

Fatigue hos pasienter med revmatoid artritt

Betydningen av selvrapporterte data

Hege Selheim Rinke



Masterprogram i helsefag, sykepleievitenskap

Forskergruppen livskvalitet

Institutt for global helse og samfunnsmedisin

Det medisinsk-odontologiske fakultet

Universitetet i Bergen

Vår 2017

Forord

Jeg jobber som avdelingssykepleier ved Revmatologisk avdeling på Haukeland Universitetssykehus, og møter daglig pasienter som får behandling i form av sykdomsmodifiserende legemidler som følge av inflammatorisk revmatisk leddsykdom. Pasientenes behandlingsmål er å oppnå remisjon, eller lav sykdomsaktivitet. I tillegg har det vært en forventning om at sykdomsrelaterte symptomer som smerte og fatigue vil bli redusert. Ut i fra samtaler med pasienter i avdelingen så har jeg erfart at fatigue ofte er en utfordring uavhengig av sykdomsaktivitet. I forbindelse med studien har jeg fått anledning til å fordype meg i temaet fatigue og det har vært veldig spennende.

Dette arbeidet er blitt til fordi tidligere avdelingsdirektør Clara Gram Gjesdal tildelte meg et delprosjekt under ULRA-studien som allerede pågikk ved avdelingen. Jeg vil takke for tilliten jeg ble vist og for oppmuntringer og hjelp underveis.

En stor takk går til hovedveileder, professor Gerd Karin Natvig som under hele prosessen har veiledet meg på en konstruktiv og inspirerende måte, og vært til uvurderlig hjelp og støtte. Takk også til statistiker Jörg Assmus for hjelp med statistiske analyser og tabeller.

Til slutt vil jeg takke min kjære familie for støtte og forståelse underveis. Det har betydd mye for meg.

Mai, 2017

Hege Selheim Rinke

Innhold

1	Introduksjon	8
1.1	Bakgrunn	8
1.2	Hensikt og problemstilling	10
2	Teoretisk forankring	10
2.1	Revmatoid artritt.....	10
2.2	Biologiske medikamenter.....	11
2.3	Fatigue	11
2.4	Selvrapporterte mål	12
3	Tidligere forskning	13
3.1	Biologiske medikamenter og fatigue hos RA pasienter	14
3.2	Andre studier med ulike måter å måle fatigue på	14
3.3	Prediktorer for fatigue	15
3.4	Selvrapporterte kontra helsepersonellrapporterte mål	16
4	Metode.....	17
4.1	Design	17
4.2	Utvalg	17
4.3	Måleinstrument.....	18
4.3.1	<i>Fatigue Severity Scale (FSS)</i>	18
4.3.2	<i>Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID)</i>	18
4.3.3	<i>Disease Activity Score 28 (DAS28)</i>	19
4.4	Datasamling.....	19
4.5	Databearbeiding.....	20
4.6	Analyser.....	20
4.7	Etiske aspekt.....	21
5	Resultat.....	21
5.1	Studiepopulasjon.....	21
5.2	Selvrapportert fatigue	22
5.3	Helsepersonellrapportert sykdomsaktivitet	22
5.4	Prediktorer for endring i fatigue	23
6	Diskusjon.....	23
6.1	Studiepopulasjon.....	23

6.2	Biologiske medikamenter og selvrapportert fatigue	23
6.3	Sykdomsremisjon	24
6.4	Kjønnforskjeller.....	25
6.5	Prediktorer for endring i selvrapportert fatigue	25
6.6	Selvrapporterte og helsepersonellrapporterte mål	26
6.7	Metodekritikk.....	28
6.8	Videre forskning	28
6.9	Implikasjoner for praksis	29
7	Konklusjon	29
8	Referanser.....	31
9	Artikkel.....	38

TABELLER

Tabell 1	Sociodemographic and clinical characteristics
Tabell 2	Mean values, 95% confidence intervals and <i>p</i> -values of changes in fatigue, during the study
Tabell 3	Mean values, 95% confidence intervals of fatigue during the study and test of differences between women and man
Tabell 4	Mean changes, 95% confidence intervals and <i>p</i> -values during the one-year observation study of fatigue, including both women and men (patient-reported and health personnel-reported variables)
Tabell 5	Linear mixed effect analysis of predictors for change in fatigue
Tabell 6	Mean values, 95% confidence intervals of changes in fatigue between follow-up visits
Tabell 7	Changes in level of fatigue and DAS28 during the study
Tabell 8	Mean values, 95% confidence intervals, <i>p</i> -values of changes in disease activity between follow-up visits

FIGURER

Figur 1	Flow chart: Study population
---------	------------------------------

VEDLEGG

Vedlegg 1	Forespørsel om deltagelse
Vedlegg 2	Spørreskjema
Vedlegg 3	REK godkjenning
Vedlegg 4	Author guidelines

Sammendrag

Formål: Målet med studien var å undersøke endringer i fatigue i løpet av en tolv måneders periode, for pasienter med revmatoid artritt som startet opp med biologiske medikamenter, og i tillegg å identifisere mulige prediktorer for endring i fatigue. I innledningsdelen vil jeg dessuten se nærmere på selvrapporterte mål i forhold til helsepersonellrapporterte mål.

Bakgrunn: Fatigue er et plagsomt symptom for pasienter med revmatoid artritt. Til tross for at biologiske medikamenter er effektive i å redusere sykdomsaktivitet så opplever pasientene fortsatt fatigue.

Design: Longitudinell observasjonsstudie.

Metode: Førtiåtte pasienter med revmatoid artritt og med behov for biologisk behandling ble inkludert, og førtisyv pasienter fullførte studien. T-tester ble brukt for å teste forskjellen mellom kvinner og menn, og forskjellen mellom gjentatte målinger. Bivariate og multiple regresjons analyser inneholdende alder, kjønn, Disease Activity Score 28, smerte, fysisk og følelsesmessig velvære, ble brukt for å identifisere potensielle prediktorer for endring i fatigue.

Resultat: I løpet av studien var det en signifikant reduksjon i fatigue for kvinner og menn på henholdsvis 26% og 25%. Kvinnelige pasienter rapporterte en signifikant reduksjon i fatigue fra baseline og til hver eneste oppfølgingsvisitt. Mannlige pasienter rapporterte en signifikant reduksjon i fatigue fra baseline til oppfølgingsvisitt 3 måneder, og fra baseline til oppfølgingsvisitt 12 måneder. Analyser av prediktorer ble utført stegvis, og den siste modellen inkluderte kjønn og fysisk velvære. Resultatene fra det siste steget viste at kvinnelig kjønn var den sterkeste og eneste prediktor for endring i fatigue.

Konklusjon: Pasienter som startet opp med biologiske medikamenter rapporterte en signifikant reduksjon i fatigue. Kvinnelig kjønn var en signifikant prediktor for endring i fatigue.

Selvrapporterte resultater kan gi viktig informasjon til helsepersonell, og tilføre flere perspektiv i prosessen rundt avgjørelser angående behandling.

Key words: rheumatoid arthritis, biologic therapy, fatigue, Fatigue Severity Scale, gender

Abstract

Aim: The objectives were to examine changes in self-reported fatigue over a twelve-month period in rheumatoid arthritis patients who commence biologic treatment, and to identify possible predictors for such changes. The introduction part will also look into self-reported versus health personnel-reported measures.

Background: Fatigue is a burdensome symptom for patients with rheumatoid arthritis. Despite biologics being effective in reducing disease activity, patients still report fatigue.

Design: A longitudinal observational study.

Methods: Forty-eight patients with rheumatoid arthritis and in need of their first biologic therapy were enrolled in the study and forty-seven completed the study. T-tests were used to test differences between women and men and differences between repeated measures. Bivariate and multiple regression analyses were used to examine potential predictors for changes in fatigue, such as age, sex, Disease Activity Score 28, pain and physical and emotional wellbeing.

Results: During the study there was a significant reduction in fatigue for female and male patients of 26% and 25%, respectively. In female patients, the reduction in fatigue was significant from baseline to each follow-up visit. In male patients, reduction in fatigue was significant from baseline to the 3 month follow-up visit and from baseline to the 12 month visit. Analyses of predictors were performed step-wise, and the final model included sex and physical wellbeing. The results from this final step showed that female sex was the strongest and only predictor for changes in fatigue.

Conclusion: Patients commencing biologics reported a significant reduction in fatigue. Female sex was a significant predictor of changes in fatigue.

Self-reported outcomes may provide important information to health personnel, and add more perspectives into the decision process regarding treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, biologic therapy, fatigue, Fatigue Severity Scale, gender

1 Introduksjon

1.1 Bakgrunn

I følge Folkehelse rapporten 2014, vil de aller fleste i løpet av livet ha sykdommer, eller oppleve plager fra muskel- og skjelettapparatet, gjerne i form av smerter, eller nedsatt funksjonsnivå. Sykdom i muskulatur og skjelett er også den vanligste årsaken til sykefravær og uføretrygd (Folkehelseinstituttet, 2014). Resultater fra Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag (HUNT 2 og 3) viser at andelen muskel- og skjelettplager i aldersgruppen fra 20 år og eldre har økt betraktelig i løpet av en tiårs periode (Hagen, Linde, Heuch, Stovner, & Zwart, 2011). Forventet økning i levealder vil også medføre at flere vil måtte oppleve å leve med kroniske sykdommer (Folkehelseinstituttet, 2014).

Revmatoid artritt (RA) er en av de vanligste inflammatoriske revmatiske sykdommene (Scott, Wolfe, & Huizinga, 2010). Sett fra pasientenes perspektiv er det gjerne kroniske smerter, funksjonshemming, fatigue og depresjon som er de største utfordringene med sykdommen (Pollard, Choy, & Scott, 2005). Medisinsk utvikling og tilgang til flere og mer effektive medikamenter har gitt bedre behandling og lavere sykdomsaktivitet. Biologiske medikamenter har vært i bruk siden århundreskiftet. En systematisk oversikt viser at det kan være opptil 80 % større sannsynlighet for remisjon for pasienter som bruker biologiske medikamenter i forhold til de som bare bruker tradisjonelle remisjonsinduserende medikamenter (Kornøer, Burger, Harboe, & Klemp, 2010). Samfunnsnyttene kan være stor med tanke på deltagelse i arbeidsliv, færre sykehusinnleggelse og bedre grunnlag for å ivareta egenomsorg. Fatigue er blant de vanligste plagene pasienter med kroniske sykdommer rapporterer. Studier viser at fatigue forekommer hos opptil 70 % av pasientene med RA (Hewlett, Chalder, et al., 2011; Hewlett et al., 2005). Fatigue er et uspesifikt og subjektivt symptom som er vanskelig å definere, og utfordrende å måle og studere. Ideelt sett burde fatigue vært målt gjennom både selvrapporterte data og objektive markører. I tillegg burde resultatene vært sammenlignet med friske kontrollgrupper (Swain, 2000). Sykdomsmodifiserende antirevmatiske medikamenter (DMARD) kan redusere pasientenes opplevde fatigue, men ofte løser ikke dette problemet alene (Druce, Jones,

Macfarlane, & Basu, 2015; van Hoogmoed et al., 2013). Supplerende behandling synes å være nødvendig. Tidligere studier viser at ikke-medikamentell behandling kan ha effekt på fatigue, og bør vurderes som et supplement til medikamentell behandling (Cramp et al., 2013; Scott et al., 2010).

Normalbefolkningen rapporterer også fatigue, men nivået er langt lavere enn hos RA pasienter (Slatkowsky-Christensen, Mowinckel, Loge, & Kvien, 2007). Tidligere har det vært lite fokus på fatigue. Pasientene har sjelden brakt temaet på banen, og det har heller ikke vært etterspurt av helsepersonell. Dette har endret seg det siste tiåret, og det er en internasjonal konsensus om at RA studier skal ha fatigue som et av utfallsmålene (Hewlett, Chalder, et al., 2011). Fra 2002 har det internasjonale forskningssamarbeidet Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) inkludert både pasienter og fagpersoner, for å identifisere utfallsmål for RA. Fatigue ble av pasientene sett på som et av de symptomene det var svært viktig å oppnå bedring i (de Wit, Abma, Koelewijn-van Loon, Collins, & Kirwan, 2013).

Det kan være vanskelig å måle fatigue fordi det er et sammensatt og komplekst symptom. Den subjektive opplevelsen av fatigue og hva som har utløst den og ikke minst hva som opprettholder den er høyst individuelt (Hewlett, Chalder, et al., 2011). Det finnes en rekke ulike måleinstrument for fatigue, og disse måler forskjellige elementer av fatigue. I noen nyere studier er validitet og reliabilitet for en rekke av disse måleinstrumentene vurdert (Hewlett, Dures, & Almeida, 2011; Hewlett, Hehir, & Kirwan, 2007).

I den senere tid er spørsmålet om det foreligger kjønnsforskjeller hos pasienter med RA i forhold til sykdomspåvirkning blitt et stadig mer aktuelt tema. I en stor internasjonal tverrsnittstudie viste resultatene at kvinner scoret dårligere på både selvrapporterte og helsepersonellrapporterte mål sammenlignet med menn (Sokka et al., 2009). Det kan være flere årsaker til at kvinner og menn rapporterer ulikt i forhold til sykdomspåvirkning. For det første kan det være at menn har mer muskelstyrke som kan kompensere for funksjonstap på grunn av RA. Videre så kan det hende at sykdomsforløpet hos kvinner og menn har ulik alvorlighetsgrad, og at kvinner og menn responderer ulikt på behandling, og sist men ikke minst kan det være forskjell i behandlingen av kvinner og menn (van Vollenhoven, 2009).

Flere studier av RA-pasienter har dessuten vist at det kan være uoverensstemmelser mellom pasientrapporterte og helsepersonellrapporterte data (Barton et al., 2010; Castrejon, Yazici, Samuels, Luta, & Pincus, 2014), og dette kan være en utfordring i forhold til avgjørelser som skal tas angående behandling (Barton et al., 2010; Studenic, Radner, Smolen, & Aletaha, 2012).

1.2 Hensikt og problemstilling

Hensikten med denne studien var å få mer kunnskap om selvrapportert fatigue og biologiske medikamenter hos pasienter med RA. Det primære målet var å undersøke om oppstart med biologiske medikamenter påvirker RA pasienters opplevelse av fatigue. Det sekundære målet var å forsøke å identifisere mulige sosiodemografiske, selvrapporterte eller helsepersonellrapporterte prediktorer for endring i fatigue.

Oppgaven vil i tillegg inneholde en diskusjon om selvrapporterte mål sett i forhold til helsepersonellrapporterte mål.

2 Teoretisk forankring

2.1 Revmatoid artritt

Revmatoid artritt (RA) er en tilstand med kronisk leddhinneinflammasjon i små og mellomstore ledd. Årsaken til RA er ukjent, men det foreligger en arvelig komponent og om lag 1/10 av førstegradsslektningene har RA (Gran, 2013). Røyking er den viktigste miljøfaktoren i forhold til utvikling av RA (Carlens et al., 2010). Sykdommen dukket opp i Europa på 1600-1700-tallet, men den finnes over hele verden. I industrialiserte land er det en prevalens på 0,5-1%, og en årlig insidens på opp til 50 nye tilfeller per 100 000 innbyggere. RA kan oppstå i alle aldre, men gjennomsnittlig debutalder er 46 år. Frem til 65 års alder er insidensen økende. Kvinner rammes 3 ganger hyppigere enn menn. Ved RA inntreffer en tilstand med invasjon av fibroblastliknende synoviocytter, CD4-positive T-celler og makrofagliknende celler. Dette medfører erosjon og destruksjon av ben og brusk. Betennelsesprosessen opprettholdes av en rekke cytokiner som for eksempel tumor nekrose faktor alfa. I tillegg påvirker B-lymfocytene gjennom

produksjon av autoantistoffer. Symptomene på RA er smerte, morgenstivhet, hevelse i ledd samt generell sykdomsfølelse. Over tid utvikles muskelatrofi, feilstillinger og deformiteter. Det finnes ingen behandling som kurerer RA. Standardbehandlingen for RA består av remisjonsinduserende medikamenter og symptomdempende preparater. De remisjonsinduserende medikamentene påvirker sykdomsprosessen, men det kan ta uker til måneder før behandlingseffekt inntreffer. De symptomdempende preparatene virker i løpet av timer, men de påvirker kun betennelsesprosessen. Om pasienten ikke har effekt av tradisjonelle remisjonsinduserende medikamenter vil biologiske medikamenter bli foreskrevet (Gran, 2013; Scott et al., 2010).

2.2 Biologiske medikamenter

Biologiske medikamenter er en fellesbetegnelse på medikamenter som er designet for å etterligne kroppens egne stoffer. De fremstilles ved hjelp av levende organismer som bakterier, sopp og cellekultur, og påvirker spesifikke molekyler i inflammasjonsprosessen (Morrow & Felcone, 2004). Biologiske medikamenter kan ikke kurere RA, men de bidrar til å redusere sykdomsaktiviteten og kan på lengre sikt være med på å forebygge uførhet. Andre remisjonsinduserende medikamenter som metotreksat blir ofte gitt samtidig med biologiske medikamenter for å optimalisere effekt og redusere bivirkninger (Svenson, Geborek, Saxne, & Bendtzen, 2007). Likevel kan det ta flere måneder før en ser effekt av behandlingen. Biologiske medikamenter kan gi bivirkninger som alvorlige infeksjoner, leverskade, nedsatt evne til å produsere blodceller, kvalme og produksjon av antistoff som kan nøytralisere effekten av medikamentene (Ruderman, 2012).

2.3 Fatigue

RA-pasienter opplever fatigue som uforutsigbar, overveldende og annerledes enn vanlig trøtthet. Fatigue blir assosiert med negative følelser, frykt og endret selvbilde. Når pasientene ikke orker å delta på hverdagslige aktiviteter kan de føle frustrasjon og skam. Fatigue kan føre til nedsatt kognitiv kapasitet, nedsatt evne til å handle, og ubalanse i dagliglivet på grunn av økt behov for søvn og hvile. Pasientene kan oppleve at det generelt er vanskelig å få forståelse for hvordan de har det. I kontakt med helsevesenet

kan pasientene oppleve at deres fatigue får liten oppmerksomhet, og de kan få følelsen av at fatigue er noe de må mestre på egenhånd. Pasientene lager gjerne mestringsstrategier for å takle fatigue. Disse kan omfatte egenomsorg, mentale strategier, planlegging og prioriteringer i hverdagen (Feldthusen, Bjork, Forsblad-d'Elia, & Mannerkorpi, 2013; Repping-Wuts, Uitterhoeve, van Riel, & van Achterberg, 2008). Det benyttes mange ulike spørreskjema og skalaer for å måle fatigue (Hewlett, Dures, et al., 2011). Dette gjør at det kan være vanskelig å sammenligne resultater fra tidligere forskning. Det er få studier som har hatt som mål å redusere pasientenes opplevde fatigue, men gjennom intervensjoner rettet mot andre variabler har en opplevd at pasientene har rapportert reduksjon i fatigue (Hewlett, Chalder, et al., 2011). I workshops hos OMERACT der pasientperspektivet har stått i fokus, er fatigue hos RA-pasienter diskutert. Det er blitt slått fast at fatigue kan opptre uavhengig av sykdomsaktivitet, og at fatigue kan påvirkes av andre faktorer som søvnforstyrrelser, psykososiale forhold, eller kronisk smerte. Måling av fatigue har også vært omtalt. Det har blitt konkludert med at det trengs bedre måleinstrument for bedre å måle ulike aspekt av fatigue (Kirwan et al., 2007).

