

NCCN National Comprehensive Cancer Network

Kræft-relateret Fatigue

Definition: National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

”Er en belastende og vedvarende **fysisk, følelsesmæssig** og/eller **kognitiv** træthed eller udmattelse, som opstår i forbindelse med kræftsygdom og kræftbehandling, og som påvirker personens normale funktionsniveau. For at der er tale om kræftrelateret træthed, må trætheden ikke kunne forklares ved et øget aktivitetsniveau.”

NCCN, 2015

- ### Gode grunde til at interessere sig for fatigue
- Den **hyppigste klage** under og efter kræftbehandling
 - Opleves som det **mest belastende** symptom
 - **Underdiagnosticeret** og **underbehandlet**
 - Stor negativ indflydelse på patientens **livskvalitet** og **dagligdagsfunktion**
 - Indflydelse på **arbejdsevne** og tilbagevenden til job
- Lawrence et al., 2008, J Natl Cancer Inst; Servaes et al., 2002, European Journal of Cancer; NCCN, 2016

Måling af fatigue

Fatigue måles med selvrapporteringværktøjer

Screeningsværktøjer:

- Single-item vurdering af grad af fatigue (e.g., NRS 0-10)

Validerede spørgeskemaer:

- 1-dimensionelle skalaer (generel fatigue)
 - The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue (FACIT-F)
- Multidimensionelle skalaer (e.g. mental, fysisk, emotional)
 - The Multidimensional Fatigue Symptom Inventory - Short Form (MFSI-SF)
 - Fatigue Symptom Inventory (FSI)

Fatigue Trajectories

Journal of Clinical Oncology

- N = 4173 stage I-II BC
- Fatigue måling: EORTC QLQ-FA12
- Diagnose, 1, 2 og 4 år efter
- >50% mindst ét senfølgesymptom

Vas-Luis et al., JCO, 2022

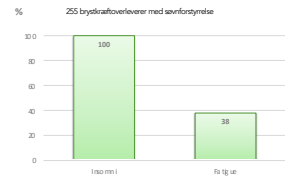
Fatigue: generelle Prævalenser



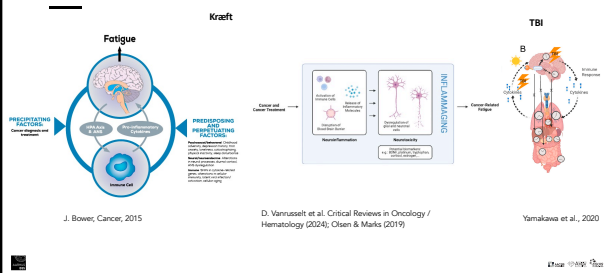
- Før behandling: 30-40%
- Under behandling: 60-90%
- >1år efter behandling: 40%

Søvn <> Fatigue

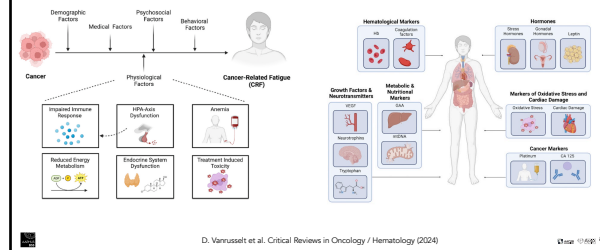
- Fatigue ≠ Mangel på søvn
- Nogen overlap mellem insomni og fatigue symptomer
- Fatigue lindres typisk ikke ved blot at sove længere/bedre



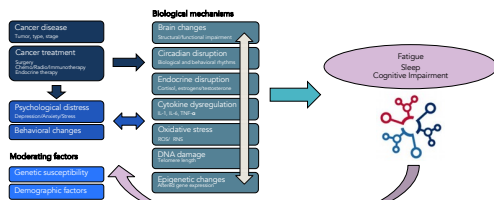
Fatigue forklaringsmodeller: "Sickness behaviour"



Fatigue: Biomarkører



Multifactorial Model of Cancer Late Effects



Behandling af fatigue: Døgnrytmer og lys



ESMO guidelines 3-trinsmodel

ANNA'S ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE
 Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment

A. Fanni, A. Ruggieri, A. Falgaud, M. Eggenhorst, M. Hunsberger, J. Paul, C. Sun, C. Lindner, S. C. Agostini, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

