Præhabilitering ved kolorektal cancer

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
15. juni 2024 (DCCG)
Administrativ godkendelse
10. september 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 30 juni 2025

INDEKSERING
DCCG, Kolorektal cancer, præhabilitering

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
    Præhabilitering 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 7
    Præhabilitering 7
4. Referencer 10
5. Metode 17
6. Monitorering 19
7. Bilag 20
    Bilag 1 – Søgestrategi 20
    Bilag 2: Screeningsmetoder for nedsat funktionel kapacitet og ernæringsstatus 21
8. Om denne kliniske retningslinje 26

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af forfattergruppen/ og interessenter er blevet hørt. Konklusionen blev at retningslinjen og anbefalingerne fortsat er gældende fuldt dækkende. Der er ikke afgørende nyt i litteraturen.. Der er udelukkende foretaget ændring af versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Præhabilitering

1. **Patienter med planlagt kurativt indgreb bør screenes for begrænsninger i fysisk kapacitet og ernæringsstatus ved anvendelse af validerede tests eller scoringssystemer for at kunne afklare om der er indikation for præhabilitering (B).** (Se bilag 2 for forslag til scoringssystemer)

2. **Patienter hvor der på baggrund af høj forventet komplikationsrisiko i relation til kirurgien grundet nedsat funktionel kapacitet** (se bilag 2) **og/eller dårlig ernæringsstatus** (se bilag 2) **bør tilbydes minimum 4 ugers multimodal præhabilitering med henblik på at øge den fysiske kapacitet inden operationen og reducere risikoen for postoperative komplikationer (B).**

   2.1. **Multimodal præhabilitering bør som minimum indeholde superviseret fysisk træning, ernæringsoptimering med oral ernæring med højt indhold af protein og samtale/vurdering ved diætist.**

   2.2. **Patienter der henvises til neoadjuverende onkologisk behandling kan tilbydes samtidig fysisk træning for at forhindre fysisk funktionstab.**

   2.3. **Præhabiliteringsinterventioner kan kobles med andre præoperative interventioner såsom anæmikorrektion, rygestop, medicinsk optimering og immunonutrition.**

2. Introduktion

Præhabilitering er enhver præoperativ intervention med det formål at øge den fysiologisk kapacitet og/eller modstandskraft til at modstå det fysiske traume der ses ved en operation (1). Det kirurgiske traume nedsætter den fysiologiske kapacitet og immunforsvarets effektivitet (2), og patienter med i forvejen nedsat fysiologisk kapacitet har derved øget risiko for komplikationer (3). Solide tumorer medfører en tilstand med kronisk inflammation (4-6) som kan forårsage en række følgetilstande såsom anæmi (7), vægttab (8), sarkopeni (9) og nedsat fysiologisk kapacitet, der alle er associeret med øget risiko for postoperative komplikationer og dårligere langtidsoverlevelse (3, 10-13). Herudover kan konsekvensen af komplikationer for ældre og skrøbelige patienter være varig nedsættelse af den funktionelle kapacitet (14). Fysisk træning har vist at være immunmodulerende og i laboratorie forsøg vist at hård fysisk træning kan begrænse kronisk inflammation og forbedre det gavnlige cellulære immunologiske respons på tumorniveau (15-18). Hypotesen for præhabilitering er således at man ved at øge den fysiologiske kapacitet inden operationen reducer effekten af det kirurgiske traume og herigennem mindsker risikoen for funktionsnedsættelse og ultimativt øger langtidsoverlevelsen (19).

Præhabilitering er ikke en fast defineret intervention og der foreligger stor heterogenitet i interventioner og patientpopulationer (20). Der er dog konsensus om, at præhabilitering bør foretages multimodalt og som minimum indeholde både individualiseret ernæringsoptimering og individualiseret fysisk træning (21). Der er god evidens for at træningsinterventioner koblet med ernæringsoptimering har synergetisk effekt (22). Indikation for præhabilitering er ikke afklaret, men studier på højrisiko patienter har haft størst effekt på postoperative komplikationer (23). Dette er af væsentlig betydning, da præhabilitering primært er undersøgt med interventioner med varighed over 4 uger, hvilket kan udfordre rammerne beskrevet i kræftpakkerne.

Identifikation af patienter til præhabilitering
Nedsat præoperativ funktionel kapacitet er i talrige studier vist associeret med postoperativ morbiditet og mortalitet uanset hvordan det måles eller rapporteres (12, 24-30). Nedsat funktionel kapacitet målt ved WHO performance status ≥1 findes i 34 % af alle patienter med planlagt kurativt intenderet kolorektal kræfts operationer i Danmark og er associeret med øget risiko for både postoperativ morbiditet og mortalitet (30). Dog er den prædiktive værdi af funktionel kapacitet lav for postoperative komplikationer. Guldstandarden for risiko prædiktion for postoperativ morbiditet og mortaltiet ved større abdominal kirurgi er lav iltoptag (<10.9 mlO2/kg/min) ved den anaerobe tærskelværdi målt ved ergospirometri (3, 31, 32). Dette udføres dog ikke som standard i Danmark. Der findes ingen universel accepteret screeningsmetode for nedsat funktionel eller fysisk kapacitet, dog har subjektiv klinisk vurdering vist at have lav præcision (32).

Fejl- og underernæring målt ved lav BMI (Body Mass Index ≤18.5), hypoalbuminæmi og selvrapporteret vægttab de seneste 6 måneder før diagnosen er alle selvstændigt associeret med øget risiko for postoperative komplikationer efter operation for kolorektal kræft (33). Lav BMI (≤18.5) forekommer dog relativt sjældent med en frekvens på ca. 2-3% (33, 34). Høj BMI (≥30) som forekommer hos ca. 15% og er ligeledes associeret med øget risiko for komplikationer (35-37), men eventuelle konsekvenser på lang tids overlevelse er omdiskuteret(38,39). Selvrapporteret vægttab i de sidste 6 måneder inden diagnosen er associeret med både

komplikationer, mortalitet og reduceret lang tids overlevelse (38, 39). Selvrapporteret vægttab forekommer hos op til 50 % af patienter med kolorektal kræft (40) og større vægttab over 10% af kropsvægt i op til 20% af patienter præoperativt (41). Hypoalbuminæmi (albumin < 35 g/L) er selvstændig associeret med postoperativ morbiditet (42-44). På denne baggrund anbefaler internationale guidelines præoperativ screening for fejlernæring forud for operation for kolorektal kræft (45). Flere værktøjer er blevet udarbejdet herunder Subjective Global Assesment (46) (SGA), Patient Generated Subjective Global Assesment (47) (PG-SGA), Malnutrition Universal Screening Tool (48) (MUST), og Nutritional Risk Screening 2002 (49) (NRS 2002), men der foreligger ikke evidens for hvilket værktøj der har størst præcision (50, 51).

