

# **Sammenhenger mellom egenrapporterte mageplager, sykdomskarakteristika, medikasjon og mestringsevne hos pasienter med revmatoid artritt.**



**Cathrine Persson**

**Stud.med.  
Universitetet i Oslo.  
7.mars 2008**

Veileder: Professor dr. med. Tore Kristian Kvien  
Universitetet i Oslo  
Avdelingssjef revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet sykehus

# Abstract

**Objective** To identify relationships between different variables associated with patient reported level of abdominal discomfort measured by visual analogue scale(VAS).

**Methods** All patients in the Oslo Rheumatoid Arthritis Registry(ORAR) (n=1793, 78,5% females) were asked to complete a comprehensive set of questionnaires (response rate 58,1%, 78,1% females, mean age(SD) 61,7(15,0) years and mean disease duration(SD) 14,1(10,9) years. Study variables included demographic variables, medication, VAS-scales (e.g. fatigue, abdominal discomfort and global disease activity), HAQ, MHAQ, Aims2, SF-36, SF-6d, quality of life measures and self-efficacy scales.

**Results** Mean(SD) score for abdominal pain VAS was 21,7(25,3). NSAIDs and coxibs were used by respectively 27,6% and 28,8% at present, 76,6% and 37,8% previously. The abdominal discomfort score were highly significantly ( $p<0,001$ ) correlated to global disease activity ( $r=0,38$ ), fatigue ( $r=0,38$ ), general pain ( $r=0,35$ ), Aims2 affect ( $r=0,34$ ) as well as several other health measures (e.g. HAQ, MHAQ and Aims2 ( $r\approx 0,3$ )). Multivariate logistic regression analysis revealed a significant relationship between presence of abdominal discomfort and NSAIDs(OR 2,06, SD1,42-2,99,  $p<0,001$ ), coxibs (OR 1,83 SD 1,27-2,62,  $p=0,001$ ), Aims2 affect (OR 1,23 SD1,11-1,37,  $p<0,001$ ), global disease activity (OR 1,02, 1,01-1,02,  $p=0,001$ ) and HAQ (OR 1,38 SD1,02-1,86,  $p=0,038$ ) but no relationship with age or gender. Linear regression analysis confirmed these findings for aims2-affect, global disease activity, age and gender in addition to fatigue.

**Conclusion.** Our results indicate that perception of other symptoms is associated with perceived abdominal discomfort and contribute to the understanding that abdominal discomfort has a multifactorial pathogenesis where traits seem to be one important contributor. The most important predictors for reporting GI-discomfort was global disease activity, Aims2-affect, HAQ and current use of ns aids/coxibs.

# **Anerkjennelse**

En spesielt stor takk rettes til dr Till Uhlig for uunnværlig hjelp med regresjonsanalysene og presentasjon av disse.

Till Uhlig

Seksjonsverlege, dr. med.

Nasjonalt Revmatologisk Rehabiliterings- og kompetansesenter (NRRK), Revmatologisk avdeling,  
Diakonhjemmet sykehus, Oslo.

# Innholdsfortegnelse

<b>Inndeling</b>	<b>Side</b>
• Abstract	2
• Anerkjennelse	3
• Introduksjon	5
• Informasjonsinnhenting	5
• Revmatoid artritt (RA)	5
• Smerter hos RA pasienter	7
• Diagnostikk	8
• Behandlingsmål	9
• Legemidler brukt i behandlingen av RA	9
• Symptommodifiserende medikasjon	10
• Sykdomsmodifiserende medikasjon	13
• Gastrointestinale bivirkninger og komplikasjoner	14
• Målsetting for egne undersøkelser	15
• Pasienter og metoder	15
• Datainnsamling	16
• Analyser	18
• Resultater	19
• Diskusjon	21
• Konklusjon	24
• Referanser	25
• Vedlegg: Tabell medikamenter	30
• Vedlegg: Tabell 1-6, 7a-b, 8-9	31-41

## Introduksjon

Revmatoid artritt er en kronisk inflammatorisk leddsykdom. Den påvirker ikke bare pasienten rent fysisk men også psykisk og en del pasienter opplever at sykdommen blir en dominerende del av hverdagen. Antiinflammatorisk behandling er en viktig del av behandlingen for å lindre smerter og stivhet samt bedre funksjon, men dessverre får mange pasienter bivirkninger av disse medikamentene og da særlig gastrointestinale plager.

Det er de senere årene publisert flere undersøkelser som ser på sammenhengen mellom ulike selvrapporterte plager hos pasienter med revmatoid artritt målt vha ulike måleinstrumenter. Gastrointestinale bivirkninger ved bruk av NSAIDs er godt dokumentert i en rekke studier, også for RA-pasienter, men det er ingen publiserte artikler som spesifikt ser på andre mulige årsaker til mageplager hos denne pasientgruppen.

I denne studentundersøkelsen brukes eksisterende data innsamlet i leddgiktsregisteret i Oslo i 2004 til å undersøke mulig sammenheng mellom selvrapporterte mageplager og medikasjon, demografiske variabler og helsestatus.

### Målsetting for egne undersøkelser:

- 1) Undersøke intensiteten av egenrapporterte magesmerter hos pasienter med RA.
- 2) Undersøke forekomst av selvrapporterte magesår.
- 3) Undersøke hvordan disse variablene er relatert til demografiske variabler, medikamentbruk og helsestatus.

## Informasjonsinnhenting

Relevante artikler ble identifisert via PubMed med søkeordene *rheumatoid arthritis, pain, self efficacy, self management, gastrointestinal, abdominal discomfort, NSAIDs, coxibs og COX-2 selective*. Litteratur ble hentet ut via det medisinske biblioteket, universitetet i Oslo. I tillegg er relevante kapitler fra lærebøker og oppslagsverk benyttet. Referansene er organisert vha Reference Manager og undertegnede har deltatt på kurs organisert av biblioteket samt fått praktisk bistand til problemløsning.

## Revmatoid artritt (RA)

### Etiologi

RA er en kronisk, inflammatorisk, systemisk og autoimmun leddsykdom av ukjent årsak men med en svak genetisk predisposisjon og lett overhyppighet hos røykere (1;2). Den klassifiseres etter American College of Rheumatology's kriterier, (se nedenfor), og som seropositiv hvis IgM revmatoid faktor (RF) er tilstede i serum(1). Seropositiv RA har ofte et mer alvorlig sykdomsforløp med økt morbiditet i forhold til seronegativ.

Det ser ut til å være flere gener som beskytter, likeså flere gener som gjør en mer disponert. Mange RA-pasienter er bærere av den såkalte delte epitopen på HLA-DR4 clusteren (3;4). De senere årene har det kommet økende kunnskap om at røyking kan utløse RA ved å sette i gang spesifikke immunreaksjoner mot citrullinerte proteiner (5;6). Det antydes at genetisk sammensetning kan være av betydning for hvilke immunreaksjoner som trigges av røyking, men mer kunnskap er påkrevet.

Flere assosiasjoner mellom EBV<sup>1</sup>, CMV og B19 og RA er beskrevet i litteraturen (7). Enkelte av EBV's antigener likner enkelte autoantigener, EBV antigener og genetisk materiale er funnet i revmatisk synovium, men sikker årsakssammenheng er ikke dokumentert(7).

---

<sup>1</sup> EBV = Epstein-Barr virus, CMV = Cytomegalovirus, B19 = Parvovirus B19.

## Epidemiologi

Kvinner affiseres 3-4 ganger oftere enn menn (1;8). Årlig insidens ca 25/100 000 med en stigende insidenskurve frem til ca 60 års alder. Prevalens 0,5 % og høyest i den eldste andelen av populasjonen (9). Sykdommen kan debutere i alle aldre.

## Patologi & immunologi

Sentralt står samspillet mellom betennelsesceller, cytokiner og andre signalsubstanser som utvikler smerter og betennesssymptomer. Immunsystemet står sentralt i RA både i initiering, utvikling og opprettholdelse av sykdommen (3). Det er et komplekst samspill mellom B-, T- og antigen presenterende celler (APC) samt en rekke cytokiner, både pro- og antiinflammatoriske. Særlig Th1-cellene som produserer IL-1 og IFN $\gamma$  er oppfattet å stå sentralt. B-cellene kan fungere som APC, som produsent av autoantistoffer (for eksempel IgM RF) og den skiller ut cytokiner. Aktiverte makrofager produserer TNF- $\alpha$  og IL-1 (10). Synovialhinnen i leddene prolifererer og infiltreres av inflammatoriske celler (polymorfonukleære lymfocytter, lymfocytter og plasmaceller)(4). Det som normalt er et tynt overflatelag blir hyperplastisk og fortykket med vaskulær proliferasjon og pannusdannelse kan forekomme. Denne inflammasjonen ødelegger brusk- og beinvev. Inflammert endotelet har økt permeabilitet og resulterer i økt ansamling av leddvæske som kan palperes over leddspaltene (4).

Den økende basalmedisinske kunnskapen som har kommet de senere årene har også vært utgangspunkt for de sykdomsmodifiserende medikamentene (DMARDs) som brukes i stadig økende grad, både alene og i kombinasjon, for å behandle RA, og det er i økende grad vanlig å begynne behandling med DMARDs på et tidligere tidspunkt i sykdomsutviklingen nå enn tidligere (11). Det er evidens som tyder på at RA nå har et gjennomsnittlig mildere forløp enn tidligere. Mye av dette antas å ha sammenheng med økt kunnskap om forebygging og bedre og mer intensiv behandling (12). Antiinflammatorisk symptomlindrende behandling er viktig for pasienten og står sentralt i behandlingen, men den har ingen effekt på selve sykdomsutviklingen.

## Symptomer

Karakteristisk for RA er synovitt, serositt, vaskulitt, og revmatoide noduli (3). Pasienten presenterer typisk med vedvarende symmetrisk polyartritt og synovitt i perifere ledd (håndledd, fingrenes grunn- og midtledd samt tærnes grunnledd), men i praksis kan alle synovialledd kan affiseres. RA er som oftest ledsaget av morgenstivhet, generell sykdomsfølelse og fatigue (3), den kan ha et fluktuerende forløp og periodevis gå i remisjon. Over tid kan progredierende leddeformiteter og -destruksjoner utvikles med betydelige funksjonsproblemer. Dette kan forårsake betydelig morbiditet og mortalitet (1;3). Ekstraartikulært kan flere organer/systemer affiseres.

Leddsymptomer og -smerter skyldes i tidlige stadier hovedsakelig inflammasjon mens de i senere faser også av selve ledd-destruksjonen (1).

Systemisk affeksjon kan medføre vekttap, lavgradig feber, generell sykdomsfølelse og tretthetsfølelse. Ekstraartikulært kan hjerte, lunger, hud og øyne affiseres til dels betydelig og gi alvorlige plager i seg selv. Dette forekommer hovedsaklig hos seropositive pasienter (1;3;4;13;14) med mer alvorlig sykdom. Se oversikt nedenfor.

<b>Systemiske symptomer</b>	Feber, vekttap, tretthet og økt infeksjonstendens.
<b>Muskler og sener</b>	Tendinitt, bursitt, osteoporose og muskelatrofi.
<b>Blod</b>	Anemi v/ kronisk sykdom, trombocytose, eosinofili, lymfadenopati & forstørret milt.
<b>Øye</b>	Episkleritt, skleritt og keratoconjunctivitis sicca (= sekundært Sjögrens syndrom)
<b>Blodkar</b>	Vaskulitt, hudsår og pyoderma gangrenosum.

<b>Hjerte</b>	Hjerteinfarkt, hjertesvikt, perikardvæske, perikarditt, myokarditt, endokarditt og ledningsforsyrrelser.
<b>Lunger</b>	Noduli, plevravæske og fibroserende alveolitt.
<b>Gastrointestinalt</b>	Ofte sekundære problemer, for eksempel i forbindelse med medikamenter, eller inflammasjon.
<b>Nervesystemet</b>	Kompresjonsnevropati og perifer nevropati.
<b>Nyrer</b>	Amyloidose, medikamentskader, spes pga gullpreparater.
<b>Skjelett</b>	Osteoporose. Kan forverres ved bruk av glukokortikoider.

Noduli (hos 20-30%) (13) finnes flere steder i kroppen, typisk ved olecranon, underarmers og henders strekkeside, os sacrum, os ischium (sitteknuten), achillessenen og i bakhodet(14). Revmatiske noduli kan oppstå i lungevevet.

Pasientenes symptomatologi går over et bredt spekter fra velkontrollert sykdom med tilnærmet normal funksjon til invalidiserende leddestruksjon, sterke og kroniske smerter og ekstraartikulære manifestasjoner som fører til store problemer på en rekke områder i dagliglivet og vanskeliggjør normal funksjon både fysisk og psykisk.

Mange pasienter har en overveldende følelse av tretthet som påvirker hverdagen. Den kan i alvorlige tilfeller være til hinder for utførelse av daglige aktiviteter, arbeid etc. og mange sliter med å mestre den (15).

### **Sykdomsbyrde**

RA påfører pasientene en stor sykdomsbyrde som påvirker alle dimensjoner av helse relatert livskvalitet målt ved SF-36 (se senere avsnitt). Dette gjelder begge kjønn og alle aldersgrupper. Fysisk funksjon er i størst grad påvirket, men RA har også sosiale og psykiske konsekvenser (16). Det er velkjent, ikke bare for RA, at det å føle seg ”nyttig”, å kunne bidra med noe og føle at en er en del av et fellesskap er viktig. Som kronisk syk er det mange som faller utenfor for eksempel arbeidslivet eller andre sosiale arenaer. Dette kan føre til økt tap av selvfølelse og egenverd, isolasjon og bidra til å høyne terskelen for å komme tilbake til disse miljøene. NAV (17) innførte i 2007 en reform for å få pasienter raskere tilbake i arbeid og for en RA pasient kan dette for eksempel innebære prioritering ved henvisning til spesialist, fremskynding av operasjon etc. Det kom også krav om at arbeidsgiver og –taker skal møtes på fastsatte tidspunkter i sykdomsforløpet og utarbeide en plan for tilrettelegging av arbeidsplassen så langt det lar seg gjøre. Dette er et eksempel på at økt bevisstgjøring rundt betydningen av å ivareta pasienten på et bredere plan enn rent medisinsk.

### **Komplikasjoner**

Leddeformiteter og destruksjoner, sekundær amyloidose, osteoporose, økt morbiditet og mortalitet (1). Deformerte eller skadede ledd må hos noen erstattes av proteser og osteoporose er både et uttrykk for selve sykdommen samt en bivirkning av enkelte medikamenter<sup>2</sup>. Det er usikkert om RA initierer prosessen med fremskyndet alderdom eller er en del av den, men økt dødelighet blir evident i løpet av de første sykdomsårene og øker med sykdomsvarighet. De fleste “ekstra” dødsfallene er assosiert med infeksjon, hjerte-karsykdom (spesielt koronarsykdom) og lungesykdommer (18). Livsløpet er forkortet med gjennomsnittlig 3-7 år (14). Mortalitet er økt 2,5x og RA i seg selv bidrar med 15-30%. Den økte mortaliteten ser ut til å være hovedsakelig hos de pasientene med mest aktiv leddsykdom (14). Faktorer som korrelerer med tidlig død er bl.a. funksjonstap, sykdomsvarighet eller -alvorlighetsgrad, bruk av glukokortikoider, alder ved sykdomsdebut og lav sosioøkonomisk klasse eller -utdannelse (14).

