

# Selvrapportert utmattelse hos pasienter med revmatoid artritt med lite tegn til aktiv sykdom

Christin Lunner Olsen



Masteroppgave ved Institutt for helse og samfunn,  
Seksjon for helsefag/ Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

01.05.15



# Selvrapportert utmattelse hos pasienter med revmatoid artritt med lite tegn til aktiv sykdom

Christin Lunner Olsen

Masteroppgave ved Institutt for helse og samfunn,  
Seksjon for helsefag/ Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

01. 05.15



© Forfatter Christin Lunner Olsen

År 2015

Tittel: Selvrapportert utmattelse hos pasienter med revmatoid artritt med lite tegn til aktiv sykdom

Forfatter: Christin Lunner Olsen

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo



# Sammendrag

**Oppgavens formål:** Å undersøke nivået av selvrapportert utmattelse hos pasienter med revmatoid artritt (RA) som hadde oppnådd remisjon (ingen betennelser i leddene) eller lav sykdomsaktivitet etter seks måneders medikamentell behandling, samt hvilke faktorer som predikerte eller var assosiert med utmattelse hos disse pasientene.

**Teoretisk forankring:** Utmattelse forekommer hos opptil 70 % av pasienter med RA og kan påvirke deres aktivitet og deltakelse på mange livsarenaer. Utmattelse er et komplekst fenomen som må forstås i et biopsykososialt perspektiv. Denne oppgaven har jeg valgt å avgrense til å undersøke mulige sammenhenger mellom utmattelse og sykdomsrelaterte faktorer.

**Metode:** Totalt 2193 pasienter  $\geq 18$  år med RA som startet enten med metotrexate (MTX) i monoterapi eller en TNF-inhibitor (TNFi) i kombinasjon med MTX, ble hentet ut av det norske DMARD registeret (NOR-DMARD). Etter seks måneder var 699 (31.9 %) pasienter i remisjon eller hadde lav sykdomsaktivitet. Bivariate og multivariate lineære regresjonsanalyser ble utført med utmattelse ved seks måneder som avhengig variabel (målt med Visuell Analog Skala og SF-36 Vitality). Faktorer som alder, kjønn, utdanningsvarighet, sykdomsvarighet, senkningsreaksjon (SR), Hevelse og ømhet i 28 talte ledd, smerte og nedsatt funksjon, ble testet som baseline prediktorer og undersøkt for mulige assosiasjoner med utmattelse ved seks måneder.

**Resultater:** Etter seks måneder rapporterte 27.9 % av pasientene med RA betydelig grad av utmattelse (VAS  $\geq 40$  mm). Statistisk signifikante prediktorer for høyere grad av utmattelse hos pasienter som oppnådde remisjon/lav sykdomsaktivitet, var høyere grad av smerte, lavere SR, nedsatt funksjon og kvinner. Faktorer assosiert med høyere grad av utmattelse ved seks måneder var høyere grad av smerte, nedsatt funksjon, lavere alder og kvinner.

**Konklusjon:** Selv om sykdomsaktiviteten var redusert, rapporterte 27,9 % av pasientene med RA betydelig grad av utmattelse etter seks måneder. Smerte, nedsatt funksjon og det å være kvinne både predikerte og var assosiert med utmattelse. Funnene viser viktigheten av å etterspørre utmattelse hos pasienter med ingen eller med lav sykdomsaktivitet. Noen av disse vil ha behov for ikke-medikamentelle intervensjoner for å redusere og mestre sin utmattelse. Dette gjelder spesielt kvinner, yngre pasienter og pasienter med mye smerter.





# Abstract

**Purpose:** To examine the level of reported fatigue in patients with rheumatoid arthritis (RA) who had achieved remission (no joint inflammation) or low disease activity after 6 months of pharmacological treatment, and to examine factors predicting or associated with higher level of fatigue, in these patients.

**Literature framework:** Up to 70 % of patients with RA experience fatigue, which can affect their physical activity and overall function. Fatigue is a complex phenomenon and has to be understood through a biopsychosocial perspective. However, this thesis is limited to investigate possible associations between fatigue and disease related factors.

**Method:** A total of 2193 RA patients (age  $\geq 18$  years) who had either started methotrexate (MTX) monotherapy or a TNF-inhibitor (TNFi) in combination with MTX were retrieved from the Norwegian DMARD register (NOR-DMARD). After 6 months 699 (31.9 %) of the patients were in remission or low disease activity. Bivariate and multivariate linear regression analyses were conducted with fatigue at 6 months as the dependent variable (measured by Visual Analog Scale and SF-36 Vitality). Factors such as age, gender, educational level, disease duration, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), 28 swollen and tender joint counts, pain and physical function were tested as baseline predictors as well as for cross-sectional association with fatigue at 6 months.

**Results:** After 6 months, 27.9 % of the patients reported a high level of fatigue (VAS  $\geq 40$  mm). Statistically significant predictors of a higher fatigue level in patients who achieved remission or low disease activity were a higher level of pain, lower ESR, worse physical function and being women. Pain and worse physical function at 6 months as well as younger age and female gender were statistically significantly associated with higher levels of fatigue at 6 months.

**Conclusion:** Even though the disease activity was reduced, 27.9 % of the patients reported a high level of fatigue after 6 months. Higher level of pain, worse physical function and female gender both predicted and were cross-sectional associated with fatigue. These results indicate that assessing levels of fatigue in patients with low disease activity and remission is important. Some of these patients may need non-pharmacological interventions to reduce and manage their fatigue, particularly women, younger patients and patients with higher levels of pain.