Skrøbelighed (eng. 'Frailty') er defineret som en alders betinget nedgang i den fysiologiske reserve og funktion (52) og vurderes enten som fænotype (53, 54), multidisciplinær diagnostisk evaluering (55, 56) eller som en akkumulation af deficit (57). Hvor der i alle metoder indgår vurdering af både ernæring status og funktionel kapacitet. Sarkopeni er defineret som relativ reduceret muskel styrke og muskelmasse (58). Både sarkopeni og skrøbelighed er prædiktiv for postoperative komplikationer (52, 59-63), men på baggrund af kompleksiteten af sygdomsbilledet og multifaktorielle årsager anbefaler internationale guidelines for behandling af ældre med kolorektal kræft multidisciplinær geriatrisk vurdering ved disse tilstande (64). Om skrøbelighed eller sarkopeni kan anvendes som screeningsværktøj til præhabilitering er ikke afklaret. Dog er der stor variation i rapporteret frekvens i litteraturen af både skrøbelighed og sarkopeni ved nydiagnosticeret kolorektal kræft da der ikke er konsensus om hvordan disse skal defineres.

Der findes betydelig interaktion og korrelation mellem nedsat funktionel kapacitet, fejlernæring, sarkopeni og skrøbelighed (65). Den gældende hypotese er således at man ved at screene for disse ofte sammenfaldende og potentielt modificerbare risikofaktorer (1) kan forbedre kliniske endepunkter igennem interventioner der samlet sigter mod at forbedre tilstandene (22). En klar og entydig indikation for præhabilitering eksisterer dog ikke.

Implementering af præhabilitering under eksisterende standarder
Præhabilitering er muligt at implementere ind i de eksisterende standarder for kirurgisk behandling af kolorektal kræft, herunder Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) principperne (45) og størstedelen af præhabiliterings studierne er udført på kolorektal kræft patienter. Afgrænsningen af præhabilitering er vanskelig grundet den fleksible definition og derved indeholder mange studier samtidige interventioner såsom rygestop, medicinsk optimering, geriatrisk vurdering, anæmikorrektion, psykologisk bistand eller anden behandling, men vil i denne retningslinje kun blive kort beskrevet.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Præhabilitering er et relativt nyt indsatsområde og der foreligger ikke klare nationale eller internationale retningslinjer eller konsensus anbefalinger på området. Der er betydelig variation i definitionen af præhabilitering og hvilke patienter der tilbydes præhabilitering. Formålet med denne retningslinje er således at

give læseren overblik over mulige præoperative interventioner der understøttes af litteraturen, for med tiden at understøtte en ensartet indsats på området i Danmark.

Patientgruppe

Patienter med kolorektal kræft med planlagt kurativt intenderet indgreb og med nedsat funktionel kapacitet, betydelig komorbiditet, risiko for fejl- eller underernæring, og/eller høj risiko for postoperative komplikationer eller funktionstab (se appendix: Screeningsmetoder for nedsat funktionel kapacitet og ernæringsstatus).

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.

3. Grundlag

Præhabilitering

1. **Patienter med planlagt kurativt indgreb bør screenes for begrænsninger i fysisk kapacitet og ernæringsstatus ved anvendelse af validerede tests eller scoringssystemer for at kunne afklare om der er indikation for præhabilitering (B).** (Se bilag 2 for forslag til scoringssystemer)

2. **Patienter hvor der på baggrund af høj forventet komplikationsrisiko i relation til kirurgien grundet nedsat funktionel kapacitet** (se bilag 2) **og/eller dårlig ernæringsstatus** (se bilag 2) **bør tilbydes minimum 4 ugers multimodal præhabilitering med henblik på at øge den fysiske kapacitet inden operationen og reducere risikoen for postoperative komplikationer (B).**

   2.1. Multimodal præhabilitering bør som minimum indeholde superviseret fysisk træning, ernæringsoptimering med oral ernæring med højt indhold af protein og samtale/vurdering ved diætist.

   2.2. Patienter der henvises til neoadjuverende onkologisk behandling kan tilbydes samtidig fysisk træning for at forhindre fysisk funktionstab.

   2.3. Præhabiliteringsinterventioner kan kobles med andre præoperative interventioner såsom anæmikorrektion, rygestop, medicinsk optimering og immunonutrition.

Litteratur og evidensgennemgang

Præhabilitering med fysisk træning øger den fysiske kapacitet både før og efter operationen sammenholdt med udelukkende rehabilitering (66-69) [1a]. Træning hos patienter med kolorektal cancer er sikkert og der er i litteraturen ikke rapporteret alvorlige bivirkninger (70) [1a]. Patienter med i forvejen lavt aktivitetsniveau har størst effekt af præhabilitering (71, 72) [1b]. Ældre og skrøbelige patienter kan gennemføre hjemmebaseret træning (73) [2b], men det ser ikke ud til at have samme effekt som superviseret træning (74) [1b]. Superviserede træningsinterventioner øger også aktivitetsniveauet i dagligdagen uden for træning (75) [1b]. Ældre patienter kan deltage i multimodal præhabilitering med hård fysisk træning (73) [2b].

Præhabilitering hos højrisiko patienter (Alder >70 eller ASA III/IV, og Duke Activity Status Index (76) <46) har vist reduceret risiko for postoperative komplikationer (23) [1b]. Samme effekt er dog ikke blevet fundet ved præhabilitering ved ældre skrøbelige (frail) patienter (66) (Alder >65, Fried Frailty Index ≥2) [1b]. Der foreligger ligeledes ikke evidens for at patienter uden reduktion i fysisk kapacitet har reduceret risiko for komplikationer efter præhabilitering. Der er betydelig hetereogenicitet i præhabiliterings interventioner imellem studier (77) og

der findes ingen metaanalyser der kun inkluderer kolorektal kræft patienter. Metaanalyser på blandede kirurgiske populationer har dog vist at præhabilitering reducerer risikoen for komplikationer (78-81) [1a] og reducerer indlæggelsestiden (21) [1a]. Præhabilitering hos kolorektal kræft patienter har i en metaanalyse vist øget Disease Free Survival (HR 0.45; 95 % CI: 0.21-0.93), primært for patienter med stadie III kolorektal kræft, men ingen forskel i overall survival (82) [1a].

Der foreligger meget få og meget små undersøgelser der kun indeholder træning eller motion præoperativt. I de fleste undersøgelser indgår fysisk træning og aktivitet som en del af multimodale interventioner. Herudover foreligger der ingen studier der undersøger effekterne af træning betinget på træningstype, compliance og adhærence. Der er stor variation i gennemførselsraten af træningsinterventioner og villigheden at deltage (83, 84) [1a].