Anbefalinger:

1. Løbende screening af fatigue med simpelt instrument (NRS)
2. Udvidet undersøgelse ved NRS > 4
3. Farmakologiske og nonfarmakologiske indsatser til behandling af fatigue

Fabi et al., Ann Oncol (2020)

ANNA'S ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE
 Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment

A. Fanni, A. Ruggieri, A. Falgaud, M. Eggenhorst, M. Hunsberger, J. Paul, C. Sun, C. Lindner, S. C. Agostini, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

Nonfarmakologisk behandling

- Fysisk aktivitet
- Psyko-ekudation og vejledning
- Kognitiv adfærdsterapi
- Mind-body interventioner (mindfulness etc.)
- Yoga
- Akupunktur

Anbefalet
 Anbefalet
 Anbefalet
 Anbefalet i nogen grad
 Anbefalet i nogen grad
 Ikke enighed

Fabi et al., Ann Oncol (2020)

Døgnrytmehypotesen

Circadian disruption and cancer- and treatment-related symptoms

All Arora¹ and Lisa M. Wu^{1,2,3,4}

Frontiers | Frontiers in Oncology

Op til 50% af patienter med metastatisk kræft estimerede at have døgnrytmeforstyrrelser

Døgnrytmeforstyrrelser er forbundet med

- Træthed
- Søvnforstyrrelser
- Depressive symptomer
- Nedsat appetit
- Overlevelse

Amidi & Wu, Frontiers in Oncology, 2022

Døgnrytmer og TBI

Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms

Prevalent symptoms after TBI:

- Sleep disturbances
- Fatigue
- Depression / Anxiety
- Cognitive impairment
- Attention
- Memory
- Executive functions

Hastings et al., Nat Rev Neurosci (2018)

Cirkadiane rytmer (CR)

“Circadian”: Circa = cirka og dies = dag

Døgnrytmer er fluktuationer som varer ca. 24 timer og kan observeres i adfærd, fysiologi og biokemi

Døgnrytmemarkører: Melatonin, Kortisol

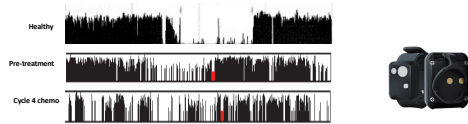
1. Forbereder organismen til adaptiv, tidsbetinget hvile eller aktivitet
2. CR er endogene
 - Styret af en central tids giver
 - Suprachiasmatic nucleus (SCN)
3. CR synkroniseres til det omgivende miljø environment via forskellige zeitgebers

Mohawk JA, et al. (2012) Annu Rev Neurosci; 35; Maljkovic et al. (2015) Eur J Neurosci; 42(12); Ono et al. (2018) J Physiol Sci; 48(8)

Fotisk synkronisering af den centrale tids giver (SCN)

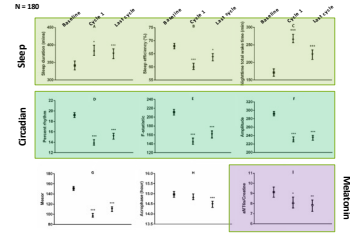
Hastings et al. (2018), Nat Rev Neurosci; 19(8)

Aktivitetdøgnrytmer under kræftbehandling



Savard, J. et al. Sleep 32:1155-1160, 2009.

Døgnrytmeforstyrrelser under kræftbehandling med kemoterapi



Aktivitetdøgnrytmer efter stroke

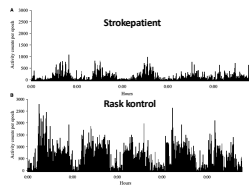


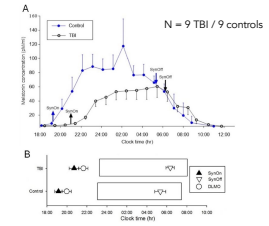
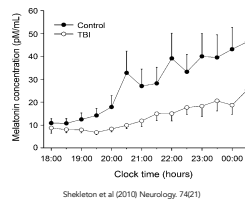
Table 2
Spearman's correlation coefficients (R) and p values between sleep and circadian variables