# Forord

Grunnlaget for denne masteroppgaven er en studie (NOR-DMARD) som jeg har vært med å samle inn data til gjennom mitt kliniske arbeid som sykepleier ved Revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus. Før jeg begynte på masterutdanningen ved Seksjon for helsefag har jeg vært opptatt av at forskning og klinikk bør gå hånd i hånd, og jeg var nysgjerrig på hvordan jeg kunne undersøke noen av dataene jeg hadde samlet inn i klinikken. I samtaler med pasienter med revmatiske sykdommer som får medikamentell behandling har det kommet frem at noen fortsatt opplever utmattelse på tross av at sykdomsaktiviteten er lav. Jeg har i denne oppgaven valgt å undersøke forekomst av utmattelse i akkurat denne pasientgruppen, og studere hvilke faktorer som er assosiert med symptomet utmattelse.

Masteroppgaven består av statistiske analyser for å undersøke utmattelse hos pasienter med revmatoid artritt (RA). Måleinstrumentene Short Form-36 Vitality (SF-36) og Visuell Analog Skala (VAS) for utmattelse er brukt. SF-36 er et mer omfattende generisk spørreskjema som måler både fysisk og mental helse relatert livskvalitet både hos pasienter og hos friske personer. Med et biopsykososialt perspektiv på utmattelse hadde det vært interessant og benyttet hele SF-36 i analysene, for å få frem de komplekse sammenhengene av fenomenet. Dette ville blitt for omfattende for en masteroppgave, slik at undersøkelsen i denne oppgaven er begrenset til sammenhengen mellom sykdomsrelaterte faktorer og utmattelse.

Det presenteres først en kappe skrevet på norsk som beskriver bakgrunn, teorigrunnlag, metode og resultater fra begge måleinstrumentene. Videre en diskusjon av funnene fra VAS utmattelse og SF-36 Vitality i et biomedisinsk og biopsykososialt perspektiv. I tillegg belyser jeg de to måleinstrumentene som får frem noen ulike resultater.

Deretter presenteres en artikkel på engelsk med et eget abstrakt og resultatene fra målingene med VAS utmattelse. Artikkelen er submittert til tidsskriftet Arthritis Care & Research i mars 2015. Grunnen til at vi valgte å presentere kun VAS utmattelse i artikkelen var fordi den i større grad måler alvorlighet og intensitet i opplevd utmattelse, og det var små funn som gjorde at vi valgte en kort artikkel («brief report»).



I januar 2015 submitterte vi et abstrakt til EULAR- kongressen (European League Against Rheumatism) som skal avholdes i Roma i juni 2015, og abstraktet ble antatt som posterpresentasjon.

Proessen med å skrive masteroppgaven har vært veldig lærerik, utfordrende og inspirerende med hensyn til ytterligere forskning i fremtiden. Jeg har hatt god støtte rundt meg både faglig og menneskelig. Jeg vil takke Revmatologisk avdeling ved Diakonhjemmet sykehus og professor Tore Kristian Kvien for å ha gitt meg muligheten til å ta masterutdanningen og å bruke data fra NOR-DMARD prosjektet. Han har inspirert meg til å jobbe med fagutvikling gjennom sitt fantastiske engasjement for pasienter med revmatiske sykdommer. Jeg vil takke min høyt faglige og kompetente hovedveileder Heidi Andersen Zangi for hennes veiledning, engasjement og tålmodighet gjennom arbeidet med både artikkel og kappe. I tillegg har min biveileder Elisabeth Lie bistått med sin enormt viktige kunnskap om NOR-DMARD, statistiske prosesser og kvantitativ forskning under hele prosessen av masterprosjektet. Min enhetsleder på 2Sør Revmatologi, Elisabeth Røssum Iversen, har lagt forholdene til rette for at jeg har kunnet gjennomføre utdanningen ved siden av stillingen som fagsykepleier. Jeg vil også takke alle gode kolleger ved avdelingen som har vært en solid støtte for meg gjennom disse tre årene. Sist og ikke minst vil jeg takke min mann Pål for at han har støttet, veiledet og hørt på meg og mine utfordringer underveis, samt bistått med en fantastisk catering.

Oslo, april 2015

Christin Lunner Olsen



## Innhold

<b>Sammendrag</b> .....	7
<b>Forord</b> .....	11
1 Introduksjon .....	17
1.1 Bakgrunn .....	17
1.2 Formål med studien .....	19
2 Teorigrunnlag for studien.....	20
2.1 Utmattelse.....	20
2.1.1 Utmattelse i et biomedisinsk perspektiv.....	20
2.1.2 Utmattelse i et biopsykososialt perspektiv .....	21
2.2 Revmatoid artritt (RA).....	23
2.2.1 Måltrettet behandling .....	23
2.3 Problemstillinger .....	24
3 Metode.....	25
3.1 Studiedesign.....	25
3.2 Etikk.....	26
3.3 Pasienter.....	26
3.4 Datainnsamling.....	27
3.5 Studiens variabler .....	27
3.5.1 Visuell Analog Skala (VAS) for utmattelse .....	28
3.5.2 SF-36 Vitality .....	29
3.5.3 Mål på sykdomsaktivitet .....	31
3.5.4 Andre sykdomsrelaterte variabler .....	32
3.5.5 Demografiske variabler .....	33
3.6 Statistiske analyser .....	33
4 Resultater.....	36
4.1 Beskrivelse av utvalget.....	36
4.2 Andel pasienter med utmattelse.....	38
4.3 Grad av utmattelse .....	39
4.4 Baseline prediktorer for utmattelse etter seks måneder.....	41
4.5 Variabler som er assosiert med utmattelse etter seks måneder .....	42

