Farmakologisk behandling af patienter i tidlig og sen palliativ fase med Cancer Relateret Fatique (CRF)

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
12. august 2022 (DMCG-PAL)
Administrativ godkendelse
23. august 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. august 2027

INDEKSERING
Smerter, sanseindtryk, fatique, farmakologisk behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
    Methylphenidat og modafinil 2
    Glukokortikoider 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 8
    Methylphenidat og modafinil 8
    Glukokortikoider 14
4. Referencer 15
5. Metode 18
6. Monitorering 24
7. Bilag 25
8. Om denne kliniske retningslinje 96

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Litteratur- og evidensgennemgang	Under afsnittet Hurtigvirkende methylphenidat samt Sammenfatning af hurtigvirkende methylphenidat er inddraget to nye artikler. Disse har dog ikke medført væsentlige ændringer af anbefalingerne.
Referencer	Opdateret
Metode	Der er foretaget ændringer således at det tilsvarer metoden benyttet ved opdateringen.
Bilag	Der er tilføjet ekstra bilag tilsvarende opdateringen.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Methylphenidat og modafinil

1. **Kræftpatienter i tidlig eller sen palliativ fase kan tilbydes hurtigtvirkende Methylphenidat til lindring af CRF (B*).**

Se bilag 5 for skema over dosis af methylphenidat anvendt i de inddragede studier.

2. **Anvend kun Modafinil efter nøje overvejelser, da den gavnlige effekt er usikker og der er dokumenterede ikke-alvorlige bivirkninger såsom kvalme og opkast. Modafinil kan specielt overvejes til patienter med svær fatigue (A).**

Glukokortikoider

3. **Patienter i tidlig eller sen palliativ fase kan tilbydes behandling med Dexamethason til lindring af CRF (B*)**

4. **Patienter i tidlig eller sen palliativ fase kan tilbydes behandling med Methylprednisolon til lindring af CRF (B*)**

2. Introduktion

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

For mennesker med specielle sygdomme f.eks. kræft kan træthed opleves som et kronisk og ubehageligt fænomen, der begrænser daglig aktivitet og vækker bekymring (1), og som har en betydelig indflydelse på mennesket fysisk, følelsesmæssigt og mentalt (2).
Der er tale om et multidimensionalt syndrom, baseret på en række fysiske og psykosociale mekanismer, som inkluderer direkte og indirekte årsager samt tilstande relateret til kræftbehandling.
Ætiologien er ofte uklar, men Cancer-Relateret-Fatigue (CRF) kan være direkte relateret til kræft og tumorbyrde via cytokiner og indirekte via antineoplastisk behandling, f.eks. anæmi, kakeksi, infektion, dehydrering og/eller elektrolytderancering, hyperkalcæmi, hypoksi, nyrepåvirkning, leverpåvirkning, hjerte-lunge-påvirkning, endokrine dysfunktion, neuromuskulær dysfunktion, smerter, søvnforstyrrelser samt medicinsk behandling med f.eks. opioider og sedativer (3, 4). Derudover kan CRF være relateret til psykosociale faktorer som depression, angst og sorg. Fatigue bør primært forsøges lindret ved behandling af de tilgrundliggende reversible årsager (5).

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

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

Antineoplastisk behandling: Kemoterapi og/eller strålebehandling.

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

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

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

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

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

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

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

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

Oplæg til problemformulering
Som det fremgår af ovenstående, har kræftpatienter et udækket behov for lindring af CRF, og undersøgelser viser, at patienter er tilbøjelige til at holde deres oplevelse af fatigue for dem selv, med mindre den er meget overvældende og nedsætter deres aktivitetsniveau betydeligt. De ønsker ikke at forstyrre personalet, og

opfatter fatigue som en naturlig del af det at have kræft og at få behandling. De frygter, at fatigue kan være et udtryk for, at behandlingen enten ikke virker, eller at de ikke tåler behandlingen (13). Denne retningslinje vil afdække, hvilken evidens der er for farmakologiske interventioner, der kan lindre fatigue hos kræftpatienter i tidlig eller sen palliativ fase.

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

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

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

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

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

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

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

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

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Det specifikke formål er at opstille anbefalinger for symptomatisk, farmakologisk behandling af CRF hos voksne kræftpatienter (≥ 18 år) i tidlig eller sen palliativ fase, således at patienten oplever en lindring af fatigue.

Patientgruppe

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

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Denne retningslinje er specifikt rettet mod læger og sygeplejersker i primær og sekundær sektor, der arbejder med kræftpatienter i tidlig eller sen palliativ fase.

3. Grundlag

Methylphenidat og modafinil

1. **Kræftpatienter i tidlig eller sen palliativ fase kan tilbydes hurtigtvirkende Methylphenidat til lindring af CRF (B*).**

Se bilag 5 for skema over dosis anvendt af methylphenidat i de inddragede studier.

2. **Anvend kun Modafinil efter nøje overvejelser, da den gavnlige effekt er usikker og der er dokumenterede ikke-alvorlige bivirkninger såsom kvalme og opkast. Modafinil kan specielt overvejes til patienter med svær fatigue (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Methylphenidat

Hurtigtvirkende Methylphenidat:

Gong et al. 2014 har i et systematisk review undersøgt effekten af Methylphenidat hos patienter med CRF. Reviewet inkluderer fem RCT'er. Der er udført metaanalyser opdelt på henholdsvis fatigue-måleredskab (Fact-F: 3 studier og BFI: 2 studier) og behandlingsvarighed (3 studier). Der er ikke udført en samlet metaanalyse for de fem inkluderede studier. En metaanalyse opdelt på fatigue- måleredskab inkluderer tre studier, der har anvendt Fact-F som outcome. Analysen viser en signifikant forbedring i fatigue hos de patienter, der har fået Methylphenidat (mean difference -3,13 [95 % -5,55, -0,71]). I de tre studier, der er inkluderet i denne analyse, er interventionen hurtigvirkende Methylphenidat per oral. Den anden metaanalyse er baseret på to studier, hvor interventionen i det ene studie er depot Methylphenidat, og i det andet studie gives Methylphenidat efter behov. Disse to studier vil blive beskrevet enkeltvis nedenfor. Metanalysen på disse to studier viser ingen signifikant effekt på CRF. I forhold til bivirkninger blev der i de fem inkluderede studier beskrevet bivirkninger hos 4,9% af patienterne i Methylphenidat-gruppen og hos 1,6% i placebogruppen. Der var signifikant flere patienter i Methylphenidat-gruppen, der rapporterede svimmelhed, angst, anoreksi og kvalme sammenlignet med placebogruppen. Der var ikke forskel mellem de to grupper i forhold til rapportering af tachycardi og søvnløshed (22) (Ia).

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

I et aggregeret N-of-1 studie af Mitchell et al, 2015 er der undersøgt effekten af Methylphenidat til lindring af fatigue blandt 43 patienter med fremskreden kræft. Patienterne gennemgik tre cyklusser af henholdsvis 3 dage behandling og 3 dage placebo over 18 dage. Patienterne fik T Methylphenidat 5 mg doseret med 5 mg x 2 dagligt titreret op i hver cyklus med 5 mg x 2 dagligt til i alt 30 mg i døgnet.
Studiet viste, at der ikke var signifikant effekt af Methylphenidat på fatigue. Af de patienter der droppede ud, havde 3 dyspnø og 11 ødematøse UE, hvilket kan være relateret til behandlingen. En øvrig bivirkning, som blev vurderet til at være relateret til behandlingen, var kvalme. Studiedesignet medfører, at patienterne kun får behandling i 3-6 dage, hvilket er en relativ kort behandlingsperiode, som potentielt kan have betydning for den manglende effekt. Desuden kræver studiedesignet, at præparatet har en kort halveringsperiode, som hos Methylphenidat er 4 timer (23)(Ib).

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

Et RCT af Kerr et al., 2012 undersøger effekten af T. Methylphenidat 5mg x 2 daglig stigende med 10 mg hver 3. dag til max 40mg/dag. Studiet inkluderer 30 uhelbredeligt syge patienter tilknyttet hospice, med > 14 dages oplevelse af fatigue. 28 af deltagerne havde forskellige former for cancer. Interventionsgruppen havde signifikant lavere fatigue score på 14. dagen sammenlignet med placebogruppen målt på både Piper Fatigue Scale (PFS), Visual Analoge Scale for Fatigue og Edmonton Symptom Assesment Scale (ESAS) dag 3, 7 og 14.). Den gennemsnitlige ESAS score (SD) faldt fra 7,4 (±2,03) ved dag 0 til 2,69 (±1,32) ved dag 14 for interventionsgruppen, mens den i placebogruppen faldt fra 6,93 (±2,37) ved dag 0 til 6,58 (±2,31) ved dag 14. Ifølge forfatterne var bivirkninger associeret med Methylphenidat negligerbare med undtagelse af kvalme, som var mere udtalt hos gruppen, der fik Methylphenidat sammenlignet med placebo 14 dage efter behandlingsstart (25) (Ib).

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af Roth et al., 2010 med 32 patienter med fremskreden prostatacancer er der undersøgt effekten af Methylphenidat til lindring af fatigue over en periode på 6 uger. Interventionen var 5 mg Methylphenidat dagligt. På dag 3 blev dosis øget med 5 mg, hvis følgende

betingelser var opfyldt: patientens fatigue var ikke lindret væsentligt, der var ingen tegn på toksicitet ved behandlingen, og patienten var villig til at øge dosis. Dosis blev titreret op hver 2.-3. dag til et maksimum på 6 kapsler dagligt (ækvivalent til 30 mg dagligt). Der var 6 patienter fra Methylphenidat gruppen, der udgik af studiet som følge af kardiovaskulære bivirkninger, mens 3 patienter udgik fra placebogruppen som følge af personlige årsager. Derudover redegøres der ikke for andre bivirkninger. Som følge af det ikke-tilfældige dropout udfører forfatterne ikke ITT-analyser som den primære analysemetode. Ved analyse på de patienter, der gennemførte studiet blev der fundet en signifikant reduktion i fatigue hos Methylphenidat-gruppen sammenlignet med placebo på BFI-subskalaen, der måler sværhedsgraden af fatigue, mens der ikke blev fundet signifikant effekt ved måling på den samlede BFI-score. Ved deres intention to treat-analyser ses ikke nogen klinisk signifikant effekt (defineret som et fald på mere end 1 standardafvigelse i forhold til baseline-scoren) af Methylphenidat i forhold til placebo. Dog bygger denne analyse på en antagelse om, at dem, der droppede ud ikke havde en klinisk signifikant reduktion i fatigue, og analysen må derfor betragtes som værende konservativ (26).

Litteratur tilføjet ved opdateringen i 2022:

Der blev ved opdateringen identificeret to studier med direkte relevans for besvarelsen af de fokuserede spørgsmål i denne retningslinje.

I et randomiseret dobbeltblindet og placebokontrolleret studie (RCT) af Centeno et al., 2022 (39) undersøges korttidseffekten af methylphenidat sammenlignet med placebo til behandling af moderat til svær fatigue i patienter med fremskreden cancer.

Effekten er undersøgt blandt 77 patienter (Intervention P = 43, Placebo P = 34) i en periode på 6 dage. Der blev givet mellem 10 og 25 mg. methylphenidat dagligt i interventionsgruppen. På sjette dagen fandtes en reduktion i fatigue vurderet med både ESAS og FACT-F i begge grupper. Der fandtes dog ingen signifikant forskel i reduktion de to grupper imellem (p = 0.52).

Populationen i dette studie var for undersøgelsesområdet en relativt stor og homogen gruppe. Der er foretaget frafaldsanalyser samt justeringer, herunder var undersøgelsen stratificeret på niveau af fatigue. 6 dage kan sammenlignet med andre studier virke som en kort periode, men undersøgelsens formål var at undersøge korttidseffekten, hvorfor intervallet virker passende.

Det er overraskende at der sås en markant reduktion i både interventions- og placebogruppen på trods af at der ingen signifikant forskel fandtes de to grupper imellem.

Der blev oplevet bivirkninger i begge grupper. Bivirkningerne var overordnede milde, og blev vurderet til ikke at være relateret til behandlingen (1b).

I et randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret forsøg undersøger Pedersen et al., 2022 (40) effekten af 10 mg. methylphenidat taget ved behov i en population bestående af 28 patienter med fremskreden cancer alle i behandling ved den palliative enhed på Bispebjerg Hospital, Danmark.

Studiets varighed var 1 uge og deltagerne var deres egen kontrol. Deltagerne kunne inkluderes i den endelige analyse, hvis de indenfor den uge havde taget min. 3 piller således at der helt sikkert var blevet tagen både en methylphenidatpille og en kontrolpille.

Patienterne administrerede selv pillerne ved behov, og der måtte maksimum tages 3 piller om dagen med et minimumsinterval på 3 timer. Således fandtes en signifikant korttidseffekt af methylphenidat set i forhold til placebo efter både 2 (p=0,004) og 5 (p=0,018) timer. Ændringer i VAS-score efter 2 timer var for interventions- og placebogruppen et fald på hhv. 20 og 8. Efter 5 timer var det fald på hhv. 17 og 5. Ingen bivirkninger er rapporteret.

Forfatterne finder derved en signifikant korttidseffekt af 10 mg. methylphenidat taget ved behov i en population af patienter med fremskreden cancer.

Det bør overvejes at populationen er lille, samt at indrulningen af patienter og undersøgelsen er udført mellem 1999-2003. Dog kan populationer af patienter med palliativ cancer ikke forventes at tilsvare størrelsen på andre patientpopulationer da dette er en gruppe med massive symptomer af såvel fysisk som psykisk karakter. Trods udførelsen af undersøgelsen ligger mange år tilbage vurderes resultaterne af artiklen stadig relevante (1c).