Fysisk træning under neoadjuverende onkologisk behandling
Formålet med præhabilitering under neoadjuverende onkologisk behandling er at reducere funkionstabet inden kirurgi, reducere bivirkninger, øge adhærence til den neoadjuverende behandling, og øge mængden af patienter som kan opnå final kirurgi. Der mangler dog evidens for effekten af træning ved neoadjuverende behandling (85) [1a]. Små pilotserier tyder på at træning kan reducere funktionstab og mindske depression (86-89) [4] og at der forekommer større tumorregression ved samtidig fysisk træning (90) [2b].

Ernæringsoptimering
For patienter der er under- eller fejlernærede ses reduceret postoperativ infektionsrate (OR 0.34 (95% CI: 0.13-0.91)) ved kombination af orale ernæringsdrikke og samtale med diætist, sammenholdt med udelukkende samtale med diætist (91) [1b]. En metaanalyse af præoperativ indtagelse af orale ernæringsdrikke (inkluderende immunonutrition og ikke under/fejlernærede patienter), har dog ikke kunne påvise reduceret risiko for komplikationer eller infektiøse komplikationer (92) [1a]. Ernæringsoptimering med præoperative orale ernæringsdrikke i kombination med træningsinterventioner giver kortere indlæggelsestid (21) [1a] og giver øget fysisk kapacitet (22, 67, 68, 93) [1b]. I de fleste studier anvendes ernæringsdrikke med højt indhold af protein (til akkumuleret indtag af 1.2 – 1.8 g protein/kg kropsvægt/dag), hvilket ud fra den fysiologiske studier øger effekten af træning (94, 95).

Større kliniske randomiserede studier mangler for at afklare om ernæringsinterventioner kan reducere risikoen for komplikationer for patienter der ikke har præoperativt vægttab, sarkopeni eller lavt BMI. Der foreligger ingen kliniske studier omkring ernæringsinterventioner for patienter der får neoadjuverende onkologisk behandling og ingen kliniske studier omkring præoperativt vægttab hos patienter med fedme.

Øvrige præhabiliteringstiltag
Der foreligger yderst begrænset litteratur der viser effekten af samtidig rygestop og alkohol reduktion for patienter med kolorektal kræft som gennemgår præhabilitering. Anbefalingerne er således på baggrund af den almene litteratur på området. Effekten af anæmikorrektion samtidig med fysisk træning er ligeledes ikke beskrevet. Medicinsk optimering har vist i et enkelt randomiseret studie at kunne reducere risikoen for postoperative komplikationer (OR: 0.33 (95% CI: 0.11-0.95)) hos patienter med kolorektal kræft (96) [1b], men

indeholdt samtidig fysisk træning og ernæringsoptimering. Effekten af psykologisk bistand er ligeledes ikke beskrevet selvstændigt og i tilstrækkelig grad til at kunne reproduceres eller til implementering.

Patientværdier og – præferencer

Patientværdier og præferencer er ikke undersøgt i denne retningslinje.

Rationale

Anbefalingerne er resultatet af den tilgængelige litteratur på området. Anbefalingerne er beskrevet overordnet, da der er betydelig heterogenitet imellem interventionerne, målpopulationerne og studietyperne. Herudover er meget få studier gennemført som enkelt blindede studier og stort set ingen studier rapportere hvorledes retningslinjer for ERAS og rehabilitering er gennemført, hvilket introducerer en vis grad af bias. Beskrivelse af interventionerne er ligeledes ofte ikke beskrevet i den nødvendige detaljegrad for at kunne implementeres i klinisk praksis.

Bemærkninger og overvejelser

Præhabilitering med træning og ernæringsinterventioner vil stille krav til både patienter, logistik samt involvering af personale fra andre dele af sundhedsvæsnet. Implementering vil kræve ressourcer samt klare beskrivelser af det kliniske forløb og efteruddannelse af relevant klinisk personale herunder diætister og terapeuter. Præhabilitering vil betyde en merudgift i form af ambulant træning og diætist samtale. Desuden vil der foreligge udgifter til selve ernæringsprodukterne. I størstedelen af studierne der ligger grund til denne retningslinjer er der foretaget ergospirometri (eng.: Cardiopulmonary Exercise Test) for bestemmelse af niveauet for træningsinterventionen. Hvis dette ikke haves til rådighed kan det betyde en merudgift til anskaffelse af udstyret og oplæring af relevant personale til at gennemføre og fortolke denne test. Træningsinterventionen kan dog fastlægges på anden måde.
Der foreligger ingen studier der har bevist de sundhedsøkonomiske aspekter af præhabilitering. Til sidst bør det nævnes at for at få den ønskede effekt af præhabilitering vil det betyde i de fleste tilfælde udskydelse af operationen ud over de fastlagte rammer af pakkeforløbene for kræft.

4. Referencer

1. Minnella EM, Carli F. Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients. Eur J Surg Oncol. 2018;44(7):919-26.
2. Behrenbruch C, Shembrey C, Paquet-Fifield S, Molck C, Cho HJ, Michael M, et al. Surgical stress response and promotion of metastasis in colorectal cancer: a complex and heterogeneous process. Clin Exp Metastasis. 2018;35(4):333-45.
3. Moran J, Wilson F, Guinan E, McCormick P, Hussey J, Moriarty J. Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review. Br J Anaesth. 2016;116(2):177-91.
4. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:17105.
5. Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? Science. 2013;339(6117):286-91.
6. Lanser L, Kink P, Egger EM, Willenbacher W, Fuchs D, Weiss G, et al. Inflammation-Induced Tryptophan Breakdown is Related With Anemia, Fatigue, and Depression in Cancer. Front Immunol. 2020;11:249.
7. Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations. Hematology. 2015;20(1):18-25.
8. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011;12(5):489-95.
9. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ni Bhuachalla E, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. Proc Nutr Soc. 2016;75(2):199-211.
10. Bruggeman AR, Kamal AH, LeBlanc TW, Ma JD, Baracos VE, Roeland EJ. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. J Oncol Pract. 2016;12(11):1163-71.
11. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg. 2015;102(11):1314-24.
12. Onerup A, Angenete E, Bonfre P, Borjesson M, Haglind E, Wessman C, et al. Self-assessed preoperative level of habitual physical activity predicted postoperative complications after colorectal cancer surgery: A prospective observational cohort study. Eur J Surg Oncol. 2019;45(11):2045-51.
13. Wilson MJ, van Haaren M, Harlaar JJ, Park HC, Bonjer HJ, Jeekel J, et al. Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Surgical oncology. 2017;26(1):96-104.
14. Couwenberg AM, de Beer FSA, Intven MPW, Burbach JPM, Smits AB, Consten ECJ, et al. The impact of postoperative complications on health-related quality of life in older patients with rectal cancer; a prospective cohort study. J Geriatr Oncol. 2018;9(2):102-9.
15. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. Cell Metab. 2018;27(1):10-21.