5	Diskusjon.....	43
5.1	VAS utmattelse og SF-36 Vitality.....	43
5.2	Utmattelse i et biomedisinsk og biopsykososialt perspektiv .....	45
5.2.1	Utmattelse og smerter.....	46
5.2.2	Utmattelse og fysisk funksjon .....	46
5.2.3	Utmattelse i forhold til kjønn og alder .....	47
5.2.4	Utmattelse og sykdomsaktivitet .....	48
5.3	Utmattelse og ikke-medikamentelle intervensjoner .....	50
5.4	Styrker og svakheter ved studien.....	50
5.5	Konklusjon.....	51
6	Litteraturliste .....	53
7	Artikkel.....	57
7.1	Tabell 1 i artikkel.....	73
7.2	Tabell 2 i artikkel.....	75
7.3	Tabell 3 i artikkel.....	76
8	Vedlegg .....	77



# 1 Introduksjon

## 1.1 Bakgrunn

Jeg har gjennom flere år jobbet som sykepleier ved Revmatologisk avdeling på Diakonhjemmet Sykehus med pasienter som behandles med sykdomsmodifiserende legemidler for inflammatoriske revmatiske leddsykdommer. Ved oppstart av slik behandling har pasientene blitt forespurt om deltagelse i den norske multisenter-studien NOR-DMARD (DMARD= Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) hvor data til forskning er samlet inn under den kliniske oppfølgingen av pasientens medikamentelle behandling. Pasientene behandles målrettet for å oppnå remisjon (ingen betennelser i leddene) eller lav sykdomsaktivitet, og det har vært en klinisk forventning om at behandlingen også vil redusere sykdomsrelaterte symptomer som smerter og utmattelse. Min erfaring fra samtaler med pasienter er imidlertid at utmattelse fortsatt kan være en utfordring på tross av lite aktiv sykdom.

Det finnes mange ulike revmatiske sykdommer. Revmatoid artritt (RA), også kalt leddgikt, er en av de hyppigste og den best studerte tilstanden blant de inflammatoriske (betennelsesaktige) revmatiske sykdommene (1). De siste 15 årene har vi fått betydelig mer kunnskap om behandlingen av inflammatoriske ledd sykdommer. Tilgang til flere og mer effektive medikamenter og et sterkere fokus på tidlig innsettelse av effektiv behandling gjør at flere pasienter kan oppnå fravær av symptomer på inflammasjon eller lav sykdomsaktivitet, hvilket har gjort at RA-pasienter som gruppe har bedre helserelatert livskvalitet enn tidligere: En nylig publisert studie med data fra Oslo leddgikts-register viste at pasienter med RA i perioden fra 1994 til 2009 har hatt en reduksjon i sykdomsrelaterte symptomer som utmattelse, smerte og redusert fysisk funksjon (2).

Studier viser at utmattelse (fatigue) forekommer hos opptil 70 % av RA-pasientene (3, 4). Graden av utmattelse og hvordan det virker inn på livet er individuelt og har sammenheng med mestring. Utmattelse rangeres ofte som det mest invalidiserende symptomet og fremheves som en like stor utfordring som smerter. Utmattelse påvirker mulighetene for å være aktivt

deltakende og dermed livskvaliteten (3, 5). Behandling med sykdomsmodifiserende legemidler kan gi mindre utmattelse, men løser ikke hele problemet hos mange pasienter (6-8). Det kan derfor være behov for et supplerende behandlingstilbud som styrker den enkeltes evne til å ivareta seg selv på en god måte. Studier viser at ulike ikke-medikamentelle intervensjoner kan ha effekt på utmattelse og kan gis som et supplement til medikamentell behandling (9-11).

Forskning har vist at en del av normalbefolkningen også rapporterer en viss grad av utmattelse, men nivået ligger lavere enn hos pasienter med RA, som vist i studien til Slatkowsky-Christensen et al (12). Utmattelse har tidligere hatt lite fokus innenfor revmatiske sykdommer. Pasientene brakte sjeldent temaet opp i samtaler med helsepersonell, og utmattelse ble heller ikke fokusert på fra helsepersonells side. Dette har imidlertid endret seg både i klinikk og forskning de senere årene. Fra 2006 har det vært en internasjonal konsensus om å inkludere utmattelse som et utfallsmål i studier av pasienter med RA (3). Bakgrunnen for dette var at fra 2002 ble pasienter inkludert i det internasjonale forsknings samarbeidet OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) som identifiserer utfallsmål for RA. Pasientene definerte utmattelse som et av symptomene det var viktigst å oppnå bedring i (13).

En systematisk oversikt over studier som undersøkte sammenhengen mellom utmattelse og sykdomsaktivitet samt hvorvidt medikamentell behandling kan ha effekt på utmattelse, viste divergerende resultater. Noen studier viste en sammenheng mellom utmattelse og inflammasjon og medikamenter, og andre studier viste det motsatte (14). Det var flest studier som viste en sterk sammenheng mellom utmattelse og smerte, nedsatt funksjon og depresjon, men Nikolaus et al fant også studier som viste divergerende resultater (14). Utmattelse kan være vanskelig å måle i forskning og klinikk fordi utmattelse er et komplekst og sammensatt symptom hvor den subjektive opplevelsen og hva som er utløsende og opprettholdende faktorer er individuelle. I tillegg er det mange forskjellige måleinstrumenter og studiedesign som kan gjøre det vanskelig å sammenligne resultater. En systematisk oversikt avdekket 23 ulike måleinstrumenter som måler forskjellige elementer av utmattelse, og en nyere studie har vurdert validitet og reliabilitet for 12 av disse måleinstrumentene (15, 16).