Variable	R	p	Variable	R	p
Restless sleep	0.28	0.0001*	Delta phase	-0.21	0.0007*
Restless awaken	0.25	0.0007*	Delta phase	0.25	0.0007*
Awaken	0.22	0.0017*	Delta phase	0.22	0.0017*
Wakeup	0.22	0.0017*	Delta phase	0.22	0.0017*
Awaken	0.22	0.0017*	Delta phase	0.22	0.0017*
Wakeup	0.22	0.0017*	Delta phase	0.22	0.0017*
Awaken	0.22	0.0017*	Delta phase	0.22	0.0017*
Wakeup	0.22	0.0017*	Delta phase	0.22	0.0017*

*p < 0.05

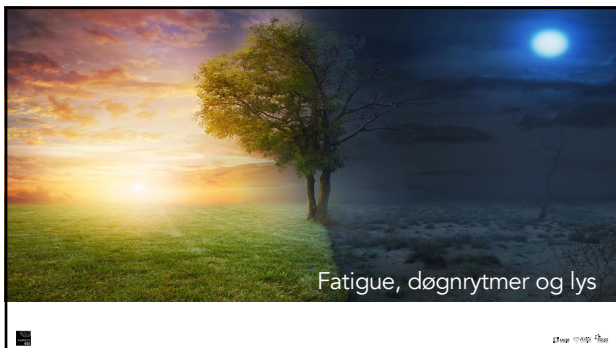
Cavalcanti et al., NeuroRehabilitation 32 (2013)

Døgnrytmeforstyrrelser efter TBI



Shelton et al (2010) Neurology 74:21

Grima et al. (2016), Neurorehabil Neural Repair:30(10)



Fatigue, døgnrytmer og lys

Forholdet mellem lyseksponering og træthed blandt kræftpatienter under kemoterapi

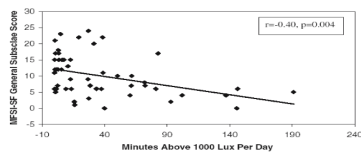
Journal of Clinical Oncology 33:2019-2027
ORIGINAL ARTICLE
The relationship between fatigue and light exposure during chemotherapy

Kenneth Lin,
Matthew A. Parker,
Nancy A. Andry,
Nancy A. Andry,
Nancy A. Andry,
Nancy A. Andry,
Nancy A. Andry,
Nancy A. Andry,
Nancy A. Andry



Prof. Ancoli-Israel, UCSD

Sign. Correlations at cycle 1+4



Sammenhængen mellem hospitalslys og symptomer



Chronobiology

Society for Light Treatment and Biological Rhythms, 31st Annual Meeting, Chicago, IL (USA), June 20-22, 2019

A42 The Association Between Assignment to Day or Bright Hospital Room and Symptom Burden During Stem Cell Transplantation: A Longitudinal Pilot Study

Lisa M. Wu¹, Rena Patel², Kathryn Paul³, Sonia Anandakrishnan⁴, Katherine Adelman⁵, John Gaskin⁶, Frank Sherman⁷, Kristin Bjorkberg⁸, Lauren Walker⁹, Arnevan Matharu¹⁰, Jil Arora¹¹

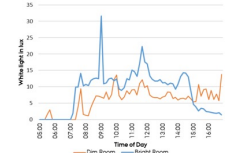
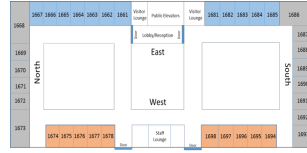
¹Northwestern University Feinberg School of Medicine, USA; ²University of California San Diego, USA; ³University of Illinois Hospital and Health System, USA; ⁴University of Miami, USA; ⁵Rasmus University, Denmark

Grant: National Cancer Institute #K07CA184145-05 (PI: Wu)

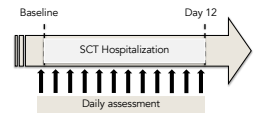
Wu ... Arndt, in preparation



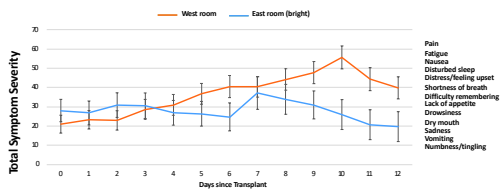
Northwestern University's Stem Cell Transplant Unit (Chicago)