### **Smerter hos RA-pasienter**

Pasienter med RA har i varierende grad smerter og smertene utgjør en del av hverdagen for svært mange. Initialt er årsaken hovedsaklig inflammasjon i leddene, men etter hvert som leddene destrueres kan dette i seg selv

<sup>2</sup> Se avsnitt om legemiddelbruk, glukokortikoider.

forårsake betydelige smerter. Leddkapselen er rikt innervert av smertefibre og er svært ømtålig for strekk og utvidelse (14). Et inflammert og smertefullt ledd holdes ofte i lett flektert stilling for å øke leddvolumet og begrense strekk av leddkapselen mest mulig.

Smerteopplevelsen påvirkes av flere faktorer, både fysisk og psykisk, og studier har vist at dette er et av de områdene pasientene mest ønsker forbedring på, i en studie hele 2/3. (19). Smerter var det helseområdet som hadde høyest prioritet på ønsket forbedring i alle undergrupper.

Smerteintensitet og følelse av kontroll over sykdommen er assosiert og det er evidens for at jo høyere smertenivå en har jo mer føler en at sykdommen har kontroll over en. En studie (20) antyder at humørsvingninger kan være en viktig variabel i forståelsen av smerteopplevelsen hos individer med RA og dermed kan være et viktig målområde for intervensjon.

En studie fant at angst, men ikke depresjon, var assosiert med smerteutvikling hos RA pasienter (21). En populasjonsstudie støttet hypotesen om at de fleste helserelaterte mål på livskvalitet går over en kontinuerlig skala som begynner med regional ikke-inflammatoriske muskel-skjelett plager/smerter og ender med smerter i en rekke periartikulære områder (22). Studien antyder at pasienter med RA har mer nedsatt funksjonsevne enn pasienter med utbredt smerte selv om begge gruppene hadde liknende smerteintensitet, psykisk stressnivå, søvnproblemer og score på global helse.

Dårlig helsestatus på et område er sterkt assosiert med ønske om forbedring nettopp her (19). I denne studien fant man en høysignifikant forskjell ( $p \leq 0,004$ ) mellom gruppene som rapporterte ønske om smerteforbedring eller ikke i forhold til score på ulike måleinstrumenter for smerter (AIMS2, VAS & SF-36), fatigue (VAS, SF-36), global helsestatus (AIMS2, SF-36 generell helse & patient global), self-efficacy (pain) og % som bruker NSAIDs nå. I andre studier har RA-pasienter rapportert både smerter og funksjonstap som deres største problemer. (19;23).

## **Diagnostikk**

Diagnosen er i prinsippet basert på klinisk undersøkelse (1). I Norge brukes den internasjonale definisjonen på RA der diagnosekravene er opprettet av American College of Rheumatology (3;14). Pasienten må oppfylle minst 4 av 7 diagnostiske krav og det finnes ingen enkelt test eller lab. prøve som alene kan gi diagnosen RA

- 1) **Morgenstivhet:** I og rundt leddene som varer minst 1t før maksimal bedring.
- 2) **Artritt i  $\geq 3$  leddområder samtidig:** Bløtdelshevelse eller væske observert av lege i følgende ledd: Høyre (hø)/ venstre (ve) PIP (proksimale interfalangeal ledd), hø./ve. MCP (metacarpal-falangeal ledd), håndledd, albuer, knær, ankler og MTP (metatarsal-falangeal ledd).
- 3) **Artritt** i minst ett av håndens ledd: Håndledd, MCP eller PIP.
- 4) **Symmetrisk artritt:** samtidig affeksjon av samme ledd på både hø. og ve. side. Bilateral affeksjon av PIP, MCP og MTP må ikke være helt symmetrisk.
- 5) **Revmatoide noduli:** Subkutane noduli over prominente beinstrukturer, ekstensor overflater eller i nærheten av ledd.
- 6) **Serum revmatoid faktor:** IgM revmatoid faktor i serum, (NB! ikke spesifikk for RA).
- 7) **Røntgenforandringer typisk for RA:** Erosjoner eller utvetydig dekalsifisering, lokalisert i eller nærmest de(t) affiserte ledd. Osteoartrose forandringer alene er ikke tilstrekkelig.

Klinisk undersøkelse er viktigst for tidlig diagnose. Leddundersøkelse for hevelse som uttrykk for inflammasjon er essensielt(8).

Punkt 1-4 (over) må ha vært tilstede i minst 6 uker og en lege må ha observert punkt 2-5. Disse diagnostiske kriteriene er ikke absolutte, og særlig for pasienter i et tidlig stadium av sykdommen kan sykdomsbildet være mer uspesifikt (3). For eksempel er røntgenfunn og klassiske deformiteter sjelden tilstede på et tidlig stadium. For synovitt kreves det at andre årsaker er utelukket og at den har vært tilstede i minst 6 uker.



Supplerende undersøkelser kan være til støtte: SR og CRP (ofte men ikke alltid forhøyede); revmatoid faktor (IgM) og anti-CCP (antistoffer mot citrullinerte peptider) finnes hos 60-80%. Pasientene kan ha behandlingsrefraktær anemi i perioder med høy sykdomsaktivitet.

Typiske funn som utvikler seg over tid er de klassiske hånd-deformitetene: Ulnar deviasjon av fingrene, svanehalskonfigurasjon i fingre, knapphullsdeformiteter, ”dropfinger” og triggerfinger. Karpaltunnelsyndrom er ikke uvanlig. Nervekompresjon, f. eks. i albueledd og skulderledd, kan gi muskelatrofi.

Destruktive leddforandringer består av erosjoner og usurer. Før sykdommen har kommet så lang bør adekvat behandling være igangsatt.

## Behandlingsmål (1;14)

- Redusere smerter, inflammasjon og stivhet.
- Beskytte leddstrukturer.
- Opprettholde eller bedre funksjon.
- Kontrollere systemisk affeksjon.

Symptommodifiserende behandling tar sikte på å redusere smerter, stivhet og subjektive symptomer mens sykdomsmodifiserende behandling hindrer sykdomsutvikling, spesielt utvikling av funksjonsproblemer og leddestruksjoner (1). En funksjonsorientert biopsykososial tilnærming til pasientens helseproblemer må ledsage den medikamentelle behandlingen, som regel gjennom et multidisiplinært team (lege, sykepleier, fysioterapeut, ergoterapeut, sosionom, farmasøyt, ortopediingeniør og evt. andre yrkesgrupper ved behov) (1)

RA er en kronisk sykdom som for mange pasienter tar over og kontrollerer store deler av hverdagen. For mange betyr sykdommen for eksempel at yrkesvalg og yrkesaktivitet begrenses/umuliggjøres. Psykososialt opplever mange store problemer, og mange har vanskeligheter med å delta i normale aktiviteter sammen med familie og venner.

## Legemidler brukt i behandlingen av RA

Medikamentell behandling er et viktig aspekt i behandlingen av RA. Ofte brukes medikamenter i kombinasjon for å få en bedre effekt, men det er et problem at mange opplever bivirkninger av ett eller flere medikamenter og andre igjen har liten/ingen/mister effekten over tid. Legemidlene kan grovt deles i gruppene symptomlindrende og sykdomsmodifiserende, hver med sine respektive undergrupper.

Antiinflammatorisk behandling lindrer smerter, minker stivhet og hevelser og gir pasienten en symptomatisk bedre hverdag med bedret funksjon. NSAIDs og til dels koksiber brukes av svært mange pasienter og er en viktig del av behandlingen. Glukokortikoider er de mest potente antiinflammatoriske medikamentene vi har og brukes lavdosert over lang tid av mange RA-pasienter. Rene analgetika kan brukes alene eller som tillegg til annen behandling.

Sykdomsmodifiserende medikamenter, DMARDs, er en samlebetegnelse på flere ulike virkestoffer som på forskjellige måter påvirker selve sykdomsprosessen. Det gis kun en summarisk oversikt over disse medikamentene da det faller utenfor hovedfokus for denne oppgaven.

**For oversikt, se vedlegg ”Tabell medikamenter”** Her er medikamentgrupper brukt i behandlingen av RA inkludert. Før analysene ble utført ble alle NSAIDs og alle koksiber samlet i hver sin gruppe.

## Symptommodifiserende medikamenter

### **Paracetamol**

(24) Paracetamol lindrer smerter og virker febernedsettende via mekanismer dels lignende og dels annerledes enn acetylsalisylsyre (ASA), ikke steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og koksiber (selektive COX-2 hemmere). Den smertelindrende effekten av paracetamol (ca 4t) er i hovedsak kortere enn for de øvrige medikamentene. Optimalt dosert tåles paracetamol godt av de fleste pasienter uansett alder. Bivirkningsbelastningen er mindre for paracetamol enn NSAIDs / koksiber / ASA. Det brukes hovedsakelig som tilleggsbehandling der smerter ikke er tilstrekkelig kontrollert av NSAIDs (1).

- 1) Påvirker blodplateaggregasjonen i liten grad.
- 2) Skader ikke ventrikkelslimhinnen.
- 3) Ved langvarig bruk av høye doser er det en noe økt risiko for kardiovaskulære komplikasjoner. Dette er doseavhengig og noe høyere for røykere.
- 4) Det er en risiko for leverskade ved langvarig bruk i høye doser og ved overdoser.

### **Tradisjonelle NSAIDs og koksiber**

NSAIDs: Ikke steroide antiinflammatoriske medikamenter = ikke selektive COX hemmere(25).  
Koksiber: Cyclooxygenase-2 (COX-2) hemmere = selektive hemmere av COX-2 enzymet.

### **Bivirkninger NSAIDs (tradisjonelle NSAIDs og koksiber) (25)**

Det er gitt advarsel fra legemiddelmyndighetene om bruk av koksiber ved pasienter med atherosklerotisk hjertesykdom eller tidligere hjerneslag. Man skal være varsom ved foreskriving til pasienter med risikofaktorer for hjertesykdom (hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes og røyking) og til pasienter med perifer vaskulær sykdom. Det har imidlertid kommet økende søkelys også mot de tradisjonelle NSAIDs og disse bivirkningene slik at man alltid bør oppveie helsegevinst mot mulig risiko for alvorlige bivirkninger. Her kan pasienten selv bidra ettersom det er symptommodifiserende behandling.

### **Gastrointestinale**

Hemning av prostaglandinproduksjon i magesekkslimhinnen gjør at man mister den beskyttende effekten på denne, i hovedsak pga hemning av COX-1. Med forstyrret balanse mellom beskyttende og skadelige faktorer får pasienten økt risiko for dyspepsi, magesår, gastrointestinale blødninger og gastroduodenale perforasjoner.

Det er en godt dokumentert doseavhengig sammenheng mellom bruk av NSAIDs, gastrointestinalt ubehag og utvikling av ulcus med eller uten komplikasjoner (25-27). Hyppigst og klinisk viktigst er forandringene i ventrikkel-/duodenalslimhinne, men symptomene kan stamme fra hele gastrointestinaltraktus (øsofagus til kolon/rektum). Idet sammenhengen er klart doseavhengig bør man alltid tilstrebe lavest mulig effektive dose og gjerne behandle intermitterende der det er mulig.

Symptomatisk gastrointestinalt ubehag kan deles inn i dimensjoner: Symptomer, endoskopiske sår, magesårskomplikasjoner og alvorlige magesårskomplikasjoner. Symptomer har ikke nødvendigvis noen sammenheng med grad av slimhinneforandring sett endoskopisk (25). I tillegg har 20-40% placeboreaksjoner som kan vise seg som GI-ubehag (28).

### **Hjerte- karsykdommer**

Det er en moderat forhøyet risiko for trombotiske vaskulære hendelser både for tradisjonelle NSAIDs (høydose ibuprofen og diklofenak, ikke naproxen) og koksiber vist bl.a. ved flere metaanalyser (29;30). Dette kan forklares

vha basale mekanismer, se avsnitt over. Et har kommet sterke advarsler mot bruk av denne typen medikasjon hos pasienter med risiko for hjerte-karsykdommer, se over.

Hemmet blodplateaggregasjon ved tradisjonelle NSAIDs kan gi økt blødningstendens og de er derved for eksempel kontraindisert hos pasienter som tar marevan. Denne effekten utnyttes klinisk ved lavdose acetylsalisylsyre (ASA) som gis til pasienter etter gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag.

### **Nyre**

Pasienter som allerede har avansert nyresvikt kan få ytterligere redusert nyrefunksjon med nedsatt gjennomblødning og natriumretensjon (derav økt væskevolum og forhøyet BT) (25) ved bruk av NSAIDs.

### **Andre**

Bronkokonstriksjon, cerebrale bivirkninger, samt enkelte sjeldne bivirkninger som for eksempel Steven-Johnsons syndrom.

### **Risikofaktorer for NSAID-utløste ulcus**

Høy alder (lineær sammenheng), tidligere ulcus, samtidig bruk av kortikosteroider, høydose NSAID og/eller kombinasjon av flere NSAIDs samtidig, samtidig bruk av antikoagulantia og alvorlig systemisk sykdom (31).

### **COX-enzymenes funksjon og virkningsmekanismer**

COX er et enzym som omdanner arakidonsyre til prostaglandin (PG) (10). Prostaglandin omdannes så videre til flere andre metabolitter som er aktive i bl.a. inflammasjon og homeostase. Prostasyklin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) dannes i endotel. PGI<sub>2</sub> er en vært potent vasodilatator som også hemmer plateaggregering. Tromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) dannes i trombocytter. TXA<sub>2</sub> er svært potent vasokonstriktor som også fremmer plateaggregering. Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) finnes mer utbredt i kroppen. PGE<sub>2</sub> beskytter mageslimhinnen (32), gir vasodilatasjon, kan forårsake ødem og forsterker smertesensitivitet til en rekke andre stimuli. Den virker sammen med cytokiner og gir feber (10).

COX finnes i to former, COX-1 og COX-2 (25). COX-1 finnes i spesielt høye konsentrasjoner i blodplater og frisk mage-tarm slimhinne (33), for øvrig er COX-1 konstitutivt tilstede i mange celler og vev. COX-2 induseres av inflammasjon i tillegg til å være konstitutivt uttrykt i blant annet nyre og vaskulært endotel (25).

NSAIDs er en gruppe symptommodifiserende medikamenter som blokkerer enzymet cyclooxygenase, COX, og derved hemmer prostaglandinsyntesen (25). De tradisjonelle NSAIDs hemmer både COX-1 og COX-2 mens de nye koksibene er selektive hemmere av COX-2, om enn i noe varierende grad. Pga. sin raskt innsettende effekt og effektive reduksjon av hevelse, smerter og stivhet er dette vanlig brukt medikamentgruppe i behandlingen av RA. Pasientene får også bedret sin mulighet til å trene/bedrive fysisk aktivitet, noe som er viktig både for det fysiske og psykiske velværet!

Hemning av konstitutivt uttrykt COX-1 vil kunne forårsake økt blødningstendens, økt risiko for magesår/gastrointestinale blødninger/gastroduodenale perforasjoner. COX-1 induert platehemning utnyttes til å forebygge tromboembolisk sykdom (lavdose ASA, eneste NSAID med irreversibel platehemning) (25). Noen studier har vist at hemning av COX i sentralnervesystemet kan bidra til smertelindring (32). Det er en noe varierende grad hemning av COX-1 og COX-2 mellom de ulike tradisjonelle NSAIDs(25;32), naproxen hemmer COX-1 i stor grad, diklofenak i liten.

Koksibene hemmer ikke COX-1 i terapeutiske doser (25). Koksiber har en protrombotisk effekt, sannsynligvis fordi de hemmer COX-2 mediert dannelse av PGI<sub>2</sub> mer enn COX-1 mediert dannelse av TXA<sub>2</sub>. Dette vil i så fall være en klasseeffekt for koksibene.