2.4 Selvrapporterte mål

I motsetning til i forrige århundre så er pasienten nå kommet mer i fokus i helsevesenet. Pasienten blir nå i større grad sett på som en ressurs som kan tilføre viktig erfaring og kunnskap om helse og behandling, og dette kan være med på å skape en forbedret behandling (McKenna, 2011). Utstrakt bruk av selvrapporterte mål gir behandlingsapparatet en unik mulighet til bedre å forstå pasientens tanker, meninger og ubehag. Selvrapporterte mål er også viktig fordi det gir pasienten en mulighet til å rapportere om egen helsetilstand uten at helsepersonell tolker det som blir sagt (Ahmed et al., 2012). Mange symptomer, som for eksempel fatigue, er vanskelig for helsepersonell å observere. Det samme gjelder informasjon om hyppighet, alvorlighetsgrad, påvirkning av dagligliv og opplevd effekt av behandling. Bruk av selvrapporterte mål gir også et bedre grunnlag for avgjørelser vedrørende behandling (Deshpande, Rajan, Sudeepthi, & Abdul Nazir, 2011; Gossec, Dougados, & Dixon, 2015). Anbefalinger fra Treat-to-Target har et overordnet prinsipp om at avgjørelser

som omfatter behandling skal baseres på en felles enighet mellom pasient og behandler. Avgjørelsen skal bygge på rapportering av både subjektive og objektive symptomer. Samtidig blir pasientene informert om at selv om de subjektive symptomene oppleves som overveldende så vil en måtte ta hensyn til objektive funn (Smolen et al., 2010). Pasientrapporterte mål ble utviklet for å måle behandlingseffekt i klinisk forskning, men blir nå i stadig økende grad brukt for å monitorere og forbedre behandlingen for pasienter i daglig praksis (Wiering, de Boer, & Delnoij, 2017). De blir også brukt på mer overordnet nivå for å måle hvordan utførelsen av helsetjenester i helsevesenet oppleves (Black, 2013). En av forutsetningene for å fange opp pasientenes perspektiv er at pasienter har fått vært med å utvikle spørreskjemaet ettersom bare de er i stand til å avgjøre hvilke resultater som er viktig for deres helse (Staniszewska et al., 2011). Pasientinvolvering er også viktig med tanke på å sikre at spørreskjemaet faktisk fanger opp pasientperspektivet og at det er forståelig i forhold til utfylling (Turner, Quittner, Parasuraman, Kallich, & Cleeland, 2007). Det er få studier som har undersøkt grad av pasientinvolvering i forbindelse med utvikling av pasientrapporterte spørreskjema. Det kan virke som om det er bred enighet om at pasientinvolvering er viktig i forbindelse med utvikling av nye skjema, men samtidig så brukes gamle spørreskjema der pasientene ikke har hatt mulighet til noen som helst påvirkning (Wiering et al., 2017). I en scoping review ble det undersøkt i hvilken grad pasienter har vært involvert i utvikling av pasientrapporterte mål. Resultatene viste at selv om pasienter var involvert i utviklingen av de fleste pasientrapporterte mål så var det svært forskjellig grad av involvering. I en fjerdedel av studiene var det ingen pasientinvolvering i forbindelse med utvikling av nye mål. Ved at pasientene ikke har vært involvert gjennom hele prosessen med å utvikle pasientrapporterte spørreskjema så kan det ha konsekvenser for pasientperspektivet og påvirke avgjørelser om behandling på en ufordelaktig måte (Wiering et al., 2017).

3 Tidligere forskning

Litteratursøk ble utført i databasene PubMed og Cinahl. Hovedsøkene ble gjort i perioden februar til mai 2016, men det ble gjort tilleggssøk til og med mai 2017. Det ble i tillegg funnet artikler gjennom referanselisten til andre artikler. Søkeordene som ble

brukt var: rheumatoid arthritis, biologic therapy, TNF- α blockers, biologic medicine, biologic agents, fatigue. I tillegg ble det søkt på: self-reported outcome, patient-reported outcome, rheumatoid arthritis

3.1 Biologiske medikamenter og fatigue hos RA pasienter

Det er få studier som har brukt sykdomsspesifikke spørreskjema for å undersøke om oppstart med biologiske medikamenter gir endring i fatigue. I vår studie har vi brukt Fatigue severity scale (FSS) som er et sykdomsspesifikt skjema. I en dobbelblindet, randomisert klinisk studie ble pasienter med primær Sjögrens syndrom randomisert til enten å få biologiske medikamenter, eller placebo. Gjennomsnittsalderen var 54.5 år, og 73 % av deltagerne var kvinner. Fatigue ble målt ved hjelp av FSS og visuell analog skala (VAS). Resultatene viste ingen signifikant endring i fatigue etter fire uker med behandling (Norheim, Harboe, Goransson, & Omdal, 2012). I en annen studie ble det undersøkt hvilken effekt biologiske medikamenter hadde på arbeidsevne, fatigue og funksjonshemming. Deltagerne hadde en gjennomsnittsalder på 46 år, og majoriteten (80 %) var kvinner. Mer enn 1/3 av deltagerne var overvektige. Fatigue ble målt ved hjelp av FSS og VAS. Resultatene i denne studien viste at biologiske medikamenter hadde en fordelaktig effekt på fatigue hos pasienter med RA (Hussain et al., 2015).

3.2 Andre studier med ulike måter å måle fatigue på

Det finnes andre studier som har undersøkt om biologiske medikamenter påvirker fatiguenivået hos RA pasienter. Det som er felles for disse studiene er at de har brukt forskjellige spørreskjema for å måle fatigue, og derfor er det vanskelig å sammenligne resultatene med vår studie.

I en stor longitudinal studie ble det undersøkt om biologiske medikamenter førte til redusert fatigue hos RA pasienter. VAS ble brukt for å måle fatigue. Resultatene viste at pasientene opplevde redusert fatigue, men reduksjonen i fatigue var ikke større enn for andre remisjonsinduserende medikamenter (Wolfe & Michaud, 2004). En oversiktsartikkel som undersøkte effekt av biologiske medikamenter versus placebo i forhold til reduksjon av opplevd fatigue, fant at biologiske medikamenter har liten

effekt på fatigue. I denne studien ble fatigue målt ved hjelp av Functional assessment chronic illness therapy-fatigue, Short-form 36 (SF-36), VAS, eller Fatigue assessment scale (Chauffier, Salliot, Berenbaum, & Sellam, 2012). I en longitudinell observasjonsstudie ble fatiguenivået hos pasienter som fikk biologiske medikamenter versus pasienter som fikk andre remisjonsinduserende medikamenter undersøkt. The checklist individual strenght ble benyttet for å måle fatigue. Studien viste at medikamenttype hadde liten påvirkning på fatiguenivået (van Hoogmoed et al., 2013). I en stor registerbasert studie viste resultatene derimot at behandling med biologiske medikamenter førte til betydelig reduksjon i pasientenes opplevde fatigue. I denne studien ble SF-36 brukt for å måle fatigue (Druce et al., 2015).

3.3 Prediktorer for fatigue

Tidligere forskning har identifisert både pasientrapporterte faktorer og objektive faktorer målt av helsepersonell, som prediktorer for fatigue. I en oversiktsartikkel som inneholdt både tverrsnittstudier og longitudinelle studier og der fatigue var målt med ulike måleinstrument, viste resultatene at det var en korrelasjon mellom fatigue og selvrapportert smerte, fysisk funksjon og depresjon (Nikolaus, Bode, Taal, & van de Laar, 2013). En annen systematisk oversiktsartikkel bestående av både tverrsnittstudier, observasjonsstudier og kohort studier, har undersøkt psykologiske faktorer som mulige prediktorer for fatigue. Forskerne fant at det var en konsistent korrelasjon mellom selvrapportert sinnsstemning og fatigue, og at nedsatt sinnsstemning var assosiert med økt fatiguenivå (Matcham, Ali, Hotopf, & Chalder, 2015). Det vanligste helsepersonell rapporterte målet på sykdomsaktivitet er DAS28 (van Riel, 2014). I tidligere studier med både selvrapporterte og helsepersonellrapporterte mål har vi ikke funnet noen studier som har målt fatigue med FSS. I en studie som inneholdt både selvrapporterte og helsepersonell rapporterte mål så viste resultatene at både sykdomsaktivitet, smerte, søvnforstyrrelse og mental helse var relatert til fatigue (Thyberg, Dahlstrom, & Thyberg, 2009). I en review over korrelasjoner mellom helsepersonellrapportert sykdomsaktivitet målt med forskjellige skalaer, smerte og fatigue, så viste multivariate analyser at smerte hadde sterkest assosiasjon til fatigue (Madsen, Danneskiold-Samsøe, Stockmarr, & Bartels, 2016).

Det er sjelden at sosiodemografiske variabler som kjønn og alder har blitt vurdert som mulige prediktorer for fatigue. I en nyere studie av pasienter i remisjon, eller med lav sykdomsaktivitet, ble kjønn, alder, utdanningsnivå, sykdomsvarighet, smerte, funksjonsstatus, livskvalitet, hovne og ømme ledd og senkningsreaksjon inkludert. Multivariate analyser viste at lav senkningsreaksjon og høyt smertenivå ved baseline var signifikante prediktorer for høyere fatiguenivå etter seks måneder (Olsen, Lie, Kvien, & Zangi, 2016).

3.4 Selvrapporterte kontra helsepersonellrapporterte mål

Til tross for økende interesse for selvrapporterte data er det ikke alltid at tolkningen av disse er like enkel. Pasient og helsepersonell kan dessuten ha ulike oppfatninger av pasientens helsetilstand. Vanligvis vurderer helsepersonell pasientens helsetilstand som bedre enn det pasienten gjør (Suarez-Almazor, Conner-Spady, Kendall, Russell, & Skeith, 2001). I en tidligere studie av RA pasienter ble forskjellen i selvrapportert global helse og global helse vurdert av behandler undersøkt. VAS ble brukt som måleinstrument, og jo høyere score desto dårligere var den globale helsen. Resultatene viste at pasientene scoret sin globale helse 35% høyere enn behandler. Tilstedeværelse av depressive symptomer var den viktigste prediktoren for denne forskjellen, men smerte var utelatt som mulig variabel (Barton et al., 2010). I en annen studie viste resultatene at det var en ulikhet på 36% mellom pasientrapportert global helse og global helse vurdert av behandler. Hovedforskjellen var at pasientene scoret høyere enn det behandler gjorde på global helse. Smerte var den viktigste faktor for pasientenes globale helse, tett fulgt av fatigue. Når det gjelder global helse vurdert av behandler så var det antall hovne ledd som var viktigst, etterfulgt av senkningsreaksjon og antall ømme ledd (Khan et al., 2012). I en studie av sykdomsaktivitet hos RA pasienter ble selvrapportert globale helse og global helse vurdert av behandler undersøkt. Multivariate regresjonsanalyser viste at smerte forklarte mer enn 75% av variasjonen i selvrapportert global helse mens hovne ledd stod for mer enn 60% av variasjonen i global helse vurdert av helsepersonell (Studenic et al., 2012).

I en stor multisenterstudie med tverrsnittdesign ble helsepersonellrapporterte resultater sammenlignet med pasientrapporterte resultater i forhold til å undersøke hva som førte til endring i behandling med DMARDs. Resultatene viste at endringene i behandlingen hovedsakelig var basert på pasientrapporterte data, men at de også var påvirket av sykdomsvarighet og omsorgsnivå (Dougados, Nataf, Steinberg, Rouanet, & Falissard, 2013). I tidligere forskning er det blitt foreslått å bruke pasientrapporterte mål i stedet for helsepersonellrapporterte mål, for å måle sykdomsaktivitet. Studier har vist at resultatene fra leddtelling, inflammasjonsprøver og behandlerrapportert global helse korrelerer med selvrapporterte data som fysisk funksjon, smerte og global helse. Det er derfor foreslått å bruke selvrapporterte data for å monitorere sykdomsaktivitet og behandlingseffekt i klinisk praksis. Dette vil være ressursbesparende og pasientene unngår ubehag i forbindelse med blodprøvetaking (Pincus, Yazici, Bergman, Maclean, & Harrington, 2007; Pincus, Yazici, Bergman, Swearingen, & Harrington, 2006).

4 Metode

4.1 Design

I denne studien har vi brukt longitudinell design. Det er en metode der pasientene følges opp over tid, og det innhentes data flere ganger. Studier med longitudinell design egner seg godt til å studere et fenomens dynamikk. Studien vår er prospektiv. I en prospektiv studie kan man undersøke endring over tid. Vanligvis gir prospektiv design bedre kvalitet på studien sammenlignet med studier med retrospektiv design (Polit & Beck, 2008).

4.2 Utvalg

Alle pasienter som skulle starte opp med biologiske medikamenter og som tilfredsstilte inklusjonskriteriene ble forespurt av behandlende revmatolog om å delta i studien. En studiesykepleier innhentet informert samtykke fra pasientene, var behjelpelig i forhold til spørsmål angående utfylling av spørreskjema, koordinerte videre oppfølging og utførte blodprøvetaking. Leddtelling ble foretatt av revmatolog. Dersom studiesykepleier ikke var til stede ble det ikke inkludert pasienter i studien. Det ble ikke

ført oversikt over hvor mange pasienter som avsto å være med i studien, og heller ikke over hvor mange som utgikk på grunn av at studiesykepleier ikke var til stede.

Totalt ble 48 pasienter inkludert i studien. Etter tre måneder ble 1 pasient ekskludert på grunn av akutt sykdom og behov for kirurgisk inngrep. Biologisk medisin ble seponert i forbindelse med operasjon og det var derfor ikke mulig å fortsette å være med i studien (Figur 1).

4.3 Måleinstrument

4.3.1 *Fatigue Severity Scale (FSS)*

FSS ble utviklet for å måle fatigue hos pasienter med systemisk lupus erythematosus og nevrologiske sykdommer. Spørreskjemaet består av 9 påstander som vurderes med en skala fra 1 til 7, og der 1 betyr «helt uenig med påstanden» og 7 betyr «helt enig med påstanden». Områdene som blir berørt er motivasjon, trening, fysisk funksjonsevne, evne til å opprettholde forpliktelser, og påvirkning i forhold til arbeid, familie og sosialt liv. En gjennomsnittsverdi på ≥ 4 er foreslått for å indikere klinisk signifikant fatigue (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989). FSS er et selvrapportert spørreskjema der pasientene blir bedt om å rapportere grad av fatigue siste uke. Det tar kun et par minutter å fylle ut skjemaet. Høy score reflekterer at pasienten opplever betydelig fatigue. En av skjemaets styrker er at det omfatter både fysiske, sosiale og kognitive effekter av fatigue. FSS viser god reliabilitet og validitet, og er følsom for endringer (Hewlett, Dures, et al., 2011).

4.3.2 *Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID)*

På initiativ fra The European League Against Rheumatism ble RAID utviklet. Hensikten var å lage et skjema for å kartlegge pasientenes opplevde sykdomspåvirkning. I løpet av prosessen deltok pasienter fra 10 europeiske land med å velge ut syv områder som de syntes var viktigst. Disse områdene var smerte, funksjon, fatigue, søvn, psykisk velvære, følelsesmessig velvære og mestring. Deretter ble en stor gruppe pasienter i forskjellige land, bedt om å fordele hundre poeng mellom de syv områdene. På bakgrunn av dette ble RAID-variablene vektet. Hvert område vurderes på

en skala fra 0 til 10, og der 0 representerer «ingen vanskelighet» og 10 representerer «ekstrem vanskelighet». Det tar kun et par minutter å fylle ut spørreskjemaet (Gossec et al., 2009). RAID er testet for validitet (Heiberg, Austad, Kvien, & Uhlig, 2011), og er funnet å være et verdifullt verktøy i klinisk forskning fordi det inneholder områder som er viktig for pasienten (Gossec et al., 2011).

4.3.3 Disease Activity Score 28 (DAS28)

Disease Activity Score ble utviklet i Nijmegen på åttitallet for å måle sykdomsaktivitet hos RA-pasienter. Senere ble det utviklet en modifisert utgave som ble kalt DAS28. Denne utgaven inneholder elementer som telling av ømme og hovne ledd blant 28 utvalgte ledd, inflammasjonstest i form av blodprøve, og pasientens selvrapporterte globale helse. DAS28 er testet for validitet (van Riel, 2014). Remisjon ved revmatoid artritt er definert som $DAS28 < 2.6$ (Fransen, Creemers, & Van Riel, 2004). Tidligere forskning har brukt DAS28, eller komponenter av denne for å beskrive sykdomsaktivitet. I vår studie har vi utelatt pasientens selvrapporterte helse fordi vi ønsket at DAS28 i dette tilfelle skulle være en objektiv vurdering av sykdomsaktiviteten. I en nyere studie er DAS28 med telling av ømme og hovne ledd, inflammasjonstest og pasientens selvrapporterte helse, sammenlignet med DAS28 uten pasientens selvrapporterte helse. Resultatene viste at det var overensstemmelse mellom gjennomsnittsverdiene av DAS28 med og uten selvrapportert helse, men at det kan være betydelig individuelle forskjeller (O. R. Madsen, 2013). I studien vår har vi brukt senkningsreaksjon som inflammasjonstest. Alternativt kan en bruke C-reaktivt protein. En tidligere studie har validert DAS28 med henholdsvis senkningsreaksjon og C-reaktivt protein som inflammasjonstest. Resultatene fra studien konkluderer med at begge målene er anvendbare (Wells et al., 2009).

4.4 Datasamling

Data ble hentet fra pasientrapporterte spørreskjema og elektroniske pasientjournaler. Sosiodemografiske variabler omfatter alder, kjønn, sivilstand, hjemmeboende barn og arbeidsdeltagelse. Kliniske variabler omfatter blodprøver, leddtelling og komorbiditet. Datainnsamlingen pågikk fortløpende i perioden oktober 2011 til desember 2015.

Pasientene ble informert om at det var frivillig å delta i studien, og at de kunne trekke seg fra studien når som helst.

4.5 Databearbeiding

I denne studien har vi brukt statistikkprogrammene SPSS 23 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY) og R 3.3.0 (R Core team, 2016) med pakken nlme 3.1 (Pinheiro, Bates, DebRoy, Sarkar, & R Core Team, 2016).

Alle plottinger ble dobbelkontrollert. Analysene ble gjennomgått av veileder med høy kompetanse i statistikk. I materialet var det få score som manglet, og disse ble ikke erstattet.

4.6 Analyser

Deskriptiv statistikk ble brukt for å fremstille sosiodemografiske, pasientrapporterte og helsepersonellrapporterte variabler. The independent samples *t*-test ble brukt for å teste forskjeller mellom kvinner og menn. The paired samples *t*-test ble benyttet for å sammenligne endring over tid for henholdsvis fatigue, sykdomsaktivitet, smerte, fysisk og følelsesmessig velvære. Lineær mikset modell ble brukt for å identifisere assosiasjoner mellom endring i fatigue og kliniske variabler som DAS28, sosiodemografiske variabler som kjønn og alder, og selvrapporterte variabler som smerte, fysisk og følelsesmessig velbehag.

Det ble først laget en 0-modell som bare inneholdt tid. I steg 1 ble hver prediktor satt inn i en modell som inneholdt tid, for å estimere hoved effekt og endring i effekt. Akaike's information criterion (AIC) ble brukt som et kriterium for å avgjøre om modellen passet dataene. Modellen ble også sammenlignet med 0-modellen. Dette ble gjort ved å måle p-verdi og likelihood ratio test. I steg 2 ble signifikante prediktorer satt inn i en modell, en etter en. Prediktorene ble satt inn etter AIC score. I steg 3 var det kun prediktorer som bidro til modellen som ble satt inn. P-verdi < 0.05 ble brukt som mål for statistisk signifikans.

