optrappes. Overvejes ved depression EKG forud for opstart og efter 1-2 uger (kontraindiceret ved forlænget QT) Kontrol af blodtryk
TCA/amitryptilin	25-150 mg/dag, fordelt på 1-2 doser (alder >65 år max 75/dag)	Dosis skal optrappes. Opmærksom på sedative, kardielle og antikolinerge bivirkninger samt faldrisiko. EKG forud for opstart og efter 1-2 uger (kontraindiceret ved forlænget QT)

		Overvejes ved søvnproblemer
For perifere neuropatiske smerter: Andet valg		
Lidocain plaster 5 %	1-3 plastre på smertefuldt område, op til 12 timer pr dag	Få bivirkninger
Capsaicin plaster 8 %	1-4 plastre på smertefuldt område i 30-60 min, min. 60 dages interval	Få bivirkninger
Capsaicin creme, 0.075%	1-3 gange pr. dag på smertefulde område	Få bivirkninger
For perifere neuropatiske smerter: Tredje valg		
Botulinum toxin A	50-300 enheder injiceret subkutant i smertefuldt område hver 3. måned	Få bivirkninger
I særlige tilfælde		
Opioider	Individuel titrering	Mange bivirkninger, risiko for afhængighed

Litteratur og evidensgennemgang

Initialt udført søgning på reviews. Kun et systematisk review opfyldte søgekriterierne (19), da de andre reviews inkluderede patienter i aktiv behandling eller undersøgte lindring af symptomer på kemoterapiinduceret neuropati generelt. Ved søgning på primærstudier fandt vi sparsom litteratur hvorfor aktuelle anbefalinger også bygger på behandlingsguidelines for neuropatiske smerter uagtet ætiologi (17) samt relevante uddrag fra amerikanske (20, 21) og europæiske (22) guidelines for behandling af smerter (både neuropatiske og nociceptive smerter) hos kræftpatienter og kræftoverlevere.

Evidenstabel af inkluderede studier for farmakologiske interventioner findes som Bilag 2.

Ad anbefaling 1 og 2

Hos patienter med neuropatiske smerter uagtet ætiologi er gabapentin (1200-3600 mg/dag), pregabalin (150-600mg/dag), SNRI (duloxetin (60-120 mg/dag), venlafaxin (150-225 mg/dag)) og TCA(25-150 mg/dag) ligeværdige og skal anbefales som førstevalg. (A)

Hos patienter med smertefuld kemoterapiinduceret neuropati anbefales duloxetin. (A[1])

Neuropatiske smerter på baggrund af kræftbehandling hos kræftfri patienter

Et review og metaanalyse inkluderende studier med serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI, duloxetin), antiepileptika (gabapentin, levetiracetam, lamotrigin) og tricykliske antidepressiva (TCA, amitriptylin) på patienter der havde færdiggjort onkologisk behandling, (2 studier hvor > 50% har afsluttet behandling)

fandt positiv effekt af antiepileptika eller antidepressiva med et overordnet fald i smerteintensitet på 0.41 på en 10-punkts skala. Årsag til neuropatiske smerter var hovedsageligt kemoterapi (5 ud af 8 studier), men også studier med tumortryk samt postoperative smerter blev inkluderet. Effekten blev i klinisk kontekst betegnet som lille forbedring (19). Cirka halvdelen (51%) modtog samtidig anden smertestillende behandling, hvorfor konklusionen er at antidepressiva eller antiepileptika er virksomt i kombination med anden analgetika (19) [1a].

Guideline fra American Society of Clinical Oncology (ASCO) om forebyggelse og behandling af smertefuld og ikke smertefuld kemoterapiinduceret neuropati hos kræftoverlevere. Kræftoverlevere er ikke nærmere specificeret og man har inkluderet studier med patienter med metastatisk sygdom samt patienter i aktiv behandling. Jvf. det amerikanske "National Cancer Institute" er kræftoverlevere defineret som "et individ fra cancerdiagnosetidspunkt og hele livsforløbet efterfølgende" (23) [5]. Vedr. neuropatiske smerter er der inkluderet fire artikler, hvoraf et af studierne er med patienter i aktiv behandling. ASCO anbefaler duloxetin som førstevalg og kan ikke give anbefalinger vedr. gabapentin, pregabalin, TCA/amitryptilin grundet manglende studier (24) [5].

Guideline fra European Society For Medical Oncology (ESMO) om smerter generelt hos kræftpatienter (ikke kun kræftoverlevere) anbefaler på baggrund af fire artikler om neuropatiske smerter (heraf et review) gabapentin, pregabalin, duloxetin og tricykliske antidepressiva som førstevalg (22) [5].

Primærartikler om effekt på smertefuld CIPN af duloxetin udgøres af 2 studier, et randomiseret kontrolleret forsøg, N=231 (25) [1b] og et ublindet kohortestudie, N=100, hvor 37% stoppede grundet bivirkninger (21) [2b]. To studier med gabapentin, et RCT, N=115, hvor man ikke fandt nogen forskel ift. placebo (26) [1a], og et kohortestudie, N=75, hvor der sammenlignes mellem morfin +/- gabapentin, hvor gruppen med gabapentin har højere smertelindring (27) [2b]. To studier med pregabalin: et RCT, N=26, hvor man ikke fandt nogen forskel generelt ift. placebo, men i gruppen med oxaliplatin-induceret neuropati (N=18) fandt man en forskel til fordel for pregabalin (28) [1a] og et kohortestudie, ublindet, n=345, i primærsektor med effekt til fordel for pregabalin (29) [2b].

Neuropatiske smerter uagtet ætiologi

Der er taget udgangspunkt i de nyeste anbefalingerne fra The Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) of the International Association for the Study of Pain (IASP), fra maj 2025 (systematisk review og meta-analyse) (17) [1a]. I aktuelle retningslinje angives under alle delpunkter af "*Neuropatiske smerter uagtet ætiologi*" evidensgraderingen som opgivet i NeuPSIG guideline (GRADE evidensvurdering).

Antiepileptika (gabapentin, pregabalin):
Gabapentin + pregabalin og mirogabalin
72 RCTs, hovedparten pregabalin (45 studier) og gabapentin (22 studier). Number needed to treat (NNT) (56 studier): 8,9 (95%CI 7,4-11,1) og number needed to harm (NNH): 26,2 (20,4-36,5) (17) [1a]. Moderat kvalitet af evidens.

Antidepressiva:
SNRI (både duloxetin og venlafaxin):

19 RCTs (11 duloxetin). NNT (14 studier): 7,4 (5,6-10,9), NNH (17 studier): 13,9 (10,9-19,0). Moderat kvalitet af evidens. Ved venlafaxin da EKG forud for opstart grundet kontraindikation ved forlænget QT-interval (17) [1a].

TCA:
21 RCTs, primært amitryptilin, NNT (13 studier): 4,6 (3,2-7,7), NNH (21 studier): 17,1 (11,4-33,6). Moderat kvalitet af evidens. EKG forud for opstart, grundet kontraindikation ved forlænget QT-interval. Grundet sedative, kardielle og antikolinerge bivirkninger og faldrisiko, da maks. dosis på 75mg/dag hos patienter > 65 år. Omsættes via CYP2D6 (10% nedsat funktion hos den danske befolkning), risiko for overdosering (17) [1a].

Ved manglede effekt af TCA er det sandsynligt at der heller ikke er effekt af SNRI og tilsvarende at der ved manglende effekt af gabapentin i fuld dosis heller ikke forventes at være effekt af pregabalin(18).

Ad anbefaling 3

Hos patienter med perifere neuropatiske smerter kan capsaicin- eller lidokainplaster eller capsaicincreme overvejes som anden linje behandling. (B)

Ovenstående anbefaling understøttes af dels NeuPSIGs anbefalinger (17) og dansk behandlingsvejledning(18). Evidensniveau nedgraderes grundet lav GRADE vurdering.

Neuropatiske smerter på baggrund af kræft(behandling) hos kræftfri patienter
Et kohortestudie, N=18, smertefuld CIPN, bedring af smerte efter capsaicinplaster (30) [2b].
Ingen forskel ved lidokain, RCT, N=28, (31) [1b].
ASCO kan ikke give anbefaling grundet manglende studier (24) [5].
Er ikke nævnt i ESMO (22) [5].

Neuropatiske smerter uagtet ætiologi
Capsaicin 8% plaster
9 RCT, NNT: 13,2 (7,6-50,8), NNH (7 studier): 1129,2 (135,7-∞): Moderat kvalitet af evidens (17) [1a].

Capsaicin creme:
12 RCTs, NNT (7 studier) : 6,1 (3,1-∞), NNH (12 studier): 18,6 (10,6-77,1). Meget lav kvalitet af evidens (17) [1a].

Lidokain
4 RCTs, NNT (3 studier): 14,5 (7,8-108,2), NNH (4 studier): 178,0 (23,9-∞). Meget lav kvalitet af evidens (17) [1a].

Begge anbefales og kan være førstevalg til afgrænsede perifere neuropatiske smerter hos patienter hvor førstevalgspræparater ikke er tilrådelige grundet komorbiditet, interaktioner, erhverv hvor CNS-bivirkninger ønskes undgået(18) [5].

Ad anbefaling 4

Hos patienter med perifere neuropatiske smerter kan botulinum toxin overvejes som tredje linje behandling. (B)

Ovenstående anbefaling understøttes af dels NeuPSIGs anbefalinger (17) og dansk behandlingsvejledning(18). Evidensniveau nedgraderes grundet få studier og på baggrund af GRADE vurderingen.

Neuropatiske smerter på baggrund af kræft(behandling) hos kræftfri patienter
Ingen studier.
Ej nævnt i ESMO eller ASCO guideline.

Neuropatiske smerter uagtet ætiologi
9 RCTs. Kun ved patienter med perifer neuropatiske smerter. NNT (6 studier): 2,7 (1,8-5,1), NNH (8 studier): 216,3 823,5-∞). Moderat kvalitet af evidens (17) [1a].
Kan anbefales ved manglende effekt af lidokainplastre og hvor CNS-bivirkninger vil undgås (18) [5].
Er en specialist behandling.

Ad anbefaling 5

Hos patienter med neuropatiske smerter bør opioider inklusiv tramadol ikke anvendes grundet bivirkningsprofilen. Evt. ordination bør således bero på specialistvurdering. (A)

Neuropatiske smerter på baggrund af kræft(behandling) hos kræftfri patienter
Ingen studier.

ESMO-guideline angiver at opioider kan bruges og evt. i kombination med andre smertestillende, men henviser ikke til studier (22) [5].
Er ikke nævnt i ASCO-anbefaling.

Neuropatiske smerter uagtet ætiologi
18 RCTs (tramadol: 6, oxycodone: 6, morfin: 4, buprenorfin: 1, metadon: 1) NNT (11 studier): 5.2 (3,9-8,1), NNH (16 studier): 15,4 (10,8-24,0). Lav kvalitet af evidens (17) [1a].

Tramadol er en dual-action-agonist. Er derfor både opioidagonister, og hæmmer genoptagelsen af noradrenalin og serotonin i CNS. Ikke øget effekt ved doser over 400 mg/dag (32) [5].
Obs på at tramadol omdannes til aktivt stof af CYP2D5, som 10% af befolkningen omdanner langsomt. Yderligere opmærksomhed på at tramadol interagerer med antidepressiva (duloxetin, amitripylin) (32) [5].

Grundet bivirkningsprofilen med eksempelvis kognitive bivirkninger samt risiko for misbrug og afhængighed bør opioider inklusiv tramadol til behandling af neuropatiske smerte hos kræftoverlevere undgås.

Ad anbefaling 6

Cannabinoider skal ikke tilbydes som behandling til neuropatiske smerter. (A)

Neuropatiske smerter på baggrund af kræft(behandling) hos kræftfri patienter samt neuropatiske smerter uagtet ætiologi
Der mangler evidens. 2 ud af 9 RCT med oral spray (sativex) med positivt udkom. IASP kom i 2021 med statement om ikke at anbefale cannabis til behandling af smerter (33) [5].

ESMO kommer ikke med anbefaling, men angiver at der mangler studier (22) [5].
ASCO nævner et enkelt negativt RCT, anbefaler også på baggrund af bivirkninger at der ikke er interesse i denne behandling (24) [5].

NeuPSIG præsenterer i sin rekommandation en svag anbefaling imod brugen af cannabinoider, siden meta-analyser ikke har vist effektivitet (17) [1a].

Rationale

På baggrund af manglende litteratur på aktuelle patientgruppe er der anvendt generelle retningslinjer til farmakologisk behandling af neuropatiske smerter. Dette finder vi også relevant, da det er symptomerne på nerveskade der søges behandlet uagtet ætiologi. Et enkelt studie har vist at duloxetin er mest effektiv ved behandling af smertefuld CIPN hvorfor dette er taget med som en primær/enkeltstående anbefaling.

Bemærkninger og overvejelser

Valg af farmakologisk behandling bør foregå efter individuel afvejning af bivirkninger kontra effekt samt patientens overvejelser og præferencer, således at evt. opstart af behandling beror på et grundlag af fælles beslutningstagning.
Dette understreges også af den relativt høje number needed to treat (NNT) på 4,6-8,9 for førstevalgspræparaterne, altså det antal patienter der behandles for at 1 patient oplever 50% smertereduktion. I NeuPSIG guidelinen er NNT primært beregnet på 50% reduktion i smerteintensitet, men ved nogle studier også 30% reduktion fra baseline eller ”moderat smertelindring”(17). Modsvarende ligger number needed to harm, antal patienter der behandles for hver patient der oplever utålelige bivirkninger, defineret som ophør af behandling grundet bivirkninger i NeuPSIG guidelinen på 13,9-26,2 for førstevalgspræparaterne(17).

Valg af præparat foreslås at bero på udnyttelse af (bi)virkningsprofilen.
Der henvises til dansk guideline for neuropati generelt (18) [5] samt European Society for Medical Oncology (ESMO) rekommandationer fra 2018 (22) [5]. Forslag til behandlingsvalg er præsenteret i tabel 1.

Præparaterne anbefales at titreres op til maks. dosis eller til der forekommer uacceptable bivirkninger.
Der henvises til NeuPSIG og generel national behandlingsvejledning for neuropatiske smerter (17, 18) [5].

Kombination af forskellige præparater er en specialistopgave, men kan forsøges for at bedre effekten samt mindske bivirkninger grundet lavere doser.

Neuropatiske smerter på baggrund af kræft(behandling) hos kræftfri patienter
Guan et al. foreslår kombinationsbehandling for at mindske bivirkninger ved de høje doser samt at udnytte flere virkningsmåder. Angiver dog at der mangler studier til at underbygge dette (19) [1b].