Det har vært rettet et økende søkelys mot tradisjonelle NSAIDs den senere tid i forbindelse med mulige kardiovaskulære bivirkninger. Metaanalyser og nyere farmakoepidemiologiske undersøkelser har vist at også tradisjonelle NSAIDs er assosiert med en økt forekomst av trombotiske kardiovaskulære hendelser(25;30).

Disse medikamentene påvirker ikke sykdomsprogresjon og er et supplement til sykdomsmodifiserende medikamentbehandling, DMARDs

### ***Koksiber; lansering og tilbaketrekking.***

De første koksibene ble lansert i 2000. På bakgrunn av ovennevnte virkningsmekanismer var det store forventninger og forhåpninger om at disse medikamentene skulle gi samme gode antiinflammatoriske effekt som tradisjonelle NSAIDs men ikke gi de potensielt farlige GI-bivirkningene eller hemning av blodplateaggregering.

Store studier med celecoxib (CLASS, (34)), rofecoxib (VIGOR, (35)) og lumiracoxib (TARGET(36)) viste nettopp dette og snart var de nye COX-2 hemmerne i bruk hos pasienter med kroniske inflammatoriske sykdommer som RA. Forventningene om reduserte GI komplikasjoner ble også bekreftet da man for celecoxib kunne vise at pasienter hadde færre endoskopisk detekterte ulcus og erosjoner (37) og rofecoxib færre magesårskomplikasjoner enn naproxen (38) som førte til nedsatt behov for samtidig bruk av gastroprotektiv medikasjon. Også for celecoxib(39) og etoricoxib (40) kom slike bekreftende studiefunn der koksibene hadde færre GI-bivirkninger enn tradisjonelle NSAIDs. En systematisk oversikt over celecoxib (41) viste at celecoxib var like egnet til symptomlindring ved RA som tradisjonelle NSAIDs, og hadde en signifikant bedre bivirkningsprofil med tanke på GI sikkerhet og tolerabilitet. For etoricoxib fant man signifikant færre øvre GI kliniske hendelser enn med diklofenak for ukompliserte hendelser(42). Valdecoxib gir færre dyspepsiplager enn uspesifikke NSAIDs (43) og signifikant færre endoskopisk observerte ulcus enn ibuprofen og diklofenak(44). Koksiber kan og gi ulcus komplikasjoner men i mindre grad enn tradisjonelle NSAIDs. Protonpumpe hemmere er assosiert med redusert risiko for NSAID-relaterte ulcus komplikasjoner (45). Totalt sett har pasienter som tar koksiber også hadde en svakt økt risiko for gastrointestinale hendelser (32), noe som nylig ble vist i utvidete analyser av APPROVe studien (46).

Aterosklerose er en inflammatorisk prosess og koksiber kan ha en anti-atherogen (se over, "COX-enzymenes virkningsmåte og funksjoner"). Hemmet prostasyklin produksjon (virker vasodilatatorisk og antiaggregatorisk) gjør at man får en økt protrombotisk aktivitet og dermed økt risiko for trombotisk hjerte -kar sykdom. Denne platehemningen brukes terapeutisk for eksempel etter hjerteinfarkt da pasienten foreskrives lavdose ASA (acetylsalisylsyre). I to store studier med hhv rofecoxib (47), APPROVe) og celecoxib (48), APC) var hensikten å undersøke en mulig protektiv effekt mot polypøse adenocarcinomer i colon. I APPROVe fant man etter 18 mnd kontinuerlig behandling en økt risiko for arterielle trombotiske hendelser og ikke-dødelige hjerteinfarkt i gruppen som fikk rofecoxib. Både APPROVe og APC ble stanset og som en direkte følge ble rofecoxib trukket fra markedet i september 2004. Celecoxib er fremdeles på markedet men siden den gang fått endret preparatomtalen og det anbefales nå å utøve stor forsiktighet ved bruk (se under "Bivirkninger NSAIDs"). Det er en ble funnet en økt insidens av kardiovaskulære hendelser etter koronar bypass operasjon ved bruk av parecoxib og valdecoxib sammenliknet med placebo (49). Senere har også valdecoxib blitt trukket fra markedet.

I etterkant er det reist sterk kritikk av at ikke alle data ble inkludert i publikasjonen av CLASS og VIGOR (50;51). Det viste seg at i VIGOR var det signifikant flere som hadde trukket seg pga bivirkninger (hypertensjon, ødem, hepatotokisitet, hjertesvikt, eller patologiske lab. Funn). Studieresultatene ble feilaktig tolket dit hen at naproxen gav en kardioprotektiv effekt, og at dette var årsaken til at flere i rofecoxib gruppen utviklet trombotisk sykdom. Det er senere blitt kjent at COX-2 hemmerne øker risikoen for nettopp denne komplikasjonen og en metaanalyse bekreftet i 2006 en moderat forhøyet risiko for vaskulære hendelser(30). Andre metaanalyser har indikert at rofecoxib burde vært trukket fra markedet tidligere (52)og en økt risiko for hjerteinfarkt for alle koksiber inkludert en forskjell mellom forskjellige tradisjonelle NSAIDs (53).

***Konsensus om klinisk bruk av COX-hemmere i Norge. Ekspertmøte i regi av statens legemiddelverk og institutt for farmakoterapi, universitetet i Oslo, juni 2005 (33)***

- Koksiber har antiinflammatorisk, analgetisk og symptomatisk effekt men sannsynligvis ingen sykdomsmodifiserende effekt. Effektene anses som likeverdige for de ulike COX hemmerne. Ved å redusere smerte og stivhet bedres funksjonsnivået ved bl.a. RA.
- Noen selektive COX-2 hemmere gir lavere hyppighet av gastrointestinale (GI) bivirkninger enn uselektive COX-hemmere. Denne fordelene kan veies opp av økt forekomst av kardiovaskulære bivirkninger som generelt er av en mer alvorlig og irreversibel karakter.
- Lavest effektive dose i kortest mulig tid anbefales for alle COX-hemmere.
- Nytt-risiko-vurdering bør gjøres i samråd med pasient, spes der komorbiditet og/eller spesielle risikofaktorer er tilstede. Dokumenteres i journal.
- Det er behov for mer data om effekt og sikkerhet for COX hemmere generelt, ”føre-var” prinsippet bør råde.

### **Antiinflammatorisk behandling ved RA, Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2007 (25).**

- Det er små forskjeller mellom ulike NSAIDs (analgetisk og antiinflammatorisk effekt). Pasienter kan respondere noe forskjellig og det kan være aktuelt å prøve seg frem ved dårlig effekt av et medikament.
- Alvorlige GI bivirkninger er sannsynligvis pga hemmet COX-1. Koksiber gir derfor mindre risiko for disse enn tradisjonelle NSAIDs. Det er imidlertid en økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger, se første avsnitt nedenfor ”Bivirkninger NSAIDs”.
- Koksiber skal ikke gis til pasienter med aterosklerotisk sykdom eller tidligere hjerneslag.
- Hos hypertonikere skal en generelt være varsom med bruk av NSAIDs og koksiber.
- Koksiber bør foretrekkes hos pasienter hvor man vil unngå COX-1 hemning (økt risiko for GI komplikasjoner, blødningssykdommer).
- Ved kroniske revmatiske sykdommer/smertetilstander anbefales, i lys av risiko for kardiovaskulære bivirkninger, vanligvis et seponeringsforsøk for å bekrefte at medikamentet har en symptommodifiserende effekt (smerte, stivhet, funksjon, bevegelsesevne).

### **Glukokortikoider**

Dette er de mest potente antiinflammatoriske medikamentene vi har (54). Brukt kun i antiinflammatorisk øyemed trenger man lavere doser enn ved for eksempel immunsuppresjon. Vanlig peroral døgndose ved RA er 5-10 mg prednisolon, men i perioder med økt sykdomsaktivitet kan denne dosen økes betraktelig. Ved behov kan glukokortikoid gis intravenøst, settes intraartikulært og/eller periartikulært. Det er bevist at glukokortikoider i lave doser kan bremse radiologisk sykdomsprogresjon. Grunnen til den effektive antiinflammatoriske effekten er at antallet sirkulerende immunceller nedsettes og flere av funksjonene hemmes, deriblant cytokinfrigjøring. Cytokiner er spiller en sentral rolle i immunforsvaret og ved aktivering av inflammatoriske celler (10). T-lymfocytter og makrofager er spesielt ”utsatte” for glukokortikoidenes virkning, to svært viktige aktører ved RA (ref avsnitt over: revmatoid artritt).

Generelt kan denne medikamentgruppen gi en rekke ulike bivirkninger, noen alvorlige spes ved høy dosering. De fleste bivirkningene er doseavhengige og risikoen øker med behandlingstiden. I høye doser kan disse gi en noe forhøyet risiko for ulcus utvikling. Samtidig kan symptomene maskeres pga den generelle betennelsesdempende og dels smertelindrende effekten. (54) Ved samtidig bruk av tradisjonelle NSAIDs og glukokortikoider må forsiktighet utøves pga økt risiko for magesår. Det bør tilstrebes å bruke lavest mulig effektive dose for på sikt å utvikle færrest mulig bivirkninger, men i perioder med økt sykdomsaktivitet skal dosen justeres til pasientens behov.

Pasientene skal overvåkes med tanke på utvikling av osteoporose og man bør ha lav terskel for å iverksette forebyggende behandling.

## **Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler inkludert TNF- $\alpha$ hemmere**

(1;12;55-57) Denne medikamentgruppen består av en rekke ulike medikamentgrupper som har til felles at de påvirker selve sykdomsutviklingen men de har ulike angrepspunkter. Metotrexat utgjør basisbehandlingen. I tillegg til dette er det vanlig å bruke NSAIDs og/eller rene analgetika og/eller glukokortikoider. Det har i økende grad blitt vanlig å bruke DMARDs i kombinasjon da dette gir en synergistisk effekt. Langt på vei de fleste har metotrexat som en del av denne kombinasjonsbehandlingen.

Mange pasienter har svært god effekt av DMARDs. En del opplever initialt en god effekt men siden at denne taper seg over tid. Enkelte har marginal effekt også initialt. Det er derfor viktig at behandlingen initieres og følges opp av spesialist.

## **Gastrointestinale bivirkninger og komplikasjoner**

(26;27) Gastrointestinale bivirkninger av medikamenter er vanlig ved bruk av for eksempel NSAIDs og i noen grad glukokortikoider. Det kan imidlertid være vanskelig å feste en bivirkning til et bestemt legemiddel da opptil 20-40% av pasienter i studier oppgir placeboreaksjoner der gastrointestinalt ubehag er ett av symptomene (28).

### **Ulcussykdom**

Ulcus skyldes en ubalanse mellom mengde magesyre/pepsin og hvor mye ventrikkelslimhinnen tåler. Det kan forårsake et symptomgivende og tilbakevendende men godartet slimhinesår (ventrikkel eller duodenum). Ca 1/3 er asymptomatiske og ca 5% maligne. Ubehandlet kan alvorlige gastrointestinale komplikasjoner som blødning og perforasjon oppstå (58). NSAIDs skader sannsynligvis ventrikkelslimhinnen pga hemmet prostaglandinsyntese (se avsnitt over), slik at den beskyttende effekten forsvinner. Arv, røyking og trolig stress spiller en rolle. Det er en liten og aldersavhengig overdødelighet.

### **Epidemiologi**

Estimert vil 10-15% av befolkningen vil få ulcussykdom ilt livet. Insidensen er imidlertid avtagende, noe som i stor grad skyldes *Helicobacter pylori* eradikasjon og økt forsiktighet ved bruk av NSAIDs (58).

### **Symptomer**

Ofte periodiske og ukarakteristiske smerter i epigastriet som gjør det vanskelig å skille fra andre former for dyspepsi. De kan provoseres av sult og kortvarig lindres etter inntak mat/drikke. Nattsmerter er vanlig, utstråling til rygg kan være tegn på perforasjon. Stenose/sekundære motilitetsforstyrrelser kan forårsake kvalme/brekninger, noen har tidlig metthetsfølelse og reflukssymptomer er vanlig. NSAID-utløste magesår er ofte symptomfattige (58).

### **Endoskopiske sår**

Gastroskopi er primærundersøkelse ved mistenkt ulcus. Lesjoner bør biopseser grunnet mulig bakenforliggende malignitet og tilheling kontrolleres endoskopisk. *Helicobacter pylori* som årsak til ulcus kan diagnostiseres invasivt eller ikke-invasivt (58).

### **Magesårskomplikasjoner perforasjon/blødning**

Ca 10-15% av ubehandlede ulcus vil forårsake blødning og ca 1-2% perforasjon. Dette kan føre til livstruende tilstander og behov for akutt kirurgisk behandling.

### **Risikofaktorer for ulcussykdom og gastrointestinale komplikasjoner**

**Ulcus:** Bruk av NSAIDs (doseavhengig) (25), *Helicobacter pylori* infeksjon, høy alder (lineær sammenheng), tidligere ulcus, samtidig bruk av antikoagulantia og alvorlig systemisk sykdom(25;31). I høye doser kan glukokortikoider gi en noe forhøyet risiko for ulcus utvikling samtidig som symptomene kan maskeres pga den generelle betennelsesdempende og dels smertelindrende effekten (54). Ulcus er assosiert med stress, røyking og arv (58).

**Alvorlige magesårskomplikasjoner (perforasjon, blødning):** Høy alder, tidligere ulcussykdom og samtidig bruk av glukokortikoider (25). Dette er i høyeste grad relevant for pasientgruppen i denne undersøkelsen. RA er en kronisk sykdom som varer livet ut, glukokortikoider er potente hemmere av inflammasjon som er svært vanlig i bruk hos denne pasientgruppen og ettersom RA varer livet ut er det mange gamle pasienter.

### **Behandling/profylakse (58)**

Ved Helikobakter pylori positivt magesår skal infeksjon eradikeres, som oftest med trippelkur (2x antibiotika + protonpumpehemmer) i 7-10 dager.

Ulcus ikke forårsaket av NSAIDs eller Helikobakter pylori behandles med syrehemmer og helst protonpumpehemmer i 4-8 uker. Ved hyppig residiv og mye plager og/eller gjennomgått perforasjon bør pasienten få langtidsbehandling med syresekresjonshemmer.

Ved ulcus pga NSAIDs anbefales disse straks seponeres. Syresekresjonshemmer kan gis i tillegg ved behov.

Kirurgisk intervensjon er sjelden nødvendig, med mindre blødninger ikke lar seg kontrollere endoskopisk/radiologisk eller det oppstår perforasjon.

Pasienter med aktivt magesår eller aktiv GI blødning skal ikke foreskrives NSAIDs, og de som tidligere har hatt aktivt magesår eller alvorlig dyspepsi må vurderes særskilt og følges med jevnlig kontroll. Sistnevnte gruppe bør få profylaktisk behandling mot ulcussykdom samtidig som et NSAID foreskrives dersom dette er påtrengende nødvendig. Man bør ikke bruke flere NSAIDs samtidig. NSAIDs og koksiber er kontraindisert i bruk sammen med warfarin, mye brukt for eksempel hos eldre med atrieflimmer. Ved samtidig RA må man finne alternative antiinflammatoriske midler.

### **Non-ulcer dyspepsi (NUD) / funksjonell dyspepsi**

Dette er to til tre ganger vanligere enn ulcussykdom og er en kronisk eller tilbakevendende tilstand med magesårslignende plager fra øvre gastrointestinaltraktus der ingen rimelig årsak kan påvises ved relevante undersøkelser. Hyppigst er det forårsaket av ulike former for stress, men kan og være oversett ulcussykdom, refluks eller sykdom i et naboorgan. Pasienten har typisk smerter/ubehag i øvre abdomen eller kan fremvise et mer magesårslignende symptombilde. De fleste slår seg til ro med at intet alvorlig er funnet og for mange kan livsstilintervensjoner (stress, røyk, kaffe, alkohol, måltidsvaner etc.) forbedre situasjonen.