16. Idorn M, Hojman P. Exercise-Dependent Regulation of NK Cells in Cancer Protection. Trends Mol Med. 2016;22(7):565-77.
17. Malietzis G, Johns N, Al-Hassi HO, Knight SC, Kennedy RH, Fearon KC, et al. Low Muscularity and Myosteatosis Is Related to the Host Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. Ann Surg. 2016;263(2):320-5.
18. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. Cell Metab. 2016;23(3):554-62.
19. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? Anaesthesia. 2019;74 Suppl 1:20-6.
20. Hijazi Y, Gondal U, Aziz O. A systematic review of prehabilitation programs in abdominal cancer surgery. Int J Surg. 2017;39:156-62.
21. Gillis C, Buhler K, Bresee L, Carli F, Gramlich L, Culos-Reed N, et al. Effects of Nutritional Prehabilitation, With and Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2018;155(2):391-410 e4.
22. van Rooijen S, Carli F, Dalton S, Thomas G, Bojesen R, Le Guen M, et al. Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: the first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation. BMC Cancer. 2019;19(1):98.
23. Barberan-Garcia A, Ubre M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. Ann Surg. 2018;267(1):50-6.
24. Awdeh H, Kassak K, Sfeir P, Hatoum H, Bitar H, Husari A. The SF-36 and 6-Minute Walk Test are Significant Predictors of Complications After Major Surgery. World J Surg. 2015;39(6):1406-12.
25. Biccard BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. Anaesthesia. 2005;60(6):588-93.
26. Huisman MG, van Leeuwen BL, Ugolini G, Montroni I, Spiliotis J, Stabilini C, et al. "Timed Up & Go": a screening tool for predicting 30-day morbidity in onco-geriatric surgical patients? A multicenter cohort study. PLoS One. 2014;9(1):e86863.
27. Robinson TN, Wu DS, Sauaia A, Dunn CL, Stevens-Lapsley JE, Moss M, et al. Slower walking speed forecasts increased postoperative morbidity and 1-year mortality across surgical specialties. Ann Surg. 2013;258(4):582-8; discussion 8-90.
28. Wijeysundera DN, Beattie WS, Hillis GS, Abbott TEF, Shulman MA, Ackland GL, et al. Integration of the Duke Activity Status Index into preoperative risk evaluation: a multicentre prospective cohort study. Br J Anaesth. 2020;124(3):261-70.
29. Wilson RJ, Davies S, Yates D, Redman J, Stone M. Impaired functional capacity is associated with all-cause mortality after major elective intra-abdominal surgery. Br J Anaesth. 2010;105(3):297-303.
30. Bojesen R, Degett T, Dalton S, Gögenur I. High WHO performance status is associated with short and long-term outcomes after colorectal cancer surgery – a nationwide population-based study. . Dis Colon Rectum.
31. Richardson K, Levett DZH, Jack S, Grocott MPW. Fit for surgery? Perspectives on preoperative exercise testing and training. Br J Anaesth. 2017;119(suppl_1):i34-i43.

32. Wijeysundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Ambosta A, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. Lancet. 2018;391(10140):2631-40.
33. Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. Nutr J. 2015;14:91.
34. Arkenbosch JHC, van Erning FN, Rutten HJ, Zimmerman D, de Wilt JHW, Beijer S. The association between body mass index and postoperative complications, 30-day mortality and long-term survival in Dutch patients with colorectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2019;45(2):160-6.
35. Collaborative ST. Multicentre prospective cohort study of body mass index and postoperative complications following gastrointestinal surgery. Br J Surg. 2016;103(9):1157-72.
36. Fung A, Trabulsi N, Morris M, Garfinkle R, Saleem A, Wexner SD, et al. Laparoscopic colorectal cancer resections in the obese: a systematic review. Surg Endosc. 2017;31(5):2072-88.
37. Hede P, Sorensson MA, Polleryd P, Persson K, Hallgren T. Influence of BMI on short-term surgical outcome after colorectal cancer surgery: a study based on the Swedish national quality registry. Int J Colorectal Dis. 2015;30(9):1201-7.
38. Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. J Hum Nutr Diet. 2010;23(4):393-401.
39. Meyerhardt JA, Kroenke CH, Prado CM, Kwan ML, Castillo A, Weltzien E, et al. Association of Weight Change after Colorectal Cancer Diagnosis and Outcomes in the Kaiser Permanente Northern California Population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(1):30-7.
40. Gannavarapu BS, Lau SKM, Carter K, Cannon NA, Gao A, Ahn C, et al. Prevalence and Survival Impact of Pretreatment Cancer-Associated Weight Loss: A Tool for Guiding Early Palliative Care. J Oncol Pract. 2018;14(4):e238-e50.
41. Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Todd C. Nutritional status of preoperative colorectal cancer patients. J Hum Nutr Diet. 2010;23(4):402-7.
42. Haskins IN, Baginsky M, Amdur RL, Agarwal S. Preoperative hypoalbuminemia is associated with worse outcomes in colon cancer patients. Clin Nutr. 2017;36(5):1333-8.
43. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. Ann Surg. 2010;252(2):325-9.
44. Hu WH, Eisenstein S, Parry L, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition with mild hypoalbuminemia associated with postoperative mortality and morbidity of colorectal cancer: a propensity score matching study. Nutr J. 2019;18(1):33.
45. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 2019;43(3):659-95.
46. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987;11(1):8-13.
47. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. Eur J Clin Nutr. 2002;56(8):779-85.

48. Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. Clin Nutr. 2006;25(3):409-17.
49. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc EWG. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003;22(3):321-36.
50. Hakonsen SJ, Pedersen PU, Bath-Hextall F, Kirkpatrick P. Diagnostic test accuracy of nutritional tools used to identify undernutrition in patients with colorectal cancer: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. 2015;13(4):141-87.
51. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Muhlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2010;97(1):92-7.
52. Fagard K, Leonard S, Deschodt M, Devriendt E, Wolthuis A, Prenen H, et al. The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: A systematic review. J Geriatr Oncol. 2016;7(6):479-91.
53. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-56.
54. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. J Am Coll Surg. 2010;210(6):901-8.
55. Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SM. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. J Natl Cancer Inst. 2012;104(15):1133-63.
56. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol. 2014;32(24):2595-603.
57. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. BMC Geriatr. 2008;8:24.
58. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(4):601.
59. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. Br J Cancer. 2012;107(6):931-6.
60. Nakanishi R, Oki E, Sasaki S, Hirose K, Jogo T, Edahiro K, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications after colorectal cancer surgery. Surg Today. 2018;48(2):151-7.
61. Ommundsen N, Wyller TB, Nesbakken A, Jordhoy MS, Bakka A, Skovlund E, et al. Frailty is an independent predictor of survival in older patients with colorectal cancer. Oncologist. 2014;19(12):1268-75.
62. Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJ, Snijders C, Hulsewe KW, Hoofwijk AG, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. Ann Surg. 2015;261(2):345-52.
63. Wagner D, DeMarco MM, Amini N, Buttner S, Segev D, Gani F, et al. Role of frailty and sarcopenia in predicting outcomes among patients undergoing gastrointestinal surgery. World J Gastrointest Surg. 2016;8(1):27-40.

64. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, de Gramont A, Glynne-Jones R, Haller D, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. Ann Oncol. 2015;26(3):463-76.
65. Ugolini G, Ghignone F, Zattoni D, Veronese G, Montroni I. Personalized surgical management of colorectal cancer in elderly population. World J Gastroenterol. 2014;20(14):3762-77.
66. Carli F, Bousquet-Dion G, Awasthi R, Elsherbini N, Liberman S, Boutros M, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation vs Postoperative Rehabilitation on 30-Day Postoperative Complications for Frail Patients Undergoing Resection of Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2020;155(3):233-42.
67. Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A, et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. Anesthesiology. 2014;121(5):937-47.
68. Li C, Carli F, Lee L, Charlebois P, Stein B, Liberman AS, et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. Surg Endosc. 2013;27(4):1072-82.
69. Minnella EM, Bousquet-Dion G, Awasthi R, Scheede-Bergdahl C, Carli F. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. Acta Oncol. 2017;56(2):295-300.
70. Piraux E, Caty G, Reychler G. Effects of preoperative combined aerobic and resistance exercise training in cancer patients undergoing tumour resection surgery: A systematic review of randomised trials. Surgical oncology. 2018;27(3):584-94.
71. Bousquet-Dion G, Awasthi R, Loiselle SE, Minnella EM, Agnihotram RV, Bergdahl A, et al. Evaluation of supervised multimodal prehabilitation programme in cancer patients undergoing colorectal resection: a randomized control trial. Acta Oncol. 2018;57(6):849-59.
72. Minnella EM, Awasthi R, Gillis C, Fiore JF, Jr., Liberman AS, Charlebois P, et al. Patients with poor baseline walking capacity are most likely to improve their functional status with multimodal prehabilitation. Surgery. 2016;160(4):1070-9.
73. Souwer ETD, Bastiaannet E, de Bruijn S, Breugom AJ, van den Bos F, Portielje JEA, et al. Comprehensive multidisciplinary care program for elderly colorectal cancer patients: "From prehabilitation to independence". Eur J Surg Oncol. 2018;44(12):1894-900.
74. Awasthi R, Minnella EM, Ferreira V, Ramanakumar AV, Scheede-Bergdahl C, Carli F. Supervised exercise training with multimodal pre-habilitation leads to earlier functional recovery following colorectal cancer resection. Acta Anaesthesiol Scand. 2019;63(4):461-7.
75. Chen BP, Awasthi R, Sweet SN, Minnella EM, Bergdahl A, Santa Mina D, et al. Four-week prehabilitation program is sufficient to modify exercise behaviors and improve preoperative functional walking capacity in patients with colorectal cancer. Support Care Cancer. 2017;25(1):33-40.
76. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol. 1989;64(10):651-4.
77. Looijaard S, Slee-Valentijn MS, Otten RHJ, Maier AB. Physical and Nutritional Prehabilitation in Older Patients With Colorectal Carcinoma: A Systematic Review. J Geriatr Phys Ther. 2018;41(4):236-44.

78. Hughes MJ, Hackney RJ, Lamb PJ, Wigmore SJ, Christopher Deans DA, Skipworth RJE. Prehabilitation Before Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Surg. 2019;43(7):1661-8.
79. Marmelo F, Rocha V, Moreira-Goncalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2018;25(4):404-17.
80. Moran J, Guinan E, McCormick P, Larkin J, Mockler D, Hussey J, et al. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: A systematic review and meta-analysis. Surgery. 2016;160(5):1189-201.
81. Treanor C, Kyaw T, Donnelly M. An international review and meta-analysis of prehabilitation compared to usual care for cancer patients. J Cancer Surviv. 2018;12(1):64-73.
82. Trepanier M, Minnella EM, Paradis T, Awasthi R, Kaneva P, Schwartzman K, et al. Improved Disease-free Survival After Prehabilitation for Colorectal Cancer Surgery. Ann Surg. 2019;270(3):493-501.
83. Bruns ER, van den Heuvel B, Buskens CJ, van Duijvendijk P, Festen S, Wassenaar EB, et al. The effects of physical prehabilitation in elderly patients undergoing colorectal surgery: a systematic review. Colorectal Dis. 2016;18(8):O267-77.
84. Northgraves MJ, Arunachalam L, Madden LA, Marshall P, Hartley JE, MacFie J, et al. Feasibility of a novel exercise prehabilitation programme in patients scheduled for elective colorectal surgery: a feasibility randomised controlled trial. Support Care Cancer. 2020;28(7):3197-206.
85. van Rooijen SJ, Engelen MA, Scheede-Bergdahl C, Carli F, Roumen RMH, Slooter GD, et al. Systematic review of exercise training in colorectal cancer patients during treatment. Scand J Med Sci Sports. 2018;28(2):360-70.
86. Alejo LB, Pagola-Aldazabal I, Fiuza-Luces C, Huerga D, de Torres MV, Verdugo AS, et al. Exercise prehabilitation program for patients under neoadjuvant treatment for rectal cancer: A pilot study. J Cancer Res Ther. 2019;15(1):20-5.
87. Moug SJ, Mutrie N, Barry SJE, Mackay G, Steele RJC, Boachie C, et al. Prehabilitation is feasible in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy and may minimize physical deterioration: results from the REx trial. Colorectal Dis. 2019;21(5):548-62.
88. Singh F, Galvao DA, Newton RU, Spry NA, Baker MK, Taaffe DR. Feasibility and Preliminary Efficacy of a 10-Week Resistance and Aerobic Exercise Intervention During Neoadjuvant Chemoradiation Treatment in Rectal Cancer Patients. Integr Cancer Ther. 2018;17(3):952-9.
89. West MA, Loughney L, Lythgoe D, Barben CP, Sripadam R, Kemp GJ, et al. Effect of prehabilitation on objectively measured physical fitness after neoadjuvant treatment in preoperative rectal cancer patients: a blinded interventional pilot study. Br J Anaesth. 2015;114(2):244-51.
90. West MA, Astin R, Moyses HE, Cave J, White D, Levett DZH, et al. Exercise prehabilitation may lead to augmented tumor regression following neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Acta Oncol. 2019;58(5):588-95.
91. Burden ST, Gibson DJ, Lal S, Hill J, Pilling M, Soop M, et al. Pre-operative oral nutritional supplementation with dietary advice versus dietary advice alone in weight-losing patients with colorectal cancer: single-blind randomized controlled trial. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017;8(3):437-46.