Neuropatiske smerter uagtet ætiologi
Anbefalinger fra national behandlingsvejledning er at antidepressiva kan kombineres med gabapentin eller pregabalin. Gabapentin og pregabalin bør ikke kombineres (samme virkningsmekanisme).
TCA og SNRI bør som udgangspunkt aldrig kombineres grundet risiko for serotonergt syndrom. Tramadol kan kombineres med antidepressiva med forsigtighed (risiko for serotonergt syndrom) (18) [5].

Den nyligt publicerede NeuPSIG guideline kan ikke drage konklusioner på baggrund af aktuelle evidensgrundlag mht. kombinationsbehandling, men foreslår en pragmatisk holdning og opfordrer til kliniske vurderinger, f.eks. hvis kun halvt respons på første præparat da måske effekt af et yderligere præparat med anden virkningsmekanisme. De anbefaler yderligere studier (17) [1a].
I en ældre guideline fra 2015 foreslås at pregabalin/gabapentin kan kombineres med duloxetine/TCA hos patienter som ikke responderer på moderate doser ved monoterapi (34) [1a].

Psykologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

7. **Patienter, som er i eller har afsluttet behandling for kræft, kan tilbydes mindfulness-baseret intervention, baseret på kognitiv adfærdsterapi, for at reducere neuropatiske smerter (C)**
8. **Det er god klinisk praksis at patienter, som er i eller har afsluttet behandling for kræft, tilbydes psykoedukation (D)**

Litteratur og evidensgennemgang
Evidenstabel og kvalitetsvurdering af inkluderede studier for psykologiske interventioner findes som Bilag 3 og 5.

Ad anbefaling 7
Patienter, som er i eller har afsluttet behandling for kræft, kan tilbydes mindfulness-baseret terapi for at reducere neuropatiske smerter (C).

Evidensniveau
Vi fandt ingen guidelines eller systematiske reviews med særlig fokus på at reducere kræftrelaterede neuropatiske smerter. I alt 2 randomiserede kontrollerede studier (RCTs)(35, 36). Samlet set vurderes det at de to

RCT'er af moderat kvalitet. Årsagen til det moderate evidensniveau skyldes afvigelser i hvor høj grad deltagerne har modtaget en optimal dosis af interventionen og frafaldet i begge studier, som kan have påvirket konklusionerne. Selv-rapporterede outcomes i det ene studie, vurderes formelt som en begrænsning men er her en nødvendighed da smerte per definition er en subjektiv oplevelse.

Population

Begge RCT'er inkluderede voksne kvinder med brystkræft, som oplevede smerter (35) eller kroniske neuropatiske smerter (36). Begge rapporterede på neuropatiske smerter med henholdsvis N=129 (35) og N=98 (36) deltagere.

Intervention

Begge interventioner var baseret på kognitiv adfærdsterapi med udgangspunkt i henholdsvis gruppeleveret mindfulness-baseret stressreduktion og mindfulness-baseret kognitiv terapi (35, 36). Johannsens(35) intervention bestod af 8-ugers ugentlige sessioner af 2 timers varighed med 13-17 deltagere leveret af en mindfulness instruktør. Sessionerne targeterede smerte katastrofetænkning og omfattede meditation, yoga og kognitive øvelser, psykoedukation med fokus på nu og her smerte oplevelse samt opfordring til daglig 45 minutters hjemmeøvelser.

Shergills (36) intervention var 8 ugentlige sessioner af 2,5 timers varighed samt en heldags retreat med 8-12 deltagere. Hver session inkluderede mindfulness meditation, diskussion af deltagernes oplevelse af meditation samt anvendelse af meditation i dagligdagen. Desuden indgik diskussion af temaer som stress, smerte, holdninger og værdier. Intervention blev leveret af sundhedsprofessionelle (som f.eks. psykologer eller socialrådgivere) certificeret i mindfulness træning og minimum 5 års erfaring med dette.

Begge kontrolgrupper var passive venteliste-kontrolgrupper, som udfyldte spørgeskemaer og modtog interventionen efterfølgende (35, 36).

Outcomes

I Johannsen (35) blev effekten af interventionen på neuropatiske smerter målt med en sub-skala fra den patient-rapporterede Short-Form McGill Pain Questionanire 2 (SF-MPQ-2) som et ud af ni primære outcomes. Der blev endvidere rapporteret på en række andre smerte outcomes og psykologiske symptomer lige efter interventionens afslutning samt efter 3 og 6 måneder.

I Shergills(36) blev effekten af interventionen på neuropatiske smerter målt med Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) som et sekundært outcome. Der blev endvidere rapporteret på en række andre smerte outcomes og psykologiske symptomer to uger efter interventionens afslutning samt tre måneder efter randomisering.

Resultater

Johannsen rapporterede en statistisk signifikant effekt på neuropatiske smerter (d=0.24; P=0.036), som dog forsvandt, da der blev justeret for gentagne tests (35). Forfatterne konkluderede derfor, at effekten i de ujusterede analyser skal vurderes med forsigtighed (35).

Shergills fandt ikke en signifikant effekt på neuropatiske smerter (p=.083)(36). Forfatterne opfordrer til, at der bliver udført flere studier for at vurdere effekten på neuropatiske smerter.

Utilsigtede hændelser
Johannsen rapporterede ikke på utilsigtede hændelser(35), men Shergill rapporterede, at de ikke fandt nogen utilsigtede hændelser (35).

Ad anbefaling 8

Patienter, som er i eller har afsluttet behandling for kræft, bør tilbydes psykoedukation (D).

Vi har ikke identificeret nogen RCT'er, der alene belyser effekten af psykoedukation på neuropatiske smerter og anbefalingen er udelukkende baseret på konsensusvurdering i arbejdsgruppen.

Rationale

Der findes en del forskning der har belyst effekten af psykosociale interventioner i forhold til at mindske smerter i forbindelse med kræft og de har viste lovende resultater med medium effektstørrelser(37, 38). Men evidensen for brug af psykosociale interventioner til at mindske neuropatiske smerter er meget begrænsede. Vores systematiske litteratursøgning har ikke identificeret guidelines eller systematiske reviews. Vi har kun inkluderet to RCT'er, der belyser effekten af mindfulness-baseret terapi af moderat kvalitet, som forventes at kunne have påvirket konklusionerne. Med afsæt i denne evidens vurderes anbefalingerne til evidensniveau C.

Vi har kun identificeret interventioner, der belyser effekten af en specifik type af kognitiv adfærdsterapi, som har fokus på gruppe-baseret mindfulness terapi. Effekten af andre former for kognitiv adfærdsterapi og individuelt-baserede psykoterapeutiske tilgange specifikt i forhold til neuropatiske smerter er endnu ikke vurderet i RCT design. Endvidere har de to RCT'er kun fokuseret på brystkræftpatienter, og det vil være relevant også at afprøve denne type interventioner på andre kræftformer samt blandt mænd.

Konklusion:

Samlet set mangler der evidens i forhold til at afgøre om mindfulness-baseret terapi eller psykoedukation har en positiv effekt på neuropatiske smerter hos kræftpatienter. Der ses ikke nogen bivirkninger, men der mangler ligeledes evidens for dette. Derfor anbefaler vi, at patienter, som er i eller har afsluttet behandling for kræft, kan tilbydes disse intervention mhp. at reducere neuropatiske smerter.

Da der kun foreligger to RCT'er af moderat kvalitet, hvor ingen af dem viser entydige effekter på neuropatiske smerter vurderes anbefalingerne med evidensstyrke C. Alligevel vælges det, at anbefalingerne formuleres med "kan", da interventionerne potentielt kan have gavnlig effekt på neuropatiske smerter, som dog endnu ikke er blevet afdækket i de få studier.

Bemærkninger og overvejelser

Deltagelse i mindfulness-baseret intervention, baseret på kognitiv adfærdsterapi, kan være relevant særligt for patienter, som har kroniske neuropatiske smerter, og som er motiverede for at afsætte den nødvendige tid, da det er en relativt tidskrævende intervention, med 45 min. daglig hjemmetræning.

Vi er i tvivl om, hvorvidt der findes etablerede tilbud rettet til kræftpatienter med neuropatiske smerter, men deltagelse i generel mindfulness-baseret intervention kan være relevant til denne gruppe.

Der er ikke noget, der tyder på, at mindfulness-baseret intervention baseret på kognitiv adfærdsterapi i sig selv er skadelig for patienten, men der kan være andre omkostninger for patienter, da det er en tidskrævende intervention med hjemmeøvelser og ugentlige gruppesessioner. Endvidere skal patienten selv forvente at dække omkostningerne til deltagelse samt til transport.

Træningsinterventioner til behandling af neuropatiske smerter

9. **Patienter som har afsluttet behandling for kræft bør tilbydes træning for at reducere neuropatiske smerter (B)**
10. **Patienter som har afsluttet behandling for kræft bør tilbydes træning for at reducere perifere neuropatiske symptomer (føleforstyrrelser og balanceproblemer) (B)**

Litteratur- og evidensgennemgang

Ad anbefaling 9

Patienter som har afsluttet behandling for kræft bør tilbydes træning for at reducere neuropatiske smerter (B).

Evidensniveau

I alt 9 systematiske reviews blev inkluderet. Størstedelen af de systematiske reviews inkluderede udelukkende randomiserede kontrollerede studier (RCTs)(39-44), mens tre reviews (45-47) også inkluderer andre studietyper, såsom observationsstudier, pilotstudier, og quasi-eksperimentelle studier. Samlet set varierer kvaliteten af de systematiske reviews fra kritisk lav til moderat kvalitet. Årsagen til den lave kvalitetsvurdering er overvejende grundet manglende a priori protokoller, fravær af meta-analyser og manglende lister over ekskluderede studier. Seks reviews blev vurderet til at have kritisk lav kvalitet (39, 40)I(41, 42, 46, 47), mens Plinsinga et al. 2023 (44) blev vurderet til at have lav kvalitet, og Wang et al. 2022 (43)opnåede en moderat kvalitetsvurdering.

Evidenstabel og kvalitetsvurdering af inkluderede studier for træningsinterventioner findes som Bilag 4 og 6

Population

Alle 9 reviews inkluderede voksne patienter med forskellige kræftsygdomme. Otte reviews rapporterede på effekten af træningsinterventioner på neuropatiske smerter blandt kræftpatienter (antal patienter pr review; min

216; max 1047) (39-43, 45-47), mens ét review rapporterede effekten på cancer-relateret smerte (n=5877) (44).

Intervention
Ét review inkluderer studier, der leverer træning før eller under kemoterapi(40), og seks reviews inkluderer interventioner, som er leveret under eller efter kemoterapi(39, 42-44, 46, 47), mens de resterende to reviews ikke specificerer, hvornår træningsinterventionerne er leveret (41, 45). Kombineret styrke- og konditionstræning var den mest undersøgte interventionsform og blev analyseret i flere reviews (39-47). Mange af disse reviews inkluderede også balanceøvelser som en del af træningsprogrammet (39-41, 43, 45, 47)(1–3,5,7,9). Ud over styrke- og konditionstræning anvendte flere studier mere specialiserede træningsformer. Udholdenhedstræning og sensorimotorisk træning var ofte integreret i multimodale træningsprogrammer (39, 45-47). Helkrops-vibrationstræning blev brugt i nogle studier som en supplerende intervention (39, 45, 46), mens nerveglidningsøvelser blev undersøgt som en specifik komponent i enkelte interventioner (39, 40, 42). Gangtræning blev evalueret i Tanay et al. (47), og yoga indgik som en intervention i Nakagawa et al. og Plinsinga et al. (41, 44).

Varigheden af træningsinterventionerne varierede mellem 2 uger og 36 uger på tværs af studierne. Frekvensen af træningssessionerne varierede fra 2 til 7 gange om ugen, og sessionerne varede fra 10 til 120 minutter afhængig af træningsform og intensitet. De fleste studier anvendte en kombination af superviseret træning og hjemmebaseret træning. Kontrolgrupperne modtog typisk "vanlig behandling" eller standardbehandling uden aktiv træningsintervention.

Outcomes
Effekten af træningsinterventionerne blev vurderet på kemoterapi-induceret neuropatiske smerter i otte reviews (39-43, 45-47) eller cancer-relateret smerte i et review (44) med en række patient-rapporterede outcomes. (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-CIPN20 (EORTC QLQ-CIPN20), EORTC QLQ-CIPN15, symptom oplevelse og betydning, CIPN Assessment Tool (CIPNAT), Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), selvrapporteret LANSS (S-LANSS), Functional Assessment of Cancer Therapy-Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT GOG-Ntx), Pain-DETECT fra the German Research Network on Neuropathic Pain, Numerical Rating Scale og Michigan Diabetic Neuropathy Score).

Resultater
De fleste systematiske reviews viste signifikante forbedringer i neuropatiske smerter, især i studier, der kombinerede styrketræning, balancetræning og konditionstræning. Følgende estimater baseres sig på meta-analyser. Guo et al. (39) rapporterede en stor effektstørrelse på MD = −4,93 (95% CI = −5,60 til −4,26, I^2 = 0%, p < 0,001), hvilket indikerer en markant reduktion i smerteintensitet blandt patienter med kemoterapi-induceret perifer neuropati (CIPN) målt med S-LANSS. Plinsinga et al. (44) fandt ligeledes en moderat effektstørrelse på SMD = −0,45 (95% CI = −0,62 til −0,28, p < 0.001) for reduktion af smerter efter træningsinterventioner. Nakagawa et al. (41) rapporterede en tendens til smertereduktion med en SMD på 0,84 (95% CI = −0.11 til 1.80), baseret på 3 RCTer med i alt 264 patienter, men resultaterne var ikke statistisk signifikante. Reviewet fokuserede dog hovedsageligt på funktionelle forbedringer frem for smertereduktion. Wang et al. (43) fandt

lovende resultater med træningsinterventioner, men rapporterede ikke præcise effektstørrelser for smerte på grund af metodologiske begrænsninger. Forfatterne af reviewet konkluderede derfor, at der er behov for flere studier af høj kvalitet for at bekræfte effekten.

Andre reviews rapporterede også forbedringer i smerte, omend ikke alle inkluderede præcise effektstørrelser. D'Souza et al. (45) fremhævede, at fysisk træning og fysioterapi kunne bidrage til beskedne til moderate forbedringer af CIPN-smerter. På samme måde rapporterede Lopez-Garzon et al.(40), at træning under kemoterapi muligvis kan reducere smerter, men der blev ikke fundet signifikante resultater for smertereduktion i alle medtagne studier.