4.7 Ethiske aspekt

Hovedformålet med forskningsetikk er å beskytte deltagerne mot skade, eller unødvendig belastning og å ivareta personvernet (Polit & Beck, 2008). Pasientene ved avdelingen fikk lik medikamentell behandling uavhengig om de valgte å bli med i studien, eller ei. Dette var viktig for at pasientene ikke skulle føle seg presset til å delta. Det ble vurdert at utfylling av spørreskjemaene ikke ville gi særlig mental- eller tidsmessig belastning for pasientene. I forbindelse med inkludering så ble pasientene først informert muntlig og skriftlig av behandlende revmatolog og forespurt om deltagelse i studiet. Deretter ble det satt opp avtale med studiesykepleier som gjentok informasjonen og samlet inn skriftlig samtykke. Det ble presisert at deltagerne i studien kunne trekke seg når som helst og uten at dette ville få noen konsekvenser for behandlingen. Deltagerne ble også informert om at samtykkeerklæringen også inkluderte tilgang til elektronisk journal. Oppfølgingen av deltagerne ble organisert slik at den foregikk samtidig som behandling med biologiske medikamenter ble gitt. Datasamlingen ble aidentifisert og erstattet med kodenummer. Studiesykepleier oppbevarte informasjon om koder og identitet i låsbart skap. Data fra studien ble lagret på Helse Bergen HF sin forskningsserver. Studien ble godkjent av Regional etisk komité, Region vest (Saksnummer 2011/490) (Vedlegg 3).

5 Resultat

5.1 Studiepopulasjon

Det var 48 deltagere i studien. Av disse var 27 kvinner. Deltagerne var fra 24-73 år, og med en median på 55 år. De hadde i gjennomsnitt hatt diagnosen revmatoid artritt i 5 år, men det var store individuelle forskjeller. 34 deltagere oppga at de var gift, eller bodde sammen med en partner. Om lag halvparten av deltagerne bodde sammen med mindreårige barn. I gruppen av de som var i arbeid eller studerte var 10 deltagere sykemeldt ved baseline. 10 av deltagerne var uføretrygdet, eller i yrkesrettet attføring, og 8 var pensjonister (Tabell 1). En pasient ble ekskludert etter 3 måneder på grunn av akutt sykdom og behov for kirurgi (Figur 1).

5.2 Selvrapportert fatigue

I denne studien fant vi at kvinner rapporterte en signifikant forbedring i fatigue (p-value < 0.001), fra baseline og til hver oppfølgingsvisitt (Tabell 2). Den største endringen var fra baseline og til oppfølgingsvisitt T1 (gjennomsnitt (CI) 1.3 (0.7,1.9)). Det var små endringer i fatiguenivået mellom oppfølgingsvisitt T1 og T2, (gjennomsnitt (CI) 0.3 (CI -0.2,0.8)), og mellom oppfølgingsvisitt T2 og T3, (gjennomsnitt (CI) -0.3 (CI -0.9,0.4)), og disse endringene var ikke signifikante (Tabell 6). Mannlige pasienter rapporterte en signifikant forbedring i fatigue fra baseline og til oppfølgingsvisitt T1 (p = 0.026) og fra baseline til oppfølgingsvisitt T3, (p = 0.024) (Tabell 2). Endringen i fatigue var størst fra baseline til oppfølgingsvisitt T1, (gjennomsnitt (CI) 0.6 (0.8,1.2)). Mellom oppfølgingsvisitt T1 og T2, og mellom oppfølgingsvisitt T2 og T3 var det bare små endringer, henholdsvis (gjennomsnitt (CI) -0.1 (-0.9,0.7) og 0.3 (-0.5,1.0)), og endringene var ikke signifikante (Tabell 6). Ved baseline rapporterte de kvinnelige pasientene et signifikant høyere nivå av fatigue (p < 0.001) sammenlignet med de mannlige pasientene (Tabell 3), og i løpet av studien hadde også de kvinnelige pasientene et gjennomsnittlig høyere fatiguenivå ved alle målepunkter. Fra baseline til oppfølgingsvisitt T3 rapporterte kvinnene en gjennomsnittlig reduksjon i fatigue på 26%, og mennene rapporterte en reduksjon på 25% (Tabell 3). Ved oppfølgingsvisitt T3 rapporterte 67 % av pasientene et fatiguenivå < 4 i motsetning til 43 % ved baseline (Tabell 7).

5.3 Helsepersonellrapportert sykdomsaktivitet

Sykdomsaktivitet målt av helsepersonell ble betydelig redusert i løpet av perioden (Tabell 4). Endringen fra baseline og til hver oppfølgingstidsvisitt var signifikant (p < 0.001). I løpet av de første 3 månedene forekom den største reduksjonen i sykdomsaktivitet, men mellom 6 og 12 måneder tilkom en ytterligere reduksjon. Mellom oppfølgingsvisitt T1 og T2, og T2 og T3 var det ubetydelige og ikke signifikante endringer (Tabell 8) i helsepersonellrapportert sykdomsaktivitet. I løpet av studien så økte andelen pasienter som oppnådde remisjon (DAS28 < 2.6) fra 2 % ved baseline til 38 % ved siste oppfølgingsvisitt (T3) (Tabell 7).

5.4 Prediktorer for endring i fatigue

I analysen av prediktorer (Tabell 5) viste resultatene av kvinner hadde en større reduksjon i fatigue ved oppfølgingsvisitt T2, enn menn ($p = 0.0191$). Ved oppfølgingsvisitt T3 var det for kvinnene en signifikant endring ($p = 0.0147$) i fatigue. Endringene i fatigue og RAID variablene smerte, fysisk og følelsesmessig velvære forklares av kjønnskomponenten. Endringen i fatigue forklares både av det kvinnelig kjønn og av variabelen fysisk velvære, men til slutt var det kvinnelig kjønn som viste seg å ha størst påvirkning og fremsto som en signifikant prediktor for endring i fatigue ($p = 0.0103$).

6 Diskusjon

6.1 Studiepopulasjon

I overkant av halvparten av deltagerne i studien var kvinner. Dette er uvanlig med tanke på at kvinner rammes 3 ganger hyppigere enn menn (Gran, 2013), men ettersom utvalget er lite så kan det være en naturlig variasjon. Det var store individuelle forskjeller i sykdomsvarighet med en spredning fra < 1 år og opptil 40 år, og dette kan kanskje ha vært med på å påvirke deltageres oppfattelse av fatigue. Om lag halvparten av pasientene bodde sammen med barn som var under 18 år, og dette kan også ha påvirket resultatene.

6.2 Biologiske medikamenter og selvrapportert fatigue

Denne studien har undersøkt hva som skjer med pasientenes selvrapporterte fatigue når de starter opp med biologiske medikamenter. Resultatene viser at pasientene rapporterer en reduksjon i fatigue. Tidligere forskning har vist inkonsistente resultater. I en randomisert klinisk studie fant Norheim et al. (2012) ingen signifikant endring i fatigue hos pasienter som startet opp med biologiske medikamenter. Post hoc analyser viste imidlertid at seks av 12 pasienter i gruppen som fikk biologiske medikamenter rapporterte en 50 % reduksjon i fatigue. Dette resultatet var signifikant. Til sammenligning var det bare en av 13 i gruppen som fikk placebo som opplevde en like stor reduksjon i fatigue. En observasjonsstudie har undersøkt effekten av biologiske

medikamenter i forhold til arbeidsevne, funksjonsevne og fatigue. Resultatene fra denne studien viser at pasientene opplevde en signifikant forbedring i fatigue etter seks måneder med biologisk behandling. (Hussain et al., 2015). De motstridende resultatene kan skyldes at fatigue er et selvrapportert symptom med betydelige individuelle forskjeller. Noen pasienter opplever fortsatt fatigue selv om de får biologisk behandling (Emery, 2014), og dette kan skyldes etiologien ved fatigue som er forbundet med multiple potensielle årsaker som for eksempel sykdomsaktivitet og personlige faktorer (Hewlett, Chalder, et al., 2011). RA-pasienter beskriver fatigue som noe som alltid er til stede, og som hindrer dem i å finne løsninger på hverdagsproblemer og at det påvirker dem og deres sosiale liv (Bala et al., 2016). Dette viser at det er behov for tiltak som dekker alle aspektene ved fatigue.

6.3 Sykdomsremisjon

Målet med farmakologisk behandling av RA er å oppnå remisjon tilsvarende DAS28 < 2.6 og deretter å ha en vedvarende lav sykdomsaktivitet (Fransen & van Riel, 2009). I løpet av studien økte andelen pasienter som oppnådde remisjon fra 2% ved baseline til 38% etter 12 måneder. I vår studie ble DAS28 uten selvrapportert global helse benyttet. Ved bruk av en standardisert formel for utregning av resultat for DAS28 uten pasientrapportert global helse tilsvarende verdiene DAS28 med selvrapportert global helse. Tidligere forskning har undersøkt og funnet ut at DAS28 med og uten selvrapportert global helse gir tilnærmet likt resultat samlet sett, men at individuelle variasjoner kan forekomme (O. R. Madsen, 2013). I nye retningslinjer fra American College of Rheumatology og European League Against Rheumatism foreslås det at pasienten når det gjelder global helse skal score ≤ 1 på en skala fra 1-10 for å oppfylle kravet til remisjon (Felson et al., 2011). Dette er et veldig strengt kriterium og nærmest umulig å oppnå, spesielt for pasienter med komorbiditet som kronisk smertesyndrom (Wolfe & Michaud, 2004). På en annen side så er det viktig at pasientens opplevelse av sykdomsaktivitet kommer frem og blir tatt hensyn til.

6.4 Kjønnforskjeller

I denne studien fant vi at det var forskjell i fatiguenivået hos kvinner og menn, både før og etter behandling med biologiske medikamenter. Kvinnene rapporterte signifikant høyere fatigue ved baseline enn mennene. I løpet av studien hadde kvinnene i gjennomsnitt et høyere fatiguenivå ved alle oppfølgingsvisittene. Tidligere studier har vist at kvinner opplever høyere verdier av fatigue enn menn (Rat et al., 2012; Thyberg et al., 2009). Det kan være flere årsaker til dette, men det har blitt foreslått genetiske faktorer, hormonelle faktorer og at måleinstrumentene ikke er kjønnsnøytrale (van Vollenhoven, 2009). I en oversiktsartikkel ble det undersøkt om det var forskjell i symptomrapportering mellom kvinner og menn. Resultatene viste at kvinner regelmessig rapporterte flere og mer intense symptom sammenlignet med menn (Barsky, Peekna, & Borus, 2001). Likeledes kan det være forskjell i hvordan behandling virker på kvinner og menn. En studie har undersøkt prediktorer for effekt av biologiske medikamenter. Resultatene viste at kvinnelige RA-pasienter hadde en lavere remisjonsrate enn mannlige pasienter (Hyrich, Watson, Silman, & Symmons, 2006).

6.5 Prediktorer for endring i selvrapportert fatigue

I bivariate analyser for alle oppfølgingsvisittene fant vi ingen assosiasjon mellom sykdomsaktivitet og alder og endring i fatigue. Vi fant ingen signifikant relasjon mellom smerte og endring i fatigue, hverken i bivariate eller multivariate analyser. Når det gjelder følelsesmessig velvære så fant vi en signifikant assosiasjon i bivariate analyser ved oppfølgingsvisitt 6 måneder, og en signifikant assosiasjon i multivariate analyser ved oppfølgingsvisitt 12 måneder. Variabelen fysisk velvære var en statistisk prediktor i bivariate analyser, men i multivariate analyser var det bare oppfølgingsvisitt 3 måneder som viste signifikant endring i fatigue. Kvinnelig kjønn var en signifikant prediktor for endring i fatigue i både bivariate og multivariate analyser. I tidligere studier er det sjelden at kjønn har vært vurdert som en mulig prediktor for endring i fatigue, og det er derfor vanskelig å sammenligne resultatet med andre studier. Når det gjelder pasientrapporterte og helsepersonellrapporterte mål så kan disse være sammenlignbare med tidligere studier. I en oversiktsartikkel fant Madsen et al. (2016) at sykdomsaktivitet var positivt forbundet med fatigue så lenge smerte ikke var med i

betraktningen, men at smerte var den dominerende faktor som var forbundet med fatigue. I disse studiene ble sykdomsaktivitet målt ved å bruke forskjellige komponenter av DAS28. De ulike komponentene har ulik vektning og noen av dem er mer relatert til inflammasjon, og derfor kan det være vanskelig å sammenligne resultatene (Madsen et al., 2016).

6.6 Selvrapporterte og helsepersonellrapporterte mål

Det er en økende interesse for å bruke pasientrapporterte mål både i klinikk og studier (Kalyoncu, Dougados, Daures, & Gossec, 2009). Samtidig forventes det at pasientene tar en aktiv rolle i forbindelse med avgjørelser som skal tas angående behandling, men dette krever at instrumentene for å måle konsekvenser av sykdommen er relevante og forståelig for pasientene (Sanderson, Morris, Calnan, Richards, & Hewlett, 2010). Tidligere forskning har vist at selvrapporterte data som fysisk funksjon, smerte og fatigue korrelerer med endring i sykdomsaktivitet hos RA-pasienter som blir behandlet med biologiske medikamenter (Hazes et al., 2010). Andre studier har funnet at selvrapporterte data skiller best mellom aktiv behandling og placebo i randomiserte kontrollerte studier av RA-pasienter (Cohen, Strand, Aguilar, & Ofman, 2004; Strand, Cohen, Crawford, Smolen, & Scott, 2004), og de har foreslått at selvrapporterte mål bør betraktes som objektive mål. Ofte er det også langt enklere og mindre ressurskrevende å samle inn pasientrapporterte data i stedet for helsepersonellrapporterte data (Yazici, Bergman, & Pincus, 2008).

Pasientens globale helse er et av de vanligste pasientrapporterte målene. Det kan likevel være stor forskjell på hva som blir målt. I klinisk praksis er det ofte vanlig at pasientene i begynnelsen av konsultasjonen blir spurt, «Hvordan har du hatt det?». Når pasientenes globale helse derimot skal måles i forbindelse med klinisk forskning får pasientene i stedet spørsmål tilsvarende «Tatt i betraktning alle sider artrittsykdommen påvirker deg, hvordan føler du at sykdommen er i dag?». Sistnevnte spørsmål inviterer pasientene til å ta smerter eller plager relatert til leddødeleggelse med i betraktningen siden dette er sider av artrittsykdommen som oftest påvirker pasientene. Likevel, i klinisk forskning er det hovedsakelig pasientenes opplevelse av pågående sykdomsaktivitet i stedet for konsekvenser av irreversible leddødeleggelse som er interessant (van Tuyl & Boers,

2012). Tatt i betraktning at avgjørelser angående pasientens behandling skal være tatt i samarbeid mellom pasient og behandler så er det viktig at begge parter har en felles forståelse av hva måleinstrumentene måler. Det er også fordelaktig å forstå pasientens problem og prioriteringer fordi disse ikke nødvendigvis henger sammen med antall affiserte ledd, men i stedet kan relateres til kroniske plager (Studenic et al., 2012). Kulturelle forskjeller kan gi store ulikheter i selvrapporterte mål. I en tidligere studie ble det funnet at smerte ble uttrykt svært forskjellig avhengig av kulturell bakgrunn (Anderson, Green, & Payne, 2009). Andre forhold kan også påvirke resultatene. I en stor studie ble pasientrapportert og helsepersonellrapportert global helse sammenlignet. I tillegg ble det sett på om behandlers kjønn hadde innvirkning. Resultatene viste at halvparten av pasientene scoret sin globale helse > 20 mm høyere enn helsepersonell, målt med visuell analog skala og der høy score anga dårlig helse. Det ble også funnet at det var størst forekomst av uoverensstemmelse mellom pasientrapporterte og helsepersonellrapporterte mål hos kvinnelige pasienter. Det ble ikke funnet at behandlers kjønn hadde innvirkning på forskjellen i pasientrapportert og helsepersonellrapportert global helse (Lindstrom Egholm et al., 2015). På en annen side så kan det tenkes at behandlers kjønn kan påvirke forhold omkring pasienten. En tidligere studie har funnet at kvinnelige behandlere ga signifikant høyere omsorg til kvinnelige pasienter enn mannlige behandlere gjorde (Bertakis & Azari, 2012). Dette er viktig å ta høyde for både med tanke på helsepersonellrapporterte mål, men og i forhold til behandling.

I tidligere studier er det funnet at pasient og behandler har forskjellig oppfatning av hva som ligger i begrepet «global helse» (Barton et al., 2010; Khan et al., 2012; Studenic et al., 2012). Det har også vært stilt spørsmål ved om det har betydning at pasient og behandler har ulike oppfatninger av sykdomsaktiviteten (Studenic et al., 2012). Videre er det foreslått at både pasient og behandler får mer opplæring i å forstå hverandres ståsted i forhold til oppfattelse av sykdomspåvirkningen og hvordan måle denne (Combe et al., 2007; Riemsma, Kirwan, Taal, & Rasker, 2003).

Sykdomsaktivitet målt med DAS28, men uten selvrapportert global helse, har vanligvis vært oppfattet som et objektivt mål på pasientens tilstand (Fransen & van Riel, 2009). Dette kan imidlertid også diskuteres. Leddtelling som utføres av forskjellige personer kan gi ulike resultater. Likeledes kan det hevdes at telling av hovne og ømme ledd

krever et visst samarbeid med pasienten, og at resultatene da blir en blanding av selvrapporterte og helsepersonellrapporterte mål. Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID-3) som inneholder selvrapportert fysisk funksjon, smerte og global helse, ble utviklet for å måle sykdomsaktivitet (Pincus et al., 2007). I en systematisk oversiktsartikkel som sammenlignet ulike mål for sykdomsaktivitet ble det funnet at flere måleinstrument og deriblant RAPID-3 og DAS28, var sensibel for endring, kunne skille mellom lav, moderat og høy sykdomsaktivitet, hadde remisjons kriterier og var håndterlig i klinisk sammenheng (Anderson et al., 2012). Dette kan indikere at selvrapporterte mål kan være like hensiktsmessige som helsepersonellrapporterte mål i forhold til å måle sykdomsaktivitet.

6.7 Metodekritikk

Denne studien er en kohort studie uten kontrollgruppe. Derfor er det vanskelig å avgjøre om biologisk behandling påvirker fatigue, eller ikke. På en annen side så har pasientene i denne studien allerede vært behandlet med syntetiske DMARDs før oppstart med biologiske medikamenter. Pasientene har vært fulgt opp over tolv måneder og data har vært samlet inn 4 ganger, og dette kan gi verdifull innsikt i hvordan fatigue opptrer. Det er få deltagere i denne studien og alle er rekruttert fra revmatologisk avdeling ved ett av universitetssykehusene vest i Norge, som har et nedslagsfelt på firehundretusen mennesker. Deltagerne har blitt rekruttert fortløpende og de har alle hatt behov for biologisk behandling. Pasientene i denne studien kommer fra vestkysten av Norge, men vi antar at de ikke er særlig ulik majoriteten av RA-pasienter som bor i resten av landet ettersom Norges befolkning er ganske homogen.

6.8 Videre forskning

Det er behov for flere studier som kan undersøke kompleksiteten omkring fenomenet fatigue, og om det er kjønnsforskjeller i forhold til opplevelsen, eller påvirkningen av fatigue. Det bør også undersøkes om biologiske medikamenter påvirker kvinner og menn på forskjellig måte. Videre så er det behov for intervensjonsstudier av ikke-medikamentell behandling av fatigue hos RA-pasienter som får syntetiske DMARDs

og/eller biologisk behandling. I tillegg bør det undersøkes om det er kjønnsforskjeller i forhold til hvilke ikke-medikamentelle behandlinger som gir størst reduksjon i fatigue. Fremtidig forskning bør også undersøke om selvrapporterte data kan erstatter flere helsepersonellrapporterte data. Likeledes er det behov for nye studier som kan identifisere de viktigste og mest valide spørreskjemaene innen fagfeltet.