## 1.2 Formål med studien

Den overordnede hensikten med dette prosjektet var å undersøke *om* og eventuelt *hvor stor andel* av pasienter med RA i remisjon eller med lav sykdomsaktivitet som rapporterte utmattelse. Videre var hensikten å undersøke hvilke demografiske og sykdomsrelaterte faktorer som predikerte/ var assosiert med utmattelse i denne pasientgruppen.

# 2 Teorigrunnlag for studien

## 2.1 Utmattelse

Utmattelse er et sammensatt symptom som er vanlig ved mange ulike sykdommer som kreft, diabetes, hjerte- og karsykdom og revmatiske sykdommer. Et symptom kan defineres som en subjektiv erfaring som påvirker den biopsykososiale funksjonen til et individ (17). Det kan være ulike biologiske kilder til symptomet utmattelse ut i fra hvilken sykdom det dreier seg om, men det er ingen enkelt blodprøve som kan måle utmattelse. Også blant friske mennesker kan utmattelse være et stort problem som påvirker livskvaliteten (18).

Utmattelse er svært utbredt ved RA, og det finnes mange definisjoner, men ingen er standardiserte (14). Pasientene rapporterer at utmattelsen kan være overveldende, ukontrollerbar, annerledes enn normal trøtthet, og den påvirker alle aspekter av livet. Det kan oppstå plutselig uten forvarsel, så man får behov for å legge seg ned, eller den kan være vedvarende og konstant (19). Pasientene skiller klart mellom normal tretthet før de fikk diagnosen RA og den trettheten de opplever etter at de har fått diagnosen (11).

### 2.1.1 Utmattelse i et biomedisinsk perspektiv

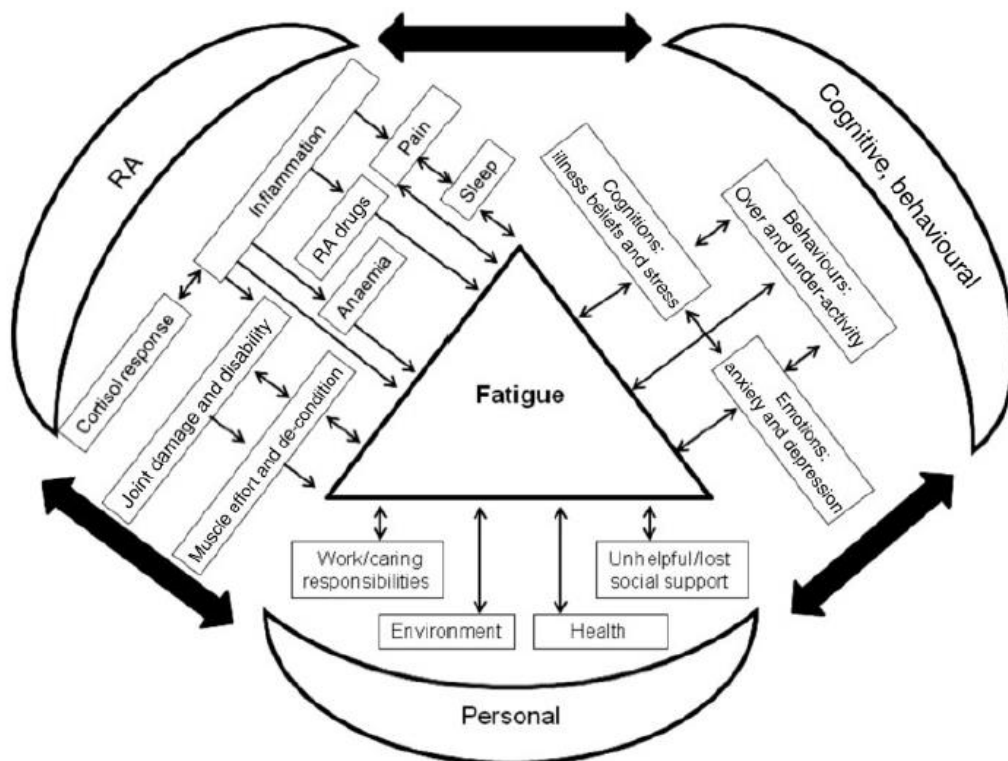
Med et ensidig biomedisinsk perspektiv på sykdom og helse setter helseprofesjoner søkelyset mot anatomiske, fysiologiske og biokjemiske forhold for å avdekke sykdommer. Den revolusjonerende utviklingen av biomedisinen har imidlertid bidratt til store fremskritt når det gjelder behandlingen av sykdommer som blant annet RA. Det å *ha* en sykdom beskriver Hoffmann som å klassifisere fenomener, for å kunne diagnostisere og behandle sykdom uten at man trenger kunnskap om pasientens erfaring (20). Helse ses på som fravær av sykdom. Med en dualistisk tankegang vil kropp og sinn eksistere uavhengig av hverandre og det psykologiske har ikke noen innvirkning på kroppen (21). Forståelsen av symptomet utmattelse ses i lys av det biologiske som skjer i kroppen for de menneskene som opplever det, og ikke sett i lys av deres

egen opplevelse og den konteksten de lever i. I denne studien har vi kun tatt med data på biomedisinske faktorer som kan bidra til å belyse noen sider ved utmattelse. Grunnen til denne avgrensningen er masteroppgavens størrelse og noen begrensninger som ligger i NOR-DMARD studien. For å få en bredere forståelse av pasientene som opplever utmattelse bør man se symptomet i lys av et biopsykososialt perspektiv.