Seth et al. (42) undersøgte effekten af fysioterapi og træningsinterventioner, og fandt en signifikant effekt på smertereduktion. Tamburin et al.(46) og Tanay et al. (47) fandt, at nogle træningsinterventioner kunne forbedre neuropatiske smerter, men resultaterne var inkonsistente, og der blev ikke udført en samlet meta-analyse for smerte.

Utilsigtede hændelser
Fem reviews rapporterer på utilsigtede hændelser (40, 43-47), hvoraf ingen finder alvorlige utilsigtede hændelser relateret til interventionen blandt de inkluderede studier. To reviews noterer sig at utilsigtede hændelser er sparsomt dokumenteret i studierne (45, 46), mens ét enkelt review ikke omtaler utilsigtede hændelser(39).

Ad anbefaling 10

Patienter som har afsluttet behandling for kræft bør tilbydes træning for at reducere perifre neuropatiske symptomer (føleforstyrrelser og balanceproblemer) (B).

Evidensniveau

I alt blev 12 reviews inkluderet, hvoraf de fleste er baseret på randomiserede kontrollerede studier (RCTs) (39, 40, 42, 43, 48-50), mens de resterende reviews også inkluderer andre studietyper såsom observationsstudier og pilotprojekter (46, 47, 51-53). Evidensniveauet varierer fra kritisk lav til høj, hvor de fleste studier vurderes som kritisk lave på grund af manglende a priori protokoller, fravær af meta-analyser og manglende lister over ekskluderede studier. Syv reviews havde kritisk lav kvalitet (40, 42, 46, 47, 50-52), mens to reviews vurderes at have lav kvalitet (49, 53), ét review havde moderat kvalitet (43), mens Brownson-Smith et al. opnåede en høj kvalitetsvurdering(48).

Population

Tolv reviews rapporterede på effekten af træningsinterventioner på neuropatiske symptomer (antal patienter pr review; min 181; max 1047) (39, 40, 42, 43, 46-53). Ti reviews inkluderede voksne patienter med forskellige kræftsygdomme (39, 40, 42, 43, 46, 47, 50-53), ét review inkluderede udelukkende patienter med brystkræft

(48), mens ét review udelukkende inkluderede patienter med enten avanceret kræft (lunge eller gastrointestinal kræft) eller hæmatologisk kræft (49).

Intervention

Ét review inkluderer studier, der leverer træning før eller under kemoterapi (40), mens de resterende elleve reviews inkluderer interventioner, som er leveret under eller efter kemoterapi (39, 42, 43, 46-53)(1,4,5,8–15). Kombineret styrketræning og udholdenhedstræning var de mest anvendte interventioner (39, 40, 42, 43, 46, 48, 49, 52, 53)(1,2,4,5,8,10,11,14,15). Mange af disse reviews inkluderede også balanceøvelser (39, 40, 43, 46, 52).

Udover styrke- og udholdenhedstræning anvendte flere studier specialiserede træningsformer. Sensorimotorisk træning og udholdenhedstræning blev ofte integreret i multimodale træningsprogrammer (46, 47, 50, 51). Helkrops-vibrationstræning blev brugt i flere reviews (46, 48, 50), og nerve-glidningsøvelser blev undersøgt som en specifik komponent i træningsprogrammer (48, 52, 53). Gangtræning blev evalueret i Tanay et al.(47), mens yoga blev undersøgt i Lopez-Garzon et al. (40).

Ligesom ved anbefaling 9 varierede træningsinterventionernes længde mellem 2 og 36 uger med træning 2 til 7 gange om ugen af 10 til 120 minutter varighed. De fleste studier anvendte en kombination af superviseret træning og hjemmebaseret træning. Kontrolgrupperne modtog typisk "vanlig behandling" eller standardbehandling uden aktiv træningsintervention.

Outcomes

Effekten af træningsinterventionerne blev vurderet på neuropatiske symptomer med følgende undersøgelser eller patient-rapporterede outcomes:

Føleforstyrrelser, temperatur samt motoriske funktioner blev målt med patient-rapporterede outcomes som EORTC QLQ-CIPN20 eller Numerical Rating Scale samt enkelte fysiske undersøgelser (reflekstest af Achilles og patella senerne, peripheral deep sensitivity).

Balance blev målt med GGT-Reha static 1, GGT-Reha dynamic, GGT-Reha static 2, total GGT-Reha (GGT-Reha: the German word for balance test “Gleichgewichtstest”), sway area, Fullerton Advanced Balance Scale (FAB), postural stability/postural control (center of pressure (COP)), Balance (on static surface, on dynamic surface), Balance (feet close — eyes open, semi tandem — eyes open, feet close — eyes closed), Balance (semi-tandem stance with eyes open (STEO) sway path, semi-tandem stance with eyes closed (STEC) sway path, monopedal stance with eyes opened (MSEO) sway path, MSEO duration, MSEO unstable duration), Fear of falling (Falls Efficacy Scale).

Resultater

De 12 reviews viste generelt signifikante forbedringer i neuropatiske symptomer og balance, særligt i studier, der anvendte træningsinterventioner som balancetræning, styrketræning, aerob træning og sensorimotorisk træning. Effektstørrelserne varierede mellem moderat og stor afhængig af interventionen.

I Brownson-Smith et al. (48) blev der observeret en moderat reduktion i neuropatiske symptomer blandt kvinder med brystkræft med en effektstørrelse på SMD −0.71 (95% CI −1.24 til −0.17, p = 0.012). Crichton et al. (49) fandt, at fysisk træning signifikant reducerede sværhedsgraden af kemoterapi-induceret perifer neuropati (CIPN) med en effektstørrelse på SMD -0,89 (95% CI = -1,37 til -0,41 p = 0,0003, I^2 = 0%). Duregon et al. (51) fandt store forbedringer i balance, især hofte- og ankelstabilitet (p = 0.010 og p = 0.011). Træningens effekt på balance målt med "medio-lateral sway i semi-tandem stance" blev også signifikant forbedret (p = 0.035). I reviewet af Guo et al. (39) blev der observeret en markant forbedring i balancepræstation efter træningsinterventioner med en SMD på 1,05 (95% CI = 0,62 til 1,48, I^2 = 0%, p < 0,001), men der fandtes ingen signifikant forskel i CIPN-symptomer. Huang et al. (53) rapporterede signifikante forbedringer i neuropatiske symptomer med en effektstørrelse på SMD −0.62 (95% CI −0.99 til −0.24, p = 0.001) og forbedringer i balance med en effektstørrelse på 0.88 (p < 0.001). Lin et al. (52) viste, at træningsinterventioner signifikant forbedrede CIPN-symptomer (SMD: 0,53 95% CI = 0,23 til 0,83; Z = 3,45; P < 0,001). Lopez-Garzon et al. (40) viste markante forbedringer i balance med reduktioner i sway area (p < 0.001) og sway path (p = 0.039), hvilket peger på forbedret postural kontrol. Ligeledes rapporterede Seth et al. (42) og Streckmann et al. (50), at sensorimotorisk træning kan forbedre balance og reducere CIPN-symptomer. Tamburin et al.(46) viste reduktioner i CIPN-symptomer. Tanay et al.(47) rapporterede reduktion af neuropatiske smerter, selvom resultaterne var varierende i nogle studier. Wang et al. (43) viste også signifikante forbedringer i CIPN-symptomer og balance. Samlet set indikerer disse studier, at træningsinterventioner har en positiv effekt på både neuropatiske symptomer og balance hos patienter med kemoterapi-induceret perifer neuropati.

Utilsigtede hændelser

Syv reviews rapporterer på utilsigtede hændelser (40-43, 47-50), hvoraf ingen finder alvorlige utilsigtede hændelser relateret til interventionen blandt de inkluderede studier. To reviews noterer sig, at utilsigtede hændelser er sparsomt dokumenteret i studierne (45, 46), mens tre reviews ikke omtaler utilsigtede hændelser (39, 51, 52).

Rationale

Vores systematiske litteratursøgning har afdækket tilstrækkelig mængde litteratur til, at vi kan basere vores anbefalinger på systematiske reviews, som i flere tilfælde er indeholdende meta-analyser. Vi har inkluderet 9 reviews til anbefaling 9 og 12 reviews til anbefaling 10. Med afsæt i denne evidens vurderes anbefalingerne til evidensniveau B.

Størstedelen af de systematiske reviews er baseret på randomiserede kontrollerede studier, men der er også andre studiedesigns, som er inkluderet. Alle de inkluderede reviews er relativt nye, idet de er publiceret i perioden fra 2018 til 2024. Systematiske reviews som design ligger højt i evidenshierarkiet, men dette kan dog ikke

stå alene, da kvaliteten af de enkelte reviews er væsentlige for fastlæggelse af anbefalingernes styrke. Kvaliteten af de inkluderede reviews er vurderet ved AMSTAR tjeklisten (Bilag 6). Her fandt vi variation i kvaliteten, med størstedelen i den lave ende. Ét af de inkluderede reviews er dog vurderet til at have høj kvalitet(48).

Hvad angår effekten på neuropatiske smerter (anbefaling 9) viste størstedelen af de inkluderede reviews signifikante forbedringer, og resultaterne fra meta-analyserne indikerede moderat til markant reduktion i smerte. Nogle reviews havde dog også enkelte inkonsistente fund, med enkelte studier der rapporterede signifikante smertereduktioner, mens andre ikke fandt statistisk signifikante forskelle.
Hvad angår effekten på neuropatiske symptomer (anbefaling 10), viste alle de inkluderede reviews signifikante forbedringer i neuropatiske symptomer og balance, også her med moderat til stor effekt i meta-analyserne. Der blev også fundet positiv effekt af træning i det eneste review af høj kvalitet(48).

I størstedelen af de inkluderede reviews bestod interventionen af kombineret styrke- og udholdenhedstræning, både mhp. at forbedre neuropatiske smerter og neuropatiske symptomer (føleforstyrrelser og balanceproblemer). I nogle tilfælde indgik også mere specialiserede træningsformer. Det var især i studier, hvor de forskellige træningsformer blev kombineret, at der blev fundet en effekt. Derfor anbefales det, at træningsformen kombinerer forskellige træningsmodaliteter (sensorimotorisk-, styrke-, udholdenhed- og balancetræning) ligesom træningen kan være hjemmebaseret eller superviseret.

Hvad angår timing, blev træningsinterventionen i langt de fleste studier leveret under eller efter kemoterapi, med undtagelse af ét review, hvor interventionerne blev leveret før eller under kemoterapi. Derfor har vi ikke fastlagt en anbefaling om, hvornår træning anbefales til reduktion af neuropatiske smerter eller symptomer, ej heller om interventionernes forebyggende effekt. Der er ligeledes stor variation i varighed og hyppighed af interventionen, hvorfor vi ikke har inkluderet anbefalinger for dette.

Alle inkluderede reviews omfatter voksne patienter, samt blandede kræftpopulationer, med undtagelse af ét review, der kun omfatter brystkræftpatienter (48). Det er det samme review, som også er vurderet med høj kvalitet. Anbefalingerne gælder således voksne kræftpatienter, og dækker dermed ikke patienter under 18 år, og der kan ikke gives specifikke anbefalinger for enkelte kræfttyper.

Nogle af de inkluderede reviews har omtalt utilsigtede hændelser ved træningsinterventioner, hvoraf de fleste ikke finder alvorlige risici. Ét enkelt review har rapporteret fund af bivirkninger (diarré, ødem og lymfødem) ved interventionen i ét af de inkluderede studier (42). På baggrund af dette vurderes det, at der ikke er nogle væsentlige bivirkninger, og at træning vurderes at være en sikker intervention.

Konklusion:

Samlet set understøtter evidensen, at træningsinterventioner har en positiv effekt på både neuropatiske smerter, symptomer og balanceproblemer hos patienter med kemoterapi-induceret perifer neuropati. Samtidig ses der ikke væsentlige bivirkninger, og træning er generelt set en tilgængelig intervention. Derfor anbefaler vi, at patienter som er i eller har afsluttet behandling for kræft bør anbefales træning for at reducere neuropatiske smerter, føleforstyrrelser og balanceproblemer.

Anbefalingerne understøttes af en større mængde relativt ny litteratur, men da den samlede kvalitet af de systematiske reviews er varierende og generelt i den lave ende, kommer anbefalingerne med evidensstyrke B. Alligevel vælges det at anbefalingerne formuleres med "bør", da træningsintentionerne generelt har lav bivirkningsgrad og samtidig har demonstreret gavnlige effekter på en lang række andre outcomes end neuropatiske smerter herunder livskvalitet og fysisk funktion.

Bemærkninger og overvejelser

Det anbefales, at den enkelte patient oplæres i at monitorere træningen ved hjælp af f.eks. BORG skala(54) eller træningsskemaer med henblik på at opnå den ønskede træningseffekt, og undgå overbelastningsskader eller utilsigtede hændelser.

Træningen kan med fordel varetages i grupper, da det kan medvirke til at fjerne fokus fra smerten, og træning med andre som har neuropatiske smerter vil ofte betyde en følelse af normalitet. Ligeledes kan træningen med fordel tilrettelægges med fokus på mulighed for udvikling af anerkendelse og opbakning blandt deltagere, samt oplevelse af mestring. Varigheden af et træningsprogram kan med fordel være mindst 12 uger med 2-3 ugentlige træningspas af en times varighed.

En del tyder på, at en træningsintervention ikke i sig selv er skadelig for patienten, men der kan indgå andre overvejelser for patientens 'omkostninger' ved at opstarte og indgå i en træningsintervention. Interventionen kræver en indsats fra patienten, enten i form af selv at initiere det (hjemmetræning) eller at transportere sig til sygehus/træningsfaciliteter. Selv om ydelser i det danske sundhedsvæsen er gratis, kan der også være økonomiske udgifter forbundet med deltagelse, såsom transport, udstyr mm.

Der anbefales samme overvejelser af træning til patienter med smertefuld neuropati, som ved andre patientgrupper, nemlig at valg af træningsform og dosering bør være styret af patientens individuelle mål, og tilpasset den enkeltes erfaring, præferencer, fysisk kapacitet og evt. særlige hensyn. Til patienter med markant nedsat balance kan konditionstræning, for eksempel, med fordel udføres siddende på ergometercykel, romaskine eller anden tilsvarende stationær kredsløbstræning. Til patienter med lav bivirknings- og/eller symptombryde er det patientens præference, evt. i samråd med f.eks. fysioterapeut, som dikterer hvilken type konditionstræning der vælges. Ligeledes kan der knytte sig særlige overvejelser til styrketræning, som kan udføres på forskellig vis. For eksempel er det nemmere at dosere intensiteten af styrketræningen i maskiner. Samtidig kan det give en større sikkerhed for patienten, da kropssegmenter som regel er understøttede og derved bliver ukontrollerede bevægelser forhindret. Derimod er det sværere at dosere intensiteten af styrketræning med funktionel træning (f.eks. med egen kropsvægt eller frie vægte). Det skal dog påpeges at funktionel træning stiller større krav til f.eks. postural balance og muskelkoordination, som derved kan bidrage med andre gevinster (f.eks. forbedret balance). For de fleste patienter kan progression af træning ske som anbefalet til den generelle befolkning. For særligt utrænede patienter, eller patienter med specielle hensyn, kan træningsprogression muligvis være langsommere eller mere gradvis.