92. Bruns ERJ, Argillander TE, Van Den Heuvel B, Buskens CJ, Van Duijvendijk P, Winkels RM, et al. Oral Nutrition as a Form of Pre-Operative Enhancement in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. Surg Infect (Larchmt). 2018;19(1):1-10.
93. Gillis C, Loiselle SE, Fiore JF, Jr., Awasthi R, Wykes L, Liberman AS, et al. Prehabilitation with Whey Protein Supplementation on Perioperative Functional Exercise Capacity in Patients Undergoing Colorectal Resection for Cancer: A Pilot Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial. J Acad Nutr Diet. 2016;116(5):802-12.
94. Guimaraes-Ferreira L, Cholewa JM, Naimo MA, Zhi XI, Magagnin D, de Sa RB, et al. Synergistic effects of resistance training and protein intake: practical aspects. Nutrition. 2014;30(10):1097-103.
95. Yang Y, Breen L, Burd NA, Hector AJ, Churchward-Venne TA, Josse AR, et al. Resistance exercise enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. Br J Nutr. 2012;108(10):1780-8.
96. Ommundsen N, Wyller TB, Nesbakken A, Bakka AO, Jordhoy MS, Skovlund E, et al. Preoperative geriatric assessment and tailored interventions in frail older patients with colorectal cancer: a randomized controlled trial. Colorectal Dis. 2018;20(1):16-25.

5. Metode

Introduktionsafsnittet, indikation for præhabilitering (pkt. 1) og tilhørende appendiks er udarbejdet som kvalitativ gennemgang uden formaliseret systematisk litteratur søgning. Appendiks vedrørende vurdering af nedsat funktionel kapacitet og ernæringsstatus er udarbejdet efter opfordring fra høringsgruppe i kirurgisk arbejdsgruppe i DCCG.

Retningslinjens grundlag for præhabilitering (pkt. 2) er udarbejdet som et dokumenteret review med tre separate søgestrenge da præhabilitering som udgangspunkt betragtes som en multimodal intervention, men der foreligger studier der kun undersøger enkelte delinterventioner. Andre interventioner som i litteraturen kan benævnes som en del af præhabilitering, men allerede beskrevet i DCCG´s retningslinjer såsom anæmikorrektion er ikke inkluderet i søgningerne. Der er således foretaget en søgning på *præhabilitering (søgning 1), fysisk træning præoperativt (søgning 2),* og *ernæringsoptimering (søgning 3)*. Præhabiliering har ikke sin egen MESH term og derved er kun søgning i pubmed blevet anvendt. Studier der indeholdt andre delinterventioner såsom rygeophør, åndedrætsøvelser, psykologisk bistand er inkluderet i nedenstående, men ikke beskrevet yderligere.

Litteratursøgning

Litteraturen er søgt frem ved anvendelse af Pubmed d. 25.06.2020 ved anvendelse af søgestrengene i bilag 1. Kun primære studier og systematiske reviews med patienter med kolorektal cancer og med kurativt intenderet kirurgi udgivet. Kun studier udgivet på engelsk eller dansk blev inkluderet. Studieprotokoller og case-reports blev ekskluderet. Primære endepunkter var:

- Præoperativ effekt af præhabilitering
- Negative effekter / bivirkninger til præhabilitering
- Komplikationer inden for 30 dage
- Langtidsoverlevelse

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen er foretaget af de kliniske eksperter i retningslinjegruppen. Resultatet af søgningerne gav samlet 1768 artikler, der er gennemlæst på abstract niveau for identifikation af artikler til fuld gennemlæsning. Alle relevante artiklers referencelister er gennemgået for identifikation af yderligere relevante artikler. Endelig resultat af litteraturgennemgangen gav 31 artikler (21,23-51,54). Evidensen af artiklerne er vurderet efter 'The Oxford 2009 Levels of Evidence'. Grundet heterogenitet i studiedesigns, interventioner samt målpopulationer var det ikke muligt at foretage regelret dataekstraktion og syntetisering af data.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udformet i uformel konsensus blandt de kliniske eksperter i retningslinjegruppen. Der er i formuleringen af eventuelle skadevirkninger ikke taget højde for almindelige effekter af træning og ernæringsintervention såsom muskelømhed, fysisk træthed og ændret afføringsmønster. Der er lagt vægt på

direkte skadevirkninger i forbindelse med træningen, men der foreligger ingen studier der undersøger effekten af kortvarig udskydelse af operationen på risikoen for fjernmetastasering eller stadiemigration. Som udgangspunkt er alle anbefalinger blevet formuleret med kan, da der ikke foreligger endegyldig evidens for effekten af præhabilitering til reduktion for komplikationer, eller lang tids endepunkter. Bør er dog anvendt ved præhabilitering som multimodal intervention da der foreligger evidens for at ernæringskorrektion øger effekten af fysisk træning.

Interessentinvolvering

Ingen udover forfattergruppen har været involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været igennem kirurgisk arbejdsgruppe i DCCG i 3 høringsrunder med initialt afgrænsning af anbefalingerne og senere addering af appendix til præcisering af scoringssystemer.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Denne retningslinje forventes ikke at medføre betydelige merudgifter – se dog kommentar under afsnittet "Bemærkninger og overvejelser" under grundlag side 8.

Forfattere og habilitet

- Rasmus Dahlin Bojesen, Reservelæge, Ph.d. Studerende, Kirurgisk Afdeling, Slagelse Hospital.
- Ismail Gögenur, Professor, Overlæge, Dr.med., Centre for Surgical Science, Sjællands Universitets Hospital, Køge.

Ingen interessekonflikter blandt ovenstående.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

6. Monitorering

Der foreligge ikke mulighed for monitorering af præhabilitering eller dets delelementer i den nuværende indrapporteringsrapport til DCCG. Såfremt at dette ønskes skal der oprettes nye indikator punkter i databasen.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Søgestreng 1: resultater – 88 artikler

("prehabilitation"[All Fields] OR "prehabilitative"[All Fields]) AND ((((("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields])) OR "colorectal neoplasms"[All Fields]) OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields])) OR "colorectal cancer"[All Fields])

Søgestreng 2: resultater – 98 artikler

((((("preoperation"[All Fields] OR "preoperational"[All Fields]) OR "preoperations"[All Fields]) OR "preoperative"[All Fields]) OR "preoperatively"[All Fields]) AND ((((((((("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields]) OR "exercises"[All Fields]) OR "exercise therapy"[MeSH Terms]) OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) OR "exercise therapy"[All Fields]) OR "exercise s"[All Fields]) OR "exercised"[All Fields]) OR "exerciser"[All Fields]) OR "exercisers"[All Fields]) OR "exercising"[All Fields]) AND ((((("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields])) OR "colorectal neoplasms"[All Fields]) OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields])) OR "colorectal cancer"[All Fields])