### **2.1.2 Utmattelse i et biopsykososialt perspektiv**

Med et biopsykososialt perspektiv tar man hensyn til både biologiske, psykologiske og sosiale aspekter ved sykdom og helse slik at man ser mennesket i en bredere kontekst hvor den subjektive opplevelsen får en stor betydning (21). Georg Engel brakte den biopsykososiale modellen inn på midten av 1900-tallet som et holistisk alternativ og en motreaksjon til den biomedisinske modellen med et reduksjonistisk syn på kroppen som en maskin hvor man reparerer delene. Modellen kan betraktes som en filosofi, en måte å forstå lidelsen hos den som er syk. I tillegg er modellen en praktisk klinisk veileder for å forstå at det er biologiske, psykologiske og sosiale dimensjonene av det å være syk (21).

Sarah Hewlett har utarbeidet en konseptuell modell for utmattelse, det vil si en teoretisk modell som viser noen hypoteser for variablenes sammenheng som reflekterer den dynamiske relasjonen mellom utmattelse og fysiske, psykiske og sosiale faktorer som påvirker hverandre gjensidig. Modellen viser at det er flere medvirkende årsaker til utmattelse og dermed hvor kompleks det er å måle utmattelse i forskning. Hensikten med modellen er å klargjøre hvilke spørsmål som bør utforskes, og å ha en bakgrunn for å utvikle intervensjoner (3) (Figur 1).



**Figur 1. Sarah Hewletts konseptuelle modell for utmattelse**

De biologiske faktorene i modellen er blant annet knyttet til inflammasjon, medikamenter, nedsatt funksjon og smerte. Det er disse faktorene vi har undersøkt i vår studie.

De psykologiske elementene i modellen viser hvordan det å leve med en kronisk sykdom som RA kan være en stressfaktor. Hvordan du tenker om sykdommen kan påvirke følelsen av håpløshet og utmattelse som igjen kan føre til engstelse og depresjon (3). En oversiktsstudie av Nikolaus et al gikk igjennom 129 artikler, hvorav 42 artikler omhandlet mulige årsaker til og konsekvenser av utmattelse. De fant en sammenheng mellom utmattelse og depresjon i 10 av artiklene (14).

De sosiale faktorene som fremheves er blant annet hvordan omgivelsene kan påvirke utmattelse hvis man for eksempel har lite hjelp og støtte, eller er i arbeid samtidig som man har store omsorgsoppgaver (3). Oversiktsartikkelen fant en statistisk signifikant sammenheng mellom utmattelse og lav sosial støtte, livssituasjon og redusert arbeidskapasitet, videre at

reduisert mental og fysisk livskvalitet både kunne vært en årsak til og en konsekvens av utmattelse. (14).

En svakhet med modellen er at den ikke sier noe om kausale sammenhenger, altså årsak- og virkningsammenhenger mellom utmattelse og andre faktorer i modellen. En ytterligere svakhet er at evidensen for de hypotetiske sammenhengene ikke er godt nok begrunnet. I tillegg mangler det fortsatt et teoretisk rammeverk som tar hensyn til pasientenes erfaringer med utmattelse. Modellen bygger blant annet på flere kvalitative studier (14).

## **2.2 Revmatoid artritt (RA)**

RA rammer cirka 0,5 - 1 % av befolkningen og gir betennelser i leddene, særlig rammes håndledd, hender og føtter. Dette medfører hevelser, smerter og påvirkning av leddets normalfunksjon. Sykdomsfølelse og tretthet/utmattelse er vanlige symptomer (22). Økt bevissthet om tidlig behandling og økt tilgang til diagnostiske hjelpemidler har gjort at diagnosen RA nå gjerne stilles på et tidligere tidspunkt enn før. Ved tidlig oppstart av effektiv antirevmatisk medikamentell behandling kan man ved å bremse sykdomsaktiviteten på et tidlig stadium bedre prognosen på lang sikt og hindre utvikling av leddskade (23).

### **2.2.1 Måltrettet behandling**

Den europeiske revmatologiorganisasjonen EULAR har utarbeidet anbefalinger for måltrettet behandling av revmatoid artritt, Treat-To-Target (T2T) (24). Det vanligste er å starte med metotrexate (MTX), et syntetisk DMARD, når pasientene får diagnosen RA. Pasientene i denne studien ble behandlet med enten MTX som monoterapi eller MTX i kombinasjon med tumor nekrose faktor inhibitorer (TNFi) (influximab, adalimumab, etanercept, golimumab, og certolizumab), en type biologiske DMARD. Biologiske DMARDs er andrelinjebehandling for pasienter der syntetiske DMARD alene ikke har tilstrekkelig effekt. Målet med den medikamentelle behandlingen er å oppnå remisjon eller lav sykdomsaktivitet så raskt som mulig, dette for å bedre helse relatert livskvalitet gjennom symptomkontroll og forebygging av leddskade og oppnå normalisering av funksjon og sosial deltagelse (24). Spørsmålet er i hvilken

grad pasientene opplever utmattelse når målet med behandlingen er nådd. Det er ikke gjort studier på utmattelse med utgangspunkt i NOR-DMARD materialet, og spørsmålet er om vi finner det samme som tidligere publisert i internasjonale studier. Hvilken grad av utmattelse pasientene opplever når målet med behandlingen er nådd, er viktig å undersøke for å kartlegge behovet for ikke-medikamentelle intervensjoner.

Med disse momentene som bakgrunn ønsker vi i dette prosjektet å undersøke følgende problemstillinger.