Behandling af neuropatiske smerter set fra et patientperspektiv

Arbejdsgruppen til denne retningslinje består ud over fagpersoner også af en patientrepræsentant fra Senfølgerforeningen, som har forfattet følgende:

Neuropatiske smerter er for mange kræftoverlevere meget invaliderende, og patienterne går alt for lang tid med deres senfølger, som kan forværres over tid. Kendetegnende er også, at kræftoverleverne med neuropatiske smerter ikke ved, hvor de skal gå hen for at få hjælp til deres senfølger(55, 56)

Kræftoverlevere med neuropatiske smerter har ofte et kompliceret symptombillede, hvor de ofte har svært ved at beskrive deres symptomer og konsekvenserne af dem til de sundhedsprofessionelle. Samtidig føler de sig ikke hørt og taget alvorligt. Flere har en forventning om at vende tilbage til livet før kræftsygdommen, men med kroniske smerter er dette ikke muligt(57). Det er svært for patienterne at forstå sammenhængen mellem deres neuropatiske smerter og deres ofte dårlige balance, muskelsvaghed, faldtendens, fatique, kognitive dysfunktioner og eller andre senfølger.

Denne kliniske retningslinje om behandling af neuropatiske smerter hos kræftoverlevere betyder forhåbentlig, at patienterne lettere kan få anerkendt deres smerter som en senfølge og hurtigere kan komme i behandling for deres neuropatiske smerter og samtidig sikres en bedre sundhedsfaglig opfølgning af behandlingen.

Kræftoverleverne har et stort ønske om en individualiseret tilgang til behandling(58).

Kræftoverlevere med neuropatiske smerter efterspørger i høj grad non-farmakologiske behandlinger såvel som farmakologisk behandling(59). Kræftoverlevere, som er i medicinsk behandling for deres belastede neuropatiske smerter, giver ofte udtryk for, at de ikke kan tåle behandlingen på grund mange bivirkninger. Det har den negative konsekvens, at mange af disse patienter ikke længere ønsker at fortsætte den medicinske behandling. Det er derfor glædeligt, at der nu foreligger en anbefaling om kombination af forskellige præparater, som kan være med til at bedre effekten samt mindske bivirkninger grundet lavere dosis. I de farmakologiske anbefalinger tages der også hensyn til evt. andre senfølger, idet den ordinerende læge ved valg af farmakologisk behandling anbefales at tage hensyn til eventuelle samtidige senfølger som f.eks. søvnproblemer og angst og vælge præparat baseret på dette i håb om effekt på flere synkrone senfølger. Det er også glædeligt at retningslinjen indeholder anbefalinger om topikale behandlinger.

Patienterne giver ofte udtryk for, at de ikke bliver tilbudt træning for deres neuropatiske smerter og at der på landsplan ikke foreligger fælles retningslinjer for træningsinterventioner for de kræftrelaterede neuropatiske smerter.

Ud fra patienternes præferencer er det meget værdifuldt, at træningen anbefales for patienter, som er i eller har afsluttet behandling for kræft. Anbefalingerne er med til at sikre, at patienterne får de rette individualiserede interventioner i tæt samarbejde med den behandlende fysioterapeut, hvor patienternes behov, funktionsniveau og patienternes mestringsevne skal danne baggrund for træningsinterventioner for neuropatiske smerter.

Det er patienternes erfaringer, at det som regel er fysioterapeuter, som er specialiserede inden for kræftrelaterede neuropatiske smerter, som viser sig at have mest viden om, hvordan patienternes neuropatiske smerter og relaterede fysiske problemstillinger bedst behandles.

Patienter med neuropatiske smerter, har ofte en senfølgebyrde bestående af flere senfølger på en gang. Ud over smerter kan det f.eks. være kræftrelateret træthed, hukommelsesvanskeligheder, som kan bevirke psykologiske distress-symptomer. Patienterne giver udtryk for, at de ikke får hjælp til at håndtere disse senfølger(55). Manglende hjælp til håndtering kan medføre nedsat livskvalitet, som giver begrænsninger i patienternes sociale aktiviteter og begrænsninger i patienternes mestring af psykologisk distress og katastrofetænkning. Det er derfor glædeligt at anbefalingen inkluderer mindfulness-baseret intervention, baseret på kognitiv adfærdsterapi.

4. Referencer

1. Hollen, P.J., P. Msaouel, and R.J. Gralla, *Determining issues of importance for the evaluation of quality of life and patient-reported outcomes in breast cancer: results of a survey of 1072 patients.* Breast Cancer Res Treat, 2015. 151(3): p. 679-86.
2. Sundhedsstyrelsen, *Vidensopsamling på senfølger efter kræft hos voksne.* 2017. 1.2.
3. Schreiber, K.L., et al., *Predicting, preventing and managing persistent pain after breast cancer surgery: the importance of psychosocial factors.* Pain Manag, 2014. 4(6): p. 445-59.
4. Bennett, M.I., et al., *Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review.* Pain, 2012. 153(2): p. 359-365.
5. Mejdahl, M.K., et al., *Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study.* Bmj, 2013. 346: p. f1865.
6. Johannsen, M., et al., *Socio-demographic, treatment-related, and health behavioral predictors of persistent pain 15 months and 7-9 years after surgery: a nationwide prospective study of women treated for primary breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2015. 152(3): p. 645-58.
7. Glare, P., et al., *Pharmacologic Management of Persistent Pain in Cancer Survivors.* Drugs, 2022. 82(3): p. 275-291.
8. Bennedsgaard, K., et al., *Long-term symptoms of polyneuropathy in breast and colorectal cancer patients treated with and without adjuvant chemotherapy.* Cancer Med, 2020. 9(14): p. 5114-5123.
9. Kwee, E., et al., *Neuropathic Pain Following Breast-conserving Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis.* JPRAS Open, 2024. 42: p. 48-57.
10. Finnerup, N.B., et al., *Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice.* Pain, 2016. 157(8): p. 1599-606.
11. Meretoja, T.J., et al., *Clinical Prediction Model and Tool for Assessing Risk of Persistent Pain After Breast Cancer Surgery.* J Clin Oncol, 2017. 35(15): p. 1660-1667.
12. Danielsen, A.V., et al., *Pain trajectories and neuropathic pain symptoms following lung cancer surgery: A prospective cohort study.* Eur J Pain, 2024. 28(8): p. 1343-1355.
13. Thomson, C.H., et al., *Neuropathic pain and quality of life after wide local excision and sentinel lymph node biopsy for melanoma: a multicentre study.* Melanoma Res, 2017. 27(2): p. 121-125.
14. Kouri, M., et al., *Pharmacological Management of Neuropathic Pain after Radiotherapy in Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review.* J Clin Med, 2022. 11(16).
15. Bennedsgaard, K., et al., *Oxaliplatin- and docetaxel-induced polyneuropathy: clinical and neurophysiological characteristics.* J Peripher Nerv Syst, 2020. 25(4): p. 377-387.
16. Gehr, N.L., et al., *Assessing pain after cancer treatment.* Scand J Pain, 2022. 22(4): p. 676-678.
17. Soliman, N., et al., *Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Neurol, 2025. 24(5): p. 413-428.
18. Bo Biering-Sørensen, N.B.F., Helge Kasch, *Neuropatiske smerter, strategidokument.* National Behandlingsvejledninger.
19. Guan, J., S. Tanaka, and K. Kawakami, *Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.* Clin J Pain, 2016. 32(8): p. 719-25.
20. Paice, J.A., et al., *Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* J Clin Oncol, 2016. 34(27): p. 3325-45.
21. Velasco, R., et al., *Duloxetine against symptomatic chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: a real world, open-label experience.* Anticancer Drugs, 2021. 32(1): p. 88-94.
22. Fallon, M., et al., *Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines.* Ann Oncol, 2018. 29(Suppl 4): p. iv166-iv191.

23. Michelle Mollica, G.M., Vida Passero, . *National Standards for Cancer Survivorship Care*. 2024; Available from: https://cancercontrol.cancer.gov/ocs/special-focus-areas/national-standards-cancer-survivorship-care.
24. Loprinzi, C.L., et al., *Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update.* J Clin Oncol, 2020. 38(28): p. 3325-3348.
25. Smith, E.M., et al., *Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial.* Jama, 2013. 309(13): p. 1359-67.
26. Rao, R.D., et al., *Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3).* Cancer, 2007. 110(9): p. 2110-8.
27. Keskinbora, K., A.F. Pekel, and I. Aydinli, *Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial.* J Pain Symptom Manage, 2007. 34(2): p. 183-9.
28. Hincker, A., et al., *Somatosensory predictors of response to pregabalin in painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, placebo-controlled, crossover study.* Pain, 2019. 160(8): p. 1835-1846.
29. Toelle, T.R., et al., *Pregabalin in Neuropathic Pain Related to DPN, Cancer and Back Pain:Analysis of a 6-Week Observational Study.* The Open Pain Journal, 2012. 5: p. 1-11.
30. Filipczak-Bryniarska, I., et al., *High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience.* Med Oncol, 2017. 34(9): p. 162.
31. Cheville, A.L., et al., *Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study (N01CB).* Support Care Cancer, 2009. 17(4): p. 451-60.
32. Sundhedsstyrelsen, *Smerteguide.* 2019.
33. *International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement.* Pain, 2021. 162(Suppl 1): p. S1-s2.
34. Finnerup, N.B., et al., *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis.* The Lancet.Neurology, 2015. 14(2): p. 162-173.
35. Johannsen, M., et al., *Efficacy of Mindfulness-Based Cognitive Therapy on Late Post-Treatment Pain in Women Treated for Primary Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial.* J Clin Oncol, 2016. 34(28): p. 3390-9.
36. Shergill, Y., et al., *Mindfulness-Based Stress Reduction in Breast Cancer Survivors with Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial.* Pain Res Manag, 2022. 2022: p. 4020550.
37. Sheinfeld Gorin, S., et al., *Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer.* J Clin Oncol, 2012. 30(5): p. 539-47.
38. Johannsen, M., et al., *The efficacy of psychosocial intervention for pain in breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis.* Breast Cancer Res Treat, 2013. 138(3): p. 675-90.
39. Guo, S., et al., *Effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis.* J Cancer Surviv, 2023. 17(2): p. 318-331.
40. Lopez-Garzon, M., et al., *Can Physical Exercise Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients With Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis.* Arch Phys Med Rehabil, 2022. 103(11): p. 2197-2208.
41. Nakagawa, N., et al., *Exercise intervention for the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and network meta-analysis.* Front Neurol, 2024. 15: p. 1346099.
42. Seth, N.H. and I. Qureshi, *Effectiveness of physiotherapy interventions on improving quality of life, total neuropathy score, strength and reducing pain in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy - a systematic review.* Acta Oncol, 2023. 62(9): p. 1143-1151.

43. Wang, M., Z. Pei, and A. Molassiotis, *Recent advances in managing chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review.* Eur J Oncol Nurs, 2022. 58: p. 102134.
44. Plinsinga, M.L., et al., *The Effect of Exercise on Pain in People with Cancer: A Systematic Review with Meta-analysis.* Sports Med, 2023. 53(9): p. 1737-1752.
45. D'Souza, R.S., et al., *Evidence-Based Treatment of Pain in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy.* Curr Pain Headache Rep, 2023. 27(5): p. 99-116.
46. Tamburin, S., et al., *Rehabilitation, exercise, and related non-pharmacological interventions for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: Systematic review and evidence-based recommendations.* Crit Rev Oncol Hematol, 2022. 171: p. 103575.
47. Tanay, M.A.L., et al., *A systematic review of behavioural and exercise interventions for the prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms.* J Cancer Surviv, 2023. 17(1): p. 254-277.
48. Brownson-Smith, R., et al., *Effect of exercise before and/or during taxane-containing chemotherapy treatment on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms in women with breast cancer: systematic review and meta-analysis.* J Cancer Surviv, 2025. 19(1): p. 78-96.
49. Crichton, M., et al., *Non-Pharmacological Self-Management Strategies for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in People with Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Nutrients, 2022. 14(12).
50. Streckmann, F., et al., *Exercise and Neuropathy: Systematic Review with Meta-Analysis.* Sports Med, 2022. 52(5): p. 1043-1065.
51. Duregon, F., et al., *Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review.* Crit Rev Oncol Hematol, 2018. 121: p. 90-100.
52. Lin, W.L., et al., *The effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis.* Support Care Cancer, 2021. 29(9): p. 5303-5311.
53. Huang, Y., et al., *Exercise for reducing chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Front Neurol, 2023. 14: p. 1252259.
54. Borg, G., *Borg's Perceived Exertion And Pain Scales*. 1998.
55. KB, K.b., *Barometerundersøgelsen 2023, del 2: Kræftpatienters behov og oplevelser med sundhedsvæsnet i opfølgnings- og efterforløbet.* 2023.
56. Bekæmpelse, K., *Kræftpatienters behov og oplevelser med sundhedsvæsenet i opfølgnings- og efterforløbet* 2024.
57. Armoogum, J., et al., *'I think it affects every aspect of my life, really': Cancer survivors' experience of living with chronic pain after curative cancer treatment in England, UK.* PLoS One, 2023. 18(9): p. e0290967.
58. Slaghmuylder, Y., et al., *The use of written guides to empower breast cancer survivors in their management of chronic pain: A realist evaluation.* Patient Educ Couns, 2024. 120: p. 108129.
59. Knoerl, R., et al., *Exploring Adolescent and Young Adult Cancer Survivors' Experience with Cancer Treatment-Related Symptoms: A Qualitative Analysis of Semi-Structured Interviews.* J Adolesc Young Adult Oncol, 2024. 13(4): p. 665-673.
60. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both.* Bmj, 2017. 358: p. j4008.
61. Mu, A., et al., *Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement.* Can Fam Physician, 2017. 63(11): p. 844-852.
62. Jongen, J.L., et al., *The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects.* J Pain Symptom Manage, 2013. 46(4): p. 581-590.e1.