6.9 Implikasjoner for praksis

Helsepersonell må ha kunnskaper om fatigue ettersom det er et så plagsomt symptom for RA-pasienter, til tross for optimal medisinsk behandling. Det kan synes som om det er behov for tilleggsbehandling for å få redusert pasientenes opplevde fatigue. Slik behandling må ta hensyn til at fatigue er et multidimensjonalt fenomen som omfatter både personlige og følelsesmessige faktorer i tillegg til kliniske faktorer som er direkte knyttet til RA. I tillegg må det tas høyde for at kjønnsforskjeller kan virke inn både i forhold til opplevelsen av fatigue, men også når det gjelder effekt av behandling.

Utstrakt bruk av selvrapporterte mål vil styrke forståelsen for pasientens situasjon samtidig som pasienten i større grad vil kunne være med å påvirke eget behandlingsforløp gjennom aktiv deltagelse og medvirkning når beslutninger vedrørende behandling skal tas.

Det bør vurderes om sykdomsaktivitet kan måles ved hjelp av selvrapporterte data da dette er mindre ressurskrevende, og i tillegg medfører minimalt med ubehag for pasienten, i motsetning til blodprøvetaking og leddtelling.

7 Konklusjon

I denne studien har vi funnet at RA-pasienter opplever redusert fatiguenivå etter oppstart med biologiske medikamenter. Kvinnelige pasienter rapporterte reduksjon i fatigue etter 3 og 6 måneder. Etter 12 måneder var det en liten økning i fatiguenivået. Mannlige pasienter rapporterte reduksjon i fatigue etter 3 og 12 måneder. Når sosiodemografiske, pasientrapporterte og helsepersonellrapporterte variabler ble sammenlignet var det kvinnelig kjønn som fremsto som en signifikant prediktor for endring i fatigue. Disse resultatene antyder kjønnsforskjeller i påvirkningen av RA. Det

er behov for flere studier for å forstå kompleksiteten av fatigue og for å evaluere ikke-medikamentell behandling.

Selvrapporterte data kan tilføre viktig informasjon i beslutningsprosesser, føre til involvering i egen helsesituasjon og kan i flere tilfeller være enklere å innhente enn helsepersonellrapporterte data.

8 Referanser

- Ahmed, S., Berzon, R. A., Revicki, D. A., Lenderking, W. R., Moinpour, C. M., Basch, E., . . . Wu, A. W. (2012). The use of patient-reported outcomes (PRO) within comparative effectiveness research: implications for clinical practice and health care policy. *Med Care*, *50*(12), 1060-1070. doi: 10.1097/MLR.0b013e318268aaff
- Anderson, J., Caplan, L., Kazi, S., Michaud, K., Neogi, T., O'Dell, J. R., . . . Yazdany, J. (2012). Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *64*(5), 640-647. doi: 10.1002/acr.21649
- Anderson, K. O., Green, C. R., & Payne, R. (2009). Racial and ethnic disparities in pain: causes and consequences of unequal care. *J Pain*, *10*(12), 1187-1204. doi: 10.1016/j.jpain.2009.10.002
- Bala, S. V., Samuelson, K., Hagell, P., Fridlund, B., Forslind, K., Svensson, B., & Thome, B. (2016). Living with persistent rheumatoid arthritis: a BARFOT study. *J Clin Nurs*. doi: 10.1111/jocn.13691
- Barsky, A. J., Peekna, H. M., & Borus, J. F. (2001). Somatic symptom reporting in women and men. *J Gen Intern Med*, *16*(4), 266-275.
- Barton, J. L., Imboden, J., Graf, J., Glidden, D., Yelin, E. H., & Schillinger, D. (2010). Patient-physician discordance in assessments of global disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *62*(6), 857-864. doi: 10.1002/acr.20132
- Bertakis, K. D., & Azari, R. (2012). Patient-centered care: the influence of patient and resident physician gender and gender concordance in primary care. *J Womens Health (Larchmt)*, *21*(3), 326-333. doi: 10.1089/jwh.2011.2903
- Black, N. (2013). Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *Bmj*, *346*, f167. doi: 10.1136/bmj.f167
- Carlens, C., Hergens, M. P., Grunewald, J., Ekbo, A., Eklund, A., Hoglund, C. O., & Askling, J. (2010). Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, *181*(11), 1217-1222. doi: 10.1164/rccm.200909-1338OC
- Castrejon, I., Yazici, Y., Samuels, J., Luta, G., & Pincus, T. (2014). Discordance of global estimates by patients and their physicians in usual care of many rheumatic diseases: association with 5 scores on a Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) that are not found on the Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *66*(6), 934-942. doi: 10.1002/acr.22237
- Chauffier, K., Salliot, C., Berenbaum, F., & Sellam, J. (2012). Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, *51*(1), 60-68. doi: 10.1093/rheumatology/ker162
- Cohen, S. B., Strand, V., Aguilar, D., & Ofman, J. J. (2004). Patient- versus physician-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) therapy. *Rheumatology (Oxford)*, *43*(6), 704-711. doi: 10.1093/rheumatology/keh152

- Combe, B., Landewe, R., Lukas, C., Bolosiu, H. D., Breedveld, F., Dougados, M., . . . Yazici, H. (2007). EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*, *66*(1), 34-45. doi: 10.1136/ard.2005.044354
- Cramp, F., Hewlett, S., Almeida, C., Kirwan, J. R., Choy, E. H., Chalder, T., . . . Christensen, R. (2013). Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*(8), Cd008322. doi: 10.1002/14651858.CD008322.pub2
- de Wit, M., Abma, T., Koelewijn-van Loon, M., Collins, S., & Kirwan, J. (2013). Involving patient research partners has a significant impact on outcomes research: a responsive evaluation of the international OMERACT conferences. *BMJ Open*, *3*(5). doi: 10.1136/bmjopen-2012-002241
- Deshpande, P. R., Rajan, S., Sudeepthi, B. L., & Abdul Nazir, C. P. (2011). Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspectives in Clinical Research*, *2*(4), 137-144. doi: 10.4103/2229-3485.86879
- Dougados, M., Nataf, H., Steinberg, G., Rouanet, S., & Falissard, B. (2013). Relative importance of doctor-reported outcomes vs patient-reported outcomes in DMARD intensification for rheumatoid arthritis: the DUO study. *Rheumatology (Oxford)*, *52*(2), 391-399. doi: 10.1093/rheumatology/kes285
- Druce, K. L., Jones, G. T., Macfarlane, G. J., & Basu, N. (2015). Patients receiving anti-TNF therapies experience clinically important improvements in RA-related fatigue: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, *54*(6), 964-971. doi: 10.1093/rheumatology/keu390
- Emery, P. (2014). Why is there persistent disease despite biologic therapy? Importance of early intervention. *Arthritis Res Ther*, *16*(3), 115. doi: 10.1186/ar4594
- Feldthusen, C., Bjork, M., Forsblad-d'Elia, H., & Mannerkorpi, K. (2013). Perception, consequences, communication, and strategies for handling fatigue in persons with rheumatoid arthritis of working age--a focus group study. *Clin Rheumatol*, *32*(5), 557-566. doi: 10.1007/s10067-012-2133-y
- Felson, D. T., Smolen, J. S., Wells, G., Zhang, B., van Tuyl, L. H., Funovits, J., . . . Boers, M. (2011). American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*, *70*(3), 404-413. doi: 10.1136/ard.2011.149765
- Folkehelseinstituttet. (2014). *Helsetilstanden i Norge*. (4). Oslo.
- Fransen, J., Creemers, M. C., & Van Riel, P. L. (2004). Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*, *43*(10), 1252-1255. doi: 10.1093/rheumatology/keh297
- Fransen, J., & van Riel, P. L. (2009). Outcome measures in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, *11*(5), 244. doi: 10.1186/ar2745
- Gossec, L., Dougados, M., & Dixon, W. (2015). Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*, *1*(1), e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
- Gossec, L., Dougados, M., Rincbeval, N., Balanescu, A., Boumpas, D. T., Canadello, S., . . . Kvien, T. K. (2009). Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis

- Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*, 68(11), 1680-1685. doi: 10.1136/ard.2008.100271
- Gossec, L., Paternotte, S., Aanerud, G. J., Balanescu, A., Boumpas, D. T., Carmona, L., . . . Kvien, T. K. (2011). Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*, 70(6), 935-942. doi: 10.1136/ard.2010.142901
- Gran, J. T. (2013). *Innføring i klinisk revmatologi* (2. ed.). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Hagen, K., Linde, M., Heuch, I., Stovner, L. J., & Zwart, J. A. (2011). Increasing prevalence of chronic musculoskeletal complaints. A large 11-year follow-up in the general population (HUNT 2 and 3). *Pain Med*, 12(11), 1657-1666. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01240.x
- Hazes, J. M., Taylor, P., Strand, V., Purcaru, O., Coteur, G., & Mease, P. (2010). Physical function improvements and relief from fatigue and pain are associated with increased productivity at work and at home in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol. *Rheumatology (Oxford)*, 49(10), 1900-1910. doi: 10.1093/rheumatology/keq109
- Heiberg, T., Austad, C., Kvien, T. K., & Uhlig, T. (2011). Performance of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score in relation to other patient-reported outcomes in a register of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70(6), 1080-1082. doi: 10.1136/ard.2010.143032
- Hewlett, S., Chalder, T., Choy, E., Cramp, F., Davis, B., Dures, E., . . . Kirwan, J. (2011). Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford)*, 50(6), 1004-1006. doi: 10.1093/rheumatology/keq282
- Hewlett, S., Cockshott, Z., Byron, M., Kitchen, K., Tipler, S., Pope, D., & Hehir, M. (2005). Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum*, 53(5), 697-702. doi: 10.1002/art.21450
- Hewlett, S., Dures, E., & Almeida, C. (2011). Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S263-286. doi: 10.1002/acr.20579
- Hewlett, S., Hehir, M., & Kirwan, J. R. (2007). Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. *Arthritis Rheum*, 57(3), 429-439. doi: 10.1002/art.22611
- Hussain, W., Janoudi, N., Noorwali, A., Omran, N., Baamer, M., Assiry el, H., . . . Almoallim, H. (2015). Effect of Adalimumab on Work Ability Assessed in Rheumatoid Arthritis Disease Patients in Saudi Arabia (AWARDS). *Open Rheumatol J*, 9, 46-50. doi: 10.2174/1874312901409010046
- Hyrich, K. L., Watson, K. D., Silman, A. J., & Symmons, D. P. (2006). Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis:

- results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*, 45(12), 1558-1565. doi: 10.1093/rheumatology/ke1149
- Kalyoncu, U., Dougados, M., Daures, J. P., & Gossec, L. (2009). Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*, 68(2), 183-190. doi: 10.1136/ard.2007.084848
- Khan, N. A., Spencer, H. J., Abda, E., Aggarwal, A., Alten, R., Ancuta, C., . . . Sokka, T. (2012). Determinants of discordance in patients' and physicians' rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(2), 206-214. doi: 10.1002/acr.20685
- Kirwan, J. R., Minnock, P., Adebajo, A., Bresnihan, B., Choy, E., de Wit, M., . . . Hewlett, S. (2007). Patient perspective: fatigue as a recommended patient centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 34(5), 1174-1177.
- Korner, H., Burger, E., Harboe, I., & Klemp, M. (2010). Biologiske legemidler i behandling av tidlig revmatoid artritt (leddgikt). *Rapport fra Kunnskapssenteret nr. . Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.*
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*, 46(10), 1121-1123.
- Lindstrom Egholm, C., Krogh, N. S., Pincus, T., Dreyer, L., Ellingsen, T., Glinborg, B., . . . Hetland, M. L. (2015). Discordance of Global Assessments by Patient and Physician Is Higher in Female than in Male Patients Regardless of the Physician's Sex: Data on Patients with Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis from the DANBIO Registry. *J Rheumatol*, 42(10), 1781-1785. doi: 10.3899/jrheum.150007
- Madsen, S. G., Danneskiold-Samsøe, B., Stockmarr, A., & Bartels, E. M. (2016). Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*, 45(4), 255-261. doi: 10.3109/03009742.2015.1095943
- Madsen, O. R. (2013). Agreement between the DAS28-CRP assessed with 3 and 4 variables in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents in the daily clinic. *J Rheumatol*, 40(4), 379-385. doi: 10.3899/jrheum.120594
- Matcham, F., Ali, S., Hotopf, M., & Chalder, T. (2015). Psychological correlates of fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Psychol Rev*, 39, 16-29. doi: 10.1016/j.cpr.2015.03.004
- McKenna, S. P. (2011). Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science. *BMC Med*, 9, 86. doi: 10.1186/1741-7015-9-86
- Morrow, T., & Felcone, L. H. (2004). Defining the difference: What Makes Biologics Unique. *Biotechnology Healthcare*, 1(4), 24-29.
- Nikolaus, S., Bode, C., Taal, E., & van de Laar, M. A. (2013). Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65(7), 1128-1146. doi: 10.1002/acr.21949
- Norheim, K. B., Harboe, E., Goransson, L. G., & Omdal, R. (2012). Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjogren's syndrome--a double blind, randomised clinical trial. *PLoS One*, 7(1), e30123. doi: 10.1371/journal.pone.0030123

- Olsen, C. L., Lie, E., Kvien, T. K., & Zangi, H. A. (2016). Predictors of Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission or in a Low Disease Activity State. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 68(7), 1043-1048. doi: 10.1002/acr.22787
- Pincus, T., Yazici, Y., Bergman, M., Maclean, R., & Harrington, T. (2007). A proposed continuous quality improvement approach to assessment and management of patients with rheumatoid arthritis without formal joint counts, based on quantitative routine assessment of patient index data (RAPID) scores on a multidimensional health assessment questionnaire (MDHAQ). *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 21(4), 789-804. doi: 10.1016/j.berh.2007.02.009
- Pincus, T., Yazici, Y., Bergman, M., Swearingen, C., & Harrington, T. (2006). A proposed approach to recognise "near-remission" quantitatively without formal joint counts or laboratory tests: a patient self-report questionnaire routine assessment of patient index data (RAPID) score as a guide to a "continuous quality improvement" s. *Clin Exp Rheumatol*, 24(6 Suppl 43), S-60-65; quiz S-66-73.
- Pinheiro, J., Bates, D., DebRoy, S., Sarkar, D., & R Core Team. (2016). Linear and Nonlinear Mixed Effects Models (Version 3.1-127). Retrieved from <http://CRAN.R-project.org/package=nlme>>
- Polit, D. F., & Beck, C. T. (2008). *Nursing research: Generating and assessing evidence for nursing practice* (8th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Pollard, L., Choy, E. H., & Scott, D. L. (2005). The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol*, 23(5 Suppl 39), S43-52.
- R Core team. (2016). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <https://www.R-project.org/>
- Rat, A. C., Pouchot, J., Fautrel, B., Boumier, P., Goupille, P., & Guillemin, F. (2012). Factors associated with fatigue in early arthritis: results from a multicenter national French cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(7), 1061-1069. doi: 10.1002/acr.21647
- Repping-Wuts, H., Uitterhoeve, R., van Riel, P., & van Achterberg, T. (2008). Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): a qualitative study. *Int J Nurs Stud*, 45(7), 995-1002. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2007.06.007
- Riemsma, R. P., Kirwan, J. R., Taal, E., & Rasker, J. J. (2003). Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*(2), Cd003688. doi: 10.1002/14651858.cd003688
- Ruderman, E. M. (2012). Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*, 51 Suppl 6, vi37-43. doi: 10.1093/rheumatology/kes283
- Sanderson, T., Morris, M., Calnan, M., Richards, P., & Hewlett, S. (2010). Patient perspective of measuring treatment efficacy: the rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 62(5), 647-656. doi: 10.1002/acr.20151
- Scott, D. L., Wolfe, F., & Huizinga, T. W. (2010). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 376(9746), 1094-1108. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60826-4
- Slatkowsky-Christensen, B., Mowinckel, P., Loge, J. H., & Kvien, T. K. (2007). Health-related quality of life in women with symptomatic hand osteoarthritis: a

- comparison with rheumatoid arthritis patients, healthy controls, and normative data. *Arthritis Rheum*, 57(8), 1404-1409. doi: 10.1002/art.23079
- Smolen, J. S., Aletaha, D., Bijlsma, J. W., Breedveld, F. C., Boumpas, D., Burmester, G., . . . van der Heijde, D. (2010). Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 69(4), 631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Sokka, T., Toloza, S., Cutolo, M., Kautiainen, H., Makinen, H., Gogus, F., . . . Pincus, T. (2009). Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*, 11(1), R7. doi: 10.1186/ar2591
- Staniszewska, S., Adebajo, A., Barber, R., Beresford, P., Brady, L.-M., Brett, J., . . . Williamson, T. (2011). Developing the evidence base of patient and public involvement in health and social care research: the case for measuring impact. *International Journal of Consumer Studies*, 35(6), 628-632. doi: 10.1111/j.1470-6431.2011.01020.x
- Strand, V., Cohen, S., Crawford, B., Smolen, J. S., & Scott, D. L. (2004). Patient-reported outcomes better discriminate active treatment from placebo in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 43(5), 640-647. doi: 10.1093/rheumatology/keh140
- Studenic, P., Radner, H., Smolen, J. S., & Aletaha, D. (2012). Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum*, 64(9), 2814-2823. doi: 10.1002/art.34543
- Suarez-Almazor, M. E., Conner-Spady, B., Kendall, C. J., Russell, A. S., & Skeith, K. (2001). Lack of congruence in the ratings of patients' health status by patients and their physicians. *Med Decis Making*, 21(2), 113-121.
- Svenson, M., Geborek, P., Saxne, T., & Bendtzen, K. (2007). Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)*, 46(12), 1828-1834. doi: 10.1093/rheumatology/kem261
- Swain, M. G. (2000). Fatigue in chronic disease. *Clin Sci (Lond)*, 99(1), 1-8.
- Thyberg, I., Dahlstrom, O., & Thyberg, M. (2009). Factors related to fatigue in women and men with early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA study. *J Rehabil Med*, 41(11), 904-912. doi: 10.2340/16501977-0444
- Turner, R. R., Quittner, A. L., Parasuraman, B. M., Kallich, J. D., & Cleeland, C. S. (2007). Patient-reported outcomes: instrument development and selection issues. *Value Health*, 10 Suppl 2, S86-93. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00271.x
- van Hoogmoed, D., Fransen, J., Repping-Wuts, H., Spee, L., Bleijenberg, G., & van Riel, P. L. (2013). The effect of anti-TNF-alpha vs. DMARDs on fatigue in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*, 42(1), 15-19. doi: 10.3109/03009742.2012.709878
- van Riel, P. L. (2014). The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol*, 32(5 Suppl 85), S-65-74.
- van Tuyl, L. H., & Boers, M. (2012). Patient's global assessment of disease activity: what are we measuring? *Arthritis Rheum*, 64(9), 2811-2813. doi: 10.1002/art.34540
- van Vollenhoven, R. F. (2009). Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye. *BMC Med*, 7, 12. doi: 10.1186/1741-7015-7-12

- Wells, G., Becker, J. C., Teng, J., Dougados, M., Schiff, M., Smolen, J., . . . van Riel, P. L. (2009). Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*, 68(6), 954-960. doi: 10.1136/ard.2007.084459
- Wiering, B., de Boer, D., & Delnoij, D. (2017). Patient involvement in the development of patient-reported outcome measures: a scoping review. *Health Expect*, 20(1), 11-23. doi: 10.1111/hex.12442
- Wolfe, F., & Michaud, K. (2004). Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 31(4), 695-700.
- Yazici, Y., Bergman, M., & Pincus, T. (2008). Time to score quantitative rheumatoid arthritis measures: 28-Joint Count, Disease Activity Score, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Multidimensional HAQ (MDHAQ), and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores. *J Rheumatol*, 35(4), 603-609.