## 2.3 Problemstillinger

- Hvor stor andel av pasienter med RA i remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå rapporterer betydelig grad av utmattelse?
- Hvilken grad av utmattelse måles hos pasienter med RA som har oppnådd remisjon eller lav sykdomsaktivitet?
- Er det noen forskjell i grad av utmattelse og/eller andel med betydelig grad av utmattelse hos pasienter som har oppnådd remisjon/lavt sykdomsaktivitetsnivå med TNFi i kombinasjon med MTX versus MTX mono-terapi?
- Hvordan er sammenhengen mellom grad av utmattelse etter seks måneders behandling og sykdomsaktivitetsnivå henholdsvis baseline og seks måneder hos pasienter med RA i remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå?
- Hvilke demografiske og sykdomsrelaterte faktorer er assosiert med utmattelse hos pasienter med RA i remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå?



## 3 Metode

I denne studien er utmattelse undersøkt i et stort utvalg av pasienter. Kvantitativ forskningsmetode er benyttet for å svare på problemstillingene i masterprosjektet.

### 3.1 Studiedesign

Pasientene i studien er hentet fra den norske NOR-DMARD-studien fra perioden desember 2000 til november 2011. Pasienter ble forespurt om deltakelse i studien ved oppstart/bytte av biologiske og/eller syntetiske sykdomsmodifiserende legemidler. NOR-DMARD er en longitudinell, multisenter, prospektiv observasjonsstudie. Studiens formål er å undersøke langtidseffekter (inkludert helserelatert livskvalitet), bivirkninger og kostnader av sykdomsmodifiserende legemidler ved leddgikt og beslektede sykdommer (25). Det longitudinelle designet gir mulighet for å undersøke utmattelse hos pasienter med RA på flere måletidspunkter. Vi har benyttet data fra baseline (oppstart av medikamentell behandling) og fra seks-måneders oppfølgingsbesøk. Med dette designet kan man undersøke om det er sammenheng mellom ulike variabler, men ikke årsaker og virkninger (26).

Fem norske sykehus var med i NOR-DMARD-studien i perioden dataene til dette masterprosjektet ble samlet inn: Diakonhjemmet Sykehus i Oslo, Revmatismesykehuset i Lillehammer, St. Olavs Hospital i Trondheim, Vestre Viken HF i Drammen og Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø. Disse dekker rundt 30 % av den norske befolkningen (27).

Data samles inn gjennom pasientrapporterte spørreskjemaer, kliniske undersøkelser og samtaler med pasientene. De måleinstrumentene som ligger i studiens design gir både muligheter og begrensninger for hva som kan undersøkes. Vi har i denne studien ingen data på kognitive elementer eller psyko-sosiale faktorer, og kun undersøkt sykdomsrelaterte faktorer.

## 3.2 Etikk

En etisk bevissthet er viktig i alle ledd av forskningsprosessen. Vi plikter å følge helseforskningslovene som gjelder for medisinsk og helsefaglig forskning når man skaffer til veie ny kunnskap om helse og sykdom med vitenskapelig metode (28, 29). Dataene er allerede samlet inn gjennom NOR-DMARD-studien slik at inklusjon i masterprosjektet ikke medfører noen ulempe for pasientene. Alle pasientene har fått skriftlig og muntlig informasjon om NOR-DMARD før inklusjon (Vedlegg 5). De ble informert om at deltakelsen var frivillig og at de når som helst kunne trekke seg fra studien uten å måtte opplyse om noen grunn for det og uten konsekvenser for den medisinske behandlingen. Alle pasientene undertegnet skriftlig informert samtykke og fikk med en kopi av den originale undertegnede samtykkeerklæringen. Dataene ble innsamlet på papir fra 2000-2011. De originale spørreskjemaene (avidentifisert) og undertegnede samtykkeerklæringene ble oppbevart adskilt i et innelåst rom hvor alt involvert personell er underlagt taushetsplikten (28, 29). Smerud Medical Research fikk oversendt kopier av spørreskjemaene og registrerte dataene inn i SPSS. Datafilene er avidentifiserte og inneholder inklusjonsnummer, fødselsdato og initialer slik at opplysningene ikke kan knyttes til enkeltpersoner. Datafilene til dette masterprosjektet ble lagt over på en minnepinne av Elisabeth Lie, som er ansvarlig forsker i NOR-DMARD-studien. Jeg har lagret den avidentifiserte filen uten fødselsdato og initialer på eget område ved Universitetet i Oslo og arbeidet med analyser i SPSS via Remote Desktop fra egen PC. Kodenøkkel mellom pasientidentifikasjon og pasientnummer er skrevet for hånd, holdes adskilt og er innelåst i skap. NOR-DMARD-datafilene er lagret på en forskningsserver på sikkert område med streng adgangsbegrensning. NOR-DMARD prosjektet ble behandlet i Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) 09.03.00. REK-nr. 105-00055 (Vedlegg 4).

## 3.3 Pasienter

Pasientene i denne studien er  $\geq 18$  år, de er diagnostisert med revmatoid artritt og har nådd målet med remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå etter seks måneders medikamentell behandling. For pasientene behandlet med MTX ble det satt tilleggskrav om at disse skulle være

DMARD-naive, det vil si at MTX var det første sykdomsmodifiserende medikamentet som ble gitt. For pasientene i TNFi-gruppen var kravet at aktuelle TNFi skulle være hver enkelt pasients første behandling med et biologisk legemiddel. Median (25, 75 perc.) for antall år med diagnosen er 0.06 (0, 0.3) for MTX gruppen og 5.8 (1.6, 14.9) for TNFi+MTX gruppen (Tabell 1).