Søgestreng 3: resultater – 1582 artikler

((((("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields])) OR "colorectal neoplasms"[All Fields]) OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields])) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND ((((((((((("nutrition s"[All Fields] OR "nutritional status"[MeSH Terms]) OR ("nutritional"[All Fields] AND "status"[All Fields])) OR "nutritional status"[All Fields]) OR "nutrition"[All Fields]) OR "nutritional sciences"[MeSH Terms]) OR ("nutritional"[All Fields] AND "sciences"[All Fields])) OR "nutritional sciences"[All Fields]) OR "nutritional"[All Fields]) OR "nutritionals"[All Fields]) OR "nutritions"[All Fields]) OR "nutritive"[All Fields]) AND ((((((((("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields]) OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms]) OR (("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) AND "operative"[All Fields])) OR "operative surgical procedures"[All Fields]) OR "general surgery"[MeSH Terms]) OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields])) OR "general surgery"[All Fields]) OR "surgery s"[All Fields]) OR "surgerys"[All Fields]) OR "surgeries"[All Fields])

Bilag 2: Screeningsmetoder for nedsat funktionel kapacitet og ernæringsstatus

Formål

Formålet med dette appendiks at give et kort overblik over screeningsmetoder der kan anvendes til vurdering af nedsat fysisk kapacitet og ernæringsstatus. Der angives metoden, en kort beskrivelse hvordan den udføres, den klinisk evidens og præcision, og en *cut-off* værdi såfremt at dette kan angives. Listen beskriver de mest anvendte metoder internationalt, men er ikke udtømmende og der foreligger ingen evidens for at sammenligne hvilke metoder der har størst præcision for indikation for præhabilitering.

Vurdering af skrøbelighed (eng.: *'Frailty'*) er ikke omfattet af appendikset, men her henvises til internationale og nationale guidelines om emnet.

Screeningsmetoder for nedsat funktionel kapacitet

Principielt kan screeningsmetoder for vurdering af nedsat funktionel kapacitet foretages ved klinisk vurdering, spørgeskema/indeks og ved fysisk test.

Klinisk vurdering

Klinisk vurdering af nedsat funktionel kapacitet er vanskeligt og har meget lav sensitivitet 19.2% (95% CI:14.2-25%), men høj specificitet 94.7 (95%CI: 93.2-95.9%)(1) sammenholdt med ergospirometri. Klinisk vurdering har således svært ved korrekt at identificere patienter med nedsat funktionel kapacitet, men kan eventuelt anvendes som screeningsværktøj til yderligere undersøgelser af fysisk funktion.

Test

Ergospirometri (eng. cardiopulmonary exercise test): Ergospirometri er en fysisk test der tester global cellulær respiration og er således at betragte som international guldstandard for fysiologisk testning. Den udføres enten på løbebånd eller cykel hvor patienten kontinuerlig får målt EKG, blodtryk, saturation, in- og eksspirationsvolumen, samt fraktioner af CO_2 og O_2 i inspiration og eksspirationsluften under kontinuerlig stigende belastning. Iltoptag ved den anaerobe tærskelværdi kan anvendes til at prædiktere postoperativ morbiditet og mortalitet ved en cut-off værdi på henholdsvis 10.1 ml/kg/min og 10.9 ml/kg/min(2).

Timed-Up-and-GO (TUG) test(3) og 30 sekunders Sit-to-stand test (*alt.: 30-second chair stand test*) (4) er simple tests der ville kunne gennemføres i ambulatoriet. TUG testen foretages ved at patienten rejser sig fra en stol går 3 meter, vender sig rundt og går tilbage og sætter sig på stolen igen, imedens der tages tid på forløbet. TUG er fundet associeret med postoperativ morbiditet (5,6), og cut-off værdien er henholdsvis 11-14 sekunder for moderat nedsat funktionel kapacitet og ≥ 15 sekunder for svær nedsat kapacitet(6). 30-sekunders Sit-to-stand test udføres ved at patienten starter i siddende stilling på en stol og skal rejse sig fra stolen og sætte sig igen, hvor antal gentagelser noteres i løbet af 30 sekunder. Cut-off værdien er køn og alders afhængig(7).

Spørgeskemaer/Index
Flere screeningsværktøjer til selvrapporteret begrænsninger i funktionel kapacitet er udarbejdet. Det mest anvendte internationalt er Dukes Activity Scale Index (DASI) der består at 12 spørgsmål omkring daglige aktiviteter(8). Ved en Cut-off værdi er < 46 point for patienter over 70 år eller ASA III/IV er der fundet reduceret risiko for komplikationer ved multimodal præhabilitering (9).

WHO performance status(10) vurderer patientens funktionelle kapacitet på en skala mellem 0-5, er associeret med en øget risiko for postoperativ morbiditet og mortalitet(11), og har en god interobservatør reliabilitet(12). Dog er den positive prædiktive værdi for postoperative komplikationer lav. Cut-off værdien er ≥1. Det vil dog være begrænset om patienter med WHO performance status ≥3 ville kunne deltage i fysisk træning.

Screeningsmetoder for ernæringsstatus

Screening for ernæringsstatus kan principielt foretages som klinisk vurdering, ved valideret screeningsværktøj eller ved klinisk gennemgang af ernæringsstatus. Der er betydelig overlap mellem disse metoder og egentligt guldstandard for nedsat ernæringsstatus findes ikke.

Klinisk vurdering og biokemi

Selvrapporteret vægttab, reduceret fødeindtag og lav BMI er primære risikofaktorer ved klinisk vurdering, og alle associeret med øget risiko for postoperative komplikationer og øget postoperativ mortalitet(13,14). ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) definerer præoperativ svær behandlingskrævende underernæring som:

- BMI < 18.5 kg/m^2, eller vægttab >10% af kropsvægt,
- eller vægttab på ≥5% af kropsvægt over 3 måneder i kombination med samtidig nedsat BMI eller nedsat *Fat Free Mass Index* (FFMI)(15).

Nedsat BMI er <20 kg/m^2 for patienter yngre end 70 år og <22 kg/m^2 for patienter over 70 år. Nedsat FFMI er <15 kg/m^2 for kvinder og 17 kg/m^2 for mænd.

Herudover er svær underernæring defineret som Serum-albumin <30 g/L. Serum-albumin <35 g/L er dog selvstændigt associeret med postoperativ morbiditet(16–18).

Screeningsværktøj

Der findes flere forskellige screeningsmetoder udviklet til dette formål. De mest simple og mest anvendte er NRS 2002 (Nutritional Risk Screening 2002)(19) og MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)(20), der vurderer BMI, reduceret fødeindtag, involuntært vægttab og sygdommens overordnede indflydelse på ernæringstilstanden. Cutt-off; NRS ≥3 point, MUST ≥2 point).