9 Artikkel

Self-reported fatigue in patients with rheumatoid arthritis who commence biologic therapy: A longitudinal study

Journal

JNC: Journal of Clinical Nursing

Author

Hege Selheim Rinke;

Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen

Correspondence mail:

Hege Selheim Rinke, Department of Rheumatology, Haukeland University Hospital, Jonas Lies vei 65, 5021 Bergen, Norway

E-mail: hege.rinke@helse-bergen.no

Abstract

Aims and objectives. To examine changes in self-reported fatigue over a twelve-month period in rheumatoid arthritis patients who commence biologic treatment, and to identify possible predictors for such changes.

Background. Fatigue is a burdensome symptom for patients with rheumatoid arthritis. Despite biologics being effective in reducing disease activity, patients still report fatigue.

Design. A longitudinal observational study.

Methods. Forty-eight patients with rheumatoid arthritis and in need of their first biologic therapy were enrolled in the study and forty-seven completed the study. T-tests were used to test differences between women and men and differences between repeated measures. Bivariate and multiple regression analyses were used to examine potential predictors for changes in fatigue, such as age, sex, Disease Activity Score 28, pain and physical and emotional wellbeing.

Results. During the study there was a significant reduction in fatigue for female and male patients of 26% and 25%, respectively. In female patients, the reduction in fatigue was significant from baseline to each follow-up visit. In male patients, reduction in fatigue was significant from baseline to the 3-month follow-up visit and from baseline to the 12-month visit. Analyses of predictors were performed step-wise, and the final model included sex and physical wellbeing. The results from this final step showed that female sex was the strongest and only predictor for changes in fatigue.

Conclusion. Patients commencing biologics reported a significant reduction in fatigue. Female sex was a significant predictor of changes in fatigue.

Relevance to clinical practice.

Despite improvements in pharmacological treatment, patients with Rheumatoid Arthritis are still reporting fatigue. This is a multifaceted health problem encompassing personal and emotional factors in addition to the clinical factors directly connected to the disease. To combat fatigue, we suggest that psychosocial therapies are offered in addition to pharmacological treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, biologic therapy, fatigue, Fatigue Severity Scale, gender

Self-reported fatigue in patients with rheumatoid arthritis who commence biologic therapy: A longitudinal study

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory joint disease which may cause joint damage, disability and fatigue (Scott, Wolfe, & Huizinga, 2010). RA patients experience fatigue as being unpredictable, overwhelming and different from normal tiredness (Feldthusen, Bjork, Forsblad-d'Elia, & Mannerkorpi, 2013). A conceptual model for fatigue is presented suggesting interactions with the RA disease process, personal issues, feelings, thoughts and behaviors (Hewlett, Chalder, et al., 2011). Fatigue in RA is under-recognized and undertreated (Hewlett et al., 2005). Furthermore, it is one of the most burdensome symptoms from the patient perspective (Kirwan et al., 2007; van Tuyl et al., 2016). Over the last decades biologic agents have produced a paradigm shift in the treatment of RA, and biologics are effective in reducing disease activity and inflammation in RA (Scott et al., 2010). However, patient-reported consequences of disease activity may differ from the assessments made by health professionals (Studentic, Radner, Smolen, & Aletaha, 2012).

Background

Recommendations endorsed by the European League Against Rheumatism and the American College of Rheumatology encourage all clinical trials to report fatigue (Aletaha et al., 2008; Kirwan et al., 2007). Fatigue is a self-reported measure and can incorporate one single item or multiple items. Furthermore, the scales can have a unidimensional or multidimensional structure. The Fatigue Severity Scale (FSS) is a

disease-specific questionnaire intended to assess fatigue in multiple sclerosis and systemic lupus patients, but it is also extensively used in RA studies. The FSS is better at detecting changes than generic questionnaires (Hewlett, Dures, & Almeida, 2011). As fatigue in RA patients is measured by various patient-reported outcome measures (Hewlett, Dures, et al., 2011; Pouchot et al., 2008), and as results from these measures are difficult to compare, the review below will mainly refer to research based on the FSS.

Effect of biologic therapy on fatigue

Only a few previous studies have examined the effect of biologic therapy on fatigue measured with a disease-specific scale. In a double-blinded study, patients with Primary Sjögren's syndrome received biologic therapy or placebo, and fatigue was measured using both the FSS and Visual Analogue Scale (VAS). After four weeks of treatment there was no significant reduction in fatigue in these patients (Norheim, Harboe, Goransson, & Omdal, 2012). On the other hand, another study has evaluated the effect of biologic therapy on work ability, fatigue and functional disability in RA patients after six months. In this study, fatigue was measured using the FSS and VAS, and the results demonstrated that biologics had a beneficial effect on fatigue in patients with RA (Hussain et al., 2015).

Predictors for changes in fatigue

As stated by Ahmed and colleagues, patient-reported outcomes are important as they represent information from the patient perspective that has not been interpreted by health personnel (Ahmed et al., 2012) and such measures might provide additional and

different information that is relevant for both RA patients and physicians (Gossec, Dougados, & Dixon, 2015).

Previous research has identified both patient-reported factors and more objective measures evaluated by health personnel as predictors for fatigue. In a review containing both cross-sectional and longitudinal studies as well as several measures of fatigue, the results showed a correlation between fatigue and self-reported pain, physical function and depression (Nikolaus, Bode, Taal, & van de Laar, 2013). In a systematic review of cross-sectional, observational and cohort studies examining psychological factors as predictors for fatigue, there was a consistent correlation between self-reported mood and fatigue, and low mood was associated with increased fatigue (Matcham, Ali, Hotopf, & Chalder, 2015). The most common physician-reported measure of disease activity in patients with RA is the Disease Activity Scale 28 (DAS28) (van Riel, 2014). To our knowledge, no previous studies including both self-reported and physician-reported measures have measured fatigue using the FSS. In a previous study of both self-reported and physician-reported data, results showed that disease activity, pain, sleep disturbance, and mental health were related to fatigue (Thyberg, Dahlstrom, & Thyberg, 2009). A review of correlations between different disease activity measures of pain and fatigue showed that pain was the strongest factor associated with fatigue (Madsen, Danneskiold-Samsoe, Stockmarr, & Bartels, 2016). In these studies gender has not been considered as a possible predictor for change in fatigue.

Regarding sociodemographic data, gender differences have been observed in previous research. One study found higher prevalence of RA in women than men (Barragan-

Martinez et al., 2012). Female patients also reported significantly higher fatigue measured by the FSS compared with healthy controls (Buyuktas et al., 2015), and female participants reported more persistent fatigue after four years than men did (Druce, Jones, Macfarlane, Verstappen, & Basu, 2015). In a study, Thyberg et al. (2009) found that women reported more fatigue measured by VAS than men. Furthermore, one study found a difference between the patient and physician assessment of global disease activity, and this difference was more pronounced in women than in men (Lindstrom Egholm et al., 2015).

The aims of the present study were:

- To examine changes in self-reported fatigue in RA-patients who commence biologic treatment.
- To identify possible predictors (sociodemographic as well as patient-reported and health personnel-reported variables) for changes in fatigue.

Methods

Design

This study was a longitudinal study comparing fatigue levels over 12 months. Patients were assessed at baseline (T0) and after 3 (T1), 6 (T2) and 12 months (T3).

The study was part of an observational study to explore ultrasonographic differences in total synovitis between seropositive and seronegative rheumatoid arthritis patients.

Inclusion criteria were as follows and the same as in the main study: 1) male or non-pregnant, non-nursing female 2) age between 18 and 75 years 3) patient is classified as having RA according to the 2010 American College of Rheumatology/ The European

league against rheumatism criteria 4) the treating rheumatologist and the patient have decided that biologic treatment is needed 5) the patient has had no prior biologic treatment 6) patients is able and willing to give written informed consent and comply with the requirements of the study protocol. Exclusion criteria: 1) abnormal renal function (serum creatinine $> 142 \mu\text{mol/L}$ in female and $> 168 \mu\text{mol/L}$ in male, or $\text{GFR} < 40 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 2) abnormal liver function (ASAT/ALAT > 3 times normal), active or recent hepatitis, cirrhosis 3) major co-morbidities like severe malignancies, severe diabetic mellitus, severe infections, uncontrollable hypertension, severe cardiovascular disease (The New York Heart Association Functional Class 3-4) and/or severe respiratory disease 4) leukopenia and/or thrombocytopenia 5) inadequate birth control, pregnancy, and/or breastfeeding 6) indications of active tuberculosis 7) psychiatric or mental disorders, alcohol abuse or other abuse of substances, language barriers or other factors which make adherence to the study protocol impossible.

Data collection

During the period from October 2011 to December 2014 all eligible patients were invited to enter the study. A physical examination, including checking for co-morbidities and joint counting, was performed by a rheumatologist. A study nurse collected clinical data, and the patients completed the self-reported questionnaires. Blood tests were collected from patient records. When the last enrolled patient had been followed for 12 months the study was closed.

Treatment

The patients in this study commenced their first biologic therapy (certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab or rituximab) according to standard procedures and doses. 38 patients were on stable doses of methotrexate 3 months before baseline and until visit T1. 6 patients were taking leflunomide or hydroxychloroquine instead of methotrexate. 4 patients had no synthetic DMARDs. A total of 28 patients had a stable low dose of corticosteroids the last month before inclusion and until visit T1. Patients were told to avoid analgesics for 24 hours prior to the visits if possible.

Assessments

Fatigue was measured using the FSS, which is a 9-item questionnaire rated on a scale from 1 to 7, where 1 indicates strongly disagree and 7 indicates strongly agree. The FSS contains statements on the severity of fatigue, and also the effect on a person's activities and lifestyle (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989). The FSS is used in a number of diseases and is a reliable instrument for measuring fatigue (Valko, Bassetti, Bloch, Held, & Baumann, 2008). The FSS has demonstrated good psychometric properties and is one of the few measures that are able to detect change over time (Whitehead, 2009).

Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) is used to measure pain, physical and emotional wellbeing (Gossec et al., 2009). The rating scales are from 0-10. Pain is assessed from none to extreme and physical and emotional wellbeing is assessed from very good to very bad. RAID has been validated (Heiberg, Austad, Kvien, & Uhlig, 2011).

The Disease Activity Score-28 (DAS28) is based on three variables: Tender and swollen joint counts and ESR (Fransen, Creemers, & Van Riel, 2004). DAS28 has been validated (van Riel, 2014).

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to describe sociodemographic, patient-reported and health personnel-reported variables. The independent samples *t*-test was used to test for differences between women and men. The paired samples *t*-test was used to test for differences between measures at different points in time.

Linear mixed effect analyses were used to identify associations between change in fatigue level and clinical variables such as DAS28, sociodemographic variables such as sex and age, and self-reported variables such as pain and physical and emotional wellbeing. First, a 0-model containing time only was made. In step 1, to estimate the main effect and interaction effect, each predictor was put into a model containing time. The Akaike information criterion (AIC) was used as a criterion to decide whether the model fitted the data and also to compare the models to the 0-model by measuring p-value and performing a likelihood ratio test. In step 2, significant predictors were put into a model one by one. Predictors were added in order of their AIC score. In step 3 only predictors contributing to the model were added.

The significance level was set to 0.05. SPSS 23 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY) and R 3.3.0 (R Core team, 2016) with the package nlme 3.1 (Pinheiro, Bates, DebRoy, Sarkar, & R Core Team, 2016) were used for the statistical analyses.

Ethical considerations

The study was approved by the Regional Ethics committee for Medical Research (REK, 2011/490) and all the patients provided written informed consent.

Results

A total of 48 patients met the inclusion criteria, and gave consent to participate in the study. One patient was excluded after 3 months because of acute illness and need of surgery. 47 patients completed the study (Figure 1).

At baseline the patients had a median age of 55 years [range 24-73 years], and more than half of the patients (56 %) were women. The mean disease duration was 5 years (SD 7.5), [range <1- 40 years]. Sociodemographic and clinical baseline characteristics are shown in Table 1.

In female patients, the improvement in fatigue level (Table 2) was significant (p-value < 0.001) from baseline to each follow-up visit. The most important change was from baseline to follow-up visit T1 (mean (CI) 1.3 (0.7,1.9)). However, the mean changes between follow-up visit T1 and visit T2 and between visit T2 and visit T3 were only 0.3 (CI -0.2,0.8) and -0.3 (CI -0.9,0.4) respectively, and insignificant (results not shown in table). In male patients, we found significant improvements in fatigue level from baseline to follow-up visit T1 and visit T3, with p-values of 0.026 and 0.024, respectively (Table 2). Just as in the case of the females, the change in fatigue level from baseline to follow-up visit T1 turned out to be the most important change (mean (CI) 0.6 (0.8, 1.2)). Between visit T1 and visit T2 and between visit T2 and visit T3 we found small changes in fatigue (mean (CI) -0.1 (-0.9, 0.7) and 0.3 (-0.5, 1.0),

respectively (results not shown in table). At baseline, female patients reported significantly higher fatigue (p -value < 0.001) compared to male patients (Table 3). During the study mean fatigue was higher in women (Table 3). From baseline to visit T3 the mean reduction in fatigue was 26% for females and 25% for males (results not shown in table).

Disease activity as measured by DAS28 decreased during the study. From baseline T0 to visit T1 and visit T2 the mean change was 1.4 (CI 1.1, 1.7 and 1.1, 1.8, respectively) (p -value < 0.001). At visit T3 the change from baseline was (mean (CI) 1.6 (1.3, 1.9) (p < 0.001) (Table 4). No significant changes in mean in the interval between visit T1 and visit T2 and between visit T2 and visit T3 were found (results not shown).

Analysis of predictors (Table 5) showed higher reduction in fatigue values at follow-up visit T2 (6 months) for women than men ($p = 0.0191$). At follow-up visit T3 (12 months) there was a significant change in fatigue for females ($p = 0.0147$). The changes in fatigue and the RAID variables pain and physical and emotional wellbeing are explained by the gender component. The change in fatigue is explained by both female sex and physical wellbeing, but in the end female sex had stronger influence than physical wellbeing and turned out to be a significant predictor for change in fatigue ($p = 0.0103$).

Discussion

This study found that both female and male RA patients commencing biologic therapy reported lower levels of fatigue during treatment. Previous research has shown

somewhat inconsistent results and, to our knowledge, gender differences have not been examined. In a randomized clinical trial, Norheim et al. (2012) reported no significant effect of biologics on fatigue. However, a post hoc analysis showed that six out of 12 patients in the group treated with biologics reported a 50% reduction in fatigue compared to one out of 13 in the placebo group, and this result was significant. Another study investigated the effect of biologics on work ability, functional disability and fatigue. The results from this observational study showed significant improvements in fatigue after six months of biologic therapy (Hussain et al., 2015).

These inconsistencies may be explained by the fact that fatigue is a patient-reported symptom with individual variations in severity and etiology. In some patients, fatigue may persist despite biologic therapy (Emery, 2014) and the explanation for this may be found in the etiology of fatigue as a disease with multiple causes, some connected to disease activity and others to personal factors (Hewlett, Chalder, et al., 2011). When RA patients with fatigue were interviewed and encouraged to describe this problem in their own words, they described fatigue as an experience that was always present, preventing them from finding solutions to everyday problems and affecting both themselves and their social life (Bala et al., 2016). A broader approach covering all aspects of this health problem is needed.

Patient reports versus reports by health professionals

In bivariate analyses disease activity and age showed insignificant associations to change in fatigue at all follow-up visits. Pain showed no significant relationship in both bivariate and multivariate analyses. There was a significant association between

emotional wellbeing and change in fatigue at the 6-month follow-up visit in bivariate analyses and at the 12-month follow-up visit in multivariate analyses. In bivariate analyses physical well-being was statistically a predictor of change in fatigue, but in multivariate analyses only the 3-month follow-up visit showed a significant change in fatigue. Female sex was a significant predictor in both bivariate and multivariate analyses. As far as we know, in previous research sex has rarely been a variable in analyses of predictors of change in fatigue and the results of this study may be difficult to compare to other studies. Still, the results of the patient and health personnel-reported outcomes in this study might be comparable. In a systematic review, Madsen et al. (2016) found that disease activity was positively related to fatigue when pain was not considered, and that pain was the dominating factor related to fatigue. However, in these studies disease activity was measured using different components of DAS28, and the various components of DAS28 have different weightings, with some of them being more related to inflammation than others. It might therefore be difficult to compare the results of these studies (Madsen et al., 2016).

A gender perspective on fatigue in rheumatoid arthritis

In this study women reported statistically significantly higher fatigue at baseline than men. During the study mean fatigue was higher in women at all follow-up visits.

Previous work has shown that women experience higher values of fatigue than men (Rat et al., 2012; Thyberg et al., 2009), and several factors such as genetic and hormonal factors, non-sex-neutral measurements and other exposures that may be experienced differently by women and men have been suggested as explanations for the difference between men and women in terms of RA disease impact (van Vollenhoven, 2009). In a

review, somatic symptom reporting in women and men has been examined. Results showed that women reported more numerous, more intense and more frequent bodily symptoms than men (Barsky, Peekna, & Borus, 2001). Moreover, women and men may react differently to treatment. In a register-based observational study of predictors of response to biologic therapy, there was a lower remission rate among female RA patients (Hyrich, Watson, Silman, & Symmons, 2006). Furthermore, in a study of fibromyalgia patients undergoing cognitive-behavioral therapy, results showed differences in the responses to treatment between women and men in pain and sleep related variables (Lami et al., 2016).

Multivariate analyses showed that change in fatigue is explained by both female sex and physical wellbeing. Still, in the final model only female sex turned out to be a significant predictor for change in fatigue.

Limitations

This study is a cohort study, without a control group. Therefore, it is difficult to determine whether biologic therapy affects fatigue or not. On the other hand, the patients in the study had tried standard treatment with synthetic DMARDs before commencing biologics. The patients' level of fatigue was followed up for twelve months, and data collection was performed four times, and this may provide valuable insight into how fatigue occurs. Furthermore, the number of participants is small and they are all recruited from the Rheumatology department of one of the university hospitals in Western Norway, which has a population base of four hundred thousand people. However, the participants were recruited consecutively and were all in need of

their first biologic treatment, and had no major co-morbidities. The patients in the study live along the west coast of Norway, but we assume the selection is not very different from the majority of RA patients living in other parts of the country as the Norwegian population is rather homogeneous.

Conclusion

Female RA patients commencing biologics report reductions in fatigue after 3 and 6 months. After 12 months there is a slight increase in the fatigue level. Male RA patients report reductions in fatigue after 3 and 12 months. When comparing sociodemographic, patient-reported and health personnel-reported variables, female sex was a significant predictor of changes in fatigue. This result is important and may indicate gender differences in the impact of RA. Further research is needed in order to understand the complexity of fatigue and to evaluate non-pharmacological treatment.

Relevance to clinical practice

Fatigue is a burdensome symptom in RA patients, and despite improvements in the pharmacological treatment of RA, patients are still reporting fatigue (Druce, Jones, Macfarlane, & Basu, 2015; Madsen et al., 2016; van Hoogmoed et al., 2013). Therefore, additional therapies are needed to combat fatigue. These therapies should take into account that fatigue is a multifaceted health problem encompassing personal and emotional factors in addition to the clinical factors directly connected to the disease. In a review of non-pharmacological interventions for fatigue, psychosocial interventions and physical activity provided benefits in relation to fatigue in adults with RA (Cramp

et al., 2013). Furthermore, a nurse-led patient education program found positive effect on global wellbeing in patients with chronic inflammatory polyarthritis after 12 months (Gronning, Rannestad, Skomsvoll, Rygg, & Steinsbekk, 2014).