### **3.4 Datainnsamling**

Pasientene ble fulgt opp etter 3, 6 og 12 måneder det første året, deretter hver 12. måned. Data til forskning samles inn under den kliniske oppfølgingen av pasientene. Datainnsamlingen bestod av en rekke spørreskjemaer som det tok cirka 15 minutter for pasientene å svare på. I tillegg ble sykdomsaktivitetsmål som telling av antall hovne og ømme ledd, undersøkernes vurdering av tilstanden, aktuelle medikasjon og eventuelle bivirkninger og andre medisinske hendelser registrert av revmatolog og/eller prosjektsykepleier. Blodprøvesvar som senkningsreaksjon (SR) og C-reaktivt protein (CRP) ble også samlet inn. Fordelen med NOR-DMARD-studien er at data fra vanlig klinisk virksomhet er samlet inn over tid og alle pasientene som starter med eller bytter sykdomsmodifiserende behandling ble forespurt om deltakelse. På den måten vil pasientene i mastergradsprosjektet reflektere et relativt bredt, uselektert utvalg, hvilket gir større mulighet for å kunne generalisere funnene. Ulempen med den ekstra tiden det tar for pasienten å delta i prosjektet er relativt liten i forhold til den kunnskapen studien har bidratt med. Studien har dessuten bidratt til en tettere, mer systematisk oppfølging, og mange pasienter har hatt nytte av delte konsultasjoner hos sykepleier og revmatolog.

### **3.5 Studiens variabler**

Vi valgte å ta med noen av de mest relevante demografiske variablene for å gi et bakgrunnsbilde av utvalget ut fra de mulighetene som ligger i NOR-DMARD-studien. I denne studien kunne vi benyttet hele SF-36, men på grunn av oppgavens størrelse har vi ikke med data på psykisk helse. Både depresjon og søvnforstyrrelser var korrelert med utmattelse i tidligere studier og pasienter har fremhevet disse områdene som viktige elementer (11, 14). Vi har valgt å benytte måleinstrumentene VAS utmattelse og SF-36 Vitality for å undersøke utmattelse som utfallsmål

i dette masterprosjektet. I artikkelen har vi kun presentert analysene med VAS utmattelse. VAS skalaer for utmattelse og SF-36 Vitality er grundig vurdert for validitet og reliabilitet i studier med RA populasjoner, og det fremheves både styrker og svakheter med måleinstrumentene (16).

### 3.5.1 Visuell Analog Skala (VAS) for utmattelse

En Visuell Analog Skala beskriver målingen av den subjektive opplevelsen av utmattelse (Vedlegg 3) med følgende spørsmål:

*«Har du hatt problemer med følelse av tretthet den siste uken?» (0=Tretthet er ikke noe problem og 100=Tretthet er et stort problem) (Vedlegg 3).*

VAS er en 100 mm rett linje avgrenset med en strek i hver ende markert med 0 og 100. Respondenten setter en strek på tvers av linjen for å måle den subjektive opplevelsen til pasienten og avstanden fra 0 punktet til markeringen måles i millimeter (16). 0 representerer beste skåre og 100 verst tenkelige skåre. VAS skalaer har gjennom mange år vært blant de mest brukte måleinstrumentene for utmattelse gjennom mange år og er nyttig å bruke når formålet er å undersøke global utmattelse. VAS er utviklet fra psykologisk teori hvor tanken om at sensoriske stimuli gjør at du får frem det subjektive i mennesket i forhold til hva det spørres om. Det er ingen standardisert tekst på VAS skalaen, og forskere lager ofte en egen tekst. Det som er viktig er at teksten bør ta utgangspunkt i pasientens egne ord og begreper (16). I VAS skalaen i denne studien er begrepet tretthet benyttet for å måle utmattelse.

Det har vært diskutert hvilket begrep man skulle benytte for det engelske begrepet «fatigue» både i VAS-skalaen og når man omtaler fenomenet, i en egen «fatigue-gruppe» på Diakonhjemmet Sykehus. Det finnes ikke noen direkte oversettelse av «fatigue» i det norske språket, og det kan påvirke validiteten av måleinstrumentet. Begrepet «tretthet» er svært uspesifikt i forhold til begrepet «fatigue» på engelsk, som de fleste engelsktalende nok intuitivt kan skille fra «vanlig» tretthet. Utmattelse ligger nok imidlertid nærmere «fatigue» begrepet enn det «tretthet» gjør. Ordlyden i VAS-skalaen ble endret til utmattelse istedenfor tretthet i 2012. Pasienter ved vår avdeling har gitt tilbakemelding på at teksten er enkel å forstå. Det

hender at noen har problemer med å forstå hvordan man setter sin markering på skalaen, som best vil reflektere den trettheten eller utmattelsen den enkelte opplever. Noen pasienter trekker en linje langs skalaen istedenfor å sette en strek på tvers av linjen mellom 0 og 100. Det samme fenomenet er vist i andre studier (16).

Studier har vist at VAS utmattelse er mer sensitiv for endring enn andre lengre skalaer, og at reliabiliteten i en studie med pasienter med RA var god (15, 16, 30). VAS utmattelse er funnet å korrelere sterkt med Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF) ( $r=0.80$ ), og med SF-36 Vitality ( $r=0.71$ ) (16). VAS utmattelse var mer sensitiv for endring i smerte og pasientens totalvurdering av sykdomstilstanden over seks måneder enn MAF og SF-36 Vitality (30).

For å kunne si noe om hvor stor andel av RA pasienter som opplever utmattelse, valgte vi å dikotomisere VAS utmattelse. Det er ingen etablert konsensus for hvilken grense som skal benyttes for å definere høy grad av utmattelse. For VAS utmattelse har vi valgt en grense på  $\geq 40$  mm. En studie med RA pasienter definerte VAS  $\geq 20$  mm som klinisk relevant utmattelse og VAS  $\geq 50$  mm som stor grad av utmattelse (31). Det vil i vår studie si 10 mm under stor grad, og 20 mm over klinisk relevant utmattelse. Hvor en setter en slik grense påvirker resultatet av forskningen (26). Vi undersøkte imidlertid også VAS utmattelse som en kontinuerlig variabel og brukte denne som avhengig variabel i lineære regresjonsanalyser.