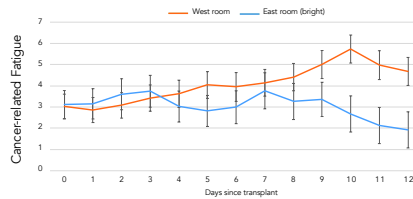
Patients assigned (n=32)
 East room (n=19)
 West room (n=13)



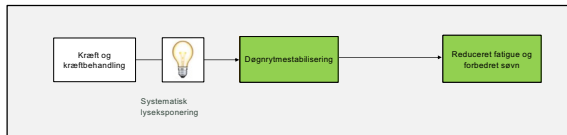
Total symptom severity (MDASI)

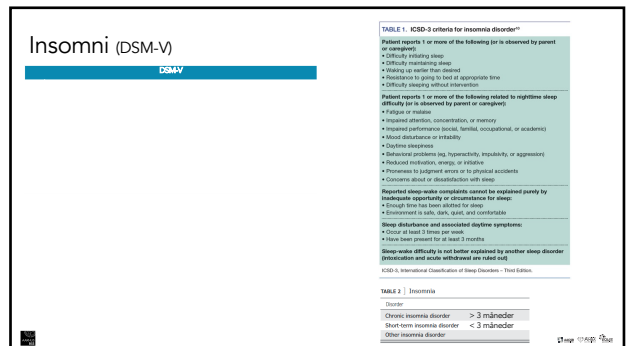
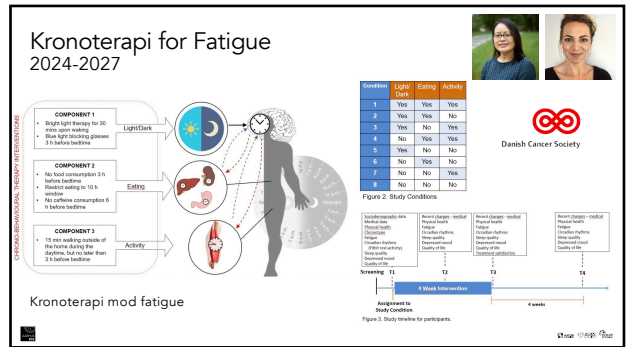
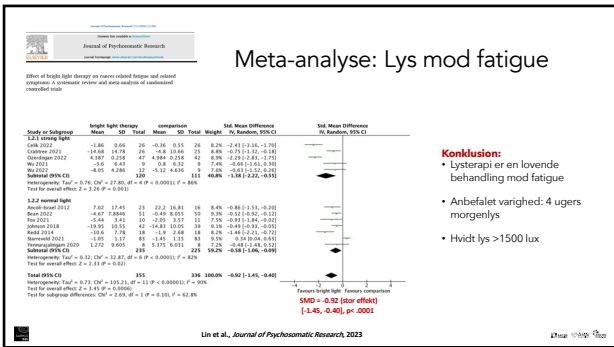
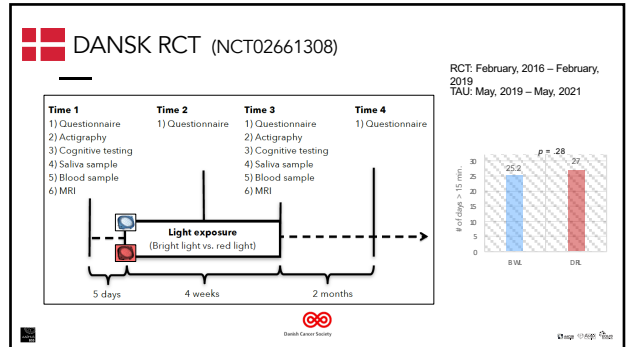
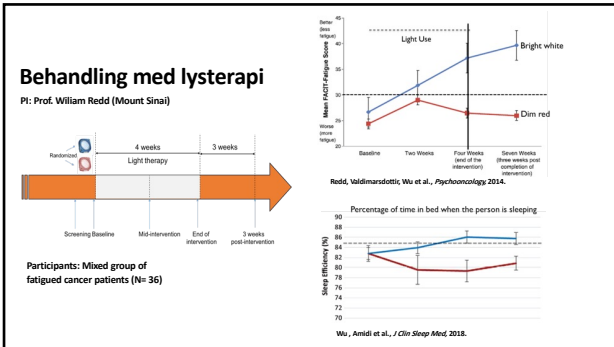