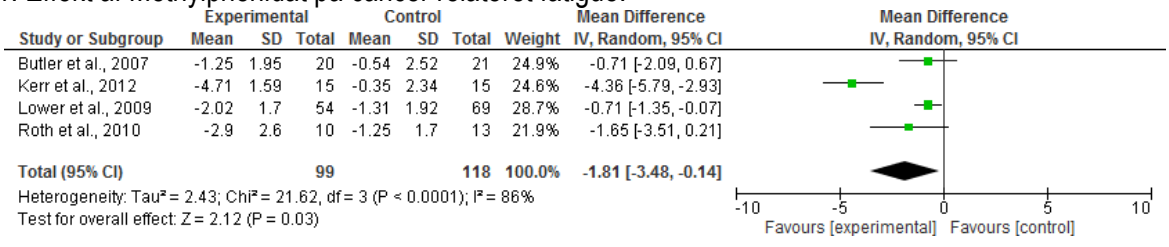
Sammenfatning hurtigtvirkende Methylphenidat:
Metaanalysen af Gong et al., 2014 (22) baseret på tre studier samt to RCT studier (24, 25) fandt en signifikant lindrende effekt af hurtigtvirkende Methylphenidat på CRF. De RCT'er samt de studier inkluderet i metaanalysen, der viste signifikant effekt var kendetegnet ved, at behandlingen var foregået over en længere periode (2-10 uger) og dosis har været stigende.

To RCT'er fandt ikke signifikant effekt af hurtigtvirkende Methylphenidat (23, 26). I det ene studie af Mitchell et al, 2015 (24) var behandlingen kun foregået over en periode på 3-6 dage. I studiet af Roth et al., 2010 (26) blev der fundet en effekt af Methylphenidat på en enkelt subskala, men ikke når der blev udført intention-to-treat analyser.

I en meta-analyse beregnede vi et samlet estimat for effekten af hurtigtvirkende Methylphenidat. Vi inkluderede fire ud af de syv ovenstående studier (25-28), som var sammenlignelige i forhold til studiedesign og anvendte doser. Tre af studierne blev således ekskluderet som følge af, at behandlingen var pn (29), den anvendte dosis var lavere end i de øvrige studier (25), eller studiedesignet var forskelligt fra de øvrige studier (N-of-1design) (23).

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

Figur 1. Effekt af Methylphenidat på cancer relateret fatigue.



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

De to studier, der blev inddraget ved opdateringen fandt hhv. ingen signifikant forskel i reduktionen af fatigue, af mellem 10 og 25 mg. methylphenidat dagligt over en periode på 6 dage, mellem interventions- og placebogruppen (39) og en signifikant korttidseffekt af 10 mg. methylphenidat taget ved behov efter hhv. 2 og 5 timer (40).

Studierne inddraget ved opdateringen er ikke inddraget i ovenstående meta-analyse.

Depot Methylphenidat:
I et randomiseret dobbeltblindet placebo-kontrolleret overkrydsnings studie er effekten af depot Methylphenidat undersøgt hos 42 kvinder med brystkræft, heraf 1/4 med fremskreden brystkræft. Interventionen var depot Methylphenidat 18 mg i døgnet i henholdsvis 14 dage og placebo i 14 dage. Studiet viste, at der ikke var signifikant effekt af Methylphenidat på fatigue sammenlignet med placebo. Der var ingen alvorlige bivirkninger. Der var ikke forskel i blodtryk ved baseline sammenlignet med målinger efter Methylphenidat behandling (30)(Ib).

I et RCT, der undersøger effekten af depot T. Methylphenidat 18mg x 1 dgl. stigende med 18mg dag 8 og 14 til i alt 54 mg administreret 1 gang dagligt, t.o.m. dag 28. I studiet deltog 125 patienter med cancer i stadie I-IV (2/3 havde stadie III-IV). Studiet viser ikke en signifikant effekt af Methylphenidat i forhold til placebo generelt, men en signifikant effekt af Methylphenidat hos patienter i stadium III og IV. Gennemsnitlig forbedring i interventionsgruppen var 19,7 i forhold til placebogruppen, hvor den var 2.1 (p =0,02). Studiet viste, at jo alvorligere grad af fatigue, des større effekt målt på Brief Fatigue Inventory (BFI). Studiet viste endvidere, at placebo havde stigende effekt i op til 3 uger, hvorefter effekten aftog, mens Methylphenidat havde stigende effekt også efter 3 uger. Der var ikke signifikant forskel imellem behandlingsgruppe og placebo i forhold til bivirkninger (ængstelse, svimmelhed, søvnløshed og abdominalsmerte) (31) (Ib).

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

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

Modafinil
I et randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af Hovey et al, 2014 blev der undersøgt effekten af Modafinil til lindring af fatigue relateret til docataxel- baseret kemoterapi hos 84 patienter med metastaserende

brystkræft eller prostatacancer. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i løbet af de første syv dage ved de første to behandlingscyklusser (primært outcome) (Modafinil versus placebo: 35,9 vs 39,6; (95 % CI -8,9; 1,4; P=0,15)). Sekundære analyser viste, at der var signifikant lavere fatigue hos Modafinilgruppen sammenlignet med placebo ved 2. og 4. behandlingscyklus, men ikke i 1. og 3. behandlingscyklus. Der var en større andel af patienter i Modafinil gruppen, der oplevede bivirkninger sammenlignet med placebo. Der var en større andel i Modafinil-gruppen, der oplevede kvalme/opkast sammenlignet med placebo. Forfatterne vurderede, at 11 ud af de 21 alvorligste bivirkninger var relateret til Docetaxel, mens én var relateret til Modafinilbehandling (ikke angivet hvilken bivirkning). De resterende ni var ikke relateret til nogen af behandlingerne (32)(Ib).

I et randomiseret placebo-kontrolleret studie af Spathis et al. fra 2014 blev effekten af Modafinil til behandling af fatigue hos 208 lungecancerpatienter undersøgt. Der blev ikke fundet signifikant forskel i fatigue mellem Modafinil og placebogruppen (adj. mean difference 0,20; 95 % CI: -3,56; 3,97). Der var ikke signifikant forskel mellem grupperne i andelen, der oplevede bivirkninger (55,8 % vs. 54,4 %, p=0,84)(33)(Ib).

I et RCT af Jean-Pierre P et al. fra 2010 undersøges effekten af T. Modafinil 100mg stigende til 200mg/dag efter 3 dage i forhold til placebo. Studiet inkluderer 631 kræftpatienter med solide tumorer og hæmatologiske sygdomme, og patienterne var i kemoterapi- og/eller strålebehandling. Behandlingen med Modafinil startede op på 10. dagen i 2. behandlingsserier og ophørte dag 7 i 4. behandlingsserie. Undersøgelsen viste, at patienter med svær fatigue ved behandlingsstart havde signifikant positiv effekt af Modafinil på fatigue målt med BFI-3. Undersøgelsen viste ingen signifikant effekt hos patienter med mild og moderat fatigue. Andelen af patienter, der oplevede bivirkninger var ens for de to grupper (34) (Ib).

I et crossover, dobbeltblindet RCT af Lundorff 2009 er der undersøgt effekten af én dosis (200 mg) Modafinil på fatigue (sekundært outcome) og kognitiv funktion (primært outcome) blandt 28 patienter med fremskreden kræft. Patienterne måtte gerne være i behandling med Methylprednisolon med en dosis på <25 mg pr dag. Studiet viste ingen signifikant effekt af Modafinil på fatigue målt ved ESAS. Der var ikke statistisk signifikant forskel i bivirkninger mellem Modafinil- og placebogruppe (35)(Ib).

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

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

Bemærkninger og overvejelser

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

Glukokortikoider

3. **Kræftpatienter i tidlig eller sen palliativ fase kan tilbydes behandling med Dexamethason til lindring af CRF (B*)**

4. **Kræftpatienter i tidlig eller sen palliativ fase og kan tilbydes behandling med Methylprednisolon til lindring af CRF (B*)**

Litteratur og evidensgennemgang

Glukokortikoider

Dexamethason:

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

Methylprednisolon:

I et dobbeltblindet RCT studie af Paulsen et al. (2014) blev effekten af Methylprednisolon i forhold til smerte (primært outcome), samt fatigue, appetitløshed, forbrug af smertestillende medicin og smerteintensitet i hvile (sekundære outcomes) undersøgt hos 50 patienter med fremskreden cancer i opioidbehandling. Ud af de 50 inkluderede patienter gennemførte 47 patienter studiet. Interventionsgruppen fik Methylprednisolon per oral 16 mg x 2 i 7 dage. Fatigue blev målt ved EORTC-QLQ-C30. I forhold til fatigue viste studiet en signifikant forbedring i fatigue hos Methylprednisolon-gruppen sammenlignet med placebogruppen (-17 versus 3 points, p=0,003). I forhold til smerteintensitet blev der ikke fundet forskel mellem grupperne (p=0,88). Der var ikke forskel mellem grupperne i forhold til bivirkninger. En svaghed ved studiet er, at det har en forholdsvis lille studiepopulation (37).

Bemærkninger og overvejelser

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

4. Referencer

1. Potter J. Fatigue experience in advanced cancer: a phenomenological approach. Int J Palliat Nurs. 2004;10(1):15-23.
2. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. Lancet. 2003;362(9384):640-50.
3. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. Cancer. 2001;92(6 Suppl):1684-8.
4. Pedersen L. [Treatment of (pathological) fatigue in cancer patients--with focus on cancer patients in palliative phase]. Ugeskr Laeger. 2007;169(44):3762-5.
5. Oncology NCPGi. Cancer-Related Fatigue, Version 1.2012. 2012.
6. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for den palliative indsats. 2017.
7. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. Oncologist. 2000;5(5):353-60.
8. Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. Eur J Cancer. 1998;34(11):1670-6.
9. Madsen U. Needs concerning fatigue among patients with advanced cancer in Denmark. The Research Unit, Department of Palliative Medicine, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark. 2012.
10. Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). Ann Oncol. 2009;20(1):17-25.
11. Lindqvist O, Widmark A, Rasmussen BH. Meanings of the phenomenon of fatigue as narrated by 4 patients with cancer in palliative care. Cancer Nurs. 2004;27(3):237-43.
12. Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Goncalves JF, Loge J, Kaasa S, et al. Fatigue in palliative care patients -- an EAPC approach. Palliat Med. 2008;22(1):13-32.
13. Borneman T, Piper BF, Sun VC, Koczywas M, Uman G, Ferrell B. Implementing the Fatigue Guidelines at one NCCN member institution: process and outcomes. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5(10):1092-101.
14. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. Cochrane Database Syst Rev. 2010(7):CD006704.
15. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD008427.
16. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br J Cancer. 2010;102(2):301-15.
17. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA. 2008;299(8):914-24.
18. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD004597.
19. Peuckmann V, Elsner F, Krumm N, Trottenberg P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. Cochrane Database Syst Rev. 2010(11):CD006788.
20. Auret KA, Schug SA, Bremner AP, Bulsara M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the impact of dexamphetamine on fatigue in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 2009;37(4):613-21.
21. Watson ML, C. Hoy, A. Wells, J. Cachexia, anorexia and fatigue. Oxford Handbook of Palliative care 2nd edition. 2009.
22. Gong S, Sheng P, Jin H, He H, Qi E, Chen W, et al. Effect of methylphenidate in patients with cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(1):e84391.

23. Mitchell GK, Hardy JR, Nikles CJ, Carmont SA, Senior HE, Schluter PJ, et al. The Effect of Methylphenidate on Fatigue in Advanced Cancer: An Aggregated N-of-1 Trial. J Pain Symptom Manage. 2015;50(3):289-96.
24. Richard PO, Fleshner NE, Bhatt JR, Hersey KM, Chahin R, Alibhai SM. Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for reduction of fatigue levels in patients with prostate cancer receiving LHRH-agonist therapy. BJU Int. 2015;116(5):744-52.
25. Kerr CW, Drake J, Milch RA, Brazeau DA, Skretny JA, Brazeau GA, et al. Effects of methylphenidate on fatigue and depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2012;43(1):68-77.
26. Roth AJ, Nelson C, Rosenfeld B, Scher H, Slovin S, Morris M, et al. Methylphenidate for fatigue in ambulatory men with prostate cancer. Cancer. 2010;116(21):5102-10.
27. Butler JM, Jr., Case LD, Atkins J, Frizzell B, Sanders G, Griffin P, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(5):1496-501.
28. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, Zeldis J, Faleck H, Yu Z, et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. J Pain Symptom Manage. 2009;38(5):650-62.
29. Bruera E, Valero V, Driver L, Shen L, Willey J, Zhang T, et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2006;24(13):2073-8.
30. Escalante CP, Meyers C, Reuben JM, Wang X, Qiao W, Manzullo E, et al. A randomized, double-blind, 2-period, placebo-controlled crossover trial of a sustained-release methylphenidate in the treatment of fatigue in cancer patients. Cancer J. 2014;20(1):8-14.
31. Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, Sloan JA, Barton D, Atherton PJ, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. J Clin Oncol. 2010;28(23):3673-9.
32. Hovey E, de Souza P, Marx G, Parente P, Rapke T, Hill A, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue in patients treated with docetaxel-based chemotherapy. Support Care Cancer. 2014;22(5):1233-42.
33. Spathis A, Fife K, Blackhall F, Dutton S, Bahadori R, Wharton R, et al. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: results of a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol. 2014;32(18):1882-8.
34. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelsins M, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. Cancer. 2010;116(14):3513-20.
35. Lundorff LE, Jonsson BH, Sjogren P. Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trial. Palliat Med. 2009;23(8):731-8.
36. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(25):3076-82.
37. Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, Aass N, Albert E, Fayers P, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. J Clin Oncol. 2014;32(29):3221-8.
38. Mucke M, Mochamat, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. Cochrane Database Syst Rev. 2015(5):CD006788.

39. Centeno C, Roji, R, Portela, M A, De Santiago A, Cuervo M A, Ramos D et al. Improved cancer-related fatigue in a randomized clinical trial : methylphenidate no better than placebo. BMJ Supportive & Palliative Care 2022; 12: 226-234.