References

- Ahmed, S., Berzon, R. A., Revicki, D. A., Lenderking, W. R., Moinpour, C. M., Basch, E., . . . Wu, A. W. (2012). The use of patient-reported outcomes (PRO) within comparative effectiveness research: implications for clinical practice and health care policy. *Med Care, 50*(12), 1060-1070. doi: 10.1097/MLR.0b013e318268aaff
- Aletaha, D., Landewe, R., Karonitsch, T., Bathon, J., Boers, M., Bombardier, C., . . . Felson, D. (2008). Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum, 59*(10), 1371-1377. doi: 10.1002/art.24123
- Bala, S. V., Samuelson, K., Hagell, P., Fridlund, B., Forslind, K., Svensson, B., & Thome, B. (2016). Living with persistent rheumatoid arthritis: a BARFOT study. *J Clin Nurs*. doi: 10.1111/jocn.13691
- Barragan-Martinez, C., Amaya-Amaya, J., Pineda-Tamayo, R., Mantilla, R. D., Castellanos-de la Hoz, J., Bernal-Macias, S., . . . Anaya, J. M. (2012). Gender differences in Latin-American patients with rheumatoid arthritis. *Gend Med, 9*(6), 490-510.e495. doi: 10.1016/j.genm.2012.10.005
- Barsky, A. J., Peekna, H. M., & Borus, J. F. (2001). Somatic Symptom Reporting in Women and Men. *J Gen Intern Med, 16*(4), 266-275. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.00229.x
- Buyuktas, D., Hatemi, G., Yuksel-Findikoglu, S., Ugurlu, S., Yazici, H., & Yurdakul, S. (2015). Fatigue is correlated with disease activity but not with the type of organ involvement in Behcet's syndrome: a comparative clinical survey. *Clin Exp Rheumatol, 33*(6 Suppl 94), S107-112.
- Cramp, F., Hewlett, S., Almeida, C., Kirwan, J. R., Choy, E. H., Chalder, T., . . . Christensen, R. (2013). Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*(8), Cd008322. doi: 10.1002/14651858.CD008322.pub2
- Druce, K. L., Jones, G. T., Macfarlane, G. J., & Basu, N. (2015). Determining Pathways to Improvements in Fatigue in Rheumatoid Arthritis: Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol, 67*(9), 2303-2310. doi: 10.1002/art.39238
- Druce, K. L., Jones, G. T., Macfarlane, G. J., Verstappen, S. M., & Basu, N. (2015). The Longitudinal Course of Fatigue in Rheumatoid Arthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register. *J Rheumatol, 42*(11), 2059-2065. doi: 10.3899/jrheum.141498
- Emery, P. (2014). Why is there persistent disease despite biologic therapy? Importance of early intervention. *Arthritis Res Ther, 16*(3), 115. doi: 10.1186/ar4594

- Feldthusen, C., Bjork, M., Forsblad-d'Elia, H., & Mannerkorpi, K. (2013). Perception, consequences, communication, and strategies for handling fatigue in persons with rheumatoid arthritis of working age--a focus group study. *Clin Rheumatol*, 32(5), 557-566. doi: 10.1007/s10067-012-2133-y
- Fransen, J., Creemers, M. C., & Van Riel, P. L. (2004). Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*, 43(10), 1252-1255. doi: 10.1093/rheumatology/keh297
- Gossec, L., Dougados, M., & Dixon, W. (2015). Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*, 1(1), e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
- Gossec, L., Dougados, M., Rincbeval, N., Balanescu, A., Boumpas, D. T., Canadello, S., . . . Kvien, T. K. (2009). Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*, 68(11), 1680-1685. doi: 10.1136/ard.2008.100271
- Gronning, K., Rannestad, T., Skomsvoll, J. F., Rygg, L. O., & Steinsbekk, A. (2014). Long-term effects of a nurse-led group and individual patient education programme for patients with chronic inflammatory polyarthritis - a randomised controlled trial. *J Clin Nurs*, 23(7-8), 1005-1017. doi: 10.1111/jocn.12353
- Heiberg, T., Austad, C., Kvien, T. K., & Uhlig, T. (2011). Performance of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score in relation to other patient-reported outcomes in a register of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70(6), 1080-1082. doi: 10.1136/ard.2010.143032
- Hewlett, S., Chalder, T., Choy, E., Cramp, F., Davis, B., Dures, E., . . . Kirwan, J. (2011). Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford)*, 50(6), 1004-1006. doi: 10.1093/rheumatology/keq282
- Hewlett, S., Cockshott, Z., Byron, M., Kitchen, K., Tipler, S., Pope, D., & Hehir, M. (2005). Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum*, 53(5), 697-702. doi: 10.1002/art.21450
- Hewlett, S., Dures, E., & Almeida, C. (2011). Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S263-286. doi: 10.1002/acr.20579
- Hussain, W., Janoudi, N., Noorwali, A., Omran, N., Baamer, M., Assiry el, H., . . . Almoallim, H. (2015). Effect of Adalimumab on Work Ability Assessed in Rheumatoid Arthritis Disease Patients in Saudi Arabia (AWARDS). *Open Rheumatol J*, 9, 46-50. doi: 10.2174/1874312901409010046
- Hyrich, K. L., Watson, K. D., Silman, A. J., & Symmons, D. P. (2006). Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*, 45(12), 1558-1565. doi: 10.1093/rheumatology/ke1149

- Kirwan, J. R., Minnock, P., Adebajo, A., Bresnihan, B., Choy, E., de Wit, M., . . . Hewlett, S. (2007). Patient perspective: fatigue as a recommended patient centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, *34*(5), 1174-1177.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*, *46*(10), 1121-1123.
- Lami, M. J., Martinez, M. P., Sanchez, A. I., Miro, E., Diener, F. N., Prados, G., & Guzman, M. A. (2016). Gender Differences in Patients with Fibromyalgia Undergoing Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia: Preliminary Data. *Pain Pract*, *16*(2), E23-34. doi: 10.1111/papr.12411
- Lindstrom Egholm, C., Krogh, N. S., Pincus, T., Dreyer, L., Ellingsen, T., Glinborg, B., . . . Hetland, M. L. (2015). Discordance of Global Assessments by Patient and Physician Is Higher in Female than in Male Patients Regardless of the Physician's Sex: Data on Patients with Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis from the DANBIO Registry. *J Rheumatol*, *42*(10), 1781-1785. doi: 10.3899/jrheum.150007
- Madsen, S. G., Danneskiold-Samsoe, B., Stockmarr, A., & Bartels, E. M. (2016). Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*, *45*(4), 255-261. doi: 10.3109/03009742.2015.1095943
- Matcham, F., Ali, S., Hotopf, M., & Chalder, T. (2015). Psychological correlates of fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Psychol Rev*, *39*, 16-29. doi: 10.1016/j.cpr.2015.03.004
- Nikolaus, S., Bode, C., Taal, E., & van de Laar, M. A. (2013). Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *65*(7), 1128-1146. doi: 10.1002/acr.21949
- Norheim, K. B., Harboe, E., Goransson, L. G., & Omdal, R. (2012). Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjogren's syndrome--a double blind, randomised clinical trial. *PLoS One*, *7*(1), e30123. doi: 10.1371/journal.pone.0030123
- Pinheiro, J., Bates, D., DebRoy, S., Sarkar, D., & R Core Team. (2016). Linear and Nonlinear Mixed Effects Models (Version 3.1-127). Retrieved from <http://CRAN.R-project.org/package=nlme>>
- Pouchot, J., Kherani, R. B., Brant, R., Lacaille, D., Lehman, A. J., Ensworth, S., . . . Liang, M. H. (2008). Determination of the minimal clinically important difference for seven fatigue measures in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol*, *61*(7), 705-713. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.08.016
- R Core team. (2016). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <https://www.R-project.org/>
- Rat, A. C., Pouchot, J., Fautrel, B., Boumier, P., Goupille, P., & Guillemin, F. (2012). Factors associated with fatigue in early arthritis: results from a multicenter national French cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *64*(7), 1061-1069. doi: 10.1002/acr.21647
- Scott, D. L., Wolfe, F., & Huizinga, T. W. (2010). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, *376*(9746), 1094-1108. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60826-4

- Studenic, P., Radner, H., Smolen, J. S., & Aletaha, D. (2012). Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum*, *64*(9), 2814-2823. doi: 10.1002/art.34543
- Thyberg, I., Dahlstrom, O., & Thyberg, M. (2009). Factors related to fatigue in women and men with early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA study. *J Rehabil Med*, *41*(11), 904-912. doi: 10.2340/16501977-0444
- Valko, P. O., Bassetti, C. L., Bloch, K. E., Held, U., & Baumann, C. R. (2008). Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep*, *31*(11), 1601-1607.
- van Hoogmoed, D., Fransen, J., Repping-Wuts, H., Spee, L., Bleijenberg, G., & van Riel, P. L. (2013). The effect of anti-TNF-alpha vs. DMARDs on fatigue in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*, *42*(1), 15-19. doi: 10.3109/03009742.2012.709878
- van Riel, P. L. (2014). The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol*, *32*(5 Suppl 85), S-65-74.
- van Tuyl, L. H., Sadlonova, M., Hewlett, S., Davis, B., Flurey, C., Goel, N., . . . Boers, M. (2016). The patient perspective on absence of disease activity in rheumatoid arthritis: a survey to identify key domains of patient-perceived remission. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209835
- van Vollenhoven, R. F. (2009). Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye. *BMC Med*, *7*, 12. doi: 10.1186/1741-7015-7-12
- Whitehead, L. (2009). The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage*, *37*(1), 107-128. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.08.019

TABELLER

FIGUR

VEDLEGG

Table 1 Sociodemographic and clinical characteristics

Sociodemographic characteristics	<i>n</i> =48
Age, years, median (range)	55.0 [24-73]
Sex, female, <i>n</i> (%)	27 (56%)
Married/living with partner, <i>n</i> (%)	34 (71%)
Children living at home, <i>n</i> (%)	22 (46%)
Working or studying (full-time or part-time), <i>n</i> (%)	24 (50%)
Working or studying patients on sick leave, <i>n</i> (%) (21%)	
Disability benefits (full-time or part-time), <i>n</i> (%)	10 (21%)
Retired, <i>n</i> (%)	4 (8%)
Clinical characteristics	
Disease duration, years, mean (SD)	5.0 (7.5)
RF, <i>n</i> (%)	32 (67%)
Anti-CCP, <i>n</i> (%)	38 (79%)
ESR (mm/h), median (range)	22.5 [0-75]
CRP (mg/L), median (range)	9.0 [0-58]
Prednisolon dosage, mean (SD) ^a	6.0 (3.2)
Methotrexate dosage, mean (SD) ^b	20.0 (4.8)
FSS, (1-7), mean (SD) ^c	4.4 (1.5)
DAS28, mean (SD)	4.5 (1.2)
RAID - pain, mean (SD) ^d	5.5 (2.1)
RAID - emotional wellbeing, mean (SD) ^e	3.9 (2.1)
RAID - physical wellbeing, mean (SD) ^d	4.9 (1.9)

RF, rheumatoid factor; Anti-CCP, anti-cyclic citrullinated peptide; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; DAS28, Disease Activity Score of 28 joints; FSS, Fatigue Severity Scale; RAID, Rheumatoid Arthritis Impact of Disease
^a*n*=28, ^b*n*=38, ^c*n*=47, ^d*n*=45, ^e*n*=44

Table 2 Mean, 95% confidence intervals and *p*-values of changes in fatigue, during the study

Fatigue severity scale ¹	Women			Men		
	<i>n</i>	Mean (95% CI)	<i>p</i>	<i>n</i>	Mean (95% CI)	<i>p</i>
<i>T1</i> : change from <i>T0</i>	26	1.3 (0.7,1.9)	<0.001	21	0.6 (0.8,1.2)	0.026
<i>T2</i> : change from <i>T0</i>	26	1.6 (0.9,2.3)	<0.001	20	0.6 (-0.3,1.5)	0.155
<i>T3</i> : change from <i>T0</i>	24	1.4 (0.7,2.0)	<0.001	20	0.9 (0.1,1.6)	0.024

T0: before the intervention; *T1*: after three months; *T2*: after six months; *T3*: after twelve months

¹Scale 0-7: lower scores represent less fatigue

Confidence interval: CI

Table 3 Mean values, 95% confidence intervals of fatigue during the study and test of differences between women and man

Fatigue severity scale ¹	Women		Men		Test
	<i>n</i>	Mean (95% CI)	<i>n</i>	Mean (95% CI)	<i>p</i>
Baseline <i>T0</i>	26	5.0 (4.5,5.5)	21	3.6 (2.9,4.3)	0.001
3 months <i>T1</i>	27	3.7 (3.1,4.4)	21	3.0 (2.3,3.6)	0.113
6 months <i>T2</i>	27	3.4 (2.7,4.1)	20	3.0 (2.3,3.7)	0.368
12 months <i>T3</i>	25	3.7 (2.9,4.4)	20	2.7 (1.9,3.5)	0.078

T0: before the intervention; *T1*: after three months; *T2*: after six months; *T3*: after twelve months

¹Scale 0-7: lower scores represent less fatigue

Confidence interval: CI

Table 4 Mean changes, 95% confidence intervals and *p*-values during the one-year observation study of fatigue, including both women and men

Measure	<i>T1</i> : change from <i>T0</i>		<i>T2</i> : change from <i>T0</i>		<i>T3</i> : change from <i>T0</i>	
	Mean (95% CI)	<i>p</i>	Mean (95% CI)	<i>p</i>	Mean (95 CI)	<i>p</i>
Fatigue Severity Scale ¹	1.0 (0.6,1.4)	< 0.001	1.2 (0.6,1.7)	< 0.001	1.2 (0.7,1.6)	< 0.001
DAS28	1.4 (1.1,1.7)	< 0.001	1.4 (1.1,1.8)	< 0.001	1.6 (1.3,1.9)	< 0.001
RAID pain ²	2.4 (1.6,3.3)	< 0.001	2.2 (2.8,0.4)	< 0.001	3.2 (2.3,4.0)	< 0.001
RAID physical wellbeing ³	1.8 (1.1,2.5)	< 0.001	2.0 (1.2,2.7)	< 0.001	2.3 (1.5,3.1)	< 0.001
RAID emotional wellbeing ³	1.4 (0.7,2.1)	< 0.001	1.7 (1.0,2.4)	< 0.001	1.3 (0.3,2.2)	0.012

T0: before the intervention; *T1*: after three months; *T2*: after six months; *T3*: after twelve months

¹Scale 0-7: lower scores represent less fatigue

²Scale 0-10: lower scores represent less pain

³ Scale 0-10: lower scores represent more wellbeing

DAS28: Disease Activity Score of 28 joints

RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease

Confidence interval: CI

Table 5 Linear mixed effect analysis of predictors for change in fatigue

Predictor	Effect type	Step 1 ¹		Step 2 ²		Final model ³	
		B (95%CI)	p-value	B (95%CI)	p-value	B (95%CI)	p-value
DAS28	Main effect	0.06 (-0.26, 0.38)	,7064	-	-	-	-
	Effect change: BL -> 3 months	0.34 (-0.09, 0.76)	,1256	-	-	-	-
	Effect change: BL -> 6 months	0.13 (-0.32, 0.59)	,5694	-	-	-	-
	Effect change: BL -> 12 months	-0.02 (-0.46, 0.43)	,9373	-	-	-	-
Age	Main effect	-0.04 (-0.08, 0)	,0811	-	-	-	-
	Effect change: BL -> 3 months	0 (-0.04, 0.04)	,8562	-	-	-	-
	Effect change: BL -> 6 months	0.03 (-0.02, 0.07)	,2337	-	-	-	-
	Effect change: BL -> 12 months	0.02 (-0.03, 0.06)	,4504	-	-	-	-
Sex	Main effect	1.49 (0.54, 2.43)	,0033	1.27 (0.34, 2.2)	,0132	1.29 (0.36, 2.23)	,0103
	Effect change: BL -> 3 months	-0.56 (-1.45, 0.34)	,2345	0.09 (-0.17, 0.34)	,5237	0.12 (-0.08, 0.32)	,2554
	Effect change: BL -> 6 months	-1.13 (-2.05, -0.21)	,0191	0.03 (-0.16, 0.22)	,8016	-0.57 (-1.46, 0.32)	,2201
	Effect change: BL -> 12 months	-0.58 (-1.52, 0.36)	,2359	0.04 (-0.16, 0.25)	,6874	-1.19 (-2.11, -0.27)	,0147
RAID physical wellbeing	Main effect	0.2 (0.01, 0.39)	,0467	-0.69 (-1.56, 0.18)	,1436	-0.38 (-1.31, 0.55)	,4400
	Effect change: BL -> 3 months	0.13 (-0.13, 0.38)	,3356	-1.15 (-2.03, -0.28)	,0158	0.19 (-0.06, 0.45)	,1548
	Effect change: BL -> 6 months	0.04 (-0.21, 0.28)	,7730	-0.38 (-1.27, 0.5)	,4227	0.14 (-0.11, 0.4)	,2838
	Effect change: BL -> 12 months	-0.06 (-0.32, 0.2)	,6488	0.15 (-0.19, 0.49)	,4184	0.02 (-0.25, 0.28)	,9124
RAID emotional wellbeing	Main effect	0.14 (-0.03, 0.31)	,1131	-0.15 (-0.54, 0.23)	,4636	-	-
	Effect change: BL -> 3 months	0.16 (-0.08, 0.39)	,1991	-0.12 (-0.52, 0.27)	,5612	-	-
	Effect change: BL -> 6 months	0.31 (0.07, 0.56)	,0159	0.09 (-0.21, 0.39)	,5910	-	-
	Effect change: BL -> 12 months	0.02 (-0.2, 0.23)	,8820	0.39 (0.09, 0.68)	,0154	-	-
RAID pain	Main effect	0.1 (-0.08, 0.29)	,2832	0.04 (-0.26, 0.35)	,7815	-	-
	Effect change: BL -> 3 months	0.08 (-0.17, 0.32)	,5401	0.01 (-0.25, 0.28)	,9185	-	-
	Effect change: BL -> 6 months	0.14 (-0.1, 0.38)	,2565	0.11 (-0.23, 0.45)	,5410	-	-
	Effect change: BL -> 12 months	0.08 (-0.19, 0.35)	,5518	0.14 (-0.18, 0.46)	,4222	-	-

¹Model with one predictor (main effect and interaction); ²Model including sex, RAID physical wellbeing; RAID emotional wellbeing; RAID pain; ³Model including sex, RAID physical wellbeing

BL, baseline DAS28, Disease Activity Score of 28 joints; RAID, Rheumatoid Arthritis Impact of Disease

Table 6 Mean values, 95% confidence intervals of changes in fatigue between follow-up visits

Fatigue severity scale ¹	Women			Men		
	<i>n</i>	Mean (95% CI)	<i>p</i>	<i>n</i>	Mean (95% CI)	<i>p</i>
<i>T1</i> : change from <i>T0</i>	26	1.3 (0.7,1.9)	<0.001	21	0.6 (0.1,1.2)	0.026
<i>T2</i> : change from <i>T1</i>	27	0.3 (-0.2,0.8)	0.201	20	-0.1 (-0.9,0.7)	0.852
<i>T3</i> : change from <i>T2</i>	25	-0.3 (-0.9,0.4)	0.432	20	0.3 (-0.5,1.0)	0.476

T0: before the intervention; *T1*: after three months; *T2*: after six months; *T3*: after twelve months

¹Scale 0-7: lower scores represent less fatigue

Table 7 Changes in level of fatigue and DAS28 during the study

	<i>T0</i>	<i>n</i>	<i>T1</i>	<i>n</i>	<i>T2</i>	<i>n</i>	<i>T3</i>	<i>n</i>
Fatigue severity scale <4.0	43 %	47	63 %	48	72 %	47	67 %	45
DAS28 <2.6	2 %	48	35 %	48	38 %	47	38 %	47

T0: before the intervention; *T1*: after three months; *T2*: after six months; *T3*: after twelve months

DAS28: Disease Activity Score 28

Table 8 Mean values, 95% confidence intervals, *p*-values of changes in disease activity between follow-up visits