Eldre har økt risiko for bivirkninger av en rekke medikamenter, deriblant NSAIDs. For mange kan paracetamol være et aktuelt alternativ til langvarig bruk av NSAIDs, obs leverfunksjon. Det er økt risiko for ulcussykdom hos eldre og spesielt de som bruker NSAIDs regelmessig, men det er dokumentert forebyggende effekt mot NSAID induserte mage- og duodenalsår for misoprostol (59). Magesår hos eldre har i tillegg økt risiko for komplikasjoner. (60). Eldre har oftere magesår i magesekken, yngre i duodenum.

## **Målsetting for egne undersøkelser**

- 1) Undersøke intensiteten av egenrapporterte magesmerter hos pasienter med RA.
- 2) Undersøke forekomst av selvrappporterte magesår.
- 3) Undersøke hvordan disse variablene er relatert til demografiske variabler, medikamentbruk og helsestatus.

## **Pasienter og metoder**

### **Leddgiktsregisteret i Oslo.**

Diakonhjemmet sykehus i Oslo har behandlingsansvar for leddgiktspasienter lokalt i Oslo og regionalt for Helse Sør-Øst (Agder, Telemark, Buskerud, Oslo, Akershus, Østfold, Hedmark og Oppland fylker) innen revmatologi og

revmakirurgi. Nasjonalt Revmatologisk Rehabiliterings- og Kompetansesenter (NRRK) er en del av revmatologisk avdeling.

I 1994 (61) ble det opprettet et register over pasienter med RA i Oslo, RA-reg. Inklusjonskriteriene var diagnosen RA og folkeregistrert adresse i Oslo. Pasienter med juvenil RA (JRA) ble ekskludert. Ved opprettelsen av RA-reg ble pasientlistene fra sykehusene som behandlet pasienter med revmatiske sykdommer i Oslo koordinert slik at alle aktuelle pasienter ble inkludert. Man forventet at flesteparten av de med RA i Oslo hadde vært til behandling ved ett av disse sykehusene slik at registeret ville være tilnærmet komplett. For å undersøke dette gjorde man en populasjonsundersøkelse blant 10 000 tilfeldig utvalgte Osloborgere mellom 20 og 79 år (62). Ut fra de 158 pasientene som beskrev plager forenlig med inflammatorisk leddsykdom var 30 allerede inkludert i leddgiktsregisteret. De resterende 128 ble undersøkt klinisk og 5 fikk diagnosen RA. Registeret ble estimert til å være 85% komplett siden 30 av 35 pasienter med RA var inkludert.

Registeret oppdateres årlig med nydiagnostiserte og avdøde pasienter samt etter migrasjon til/fra Oslo. Det har vært sendt ut omfattende spørreskjemaer til alle pasienter i leddgiktsregisteret fire ganger (1994, 1996, 2001 og 2004). Det er data fra 2004 som danner grunnlaget for de statistiske analysene i denne oppgaven. (12).

I 2004 inneholdt registeret 1793 pasienter, hvorav 78,5% kvinner, gjennomsnittsalder 63.6 år (SD 16.1 år).

## **Datainnsamling**

### **RA-reg spørreskjema 2004**

Et omfattende spørreskjema ble sendt til alle pasienter inkludert i leddgiktsregisteret i 2004 (55;57).

I tillegg til demografiske opplysninger spørres det inngående om medikamentbruk, magesymptomer og plager, komorbiditet, bruk av helse-/andre hjelpetjenester, hvordan sykdommen påvirker deres liv, hvordan de føler de kan kontrollere/mestre/påvirke/bli kontrollert av sykdommen og ønskede forbedringspunkt. Psykososiale aspekter belyses og en rekke standardiserte spørreskjemaer er inkorporert i undersøkelsen (HAQ, MHAQ, SF-36, AIMS2, QOL, TAS-20). VAS skalaer brukes til vurdering av egen helsetilstand, smerter, fatigue og mageplager.

### **Medikamenter**

Alle aktuelle medikamenter brukt i behandlingen av RA oppgis alfabetisk i lister for hhv bruker nå og har brukt tidligere (12;55;62). Ved analyse er medikamentene i hver gruppe slått sammen til en variabel (NSAIDs, koksiber, DMARDs etc.). Medikamentgruppene er så analysert mot ulike variablene slik at man hele tiden ser på en gruppeeffekt. Se ”tabell medikamenter”.

### **VAS skalaer**

Pasienten setter et merke på en skala fra 0-100 (0 = ingen symptomer/plager, 100 = verst tenkelige). Disse er velegnede til å illustrere pasientenes subjektive oppfattelse av hvor plaget de er. VAS skalaer er godt korrelert seg imellom (VAS- funksjon /generell tretthet/-smerte) (55;63).

En kilde til bias med denne typen spørsmål er interindividuell variasjon, det kan variere til dels betydelig hvordan pasient mestrer/oppfatter sin situasjon og man kan derfor ikke sammenlikne pasient mot pasient. For å følge en pasient over tid kan imidlertid dette være et nyttig verktøy til å se på for eksempel symptomutvikling. Som gruppe gir gjennomsnittet et mål på pasientgruppens subjektive symptomer/plager og det er dette som er brukt i analysene i denne oppgaven.

Det er analysert på fem ”VAS spørsmål” i RA-reg spørreskjema 2004: Leddsmerter, tretthetsfølelse, leddgiktsykdommens aktivitet, generelle smerter i kroppen, og magesmerter/ubehag, alle siste uke.



### **HAQ – Health Assessment Questionnaire (55;64)**

Dette er et omfattende spørreskjema som opprinnelig inneholdt 5 dimensjoner ("Disability, Dollars, Discomfort, Doctor (iatrogenic) og Death"). Spørsmål om 20 daglige aktiviteter er inndelt i 8 kategorier. Hver av disse scores fra 0 (intet problem) til 3 (umulig å gjennomføre). Den høyeste scoren i hver gruppe danner utgangspunkt for å regne ut gjennomsnitt (total) HAQ, range 0-3, kontinuerlig variabel. Det ble laget i 1980 og har siden vært utgangspunkt for flere andre spørreskjemaer, for eksempel MHAQ, se nedenfor.

Justert HAQ kalkuleres ved at man tildeles en minimumscore på 2 dersom man trenger hjelp enten av hjelpemiddel eller en annen person til å utføre enkelte oppgaver. Denne vil da nødvendigvis få et høyere gjennomsnitt enn ikke-justert HAQ (64).

Jo høyere score jo flere problemer / vanskeligheter har man.

### **MHAQ – Modified HAQ (12;55;64)**

Her har man valgt ett spørsmål fra hver av de 8 kategoriene i HAQ. Total MHAQ er gjennomsnittet av disse 8, range 1-4 der 4 er dårligst helse/flest problemer eller vanskeligheter. Dette raskt og enkelt å bruke i klinisk praksis, men pasientene scorer gjennomsnittlig lavere enn på HAQ (64).

### **SF-36 physical functioning - short form 36 health questionnaire (55)**

Dette er et mye brukt generisk (ikke sykdomsspesifikt) spørreskjema. Det kan dermed brukes til å sammenlikne sykdomsbyrden av forskjellige sykdommer. En rekke av variablene i SF-36 korrelerer med sykdomsspesifikke mål ved RA noe som gjør dette til et egnet måleverktøy her.

Det består av 36 spørsmål rundt hvordan pasienten selv ser på sin egen helsestatus inndelt i 8 dimensjoner (fysisk funksjon, fysiske rollebegrensninger, kroppssmerter, generell helse, vitalitet, sosial fungering, emosjonelle rollebegrensninger, mental helse). Disse omhandler begrensninger i fysiske aktiviteter på grunn av helseproblemer samt rapportert helseendring siste år. Hver kategori scores fra 0-100 der lav score indikerer dårlig helse. SF-36 brukes til å kalkulere SF-6D.

### **SF-6D**

(55) Dette er et relativt nytt generisk, indirekte verdibasert mål på helsestatus. Scoren kalkuleres fra SF-36 og måler ikke pasientens preferanser direkte. Resultatet er en profil som får tildelt en egen "utility value" fra 0 (død) til 1 (perfekt helse). Den er etter hvert mye brukt i forskningsøyemed. Den inneholder 6 dimensjoner (fysisk funksjon, begrensninger, sosial funksjon, smerte, psykisk helse og vitalitet), hver med 4-6 nivåer. En nylig publisert review-artikkel(65) konkluderer med at den ser ut til å ha potensial for bruk hos pasienter med mildere RA men trenger mer evaluering av alle aspekter av hvordan den virker. Den er en metodologisk begrensning at man har usikkerhet rundt kalkulerte "utility values"(66) og det er ønskelig å få bekreftet om denne måten å regne ut scores på er til å stole på.

### **Aims2**

Dette multidimensjonelle, sykdomsspesifikke spørreskjemaet tar for seg informasjon på 12 helseområder (12) (mobilitet, gå og bøye seg, hånd- og fingerfunksjon, armfunksjon, selvhjulpenhet, huslige sysler, sosiale aktiviteter, støtte fra venner og familie, smerter, arbeid, tensjonsnivå og affekt) som samles i 5 dimensjoner: Fysisk, sosial interaksjon, smerte, arbeid og affekt (67).

De 5 dimensjonene scores fra 0-10 der 10 er dårligst helse.

### **Self-Efficacy scales**

Måler pasientens tro på egen evne til mestring eller påvirkning av sykdommen slik at et ønsket resultat kan oppnås. Psykososiale variabler som "self efficacy", er viktige determinanter for behandlingsresultat. Self efficacy er sterkt relatert til pasientens opplevelse av smerteintensitet, affekt, mestring og –effektivitet, også etter justering for viktige demografiske og helsestatusvariabler (68).

De tre områdene smerte, funksjon og symptomer scores fra 10-100 der 10 er lav tro på egen mestringsevne.

# Analysar

Statistical Packages for Social Sciences (SPSS inc, Chicago, IL, USA) versjon 14.0 er brukt til analysene. Undertegnede har vært på SPSS-kurs og fått god veiledning fra professor dr. med. Tore Kvien og dr. med. Till Uhlig.

Datasettet er anonymisert og det er analysert på grupper som helhet, ikke enkeltindivider.

## **Tester**

Deskriptiv statistikk: Frekvens med 95% Konfidensintervall (KI) for kategoriske variabler, for kontinuerlige gjennomsnitt og standardavvik (SD) .

Krystabulering: Assosiasjon mellom to kategoriske variabler. Resultatene presenteres som %, Pearson Chi<sup>2</sup> test gir p-verdi.

Korrelasjonsanalyser: Assosiasjon mellom kontinuerlige variabler. Dette gir både en korrelasjonskoeffisient ( $-1 \leq r \leq 1$ , 0 = ingen korrelasjon,  $\pm 1$  = perfekt korrelasjon) og p-verdi (Pearson correlation). "r" har positivt eller negativt fortegn avhengig av hvilken retning korrelasjonslinjen går.

Independent samples t-test: Sammenlikne kontinuerlige variabler mellom to grupper. Kalkulerer gjennomsnitt av den kontinuerlige variabelen m/ SD i hver av gruppene, p-verdi og 95% konfidensintervall (KI).

Regresjonsanalyser: Brukes til å beregne hvordan variabler påvirker hverandre og å finne ut hvilke(n) variabel(er) som gir et uavhengig bidrag til å forklare utfallsvariabelen. Avhengig av om variablene er kontinuerlige eller kategoriserte gjør man hhv multippel lineær eller logistisk regresjonsanalyse.

Signifikansnivå:  $p \leq 0,05$

Hovedvariabel: VAS score "intensitet av magesmerter siste uke".

## **Modell for lineær regresjonsanalyse:**

- Definerte at alder og kjønn skulle være med i de endelige modellene. Endelig modell skulle i tillegg inneholde signifikante variabler som var uavhengig assosiert med magesmerter (unngå multikollinearitet).
- Avhengig variabel: Intensitet av selvrapperte magesmerter VAS skala.
- Signifikansnivå:  $p \leq 0,05$ . Ekskluderte variabler der  $p > 0,10$ .
- Manglende verdier ble ekskludert listwise, dvs. bare de som hadde svart på alle spørsmålene ble inkludert.
- For å identifisere signifikante variabler ble i første rekke kandidatvariabler inkludert og analysert vha "enter"-metoden under lineær regresjon. Variabler fra forskjellige spørreskjemaer som undersøkte samme dimensjon, f.eks. fysisk funksjon, ble inkludert og erstattet med hverandre for å finne ut hvilken variabel som hadde høyest bidrag til modellen. Deretter ble de relevante variablene analysert vha "stepwise", "forwards" og "backwards" metodene for å teste robustheten i modellen. Variablene som var statistisk signifikante i de enkelte metodene for utvalg av variabler ble inkludert i den endelige modellen.
- Den endelige modellen ble analysert "backwards" for å til slutt sitte igjen med den mest signifikante variabelen. Se tabell 8.

## **Modell for logistisk regresjonsanalyse**

- Definerte at alder og kjønn skulle være med i de endelige modellene. Endelig modell skulle i tillegg inneholde signifikante variabler som var uavhengig assosiert med nåværende mageubehag (unngå multikollinearitet).
- Avhengig variabel: Nå for tiden plaget med gastrointestinalt ubehag eller magesmerter pga medikamenter.

- Signifikansnivå:  $p \leq 0,05$ . Ekskluderte variabler der  $p > 0,10$ .
- Manglende verdier ble ekskludert ”listwise”, dvs. bare de som hadde svart på alle spørsmålene ble inkludert (totalt 921 pasienter).
- Fremgangsmåten for å inkludere signifikante variabler var som ved lineær regresjonsanalyse: først ”enter”metoden (alle variablene) så analysere de samme variablene men gradvis legge til eller fjerne variabler. På denne måten ser vi hvor mye hver enkelt variabel bidrar totalt og hvordan en variabel påvirker de andre.

## Resultater

Resultatene er i hovedsak presentert i tabell 1-9, se vedlegg.

### Demografi

- Leddgiktsregisteret: 1793 pasienter, 78,5% kvinner, gjennomsnittsalder 63,6 (SD 16,1) år (57).
- Responstrate: 1041 av 1793 ( 58,1 %), 78,1% kvinner..
- Gjennomsnittsalder 61,7 (SD 15,0) år. Kvinner 61,4 (SD 15,1) år, menn 62,8 (SD 14,8) år.
- Gjennomsnittlig sykdomsvarighet 14,1 år (SD 10,9år). Kvinner 14,4 år (SD 11,2), menn 12,8 (SD 9,9) år.
- Antall gjennomførte skoleår 12,2 (SD 3,4) år. Kvinner 12,2 (SD 3,3) år, menn 12,6 (SD 3,6) år.

### Bruk av NSAIDs og koksiber

Totalt 52,1 % rapporterte brukt av enten NSAIDs eller koksiber på undersøkelsestidspunktet ( 52,6% av kvinnene, 50,0% av mennene), og 82,4 % rapporterte å ha brukt disse tidligere (83,4% av kvinnene, 78,9% av mennene). Data ikke inkludert.

### Tabell 1: Demografiske variabler sammenliknet med medikamentbruk nå og tidligere

Alder (SD): Gjennomsnittsalderen er 61,7 (15,0) år og lavere i alle grupper som bruker/har brukt NSAIDs/koksiber sammenliknet med ”ikke brukt”, og varierer fra 59,1år til 66,2 år.