63. Hershman, D.L., et al., *Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline.* J Clin Oncol, 2014. 32(18): p. 1941-67.
64. Hirayama, Y., et al., *Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial.* Int J Clin Oncol, 2015. 20(5): p. 866-71.
65. Farshchian, N., et al., *Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy.* Cancer Chemother Pharmacol, 2018. 82(5): p. 787-793.
66. Gewandter, J.S., et al., *A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors.* Support Care Cancer, 2014. 22(7): p. 1807-14.
67. Salehifar, E., et al., *Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial.* Clin Drug Investig, 2020. 40(3): p. 249-257.
68. Barton, D.L., et al., *A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA.* Support Care Cancer, 2011. 19(6): p. 833-41.
69. Rao, R.D., et al., *Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3.* Cancer, 2008. 112(12): p. 2802-8.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteratursøgningen er gennemført i overensstemmelse med principperne for en tre-trins søgestrategi, som anbefalet i gældende metodiske vejledninger. Søgningen er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut i tæt samarbejde med tovholder for retningslinjen.

Der er søgt i følgende databaser: PubMed, PsycINFO, Embase, CINAHL samt i relevante guideline-databaser med henblik på at identificere eksisterende retningslinjer og evidensbaseret litteratur. Søgeperioden dækker årene 2004 til 2024. Populationen for søgningen er kræftoverlevere, og der er fokuseret på litteratur, der omhandler senfølger.

Der er anvendt relevante søgetermer og deres kombinationer, målrettet de kliniske problemstillinger beskrevet i retningslinjen. Hvor der er fundet eksisterende guidelines, som på fyldestgørende vis besvarer de kliniske spørgsmål, er søgningen afsluttet på dette niveau.

Inklusionskriterier omfattede internationale guidelines, systematiske reviews og primære studier, som vedrører kræftoverlevere og senfølger, publiceret på dansk eller engelsk inden for den angivne periode. Litteratursorteringer har været foretaget i Covidence. Sorteringerne har været fortaget af to personer uafhængig af hinanden og eventuelle konflikter har været løst ved at en tredje har taget en endelig vurdering op imod udvælgelseskriterierne.

For nærmere detaljer om søgestrategien og anvendte søgestrenge henvises til bilag 1.

Udvælgelseskriterier

Udvælgelsen blev udført i to trin, først ved screening af titel/abstrakt og efterfølgende ved screening på baggrund af fuldtekst.

Design: Reviews uafhængigt af type (systematisk review, narrativt review, meta-analyse), og hvis ikke tilstrækkelige data da også randomiserede kontrollerede forsøg og primærartikler.

Population: Individer >18 år der tidligere har haft kræft (uanset cancertype og -stadie). Artikler hvor blot en del af populationen er kræftoverlevere inkluderes. Populationer udelukkende af deltagere med metastatisk kræft ekskluderes.

Intervention: Farmakologiske, psykologiske eller træningsinterventioner.

Angivelse af evidensniveauer og styrkegradering af anbefalinger følger Oxford Centre for Evidence-based Medicines's evidensniveauer, mens de systemiske reviews under ”Træningsinterventioner til behandling af neuropatiske smerter” blev vurderet med AMSTAR-vejledningen (60).

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af medlemmerne i arbejdsgruppen, i tæt samarbejde med Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Gennemgangen har fulgt en systematisk tilgang med udgangspunkt i de identificerede studier fra litteratursøgningen.

Inkluderede studier dækker over 14 (farmakologiske), 2 (psykologiske) og 16 (trænings) studier (systematiske reviews, randomiserede kontrollerede studier, kohortestudier etc.), med fokus på en population bestående af kræftoverlevere. Studierne skulle rapportere relevante outcomes såsom smerteintensitet, spørgeskemaer om neuropati og smerter.

Evidensvurderingen er foretaget på baggrund af anerkendte metoder til vurdering af metodisk kvalitet og risiko for bias. Den metodiske kvalitetsvurdering af studierne er udført af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, og resultaterne heraf kan rekvireres ved henvendelse til Retningslinjefunktionen.

Ved dataekstraktion er der lagt særlig vægt på smerte som effektmål, samt studiedesign og relevante kontekstuelle faktorer. Datasyntesen er foretaget ved en narrativ sammenfatning, hvor resultaterne er organiseret efter hovedtemaer og klinisk relevans. Hvor muligt er der sammenlignet på tværs af studier for at identificere konsistente fund eller variationer i evidensen.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne i denne retningslinje er formuleret af retningslinjegruppen bestående af læger, psykologer, sygeplejersker og fysioterapeuter med støtte fra Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Processen har været baseret på en uformel konsensusmetode, hvor alle medlemmer har haft mulighed for at bidrage med faglig vurdering og erfaring. Ved uenighed er der opnået afklaring gennem drøftelser i plenum.

Anbefalingerne er formuleret med bevidst sproglig præcision, hvor ordvalget afspejler styrken af anbefalingen. Eksempelvis anvendes:

- *"Skal"* for stærke anbefalinger baseret på høj evidens eller bred konsensus,
- *"Kan"* for anbefalinger, hvor evidensen er begrænset, eller hvor beslutningen afhænger af den kliniske kontekst,
- *"Anvend kun"* eller *"Anvend ikke"* bruges til at understrege specifikke indikationer eller fravalg baseret på evidens eller kendte risici.

Der er i processen også arbejdet aktivt med at formulere *ikke-anbefalinger*, hvor det er relevant. Dette er gjort for at tydeliggøre behandlinger, tiltag eller metoder, der ikke bør anvendes i klinisk praksis ud fra evidens, risiko eller manglende effekt.

Interessentinvolvering

Denne retningslinje er udarbejdet med bred faglig repræsentation, hvor både kliniske eksperter og relevante fagpersoner har deltaget aktivt i processen. Derudover har patientinvolvering i form af en patientrepræsentant fra Senfølgerforeningen været en integreret del af arbejdet.

Desuden er der i litteratursøgningen systematisk søgt efter studier og guidelines, hvor patienternes værdier og præferencer er blevet kortlagt og inddraget, med henblik på at sikre, at anbefalingerne også afspejler patienternes oplevelser og behov. Hvor det har været muligt, er der trukket på eksisterende internationale guidelines, hvor patientinddragelse har været dokumenteret og systematisk gennemført.

Den systematiske søgestrategi for patienternes perspektiv fremgår af bilag 1.

Høring

Det endelige udkast af denne retningslinje har været sendt til kommentering blandt relevante faggrupper og organisationer, herunder Dansk Center for Søvnsygdomme, Danish Comprehensive Cancer Center (DCCC), Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG), Danish Psycho-Oncology Cooperative Group (DPOC), Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper (DMPG), Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), Dansk Psy-kologforening (DP),Dansk Sundhedspsykologisk Selskab (DSS), Dansk Selskab for Onkologisk og Palliativ Fysioterapi (DSOPF), Senfølgeforeningen og Kræftens Bekæmpelse (KB).

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er godkendt af Tre nationale senfølgeforskningscentre, Dansk Center for Brystkræftsenfølger (DCCL), Center for Forskning i Senfølger efter Kræft i Bækkenbundsorganerne og Nationalt Center for Senfølger hos Kræftoverlevere (CASTLE) i fællesskab med DBCG og DCCG.

Administrativ godkendelse:
Godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 22. august 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Nærværende anbefalinger antages ikke at medføre betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

For denne patientgruppe mangler der generelt randomiserede kontrollerede forsøg samt prospektive undersøgelser. Vigtigst er et dog at patientgruppen er homogen (kræftfri patienter, som ikke er i aktiv behandling) og en nøje udvælgelse af hvordan effekten af interventionen måles.

Forfattere og habilitet

Farmakologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

- Ellen Schaldemose, læge ph.d., Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus. *Ingen interessekonflikter.*
- Agon Olloni, læge ph.d. Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital. *Ingen interessekonflikter.*
- Katrin Schättiger, overlæge, ph.d, MSc, Klinik for Senfølger efter kræft, Team for lindrende behandling, Medicinske Sygdomme, Sygehus Sønderjylland. *Ingen interessekonflikter.*
- Peter Christensen, professor overlæge dr.med. Mave-tarm kirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital. *Ingen interessekonflikter.*
- Lise Ventzel, læge ph.d. Klinisk lektor, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus. *Ingen interessekonflikter.*

Psykologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

- Cæcilie Borregaard Myrhøj, Sygeplejerske, PhD-studerende Danish Cancer Society National Cancer Survivorship and Late Effects Research Center (CASTLE), Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet. *Ingen interessekonflikter.*
- Maja Johannsen, psykolog ph.d. Psykologisk Institut, Aarhus Universitet. *Ingen interessekonflikter.*
- Katrin Schättiger, overlæge, ph.d, MSc, Klinik for Senfølger efter kræft, Team for lindrende behandling, Medicinske Sygdomme, Sygehus Sønderjylland. *Ingen interessekonflikter.*
- Christoffer Johansen, Professor, Danish Cancer Society National Cancer Survivorship and Late Effects Research Center (CASTLE), Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet. *Ingen interessekonflikter*.
- Pernille Bidstrup, Psykolog, PhD, Seniorforsker, Leder af forskningsteamet Psykologiske Aspekter af Kræft, kræftens Bekæmpelses Center for Kræftforskning. Ingen interessekonflikter.

Træningsinterventioner til behandling af neuropatiske smerter

- Bolette Skjødt Rafn, Fysioterapeut, Seniorforsker, Danish Cancer Society National Cancer Survivorship and Late Effects Research Center (CASTLE), Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet. *Ingen interessekonflikter*.
- Sandra Jensen, Fysioterapeut, PhD-studerende Danish Cancer Society National Cancer Survivorship and Late Effects Research Center (CASTLE), Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet. *Ingen interessekonflikter.*
- Laura Krogh Nygaard, Sygeplejerske, MSc. Plastik- og Brystkirurgi – Brystklinikken, Aarhus Universitetshospital. *Ingen interessekonflikter.*
- Ida Hovdenak, Klinisk sygeplejespecialist, PhD, Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital. *Ingen interessekonflikter.*

Patientrepræsentant

- Marianne Nord Hansen. Bestyrelsesmedlem i Senfølgerforeningen.

Plan for opdatering

Initiativet til og ansvaret for denne første version af retningslinjen ligger hos de tre nationale senfølgeforsk ningscentre, Dansk Center for Brystkræftsenfølger (DCCL), Center for Forskning i Senfølger efter Kræft Bækkenbundsorganerne og Nationalt Center for Senfølger hos Kræftoverlevere (CASTLE) i fællesskab med DBCG og DCCG. En opdatering af retningslinjen er planlagt til den 1. august, 2029.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Selvom udviklingen af kvaliteten på dette område som udgangspunkt understøttes af viden fra de kliniske kvalitetsdatabaser i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, og indikatorerne i databasen har til formål at belyse relevante kliniske retningslinjer, er det vigtigt at påpege, at der på nuværende tidspunkt ikke eksisterer en klinisk kvalitetsdatabase, som specifikt monitorerer tværgående senfølger efter kræft herunder neuropatiske smerter. Det betyder, at overvågningen af senfølger må ske i regi af de fagspecifikke databaser, hvor der kan følges op på mere sygdomsspecifikke senfølger og, i nogle tilfælde, også generelle senfølger. Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, hvilket inkluderer fastlæggelsen af hvilke processer og resultater, der monitoreres.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi:

Farmakologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

402 systematiske reviews/guidelins gennemgået med titel og abstract, 18 studies gennemgået på fuld-teksniveau, 4 inkluderet vedr. kræftpatienter (et review, tre guidelines)

126 primærstudier screenet på abstract/titelniveau, 14 studier gennemlæst, 10 studier inkluderet

Søgeord og kombinationer reviews/guidelines – 22. marts 2024

PUBMED
((Pharmacologic actions OR Analgesia OR Pharmacotherapy OR Antidepressive Agents OR Tricyclic OR Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors OR Pregabalin OR Gabapentin OR Opioid OR Cannabis OR Lamotrigine OR Lidocaine OR Topical OR Capsaicin AND (systematicreview[Filter])) AND ((Treatment related sequelae OR Neuropathic pain OR chemotherapy-induced peripheral neuropathy OR chemotherapy-induced neuropathic pain OR neuropathic pain after cancer surgery/treatment AND (systematicreview[Filter]))) AND ((("Oncolog* Patient*") OR ("Cancer Surviv*") AND (systematicreview[Filter])) AND ((systematicreview[Filter]) AND (2004:2024[pdat])) AND (systematicreview[Filter]) Filters: Systematic Review, Danish, English, Norwegian, Swedish

EMBASE
'cancer survivor' AND 'pain' AND 'pharmacology' AND [review]/lim

PSYCINFO

S4	S1 AND S2 AND S3
S3	Pharmacologic actions OR Analgesia OR Pharmacotherapy

S2	Treatment related sequelae OR Neuropathic pain OR chemotherapy-induced peripheral neuropathy OR neuropathic pain after cancer surgery/treatment
S1	Cancer Neoplasm OR Oncology patient OR Cancer patient OR Cancer survivor

Søgeord og kombinationer primær artikler – 25 april 2024

PUBMED
Search: ("Cancer") AND Pharmaco* AND (Neuropathic pain) AND ((clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2014:2024[pdat])) Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, from 2004/1/1 - 2024/4/24

EMBASE
('cancer survivor'/exp OR 'cancer survivor') AND 'neuropa* pain' AND pharma*

PSYCINFO

S4	S1 AND S2 AND S3
S3	Pharmacologic actions OR Analgesia OR Pharmacotherapy
S2	Treatment related sequelae OR Neuropathic pain OR chemotherapy-induced peripheral neuropathy OR neuropathic pain after cancer surgery/treatment

S1 Cancer Neoplasm OR Oncology patient OR Cancer patient OR Cancer survivor

Psykologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

Søgeord og kombinationer – 18. marts 2024

Afgrænsning af emne	
Inklusions- og eksklusionskriterier	*Publikationsdato (periode): fra 2004 - 2024* *Sprog: Dansk, engelsk, svensk, norsk, tysk* *Publikationstype(-r): Systematiske reviews* *Databaser: Pubmed, Psycinfo og Embase* *Population:* Kræftoverlevere
Spørgsmål/emner	1) Har kognitiv adfærdsterapi en positiv effekt på smerteoplevelsen hos kræftpatienter med neuropatiske smerter? 2) Har psykoedukation en positiv effekt på smerteoplevelsen hos kræftpatienter med neuropatiske smerter?