40. Pedersen L, Lund L, Petersen M A, Sjogren P og Groenvold, M. Methylphenidate as Needed for Fatigue in patients With Advanced Cancer. A Prospective , Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. Journal of Pain and Symptom Management 2020; 60, 5.

41. Klasson C, Frankling M H , Hagelin C L og Bjorkhem-Bergman L. Fatigue in Cancer Patients in Palliative care – A review on Pharmacological Interventions. Cancers 2021, 13, 985.

42. Begley S, Rose K, O`Connor M. The use of corticosteroids in reducing cancer-related fatigue: assessing the evidence for clinical practice. International Journal of Palliative Nursing 2016, 22, 1.

5. Metode

I denne version af retningslinjen er der foretaget en ny litteratursøgning. Litteratursøgning er tilsvarende den originale, og søgningerne er foretaget i maj – juni 2022. Der er i denne forbindelse ændret i Grundlag, Metode og Bilag. Den nye inddragede litteratur har ikke ført til ændring af anbefalingerne (se bilag 7 for ændringslog).

Fokuserede spørgsmål

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

Litteratursøgning

Til udarbejdelse af denne retningslinje er der i januar – april 2013, maj - juli 2015 og maj-juni 2022 søgt litteratur i følgende databaser:

Søgedatabaser:
Der er søgt i følgende databaser:

- Cochrane Library
- PubMed
- EMBASE
- CINAHL
- PsycInfo

Følgende af søgeord og kombinationer heraf er anvendt:

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

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

Der blev ved opdateringen af retningslinjen i 2022 søgt efter eksisterende guidelines på NHS Health Information Resourses: National library of guidelines, NICE guidelines, samt TRIP database og ESMO. Der blev søgt på fatigue og palliative care.
Der blev kun fundet generelle guidelines indenfor palliative care, hvorfor disse ikke er inddraget i retningslinjen. Der blev ikke fundet nogle specifikke guidelines, der kunne besvare de fokuserede spørgsmål i denne retningslinje

Afgrænsninger (limits):
For at finde så meget relevant litteratur som muligt blev søgningerne som udgangspunkt ikke afgrænset i forhold til alder, sprog, studiedesign eller andet, med undtagelse af søgningen i EMBASE, hvor der for den originale litteratursøgning blev afgrænset til publikationstyperne 'article or review'. For specifikke søgestrategier se Bilag 1.

Tidspunkt for litteratursøgning:
Litteratursøgningerne er foretaget i perioderne januar til marts 2013, maj-juli 2015 og sidste opdaterede søgning er foretaget maj-juni 2022 med en litteratursøgningsperiode fra maj 2015-juni 2022 (se bilag 1 for detaljeret søgestrategi).

Desuden er der ved både den originale og opdaterede litteratursøgning håndsøgt i referencerne fundet ved systematisk litteratursøgning.

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

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

Den originale litteratursøgningen i databaserne gav 1518 hits (inklusiv gengangere). Søgelister fra databaserne blev gennemgået og der blev udvalgt 72 relevante titler og/eller abstracts, og heraf blev 44 artikler hentet i fuldtekst. Yderligere tre artikler blev fundet i fuldtekst ved håndsøgning i referencer fundet ved den systematiske litteratursøgning. Udvælgelsen af studier blev foretaget med afsæt i de fokuserede spørgsmål samt in- og eksklusionskriterier. Årsagerne til, at studier blev fravalgt var enten pga. de ikke kunne

besvare de fokuserede spørgsmål, ikke opfyldte inklusionskriterierne eller pga. store metodiske svagheder i studierne.

Den opdaterede litteratursøgning fra 2022 gav sammenlagt 964 hits. Alle hits blev screenet på titel og abstract, hvor efter 32 artikler blev gennemgået i fuldtekst. For udvælgelse se opdateret flowchart Bilag 2. Udvælgelsen af studier blev også her foretaget med afsæt i de fokuserede spørgsmål og afgrænset af de valgte in- og eksklusionskriterier. Der blev ved den denne litteratursøgning fundet 2 studier, der blev inddraget i retningslinjen. Håndsøgning gav ingen ekstra studier til inddragelse.

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

Litteraturgennemgang

Den udvalgte litteratur er vurderet ved hjælp af Sekretariatet for Referenceprogrammers (SfR) checklister. Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af mindst to medlemmer af arbejdsgruppen med forskningsmæssig kompetence.
Ved uenighed blev tredjepart inddraget indtil opnåelse af konsensus. Efter kvalitetsvurdering af fuldtekster, der kunne være relevante til at besvare de fokuserede spørgsmål blev 14 artikler endeligt udvalgt til at indgå i retningslinjen (se flowchart, bilag 2).
Ved opdateringen i 2022 blev alle artikler kritisk kvalitetsvurderet af en metodekonsulent fra DMCG-PAL. Artiklerne blev kritisk gennemgået, og relevante bias er anført i en opdateret Evidenstabel (se Bilag 4).
Efter opdateringen fik arbejdsgruppens oprindelige medlemmer tilsendt den opdaterede retningslinje, og blev spurgt om de stadig ønskede at fremgå som forfattere af den.

Der blev identificeret et systematisk Cochrane review af Mücke et al, fra 2015 (38). Imidlertid inkluderer Cochrane reviewet ikke studier, der omhandler fatigue relateret til antineoplastisk behandling, og reviewet ekskluderer således studier, som er relevante for denne retningslinje. Derfor er meta-analyserne fra reviewet ikke anvendelige til denne retningslinje. De studier fra reviewet, som var relevante for retningslinjen er gennemgået 3. Grundlag, enten enkeltvis eller er indeholdt i reviewet af Gong et al., 2014 (22). Derfor er der ikke yderligere redegjort for Mücke et al., 2015 i litteraturgennemgangen.

Ved den opdaterede litteratursøgning i 2022 blev der identificeret et narrativt review foretaget af Klasson et al., 2021 (41). Reviewet inddrages ikke i helhed her, da et narrativt review ikke opfylder de evidensmæssige kriterier der er for inddragelse i denne retningslinje. Der var i omtalte review inkluderet to artikler af relevans for denne retningslinje. Disse er fremkommet individuelt ved litteratursøgnningen og gennemgås individuelt under Grundlag; Pedersen et al., 2020 (40) samt Centeno et al., 2022 (39). De resterende artikler inddraget i reviewet var enten fra før 2015 (denne opdaterede litteratursøgning strækker sig fra 2015- 2022), eller også levede de ikke op til de specifikke in- og eksklusionskriterier i denne retningslinje.

Der blev ligeledes identificeret et systematisk review af Begley et al., 2016 (42). I dette review var litteratursøgning dog foretaget i 2014, hvorfor al litteratur af relevans for denne retningslinje allerede er inddraget i den originale litteratursøgning.

Meta-analyse

Endvidere foretog vi i den oprindelige retningslinje en meta-analyse baseret på fire ud af de syv identificerede studier, der omhandlede effekten af Methylphenidat på fatigue. Disse fire studier var sammenlignelige i forhold til studiedesign og doser (25-28). Studierne anvendte forskellige skalaer til at måle fatigue, og spændvidden på den samlede score i skalaerne var hhv. 0-52 (Butler 2007 og Lower 2009) og 0-10 (Roth 2010, Kerr 2012). For at gøre estimaterne i metaanalysen sammenlignelige standardiserede vi måleenheden til 0-10 ved at dividere estimaterne fra studierne af Butler 2007 og Lower 2009 med 52 (maksimale værdi i anvendte skala) og gange med 10. Studiet af Kerr 2012 indeholdt ikke oplysninger om standardafvigelsen på ændringen i fatigue-score fra baseline til opfølgning. Som anbefalet i Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (version 5.1.0) imputerede (imputering er en procedure til at indsætte en værdi for et datapunkt, der mangler en værdi) vi standardafvigelser, som vi beregnede på baggrund af estimater fra

studiet af Butler et al, 2007. Vi foretog endvidere en række sensitivitetsanalyser, hvor vi undersøgte robustheden af at have imputeret standardafvigelser i studiet af Kerr et al., 2012 for estimatet af meta-analysen ved at ændre den beregnede korrelationskoefficient, som udtrykker overensstemmelsen mellem baseline målinger og opfølgningsmålinger hos studiedeltagerne.

Formulering af anbefalinger

Alle anbefalinger er formuleret efter opnåelse af konsensus i arbejdsgruppen. Ved opdateringen var der ikke evidensgrundlag til at ændre anbefalingerne, hvorfor der ingen ændringer er foretaget i anbefalingernes ordlyd ifm. opdateringen.

Interessentinvolvering

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

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

Høring og godkendelse

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

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

Den opdaterede retningslinje er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet (RKKP). Den faglige godkendelse er foretaget af DMCG-PAL. Alle medlemmer af arbejdsgruppen har godkendt den opdaterede retningslinje.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne udløser en betydelig merudgift.

Forfattere

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

- Marianne Spile, Klinisk sygeplejespecialist, MKS, Bispebjerg Hospital *(på tidspunktet for den opdaterede retningslinje er Marianne gået på efterløn, og har derved ikke haft mulighed for at godkende det opdaterede indhold)*
- Jesper Grud Rasmussen, Klinisk sygeplejespecialist, Diakonissestiftelsens Hospice.
- Nanette Quistorff Sørensen, Sygeplejefaglig kvalitetskonsulent, Frederiksberg Kommune.

Vejleder:

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

Konsulenter:

- Tina Harmer Lassen, cand.scient.san.publ., ph.d., DMCG-PAL, har vejledt metodisk, assisteret med den systematiske litteratursøgning og vurdering af litteraturen.
- Maiken Bang Hansen, cand.scient.san.publ., DMCG-PAL, har assisteret med den systematiske litteratursøgning og vurdering af litteraturen.
- Morten Aagaard Petersen, M.Sc., statistiker, Forskningsenheden ved Palliativ Medicinsk Afd. P, Bispebjerg / Frederiksberg Hospital, har vejledt og assisteret i udarbejdelsen af meta-analysen.
- Gertrud Lampe Dohn, cand. scient. san. publ. Metodekonsulent, DMCG-PAL. Har foretaget opdateringen af retningslinjen.

Kontaktperson:
- Birgit Villadsen, Birgit.Villadsen@regionh.dk.

Ingen af ovenstående forfattere og konsulenter har interessekonflikter relateret til retningslinjen.

6. Monitorering

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

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

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

Monitorering: Journal audit.

7. Bilag

Bilag 1 – Detaljeret søgestrategi

I skemaet nedenfor ses søgedato, databaser, der er søgt i, anvendte søgetermer og måden disse er kombineret fra seneste søgning foretaget maj- juli 2015.

Dato	Database	Søgetermer	Limits	Hits	Udvalgte abstracts	Hentet i fuldtekst
27.05.2015	PubMed	Search ((((((((("Methylprednisolone"[Mesh]) OR "Steroids"[Mesh]) OR "Dexamethasone"[Mesh]) OR "Glucocorticoids"[Mesh]) OR "Prednisolone"[Mesh])) OR (((((Methylprednisolone[Title/Abstract]) OR steroids[Title/Abstract]) OR Dexamethasone[Title/Abstract] OR Glucocorticoids[Title/Abstract] OR Prednisolone[Title/Abstract])))) AND ((((("Neoplasms"[Mesh]) OR "Terminally Ill"[Mesh]) OR "Palliative Care"[Mesh]) OR cancer)) AND "Fatigue"[Mesh]	Ingen restriktioner	94	3	3
20.06.2015	PubMed	((((("Fatigue"[Mesh]) OR fatigue[Title/Abstract])) AND ((((("Neoplasms"[Mesh]) OR "Terminally Ill"[Mesh]) OR "Palliative Care"[Mesh]) OR cancer)) AND ((((((("Methylpheni date"[Mesh]) OR "Melatonin"[Mesh]) OR "modafinil" [Supplementary Concept]) OR "Dextroamphetamin e"[Mesh]) OR Methylphenidate[Title/Abstract]) OR Melatonin[Title/Abstract]) OR modafinil[Title/Abstract]) OR Dextroamphetamine [Title/Abstract])	Ingen restriktioner	139	56	35

21.06.2015	Cochrane	Search "Fatigue"[Mesh] OR fatigue AND "Neoplasms"[Mesh] OR "Terminally Ill"[Mesh] OR "Palliative Care"[Mesh] OR cancer AND "Methylphenidate"[M esh] OR "Melatonin"[Mesh] OR "modafinil" OR "Dextroamphetamin e"[Mesh]) OR Methylphenidate OR Melatonin OR Dextroamphetamine	Ingen restriktioner	73	0	0
02.07.2015	Cochrane	Methylprednisolone" [Mesh]) OR "Steroids"[Mesh]) OR "Dexamethasone"[M esh]) OR "Glucocorticoids"[Me sh]) OR "Prednisolone"[Mesh])) OR Methylprednisolone OR Steroids OR Dexamethasone OR GlucocorticoidsOR Prednisolone AND ((((("Neoplasms"[Mes h]) OR "Terminally Ill"[Mesh]) OR "Palliative Care"[Mesh]) OR cancer)) AND "Fatigue"[Mesh] OR fatigue	Ingen restriktioner	364	0	0
26.06.2015	EMBASE	Fatigue.mp or fatigue/ AND Neoplasms/ or cancer.mp or Terminally Ill patient/ or Palliative Therapy AND Methylphenidate/ or Methylphenidate.mp or Melatonin/ or Melatonin.mp or modafinil/ or modafinil.mp OR Dextroamphetamine .mp or dexamphetamine/	Ingen restriktioner	436	10	3
02.07.2015	EMBASE	prednisolone/ or prednisolone.mp. or glucocorticoid.mp. or glucocorticoid/ or dexamethasone/ or dexamethasone.mp. or steroid.mp. or steroid/ or methylprednisolone/ or methylprednisolone. mp. AND cancer fatigue/ or fatigue/ AND palliative therapy/or terminally ill patient/ neoplasm/	Ingen restriktioner	220	0	0
02.07.2015	PsycINFO	prednisolone/ or prednisolone.mp. or glucocorticoid.mp. or glucocorticoid/ or dexamethasone/ or dexamethasone.mp. or steroids.mp. or steroids/	Ingen restriktioner	58	3	3

		or methylprednisolone. mp. or Methylphenidate/ or Methylphenidate.mp or Melatonin/ or Melatonin.mp or modafinil.mp OR Dextroamphetamine .mp or dextroamphetamine/ AND fatigue/ or fatigue.mp AND palliative care/ or terminally ill patient neoplasms/ or cancer				
02.07.2015	CINAHL	(MH "Methylprednisolone ") OR "methylprednisolone " or (MH "Steroids") OR "steroids" or (MH "Dexamethasone") OR "dexamethasone" or (MH "Glucocorticoids") OR "glucocorticoids" or (MH "Prednisolone") OR "prednisolone" or (MH "Methylphenidate") OR "methylphenidate" or (MH "Melatonin") OR "melatonin" or (MH "Modafinil") OR "modafinil" or (MH "Dextroamphetamin e") OR "dextroamphetamine " AND (MH "Fatigue") OR "fatigue" AND (MH "Neoplasms") or (MH "Terminally Ill Patients") or (MH "Palliative Care") or "cancer"	Ingen restriktioner	134	0	0
I alt				**1518**	**72**	**44**

I skemaet nedenfor ses søgedato, databaser, der er søgt i, anvendte søgetermer og måden disse er kombineret fra den opdaterede søgning foretaget maj- juni 2022.