Kjønn: 78,1% kvinner. Ingen signifikant forskjell i bruk/ikke bruk av NSAIDs/koksiber for kvinner og menn bortsett fra ”brukt NSAIDs tidligere”,  $p = 0,03$

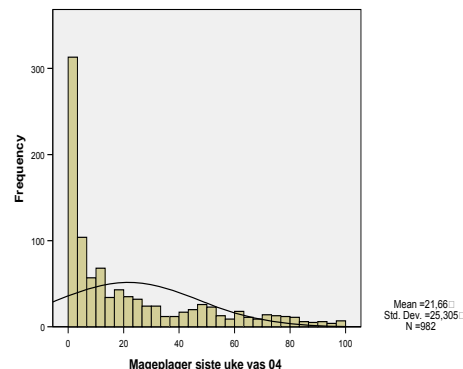
Gjennomsnittlig sykdomsvarighet (SD): 14,1 (10,9) år. Varierer fra 10,8 (10,0) år til 15,5 (10,9) år

Gjennomsnittlig utdanningslengde (SD): Tilnærmet lik innad i gruppene. Varierer fra 11,2 (3,4) år til 12,6 (3,3) år.

### Intensitet av selvrapporterte magesmerter hos menn og kvinner (tabell 2)

Gjennomsnittlig VAS score: 21,7.

13,9% scorer 0 mm og 37,0%  $\leq 5$ mm på VAS skalaen.



## **Tidligere magesårskomplikasjoner og tidligere og nåværende magesmerter /dyspepsi. Antall (%) (tabell 3)**

Totalt har 42 (4,4) har hatt ulcus perforans, 33 (4,1) ulcus med blødning, 77 (9,7) ulcus uten perforans eller blødning, 486 (50,0) har vært plaget og 221 (22,8) er plaget med GI-ubehag nå for tiden.

## **Pasienter med rapporterte magesårskomplikasjoner og dyspepsi hos undergrupper klassifisert ut fra medikamentbruk nå og tidligere (Tabell 4)**

Antall pasienter som svarte på disse spørsmålene varierte fra 790 til 972. Flest svarte på spørsmål om dyspepsi/mageplager nå (972) eller tidligere (970).

Det er signifikante sammenhenger mellom nåværende dyspepsi/mageplager og pågående bruk av NSAIDs/koksiber, og for tidligere dyspepsi/mageplager og forhenværende bruk av NSAIDs/koksiber. Bruk av koksiber nå eller tidligere er signifikant assosiert med dyspepsi/mageplager både nå og tidligere

## **Demografiske variabler og helsestatus hos undergrupper klassifisert ut fra medikamentbruk nå og tidligere (tabell 5).**

Alder: For alle gruppene er de som bruker/har brukt yngre enn de som ikke bruker/har brukt.

Sykdomsvarighet (SD): Varierer fra 10,8 (10,0) år til 15,2 (10,9) år.

Intensitet av magesmerter VAS (SD): Varierer fra 19,0 (23,8) til 26,0 (27,1).

Intensitet av leddsmerter, generelle smerter og global sykdomsaktivitet: For bruk av NSAIDs/koksiber nå er gjennomsnittscoren høyere for de som bruker enn ikke bruker et av medikamentene. Det samme finner vi for bruk av NSAIDs/koksiber tidligere men forskjellene er mest uttalte for koksiber.

SF-36 variabler, SF-6d, Aims2 variabler, HAQ og MHAQ: Gjennomgående har de som bruker/har brukt NSAIDs/koksiber økte plager i forhold til de som ikke bruker/har brukt, med enkelte unntak. Det er flest signifikante forskjeller for bruk av koksiber nå og tidligere.

## **Sammenheng mellom rapporterte magesmerter (VAS) og demografiske og helsevariabler (tabell 6)**

Det er ingen korrelasjon mellom magesmerter og demografiske variabler.

Mellom alle kontinuerlige helsestatusvariabler og magesmerter er et en lav-middels korrelasjon,  $r \approx 0,3$  ( $r = 0,20-0,38$ ). De høyeste korrelasjonene er for generelle smerter VAS ( $r=0,38$ ), fatigue VAS ( $r=0,38$ ), generelle smerter VAS ( $r= 0,35$ ) og Aims2 affekt ( $r=0,34$ ). Smerte målt ved ulike metoder korrelert mot hverandre viser høygradige sammenhenger, f.eks. leddsmerter VAS mot global sykdomsaktivitet VAS ( $r=0,859$ ) og generelle smerter VAS mot leddsmerter VAS( $r=0,690$ ) (data ikke inkludert).

## **Demografiske og helsestatusvariabler sammenliknet med magesårskomplikasjoner (tabell 7a) og dyspepsi/mageplager (tabell 7b).**

De som har hatt magesårskomplikasjoner er ut fra våre analyser eldre, har gjennomsnittlig lengre sykdomsvarighet og økt rapportering av selvrapporterte leddsmerter, generell tretthet/sykdomsaktivitet/smerter enn de som ikke har hatt dette. De scorer i tillegg gjennomgående dårligere på HAQ, MHAQ, SF-36, AIMS2 og self-efficacy.

For alle helsestatus variabler rapporterer pasientene med dyspepsi/mageplager nå eller tidligere gjennomgående en dårligere helsestatus. Det er en sterk signifikant sammenheng mellom demografiske variabler og dyspepsi/mageplager nå. For dyspepsi/magesmerter tidligere er det høysignifikant sammenheng med sykdomsvarighet.

## Regresjonsanalyser (tabell 8 og 9).

Ved multivariat logistisk regresjonsanalyse er det en signifikant sammenheng mellom ”Plaget med GI-ubehag eller magesmerter nå for tiden pga medikamenter” for NSAIDs (OR 2,06, SD 1,42-2,99,  $p < 0,001$ ), koksiber (OR 1,83 SD 1,27-2,62,  $p = 0,001$ ), Aims2 affekt (OR 1,23 SD 1,11-1,37,  $p < 0,001$ ), global sykdomsaktivitet (OR 1,02, 1,01-1,02,  $p = 0,001$ ) and HAQ (OR 1,38 SD 1,02-1,86,  $p = 0,038$ ) men ingen sammenheng med kjønn eller alder. Ved lineær regresjonsanalyse er det en statistisk signifikant sammenheng mellom “intensitet av selvrapporterte mageplager”, VAS skala, og generell tretthet VAS (Beta= 0,19,  $p < 0,001$ ), aims2 affekt (Beta=0,17,  $p < 0,001$ ), generell sykdomsaktivitet (Beta=0,13,  $p = 0,005$ ) og generelle smerter VAS (Beta =0,10,  $p = 0,02$ ) men ingen sammenheng med kjønn eller alder.

# Diskusjon

I mars 2008 er rofecoxib og valdecoxib trukket fra markedet. Det skjedde i etterkant av innsamlingen av data (april 2004) og de er følgelig inkludert i de statistiske analysene. Forskrivningspraksis for koksiber i dag er vesentlig endret siden 2004. Den gangen hadde man en rekke studier som dokumenterte overlegen gastrointestinal bivirkningsprofil i forhold til tradisjonelle NSAIDs og resultatet var at en rekke pasienter ble satt på koksiber. I dag råder en mer forsiktig holdning til bruk på bakgrunn av kunnskap som har kommet om risiko for andre bivirkninger.

## Demografiske variabler og bruk av NSAIDs/koksiber (tabell 1 og oversikt demografi i resultatdel)

Insidensen ved RA stiger frem til ca 60 år før den flater ut. En forventer derfor en gjennomsnittsalder som ligger et sted i nærheten toppen av insidenskurven. En gjennomsnittsalder på 61,7 år passer til dette.

Kvinner lever statistisk sett lenger enn menn. Ut fra dette kan man forvente at gjennomsnittlig sykdomsvarighet vil være lenger for kvinner enn menn. Den økte prevalensen hos kvinner i forhold til menn betyr også at flere kvinner enn menn, i absolutte tall, vil få diagnosen på et tidspunkt da de vil ha flere forventede leveår foran seg, og dermed en lenger sykdomsvarighet enn menn. Våre analyser støtter dette.

Gjennomsnittsalderen er lavere for de som bruker/har brukt NSAIDs/koksiber i forhold til de som ikke bruker / ikke har brukt. En mulig medvirkende årsak til dette kan være at yngre mennesker ofte har et mer aktivt liv enn eldre, både sosialt og yrkesmessig. Antiinflammatorisk medikasjon kan bidra til å lindre smerter og stivhet samt bedre funksjon slik at ønskede gjøremål/aktiviteter lettere kan gjennomføres.

Ut fra kjent prevalens forventer en at det vil være 3-4 ganger så mange kvinner som menn med RA. Våre data inneholder 78,1% kvinner noe som passer godt med dette.

Det er en statistisk signifikant forskjell ( $p = 0,03$ ) for kjønn og tidligere bruk av NSAIDs. 83,4% av kvinnene og 78,9% av mennene oppgir å ha brukt NSAIDs, det er altså en lett overhyppighet av kvinner i forhold til menn som har brukt NSAIDs tidligere. Denne tendensen, at en høyere prosentandel av kvinner enn menn bruker/har brukt NSAIDs/koksiber, går igjen i alle de andre gruppene uten å være signifikant. Som vi ser av senere analyser påvirker flere faktorer hvordan et symptom oppfattes og mestres. Noe av denne forskjellen i medikamentbruk kan muligens forklares for eksempel ved ulik persepsjon av sykdomsintensitet, smertenivå og generell tretthetsfølelse.

Forventet gjennomsnittlig sykdomsvarighet er vanskelig å predikere ettersom insidensen varierer med alder. På bakgrunn av kjønnsfordelingen forventer man at gjennomsnittsalder for alle pasienter med RA vil ligge nærmere kvinners enn menns gjennomsnittsalder. Våre funn er i samsvar med dette.

Det er en høysignifikant sammenheng mellom sykdomsvarighet og bruk av NSAIDs nå (på undersøkelses-tidspunktet) ( $p = 0,05$ ) og tidligere ( $p < 0,001$ ). NSAIDs har vært på markedet i en rekke år, mens koksibene, på

undersøkelsestidspunktet, i ca 4 år. Gjennomsnittlig sykdomsvarighet(SD) er 14,1(10,9) år og det er naturlig at 1) flere pasienter har forsøkt NSAIDs enn koksiber tidligere og 2) at gjennomsnittlig sykdomsvarighet er lenger for de som bruker/har brukt NSAIDs enn ikke.

Det er liten forskjell i utdanningslengde i de ulike gruppene, den ligger mellom 12,1-12,6år. En gruppe skiller seg imidlertid ut med vesentlig kortere gjennomsnittlig utdanningslengde (SD) 11,2(3,4) år. Denne gruppen har ikke brukt NSAIDs tidligere. Hvordan utdanningslengde, arbeid og andre sosioøkonomiske variabler påvirker pasientene er svært komplisert og går utover mandatet for denne oppgaven.

## **Selvrapporterte magesmerter hos menn og kvinner (tabell 2)**

Det er ingen signifikant forskjell mellom intensiteten av selvrapporterte magesmerter på VAS skala hos menn og kvinner. Dette funnet støttes av regresjonsanalyser (tabell 8) som finner at kjønn ikke påvirker intensitet av selvrapporterte mageplager.

## **Forekomst av selvrapporterte magesår, gastrointestinale plager og medikamentbruk (tabell 3-4)**

Kvinner og menn oppgir en ganske lik nåværende/tidligere bruk av NSAIDs/koksiber bortsett fra at flere kvinner enn menn har brukt NSAIDs tidligere (tabell 1). NSAIDs har en godt dokumentert bivirkningsprofil med økt forekomst av GI ubehag og ulcus med eller uten komplikasjoner. Man kan forvente at forekomsten av disse bivirkningene er tilnærmet likt fordelt mellom kjønnene ut fra selvrapportert medikamentbruk. Våre analyseresultater er i samsvar med dette og støttes av regresjonsanalyser for dyspepsi-plager nå (tabell 9). En signifikant høyere andel av menn enn kvinner har hatt blødende magesår men dette er ikke assosiert med medikamentbruk. En mulig årsaksforklaring kan være røyking, se avsnitt om ”ulcusyktidom”. Det er velkjent at tidligere røkte flere menn enn kvinner og røyking er assosiert med økt risiko for magesår.

Det er en signifikant kjønnsforskjell ( $p=0,006$ ) og en høysignifikant sammenheng ( $p<0,001$ ) med medikamentbruk tidligere for de som har hatt dyspepsi-plager/magesmerter pga. medikamentbruk. De som har brukt medikamentene rapporterer mest GI-ubehag/smerter. Tidligere dyspepsi-plager/magesmerter er i tillegg høysignifikant assosiert med nåværende bruk av koksiber. Sistnevnte kan forklares med ”confounding by indication” (de som har mageplager men også behov for antiinflammatorisk medikasjon får koksiber slik at de får samme gode antiinflammatoriske effekt uten gastrointestinale bivirkninger). I 2004 foreskrev man raskt koksiber til pasienter med behov for antiinflammatorisk medikasjon som hadde, eller tidligere hadde fått, GI-bivirkninger av tradisjonelle NSAIDs.

Nåværende dyspepsi-plager/GI-ubehag er signifikant assosiert med bruk av NSAIDs og koksiber (tabell 4) men ikke kjønn (tabell 3). Regresjonsanalyser (tabell 9) viser at både NSAIDs og koksiber øker sannsynligheten for å rapportere dyspepsi/GI-ubehag ca 2 ganger. Dette igjen kan forklares ved ”confounding by indication”. Ikke uventet rapporterer forhenværende brukere av koksiber akkurat den samme overhyppigheten av gastrointestinalt ubehag/plager.

Antall som har brukt koksiber tidligere (37,8%) i forhold til bruker nå (28,8%, data ikke inkludert) antyder at det kanskje ikke var noen ideell løsning å foreskrive koksiber til så mange pasienter. Vi kan ikke si noe om årsakene til seponeringen ut fra våre data, men man kan tenke seg at den korrelasjonen man finner mellom gastrointestinalt ubehag og øvrige plager kan ha en sammenheng. (I etterkant av tilbaketrekkingen av enkelte koksiber og i lys av ny kunnskap som har kommet om deres andre bivirkninger, vil en forvente at både foreskrivende leger og pasientene i etterkant av denne datainnsamlingen har seponert koksiber i en rekke tilfeller. Antallet pasienter som bruker koksiber i 2008 sammenliknet med 2004 før tilbaketrekkingen er betydelig redusert.) For tradisjonelle NSAIDs er det 27,6% som bruker nå og 76,6% har brukt tidligere. Man kan tenke seg at den høye seponeringsgraden har flere mulige årsaker, for eksempel har medikamentene vært tilgjengelige i mange år og bivirkningsprofilen gjør dem uegnet for en rekke pasienter.

## Demografiske variabler, helsestatus og medikamentbruk (tabell 5)

For bruk av NSAIDs nå er det statistisk signifikante sammenhenger mellom alder, sykdomsvarighet og smerter målt ved SF-36 og Aims2. De er yngre, har gjennomsnittlig lenger sykdomsvarighet og scorer dårligere på smerte målt ved helsestatusvariabler enn de som ikke bruker NSAIDs. Sykdomsdebut i yngre alder er assosiert med et mer alvorlig sykdomsforløp, komplikasjoner til RA utvikler seg gradvis over tid, og smerter er vanlig hos RA-pasienter. NSAIDs er mye brukt for å lindre smerter og stivhet forårsaket av inflammasjon samt bedre funksjon, i tillegg har NSAIDs vært tilgjengelig i mange år mens koksibene kun i ca 4 år. Analyseresultatene støtter opp om dette.