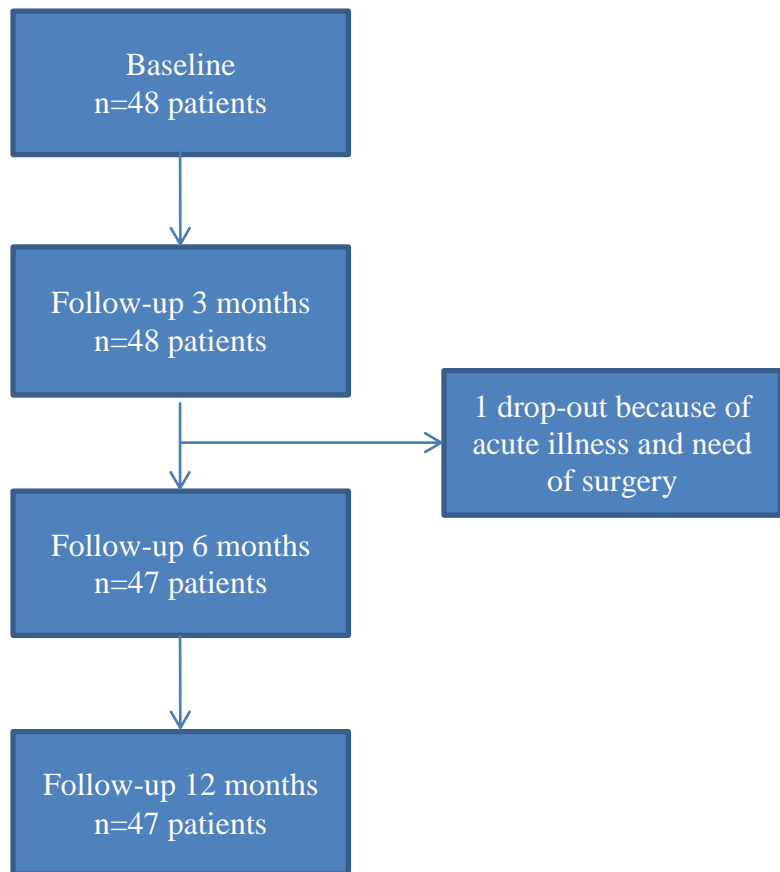
DAS28	Mean (CI)	<i>p</i>
<i>T1</i> : change from <i>T0</i>	1.4 (1.1,1.7)	< 0.001
<i>T2</i> : change from <i>T1</i>	0.0 (-0.3,0.3)	0.988
<i>T3</i> : change from <i>T2</i>	0.2 (0.0,0.4)	0.052

T0: before the intervention; *T1*: after three months; *T2*: after six months;

T3: after twelve months

DAS28: Disease Activity Score 28

Figure 1
Flow chart: Study population



VEDLEGG 1

Forespørsel om deltagelse

ULRA 29.08.2011

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

ultral lyd funn og respons på behandling ved ulike typer leddgikt

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å undersøke hvordan leddbetennelsen ser ut med ultralyd ved ulike typer leddgikt. Studien skal gi ny, viktig informasjon om leddgikt og mål for sykdomsaktivitet. Du er forespurt nå fordi du nå skal starte behandling med et nytt legemiddel som forventes å redusere betennelsen. Ansvarlig for studien er Revmatologisk avdeling ved Haukeland Universitets sykehus, overlege Clara Gram Gjesdal.

Hva innebærer studien?

Deltakelse i studien innebærer at den vanlige legekontrollen på poliklinikken blir utvidet med en ultralydundersøkelse av 32 ledd (hender, albuer, knær, ankler, føtter). Du blir også bedt om å besvare 3 ulike skjema med spørsmål om smerte, tretthet, søvn og hvordan du har det. Det er ikke aktuelt med flere kontroller, men kontrollene vil ta litt lenger tid på grunn av tilleggsundersøkelsene (ca 30 min). Det vil bli tatt røntgen av hender og føtter ved oppstart og etter ett år, og ved hver undersøkelse vil bli tatt blodprøver. Plasma og serum blir frosset ned for senere analyser av mulige betennelsesmarkører. Ved den første undersøkelsen blir det også tatt ett rør fullblod for genetiske markører, der det senere vil kunne undersøkes på genetiske markører som er relatert til leddgikt. Resultatene av disse tilleggsundersøkelsene blir ikke rutinemessig gitt til deg. Dersom du velger å ikke delta i studien vil du få vanlige kontroller av leddene og det blir tatt vanlige blodprøver.

Mulige fordeler og ulemper

Ultralydundersøkelsen er ufarlig og smertefri. Du vil få en grundig kontroll av alle ledd med ultralyd. Studien innebærer at kontrollene på poliklinikken tar litt lenger tid enn vanlige kontroller.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg i denne studien skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet strengt konfidensielt. All informasjon som ikke brukes som del av journalen, vil bli aidentifisert. Blodprøver vil bli lagret i en fryser for senere analyser. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Dataene om deg vil bli oppbevart til 2021, og deretter vil navnelisten bli slettet. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte oss: For revmatologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus: Clara Gram Gjesdal eller Merete Valen: tlf. 55 97 54 00 (ekspedisjonen, revmatologisk avdeling).

For revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus:

Hilde Berner Hammer, tlf. 22451500 (sykehusets sentralbord)

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.

Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.

Kapittel A- utdypende forklaring av hva studien innebærer

- Kriterier for deltakelse er at du har leddgikt, er mellom 18 og 75 år og det er avgjort at du skal starte biologisk behandling mot leddgikt.
- Bakgrunnsinformasjon om studien: Leddgikt er karakterisert av betennelse i leddhinner av ukjent årsak og betennelsen vil etter hvert kunne føre til ødeleggelse av leddene. Jo høyere grad av betennelse jo større er risikoen for leddødeleggelser. Medikamentell behandling reduserer leddbetennelse og kan redusere eller hindre leddødeleggelser. Det er mange måter å måle grad av aktivitet/betennelse i sykdommen ved leddgikt. Vi bruker vanligvis senkningsreaksjon, smerteangivelse og antall hovne og ømme ledd og en sammenstilling av alle disse faktorene til et mål som blir kalt DAS28. Betennelsen kan også fremstilles ved ultralydundersøkelse og graderes med denne metoden. Studien vil belyse grad av leddbetennelse ved ulike undergrupper av leddgikt. Vi vil også se på respons på behandling ved å måle grad av betennelse på konvensjonell måte og i tillegg ved ultralyd, andre blodprøver og andre helse relaterte mål. Studien vil gi viktig kunnskap om ulike undergrupper av leddgikt, om forholdet mellom ulike mål for sykdomsaktivitet som brukes i klinisk og hvilke som best predikerer respons på behandling.
- Hvis du velger å ikke delta i studien vil du følges med vanlige legekontroller på poliklinikken.
- Hvis du velger å bli med i studien får du legekontroll som vanlig hos lege på poliklinikken og det tas blodprøver. I tillegg til vanlige blodprøver blir det tatt flere prøver som kan måle

betennelsesaktivitet og det blir det gjort ultralydundersøkelse. Du får også noen spørreskjema som skal besvares.

- Tidsskjema – Du skal undersøkes ved studiestart (før oppstart med medisin), deretter 3, 6 og 12 måneder etter oppstart med behandling. Da er studien avsluttet og du får time på poliklinikken etter behov.
- Mulige fordeler: Du vil få en grundig vurdering av sykdommen din og økt kunnskap om denne.
- Mulige bivirkninger: det er ingen bivirkninger ved ultralydundersøkelse.
- Mulige ubehag/ulempes: Det er ingen ubehag forbundet med undersøkelsen men kontrollene vil ta ca. 30 minutter lengre tid hver gang.
- Pasientens/studiedeltakerens ansvar: å komme til oppsatte kontroller eller bytte timen i god tid dersom den ikke passer.

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er disse som hentes fra journalen: varighet av leddgiktsykdommen, type leddgikt (vurdert ved immunologiske blodprøver), dagens behandling mot leddgikt, arbeidssituasjon, vekt. I tillegg kommer spørreskjema som du svarer på om søvn, smerte og tretthet. Blodprøver med tanke på betennelse registreres. En blodprøve lagres med tanke på seinere analyser på gener som kan si noe om effekt av behandling på leddgikt. Slike markører kjenner man ikke til i dag, men i fremtiden vil man ønske å kunne forutsi hvem som har best effekt av hvilken type behandling. De lagrete prøvene kan kun brukes til å undersøke om denne typen genetiske markører vil kunne være nyttig for å vurdere beste behandling for pasienter i fremtiden. Helse Bergen ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Biobank

Blod- og urin prøvene som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Revmatologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus eller på Diakonhjemmets sykehus i Oslo. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Clara Gram Gjesdal er ansvarlig for forskningsbiobanken. Biobanken planlegges å vare til 01.04.2031. Etter dette vil materiale og opplysninger bli destruert og slettet etter interne retningslinjer.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til at blodprøver kan utleveres til samarbeidende forskere i EU/EØS, USA eller Canada, for analysering.

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Økonomi og rolle

Denne studien vil bli gjennomført med økonomisk støtte fra et legemiddelfirma som produserer et biologisk medikament (firmaet Abbott som produserer Humira). Firmaet har ingen innflytelse på resultatene i studien eller publikasjonen av disse.

Forsikring

Som pasient ved revmatologisk avdeling dekkes du av vanlige pasientforsikringsordninger.

Informasjon om utfallet av studien

Som deltaker i studien har du rett til å få informasjon om resultatene av studien ved forespørsel. I tillegg ønsker en å formidle resultatene via pasientrettede tidsskrifter og

gjennom et informasjonsbrev ved studieslutt. Resultatene fra studien vil bli publisert i internasjonale fagtidsskrifter.

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

VEDLEGG 2

Spørreskjema (2)

Skala for tretthet og utmattelse (fatigue severity scale)

Dette skjemaet utfylles av forsøkspersonen under veiledning av intervjuer. Til høyre for hver påstand skal det skrives et tall. Velg et tall fra 1 til 7, der 1 betyr *helt uenig med påstanden* og 7 betyr *helt enig med påstanden*. (i løpet av siste 14 dager)

	Tall
1. Mitt pågangsmot blir dårligere når jeg er utmattet	_____
2. Jeg blir fort utmattet ved anstrengelser	_____
3. Jeg har lett for å bli utmattet	_____
4. Utmattelse nedsetter min fysiske funksjonsevne	_____
5. Utmattelse skaper ofte problemer for meg	_____
6. Utmattelse fører til at jeg har dårlig fysisk utholdenhet over lengre tid	_____
7. Utmattelse virker negativt inn på mine gjøremål og forpliktelser	_____
8. Utmattelse er ett av mine tre mest plagsomme symptomer	_____
9. Utmattelse virker negativt inn på mitt arbeid, min familie og mitt øvrige sosiale liv	_____

Ikke skriv under denne linjen
IKM/UiTø 1995

Mean: _____

Smerte

Sett ring rundt det tallet som best beskriver smerten du kjente pga din leddgikt i løpet av den siste uken:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ingen smerte

Ekstrem smerte

Måling av fysisk funksjon

Sett ring rundt det tallet som best beskriver vanskeligheten du hadde med å gjøre daglige fysiske aktiviteter pga din leddgikt i løpet av den siste uken.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ingen vanskelighet

Ekstrem vanskelighet

Fatigue/utmattelse

Sett ring rundt det tallet som best beskriver hvor mye fatigue/utmattelse du kjente pga din leddgikt i løpet av den siste uken.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ingen fatigue

Totalt utmattet

Søvn

Sett ring rundt det tallet som best beskriver søvnvansker (hvile om natten) du følte pga din leddgikt i løpet av den siste uken.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ingen vansker

Ekstreme vansker

Fysisk velvære

Tatt i betraktning din leddgikt generelt, hvordan ville du gradere nivået av fysisk velvære i løpet av den siste uken? Sett ring rundt det tallet som best beskriver nivået av fysisk velvære.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Veldig bra

Veldig dårlig

Følelsesmessig velvære

Tatt i betraktning din leddgikt generelt, hvordan vil du gradere nivået av følelsesmessig velvære i løpet av den siste uken.

Sett ring rundt det tallet som best beskriver nivået av følelsesmessig velvære.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Veldig bra

Veldig dårlig

Mestring

Tatt i betraktning din leddgikt generelt, hvor bra mestret (taklet, styrte, kontrollerte) du din sykdom i løpet av den siste uken?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Veldig bra

Veldig dårlig

VEDLEGG 3

REK godkjenning

Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK Vest	Øystein Svindland	55978497	04.04.2011	2011/490/REK Vest
			Deres dato:	Deres referanse:
			22.02.2011	

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Clara Gram Gjesdal
Revmatologisk avdeling
Haukeland universitetssykehus

2011/490 Ultralydfunn og respons på behandling ved ulike typer leddgikt

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional forskningsetisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Vest-Norge (REK Vest) i møtet 17.3.2011.

Forskningsansvarlig: Helse Bergen HF
Prosjektleder: Clara Gram Gjesdal

Prosjektomtale (revidert av REK):
REK Vest anser Helse Bergen HF som forskningsansvarlig for prosjektet.

Leddgikt er karakterisert av betennelse i leddhinner av ukjent årsak. I prosjektet vil en studere betennelsen med ultralyd, og sammenlikne leddgiktspasienter med og uten revmatoid faktor/antiCCP. Formålet er å undersøke hvordan graden av betennelse bedømt ved ultralyd er relatert til andre kliniske mål på sykdomsaktivitet, blodmarkører og pasientens smerteangivelse. En vil også se på hvordan ultralydfunnene påvirkes av behandling med biologiske legemidler og sammenlikne med endring i andre markører for betennelse. Datainnsamlingen vil skje i forbindelse med ordinære kontroller. Pasienter vil bli rekruttert fra både Haukeland universitetssykehus og Diakonhjemmet sykehus i Oslo.

Forskningsetisk vurdering
Komiteen mener at dette er et godt gjennomarbeidet prosjekt.

REK Vest godkjenner at en benytter forskningsbiobanken "*Inflammasjonsmarkører ved inflammatorisk leddsykdom*" (118.09) i forbindelse med prosjektet. En forutsetter at formålet med biobanken er dekkende også for dette prosjektet.

Man ønsker i fremtiden å foreta analyser på gener som kan si noe om effekt av behandling på leddgikt. Komiteen kan ikke ta stilling til dette på nåværende tidspunkt ut i fra foreliggende informasjon. En setter derfor som vilkår at slike fremtidige genetiske undersøkelser må godkjennes av REK før oppstart. Vilkåret må fremgå av forespørselen. Eventuell utførsel av aidentifisert biologisk materiale til USA, Canada og EU/EØS-området er knyttet til de fremtidige genetiske analysene. Komiteen tar derfor ikke stilling til dette på nåværende tidspunkt.

Legemiddelfirmaet Abbott skal delfinansiere prosjektet. REK Vest legger til grunn at det ikke er noen bindinger mellom prosjektleder/medarbeidere og sponsor. En setter som vilkår at det opprettes en oppdragskontrakt mellom Abbott og Helse Bergen og Diakonhjemmet sykehus, og at denne ettersendes oss. Vennligst benytt skjemaet "Rapport" i SPREK.

Dato for prosjektavslutning er 1.4.2031. REK Vest godkjenner dette. Korrekt dato for sletting og destruksjon må fremgå av forespørselen.

Kun samtykkekompetente personer skal inngå i prosjektet. Slett derfor punktet med stedfortredende samtykke i samtykkeerklæringen.

Vedtak

Prosjektet godkjennes på betingelse av at ovennevnte vilkår tas til følge.

Med vennlig hilsen

Jon Lekven (sign.)
komitéleder REK Vest

Øystein Svindland
rådgiver

Kopi til: postmottak@helse-bergen.no

Komiteenes vedtak etter forskningsetikklovens § 4 kan påklages (jfr. forvaltningsloven § 28) til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag. Klagen skal sendes REK Vest (jfr. fvl § 32). Klagefristen er tre uker fra den dagen du mottar dette brevet (jfr. fvl § 29).

De regionale komiteene for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk foretar sin forskningsetiske vurdering med hjemmel i helseforskningsloven § 10, jfr. forskningsetikkloven § 4.

REK Vest forutsetter at dette vedtaket blir forelagt den forskningsansvarlige til orientering. Se helseforskningsloven § 6, jfr. § 4 bokstav e.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal: <http://helseforskning.etikkom.no> eller på e-post til: post@helseforskning.etikkom.no.

Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK vest	Øyvind Straume	55978497	27.10.2011	2011/490/REK vest
			Deres dato:	Deres referanse:
			07.10.2011	

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Clara Gram Gjesdal
Revmatologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Jonas Liesvei

Ad prosjekt: Ultralydfunn og respons på behandling ved ulike typer leddgikt

Vurdering:

Det vises til prosjektendring, datert 7.10.11, der en søker om å inkludere nye markører i studien. Dette innebærer to ekstra spørreskjema om fatigue, (følelse av tretthet, slapphet), samt noen ekstra blodprøver.

REK Vest v/ leder behandlet søknaden.

I informasjonsskrivet fremgår det at deltakerne skal svare på ulike spørreskjema, og at en vil ta blodprøver ved hver undersøkelse. REK anser temaet for de nye skjemaene å være dekket av den informasjonen som er gitt og REK anser ulempen ved å besvare to ekstra spørreskjema og å ta noen ekstra blodprøver for å være liten. Denne ulempen oppveies av nytten dette har for dette godt gjennomarbeidede prosjektet.

REK presiserer at godkjenning datert 4.4.11 var gitt på vilkår av at en oppdragskontrakt mellom Abbott, Helse Bergen HF og Diakonhjemmet sykehus ble opprettet og tilsendt REK. Vi kan ikke se å ha mottatt denne og ber om innsending snarest. Vennligst benytt skjemaet "rapport" i SPREK.

Vedtak:

Prosjektendringen godkjennes i samsvar med forelagt søknad.

Med vennlig hilsen,

Jon Lekven (sign.)
komitéleder

Øyvind Straume
seniorkonsulent

Kopi til: postmottak@helse-bergen.no

Saksbehandlingen følger forvaltningsloven. Komiteenes vedtak etter forskningsetikklovens § 4 kan påklages (jfr. forvaltningsloven § 28) til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag. Klagen skal

sendes REK Vest (jfr. forvaltningsloven § 32). Klagefristen er tre uker fra den dagen du mottar dette brevet (jfr. forvaltningsloven § 29).

De regionale komiteene for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk foretar sin forskningsetiske vurdering med hjemmel i helseforskningsloven § 11, jfr. forskningsetikkloven § 4. REK Vest forutsetter at dette vedtaket blir forelagt den forskningsansvarlige til orientering. Se helseforskningsloven § 6, jfr. § 4 bokstav e.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal: <http://helseforskning.etikkom.no> eller på e-post til: post@helseforskning.etikkom.no. Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

VEDLEGG 4

Author guidelines

Author Guidelines



Contents:

1. [General](#), 2. [English Language](#), 3. [Ethical Guidelines](#), 4. [Copyright](#), 5. [Submission of Manuscripts](#), 6. [Manuscript Types Accepted](#), 7. [Manuscript Format and Structure](#), 8. [After Acceptance](#), 9. [OnlineOpen](#), 10. [Appeals](#)

1. GENERAL

Please read the guidelines carefully for details on the submission of manuscripts, the journal's requirements and standards as well as information concerning the procedure after a manuscript has been accepted for publication in *JCN*. Authors are encouraged to visit [Wiley Blackwell Author Services](#) for further information on the preparation and submission of articles and figures.

1.1 Essential Criteria

The Editors welcome papers that develop and promote knowledge that is directly relevant to all spheres of clinical practice in nursing around the world. Therefore, papers must demonstrate clinical application and international relevance, and make an important and novel contribution to the field. The Editors are also looking for papers which will be widely read and cited, thereby having an impact on nursing knowledge and practice. Manuscripts undergo an initial review by the Editor-in-Chief and the Editors before peer review, to assess whether they meet these essential criteria. There is no process of appeal against rejection at this stage.