Dato	Database	Søgetermer	Restriktioner	Hits
10.05.2022	PubMed	(((((((("Methylprednisolone"[Mesh]) OR "Steroids"[Mesh]) OR "Dexamethasone"[Mesh]) OR "Glucocorticoids"[Mesh]) OR "Prednisolone"[Mesh]) OR "Methylphenidate"[Mesh]) OR	Afgrænset til metaanalyse, review, systematiske review og RCT	**185**

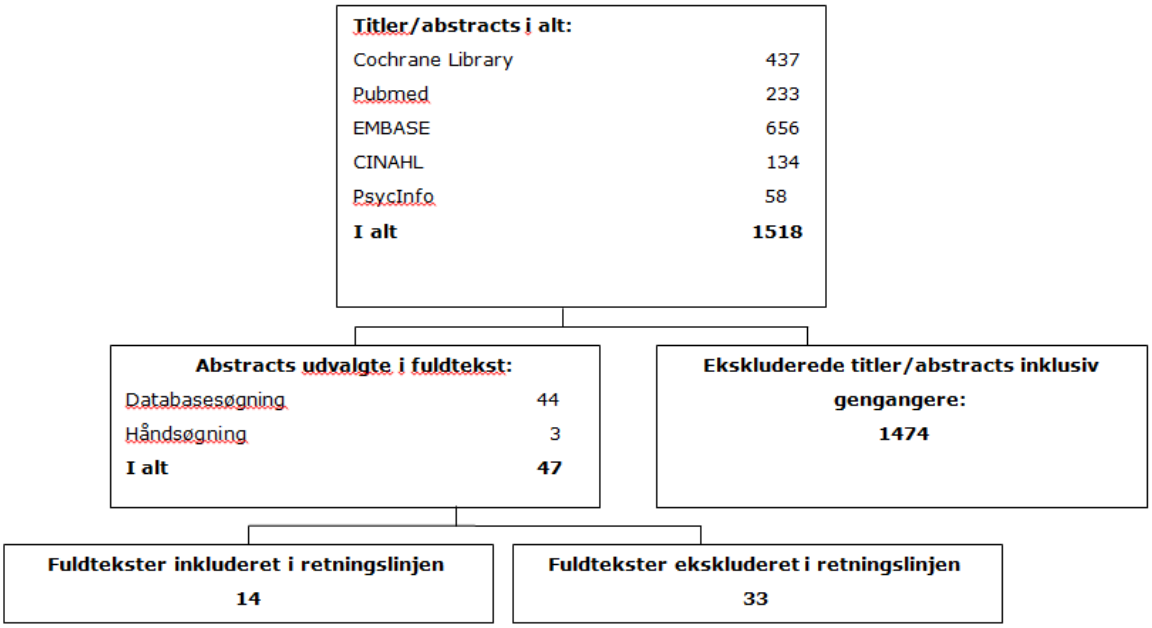
		"Modafinil"[Mesh]) OR "Dextroamphetamine"[Mesh] OR (((((((methylprednisolone[Title/Abstract]) OR (steroids[Title/Abstract])) OR (dexamethasone[Title/Abstract])) OR (glucocorticoids[Title/Abstract])) OR (prednisolone[Title/Abstract])) OR (methylphenidate[Title/Abstract])) OR (melatonin[Title/Abstract])) OR (modafinil[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine[Title/Abstract])) AND ((((("Neoplasms"[Mesh]) OR "Terminally Ill"[Mesh]) OR "Palliative Care"[Mesh]) OR (cancer))) AND (("Fatigue"[Mesh]) OR (fatigue[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, from 2015/5/27 - 3000/12/12		
02.06.2022	EMBASE	((((methylphenidate or melatonin or modafinil or dextroamphetamine or prednisolone or glucocorticoid or dexamethasone or steroids or methylprednisolone) and neoplasms) or cancer or palliative therapy or terminally ill patient) and fatigue).mp	Fritekstsøgeord indskrænket på titel. Bærende søgeord som Mesh. Afgrænset til article og review.	**89**
17.05.2022	Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees #2 fatigue #3 #1 or #2 #4 MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Terminally Ill] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees #7 cancer #8 #4 or #5 or #6 or #7 #9 MeSH descriptor: [Methylphenidate] explode all trees #10 MeSH descriptor: [Melatonin] explode all trees		**582**

		#11 MeSH descriptor: [Dextroamphetamine] explode all trees #12 MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees #13 MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees #14 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees #15 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees #16 MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees #17 modafinil or methylphenidate or melatonin or dextroamphetamine or methylprednisolone or steroids or dexamethasone or glucocorticoids or prednisolone #18 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 #19 #3 and #8 and #18		
29.05.2022	CINAHL	(MH "Methylprednisolone ") OR "methylprednisolone " OR (MH "Steroids") OR "steroids" OR (MH "Dexamethasone") OR "dexamethasone" or (MH "Glucocorticoids") OR "glucocorticoids" OR (MH "Prednisolone") OR "prednisolone" OR (MH "Methylphenidate") OR "methylphenidate" OR (MH "Melatonin") OR "melatonin" OR (MH "Modafinil") OR "modafinil" OR (MH "dextroamphetamine") OR "dextroamphetamine") AND (MH "Fatigue") OR "fatigue") AND (MH "Neoplasms") or (MH "Terminally Ill Patients") or (MH "Palliative Care") or "cancer")	Ingen afgrænsninger.	**87**
09.06.2022	PsycINFO	Any Field: prednisolone *OR* Any Field: glucocorticoid *OR* Any Field: dexamethasone *OR* Any Field: steroids *OR* Any Field: methylprednisolone *OR* Any Field: methylphenidate *OR* Any Field: melatonin *OR* Any Field: modafinil *OR* Any Field: dextroamphetamine *AND* Any Field: fatigue *AND* Any Field: "palliative therapy" *OR* Any Field: "terminally ill	Der er udelukkende søgt på fritekstsøgeord for at afgrænse hits til en realistisk mængde.	**21**

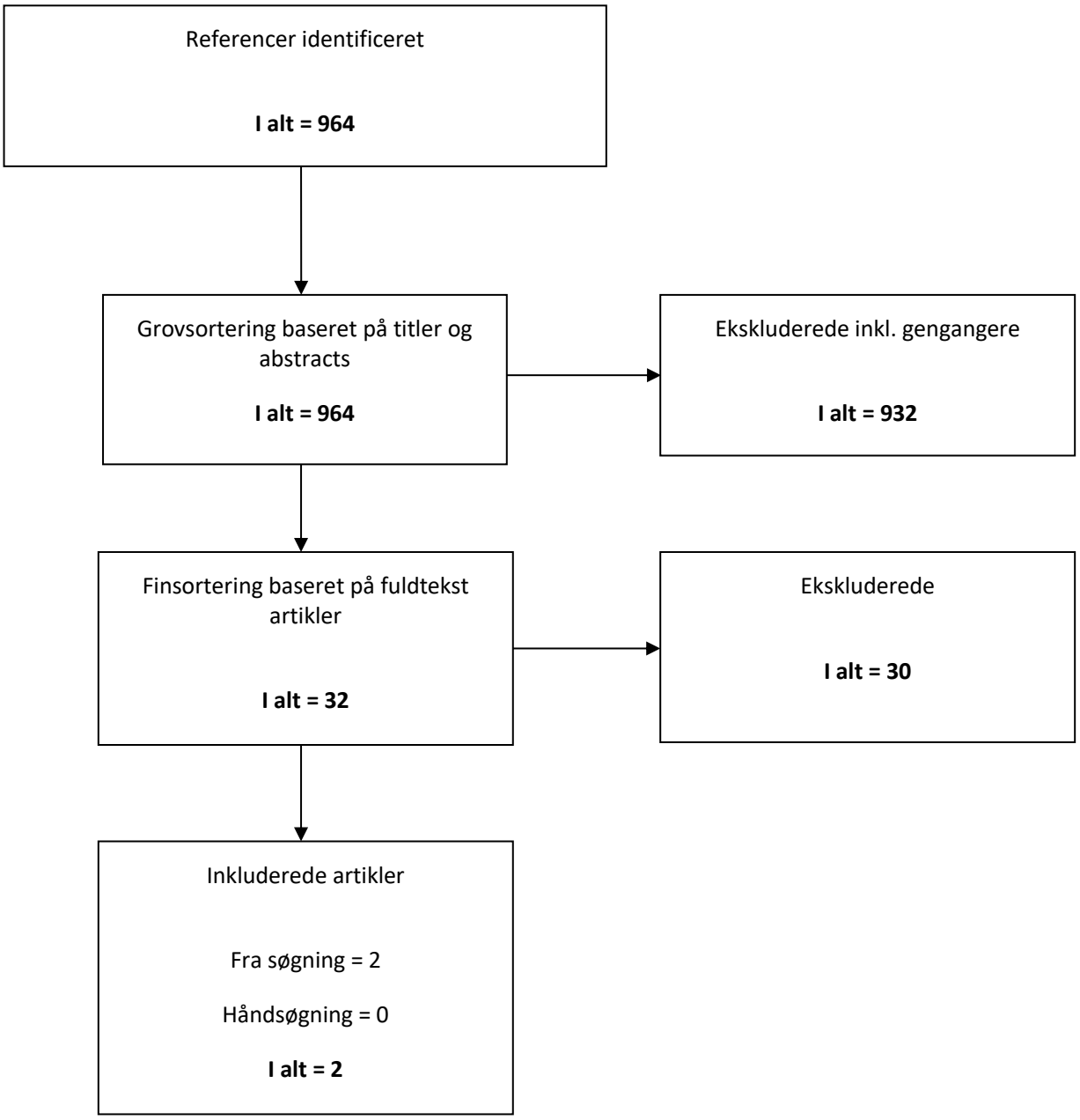
		patient" *OR* Any Field: neoplasms *OR* Any Field: cancer *AND* Year: 2015 *To* 2022		
				I alt 964

Bilag 2 – Flowchart

Flowchart version 1.0



Flowchart version 1.1 (2022)



Bilag 3 – Tjeklister

SfR Checkliste 2:	**Randomiserede kontrollerede undersøgelser**	
Forfatter: Escalante CP, Meyers C, Reuben JM, Wang X, Qiao W, et al.Titel: A randomised, Double-blind, 2-period, Placebo-Controlled Crossover Trial of a Sustained- Release Methylphenidate in the Treatment of Fatigue in Cancer Patients Tidsskrift, år: Cancer J, 2014;20: 8-14		
Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen		
1. INTERN GYLDIGHED		
Evalueringskriterier		**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1	Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge effekten af methylphenidat versus placebo til lindring af cancer-relateret fatigue.
1.2	Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.3	Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ikke angivet, men da der er tale om et cross-over studie, er patienterne sine egne kontroller.
1.4	Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ikke relevant.
1.5	Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Forsøgspersoner og behandlere var blindede.
1.6	Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja
1.7	Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja

1.8 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	33 ud af de oprindeligt 42 inkluderede patienter blev medtaget i analyserne. Frafaldsrate = 21 %.
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ikke angivet
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke oplyst
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? ***Anfør ++, + eller □.***	**+**
2.2 Hvis bedømt som + eller □, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Det angives, at der ikke er tilstrækkelig statistisk styrke.
2.3 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Måske. Det kan ikke udelukkes, at den manglende effekt skyldes manglende statistisk styrke (for lille studiepopulation). Dog er forskellen mellem de to grupper ikke tæt på at være signifikant forskellig
	(p-værdier på 0,54 og 0,5).
2.4 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Alle patienterne havde brystkræft, men kun 1/4 af patienterne havde fremskreden brystkræft.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.1 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Depot methylphenidat 18 mg i døgnet. Den ene gruppe fik methylphenidat i 14 dage efterfulgt af placebo i 14 dage, mens det var omvendt i den anden gruppe.

3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	BFI
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	42 patienter blev inkluderet. (cross-over- studie).
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Forskel i mellem grupper blev beregnet ved hjælp af en Wilcoxon signed ranked test. Der blev ikke fundet signifikant effekt af methylphenidat på fatigue sammenlignet med placebo. Der var ingen alvorlige bivirkninger. Der var ikke forskel i blodtryk ved baseline sammenlignet med målinger efter methylphenidat-behandling.
3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	p-værdier.
3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Brystkræftpatienter med en gennemsnitsalder på 57 år. Alle patienter var i anti-neoplastisk behandling.
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Hospital
3.8 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1 center

3.9	Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Meget lille studipopulation. Forfatterne stiller selv spørgsmålstegn ved, om interventionsperioden på 14 dage er for kort til at opnå en signifikant effekt af methylphenidat.