Det er et gjennomgående trekk at de som bruker koksiber nå scorer dårligere på alle helsestatusvariabler selv om disse forskjellene ikke alltid er signifikante. Alle mål på smerte inkl. magesmerter er signifikant assosiert med bruk av koksiber. Man kan forvente at økt opplevelse av smerte er assosiert med økt bruk av smertelindrende medikasjon, noe våre resultater støtter opp om. Fra korrelasjonsanalysene (tabell 6) ser vi en assosiasjon mellom magesmerter og ulike mål på helsestatus der de som er plaget på et område også tenderer til å være plaget på et annet. Man kan ekstrapolere dette til å antyde at de som har mest plager pga sin RA også har høyest sannsynlighet for å være plaget med GI ubehag/bivirkninger. Pga smertene/inflammasjonen hadde de behov for medikasjon og får foreskrevet koksiber, jamfør ”confounding by indication” over.

For bruk av NSAIDs og koksiber tidligere ser vi i hovedtrekk mye av det samme som for bruk nå; De som tidligere har brukt koksiber scorer dårligere på alle helsestatusvariabler i forhold til ikke-brukere selv om alle heller ikke her er statistisk signifikante. Alle mål på smerte er statistisk høysignifikante,  $p < 0,001$  eller  $p = 0,004$ . Dette støtter opp om argumentasjonen over. For tidligere bruk av NSAIDs er det en signifikant sammenheng mellom (yngre) alder og lengre sykdomsvarighet. Igjen støtter dette opp om tidligere funn.

## Gastrointestinale bivirkninger / komplikasjoner målt mot demografiske variabler og helsestatus mål.

Det er ingen korrelasjon mellom mageplager og sykdomsvarighet eller alder (tabell 6). For øvrige målevariabler er det en korrelasjon på ca 0,3. Disse funnene understøtter teorien om at økt opplevelse av smerter/plager/funksjonstap på et område kan føre til økt opplevelse av smerter/plager/funksjonstap på andre områder.

Regresjonsanalysene støtter opp om dette da de påviser en signifikant sammenheng mellom intensitet av selvrapporterte mageplager og generell tretthetsfølelse, Aims2-afekt, generell sykdomsaktivitet og generelle smerter, men ingen sammenheng med alder (tabell 8). Flere målevariabler for helsestatus gir økt sannsynlighet for å rapportere gastrointestinale plager nå (Aims2 affekt, generell sykdomsaktivitet og HAQ) (tabell 9).

Det er en signifikant korrelasjon mellom intensitet av mageplager og intensitet av plager andre steder i kroppen, samt dårligere helsestatusmål. Det kan derfor være vanskelig å behandle disse pasientene med medikamenter som har (relativt) høy risiko for å gi gastrointestinale bivirkninger. Det er en svært høy sannsynlighet for at de skal utvikle nettopp bivirkningen og følgelig seponere medikamentene. Som behandler skal man alltid veie fordeler og ulemper ved behandlingen opp mot pasientens plager, behov og risikofaktorer.

## Demografiske og helsestatusvariabler sammenliknet med magesår med eller uten komplikasjoner og dyspepsi/mageplager.

Selvrapportert tidligere magesår uten blødning eller perforasjon er signifikant assosiert med en rekke variabler som måler helsestatus (tabell 7a). For magesår komplisert av enten blødning eller perforasjon er det kun enkelte signifikante assosiasjoner der alder er den viktigste for begge grupper.

Man kan trekke slutningen at de som har hatt komplisert magesår mest sannsynlig har vært i kontakt med helsevesenet for behandling da dette i verste fall kan oppstå livstruende situasjoner. Det er sannsynlig at de som rapporterer å ha hatt magesår med komplikasjoner har fått dette bekreftet av en lege ved f.eks. gastroskopi.

Det kan imidlertid herske noe mer usikkerhet rundt hvorvidt alle som rapporterer å ha hatt ukompliserte magesår har fått dette dokumentert ved gastroskopi.

Våre øvrige analyser viser en sterk assosiasjon mellom intensitet av selvrapportert gastrointestinalt ubehag og andre variabler som måler helsestatus, dette er vist både ved t-tester, korrelasjonsanalyser og regresjonsanalyser.

Selvrapportert tilstedeværelse av dyspepsi/mageplager nå eller tidligere påvirkes av alle variabler som måler helsestatus,  $p < 0,001$  for nesten alle variablene (tabell 7b). Dette støtter opp om hypotesen at tilstedeværelse og intensitet av selvrapporterte mageplager påvirkes av en rekke forhold relatert til pasientens helse- og sykdomsstatus.

Korrelasjonssanalysene viser en assosiasjon mellom mageplager og smerter/ubehag på andre områder målt ved ulike metoder. Det ser ut til at høy intensitet av smerter/plager/hemmet funksjon på et område kan bidra til å predikere intensitet av selvrapporterte mageplager. Dette støtter opp om funn gjort ved øvrige statistiske analyser i denne undersøkelsen. Årsakene til mageplager og hvordan den enkelte forholder seg til disse er kompliserte.

## Konklusjon

*Rapportert intensitet av gastrointestinalt ubehag er statistisk signifikant assosiert og korrelert med en rekke andre variabler som måler helsestatus målt ved ulike metoder (smerter andre steder i kroppen, generell sykdomsaktivitet, generell tretthet, HAQ, MHAQ, SF-36, Aims2 og self-efficacy). Det ser ut til å være en tendens til at selvrapportert smerte eller ubehag på et område påvirker hvordan man opplever smerter/ubehag på andre. Med andre ord, jo dårligere helsestatus man har målt ved disse variablene, jo høyere intensitet av mageplager rapporterer man.*

*Det er en statistisk signifikant sammenheng mellom forekomst av nåværende dyspepsiplager og bruk av NSAIDs nå. Det å ha hatt dyspepsi tidligere er signifikant assosiert med tidligere bruk av NSAIDs eller koksiber. Confounding by indication kan være en forklaringsmodell der de som allerede er plaget med dyspepsi/magesmerter foreskrives koksiber.*

*De pasientene som har høyest sykdomsaktivitet målt ved intensitet av selvrapporterte plager eller helsestatusmål har høyest risiko for å utvikle ulcus uten perforans eller blødning.*

*Det er en omtrent dobbelt så stor sannsynlighet for å rapportere gastrointestinale plager hos de som bruker både NSAIDs og koksiber enn de som ikke bruker NSAIDs/koksiber. Denne høye sannsynligheten å rapportere mageplager hos de pasientene som bruker koksiber kan mest sannsynlig forklares ved "confounding by indication".*

*De viktigste prediktorene for å ha gastrointestinalt ubehag identifisert ved logistisk regresjon er generell sykdomsaktivitet VAS, Aims2 affekt, HAQ og bruk av NSAIDs/koksiber.*

*De viktigste prediktorene for intensitet av selvrapporterte mageplager identifisert ved lineær regresjonsanalyse er Aims2-afekt, generell tretthetsfølelse VAS, aktivitet i ledde sykdommen siste uke og generelle smerter VAS.*



# Referanser

- (1) Kvien TK. Revmatoid artritt (Legemiddelhåndboka). Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. 2007. p. 459-62.
- (2) Finckh A, Dehler S, Costenbader KH, Bagay C. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 66[8], 1066-1071. 2007.
- (3) American College of Rheumatology ? Rheumatoid arthritis. Hjemmesiden American College of Rheumatology . 2008.
- (4) Drury PL, Shipley M. Rheumatoid arthritis. In: Kumar P, Clarke M, editors. *Clinical medicine*. 4 ed. London: W. B. Saunders; 1998. p. 470-9.
- (5) klareskog L, Stolt P, Lunberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism* 54[1], 38-46. 2006.
- (6) klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Current opinion in Rheumatology* 19[1], 49-54. 2007.
- (7) Toussiro E, Roudier J. Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr Virus: an update. *Joint Bone Spine* 74[5], 418-426. 2007.
- (8) Fossum S, Kristensen P, Hunskaar S. Muskel- og skjelettsystemet. Revmatoid artritt. In: Hunskaar S, Fosse A, Hetlevik I, Hjortdahl P, Holtedahl KA, Sandvik H, editors. *Allmenntmedisin*. 2 ed. Gyldendal akademisk; 2003. p. 356-9.
- (9) Rheumatoid arthritis. (MM of Ger). In: Abrams WB, Beers MH, Berkow R, Fletcher AJ, editors. *The Merck Manual of Geriatrics*. 2 ed. Merck Research Laboratories; 1995. p. 932-5.
- (10) Cotran, Mitchell. Acute and chronic inflammation. *Robbins Basic Pathology*. 7 ed. London: Elsevier; 2003. p. 49-50.
- (11) Kvien TK. Personlig kommunikasjon, RA. 2008.
- (12) Uhlig T, Heiberg T, Mowinckel P, Kvien TK. Rheumatoid arthritis is milder in the new millennium: Health status in RA patients 1994-2004. *Annals of rheumatic diseases* . 24-1-2008.
- (13) Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology* 21[5], 907-927. 2007.
- (14) Lipsky P. Rheumatoid arthritis. *Harrisons principles of internal medicine*. 16 ed. 200.
- (15) Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. Patients' perspectives of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 53[5], 697-702. 15-10-2005.
- (16) Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS, Kvien TK. Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *Journal of Rheumatology* 34[6], 1241-1247. 2007.

- (17) NAV. NAV - raskere tilbake i arbeid. www.nav.no --> raskere tilbake 2008
- (18) Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology* 5, 871-883. 2007.
- (19) Heiberg T, Kvien TK. Preferences for Improved Health Examined in 1024 Patients With Rheumatoid Arthritis: Pain Has Highest Priority. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 47[4], 391-397. 15-8-2002.
- (20) Connelly M, Keefe FJ, Affleck G, Lumley MA, Anderson T, Waters S. Effects of day-to-day affect regulation on the pain experience of patients with rheumatoid arthritis. *Pain* 131[1-2], 162-170. 2007.
- (21) Ødegård S, Finset A, Mowinckel P, Kvien TK, Uhlig T. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. (DbI ført som 73). *Arthritis & Rheumatism* 66, 1195-1201. 28-3-2007.
- (22) Hagen KB, Kvien TK, Bjørndal A. Musculoskeletal pain and quality of life in patients with noninflammatory joint pain compared to rheumatoid arthritis: results from a population based survey. *Journal of Rheumatology* 24, 1703-1709. 1997.
- (23) Hewlett S, Carr M, Ryan S, Kirwan J, Richards P, Carr A, et al. Outcomes generated by patients with rheumatoid arthritis: How important are they? *Musculoskeletal care* 3[3], 131-142. 2005.
- (24) Bell RF, Breivik H. Smertestillende legemidler. (legemiddelhåndboka Analgetika (L20.1). In: Vilberg A, editor. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. Bergen: Fagbokforlaget AS; 2007. p. 1161-3.
- (25) Kvien TK. Antiinflammatoriske og sykdomsmodifiserende legemidler (Legemiddelhåndboka). *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. 2007. p. 1113-30.
- (26) Hawkey CJ, Langman MJS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 52[4], 600-608. 2003.
- (27) Hawkey CJ, Laine L, Simon T, Quan H, Shingo S, Evans J. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study.. *Gut* 52, 820-826. 20083.
- (28) Myhr K, Olsen H, Brørs O. Bivirkninger (Legemiddelhåndboka). *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. 2007. p. 1309-14.
- (29) Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis  
Research article. *Arthritis Research and Therapy* 8[R153]. 22-9-2006.
- (30) Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal-anti-inflammatory drugs increase the risk of atherotrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006 Jun 3;332(7553):1302-8.
- (31) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal safety of non steroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 340[24], 1888-1899. 17-6-1999.
- (32) Kvien TK. NSAIDs og Coxibs. 2008.
- (33) Reikvam Å, Hexeberg S, Kvien TK, Slørdal L, Aabakken L, Flatø B, et al. Klinisk bruk av COX-hemmere - en konsensus. *Tidsskrift for den norske legeforening* 126[5], 591-595. 23-2-2006.  
Ref Type: Journal (Full)

- (34) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomised controlled trial. *JAMA* 284[10], 1247-1255. 13-9-2000.
- (35) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davies B, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients With Rheumatoid Arthritis. *VIGOR*. *New England Journal of Medicine* 343, 1520-1528. 23-11-2000.
- (36) Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET), reduction in ulcer complications: A randomised controlled trial. *Lancet* 364, 665-674. 2004.
- (37) Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 354[9196], 2106-2111. 18-12-1999.
- (38) Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, et al. Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness of Rofecoxib versus Naproxen in the Treatment of Osteoarthritis. *Annals of Internal Medicine* 139[7], 539-546. 7-10-2003.
- (39) Goldstein JL, Silverstein FE, Naurang, Agrawal NM, Hubbart RC, Kaiser J, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel cox-2 inhibitor. *The American Journal of Gastroenterology* 95[7], 1681-1690. 2000.
- (40) Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, et al. The Gastrointestinal Safety of The COX-2 Selective Inhibitor Etoricoxib Assessed by Both Endoscopy and Analysis of Upper Gastrointestinal Events. *The American Journal of Gastroenterology* 98[8], 1725-1733. 2003.
- (41) Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 325[7365], 619. 21-9-2002.
- (42) Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 369[9560], 465-473. 10-2-2007.
- (43) Rabeneck L, Goldstein JL, Vu A, Mayne TJ, Rublee DA. Valdecoxib is associated with improved dyspepsia-related health compared with nonspecific NSAIDs in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *American Journal of Gastroenterology* 100[5], 1043-1050. 2005. Blackwell publishing.
- (44) Sikes DH, Agrawal NM, Zhao WW, Kent JD, Recker DP, Verburg KM. Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 14[10], 1101-1111. 2002. Lippincott Williams and Wilkins.
- (45) Vonkeman HA, Fernandes RW, van der Palen J, van Roon EN, van de Laar MAFJ. Proton-pump inhibitors are associated with a reduced risk for bleeding and perforated gastroduodenal ulcers attributable to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Research article. Arthritis Research and Therapy* 9[3]. 23-5-2007.
- (46) Lanas A, Baron JA, Sandler RS, Horgan K, Bolognese J, Oxenius B, et al. Peptic ulcer and bleeding events associated with rofecoxib in a 3-year colorectal adenoma chemoprevention trial. *Gastroenterology* 132[2], 490-497. 2007.
- (47) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese J, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New England Journal of Medicine* 352, 1092-1102. 17-3-2005.