1.2 Statistics

The advice of a statistician should always be sought for quantitative studies, and this person should be acknowledged in the acknowledgement section if the paper is accepted for publication. Where

other than simple descriptive statistics are used, a statistician should be included as one of the authors or identified as such when submitting the paper. Please also refer to our [statistical guidelines](#).

1.3 International Relevance

Papers submitted should be relevant to the Aims & Scope of *JCN* and written in a way that makes the relevance of content clear for *JCN*'s international readership. For a discussion of what international relevance means and what makes a paper internationally relevant, please see Watson et al.'s editorial on ['What makes a *JCN* paper international?'](#)

Before submitting your paper, please ensure that:

- A reader in a region or country very different from your own will be able to make sense of everything in your paper;
- You have clearly outlined the relevance of your paper to the subject field internationally and also its transferability into other care settings, cultures or nursing specialities;
- Papers exploring focussed cultural or other specific issues have clearly placed the discussions within an international context;
- When you are discussing clinical issues, you have made the relevance to other geographical regions and cultural contexts clear.

Specific requirements to ensure the paper is clearly relevant to an international audience are as follows:

- Country names are only to be included in titles where it is made clear the content is being compared and contrasted to the International arena.
- Ensure that cited sources are available in English.
- Relevant international literature should be cited, so that studies are embedded in the context of global knowledge on the topic.
- Explain any policies, practices and terms that are specific to a particular country or region.

2. ENGLISH LANGUAGE

JCN manuscripts should be written in good English and the Editor-in-Chief strongly advises authors whose first language is not English to have a native English speaker revise their manuscript prior to submission. All authors are advised to consult the European Association

of Science Editors (EASE) website for a copy of [EASE Guidelines for Authors and Translators of Scientific Articles to be Published in English](#) in their own language. It is preferred that manuscripts are professionally edited. Visit [our site](#) to learn about the options. Please note that using the Wiley English Language Editing Service does not guarantee that your paper will be accepted by this journal.

Papers may need to be sent back to authors for language editing more than once. Editors strongly encourage authors to use the [Wiley Editing Services](#) (WES) who will happily re-edit the same paper free of charge providing the paper has not been changed since the original edit. If a paper has been through the WES once and the Editors feel that the language is not at an acceptable standard for the journal as a result of changes made during revisions on the paper, then authors will be required to re-address the English Language in the article either by going through a native English speaking co-author or back to the WES. If the latter, WES will quote a reasonable price on the second round of editing providing authors highlight any changed text since the paper underwent the original edit with WES.

3. ETHICAL GUIDELINES

For information about publication ethics, please see [Wiley's Best Practice Guidelines on Publishing Ethics](#).

If you have any questions that are not answered by the information provided, please email the Editorial Office at jcn@wiley.com.

3.1 Authorship and Acknowledgements

Authorship: *JCN* adheres to the definition of authorship set up by [The International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\)](#). According to the ICMJE, authorship criteria should be based on:

- 1) substantial contributions to conception and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data,
- 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content and
- 3) final approval of the version to be published.

Authors should meet conditions 1, 2 and 3.

Acknowledgements: Under Acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited. Please also include specifications of the source of funding for the study. Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included. **Please upload the acknowledgement section separately as Supplementary Material not for review.**

3.2 Ethical Approval All studies should include an explicit statement in the Methods section identifying the review and ethics committee approval for each study, if applicable. The Editor-in-Chief reserves the right to reject papers if there is doubt as to whether appropriate procedures have been used.

3.3 Clinical Trials: should be reported using the CONSORT guidelines. A [CONSORT](#) checklist should also be included in the submission material; this and the template for the flow diagram which should be included as a figure in your manuscript can be downloaded from the CONSORT website.

3.4 Conflict of Interest and Source of Funding

It is the responsibility of the authors to disclose to the Editor-in-Chief any significant financial or personal interests they may have in products, technology or methodology mentioned in their manuscript. This information will be deemed confidential and will only be disclosed to manuscript reviewers if, in the opinion of the Editor-in-Chief, the information is directly pertinent for an informed review. A statement regarding conflict of interest should follow the Contributions to the manuscript.

3.5 Permissions

If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

4. COPYRIGHT

Copyright Transfer Agreement

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement: If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

[CTA Terms and Conditions.](#)

For authors choosing OnlineOpen: If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA.

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA.

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the [Copyright FAQs](#) hosted on Wiley Author Resources and

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit:

<http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA.

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the [Copyright FAQs](#) hosted on Wiley Author Resources and

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

5. SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should be submitted electronically via <http://mc.manuscriptcentral.com/jcnur>. Authors may track the status of their own manuscripts. Complete instructions for submitting a paper are available online and below. Further assistance can be obtained from: support@scholarone.com.

Full instructions and support for submission are available on [the ScholarOne site](#) and a user ID and password can be obtained on your first visit. Support can be contacted by phone: (1 434 817 2040 ext. 167) or by e-mail (support@scholarone.com).

5.1 Getting Started

Go to the journal's online submission site:

<http://mc.manuscriptcentral.com/jcnur>. Log-in or click the 'Create Account' option if you are a first-time user

- If you are creating a new account.
 - o After clicking on 'Create Account', enter your name and e-mail information and click 'Next'. Your e-mail information is very important.
 - o Enter your institution and address information as appropriate, and then click 'Next.'
 - o Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID), and then select your area of expertise. Click 'Finish'.

- If you have an account, but have forgotten your log in details, go to Password Help on the journals online submission system and enter your e-mail address. The system will send you an automatic user ID and a new temporary password.

5.2 Submitting Your Manuscript

- After you have logged in, click the 'Submit a Manuscript' link in the menu bar. Enter data and answer questions as appropriate. You may copy and paste directly from your manuscript and you may upload your pre-prepared covering letter. • Click the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen.
- You are required to upload your files.
 - o Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer.
 - o Select the designation of each file in the drop-down menu next to the Browse button.
 - o When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.
- Review your submission (in HTML and PDF format) before sending to the Journal. Click the 'Submit' button when you are finished reviewing the files.

5.3 Manuscript Files Accepted

All parts of the manuscript must be available in an electronic format and, where possible, the main text, figures and tables should be combined into a single document, with the tables and figures appearing after the reference list. The text file must contain the entire manuscript including title page, structured abstract, text, references, tables, and figure legends, and figures. Figures and tables should be cited in the main text.

Full instructions and support for submission are available on the site and a user ID and password can be obtained on the first visit. For help please contact the *JCN* Editorial Assistant, Liz Caloi on 44 (0)1865 476212 or by email: (JCN@wiley.com).

5.4 Blinded Review

All manuscripts submitted to *JCN* will be reviewed by at least two experts in the field. *JCN* uses double-blinded review. The names of the reviewers will thus not be disclosed to the author submitting a paper and the name(s) of the author(s) will not be disclosed to the reviewers. To allow double-blinded review, please submit (upload) your main manuscript and title page as separate files. Please upload:

- Please ensure that any references to your own work are referenced in the third person, as you would any other paper. This ensures that your work is not easily distinguished from others and helps to maintain anonymity during the peer review process.
- Your manuscript without title page under the file designation 'main document'
- The title page, Acknowledgements and Conflict of Interest Statement where applicable, should be uploaded under the file designation 'title page'

5.5 E-mail Confirmation of Submission

After submission you will receive an e-mail to confirm receipt of your manuscript with a manuscript number which you must use in all communications regarding your manuscript. If you do not receive the confirmation e-mail after 24 hours, please check your e-mail address carefully in the system. If the e-mail address is correct please contact your IT department. The error may be caused by spam filtering software on your e-mail server. Also, the e-mails should be received if the IT department adds our e-mail server (uranus.scholarone.com) to their whitelist.

5.6 Manuscript Status

You can check [ScholarOne Manuscripts](#) any time to see the status of your manuscript. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

5.7 Submission of Revised Manuscripts

Locate your manuscript under 'Manuscripts with Decisions' and click on 'Submit a Revision' to submit your revised manuscript. Please remember

to delete any old files uploaded when you upload your revised manuscript. Please also remember to upload your manuscript document separate from your title page. We do not accept tracked changes for this journal.

5.8 Accepted Articles

'Accepted Articles' have been accepted for publication and undergone full peer review but have not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process. Accepted Articles are published online a few days after final acceptance, appear in PDF format only (without the accompanying full-text HTML) and are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked. The DOI remains unique to a given article in perpetuity. More information about DOIs can be found online at <http://www.doi.org/faq.html>. Given that Accepted Articles are not considered to be final, please note that changes will be made to an article after Accepted Article online publication, which may lead to differences between this version and the Version of Record.

The Accepted Articles service has been designed to ensure the earliest possible circulation of research papers after acceptance.

Accepted articles will be indexed by PubMed; Therefore the submitting author must carefully check the names and affiliations of all authors provided in the cover page of the manuscript prior to the article being published in Accepted Article format. Subsequently the final copyedited and proofed articles will be published on Early View within a matter of weeks and will supersede the Accepted Article on Wiley Online Library and the link to the article on PubMed will be automatically updated.

6. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

Please note that quotations are included in the overall word count of articles.

Original Articles: should be less than 8,000 words long, double spaced with a wide margin (at least 2cm) on each side of the text. The main text should be structured as follows: Introduction (putting the paper in context - policy, practice or research); Background (literature); Methods (design, data collection and analysis); Results; Discussion; Conclusion;

Relevance to clinical practice. The number of words used, excluding abstract, references, tables and figures, should be specified. Pilot studies are not suitable for publication as original articles. We also ask that authors limit their references to 50 in total and all references must be available in English.

Review Articles: Qualitative and quantitative literature reviews on any area of research relevant to clinical nursing are welcomed. Submissions should not exceed 8,000 words, excluding abstract, tables, figures, and reference list. Quotes are included in the overall word count of the main text. Authors are advised to explain their methodology clearly (e.g., overall approach, literature search strategies, data analysis). The [PRISMA](#) checklist and flow diagram should be used to guide manuscript development. Systematic review methods are evolving and authors are urged to cite supporting references. The main text should be structured as follows: Introduction, Aims, Methods, Results, Discussion, Conclusion, and Relevance to Clinical Practice. We also ask that authors limit their references to 50 in total and all references must be available in English.

Discursive Papers: including position papers and critical reviews of particular bodies of work which do not contain empirical data or use systematic review methods are also welcomed. These should be structured as follows: Aims; Background; Design (stating that it is a position paper or critical review, for example); Method (how the issues were approached); Conclusions, Relevance to clinical practice.

Special Issue Papers: Authors interested in submitting a paper for a forthcoming Special Issue must contact the Editorial Office to discuss and agree submission of the paper with the designated Special Issue Guest Editor before submission to the journal takes place. Upon submission, Authors must indicate that the paper is to be considered for a Special Issue, so that we can track the papers and ensure they go to the correct handling editor for peer-review. Please contact the JOCN editorial office (JCN@wiley.com) with any queries.

Please note *JCN* does not currently publish case reports. These can instead be submitted to [Clinical Case Reports](#).

The **minimum word** count for articles is 3000.

7. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

7.1 Structure

All manuscripts submitted to *JCN* should include a covering letter stating on behalf of all the authors that the work has not been published and is not being considered for publication elsewhere. If the study that is being submitted is similar in any way to another study previously submitted/published or is part of multiple studies on the same topic, a brief sentence explaining how the manuscript differs and that there is no identical material should be stated in the cover letter upon submission.

No identifying details of the authors or their institutions must appear in the manuscript; author details must only appear on the title page and will be entered separately as part of the online submission process.

Title Page: (needed for all manuscript types) must contain both a descriptive and concise title of the paper; names and qualifications of all authors; affiliations and full mailing address, including e-mail addresses, contact telephone number (and Twitter username if you would like this published). The title page must also contain details of the source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs or all of the above.

Structured Abstract: (needed for all manuscript types) should not exceed 300 words and should accurately reflect the content of the paper. The abstract should not include references or abbreviations and should be provided under the headings: Aims and objectives; Background (stating what is already known about this topic); Design; Methods (for both qualitative and quantitative studies state *n*); Results (do not report *p* values, confidence intervals and other statistical parameters); Conclusions (stating what this study adds to the topic); Relevance to clinical practice; Keywords. Please note that you are asked to add your abstract and keywords into a box when submitting your paper, but both abstract and set of keywords should also appear at the beginning of your actual manuscript (main document) file.

Summary box: (needed for all manuscript types) should contain 2-3 bullet points under the heading 'What does this paper contribute to the wider global clinical community?'

Keywords: (needed for all manuscript types) the keywords that need to be entered within your manuscript (up to 10), are words associated with the paper, which will allow it to be easily cited after acceptance. These are different from the keywords chosen from a list during the submission process; these keywords are to assist the Editors in searching for reviewers to review the manuscript.

Headings and Sub Headings: (needed for all manuscript types): please present headings in the manuscript in bold capitals, sub-headings in lower-case and bold, and subsequent headings in italics.

Acknowledgements (needed for all manuscript types): please upload separately as Supplementary File Not For Review.

7.2 Search Engine Optimisation

Many students and researchers looking for information online will use search engines such as Google, Yahoo or similar. By [optimising your article for search engines](#), you will increase the chance of someone finding it. This in turn will make it more likely to be viewed and/or cited in another work.

Please see the [Tips Sheet](#) for optimising the discoverability of your article and promoting it post-publication, and this [Wiley Exchanges blog post](#) for advice on choosing keywords for your article.

7.3 References

APA – American Psychological Association

References should be prepared according to the Publication Manual of the American Psychological Association (6th edition). This means in text citations should follow the author-date method whereby the author's last name and the year of publication for the source should appear in the text, for example, (Jones, 1998). The complete reference list should appear alphabetically by name at the end of the paper.

A sample of the most common entries in reference lists appears below. Please note that a DOI should be provided for all references where available. For more information about APA referencing style, please refer to the APA FAQ. Please note that for journal articles, issue

numbers are not included unless each issue in the volume begins with page one.

Journal article

Example of reference with 2 to 7 authors

Beers, S. R. , & De Bellis, M. D. (2002). Neuropsychological function in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 483–486.
doi:10.1176/appi.ajp.159.3.483

Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Day, B. L., Castellote, J. M., White, S., & Frith, U. (2003). Theories of developmental dyslexia: Insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, 126(4), 841–865.
doi: 10.1093/brain/awg076

Example of reference with more than 7 authors

Rutter, M., Caspi, A., Fergusson, D., Horwood, L. J., Goodman, R., Maughan, B., ... Carroll, J. (2004). Sex differences in developmental reading disability: New findings from 4 epidemiological studies. *Journal of the American Medical Association*, 291(16), 2007–2012. doi: 10.1001/jama.291.16.2007

Book edition

Bradley-Johnson, S. (1994). *Psychoeducational assessment of students who are visually impaired or blind: Infancy through high school* (2nd ed.). Austin, TX: Pro-ed.

The editor and publisher recommend that citation of online published papers and other material should be done via a DOI (digital object identifier), which all reputable online published material should have – see www.doi.org for more information. If an author cites anything which does not have a DOI they run the risk of the cited material not being traceable.

We recommend the use of a tool such as [Reference Manager](#) for reference management and formatting.

The edition (where appropriate) of all books should be identified, e.g. 2nd edn. References stated as being 'in press' must have been accepted for publication and a letter of proof from the relevant journal must accompany the final accepted manuscript. The reference list should be prepared on a separate sheet and be in alphabetical order and chronological order by first authors' surnames.

7.4 Tables, Figures and Figure Legends

Preparation of Electronic Figures for Publication: Although low quality images are adequate for review purposes, print publication requires high quality images to prevent the final product being blurred or fuzzy. Submit EPS (line art) or TIFF (halftone/photographs) files only. MS PowerPoint and Word Graphics are unsuitable for printed pictures. Do not use pixel-oriented programmes. Scans (TIFF only) should have a resolution of at least 300 dpi (halftone) or 600 to 1200 dpi (line drawings) in relation to the reproduction size (see below). Please submit the data for figures in black and white or submit a Colour Work Agreement Form (see Colour Charges below). EPS files should be saved with fonts embedded (and with a TIFF preview if possible).

For scanned images, the scanning resolution (at final image size) should be as follows to ensure good reproduction: line art: >600 dpi; halftones (including gel photographs): >300 dpi; figures containing both halftone and line images: >600 dpi.

Always include a citation in the text for each figure and table. Artwork should be submitted online in electronic form. Detailed information on our digital illustration standards is available on the [Wiley website](#).

Please find [here](#) further details on figure preparation for JOCN.

Permissions: If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publisher.

Colour Charges: It is the policy of *JCN* for authors to pay the full cost for the reproduction of their colour artwork. Therefore, please note that if there is colour artwork in your manuscript when it is accepted for publication, Wiley Blackwell require you to complete and return a

[Colour Work Agreement Form](#) before your paper can be published. Any article received by Wiley Blackwell with colour work will not be published until the form has been returned. Please return all original hard-copy forms to:

The Production Editor
Journal of Clinical Nursing
Journal Content Management
Wiley Blackwell
Wiley Services Singapore Pte Ltd.
1 Fusionopolis Walk
#07-01
Solaris South Tower
Singapore 138628

Note to NIH Grantees: Pursuant to NIH mandate, Wiley Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see [NIH Public Access Mandate](#).

8. AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of a paper for publication, the manuscript will be forwarded to the Production Editor who is responsible for the production of the journal. In accepting your paper, both *JCN* and Wiley Blackwell give no commitment about date of publication. Therefore, while we can inform you of a likely date in the event of an enquiry, we are unable to accommodate individual requests to have papers published at a particular time to coincide with, for example, the requirements of grant awarding bodies or promotion boards.

8.1 Proof Corrections

The corresponding author will receive an e-mail alert containing a link to a website. A working e-mail address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site.

Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the [Adobe website](#). This will

enable the file to be opened, read on screen, and any corrections to be added in. Further instructions will be sent with the proof. Hard copy proofs will be posted if no e-mail address is available; in your absence, please arrange for a colleague to access your e-mail to retrieve the proofs.

8.2 Early View (Publication Prior to Print)

JCN is covered by Wiley Blackwell's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. Early View articles are given a [Digital Object Identifier](#) (DOI), which allows the article to be cited and tracked before allocation to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

The Editor will decide on the time of publication and retain the right to modify the style of a contribution; major changes will be agreed with the author(s) before production of proofs.

8.3 Author Services

Online production tracking is available for your article through Wiley's [Author Services](#). Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript.

For more information on article preparation, submission and services for authors please visit [Wiley Author Services](#).

8.4 Author Material Archive Policy

Please note that unless specifically requested, Blackwell Publishing will dispose of all hardcopy or electronic material submitted two months after publication. If you require the return of any material submitted, please inform the editorial office or production editor as soon as possible.

8.5 Offprints and Extra Copies

A PDF offprint of the online published article will be provided free of charge to the corresponding author, and may be distributed subject to the Publisher's terms and conditions. Additional paper offprints may be ordered online. Please click on the following link, fill in the necessary details and ensure that you type information in all of the required fields:

<http://offprint.cosprinters.com/cos>

If you have queries about offprints please e-mail

offprint@cosprinters.com

9. ONLINEOPEN

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see

http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at:

<https://onlinelibrary.wiley.com/onlineOpenOrder>

Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

10. APPEALS

Any appeals about a paper should be filed within 28 days of notification of the decision. The appeal should be in the form of a letter addressed and submitted to the *JCN* Editorial Office. The letter should include clear and concise grounds for the appeal, including specific points of concern. The appeal will then be assessed by the *JCN* management team, led by the Editorial Office, and informed by the subsequent editorial communications.

You will be informed of the outcome of the appeal in writing, normally within 28 days. The decision will be final.