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter: Gong S, Ping S, Hai J et al.

Titel: Effect of Methylphenidate in Patients with Cancer RELATED Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Tidsskrift, år: PLOS ONE, Januar 2014; vol 9;(1):e84391:1-8.

Checkliste udfyldt af: Nanette Quistorff, Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.11 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	At øge evidensen for behandling af CRF med Methylphenidat. At måle effekten og sikkerheden for brug af Methylphenidat med henblik på at gøre os i stand til, at sikre, at brugen af M rettes mod de patienter som responderer på behandlingen.
1.12 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja

1.13 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja, der blev søgt i efter RCT i PRISMA, PubMed, Embase, PSYCHInfo, Cochrane Library, med følgende søgeord: ”methylphenidate”, ”dexmethylphenidate”, ”d-MPH”, ”ritalin”, ”cancer”, ”tumor”, ”carcinoma”, ”neoplasma”, ”fatifue”, ”CRF”, ”astheinia”, ”tiredness” og ”randomized controlled trail”. Samt håndsøgning.
1.14 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja, alle studier skulle score 3 eller mere på Jadad skalaen.
1.15 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja. Bivirkninger, Problemer omkring behandling af depressive pt.
1.16 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja, Heterogeneitetstest.af behandlingernes
	effekt blev undersøgt med I^2, og viste uvigtig heterogenitet.
1.17 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja, Konklusion: Analysen viser, at Methylphenidat er effektivt til behandling af CRF, men har en del bivirkninger. Undersøgelserne er små og præparatet bør undersøges yderligere, men da MTP er et af de få præparater, der er understøttet af forskning, kan det bruges, dog under ekspert supervision og tæt monitorering.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.5 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller .**	++
2.6 Hvis bedømt som + eller , påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	

2.7 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja.
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.10 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT-studier.
3.11 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Methylphenidat.
3.12 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	MTP viste en lille men signifikant effekt på CRF i forhold til placebo. Langtids behandling havde den bedste effekt. Der var bivirkninger i form af: tarkycardi, søvnløshed, svimmelhed, angst, kvalme og madlede.
3.13 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	95 % CI -3,13 [-5,55,-0,71]
3.14 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Små patientgrupper. Forskellige målemetoder, Forskellige definitioner på fatigue og andre symptomer der er tæt relateret til fatigue (differentiale diagnoser). Angst, depression og søvnbesvær hos pt. kan påvirke resultatet.
3.15 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Voksne, 53 – 70 år med CRF, Blandede tumortyper.

3.16 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	USA
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 2:	**Randomiserede kontrollerede undersøgelser**
Forfatter: Hovey Elizabeth et al. Titel: Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Modafinil for fatigue in patients treated with Docetaxel-based chemotherapy.	

Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.18 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge om Modafinil lindrer fatigue relateret til Docetaxelbehandling hos patienter med metastaserende prostata- eller brystkræft.
1.19 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja. 2:1 til Modafinil eller placebo via en centraliseret behandlings allokerings procedure i forhold til tumortype og Docetaxel behandling.
1.20 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Der er ikke testet for signifikante forskelle mellem grupperne ved baseline, men grupperne vurderes til at være nogenlunde ens baseret på oplysninger givet om baseline karakteristika i de to grupper.
1.21 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja.

1.22 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja.
1.23 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja. Ved M D Anderson Symptom Inventory (MDASI).
1.24 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Formentligt.
1.25 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Der blev inkluderet 84 pt. I Modafinilgruppen var et dropout fra 56 til 42 patienter (25 % dropout). I placebogruppen var et dropout fra 28 til 24 patienter (14 % dropout).
1.26 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja.
1.27 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Formentlig.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.8 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller .**	**+**
2.9 Hvis bedømt som + eller , i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Pt. fik deaxmethasone 3 dage inden interventionen. Ikke redegjort for eventuelle forskelle i baseline- karakteristika.
2.10 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja, men måske har interventionsperioden været for kort.

2.11 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Måske. Behandlingen er relateret til en gruppe af pt. der er i Docetaxelbehandling.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.17 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	T Modafinil 100 mg x 2 inden frokost i 15 dage gennem hver 3-ugers docetaxel behandlingscyklus. Behandlingen blev gentaget i 4 cyklusser. Opstart 3 dage efter at docetaxel var givet, og afsluttet 3 dage inden næste behandling.
3.18 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Ved M D Anderson Symptom Inventory (MDASI).
3.19 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	Der blev inkluderet 84 pt. Modafinilgruppen n=56. Placebogruppen n=28.
3.20 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekt målt som forskel mellem grupperne i den kumulative MDADI 'area under the curve' i løbet af de første syv dage. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i løbet af de første syv dage ved de første to behandlingscyklusser (primært outcome) (modafinil versus placebo: 35. 9 vs 39.6; 95 % [CI]-8.9, 1.4; *P*=0.15)). Sekundære analyser viste, at der var signifikant lavere fatigue hos modafinilgruppen sammenlignet med placebo i 2. og 4. behandlingscyklus, men ikke i 1. og 3. behandlingscyklus.
3.21 Er der statistiske usikkerhedsberegninger?	Ja.

(p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	
3.22 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	65 mænd med prostatakræft og 19 kvinder med brystkræft med gennemsnitlig 5-6 år siden sygdomsdebut.
3.23 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt). .	23 centre i Australien.
3.24 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	23
3.25 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Pt. fik anden medicin (dexamethasone) der kan lindre fatigue. Der inkluderes kun pt. med moderat fatigue, hvilket kan være en medvirkende årsag til den manglende effekt.

SfR Checkliste 2:	**Randomiserede kontrollerede undersøgelser**
Forfatter: Jean-Pierre, P et al. Titel: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trail of the Effect of Modafinil on Cancer-Related Fatigue among 631 Patients Reciving Chemotherapy: A URCC CCOP Research Base Study. Tidsskrift, år: Cancer. 2010 July 15; 116(14): 3513-3520	
Checkliste udfyldt af: Nanette Quistorff, Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**

1.28 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Bekræfte tidligere fund. Undersøger effekten af Modafinil på CRF hos kræftpatienter som er i kemoterapibehandling-.
1.29 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja, de blev randomiseret ved hjælp af et "random number-generator" program fra statistikprogrammet SAS.
1.30 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja
1.31 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja
1.32 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja
1.33 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja, med BFI-3, man har valgt at bruge få spørgsmål frem for mange, da de vurderer at det er mere specifikt.
1.34 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja Kontaktet via telefon Startdosis og -tidspunkt og slutdosis og - tidspunkt var ens. De fulgte samme cyklus mht. at udfylde skemaer.

1.35 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Der blev rekrutteret 877 deltagere som blev randomiseret i to grupper 431 (modafinil) og 436 (placebo). 257 og 287 patienter i hhv. interventions- og placebogruppe fuldførte undersøgelsen, og drop-out var således henholdsvis 174 (40 %), og 149 (34%). Ved hjælp af imputering af data fra patienter, der fuldførte 3 ud af de 4 behandlingscyklusser, blev henholdsvis 315 (modafinil) og 316 (placebo) patienter inkluderet i analysen (drop-out svarende til hhv. 27% og 28%).
1.36 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja
1.37 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Rekrutteret fra 23 geografiske udbredt URCC CCOP fra hele USA.
OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.12 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? ***Anfør ++, + eller □.***	**+**
2.13 Hvis bedømt som + eller □, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Forholdsvist stort drop-out kan give bias.
2.14 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja

2.15 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja, idet mange pt. i palliativ fase får kemoterapi. De palliative pt. lider ofte af svær fatigue, og denne undersøgelse viser, at interventionen har en effekt på patienter med svær fatigue.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.26 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Tbl. Modafinil 100 mg stigende til 200 mg/dag efter 3 dage, fra dag 10 (5) efter start på kemoterapi i 2. behandlingsserie indtil dag 7 i 4. behandlingsserie målt i forhold til placebo.
3.27 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	For fatigue: BFI spørgsmål 3. Søvninghed i dagtimerne: ESS (Epworth Sleepiness Scale For depression: POMS-DD

3.28 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	877 henholdsvis: 431→ 315 (interventionsgruppen) 436→ 316 (placebogruppen).

3.29 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekt målt som midddelværdiforskel mellem de to grupper vha t-tests. Outcome var BFI-3. Modafinil reducerede signifikant fatigue hos patienter med høje baseline fatigue- niveauer (svær og maximum fatigueniveau) For pt. med fatigue: Mild: (P = 0,09) Moderat: (P = 0,41) Svær: (P = 0,033) Maximum: (P = 0,01) Søvnighed i dagtimerne (ESS) var signifikant forbedret hos modafinilgruppen sammenlignet med placebo (p=0,002). Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle mellem grupperne for depressionsrelaterede outcomes.
3.30 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	P værdier 95 % CI
3.31 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Kræftpt. i kemobehandling og strålebehandling. 1/3 mænd og 2/3 kvinder
	Solide tumorer og hæmatologiske pt. Baseline fatigue er identisk i begge grupper.
3.32 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Rekrutteret fra 23 geografiske udbredt URCC CCOP fra hele USA.
3.33 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	23

3.34 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Der er større drop-out i interventionsgruppen, men dette tal er ikke statistisk signifikant. Der er flere, der ikke udfylder spørgeskema efter cyclus 4, men dette tal er heller ikke statistisk signifikant. Forskergruppen stiller spørgsmål ved om man kan skelne depression fra fatigue, og konkluderer, at det mener de man godt kan, hvilket gør, at de tolker deres resultat, som at, Modafinil godt kan lindre fatigue, uden at depressionen lindres.

SfR Checkliste 2:	**Randomiserede kontrollerede undersøgelser**
Forfatter: Kerr Christopher W et al.Titel: Effects of Methylphenidate on Fatigue and Depression. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trail. Tidsskrift: Journal of Pain and Symptom Management. Vol 43 No. 1 January 2012.	
Checkliste udfyldt af: Nanette Quistorff, Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile.	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.38 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	At evaluere forskellig dosis af MHP´s effekt på fatigue hos pt. på hospice. At måle behandling af fatigue relateret til symptomet depression.
1.39 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.40 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja. Der er ingen statistisk forskel på de to gruppers baseline karakteristika.

1.41 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Randomiseret ved lodtrækning af Director of Quality Improvement and Corporate Compliance.
1.42 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja
1.43 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Outcome blev målt dag 0 (baseline), 3, 7 og 14 med selvrapporterede spørgeskemaer (Piper Fatigue Scale, VAS-F og ESAS). Fatigue blev både målt som et selvstændigt symptom og i relation til andre symptomer. Depression blev målt med Beck Depression Inventory-II (BDI-II).
1.44 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja
1.45 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	40 patienter blev inkluderet, af dem gennemførte 30. 6 døde inden behandlingsstart, de resterende 34 (17 + 17 i hver gruppe) → (15 +15 i hver gruppe). Af de fire som udgik under forsøget døde to, en udeblev og en udgik pga. kvalme.
1.46 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja
1.47 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Pt. blev rekrutteret fra ét sted: The Center for Hospice And Palliative Care in Buffalo, New York. Indlagte og ambulante pt.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.16 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? ***Anfør ++, + eller □.***	**++**
2.17 Hvis bedømt som + eller □, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	

2.18 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.19 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.35 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Tbl. Methylphenidat 5 mg x 2 dagl. Stigende med 10 mg hver 3. dag til max 40 mg /dag. Ved bivirkninger blev dosis reduceret.
3.36 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Pt. havde telefonkontakt dagligt og med centeret, og scorede deres symptomer med Piper Fatigue Scale, VAS-F og ESAS. Dosis blev reguleret over telefonen. Pt. skrev dagbog.
3.37 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	34 (17 + 17) → (15 +15).
3.38 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Piper Fatigue Scale: begyndende effekt af MTP efter dag 3, 7 og 14. Dag 14 var PFS faldet fra 7,40 → 2,69 (6,93 → 6,58 i placebo). En reduktion på 66 % fra baseline. VAS-F: Placebo gruppen steg (5,5 → 7) interventionsgruppen faldt (4,9 → 2), på 7. dagen var der en signifikant effekt (P = 00.5)
	og dag 14 (P = 0,0007) en reduktion på 55 % fra baseline. ESAS: Interventionsgruppen faldt (7,8→2,5) en reduktion på 64 %..

3.39 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja (P = 0,023)
3.40 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Uhelbredeligt syge mennesker med og uden cancer, Mini-Mental State ≤ 22, mere end 2 ugers oplevelse af fatigue.
3.41 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	The Center for Hospice And Palliative Care in Buffalo, New York. Indlagte og ambulante pt.
3.42 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1
3.43 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Lille undersøgelse. Inkluderer også pt. uden cancer. Pt. konsulteres telefonisk og administrere selv medicin som reguleres op eller ned.