- (48) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Anderson WF, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *New England Journal of Medicine* 352[11], 1071-1080. 17-3-2005.
- (49) Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *New England Journal of Medicine* 352[11], 1081-1091. 17-3-2005.
- (50) Cufman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern: Bombardier et al., "Comparison of Upper GI Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis," *N Engl J Med* 2000;3443:1520-8. *New England Journal of Medicine* 353[26], 2813-2814. 29-12-2005.
- (51) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 286[8], 954-959. 22-8-2001.
- (52) Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 364[9450], 2021-2029. 4-12-2004.
- (53) Chen L-C, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: Meta analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 16, 762-772. 25-4-2007.
- (54) Birkeland K. Glukokortikoider (Legemiddelhåndboka). *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. 2007 ed. 2007. p. 763-83.
- (55) Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Practice Research of Clinical Rheumatology* 21[5], 827-840. 2007.
- (56) Frøland S. Immunmodulerende midler (Legemiddelhåndboka). *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. 2007. p. 1137-54.
- (57) Uhlig T. RA-reg antall pasienter: Till uhlig, personlig kommunikasjon. 20-2-2008.
- (58) Waldum H. Øvre gastrointestinaltraktus sykdommer (Legemiddelhåndboka). *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. 2007. p. 371-3.
- (59) Waldum H. Prostaglandinanalogue for ulcusforebygging (legemiddelhåndboka, L12.3.4.1). In: Vilberg A, editor. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. Bergen: Fagbokforlaget AS; 2007. p. 1075.
- (60) Upper Gastrointestinal Tract Disorders. (MM of Ger). In: Abrams WB, Beers MH, Berkow R, Fletcher AJ, editors. *The Merck Manual of Geriatrics*. 2 ed. Merck Research Laboratories; 1995. p. 642-54.
- (61) Kvien TK, Uhlig T. The population based studies in rheumatoid arthritis. A method of longterm followup studies. *Journal of Rheumatology* 69[suppl], 35-40. 2004.
- (62) Kvien TK, Glennås A, Knudsrød OG, Smedstad LM, Mowinckel P, Førre Ø. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey. *The Scandinavian Journal of Rheumatology* 26, 412-418. 1997.
- (63) Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Preliminary evaluation of visual analog function scale for use in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 32, 1261-1266. 2005.
- (64) Uhlig T, Haavardsholm EA, Kvien TK. Comparison of the health assessment questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 45, 454-458. 2006.
- (65) Harrison MJ, Davies L, Bansback NJ, Ingram M, Anis AH, Symmons DP. The validity and responsiveness of generic utility measures in rheumatoid arthritis: a review. *The Journal of Rheumatology* 35[4]. 15-2-2008.

- (66) Beresniak A, Russell AS, Haraoui B, Bessette L, Bombardier C, Duru G. Advantages and limitations of utility assessment methods in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 34, 2193-2200. 15-10-2007.
- (67) Mason JH Meenan RF, Anderson JJ. Do self-reported arthritis symptom (RADAR) and health status (AIMS2) data provide duplicative or complementary information? *Arthritis Care & Research* 5[3], 163-172. 1992.
- (68) Lefebvre JC, Keefe FJ, Affleck G, Raezer LB, Starr K, Caldwell DS, et al. The relationship of arthritis self-efficacy to daily pain, daily mood, and daily pain coping in rheumatoid arthritis patients. *Pain* 80[1-2], 425-435. 1999.

## Tabell: Medikamenter

<b>Medikamentgruppe</b> 1 = symptommodifiserende 2 = sykdomsmodifiserende	<b>Virkestoff</b>	<b>Salgsnavn</b>
<b>(1) Ikke opioide analgetika</b>	Paracetamol	Pamol, Panodil, Paracet, Paracetamol, Perfalgan, Pinex
<b>(1) Ikke steroide anti-Inflamatoriske legemidler (NSAIDs)</b>  <b>(= ikke selektive COX hemmere)</b>	1) Diklofenak 2) Ibuprofen 3) Ketoprofen 4) Nabumeton 5) Naproxen 6) Piroxicam 7) Indometacin 8) Meloxicam 9) Sulindak	1) Cataflam, Diclofenac, Modifenac, Otriflu, Voltaren, Diklofenak-misoprostol 2) Brufen, Ibumetin, Ibuprofen, Ibuprox, Ibux 3) Ketoprofen, Orudis 4) Relifex 5) Ledox, Napren-E, Naprosyn Entero, Naproxen, Naproxen-E. 6) Brexidol, Felden, Pirox, Piroxicam 7) Confortid, Indocid 8) Meloxicam, Mobic 9) Clinoril
<b>(1) Selektive COX hemmere (koksiber, COX-2 hemmere)</b>	1) Celecoxib 2) Etoricoxib	1) Celebra 2) Arcoxia
<b>(1) Glukokortikoid</b>	Prednisolon	10) Prednisolon 11) Prednison
	Metylprednisolon (inj.)	- Medrol - Depo-Medrol - Solu-Medrol - Depo-Medrol cum lidocain
	Triamcinolon (inj)	- Kenakort-T - Lederspan)
	Betametason (inj)	Celeston Chronodose
	Dexametason (inj)	Fortecortin (etter søknad legemiddelverket)
<b>(2) Sykdomsmodifiserende medikamenter (DMARD)</b>	1) Gullpreparater	- Aurotiomalat (Myocrisin) - Auranofin (Ridaura)
	2) Leflunomid	- Arava
	3) Immunmodulerende	- Azatioprin (Imurel)
	4) Kalsinevrinhemmere	- Ciklosporin (Sandimmun)
	5) 5-Aminosalisylsyre forbindelse	- Sulfasalazin (Salazopyrin)
	6) Cytostatika	- Cyclofosfamid (Sendoxan) - Klorambucil (Leukeran) - Metotreksat (Emthexat, Methotrexate)
	7) Antamalariamidler	- Klorokin (Klorokinofosfat) - Hydroksyklorokin (Plaquenil)
<b>(2) Biologiske legemidler</b>	1) TNF-hemmere*	- Adalimumab (Humira) - Infliksimab (Remicade) - Etanercept (Enbrel)
	2) B-celle hemmer	- Rituximab (Mabthera)
	3) IL-1 hemmer	- Anakinra (Kineret)
	4) T-celle modulator	- Abatacept (Orencia)

\* TNF = Tumor nekrose faktor

**Tabell 1**

**Demografiske variabler sammenliknet med medikamentbruk nå og tidligere.**  
Gjennomsnittsverdi (SD) når annet ikke er angitt.

	Total	Bruker NSAIDs nå		Bruker koksiber nå		Brukt NSAIDs tidligere		Brukt koksiber tidligere	
	N = 1041	Ja N = 287	Nei N = 754	Ja N = 300	Nei N = 741	Ja N = 797	Nei N = 244	Ja N = 394	Nei N = 647
<b>Alder (år)</b>	61,7 (15,0)	59,1* (14,3)	62,3 (15,2)	60,9 (13,5)	62,0 (15,6)	60,3 (14,9)	66,2* (14,8)	60,5 (14,4)	62,4 (15,4)
<b>Antall kvinner (%)</b>	813 (78,1)	225 (78,4)	588 (78,0)	240 (80,0)	573 (77,3)	635 (79,7)	178*** (73,0)	318 (80,7)	495 (76,5)
<b>Sykdomsvarighet (år)</b>	14,1 (10,9)	15,5** (10,9)	13,7 (10,9)	13,6 (10,7)	14,3 (11,0)	15,1 (11,0)	10,8* (10,0)	13,5 (10,8)	14,4 (11,0)
<b>Utdanningslengde (år)</b>	12,2 (3,4)	12,5 (3,3)	12,1 (3,4)	12,5 (3,3)	12,2 (3,4)	12,6 (3,3)	11,2* (3,4)	12,3 (3,3)	12,2 (3,4)

\* p < 0,001, \*\* p = 0,05, \*\*\* p = 0,03

**Tabell 2** Selvrapporterte magesmerter på VAS score  
Gjennomsnitt (SD).

	Total	Mann	Kvinne	P-verdi
<b>Magesmerter</b>	21,7 (25,3)	19,8 (24,2)	22,3 (25,6)	0,23



**Tabell 3 Tidligere magesårskomplikasjoner og tidligere og nåværende magesmerter /dyspepsi.**  
 Antall (%) der ikke annet er angitt.

	<b>Total</b>	<b>Mann</b>	<b>Kvinne</b>	<b>p-verdi</b>
<b>Tidligere ulcus perforans</b>	42 (4,4)	9 (4,2)	33 (4,4)	0,93
<b>Ulcus med blødning</b>	33 (4,1)	15 (8,3)	18 (2,9)	0,001
<b>Ulcus uten perforans eller blødning</b>	77 (9,7)	15 (8,8)	62 (10,0)	0,65
<b>Noen gang plaget med magesmerter eller dyspepsi ved bruk av anti-inflammatorisk medikasjon.</b>	486 (50,0)	88 (41,7)	398 (52,3)	0,006
<b>Nå for tiden plaget med magesmerter eller dyspepsi ved bruk av anti-inflammatorisk medikasjon</b>	221 (22,8)	41 (19,0)	180 (23,9)	0,31

**Tabell 4**

**Pasienter med rapporterte magesårskomplikasjoner og dyspepsi hos undergrupper klassifisert ut fra medikamentbruk nå og tidligere. Antall (%) der ikke annet er angitt.**

		Nå						Tidligere					
		NSAIDs			Koksiber			NSAIDs			Koksiber		
		Ja N = 287	Nei N = 754	P	Ja N = 300	Nei N = 741	P	Ja N = 797	Nei N = 244	P	Ja N = 394	Nei N = 648	P
<b>Hatt ulcus perforans</b>	N = 965	11 (4,1)	31 (4,4)	0,83	34 (2,9)	8 (4,9)	0,16	27 (3,7)	15 (6,6)	0,06	15 (4,1)	27 (4,5)	0,78
<b>Ulcus med blødning</b>	N = 800	9 (4,0)	24 (4,2)	0,91	10 (4,3)	23 (4,0)	0,85	25 (4,0)	8 (4,6)	0,74	13 (4,2)	20 (4,1)	0,91
<b>Ulcus uten perforasjon eller blødning</b>	N = 790	18 (8,2)	59 (10,4)	0,36	26 (11,2)	51 (9,2)	0,39	60 (9,8)	17 (9,7)	0,99	41 (13,5)	36 (7,4)	0,005
<b>Noen gang plaget med dyspepsi v/ bruk av anti-inflammatorisk eller smerte-stillende medikasjon</b>	N = 972	143 (53,4)	343 (48,7)	0,20	173 (61,6)	313 (45,3)	<0,001	405 (54,1)	81 (36,2)	<0,001	236 (62,8)	250 (41,9)	<0,001
<b>Nå for tiden plaget med dyspepsi v/ bruk av anti-inflammatorisk eller smerte-stillende medikasjon</b>	N = 970	77 (28,6)	144 (20,5)	0,007	83 (29,3)	138 (20,1)	0,002	172 (23,0)	49 (22,2)	0,81	106 (28,5)	115 (19,2)	0,001

**Tabell 5 Demografiske variabler og helsestatus hos undergrupper klassifisert ut fra medikamentbruk nå og tidligere. Antall (SD) der ikke annet er angitt.**

	Nå						Tidligere					
	NSAIDs			Koksiber			NSAIDs			Koksiber		
	Ja	Nei	P	Ja	Nei	P	Ja	Nei	P	Ja	Nei	p
<b>Alder (år)</b>	59,1 (14,3)	62,7 (15,2)	0,001	60,9 (13,5)	62,0 (15,6)	0,26	60,3 (14,9)	66,2 (14,8)	<0,001	60,5 (14,4)	62,4 (15,4)	0,05
<b>Sykdomsvarighet (år)</b>	15,2 (10,9)	13,7 (10,9)	0,05	13,6 (10,7)	14,3 (11,0)	0,41	15,1 (11,0)	10,8 (10,0)	<0,001	13,5 (10,8)	14,4 (11,0)	0,21
<b>Utdanningslengde (år)</b>	12,5 (3,3)	12,1 (3,4)	0,10	12,5 (3,3)	12,2 (3,4)	0,16	12,6 (3,3)	11,2 (3,4)	<0,001	12,3 (3,3)	12,2 (3,4)	0,67
<b>Magesmerter VAS*</b>	22,7 (25,5)	21,3 (25,3)	0,46	24,6 (27,2)	20,5 (24,4)	0,02	21,3 (24,7)	22,8 (27,3)	0,44	26,0 (27,1)	19,0 (23,8)	<0,001
<b>Leddsmertter VAS</b>	37,3 (24,8)	34,5 (23,9)	0,10	40,4 (24,5)	33,1 (23,7)	<0,001	35,6 (24,0)	33,9 (24,8)	0,33	39,1 (24,1)	32,8 (23,9)	<0,001
<b>Generelle smerter VAS</b>	32,1 (26,7)	29,7 (25,1)	0,18	34,4 (26,9)	28,8 (24,9)	0,001	30,8 (25,7)	29,2 (25,3)	0,41	33,3 (25,7)	28,6 (25,4)	0,004
<b>Global sykdomsaktivitet VAS</b>	40,8 (25,7)	38,3 (24,7)	0,16	43,4 (24,2)	37,2 (25,1)	<0,001	39,0 (24,5)	38,7 (26,7)	0,88	42,5 (24,8)	36,8 (24,9)	<0,001
<b>Tretthetsfølelse VAS</b>	46,1 (29,3)	46,8 (29,7)	0,73	51,6 (29,6)	44,6 (29,3)	0,001	46,7 (29,3)	46,3 (30,4)	0,87	49,4 (30,2)	44,9 (29,0)	0,02
<b>SF-36: Physical**</b>	52,6 (26,4)	52,4 (26,9)	0,91	49,8 (25,0)	53,6 (27,3)	0,04	52,6 (26,4)	52,0 (27,9)	0,77	49,8 (26,1)	54,1 (27,0)	0,01
<b>SF-36: Pain</b>	41,5 (19,2)	44,9 (21,0)	0,02	39,9 (17,4)	45,6 (21,5)	<0,001	43,4 (19,7)	45,7 (23,1)	0,14	39,9 (17,4)	45,6 (21,5)	<0,001
<b>SF 36: Vitalitet</b>	41,5(20,3)	42,2 (21,6)	0,62	39,9 (21,4)	42,9 (21,1)	0,04	42,5 (21,2)	40,5 (21,2)	0,21	39,6 (20,5)	43,5 (21,5)	0,004
<b>SF-36: Sosial fungering</b>	67,6 (27,3)	70,1 (27,2)	0,19	66,1 (27,4)	70,7 (27,0)	0,01	69,7 (27,2)	68,5 (27,1)	0,55	67,4 (27,4)	70,6 (27,0)	0,06
<b>SF-36: Psykisk helse</b>	70,2 (19,4)	70,2 (19,8)	0,99	69,3 (19,6)	70,6 (19,7)	0,34	70,9 (19,4)	67,9 (20,3)	0,04	68,9 (19,5)	71,0 (19,8)	0,11
<b>SF-36: Generell helse</b>	47,6 (22,8)	47,5 (22,4)	0,97	44,4 (21,6)	48,8 (22,8)	0,004	47,7 (22,8)	47,0 (21,7)	0,67	45,2 (21,6)	48,9 (23,0)	0,01
<b>SF-6d</b>	0,64 (0,13)	0,64 (0,14)	0,39	0,63 (0,13)	0,65 (0,14)	0,006	0,64 (0,13)	0,64 (0,13)	0,71	0,63 (0,13)	0,65 (0,14)	0,003
<b>Aims2: Smerter***</b>	5,06 (2,46)	4,65 (2,55)	0,02	5,35 (2,36)	4,52 (2,56)	<0,001	4,81 (2,50)	4,59 (2,63)	0,25	5,19 (2,46)	4,49 (2,54)	<0,001
<b>Aims2: Affekt</b>	3,15 (1,70)	3,10 (1,75)	0,68	3,23 (1,70)	3,07 (1,75)	0,19	3,04 (1,71)	3,38 (1,80)	0,009	3,23 (1,73)	3,04 (1,73)	0,09
<b>Aims2: Fysisk påvirkn.</b>	2,18 (1,86)	2,16 (1,76)	0,91	2,24 (1,70)	2,14 (1,83)	0,40	2,17 (1,77)	2,17 (1,86)	0,98	2,33 (1,80)	2,06 (1,78)	0,02
<b>HAQ†</b>	1,02 (0,75)	1,07 (0,75)	0,28	1,11 (0,70)	1,04 (0,76)	0,14	1,08 (0,74)	1,00 (0,79)	0,15	1,12 (0,72)	1,02 (0,76)	0,03
<b>MHAQ††</b>	1,60 (0,56)	1,57 (0,54)	0,49	1,61 (0,54)	1,56 (0,54)	0,20	1,59 (0,54)	1,55 (0,55)	0,33	1,63 (0,54)	1,55 (0,54)	0,02
<b>Self efficacy: smerter‡</b>	54,1 (17,6)	54,1 (19,0)	0,95	52,0 (16,7)	54,9 (19,4)	0,02	54,5 (18,1)	52,7 (20,5)	0,21	53,2 (18,0)	54,6 (19,1)	0,26
<b>Self efficacy: funksjon</b>	69,8 (24,3)	67,8 (24,9)	0,26	66,5 (24,6)	69,1 (24,7)	0,13	68,7 (24,2)	67,2 (26,2)	0,41	66,8 (24,5)	69,3 (24,8)	0,13
<b>Self effic.: symptomer</b>	65,2 (17,9)	64,2 (18,8)	0,42	64,2 (17,6)	64,6 (19,0)	0,77	65,6 (18,1)	60,4 (19,8)	<0,001	64,6 (18,6)	64,3 (18,6)	0,82