Ved ernæringsmæssig risiko vurderet præoperativt ved NRS 2002 findes en OR på 3.13 (95% CI: 2.51-3.90) for udvikling af postoperative komplikationer(21) og ved den mindre undersøgte MUST OR 2.87 (95% CI: 1.05-7.87)(22). Perioperativ ernæringskorrektion for patienter i ernæringsmæssig risiko har vist reduceret risiko for

infektiøse komplikationer (RR 0.58, 95% CI: 0.50-0.68) og non-infektiøse komplikationer (RR: 0.74, 95% CI: 0.63-0.88)(23).

Klinisk gennemgang (reference standard)

PG-SGA (*Patient Generated – Subjective Global Assesment*) er reference standard for vurdering af ernæringsstatus(24). Den består af både standardiseret spørgsmål, ernærings anamnese og klinisk undersøgelse. Angiver på baggrund af scoren både vurdering af ernæringsstatus og behovet for og omfanget af en evt. ernæringsintervention. Cut-off ≥4 point.

Erfaringer fra Danmark

Der er begrænsede erfaringer med screening for indikation for præhabilitering ved kolorektal kræft i Danmark. Et enkelt upubliceret studie har anvendt en kombination af TUG ≥15 sek, BMI < 18.5 kg/m^2, serum albumin < 30g/L, eller ≥ 10% selvrapporteret vægttab i løbet af de sidste 6 måneder for indikation for præhabilitering(25). Disse indikatorer identificerede 17% med én eller flere indikationer, og var associeret med en 11.6% (95 %CI: 3.3-19.8%, p=0.0063) absolut risiko reduktion for alvorlige komplikationer (Clavien-Dindo ≥3a). Dog indeholdt interventionen også anæmi korrektion med intravenøst jern, foruden fysisk træning og ernæringskorrektion.

Et lille feasibility studie af multimodal præhabilitering har desuden vist at patienter med WHO performance status 1-2 kan øge deres maximale iltoptag med 17 % (range: 0.6-28%) og øge vægten med 2.5 kg (range: 1.3-4.0 kg) såfremt at der var selvrapporteret vægttab(26).

Referencer

1. Wijeysundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Ambosta A, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. Lancet. 2018 Jun;391(10140):2631–40.
2. Moran J, Wilson F, Guinan E, McCormick P, Hussey J, Moriarty J. Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review. Br J Anaesth. 2016 Feb;116(2):177–91.
3. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. J Am Geriatr Soc. 1991 Feb;39(2):142–8.
4. Bohannon RW, Bubela DJ, Magasi SR, Wang Y-C, Gershon RC. Sit-to-stand test: Performance and determinants across the age-span. Isokinet Exerc Sci. 2010;18(4):235–40.
5. Huisman MG, Van Leeuwen BL, Ugolini G, Montroni I, Spiliotis J, Stabilini C, et al. “Timed Up & Go”: A screening tool for predicting 30-day morbidity in onco-geriatric surgical patients? A multicenter cohort study. PLoS One. 2014;
6. Robinson TN, Wu DS, Sauaia A, Dunn CL, Stevens-Lapsley JE, Moss M, et al. Slower walking speed forecasts increased postoperative morbidity and 1-year mortality across surgical specialties. Ann Surg.

2013 Oct;258(4):582–8; discussion 588-90.

7. Rikli RE, Jones CJ. Development and Validation of Criterion-Referenced Clinically Relevant Fitness Standards for Maintaining Physical Independence in Later Years. Gerontologist. 2013 Apr 1;53(2):255–67.

8. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). Am J Cardiol. 1989 Sep;64(10):651–4.

9. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. Ann Surg. 2018 Jan;267(1):50–6.

10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec;5(6):649–55.

11. Bojesen RD, Degett TH, Dalton SO, Gögenur I. High WHO performance status is associated with short and long-term outcomes after colorectal cancer surgery – a nationwide population-based study. Dis Colon Rectum.

12. Taylor AE, Olver IN, Sivanthan T, Chi M, Purnell C. Observer error in grading performance status in cancer patients. Support Care Cancer. 1999 Aug;7(5):332–5.

13. Hu W-H, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. Nutr J. 2015 Dec 7;14(1):91.

14. Kuppinger D, Hartl WH, Bertok M, Hoffmann JM, Cederbaum J, Küchenhoff H, et al. Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. Br J Surg. 2012 May;99(5):728–37.

15. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017 Jun;36(3):623–50.

16. Hu W-H, Eisenstein S, Parry L, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition with mild hypoalbuminemia associated with postoperative mortality and morbidity of colorectal cancer: a propensity score matching study. Nutr J. 2019 Dec 28;18(1):33.

17. Haskins IN, Baginsky M, Amdur RL, Agarwal S. Preoperative hypoalbuminemia is associated with worse outcomes in colon cancer patients. Clin Nutr. 2017 Oct;36(5):1333–8.

18. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative Hypoalbuminemia is an Independent Risk Factor for the Development of Surgical Site Infection Following Gastrointestinal Surgery. Ann Surg. 2010 Aug;252(2):325–9.

19. Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003 Jun;22(3):321–36.

20. Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: A population study. Clin Nutr. 2006 Jun;25(3):409–17.

21. Sun Z, Kong X-J, Jing X, Deng R-J, Tian Z-B. Nutritional Risk Screening 2002 as a Predictor of Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Bruns H, editor. PLoS One. 2015 Jul 14;10(7):e0132857.

22. van der Kroft G, Janssen-Heijnen MLG, van Berlo CLH, Konsten JLM. Evaluation of nutritional status as an independent predictor of post-operative complications and morbidity after gastro-intestinal surgery. Clin Nutr ESPEN. 2015 Aug;10(4):e129–33.

23. Zhong J, Kang K, Shu X. Effect of nutritional support on clinical outcomes in perioperative malnourished patients: a meta-analysis. Asia Pac J Clin Nutr. 2015;24(3):367–78.

24. Håkonsen SJ, Pedersen PU, Bath-Hextall F, Kirkpatrick P. Diagnostic test accuracy of nutritional tools used to identify undernutrition in patients with colorectal cancer: a systematic review. JBI Database Syst Rev Implement Reports. 2015 Apr;13(4):141–87.

25. Bojesen RD, Grube C, Buzquurz F, Miedziangora R, Eriksen JR, Gögenur I. The effect of modifiable high-risk indicator screening and prehabilitation prior to colorectal cancer surgery: A controlled before and after study. *In Review*.

26. Bojesen RD, Jørgensen LB, Grube C, Skou ST, Johansen C, Dalton SO, et al. Fit for Surgery –Effects of short-course multimodal individualized prehabilitation in high-risk frail colon cancer patients prior to surgery: A feasibility study. Pilot Feasability Stud. doi.org/10.21203/rs.3.rs-88215/v1

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.

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

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