SfR Checkliste 2:	**Randomiserede kontrollerede undersøgelser**
Forfatter: Lundorff LE et al. Titel: Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trail. Tidsskrift, år: Palliative Medicine 23(8) 731-738.	
Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**

1.48 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Primære mål: at måle effekten af en enkelt dosis modafinil versus placebo på cognotive funktion hos pt. med udbredt cancer. Sekundært mål: at måle effekten af modafinil på andre symptomer.
1.49 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja.
1.50 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ikke aktuelt, da det var et cross-over forsøg.
1.51 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja. Computerbaseret, foretaget af hospitalets farmaceut.
1.52 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja.
1.53 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja. Ved Finger Tapping Test (FTT), Trail Making Test (TMT) og Edmonton Symptom Assessment System (ESAS).
1.54 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja. Det var cross-over.
1.55 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Der blev inkluderet 30 pt. Der var et dropout på 2 pt.
1.56 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja.
1.57 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	De kom fra en palliativ afdeling.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	

2.20 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller .**	**+**
2.21 Hvis bedømt som + eller , i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Lille population.
2.22 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	(Ja). Pt. måtte gerne være i behandling med en lille dosis methylprednisolon.
2.23 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja Deltagerne får kun én tablet, der må derfor være tale om en pn behandling.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.44 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Dag 1 mellem kl. 8 og 10 får halvdelen af deltagere henholdsvis 200 mg modafinil eller placebo, og på dag 4 krydser de over til det modsatte.
3.45 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Til primær outcome blev anvendt FTT og TMT. Til sekundært outcome blev anvendt ESAS,
3.46 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	Der blev totalt inkluderet 30 pt. 28 pt. gennemførte.
3.47 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Fatigue - 0.857 SD 2.953, *P* = 0.111 Der er ikke signifikant effekt af Modafinil.
3.48 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja. P værdi

3.49 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Alder 62 år (40-79) 16 mænd og 12 kvinder med udbredt kræft (lunge-, genitalia-, gastroentestinal-, hoved/hals-, bryst- og hæmatologiskkræft).
3.50 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt). .	En palliativ afdeling i Danmark.
3.51 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1
3.52 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Der er kun tale om en enkelt tabl. Pt. får både opioider og methylprednisolon. Deltagerne får bivirkninger i form af kvalme, hovedpine, rastløshed, angst og diarré både under modafinilbeh. og placebo.

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser	
Forfatter: Minton O et al. Titel: Drug therapy for the management of cancer-related fatigue (Review), Tidsskrift: The Cochrane Library 2010, Issue 9.	
Checkliste udfyldt af: Nanette Quistorff, Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile.	
1. INTERN TROVÆRDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.58 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja

1.59 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja
1.60 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	Ja
1.61 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	Ja
1.62 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja
1.63 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	Ja
1.64 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	Ja
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.24 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? **Anfør ++, + eller .**	**++**
2.25 Hvis bedømt som + eller , påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.26 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja, hvis man betragter den palliative pt. som en der både kan have fået kemoterapi, kan være i kemoterapibehandling og som en der har afsluttet kemoterapibehandling.
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.53 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	31 RCT studier, hvoraf de 4 er aktuel for denne undersøgelse.

3.54 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	I de udvalgte 4 er det Methylphenidat. Derudover blev haemopoietic, growth factors, antidepressant og progestational steroids.
3.55 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Methylphenidat viser en lille men signifikant effekt i forhold til placebo. Fatiguescore falder. De andre farmaka kan ikke anbefales længere.
3.56 Er der anført statistiske mål for usikkerheden?	-0,28 [-0,48- -0.09]
(fx odds ratio?)	
3.57 Er potentielle confoundre taget ibetragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	
3.58 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Den palliative patient betragtes både som en der kan have fået kemoterapi, kan være i kemoterapibehandling og kan have afsluttet behandling. Reviewet inkluderer 31 studier med 7104 deltagere, det er kun 4 studier der er relevant for denne undersøgelse. Der indgår 371 deltagere i undersøgelsen.
3.59 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Uvist.
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 2:	**Randomiserede kontrollerede undersøgelser**
Forfatter: Mitchell Geoffrey K. et. Al. Titel: The Effect of Methylphenidate on Fatigue in Advanced Cancer: An Aggregated *N*- of-1 Trail. Tidsskrift, år: Journal of Pain and Symptom Management. Vol. N0. 2015.	
Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja. At undersøge effekten af Methylphenidat på lindring af fatigue i forhold til placebo på en gruppe af patienter med udbredt kræft, ved at bruge et N-of-1 forskningsdesign.
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja. Ved brug af et computerbaseret randomiseringsskema varetaget af apoteket.
1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ikke relevant, da det er et crossover design.
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja, computerbaseret.
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja.
1.6 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt	Ja Ved Functional Assessment of Chronic
og pålideligt?	Illness Therapy-Fatigue Scale (FACIT-F) og Wu Cancer Fatigue Scale (WCFS).

1.7 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ikke relevant.
1.8 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Der blev rekrutteret 43 personer. Af de 43 gennemførte 33 første cyklus, 29 gennemførte anden cyklus og 24 gennemførte tredje cyklus.
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja.
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ja, formentlig.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? ***Anfør ++, + eller □.***	**+**
2.2 Hvis bedømt som + eller □, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Det er muligt, at den korte cyklusperiode på tre dage kan maskere en potentiel progressiv effekt af methylphenidat.
2.3 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.4 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	

3.1 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	T Methylphenidat 5 mg doseret med 5 mg x 2 dagligt titreret op i hver cyklus med 5 mg x 2 dagligt til i alt 30 mg i døgnet. Hver cyklus strakte sig over 3 dage med MPH og 3 dage placebo, da halveringstiden for MPH er 4 timer, blev første dag i cyklus ikke medtaget i analysen.
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	FACIT-F og WCFS.
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	43 deltagere som gennemførte 84 cyklus, 33 pt. (76.7 %) gennemførte 1. cyklus, 29 pt. (65.1 %) gennemførte 2. cyklus og 24 pt. (55.8 %) gennemførte 3. cyklus. 10 pt. (23.3 %) gennemførte ikke én hel cyklus.
3.4 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Deltagerne førte dagbog over symptomer og bivirkninger. Denne undersøgelse viser ikke signifikant effekt af MPH på fatigue.
3.5 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja.
3.6 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Henholdsvis 20 kvinder og 23 mænd, 71 år (36-91).
	AKPS performance status 60 (40 – 90). Uhelbredeligt syge med forskellige kræftsygdomme heraf 39 % gastrointestinal, 20 % prostata 12 % lunge og 9 % brystkræft.
3.7 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Deltagerne blev rekrutteret fra specialist palliative care services i 2 stater i Australien.

3.8	Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	6 centre.
3.9	Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Der er potentielle faldgrupper ved at afvende et N-of-1 design. Designet er kun anvendeligt hos en stabil patientgruppe, hvis tilstand ikke ændre sig under forsøget, og hvor der ikke iværksættes anden behandling under forsøget, hvilket der er en potentiel risiko hos disse svært syge pt. Præparatet der undersøges skal have en kort halveringstid, fordi det er crossover design. Halveringstiden for Methylphenidat er fire timer.

SfR Checkliste 2:	**Randomiserede kontrollerede undersøgelser**
Forfatter: Moraska Amanda R et al. Titel: Phase III, Randomized, double-Blind, Placebo-Controlled Study of Long-Acting Methylphenidate for Cancer-Related Fatigue, NCCTG-N05C7 Trail. Tidsskrift, år: Journal of Clinical Oncology, vol 28 (23) august 10 2010.	
Checkliste udfyldt af: Nanette Quistorff, Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.11 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	At evaluere effekten af depot Methylphenidatbehandling på CRF og måle toksicitet. I forhold til livskvalitet, hos patienter med sygdomsudbredelse (inddeler pt. i stadie (o, I, II) og (III, IV).
1.12 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.13 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja, der er ingen statistisk forskel på de to gruppers baseline karakteristika.
1.14 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja, Computerrandomisering.
1.15 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja, deltagere og personale var blindet.

1.16 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	BFI målt en gang ugentligt, på en bestemt ugedag, ½ til 1 time efter pt. vågnede og inden morgen dosis, til og med uge 4. Forskellige QOL måleredskaber: SF-36, Vitality Subscale, the Linear Analog Self-Assessment items used in numerous North Central Cancer Treatment Groupe (NCCTG) clinical trial, the Pittsbourg Sleep Quality Index (PSQI). Målt ved baseline og efter uge 4. Subject Global Impression of Changes målt I slutningen af uge 4. Pt. førte dagbog over bivirkninger (SED) og Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.3.0. målt inden behandlingsstart og hver uge.
1.17 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja
1.18 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	148 henholdsvis 74 (MTP)+ 74 (placebo) → 62 + 63. Der er ikke redegjort for dropout, men 87 % af deltagerne indgik i resultatet.
1.19 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja
1.20 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke opgivet hvor pt. kom fra.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.5 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? ***Anfør ++, + eller □.***	**++**

2.6 Hvis bedømt som + eller , i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	
2.7 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.8 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja Den eneste gruppe, der oplever signifikant effekt af MTP på fatigue, er pt. med sygdom i stadie III og IV.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.10 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	t. Methylphenidat 18mg x1 dagl. stigende med 18 mg dag 8 og 14 til i alt 54 mg dagl. Til og med dag 28. Medicinen blev taget om morgenen.
3.11 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	BFI og diverse QOL skemaer samt dagbog.
3.12 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	125 henholdsvis 62 og 63

3.13 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	BFI målt en gang ugentligt, på en bestemt ugedag, ½ til 1 time efter pt. vågnede og inden morgen dosis, til og med uge 4. Der er anvendt forskellige QOL måleredskaber: SF-36, Vitality Subscale, the Linear Analog Self-Assessment items used in numerous North Central Cancer Treatment Groupe (NCCTG) clinical trail, the Pittsbourg Sleep Quality Index (PSQI). Målt ved baseline og efter uge 4. Subject Global Impression of Changes målt I slutningen af uge 4. Pt. førte dagbog over bivirkninger (SED) og Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.3.0. målt inden behandlingsstart og hver uge. Den eneste gruppe, der oplever signifikant effekt af MTP på fatigue, er pt. med sygdom i stadie III og IV. De opnåede en forbedring på 19,7 i forhold til placebogruppen, som kun opnåede en forbedring på 2,1 (p= 0,02).
3.14 Er der statistiske usikkerhedsberegninger?(p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja p = 0,02
3.15 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	40 % kvinder og 60 % mænd, kræftpatienter i stadie 0 – IV (2/3 af deltagerne var stadie III-IV), fortrinsvis brystkræft, lungekræft og andre/ukendte. 80 % var > 50 år.
3.16 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Ej beskrevet.

3.17 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	Ej beskrevet
3.18 Er der rejst nogen specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Pt. modtager enten forskellig beh. i form af kemoterapi, biologisk beh. eller strålebeh. og knap ½ var i kurativ intenderet beh. Pt. oplever generelt i hele gruppen ikke effekt af MTP, hvilket kan skyldes, at dosis er stor og bivirkningsbyrden er stor, så alt i alt bliver pt.´s QOL ikke forbedret. For nogle bivirkningers vedkommende var de større i placebogruppen end i interventionsgruppen. Det kan tænkes, at de svært syge har "bivirkninger" i form af sygdomsudbredelse, og at sygdomsudbredelse kan fejltolkes som bivirkninger. Dosis gives x 1 dagl., hvilket kan have betydning for bivirkningsbyrden.

SfR Checkliste 2:	**Randomiserede kontrollerede undersøgelser**
Forfatter: Paulsen, Ørnulf, Pål Klepstad, Jan Henrik Rosland, Nina Aass, Eva Albert, Peter Fayers, and Stein Kaasa Titel: Efficacy of Methylprednisolone on Pain, Fatigue, and Appetite loss in Patients With Advanced Cancer Using Opioids: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial Tidsskrift, år: *J Clin Onco,l 2014;32:3221-3228.*	
Checkliste udfyldt af: Tina Harmer Lassen og Marianne Spile	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.21 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge effekten af methylprednisolon på smerte (primært outcome), samt fatigue, appetitsløshed, forbrug af smertestillende medicin og smerteintensitet i hvile (sekundære outcomes) hos patienter med fremskreden cancer i opioid-behandling.
1.22 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.23 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Nej. Der var forskel i baseline opioid dosis, tilstedeværelse af gennembrudssmerter, brug af gabapentin eller pregabalin, 'soft tissue pain', levermetastaser og andre metastaser. Der bliver dog lavet sensitivitetsanalyser, hvor korrigeres for disse faktorer.
1.24 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja, computerbaseret randomisering udført af Norwegian University Science and Technology af personale, som ikke ellers var involveret i studiet.

1.25 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Randomiseringen var blindet for forsøgspersoner og behandlere.
1.26 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Fatigue blev målt ved 'the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire C30'.
1.27 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	
1.28 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	47 ud af de 50, der blev randomiseret blev taget med i de endelige analyser. Frafaldsrate = 6%
1.29 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja.
1.30 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke angivet
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.9 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? ***Anfør ++, + eller □.***	**+**
2.10 Hvis bedømt som + eller □, i hvilken grad kan bias påvirke	Lille studiepopulation.
undersøgelsesresultatet?	
2.11 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja. Til trods for at studiet har en lille studiepopulation, bliver der fundet en signifikant effekt på fatigue.