Emneord / søgetermer	Populationen	Intervention	Comparator	Outcomes
Engelsk	Cancer Neoplasm Cancer patient Cancer survivor Oncology patient *Pubmed termer:* ("Oncolog* Patient*") OR	Cognitive behavioral therapy Psycho oncology	Waitlist Placebo Control Active control	Treatment related sequelae (short and long term) Late-effects after cancer, Neuropathic pain, chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), chemotherapy-induced neuro-

	(“Cancer Surviv*”) OR (“Cancer Patient*”) OR (“malignan*”) OR (MH “Neoplasm”) OR (“Cancer*”) OR (“carcino*”)			pathic pain, neuropathic pain after cancer surgery/treatment

Træningsinterventioner til behandling af neuropatiske smerter

Søgeord og kombinationer – 18. marts 2024

PUBMED

((((((“Oncolog* Patient*”) OR (“Cancer Surviv*”) OR (“Cancer Patient*”) OR (“malignan*”) OR (MH “Neoplasm”) OR (“Cancer*”) OR (“carcino*” AND (systematicreview[Filter])) AND (Treatment related sequelae OR Neuropathic pain OR chemotherapy-induced peripheral neuropathy OR chemotherapy-induced neuropathic pain OR neuropathic pain after cancer surgery/treatment AND (systematicreview[Filter]))) AND (Exercise OR physical activity OR acute exercise OR exercise training OR aerobic exercise, resistance training OR strength training OR running OR yoga OR balance training AND (systematicreview[Filter])) Filters: Systematic Review, from 2004 - 2024

EMBASE
#4 #1 AND #2 AND #3

#3 neuropathic AND pain

#2 ((((((exercise OR physical) AND activity OR acute) AND exercise OR exercise) AND training OR aerobic) AND exercise OR resistance OR training OR strength) AND training OR running OR yoga OR balance) OR training

#1 'cancer neoplasm' OR (('cancer'/exp OR cancer) AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm)) OR 'cancer patient'/exp OR 'cancer patient' OR (('cancer'/exp OR cancer) AND ('patient'/exp OR patient)) OR 'cancer survivor'/exp OR 'cancer survivor' OR (('cancer'/exp OR cancer) AND ('survivor'/exp OR survivor)) OR 'oncology patient' OR (('oncology'/exp OR oncology) AND ('patient'/exp OR patient))

PSYCINFO

S4	S1 AND S2 AND S3
S3	((((((exercise OR physical) AND activity OR acute) AND exercise OR exercise) AND training OR aerobic) AND exercise OR resistance OR training OR strength) AND training OR running OR yoga OR balance) OR training
S2	Treatment related sequelae OR Neuropathic pain OR chemotherapy-induced peripheral neuropathy OR neuropathic pain after cancer surgery/treatment
S1	Cancer Neoplasm OR Oncology patient OR Cancer patient OR Cancer survivor

Søgeord og kombinationer patienternes perspektiv– søgning foretaget den 27. november 2024:

Databaser og søgestrategi	***Dato for søgning***	***Hits***
PUBMED: (((((((("Cancer survivorship") OR ("previous cancer") ("Late effects of cancer treatment")) OR ("Cancer survivors")) AND ((((((("Patient experience") OR ("Patient reported outcomes")) OR ("Qualitative research")) OR ("Survivors' narratives")) OR (Lived experience)) OR (Lived experience)) OR ("Patient perspective"))))) AND ((((((("Musculoskeletal pain") OR ("Neuropathic pain")) OR ("Post-cancer pain")) OR ("Chronic Pain"[Mesh] OR "Pain, Postoperative"[Mesh])) OR ("Pain management")) OR ("Pain" OR "Chronic pain" OR "Neuropathic pain"	27-11-24	227 hits

OR "Pain management" OR "Pain perception" OR "Analgesia" OR "Pain, intractable" OR "Post-treatment pain"))		
EMBASE #1 ('cancer survivorship'/exp OR 'cancer survivorship' OR (('cancer'/exp OR cancer) AND ('survivorship'/exp OR survivorship)) OR 'previous cancer' OR (previous AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR 'cancer survivors'/exp OR 'cancer survivors' OR (('cancer'/exp OR cancer) AND ('survivors'/exp OR survivors))) AND ('patient experience'/exp OR 'patient experience' OR (('patient'/exp OR patient) AND ('experience'/exp OR experience))) AND ('pain management'/exp OR 'pain management' OR (('pain'/exp OR pain) AND ('management'/exp OR management))) #2 #1 AND ('case study'/de OR 'interview'/de OR 'qualitative research'/de OR 'semi structured interview'/de) Sat begrænsning på, grundet +1000 hits	29-11-24	138 hits
PSYCINFO ('cancer survivorship'/exp OR 'cancer survivorship' OR (('cancer'/exp OR cancer) AND ('survivorship'/exp OR survivorship)) OR 'previous cancer' OR (previous AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR 'cancer survivors'/exp OR 'cancer survivors' OR (('cancer'/exp OR cancer) AND ('survivors'/exp OR survivors))) AND ('patient experience'/exp OR 'patient experience' OR (('patient'/exp OR patient) AND ('experience'/exp OR experience))) AND ('pain management'/exp OR 'pain management' OR (('pain'/exp OR pain) AND ('management'/exp OR management))) Limiters - Publication Year: 2010-2024	29-11-2024	66 hits
CINAHL ((("Musculoskeletal pain") OR ("Neuropathic pain")) OR ("Post-cancer pain")) OR ("Chronic Pain"[Mesh] OR "Pain, Postoperative"[Mesh])) OR ("Pain management")) OR ("Pain" OR "Chronic pain" OR "Neuro-	29-11-2024	68 hits

pathic pain" OR "Pain management" OR "Pain perception" OR "Analgesia" OR "Pain, intractable" OR "Post-treatment pain")) AND (((((("Cancer survivorship") OR ("previous cancer") ("Late effects of cancer treatment")) OR ("Cancer survivors")) AND ((((((("Patient experience") OR ("Patient reported outcomes")) OR ("Qualitative research")) OR ("Survivors' narratives")) OR (Lived experience)) OR (Lived experience)) OR ("Patient perspective"))))		
		I alt 339

Bilag 2 – Evidenstabel: Farmakologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

DMCG: Senfølger	Retningslinjens emne/titel: *Neuropatiske smerter*							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgelsens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenlignings intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Systematiske reviews								
Guan et al., The Clinical journal of pain.(19)	2016	Systematisk review + meta-analyse	1a	Antiepileptika og antidepressiva i kombination med anden smertestillende	-	8 studier (6 hvor alle har afsluttet behandlingen), 2 hvor > 50% har afsluttet behandling,	Antiepileptica og antidepressiva i kombination med anden smertestillende er favorabel ift. placebo over alle studier	
Guidelines								
NeupSIG(17)	2025		1a					

Biering-Sørensen(18)	2025	National behandlingsvejledning, der bygger på NeuSIG-anbefalingerne	5					
Mu et al., Can Fam Physician(61)	2017	Klinisk review, canadisk konsensus guideline	5	Lidokain plaster Gabapentin ved cancer			Generel anbefaling: Gabapentin, SSRI ogTCA er førstevalg, Opioider andetvalg Cannabinoider som tredjevalg(!!) Fjerdevalg: metadon, lamotrigin, lacosamid, tapentanol, botulinum toxin	Begrænsede studier med cancer patienter: Kun to studier med cancer (et hvor halvdelen får aktiv behandling)(26) og et postoperativ NP smerter(31)
Paice et al., J Clin Oncol(20)	2016	Amerikansk (ASCO) guideline	5			Kræftoverlevere med smerter. Kroniske smerter (ikke kun neuropatisk) Inkluderer studier med forskellige etiologier (14 med cancer og farmakologisk behandling af smerter (både reviews + primærartikler), to med neuropati og cancer: systematiske review, kræftpatienter ikke nærmere specificeret (62): Asco guideline om kemoterapi	Duloxetine, gabapentin, pregabalin til neuropatiske smerter	

						induceret neuropati(63)		
Fallon et al., Ann Oncol (22)	2012	ESMO guideline om smerter hos kræftpatienter,	5			Patienter med kræft med smerter (inklusiv neuropatiske smerter)	Gabapentin, pregabalin, duloxetin og TCA er førstevalg. Opioid kan bruges. Anbefaler ikke brug af levetiracetam, mexiletin og ketamin	4 artikler (et review) med cancer og neuropatiske smerter
Loprinzi et al., J Clin Oncol (24)	2020	ASCO guideline om neuropati hos kræftoverlevere/systematisk review	5				Duloxetine som førstevalg Kan ikke anbefale noget vedr. Gabapentin/pregabalin • Topical gel treatment containing baclofen, amitriptyline HCL, plus/minus ketamine • Tricyclic antidepressants • Oral cannabinoids	4 artikler: duloxetin(64) venlafaxine vs. duloxetine (65) Topical amitriptyline/ketamine(66) hvoraf et studie hvor patienterne er i aktiv behandling kemoterapi(67)
Primære studier								
Filipczak-Bryniarska , et al. Med Oncol (30)	2017	Kohorte	2b	8% capsaicin plaster, opfølgning efter 1, 2, 8 og 12 uger	-	18 patienter med coloncancer, stabil sygdom, afsluttet oxaliplatin (høj eller lav dosis). 12 ugers opfølgning.	Mellem 87-97% fald i NRS efter 12 uger	Neuropatiske smerter defineret ved: Spørgeskema + neurologisk undersøgelse, NRS ≥ 4

Velasco et al., Anticancer Drugs (21)	2021	Kohorte	2b	Duloxetin	-	Ublindet, 100 kræftoverlevere, overstået kemoterapi, forventet restlevetid > 6 mndr., stabil sygdom	37% stoppede behandling grundet bivirkninger. 18 % havde bedring i PGIC-score. Kortere tid fra ophør af kemoterapi i respondergruppen	Neuropatiske smerter defineret ved: CTCAE, neuropatiscore: TNSc + neurofysiologiske tests, varighed > 3 uger Anden målemetode
Hincker et al. PAIN(28)	2019	RCT	1b	Pregabalin	Placebo	4 ugers opfølgning, 26 patienter der har fået kemoterapi, symptomdebut senest 12 uger efter afsluttet behandling	Ingen forskel i gennemsnitlig daglig smerte (22.5% vs 10.7%, p= 0.23) eller maks. smerte (29.2% vs 16.0%, p= 0.13) ift placebo. Forskel til fordel for pregabalin (35.4% vs 14.6%,p=0.04) hos patienter med oxaliplatin (n=18)	Neuropatiske smerter defineret ved: DN4 ≥ 4, NRS > 3, smerte i mindst 2 mndr. Distal symmetrisk smerter i begge fødder, NPSI, BPI
Barton et al., Support Care Cancer (68)	2011	RCT	1b	Gel med baklofen, amitriptyline HCL, og ketamine (BAK)	Placebogel	203 (101 BAK, 102 placebo) Blandet smertefuld og ikke smertefuld, 71-75% i ikke aktiv behandling, ændring i EORTC QLQ-CIPN-20 efter fire uger	Reduktion af brændende smerte i hænder/fingre til fordel for BAK, ingen forskel i BPI	Neuropatiske smerter defineret ved: Symptomer, uagtet intensitet. 25% drop out BPI
Rao et al., Cancer (26)	2007	RCT	1b	Gabapentin	Placebo	N=115. 47-53% i ikke aktiv behandling, 6 ugers opfølgning, overkrydsning	Ingen forskel ift placebo	Neuropatiske smerter defineret ved: NRS ≥ 4 eller ESN ≥1 (et fåtal hvor NRS < 4 (men ikke opgjort hvor mange) Halvdelen i ikke aktiv behandling

Rao et al., Cancer(69)	2008	RCT	1b	Lamotrigen	Placebo	62% ikke i aktiv behandling, 10 ugers opfølgning	Ingen forskel ift placebo	Neuropatiske smerter defineret ved: NRS ≥ 4 eller ESN ≥1 (et fåtal hvor NRS < 4 (men ikke opgjort hvor mange)
Keskinbora et al., J Pain Symptom Manage(27)	2007	Kohorte	1b	Gabapentin	Morfin alene	75 patienter, (63 gennemfører) neuropati relateret til tumor, operation eller efter kemoterapi, ikke i aktiv onkologisk behandling ,13 dages follow-up	Fald i gennemsnits smerteintensitet (forskel i 2.5-4 NRS mellem gabapentin gruppe og morfin udelukkende, p<0.001	Neuropatiske smerter defineret ved: Symptomer + NRS ≥ 4
Cheville et al., Support Care Cancer. (31)	2009	RCT	1b	Lidokain plaster	Placebo	28 patienter, postoperativ neuropatiske smerter, 4 ugers follow-up, overkrydsning	Ingen forskel.	Neuropatiske smerter defineret ved: Symptomer + NRS ≥ 4
Smith et al., Jama (25)	2013	RCT	1b	Duloxetin	Placebo	231 patienter, mindst tre måneder siden kemoterapi	Fald i gennemsnitssmerteintensitet til fordel for duloxetin (1.06; 95% CI: 0.72, 1.40, duloxetin) ift. (0.34; 95% CI: 0.01, 0.66, placebo) (p = 0.003)	Neuropatiske smerter defineret ved: CTCAE CIPN ≥ 1og NRS ≥ 4
Toelle et al., The Open Pain Journal,(29)	2012	Kohorte	2b	Pregabalin	-	345 patienter med neuropatiske smerter som følge af cancer, fulgt i primærsektor, 6 ugers opfølgning	Gennemsnits reduktion i smerter på 55%	Neuropatiske smerter defineret ved: Klinisk vurdering

BPI: Brief Pain Inventory
CIPN: chemotherapy induced peripheral neuropathy

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
DN4: Douleur Neuropathique
EORTC QLQ-CIPN-20; European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, CIPN20
ESN: Eastern Cooperative Oncology Group neuropathy scale
LANSS: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign
NPSI: Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRS: numerical rating scale: 0: ingen smerter 10: værst tænkelige smerte
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group
PGIC: Patient Global Impression of Change
TNSc: Total Neuropathy Score
VAS: visual analog scale: 0: ingen smerter 10: værst tænkelige smerte

Bilag 3 – Evidenstabel: Psykologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

Author / year / journal Ref	Design	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
Johannsen(35)	RCT with a passive wait-list control group. Assessment points: Baseline (T1) Post-intervention (T2) 3 mo. follow-up (T3) 6 mo. follow-up (T4)	To determine the efficacy of Mindulness-Based Cognitive Therapy (MBCT) on post-treatment pain in women treated for primary breast cancer (BC)	Inclusion criteria were: primary BC, ≥ 3 months after surgery, completed chemotherapy and/or radiotherapy, a score ≥ 3 on perceived pain intensity or pain burden on a 10-point numerical rating scale (NRS), and ability to understand Danish. Exclusion criteria were: metastatic BC, other cancers, male sex, serious psychiatric diagnoses (eg, psychosis), and other severe medical conditions related to the musculoskeletal system (eg, arthritis).	The intervention generally adhered to the MBCT manual. Modifications adapting the program to the current study population included slightly shorter 2-hour sessions, shorter meditation exercises (≤ 30 min), more gentle yoga exercises, and omission of the whole-day session. MBCT was delivered in groups of 13 to 17 participants in weekly sessions over 8 consecutive weeks. The sessions consisted of formal mindfulness exercises and psychoeducation, with main focus on the participants' here-and-now pain experiences. In addition, MBCT includes cognitive exercises, here targeting pain catastrophizing. Daily	Wait-list control group. Participants were only contacted during the study period when asked to complete the T2, T3, and T4 questionnaires.	Total sample N=129 women treated for BC. Intervention group: n=67 Mean age: 56.8 yrs (SD: 9.99) Time since surgery (months): 40.0 (SD: 24.56) Control group:	Statistically significant time × group effects were found for pain intensity (*d* = 0.61), the PPI (*d* = 0.26), and neuropathic pain (*d* = 0.24). For SF-MPQ-2 (adjusted for pain burden) and neuropathic pain, the effects (Cohen's *d*) seemed to be relatively stable over time (SF-MPQ-2: T2, 0.30; T3, 0.31; T4, 0.27; neuropathic pain: T2, 0.31; T3, 0.30; T4, 0.32). For the PPI and pain intensity, effects increased from T2 to T3, after which the effects declined at T4 (PPI: T2, 0.31; T3, 0.52; T4, 0.27; pain intensity:	Not registered.