\*VAS: 0-100 (0 = ikke plaget), \*\*SF-36: 0-100 (100 = perfekt helse), \*\*\*Aims2: 0-10 (0=ikke plaget), † sHAQ : 0-3 (0=ingen problemer), †† MHAQ: 1-4 (1= ingen problemer), ‡ Self-efficacy: 10-100 (10=størst problemer/vanskeligheter)

**Tabell 6** Sammenheng mellom rapporterte magesmerter (VAS) og demografiske og helsevariabler  
(Pearson korrelasjon koeffisient)

	<b>Magesmerter (VAS skala)</b>		
	<b>N</b>	<b>Korrelasjons koeffisient (r)</b>	<b>p-verdi</b>
<b>Alder (år)</b>	982	0,03	= 0,300
<b>Sykdomsvarighet (år)</b>	973	0,05	= 0,107
<b>Utdanningslengde (år)</b>	961	0,13	< 0,001
<b>Leddsmarter VAS*</b>	965	0,33	< 0,001
<b>Tretthetsfølelse VAS</b>	964	0,38	< 0,001
<b>Generell sykdomsaktivitet VAS</b>	963	0,38	< 0,001
<b>Generelle smerter VAS</b>	964	0,35	< 0,001
<b>HAQ**</b>	980	0,25	< 0,001
<b>MHAQ***</b>	968	0,25	< 0,001
<b>SF-36†</b>			
• <b>Sf- fysisk funksjon</b>	973	-0,23	< 0,001
• <b>Sf- smerter</b>	974	-0,30	< 0,001

• Sf- generell helse	961	-0,29	< 0,001
• Sf- sosial fungering	979	-0,33	< 0,001
• Sf- psykisk helse	968	-0,32	< 0,001
• Sf- vitalitet	972	-0,33	< 0,001
• Sf-6d	916	-0,33	< 0,001
<b>AIMS2‡</b>			
• Smerter	964	0,32	< 0,001
• Affekt	956	0,34	< 0,001
• Fysisk funksjon	966	0,26	< 0,001
Self efficacy: smerter ‡‡	969	-0,20	< 0,001
Self efficacy: funksjon	976	-0,26	< 0,001
Self efficacy: symptomer	973	-0,26	< 0,001

\*VAS 0-100 (0 = ikke plaget), \*\*HAQ 0-3 (0=ingen problemer), \*\*\*MHAQ 1-4 (1= ingen problemer), †SF-36 0-100 (100 = perfekt helse), ‡Aims2 0-10 (0=ikke plaget), Self efficacy 10-100 (10=størst problemer/vanskeligheter med å tro på egen evne til mestring).

**Tabell 7a**

**Demografiske og helsestatusvariabler sammenliknet med magesårskomplikasjoner.**  
Gjennomsnitt (SD) der intet annet er angitt.

	Tidligere ulcus perforans (N =965)			Tidligere ulcus med blødning (N = 800)			Tidligere ulcus uten blødning eller perforans (N = 790)		
	Ja	Nei	P	Ja	Nei	P	Ja	Nei	P
<b>Alder (år)</b>	70,1 (11,2)	60,8 (15,1)	<0,001	67,7 (13,0)	59,6 (15,2)	0,003	62,8 (13,7)	59,1 (15,3)	0,04
<b>Sykdomsvarighet (år)</b>	17,0 (11,0)	13,7 (10,7)	0,05	16,9 (11,4)	13,5 (10,5)	0,08	16,3 (11,5)	13,4 (10,5)	0,02
<b>Utdanningslengde</b>	11,0 (3,5)	12,3 (3,4)	0,02	11,8 (3,5)	12,5 (3,4)	0,28	12,2 (3,3)	12,5 (3,4)	0,48
<b>Leddsmarter VAS*</b>	41,1 (21,7)	34,6 (24,2)	0,09	39,6 (24,7)	33,4 (23,6)	0,16	48,6 (27,4)	32,2 (23,0)	<0,001
<b>Tretthetsfølelse VAS</b>	51,8 (26,8)	45,7 (29,8)	0,20	49,4 (26,3)	45,2 (29,6)	0,44	57,7 (30,6)	43,8 (29,4)	0,48
<b>VAS Generell sykdomsaktivitet</b>	44,2 (22,3)	38,3 (25,1)	0,14	41,5 (22,9)	37,1 (24,7)	0,33	53,7 (27,5)	35,8 (24,2)	<0,001
<b>Generelle smerter VAS</b>	35,4 (26,3)	29,3 (25,3)	0,14	29,9 (25,0)	27,8 (24,5)	0,63	42,5 (30,6)	26,5 (23,9)	<0,001
<b>HAQ**</b>	1,24 (0,69)	1,03 (0,74)	0,07	1,26 (0,73)	0,98 (0,73)	0,03	1,33 (0,80)	0,97 (0,72)	<0,001
<b>MHAQ***</b>	1,62 (0,43)	1,56 (0,54)	0,46	1,62 (0,56)	1,53 (0,51)	0,35	1,82 (0,70)	1,51 (0,50)	<0,001
<b>SF - fysisk funksjon †</b>	48,8 (24,1)	53,5 (26,8)	0,28	44,0 (21,7)	55,6 (26,0)	0,01	43,7 (25,9)	55,9 (26,2)	<0,001
<b>SF – smerter</b>	40,7 (20,2)	44,4 (20,6)	0,26	40,7 (17,7)	45,5 (20,7)	0,19	36,4 (20,7)	46,1 (20,6)	<0,001
<b>SF – generell helse</b>	46,9 (26,6)	48,2 (22,6)	0,72	39,1 (19,2)	49,3 (22,5)	0,01	38,9 (21,8)	49,8 (22,6)	<0,001
<b>SF – sosial fungering</b>	66,1 (25,5)	70,4 (26,9)	0,30	64,0 (28,8)	71,6 (25,7)	0,10	61,4 (27,6)	72,5 (25,7)	<0,001
<b>SF – psykisk helse</b>	66,8 (17,8)	70,9 (19,5)	0,19	68,4 (19,3)	71,3 (19,1)	0,39	66,5 (18,4)	72,0 (19,1)	0,02
<b>SF – vitalitet</b>	37,0 (21,8)	42,8 (21,2)	0,08	36,9 (21,0)	43,5 (21,6)	0,09	34,8 (20,8)	44,1 (21,5)	<0,001
<b>AIMS2 – smerter ††</b>	5,52 (2,30)	4,69 (2,56)	0,04	5,30 (2,36)	4,61 (2,57)	0,13	5,71 (2,69)	4,53 (2,54)	<0,001
<b>AIMS2 – affekt</b>	3,70 (1,80)	3,04 (1,72)	0,02	3,06 (1,62)	3,04 (1,71)	0,96	3,59 (1,68)	2,97 (1,71)	0,003
<b>AIMS2 – fysisk påvirkning</b>	2,33 (1,31)	2,10 (1,79)	0,42	2,66 (1,65)	1,97 (1,67)	0,02	2,83 (2,06)	1,94 (1,65)	<0,001
<b>SF6D†</b>	0,62 (0,13)	0,65 (0,13)	0,31	0,62 (0,11)	0,65 (0,13)	0,15	0,60 (0,11)	0,66 (0,13)	<0,001
<b>Self efficacy smerter‡</b>	51,3 (16,7)	54,4 (18,9)	0,31	51,1 (17,5)	55,4 (18,8)	0,20	49,4 (17,4)	55,4 (18,9)	0,009
<b>Self efficacy funksjon</b>	63,6 (22,3)	69,3 (24,7)	0,15	62,5 (21,9)	71,2 (23,8)	0,04	60,8 (27,0)	71,5 (23,6)	<0,001
<b>Self efficacy symptomer</b>	59,8 (16,3)	64,9 (18,6)	0,09	62,9 (15,4)	66,0 (18,2)	0,34	60,7 (17,8)	66,3 (18,3)	0,01

\*VAS 0-100 (0 = ikke plaget), \*\*HAQ 0-3 (0=ingen problemer), \*\*\*MHAQ 1-4 (1= ingen problemer), †SF-36 0-100 (100 = perfekt helse), ††Aims2 0-10 (0=ikke plaget), ‡Self efficacy 10-100 (10=størst problemer/vanskeligheter).

**Tabell 7b****Demografiske og helsestatusvariabler sammenliknet med dyspepsi/mageplager nå og tidligere.**

Gjennomsnitt (SD) der intet annet er angitt.

	Dyspepsi / mageplager tidligere (N = 972)			Dyspepsi / mageplager nå (N = 970)		
	Ja	Nei	P	Ja	Nei	P
<b>Alder (år)</b>	60,5 (14,5)	61,5 (15,4)	0,31	63,8 (13,6)	60,3 (15,3)	0,002
<b>Sykdomsvarighet (år)</b>	15,2 (11,5)	12,7 (10,0)	<0,001	15,9 (12,0)	13,5 (10,4)	0,003
<b>Utdanningslengde (år)</b>	12,4 (3,3)	12,3 (3,4)	0,70	11,7 (3,3)	12,5 3,4 ()	0,002
<b>Leddsmarter VAS*</b>	40,4 (24,2)	29,3 (22,4)	<0,001	46,5 (24,9)	31,4 (22,7)	<0,001
<b>Fatigue VAS</b>	52,8 (28,7)	40,3 (29,1)	<0,001	58,7 (27,4)	43,2 (29,3)	<0,001
<b>Generell sykdomsaktivitet VAS</b>	44,4 (24,7)	33,1 (23,6)	<0,001	52,1 (25,0)	34,8 (23,5)	<0,001
<b>Generelle smerter VAS</b>	35,8 (26,4)	23,9 (22,5)	<0,001	42,1 (26,4)	26,5 (23,9)	<0,001
<b>HAQ**</b>	1,19 (0,71)	0,89 (0,75)	<0,001	1,36 (0,73)	0,95 (0,72)	<0,001
<b>MHAQ***</b>	1,66 (0,55)	1,47 (0,50)	<0,001	1,79 (0,58)	1,50 (0,50)	<0,001
<b>SF-fysisk funksjon†</b>	48,2 (25,4)	58,2 (26,9)	<0,001	41,7 (25,4)	56,2 (26,3)	<0,001
<b>SF- smerter</b>	38,9 (18,0)	49,7 (21,3)	<0,001	34,1 (16,5)	47,1 (20,7)	<0,001
<b>SF – generell helse</b>	42,7 (21,5)	52,8 (22,7)	<0,001	37,5 (21,1)	50,6 (22,2)	<0,001
<b>SF – sosial fungering</b>	64,4 (27,5)	75,9 (24,8)	<0,001	56,4 (27,7)	74,0 (25,3)	<0,001
<b>SF – psykisk helse</b>	67,9 (19,6)	73,7 (19,1)	<0,001	62,8 (19,8)	73,2 (18,5)	<0,001
<b>SF – vitalitet</b>	38,1 (21,0)	46,6 (21,0)	<0,001	33,4 (19,9)	45,1 (21,0)	<0,001
<b>AIMS2 - smerter††</b>	5,39 (2,46)	4,05 (2,43)	<0,001	6,05 (2,48)	4,35 (2,42)	<0,001

<b>AIMS2 – affekt</b>	3,41 (1,77)	2,78 (1,67)	<0,001	3,89 (1,76)	2,86 (1,66)	<0,001
<b>AIMS2 – fysisk påvirkning</b>	2,43 (1,76)	1,80 (1,71)	<0,001	2,93 (1,90)	1,89 (1,66)	<0,001
<b>SF6D†</b>	0,61 (0,12)	0,68 (0,13)	<0,001	0,58 (0,12)	0,66 (0,13)	<0,001
<b>Self efficacy smerter‡</b>	52,5 (17,6)	56,5 (19,4)	0,001	47,8 (17,2)	56,1 (18,6)	<0,001
<b>Self efficacy funksjon</b>	65,5 (24,0)	72,9 (24,4)	<0,001	59,9 (24,0)	71,6 (24,0)	<0,001
<b>Self efficacy symptomer</b>	62,9 (18,0)	67,3 (18,4)	<0,001	57,1 (17,8)	67,0 (18,1)	<0,001

\*VAS 0-100 (0 = ikke plaget), \*\*HAQ 0-3 (0=ingen problemer), \*\*\*MHAQ 1-4 (1= ingen problemer), †SF-36 0-100 (100 = perfekt helse), ††Aims2 0-10 (0=ikke plaget), ‡Self efficacy 10-100 (10=størst problemer/vanskeligheter).

## **Tabell 8 Lineær regresjonsanalyse ved magesmerter (VAS).**

Avhengig variabel: Intensitet av selvrapporterte mageplager siste uke, VAS score.

<b>Uavhengig variabel</b>	<b>Standardisert koeffisient Beta</b>	<b>Standard feil</b>	<b>p</b>
<b>Kjønn (1 = mann, 2 = kvinne)</b>	0,01	0,46	0,65
<b>Alder (år)</b>	-0,05	-1,64	0,10
<b>Aims2 affekt (0-10)</b>	0,17	5,02	< 0,001
<b>Tretthetsfølelse VAS (0-100)</b>	0,19	4,65	< 0,001
<b>Aktivitet i leddsykdommen siste uke VAS (0-100)</b>	0,13	2,83	0,005
<b>Generelle smerter VAS (0-100)</b>	0,10	2,33	0,02



## **Tabell 9    Logistisk regresjon**

Avhengig variabel:    Plaget med gastrointestinalt ubehag nå for tiden ved bruk av betennelsesdempende og smertestillende leddgiktsmedisiner.

Antall pasienter inkludert i analysen: 921.

Uavhengig variabel	B	p	OR* (95% KI**)
<b>Alder</b> (år)	0,006	0,34	1,01 (0,93-1,02)
<b>Kjønn</b> (1= mann, 2 = kvinne)	0,055	0,80	1,06 (0,69-1,62)
<b>Generell sykdomsaktivitet VAS</b> (0-100)	0,15	0,001	1,02 (1,01-1,02)
<b>Aims2 affekt</b> (0-10)	2,10	<0,001	1,23 (1,11-1,37)
<b>HAQ</b> (0-3)	0,319	0,038	1,38 (1,02-1,86)
<b>NSAIDs</b> (0=nei, 1=ja)	0,722	<0,001	2,06 (1,42-2,99)
<b>Koksiber</b> (0=nei, 1=ja)	0,602	0,001	1,83 (1,27-2,62)

\* OR = odds ratio

\*\*KI = Konfidensintervall