2.12 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Studiet er baseret på patienter i opioid- behandling, hvilket imidlertid også kan være gældende for en meget stor andel af patientmålgruppen for retningslinjen.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.19 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Methylprednisolon per oral 16 mg x 2 i 7 dage
3.20 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Fatigue blev målt ved 'the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire C30'.
3.21 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	I alt deltog 49 patienter: 26 patienter i methylprednisolon-gruppen og 23 i placebo-gruppen.
3.22 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekt målt som forskel i middelværdi mellem de to grupper. Der var ikke forskel mellem grupperne i smerteintensitet. Der blev fundet signifikant forbedring i fatigue hos methylprednisolon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen.
	Der var ikke forskel mellem grupperne i forhold til bivirkninger.
3.23 Er der statistiske usikkerhedsberegninger?(p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	p-værdier

3.24 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Mænd og kvinder med forskellige cancerdiagnoser, som har en gennemsnitlig smerteintensitetsscore på ≥ 4 (på en numerisk skala fra 0-10) indenfor de sidste 24 timer, forventet levetid på mere end 4 uger og er i behandling med opioider for moderate til svære cancersmerter.
3.25 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Palliative hospitalsenheder og onkologiske ambulatorier.
3.26 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	5
3.27 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	
SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
Forfatter: Richard, Patrick O., Neil E. Fleshner, Jaimin R. Bhatt, Karen M. Hersey, Rehab Chahin and Shabbir M.H. Alibhai Titel: Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for	
reduction of fatigue levels in patients with prostate cancer receiving LHRH-agonist therapy Tidsskrift, år: *BJU International* 2014; Mar 31. doi:10.1111/bju.12755. (epub ahead of print)	
Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**

1.31 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge, hvorvidt Methylphenidat kan lindre fatigue hos prostatacancer patienter, i behandling med LHRH-agonist terapi (luteinizing hormone-releasing hormone).
1.32 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.33 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja. Der var ikke signifikant forskel mellem mellem baseline variablene, inklusiv fatigue-score.
1.34 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja.
1.35 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja. Patienter, læger og forskere, der evaluerede outcome var blindet for behandlingsallokeringen.
1.36 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja. Fatigue er målt ved Functional Assessment of Cancer Therapy: fatigue subscale og Bruera Global Fatigue severity Scale (sekundært outcome).
1.37 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja
1.38 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Ud af de 26, der blev rekrutteret til undersøgelsen, var der 23, der gennemførte. Dropout rate= 12%
1.39 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja
1.40 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke relevant

2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.13 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? ***Anfør ++, + eller □.***	**+**
2.14 Hvis bedømt som + eller □, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Lille studiepopulation kan medføre bias
2.15 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.16 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.28 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Methylphenidat. 5 mg dagligt i to uger efterfulgt af 5 mg to gange dagligt i 8 uger.
3.29 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	FACT-F (primært outcome)
3.30 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	Der blev rekrutteret 26 patienter. 24 patienter blev randomiseret: 12 i methylphenidatgruppen og 12 i placebogruppen. Der var 1 person, der droppede ud af methylphenidatgruppen undervejs i studiet.
3.31 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Middelværdi-forskelle. Der var signifikant større forbedring i fatigue niveauer hos methylphenidat- gruppen efter 10 uger sammenlignet med placebogruppen (gennemsnitlig forskel mellem grupper var 5,6 points (95% CI: 1,0-10,3).

3.32 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja
3.33 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Prostacancer patienter i behandling med LHRH-agonist therapi
3.34 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Ambulatorie, Canada
3.35 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	Et
3.36 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Pga. rekrutteringsproblemer blev studiepopulation ikke så stor som forventet.

SfR Checkliste 2:	**Randomiserede kontrollerede undersøgelser**
Forfatter: Roth Andrew J., Christian Nelson, Barry Rosenfeld, Howard Scher, Susan Slovin, Michael Morris, Noelle O'Shea, Gabrielle Arauz, and William Breitbart, Titel: Methylphenidate for Fatigue in Ambulatory Men With Prostate Cancer Tidsskrift, år: Cancer 2010;116:5102–10	
Checkliste udfyldt af: Marianne Spile og Tina Harmer Lassen	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.41 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja. Formålet med studiet er at undersøge effekten af methylphenidat til behandling af fatigue hos prostata cancerpatienter.
1.42 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja

1.43 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja, der var ikke forskel mellem de to grupper i forhold til demografiske faktorer eller baseline fatiuge-scores
1.44 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja
1.45 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Forsøgspersoner og behandlere var blindede.
1.46 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja
1.47 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja
1.48 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	23 ud af 36 personer blev medtaget i analyserne. Frafaldsrate = 36%.
1.49 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja. De personer, der ikke droppede ud blev analyseret i henhold til randomiseringen, men de personer, der droppede ud af studiet undervejs er ikke
	medtaget i analyserne.
1.50 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke relevant.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.17 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? ***Anfør ++, + eller □.***	**+**

2.18 Hvis bedømt som + eller , i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Deres intention to treat-analyser viser, at der ikke er nogen sammenhæng. Dog bygger denne analyse på en antagelse om, at dem, der droppede ud ikke havde en klinisk signifikant reduktion i fatigue, og analysen må derfor betragtes som værende meget konservativ Relativt stort frafald kan have påvirket undersøgelsesresultatet.
2.19 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja, formodentlig. Til trods for en lille studiepopulation bliver der fundet en statistisk signifikant sammenhæng.
2.20 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.37 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Methylphenidat. Patienterne får 5 mg om dagen. På dag 3 blev dosis øget med 5 mg, hvis følgende betingelser var opfyldt: fatiguen ikke var lindret væsentligt, der var ingen tegn på toksicitet ved behandlingen, og patienten var villig til at øge dosis. Dosis blev titreret op hver 2.-3. dag til et maksimum på 6 kapsler dagligt (ækvivalent til 30 mg dagligt).

3.38 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	'Brief Fatigue Inventory' og 'the Fatigue Severity Scale'. Sekundære outcomes var depression og 'psychological distress' (målt ved Hospital Anxiety and Depression Scale og The Beck Depression Inventory), livskvalitet (målt ved the functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Prostate Cancer) samt kognitiv og neuropsykologisk test udførelse.
3.39 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	Ved studiets start indgik 16 personer i behandlingsgruppen og 16 personer i kontrolgruppen.
3.40 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekten er målt som forskel i middelværdi mellem behandlings- og kontrolgruppe. Der blev ikke fundet signikant forskel mellem grupperne på fatigue målt ved total scoren af 'the Brief Fatigue
	Inventory'. Der blev fundet et signifikant fald i fatigue målt ved subskalaen 'fatigue severity subscale' af ' the Brief Fatigue Inventory', blandt gruppen, der fik methylphenidat sammenlignet med placebo. Der blev ikke fundet signikant forskel mellem grupperne på fatigue målt ved 'the Fatigue Severity Scale'.
3.41 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	p-værdier
3.42 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Studiepopulationen består af mænd med fremskreden prostatacancer. Gennemsnitsalderen var 70 år.

3.43 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Ambulatorie
3.44 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1
3.45 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Der var seks patienter i methylphenidat gruppen, der udgik af undersøgelsen som følge af medicin-relaterede bivirkninger: fire patienter udgik som følge af forhøjet blodtryk, og to patienter som følge af takykardi.

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
Forfatter: Spathis, Fife et.al. Titel: Modafinil for Treatment of fatigue in Lung Cancer: Results of Placebo-Controlled, Double- Blind, Randomized Trail. Tidsskrift, år: Journal of Clinical Oncology Vol. 32, no. 18; 1882-1889.2014	
Checkliste udfyldt af: Jesper Grud Rasmussen og Marianne Spile	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.51 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja. Sammenligning af effekt af Modafinil vs. Placebo på CRF.
1.52 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja. 208 personer.

1.53 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja.
1.54 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja. Tbl. var anonymiseret, patienterne randomiseret via computer genereret algoritme.
1.55 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Ja. Forskere, behandlere og patienter var blindede.
1.56 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja. Der blev målt primært udfald via ”FACIT” målesystem og sekundært udfald via ESS, HADS og QOL-LAS screeninger.
1.57 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja.
1.58 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Der blev inkluderet 208 patienter hvor af 160 blev inkluderet i de endelige analyser
1.59 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja.
1.60 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Vides ikke
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.21 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? ***Anfør ++, + eller □.***	**++**
2.22 Hvis bedømt som + eller □, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	

2.23 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja.
2.24 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.46 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Modafinils effekt mod CRF blev sammenlignet med Placebo. De første 14 dage af studiet fik 75 patienter 100 mg modafinil, og i de sidste 14 dage 200 mg modafinil. Kontrolgruppen (85 personer) fik tilsvarende antal tbl. med tilsvarende stigning efter 14 dage. Undersøgelsen løb over 28 dage.
3.47 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	På primær målepunkt brugte man scoringsredskabet: FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) På sekundære målepunkter brugte man: ESS (Epworth Sleepiness Scale), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og QOL-LAS (Quality of life linear scale)
3.48 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	208 hvoraf én blev ekskluderet og ikke medregnet i slutresultatet. Af 207 inkluderede patienter fik 104 patienter Modafinil og 103 placebo.
3.49 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekten er målt som forskelle mellem grupperne i gennesmnitlig FACIT-Fatigue score som deltagerne udfyldte på dag 0 samt på 28. dagen. Studiet viste, at der IKKE var signifikant forskel mellem Modafinil og Placebo (0.20; 95% CI: -3,56; 3,97). Patienterne scorede samme effekt/ændring på primært målepunkt – Fatigue, samt på sekundære målepunkter som var følelse af depression, træthed gennem dagen og quality of life.
3.50 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja.

3.51 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Mænd og kvinder med NSCLC med performancestatus 0-2, i stadium 3a-4, primært 4 som ikke havde modtaget kemoterapi eller strålebehandling indenfor de sidste fire uger.
3.52 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Fra Hospital.
3.53 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	24 hospitaler i England
3.54 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	De påpeger, at ud af 5 af 7 studier med Modafinil rapporterer stærk påvirkning af placebo.

SfR Checkliste 2:	**Randomiserede kontrollerede undersøgelser**
Forfatter: Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Lynn Palmer J, Delgado-Guay MO, Bull J et al.	
Titel: Reduction of Cancer-Related Fatigue With Dexamethasone: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial inPatients With Advanced Cancer	
Tidsskrift, år: *J Clin Oncol 2013; 31:3076-3082.*	
Checkliste udfyldt af: Tina Harmer Lassen og Marianne Spile	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.61 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge effekten af dexamethason i forhold til placebo på cancer-relateret fatigue
1.62 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja

1.63 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja, bortset fra, at der var flere kvinder i dexamethason gruppen end i placebogruppen. Dette tages der højde for i de statistiske analyser.
1.64 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja
1.65 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Forsøgspersoner og behandlere var blindede
1.66 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja
1.67 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Der er ikke noget, der tyder på, de ikke skulle være blevet behandlet ens.
1.68 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne?	Der var 84 ud af 132 der blev medtaget i analyserne. Frafaldsrate = 36 %
(dropout)	
1.69 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ikke angivet
1.70 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke angivet
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.25 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? ***Anfør ++, + eller □.***	**+**
2.26 Hvis bedømt som + eller □, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Høj frafaldsrate, hvilket kan give bias i resultaterne.

2.27 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Ja
2.28 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja, til patienter som oplever ≥ 3 symptomer (smerte, fatigue, kronisk kvalme, appetitløshed (anorexia/cachexia), søvnproblemer, depression eller dårlig appetit) i moderat til svær grad og have en gennemsnitlig intensitet på ≥ 4 på Edmonton Symptom Assesment scale (skala på 0-10). Dette var et inklusionskriterie til studiet.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.55 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Dexamethason 4 mg per oral 2 x dagligt i 14 dage.
3.56 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	FACIT-F
3.57 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	132 i alt (67 i dexamethason-gruppen og 65 i placebogruppen).
3.58 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekt er målt som middelværdiforskel mellem de to grupper. Gennemsnitlig forbedring i fatigue målt ved FACIT-F subskala var signifikant højere i dexamethason gruppen sammenlignet med placebo på dag 8 (8,01 versus 3,06, = 0,005) og på dag 15 (9,0 versus 3,1, p = 0,008). Frekvensen af bivirkninger var ikke signifikant forskellig mellem grupperne (p=0,14).

3.59 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	ja
3.60 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Patienter med fremskreden cancer og som har ≥ 3 symptomer (smerte, fatigue, kronisk kvalme, appetitløshed (anorexia/cachexia), søvnproblemer, depression eller dårlig appetit) i moderat til
	svær grad.
3.61 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	ambulatorier
3.62 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	2
3.63 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	

Bilag 4 – Evidenstabel

Evidenstabel version 1.0.

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultat	Kommentarer
Escalante et al.	2014	RCT, crossover	+	42 kvinder med brystkræft, heraf ¼ i fremskreden stadie.	Depot Methylphenidat 18 mg i døgnet. Den ene gruppe fik Methylphenidat i 14 dage efterfulgt af placebo i 14 dage, mens det var omvendt i den anden gruppe.	Der blev ikke fundet signifikant effekt af Methylphenidat på fatigue sammenlignet med placebo. Der var ingen alvorlige bivirkninger. Der var ikke forskel i blodtryk ved baseline sammenlignet med målinger efter Methylphenidat-behandling.	Lille studiepopulation og som følge heraf begrænset statistisk styrke.
Gong, Shun et al.	2014	Metaanalys e	++	Voksne, 53 – 70 år med CRF, Blandede tumortyper.	At øge evidensen for behandling af CRF med Methylphenidat. At måle effekten	Analysen viser, at Methylphenidat er effektivt til behandling af CRF, men har en del bivirkninger.	

					og sikkerheden for brug af Methylphenidat med henblik på at gøre os i stand til, at sikre, at brugen af Methylphenidat rettes mod de patienter som responderer på behandlingen.	Undersøgelserne er små og præparatet bør undersøges yderligere, men da MTP er et af de få præparater der er understøttet af forskning, kan det bruges, dog under ekspert supervision og tæt monitorering.	
Hovey et al.	2014	RCT	+	84 patienter med metastaserende brystkræft eller prostatacancer	Modafinil til lindring af fatigue relateret til docataxel-baseret kemoterapi	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i løbet af de første syv dage ved de første to behandlingscykluss er (primært outcome) (Modafinil versus placebo: 35. 9 vs 39.6; 95 % [CI]-8.9, 1.4; P=0.15)). Sekundære analyser viste, at der var signifikant lavere fatigue hos Modafinilgruppen sammenlignet med placebo ved 2. og	

						4. behandlingscyklus, men ikke i 1. og 3. behandlingscyklus. Der er en større andel af patienter i Modafinil gruppen, der oplever bivirkninger sammenlignet med placebo.	
Jean- Pierre P et al.	2010	RCT	+	631 kræftpatienter (solide tumorer og hæmatologiske) i kemoterapi - behandling og strålebehandling. 1/3 mænd.	Tbl. Modafinil 100 mg stigende til 200 mg/dag efter 3 dage, fra dag 10 (5) efter start på kemoterapi i 2. behandlingsserie indtil dag 7 i 4. behandlingsserie målt i forhold til placebo.	Interventionsgruppe n med svær fatigue havde signifikant effekt (P=0,033) på fatigue målt på BFI-3. Der var ingen signifikant effekt på mild og moderat fatigue.	Stor undersøgelse, men med relativt stort drop-out (størst drop-out i interventionsgruppen , men dette tal er ikke statistisk signifikant). Deltagerne i undersøgelsen er pt. i kemoterapi- og strålebehandling, hvilket mange palliative patienter også får.
Kerr C et al.	2012	RCT	++	30 uhelbredeligt syge mennesker	Tbl. Methylphenidat 5	Interventionsgruppe n havde signifikant	Lille undersøgelse. Inkluderer også pt.

				tilknyttet hospice, 2 med COPD og cirrose 28 med forskellige former for cancer, MMS ≤ 22 mere end 2 ugers oplevelse af fatigue.	mg x 2 dagl. stigende med 10 mg hver 3. dag til max 40 mg/dag. Ved bivirkninger blev dosis reduceret.	lavere fatigue score end placebogruppen, på 7. dagen 4,9 → 2 (P=<0,05) på 14. dagen et fald fra 7,40 → 2,69 (p = 0,0007) fra baseline målt med Piper Fatigue Scale dag 3,7,og 14.	uden cancer (2). Pt. konsulteres telefonisk og administrere selv medicin som reguleres op eller ned.
Lundorff et al.	2009	RCT, crossover (Ib)	+	28 patienter med fremskreden kræft	Dag 1 mellem kl. 8 og 10 får halvdelen af deltagere henholdsvis 200 mg Modafinil eller placebo, og på dag 4 krydser de over til det modsatte.	Der er ikke signifikant effekt af Modafinil på fatigue - 0.857 SD 2.953, *P* = 0.111	Studiet evaluerer kun effekten af en enkelt dosis af Modafinil. Patienterne kan desuden være i behandling med Methylprednisolon.