Author / year / journal Ref	Design	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
				45-minute home practice was encouraged. Adherence was monitored using weekly homework records. All sessions were facilitated by a mindfulness instructor with training from Oxford University and 9 years of MBCT experience. The instructor received supervision from Centre for Mindfulness Research and Practice, Bangor University, UK, during the study.		Mean age: 56.7 yrs (SD: 8.10) Time since surgery (months): 43.2 (SD: 34.82)	T2, 0.54; T3, 0.64; T4, 0.51). When adjusting for comparisons of multiple outcomes, only pain intensity remained statistically significant	
Shergill 2022 (36)	RCT							

Bilag 4 – Evidenstabel: Træningsinterventioner til behandling af neuropatiske smerter

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
Guo et al. / 2022 / Journal of Cancer Survivorship (39)	Systematic review and meta-analysis	1a Very low quality	To evaluate the effects of exercise on CIPN symptoms, physical function, and quality of life in CIPN patients	(1) adult cancer patients who had completed/ were during chemotherapy (2) tested exercise interventions (3) evaluated any of CIPN symptoms; physical function (balance control, muscle	Participants received various forms of exercise, including aerobic training, strength training, sensorimotor training, and vibration training.	Delayed exercise, usual care or conventional therapy	Ten studies evaluated CIPN symptoms. N=889 mixed cancer patients Age 44 to 72 years Meta analysis on CIPN symptoms.	CIPN symptoms. SMD: 0.02 (95% CI: -0.41,0.44) four studies neuropathic pain SMD = -4.93 (95% CI = -5.60 to -4.26, I^2 = 0%, $p < 0.00001$) two studies	NR

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
				strength, gait speed); quality of life; (4) RCTs			N=239 patients Meta analysis on neuropathic pain. N=93 patients		
Huang et al / 2023 / Frontiers in neurology (53)	Systematic review and meta-analysis	1a Low quality	To evaluate the effect of exercise therapy on the efficacy of CIPN.	(1) RCTs (2) Patients clinically diagnosed with CIPN	Exercise therapy includes stretching, balance, yoga, sensory, strength training, aerobic exercise.	The control group was treated with usual care or health education.	N=1,124 patients mixed cancer patients (Breast/ Lymphoma/Colon/Lung/Hematological malignancy/ Gastrointestinal / Ovarian / Cervical cancer) Aged 44 to 71 years. Symptom score N=803 patients.	15 studies were included in this Meta-analysis. symptom score (total symptom score, numbness, tingling), 7 studies (SMD: −0.62; 95% CI: −0.99, −0.24; I2 = 72%) FACT/GOG-NTX was significantly lower in the intervention group than that in the control group (SMD: −0.68; 95% CI: −0.99, −0.38; I2=27%). 4 studies	There is a lack of reporting of adverse events in the included studies.
Lin / 2021 / Supportive Care in Cancer (52)	Systematic review and meta-analysis	1a Very low quality	To determine whether exercise affects CIPN symptoms	(1) the effectiveness of any types of exercise on CIPN symptoms	Strengthening and balancing exercise.	NR	200 participants aged 48 to 71 years.	The pooled results indicated that exercise in-	

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
			in cancer patients.	in cancer patients who were undergoing chemotherapy or had received chemotherapy, (2) RCTs	Sensorimotor-based exercise. Nerve gliding exercise. Receptive exercise. Regular physical training.		Mixed cancers N=7 studies N=178 patients in the meta-analysis	terventions significantly improved the CIPN symptoms (mean difference: 0.53; 95% CI: 0.23 to 0.83; Z = 3.45; P = <0.01 5 studies.	
Lopez-Garcon / 2022 / Archives of Physical Medicine and Rehabilitation (40)	Systematic review w meta-analysis RCT's 8 in qualitative synthesis	1a Critically low	(1) to synthesize studies that perform physical exercise during chemotherapy, (2) to analyze the most relevant outcomes related to CIPN.	Published until 20.12. 2020. No restrictions were placed on year English or Spanish language	Any kind of exercise or physical activity modalities Physical exercise applied before or during chemotherapy to prevent (primary and secondary) or ameliorate CIPN	Seven studies compared the IG vs CG, and only 1 conducted superiority study with physical exercise interventions in all arms	Patients (age >= 18) with cancer undergoing chemotherapy Mixed cancers (Breast, lymphoma, colorectal, lung, GI, other) N=618	One study found positive impact from intervention on pain/sensory One study found no significant difference on pain, yet clinically relevant reduction of pain in intervention group	Some adverse effects were found, such as cancer recurrence, death, lymphopenia, neutropenia, and multi organ failure; and hospitalization because of infection and severe fatigue. None of them were directly related to the intervention. Two studies did not specify any adverse effects.

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
Nakagawa / 2024 / Frontiers in Neurology (41)	Systematic review and meta-analysis 12 RCT's	1a Critically low	To evaluate the comparative effects of exercise on CIPN	Articles published in peer-reviewed journals and written in English, with > five patients in the exercise group. Interventions specialized only for the upper or lower extremities were excluded.	Balance training (9 studies), strength training (7 studies), aerobic training (4 studies), and yoga (1 study) Variation in setting and intensity. The length of the interventions ranged from 4 to 36 weeks.	Not specified	Patients with cancer (mixed: Lymphoma, breast, GI, ovary/cervix) N=1067 Adult patients, age not specified	Pain tended to improve with exercise (not significant)	No severe adverse events were reported.
Seth / 2023 / Acta Oncologica (42)	Systematic review 10 RCT's	1a Critically low	To determine if physical therapy is effective for patients with chronic CIPN	Physical therapy in a multi-component weight control plan were not included. The duration of the experimental and comparison interventions must be comparable	Physical therapy interventions - may consist of a combination of aerobic exercises, strength training, balance drills, basic body awareness exercises, and electrotherapeutic modalities. Physical therapy may be used alone or in conjunction with other interventions.	A placebo condition, a control intervention or standard care.	Cancer patients who are or have received chemotherapy n=1047 Breast cancer, metastatic CRC, 'all cancers'	Resistance training, endurance training and neural glide can cause reduction in pain	Adverse events: Out of 10 studies, 4 studies have stated the adverse events. The three studies stated that there were no adverse events noted. But in the fourth study they reported minor adverse events were seen in 19 participants that included diarrhoea,

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
									lymphedema, edoema of limb etc. The limb edoema was resolved in 10 days.
Streckmann / 2022 / Sports Medicine (50)	Systematic review and meta-analysis 9 studies in review, 7 studies in meta-analysis	1a Critically low	To analyze exercise interventions for neuropathic patients. To derive evidence-based exercise recommendations.	RCTs only	Sensorimotor training solely or in combination with endurance, strength training. Whole-body vibration training. Balance training. Frequency and duration varied.	Inactive or non-exercising neuropathic control group	Patients with neuropathy Sub-analysis of patients with CIPN (n=663) Heterogeneous cancer populations, mainly breast and colorectal cancer patients	Reduced neuropathic symptoms (vibration sense, numbness, tingling, pain, hot and cold sensitivity, and reflex activity). No specified results for pain in the meta-analysis.	Nine studies showed beneficial effects in CIPN without reporting any exercise-related adverse events.
Duregon / 2018 / Critical Reviews in Oncology Hematology (51)d	Systematic review of 5 studies (all of them with pre- and post-intervention evaluations)	1a Critically low	To summarize and analyze the effects of specific exercise protocols on CIPN symptoms, balance control, physical function and quality of life in patients with CIPN.	Studies had to include a physical exercise intervention with at least a quality of life or a balance evaluation, preferably with a structured exercise protocol tailored for cancer patients undergoing treatment with diagnosed CIPN.	Three manuscripts were classified as CIPN supervised-training interventions and two were classified as CIPN home-based intervention. Different exercise training interventions were administered; in general, exercise programs were	NA	Sample sizes ranged from 14 to 56 subjects; participants were mostly female (57%), with an average of 54.7 years old. At baseline, a total of 147 subjects were recruited and 122 patients successfully completed	CIPN symptoms were investigated in four out of five studies with different methods and with different results.	No mention of adverse events in the review

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
					structured as aerobic training (walking or cycling exercises were performed from 55% to 80% of maximum heart rate), and strength training with elastic bands (different resistance exercises executed with Thera-Band) and calisthenics (performed from 50% to 70% of one maximum repetition). Two manuscripts incorporated a core stability and sensorimotor training. Finally, two studies focused on a specific balance training.		the exercise program.		
D'Souza / 2023 / Current Pain and Headache Reports	Systematic review of 62 studies of which 34	2a Critically low	The primary objective was to appraise the level of evidence	Studies that reported change in pain intensity after implementation of a	Exercise or physical therapy	Any control	Number of participants and types of cancer is not reported	Seven studies were identified that evaluated exercise/ physical therapy on	Information about adverse events is not reported for

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
(45)	RCTs, 23 prospective observational studies, and five retrospective observational studies. Seven studies evaluated the effect of exercise or physical therapy on CIPN.		for conservative, pharmacological, and interventional (e.g., neuromodulation) options for the treatment of pain intensity in CIPN.	treatment modality (conservative, pharmacologic, or interventional) for CIPN. Case reports or case series were excluded.				CIPN. This included four RCTs and three observational studies with a total of 216 participant. Some studies suggested that exercise and physical therapy may be associated with improvement in CIPN symptoms including pain and balance, although statistical and clinical significance varied among studies. Two RCTs specifically reported improvement in CIPN-related pain.	the exercise studies.
Crichton / 2022 / Nutrients (49)	A Systematic Review and Meta-Analysis of 13 studies, of which 4 studies examined physical	1a Low	This systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials sought to determine the effect of non-pharmacologi-	RCTs Any solid tumor with locally or systemically advanced disease stage or any hematological cancer	Strength, endurance, and sensorimotor training (n = 2) strength and endurance training (n = 1), and walking (n = 1)	Any control (e.g., placebo, usual care)	1012 participants with different types of cancer (most common colorectal cancer 46% of studies)	Greatest confidence was found for physical exercise decreasing CIPN severity (SMD: -0.89, 95% CI: -1.37 to -0.41; p = 0.0003; I2 = 0%; n = 2 stud-	No serious ad verse events were reported

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
	exercise interventions		cal self-management interventions on the incidence and severity of CIPN symptoms and CIPN-related outcomes (quality of life, physical function, sleep, fatigue, gastrointestinal symptoms, nutrition status, psychosocial and financial outcomes, and adverse effects) compared to any control condition	Undergoing or have undergone chemotherapy Any non-pharmacological self-management intervention administered by the person with cancer or their caregiver (e.g., exercise, oral nutrition supplements, massage, thermal therapies, meditation),				ies, n = 76 participants; GRADE level: moderate)	
Brownson-Smith/ 2023 / Journal of Cancer Survivorship (48)	Systematic review and meta-analysis including 10 RCTs	1a High	To systematically review and meta-analyse the efficacy of exercise interventions delivered before and/or during taxane-con-	Randomised control trials (RCTs) that recruited women with a breast cancer diagnosis, receiving any chemotherapy regimen containing	The exercise intervention must have been performed before and/or during the taxane-containing chemotherapy regimen. Exercise was defined as	Participants that received standard care only or standard care plus the recommenda-	A total of 896 participants with breast cancer were included in this review, of which 171 were included in the primary CIPN	The combined results of four RCTs consisting of 20 effect estimates and 171 participants showed a reduction in CIPN symptoms following	Five studies found no serious adverse events related to the exercise intervention. One study reported no difference in exercise adverse events

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
			taining chemotherapy regimens on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), fatigue, and health related quality of life (HR-QoL), in women with breast cancer.	taxanes. Participants had to have been ≥ 18 years old and randomised to either receive an exercise intervention before and/or during treatment or to usual care. It was required that outcomes included at least one of the following symptoms: CIPN, fatigue, or HR-QoL.	a subset of physical activity that is planned, structured, and repetitive and purposefully undertaken to improve health or fitness. Interventions must have included a minimum of two exercise sessions and could have been aerobic, resistance, physical therapy, home-based, facility-based, unsupervised, or supervised.	tion to follow general physical activity and/or healthy eating guidelines but did not receive the intended study intervention.	meta-analysis, 737 included in the fatigue meta-analysis, and 609 included in the HR-QoL meta-analysis.	exercise compared with usual care (SMD − 0.71, 95% CI − 1.24 to − 0.17, p = 0.012; moderate-quality evidence). There was evidence of considerable heterogeneity ($I2$ = 76.9%, p < 0.001).	between control and intervention. One study reported no grade 3 or 4 toxicity in patients in relation to the intervention, but 2 types of adverse events (fatigue and myalgia or arthralgia) for whom it was difficult to determine their origin (cancer, chemotherapy, or intervention). Tendinitis and a calf snap may have been associated with the intervention. Three studies did not report adverse events related to the intervention.
Tamburin/ 2022 / Critical Reviews in Oncology	Systematic review	2a Critically low	To add to the expanding field of non-	Excluded studies on acupuncture, invasive electrical	Exercise, rehabilitation, physical activity,	Any type of comparator i.e.,	Adult patients with cancer with CIPN or receiving	One study evaluated a 2-week exercise program and	Information about adverse events is not reported for

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
/Hematology, Elsevier (46)	41 controlled studies (21 regarding prevention and 20 regarding treatment of CIPN)		pharmacological treatments for CIPN and to form evidence-based recommendation to guide future studies	stimulation, herbal medicine, natural products, dietetic interventions, and psychological interventions.	physical therapy, physiotherapy, sensorimotor training, strength training, balance training, gait training, proprioceptive training, electrical stimulation or device	sham, standard treatment, waiting list, active treatment	neurotoxic CT. Type of cancer: breast, lung, colorectal, lymphoma, gastrointestinal, myeloma, gastric, prostate, ovary, other.	found improvement of CIPN symptoms, functional test, and pain. The review concludes that exercise training may improve CIPN symptoms, functional tests and pain (level C). Four studies were included regarding treatment of CIPN in relation to balance and sensorimotor training. Balance and sensorimotor training may improve balance function, postural control, quality of life, and reduction in symptom severity (level b).	the exercise studies.