Fatigue (BFI)



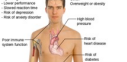
RATIONALE FOR LYS





Forekomst af insomni

Generelle befolkning: 10%



Kræftpatienter

- National kohorte (N=3343)
 • 3-4 mdr. efter operation: 58%
 • 7-9 år senere: 52%

Kræftpatienter

- 2017 National Health Interview Survey
 • N = 32.617 husstande
 Søvnp problemer blandt kræftoverlevende: 59%
 • Problemer med at falde i søvn: 39 %
 • Vedvarende søvnp problemer: 49 %

Ramann et al. 2015; Buysse, 2012; Ohayon, 2002; Jannum et al. Søvn og Sundhed, 2015; Christensen et al. 2014; Palleen et al. 2014; Shi et al. 2017; Vokes et al. 2019; [EJEP](#)

Konsekvenser af kronisk insomni



Overvægt

- Øget risiko stofskeftesyddomme

Øget risiko for hjerte-kar sygdomme

- Kort søvn: Iskæmisk hjertesygdom (50%); apopleksi (15%)
- Lang søvn: Iskæmisk hjertesygdom (40%); apopleksi (65%)

Øget risiko for kræft og tilbagefald

- Bystkræft, forstyrret søvn og meget lang søvn
- Kolorektal cancer, kort og lang søvn

Demens

- Kort og lang søvn: forringet kognitiv funktion.
- Forstyrret søvn: øget opbygning af amyloide plaques
- Lang søvn: øget risiko for Alzheimers sygdom

Depression

- Forstyrret søvn: 100% øget risiko for at udvikle depression
- Depression forbundet med forstyrrelser i REM-søvn
- Antidepressiv medicin har søvnforstyrrende bivirkninger

Ramann et al. 2015; Buysse, 2012; Ohayon, 2002; Jannum et al. Søvn og Sundhed, 2015; Christensen et al. 2014; Palleen et al. 2014; Shi et al. 2017; Vokes et al. 2019; [EJEP](#)

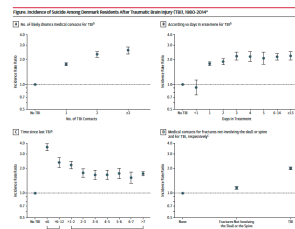
Hvorfor et fokus på søvn i rehabilitering?

Forsyret søvn i sig selv kan medføre substansielt nedsat livskvalitet

- Øget risiko for selvmord blandt patienter med søvnforstyrrelser
- Danske TBI patienter har 1,9 gange øget risiko for selvmord

Søvnproblemer kan forværre eller begrænse effekten af rehabiliteringen

1. Forhindre gennemførelse af rehabiliteringstiltag
2. Reducere restitutionsprocesser og neuroplasticitet

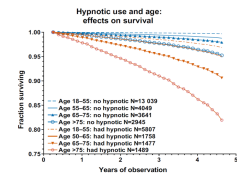


Sutar et al., Psychiatry Research, 2023; Madsen et al., JAMA, 2018; [EJEP](#)

Søvnmedicin

Hypnotics (e.g. benzodiazepine):

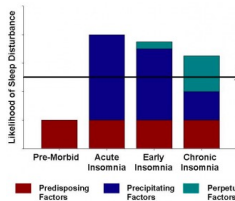
- Limited long-term efficacy
- Not curative
- Tolerance
- Dependence
- Side-effects
- Possible increased risk of
 - Depression
 - Cognitive impairment
 - Mortality
- Not recommended for long-term use



Kripke et al. BMJ Open, 2012
 Stewart J Clin Psychiatry 2005
 Buysse et al. Gen Intern Med 2007
 Bliot et al. BMJ 2012
 Kripke et al. BMJ Open 2012

[EJEP](#)

Insomni: 3P modellen



Prædisponerende faktorer

- Genetiske sårbarheder
- Psykologiske sårbarheder: ængstelighed, rumination
- Fysiologiske sårbarheder: hyper-arousal, kronotype