Minton O et *a*l.	2010	Metaanalys e Cochrane review	++	Kræftpatienter i alle stadier også palliativt stadie med fatigue.	At sammenligne medicinske præparater i forhold til standardbehandlin g eller ingen farmakologisk behandling. At finde den optimale dosis og behandlingsvarigh ed af Methylpheindate.	Methylphenidat viste en lille men signifikant effekt.	Den palliative pt. betragter både som en der kan have fået kemoterapi, kan være i kemoterapibehandlin g og som en der har afsluttet kemoterapibehandlin g. Cochrane reviewet inkludere 31 studier med 7104 deltagere, det er kun de 4 studier der er relevante for denne undersøgelse. Der indgår 371 deltagere i undersøgelserne.
Mitchell et al.	2015	N-of-1 trial	+	43 patienter med fremskreden kræft	T Methylphenidat 5 mg doseret med 5 mg x 2 dagligt titreret op i hver cyklus med 5 mg x 2 dagligt til i alt 30	Studiet viste, at der ikke var signifikant effekt af Methylphenidat på fatigue. Af de patienter der	Studiedesignet medfører, at patienterne kun får behandling i 3-6 dage, hvilket er en relativ kort

					mg i døgnet. Hver cyklus strakte sig over 3 dage med MPH og 3 dage placebo, da halveringstiden for MPH er 4 timer, blev første dag i cyklus ikke medtaget i analysen.	droppede ud, havde 3 dyspnø og 11 ødematøse UE, hvilket kan være relateret til behandlingen.	behandlingsperiode, som potentielt kan have betydning for den manglende effekt. Desuden kræver designet at præparatet har en kort halveringsperiode, som hos Methylphenidat er 4 timer.
Moraska A R et al	2010	RCT	++	Der deltog 125 pt. henholdsvis 62 og 63. 40 % kvinder og 60 % mænd, kræftpatienter i stadie 0 – IV (2/3 af deltagerne var stadie III-IV, fortrinsvis brystkræft, lungekræft og andre / ukendte tumor).	Depot T. Methylphenidat 18 mg x 1 dgl. Stigende til 18 mg dag 8 og 14 til i alt 54 mg, til og med dag 28. medicinen blev taget om morgenen.	Der var ikke en signifikant effekt generelt af Methylphenidat i forhold til placebo, men der var en signifikant effekt af Methylphenidat i forhold til placebo hos pt. i stadium III og VI (P = 0.02). Jo alvorligere grad af fatigue des større effekt.	Studiet undersøger både medicinens effekt og QOL. Medicinen blev givet i doser op til 54 mg og kun adm. 1 x dagl. Hvilket kan have betydning for oplevelsen af effekt samt oplevelsen af bivirkninger. De anførte bivirkninger kan lige så godt være et udtryk for sygdomsudbredelse.

							Pt. der fik placebo fik flest bivirkninger. Placebo har stigende effekt i op til 3 uger hvorefter effekten falder. Methylphenidat har stigende effekt også efter 3 uger.
Paulsen et al.	2014	RCT	+	47 patienter med fremskreden cancer med forskellige cancerdiagnoser, som har en gennemsnitlig smerteintensitetss core på ≥ 4 (på en numerisk skala fra 0-10) indenfor de sidste 24 timer, forventet levetid på mere end 4 uger og er i behandling med opioider for moderate til svære	Tablet Methylprednisolon 16 mg x 2 i 7 dage	Der var ikke forskel mellem grupperne i smerteintensitet (p=0,88). Der blev fundet signifikant forbedring i fatigue hos Methylprednisolon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (- 17 versus 3 points, p=0,003). Der var ikke forskel mellem grupperne i forhold til bivirkninger.	Forholdsvis lille studiepopulation.

				cancersmerter.			
Richard et al.	2014	RCT	+	24 patienter med prostatakræft	Methylphenidat. 5 mg dagligt i to uger efterfulgt af 5 mg to gange dagligt i 8 uger.	Der var signifikant større forbedring i fatigue niveauer hos Methylphenidat-gruppen efter 10 uger sammenlignet med placebogruppen (gennemsnitlig forskel mellem grupper var 5,6 points (95% CI: 1,0-10,3). Der var ikke signifikant forskel mellem grupperne efter 6 uger.	Meget lille studiepopulation.
Roth et al.	2010	RCT	+	32 patienter med udbredt prostata-cancer	Methylphenidat. Patienterne får 5 mg om dagen. På dag 3 blev dosis øget med 5 mg, hvis følgende betingelser var opfyldt: fatiguen ikke var lindret væsentligt, der var	Ved analyse på de patienter, der gennemførte studiet blev der fundet en signifikant reduktion i fatigue hos Methylphenidat-gruppen sammenlignet med placebo på BFI-	Store metodiske svagheder ved dette studie.
					ingen tegn på	subskalaen, der	

					toksicitet ved behandlingen, og patienten var villig til at øge dosis. Dosis blev titreret op hver 2.-3. dag til et maksimum på 6 kapsler dagligt (ækvivalent til 30 mg dagligt).	måler sværhedsgraden af fatigue, mens der ikke blev fundet signifikant effekt ved måling på den samlede BFI-score. Ved deres intention to treat-analyser ses ikke nogen klinisk signifikant effekt (defineret som et fald på mere end 1 standardafvigelse i forhold til baseline-scoren) af Methylphenidat i forhold til placebo. Dog bygger denne analyse på en antagelse om, at dem, der droppede ud ikke havde en klinisk signifikant reduktion i fatigue, og analysen må derfor betragtes	

						som værende konservativ.	
Spathis et al.	2014	RCT	++	208 patienter med fremskreden lungecancer	Modafinils effekt på CRF blev sammenlignet med Placebo. De første 14 dage af studiet fik 75 patienter 100 mg Modafinil, og i de sidste 14 dage 200 mg Modafinil. Kontrolgruppen (85 personer) fik tilsvarende antal tbl. med tilsvarende stigning efter 14 dage. Undersøgelsen løb over 28 dage.	Der blev ikke fundet signifikant forskel i fatigue mellem Modafinil og placebogruppen (0.20; 95% CI: -3,56; 3,97). Der var ikke signifikant forskel mellem grupperne i andelen, der oplevede bivirkninger (55,8% vs. 54,4%, p=0.84)	
Yennurajal ingam et al.	2013	RCT	+	132 kræftpatienter som oplever ≥ 3 symptomer (smerte, fatigue, kronisk kvalme, appetitløshed (anorexia/cachexi	Dexamethason 4 mg per oral 2 x dagligt i 14 dage.	Gennemsnitlig forbedring i fatigue målt ved FACIT-F subskala var signifikant højere i Dexamethason gruppen sammenlignet med	Høj frafaldsrate, hvilket kan give bias i resultaterne. Det er ikke angivet, om patienter er i

				a), søvnproblemer, depression eller dårlig appetit) i moderat til svær grad og have en gennemsnitlig intensitet på ≥ 4 på Edmonton Symptom Assesment scale (skala på 0-10). Dette var et inklusionskriterie til studiet.		placebo på dag 8 (8,01 versus 3,06, = 0,005) og på dag 15 (9,0 versus 3,1, p = 0,008). Frekvensen af bivirkninger var ikke signifikant forskellig mellem grupperne (p=0,14).	behandling med steroider op til studie-start

Evidenstabel version 1.1

DMCG-PAL	Farmakologisk behandling af patienter i tidlig og sen palliativ fase med Cancer Relateret Fatigue (CRF) Version 1.1.							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenlignings intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***

Klasson, C.	2021	Narrativt review	%	Farmakologisk behandling af CRF	Placebo	Patienter over 18 år med fremskreden cancer / i palliativ behandling	Ikke relevante her	Resultaterne fra dette review gennemgås ved gennemgangen af de inddragede artikler enkeltvis
Begley, S.	2016	Systematisk litteraturreview	%	Corticosteroider til reduktion af CRF	%	%	%	Litteratursøgningen i dette review er foretaget i 2014, hvorfor al relevant litteratur er inddraget i den oprindelige retningslinje
Centeno, C.	2022	RCT	1b	10 -25 mg. methylphenidat dagligt	Placebo	77 patienter med fremskreden cancer	Ingen statistisk signifikant forskel på effekten af CRF i interventions- og placebogruppen	Der ses en positiv effekt i CRF i begge grupper. Populationen er relativt lille, sammenlignet med andre lignende studier er den dog stor, da det generelt er meget svært at rekruttere patienter til disse populationer
Pedersen, L.	2020	RCT	1c*	10-20 mg. dagligt selvadministreret ved behov	Placebo	28 patienter med fremskreden cancer	Signifikant større korttidseffekt af methylphenidat på fatigue i interventionsgruppen	Lille population. Data indsamlet mellem 1999-2003. Methylphenidat selvadministreret ved behov. Meget kort tidseffekt, der måles på

Bilag 5 – Anvendt dosering i inkluderede studier

Reference nummer	Præparat	Opstartsdosis	Gennemsnitlig vedligeholdelsesdosis	Slutdosis	Bemærkninger
Bruera E 2006 (29). Inkluderet i review af Gong et al 2014 (22).	Methylphenidat	5 mg hver 2. time efter behov. Max 4 stk. 5 mg tbl. I 7 dage.	2,3 (± 1,0) tbl. Pr. patient.		Finder ikke signifikant effekt. Behandlingen er pn.
Butler J 2007 (28). Inkluderet i review af Gong et al 2014 (22).	Methylphenidat	5 mg x 2 første dosis inden morgenmad og anden dosis inden kl. 18.	27,7 mg/dag	15 mg (efter 10 – 14 dage).	Finder ikke signifikant effekt.
Kerr CW 2012 (25).	Methylphenidat	5 mg x 2, stigende med 10 mg hver 3. dag.	20 mg på dag 14	Max. 40 mg / dag	Finder signifikant effekt.
Lower EE 2009 (28). Inkluderet i review af Gong et al 2014 (22).	Methylphenidat	5 mg x 2	Max dosis blev 39,3 mg / dag mean dosis 27,7 mg / dag.	50 mg / dag administreret 2-3 gange dagligt	Studiet viser en signifikant forbedring af fatigue i uge 8.
Mitchell GK 2015 (23).	Methylphenidat	5 mg x 2 dagligt	Skiftevis 3 dage behandling og 3 dage placebo i 18 dage. Titreret op med 5 mg x 2 i hver behandlings cyklus.	15 mg x 2 dagligt.	N-of-1 studie. Viser ikke signifikant effekt, måske pga. studiedesignet.

Richard PO et al. 2014 (24).	Methylphenidat	5 mg dagligt i 2 uger		Derefter 5 mg x 2 dagligt i 8 uger	Signifikant effekt efter 10 uger, men ikke efter 6 uger.
Roth AJ et al. 2010 (26).	Methylphenidat	5 mg x 1 dagligt	Titreret op med 5 mg daglig til pt. oplevede effekt.	30 mg dagligt	Viser signifikant reduktion af fatigue.
Yennurajalinga m et al. 2013 (36).	Dexamethason	4 mg x 2 dagligt i 14 dage	Dexamethason 4 mg per oral 2 x dagligt.	Dexamethason 4 mg per oral 2 x dagligt.	Viser signifikant reduktion af fatigue
Paulsen et al., 2014 (37).	Methylprednisolon	16 mg x 2 dagligt i 7 dage	16 mg x 2 dagligt	16 mg x 2 dagligt	Viser signifikant reduktion af fatigue
Centeno et al., 2022 (39).	Methylphenidat	10 mg. morgen, 5 mg. frokost og aften i 7 dage	10-25 mg. dagligt i 6 dage	10-25 mg. dagligt	Ingen signifikant reduktion i fatigue set ift. Placebo
Pedersen et al., 2020 (40).	Methylphenidat	10. mg. pn max x 3 dagligt	10-30 mg. dagligt i en uge	10-30 mg. dagligt	Signifikant effekt på reduktion af fatigue målt efter hhv. 2 og 5 timer

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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
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.

Den kliniske retningslinje kan, mod angivelse af kilde, frit citeres helt eller delvis i ikke kommercielle sammenhænge. Indgår den i kommercielle sammenhænge skal der indgås specifik aftale med forfattergruppen.

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/da/

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