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
Tanay et al 2023 Journl of Cancer Survivorship (47)	Systematic review. 19 randomised controlled studies and quasi-experimental studies (6 regarding behavioural interventions and 13 regarding exercise interventions)	1a Critically low	To identify evidence on existing behavioral and exercise interventions focused on preventing or managing CIPN symptoms.	Studies were excluded if they evaluated interventions for other types of neuropathy such as those due to diabetes, trauma, nutritional deficiency, infections or vascular problems because their etiologies are different from CIPN.	Behavioral and exercise interventions, including physical activity consisting of planned, structured and repetitive bodily movement.	Standard care, physiotherapy, normal activity, instruction sheet /written recommendations about physical activity/fitness, endurance training, delayed exercise after chemotherapy.	Adults who had received or were receiving neurotoxic chemotherapy for any type of cancer and who had CIPN or high risk of developing CIPN. Type of cancer: breast, lymphoma, colorectal, hematological, and unspecified. Number of participants: 1538	Exercise interventions have beneficial effects on CIPN symptoms although higher quality research is warranted. Significant improvements of CIPN symptoms after the exercise interventions, lower pain scores, and less reported pain symptoms	No adverse events related to performing the exercises were reported
Wang 2022 European Journl of Oncology Nursing, Elsevier (43)	Systematic review. 42 RCTs (13 pharmacological interventions and 29 non-phar-	1a Moderate	To explore recent advances in CIPN management interventions and to identify the implications for practice and future research.	Preventive interventions not included	Pharmacological and non-pharmacological interventions. Non-pharmacological interventions included but were not limited to acupuncture, exer-	Sham intervention, usual care, other pharmacological or non-pharmacological intervention	Adults who had established CIPN during or after chemotherapy. Cancer type: breast, colorectal, mixed, myeloma,	All RCT's showed certain benefits in improving pain and other related sensory symptoms, balance function, tendon reflexes, and quality of life.	No serious ad verse events were reported

Author / year / journal Ref	Design	Quality jf. Oxford /AMSTAR	Aim	Eligiblity criteria	Intervention	Control	Patient-population	Results	Adverse events
	macological interventions)				cise-based interventions, physical modalities, and self-management interventions		gastrointestinal, not reported. Number of participants: 3393	The RTC's differed in the content and duration of their exercise-based interventions.	
Plinsinga 2023 Sports Medline (44)	Systematic review and meta-analysis 74 randomized controlled studies	1a Low	To evaluate the effects of exercise on cancer-related pain in all cancers, and to evaluate whether the effect of exercise differed according to exercise mode, degree of supervision, and intervention duration and timing (during or after cancer treatment), pain types and measurement tool, and cancer type.	Studies that involved exercise in addition to other interventions were excluded if the effects of exercise could not be isolated. Any pain outcome assessed using any pain instrument or pain item/subscale on a non-pain instrument (e.g., pain subscale in a quality of life questionnaire) was eligible.	Exercise including any form of planned, structured, and repetitive bodily movement performed to improve or maintain fitness, performance, or health	Non-exercise control or usual care	Adults with cancer at any stage. Type of cancer: breast, prostate, Number of participants: 5877 adults	A moderate and significant effect favoring exercise was found for pain (not further specified) (SMD − 0.51; 95% CI − 0.71, − 0.31), but not for bodily pain, musculoskeletal pain or neuropathic pain (p ≥ 0.08).	

Bilag 5 – Kvalitetsvurdering: Psykologiske interventioner til behandling af neuropatiske smerter

Studie	Spørgsmål	Vurdering
Johannsen et al. (2016): Efficacy of Mindfulness-Based Cognitive Therapy on Late Post-Treatment Pain in Women Treated for Primary Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial(35)	1. **Randomiseringsproces**: Hvordan blev randomiseringen udført, og var der korrekt skjul af tildeling?	**Lav risiko for bias:** Randomiseringen blev udført korrekt af en uafhængig statistiker med skjult tildeling. Der var ingen signifikante forskelle mellem grupperne ved baseline, undtagen for smertebyrde, som blev justeret for i analyserne.
	2. **Afvigelser fra den tilsigtede intervention**: Om der opstod afvigelser fra interventionen, som kunne påvirke resultaterne.	**Moderat risiko for bias:** Der var en højere frafaldsrate i interventionsgruppen (31.3%) sammenlignet med kontrolgruppen (1.6%), hvilket kunne påvirke resultaterne. Selvom der blev udført sensitivitetstests for at adressere dette, kan frafaldet stadig have indflydelse.
	3. **Manglende data**: Hvordan blev manglende data håndteret, og kan dette have påvirket resultaterne?	**Moderat risiko for bias:** Frafald var højere i interventionsgruppen, men analyser af manglende data blev udført med mixed linear models, som håndterer manglende data. Frafaldsanalyser viste ingen betydelige forskelle mellem dem, der faldt fra, og dem, der fuldførte.
	4. **Måling af udfald**: Var outcome-målingerne objektive, og blev de målt uden bias?	**Moderat risiko for bias:** Selvrapporterede data som smerte og livskvalitet kunne påvirkes af deltagernes bevidsthed om deres tildeling (intervention eller kontrol), hvilket giver en moderat risiko for bias.

	5. **Selektiv rapportering af resultater**: Er alle planlagte resultater rapporteret, eller er der tegn på selektiv rapportering?	**Lav risiko for bias:** Alle relevante udfald blev rapporteret, og studiet var registreret på ClinicalTrials.gov, hvilket indikerer lav risiko for selektiv rapportering.
Samlet vurdering: **Moderat kvalitet:** Studiet blev generelt udført på en stringent måde, men højere frafald i interventionsgruppen og brugen af selvrapporterede resultater bidrager til en samlet vurdering af **moderat** risiko for bias.		

Studie	**Spørgsmål**	**Vurdering**
Shergill et al. (2022): Mindfulness-Based Stress Reduction in Breast Cancer Survivors with Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial(36)	1. **Randomiseringsproces**: Hvordan blev randomiseringen udført, og var der korrekt skjul af tildeling?	**Lav risiko for bias:** Randomiseringsprocessen blev beskrevet tydeligt, hvor randomiseringen blev udført af en uafhængig statistiker, og der blev brugt en stratificering og blokrandomisering. Der er ingen tegn på afvigelser fra den tilsigtede tilfældige fordeling, hvilket giver lav risiko for bias i denne fase.
	2. **Afvigelser fra den tilsigtede intervention**: Om der opstod afvigelser fra interventionen, som kunne påvirke resultaterne.	**Moderat risiko for bias:** Deltagerne var klar over deres tildeling til enten mindfulness-gruppen eller kontrolgruppen (venteliste), hvilket kunne påvirke deres selvrapporterede resultater. Selvom randomisering var skjult for forskere og personale, er det uklart, hvordan bias fra deltagerne blev håndteret. Der er en risiko for, at nogle deltagere i kontrolgruppen kan have søgt mindfulness uden for studiet, da det ikke

		var eksplicit nævnt, om de blev bedt om at undgå sådanne aktiviteter. Der var også nogle deltagerfrafald i begge grupper, men uden alvorlige afvigelser i interventionens gennemførelse.
	3. **Manglende data**: Hvordan blev manglende data håndteret, og kan dette have påvirket resultaterne?	**Moderat risiko for bias:** Studiet havde 24% frafald i hver gruppe, hvilket er relativt højt. Selvom der blev udført sensitivitetstests for at håndtere manglende data, kan frafaldet potentielt have påvirket de endelige resultater. De anvendte metoder for håndtering af manglende data mindsker dog risikoen en smule.
	4. **Måling af udfald**: Var outcome-målingerne objektive, og blev de målt uden bias?	**Lav risiko for bias:** Målingerne blev foretaget af forskningsassistenter, der ikke kendte deltagernes gruppetildeling. Der blev anvendt velvaliderede værktøjer som Brief Pain Inventory (BPI), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) og Pain Catastrophizing Scale (PCS), hvilket sikrer en pålidelig vurdering af resultaterne.
	5. **Selektiv rapportering af resultater**: Er alle planlagte resultater rapporteret, eller er der tegn på selektiv rapportering?	**Lav risiko for bias:** Alle relevante primære og sekundære resultater er rapporteret, og ingen væsentlige resultater ser ud til at være udeladt. Studiet var også registreret på ClinicalTrials.gov, hvilket indikerer gennemsigtighed i rapporteringen.
Samlet vurdering: **Moderat kvalitet:** Selvom randomisering og måling af resultater blev håndteret godt, er der moderat risiko for bias på grund af deltagerafvigelser fra interventionen og frafaldet, som kan have påvirket konklusionerne. Den samlede kvalitet af studiet vurderes som **moderat**.		

Bilag 6 – AMSTAR evidensvurdering: Træningsinterventioner til behandling af neuropatiske smerter

Forfatter/år	Tiltro til resultater	Mangler i kritiske domæner	Evidens-niveau	Styrkegradering af anbefaling med begrundelse
Guo/2022(39)	Kritisk lav	Reviewet har ikke en a priore protokol, ingen liste over ekskluderede studier	1a	B* Styrkegraderingen nedgraderes grundet manglede transparens over ekskluderede studier samt ingen benævnelse af tidligere protokol.
Plinsinga/2023(44)	Lav	Ingen liste over ekskluderede studier.	1a	A Metodisk er reviewet veludført, men det inddrager studier med lav RoB, derfor vælges der ikke at nedgradere, men dette skal man være opmærksom på. Det kan nedgraderes med begrundelse af høj risiko for bias i mange af de inkluderede studier og manglende liste over ekskluderede studier.
Tanay/2023(47)	Kritisk lav	Reviewet har ikke en a priore protokol og har ikke vurderet publikationsbias.	1a	B* Grundet manglende vurdering af publikationsbias, og ingen benævnelse af protokol, vælges der at nedgradere. De har desuden inkluderet 4 studier med høj risiko for bias og 10 med moderat. Anvendelse af resultaterne bør derfor være med forbehold.
Lin/2021(52)	Kritisk lav	Reviewet har ikke en a priore protokol. Det er ikke rapporteret om risiko for bias er lavet. Der er kun rapporteret om blinding.	1a	B* Der nedgraderes grundet ikke fyldestgørende risiko for bias vurdering ved alle inkluderede studier, heterogenitet og usikkerhed af resultaterne samt manglende priore protokol.

Tamburin/2022(46)	Kritisk lav	Reviewet har ikke en a priore protokol. Der er ikke lavet meta-analyse og der er ikke en liste over ekskluderede studier	2a	B Dette review bør ikke stå alene, hvis der er andre tilgængelige, grundet metodologiske begrænsninger, høj risiko for bias i inkluderede studier, små studiepopulationer, heterogenitet interventioner, heterogenitet af studiers resultater, forskellige studie populationer. Inkluderede studier er ikke kun RCT'er, derfor 2a, på trods af begrænsninger vurderes der dog ikke behov for at nedgradere fra B til C.
Nakagawa/2024(41)	Kritisk lav	Der er kun søgt på en database og der er ikke en liste over ekskluderede studier	1a	B* Nedgraderes grundet manglen på en liste over ekskluderede studier, kun søgt i en database og begrænset diskussion af heterogeniteten af studier.
Wang/2022(43)	Moderat	Mangler at rapportere funding i de inkluderede studier.	1a	A Fin metodisk transparens og systematik
Seth/2023(42)	Kritisk lav	Reviewet har ikke en a priore protokol. Der er ikke lavet meta-analyse. Liste over ekskluderede studier er ikke med.	1a	B* Nedgraderes pga. manglende priore protokol, der er ikke udført en metaanalyse, ekskluderede studier var ikke inkluderet, samt høj risiko for bias i stor del af inkluderede studier.
Lopez-Garzon/2022(40)	Kritisk lav	Reviewet har ikke en liste over ekskluderede studier. Betydningen af høj risiko for bias i det enkelte studie er ikke diskuteret.	1a	B* Nedgraderes grundet manglende stillingtagen til risk of bias i de inkluderede studier og flest med høj risk of bias. Samt manglende liste over ekskluderede studier.
Crichton/2022(49)	Lav	Liste over ekskluderede studier er ikke med	1a	A Nedgraderes ikke da der ellers er fin metodisk systematik. Dog er de inkluderede studier med høj risk of bias, så brug reviewet med forbehold.
Streckmann/2022(50)	Kritisk lav	Liste over ekskluderede studier er ikke med. Der er ikke diskuteret hvordan RoB påvirker resultaterne. Publications bias er ikke undersøgt.	1a	B* Nedgraderes grundet manglende redegørelse for ekskluderede studier. Der er ikke diskuteret hvordan RoB påvirker resultaterne, og der er ikke undersøgt for publikationsbias.

Huang/2023(53)	Lav	Liste over ekskluderede studier er ikke med	1a	A Fin metodisk systematik, dog lidt heterogenitet i inkluderede studier, samt mangelfuld rapportering af eksklude rede studier. Kan evt. nedgraderes til B*
D'Souza/2023(45)	Kritisk lav	Liste over ekskluderede studier er ikke med. I protokollen skriver de at de vil vurdere RoB. Men det er ikke afrappor teret. Der er ikke lave meta-analyse	2a	B På trods af manglerne vurderes det ikke nødvendigt at nedgradere, da reviewet forsat har en god metodisk sy stematik og holder sig mellem 2a og 3a.
Brown-son-Smith/2023(48)	Høj	Velgennemført review	1a	A
Duregon/2018(51)	Kritisk lav	Ingen a priori protokol. Ingen liste over ekskluderede studier. Ingen metaana lyse.	1a	B* Nedgraderes grundet, ingen priori protokol, ingen liste over ekskluderede studier. ingen metaanalyse, samt in klusion af flest studier med "lav kvalitet".

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.