Udløsende faktorer

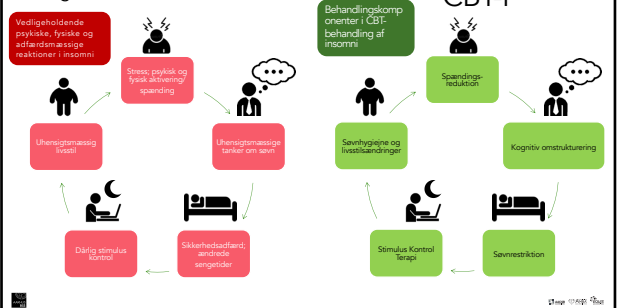
- Psykologiske: stress, sorg, belymninger
- Fysiologiske: smerte, temperatur
- Sygdom og behandling

Vedligeholdende faktorer

- Adfærd: sikkerhedsadfærd, går i seng tidligt
- Kognition: uhensigtsmæssige forestillinger, katastrofetænkning, selektiv opmærksomhed
- Fysiologiske: CNS arousal

Spelman et al., 1987; [EJEP](#)

Vedligeholdende faktorer



[EJEP](#)

Kognitiv adfærdsterapi for insomni (KAT-I)

➤ Anbefalet førstelinjebehandling af insomni

Kognitive adfærdsterapi for insomni

- Søvnhygiejne
- Søvnrestriktion
- Stimulus-kontrol
- Afspænding
- Kognitiv terapi

Hvordan virker psykologisk behandling af søvnproblemer?

Forskellige interventioner til at øge søvnpresset

Forskellige interventioner til at reducere aktivering

HUSK OGSÅ DØGNRYTME!

Virker søvnhygiejne som enkeltkomponent?

NEJI

Evidence: sleep hygiene education

Sleep diary SE pre-post (4.7%) Sleep diary SE compared to CBT-I (7.7%)

PSQI Total pre-post (1.7 points/range 0-21) PSQI Total (2.3 points/range 0-21) compared to CBT-I

Conclusion: not very effective as stand-alone

Virker kognitiv adfærdsterapi for insomni? **JAI!**

Meta-analyse	K	SE	SQ	SOL	WASO	TST
Irwin et al., 2006	23	0.99	0.90	0.52	0.64	0.16
Geigen-Brown et al. 2014	23	0.93	0.88	0.75	0.74	0.25
Okajima et al. 2011	14	0.89	-	0.70	0.70	0.32
Koffel et al. 2014	8	1.13	0.85	0.77	0.89	0.29
Van Straten et al., 2018	87	0.87	0.40	0.57	0.63	0.16
van der Zeeuw et al. 2019 (3 months follow-up)	21	0.51	0.49	0.38	0.42	0.06
van der Zeeuw et al. 2019 (12 months follow-up)	10	0.35	0.24	0.40	0.26	0.0

Effects: Standardized Mean Difference; SE: Sleep efficiency; SQ: Subjective sleep quality; SOL: Sleep Onset Latency; WASO: Wake after sleep onset; TST: Total Sleep Time

Udfordringer ved CBT-I

Tilgængelighed vs. efterspørgsel for behandling

- Få trænedte terapeuter
- Omkostninger ved F2F CBT-I
- Geografiske og fysiske begrænsninger

Internet-leveret CBT-I?

Effekt af internetleveret CBT-I

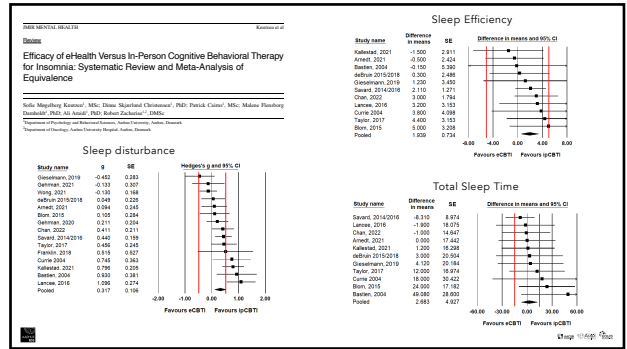
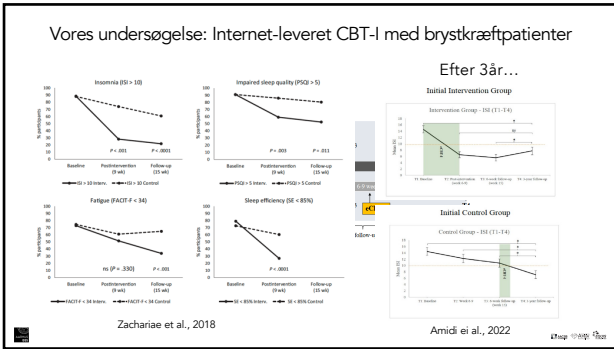
- Signifikante og robuste effekter på kernesøvnparametre og subjektiv søvnkvalitet
- Vedligeholdt ved follow-up
- Sammenlignelig eller non-inferior ift. F2F CBT-I
- Selv fuldautomatiserede formater kan være effektive

Post-treatment	Hedges's g	95%CI	p	K
Insomnia severity	1.09	0.74 - 1.45	<0.001	8
Sleep Efficiency	0.58	0.36 - 0.81	<0.001	10

Follow-up (4-48 wk)	Hedges's g	95%CI	p	K
Insomnia severity	0.86	0.42 - 1.30	<0.001	5
Sleep Efficiency	0.57	0.14 - 1.01	=0.009	4

Resultater fra Zachariae et al. (2016)

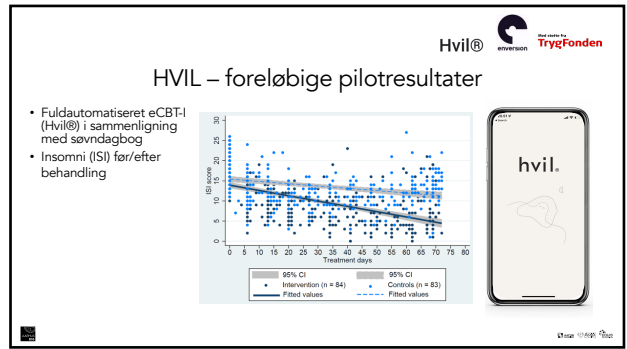
Hasan et al. (2022); Sari et al. (2020); Zachariae et al. (2016)



hvil.
 Samarbejde mellem EPOs & Enversion
 Med støtte fra TrykFonden

• Hvil

hvil.
 Hvil er et digitalt værktøj til behandling af søvnløshed. Det består af en app og en søvndagbog. Appen giver dig adgang til forskellige moduler, der hjælper dig med at forstå din søvn og hvordan du kan forbedre den. Søvnmodulen giver dig information om søvncykler og søvntilstande. Den giver dig også råd om, hvordan du kan forbedre din søvn. Den giver dig også råd om, hvordan du kan håndtere søvnløshed. Den giver dig også råd om, hvordan du kan håndtere søvnløshed. Den giver dig også råd om, hvordan du kan håndtere søvnløshed.



“Can digital CBT-I improve Sleep, cognitive- and GLYMphatic function in breast cancer patients?” 2024-2027

“RESET-BRAIN”:
 REhabilitation of SleEp and cogNitive impairment in BReast cancer survivors using an App-based INtervention

HVIL®
 A fully automated and individualized app for insomnia

• Cognitive impairment
 • Fatigue
 • Depression

• Sleep disturbances

• Insomnia

• Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia

Kliniske retningslinjer (2025)

Generelle senfølger, klynger
 Baggrund, udredning, koordineret behandling

• DMCG.dk
 • RKKP
 • Bedre Videns Om Senfølger
 • Senfølgeklinikken Region Sjælland
 • Hæder Hospital
 • Senfølgeforeningen KL
 • DMPG
 • SUNDHEDSTYRELSEN
 • DANSKE REGIONER

• Nationale Center for Senfølger efter Kræft i Ballkanregionerne
 • DMCG.dk
 • Bedre Videns Om Senfølger
 • Senfølgeklinikken Region Sjælland
 • Hæder Hospital
 • Senfølgeforeningen KL
 • DMPG
 • SUNDHEDSTYRELSEN
 • DANSKE REGIONER

Status: DMCG.dk, RKKP involveret, tovholdere udpeget, seminar d. 11-12/03/24, retningslinjer forventes færdige ultimo 2024

Tak for jeres opmærksomhed



Ali@psy.au.dk

Ali Amidi
Lektor, Ph.D., Cand. psych.
Psykologisk Institut
Aarhus Universitet