### **3.5.2 SF-36 Vitality**

SF-36 består av 36 spørsmål fordelt i 8 domener som måler funksjon og helserelatert livskvalitet. Det er et generisk måleinstrument, det vil si at det ikke er utviklet for noen spesifikk diagnose, og kan benyttes hos både syke og friske. Studier har vist at pasienter med økt sykdomsaktivitet rapporterer økte helseproblemer på alle områder av SF-36 (12, 32). Fire av spørsmålene omhandler tretthet/energi og utgjør domenet vitalitet (Vitality) (32). SF-36 Vitality har vært rapportert separat i økende grad ettersom utmattelse er et prioritert område innenfor forskning i revmatologien (16).

Hele SF-36 består av kategoriske ordinale variabler. Den delen som omhandler domenet vitalitet (SF-36 Vitality) har følgende overskrift (Vedlegg 1):

*«De neste spørsmålene handler om hvordan du har følt deg og hvordan du har hatt det de siste 4 ukene. For hvert spørsmål, vennligst velg det svaralternativet som best beskriver hvordan du har hatt det. Hvor ofte i løpet av de siste 4 ukene har du: «Følt deg full av tiltakslyst?» «Hatt mye overskudd?» «Følt deg sliten?» «Følt deg trett?»».*

I NOR-DMARD studien bruker vi originalversjonen med seks svar-alternativer hvor man krysser av et alternativ for hvert spørsmål: «Hele tiden», «Nesten hele tiden», «Mye av tiden», «En del av tiden», «Litt av tiden», «Ikke i det hele tatt». Målenivået transformeres til en kontinuerlig skala fra 0-100 for hvert spørsmål, deretter beregnes en sumskåre. Spørsmålene «Følt deg full av tiltakslyst» og «Hatt mye overskudd» snus ved beregningen av sumskåre fordi det er to positive og to negative spørsmål. Jo høyere skåre jo mindre utmattelse. Når et domene blir tatt ut av en større sammenheng påvirker det innholdsvaliditeten til SF-36 fordi disse aspektene korrelerer med hverandre i ulik grad i tillegg til at det kunne gitt et helere bilde av pasientene som opplever utmattelse (16).

Hewlett et al har vurdert kriterievaliditet på SF-36 Vitality opp mot andre måleinstrumenter som måler utmattelse og fant en veldig sterk korrelasjon mellom SF-36 Vitality og MAF (Multi-Dimensional Assessment of Fatigue) ( $r=0.79$ ) og med VAS utmattelse ( $r=0.8$ ) i studier med RA pasienter (16). Studien viste til at pasientrapporterte måleinstrumenter burde korrelere sterkt med andre validerte måleinstrumenter ( $r>0.75$ ) når kriterievaliditeten undersøkes (16). Denne studien viste en korrelasjon mellom SF-36 Vitality og VAS utmattelse med ( $r= -0,68$ ) ( $p<0.001$ ) som viste at instrumentene måler mye av det samme, men at det ikke er fullstendig overlapp.

Utmattelse målt med SF-36 Vitality viste høy reliabilitet etter to uker i en studie med pasienter med RA (16). Utmattelsen i seg selv kan være uforutsigbar og variere sterkt gjennom dagen, og det kan derfor være vanskelig å måle reliabilitet for instrumenter som måler utmattelse på et gitt tidspunkt (16).

Vi valgte også å dikotomisere SF-36 Vitality for å kunne si noe om hvor stor andel av RA pasienter som opplever utmattelse. Her ble det valgt en grense på  $\leq 35$ , som er anbefalt i en

tidligere studie (33). SF-36 Vitality ble også analysert som en kontinuerlig avhengig variabel i lineære regresjonsanalyser.

### 3.5.3 Mål på sykdomsaktivitet

For å måle sykdomsaktivitet benyttet vi Disease Activity Score 28 (DAS28) (24, 34). DAS28 er en validert målemetode som består av undersøkelse av antall hovne og ømme ledd, pasientens egenvurdering av sykdomsaktivitet (PGA) og SR og beregnes etter følgende formel ( $DAS28 = 0.56 * \sqrt{28\text{-ømme ledd}} + 0.28 * \sqrt{28\text{ hovne ledd}} + 0.70 * (SR) + 0.014 * (PGA)$ ) (35).

SR er den eneste objektive komponenten i DAS28, ellers er det subjektive målinger. Erfaringer fra leddtellingssesjoner ved revmatologiske avdelinger i Norge i regi av den nasjonale prosjektgruppen for målrettet behandling («Treat To Target») ved RA, viser at det er betydelige variasjoner mellom ulike undersøkere både blant leger og sykepleiere. Dette ble visualisert gjennom et program (GO-Count-It) hvor alle leddtellingene ble lagt inn og DAS28 skårene beregnet og vist på skjerm. Det overraskende var at DAS28 skåren var nokså stabil selv om vurderingen av antallet hovne og ømme ledd varierte. Grunnen kan være at det var mindre variasjon for ømme ledd enn for hovne, og de ømme leddene teller mer enn hovne i formelen for beregningen av DAS28 (35). Ømme ledd kan representere en begynnende leddbetennelse hos en nysyk pasient, men hos de med etablert RA kan smerten for eksempel skyldes feilstillinger i leddet. Antall ømme ledd som registreres kommer også an på hvor hardt utfører klemmer på leddet, noe det er retningslinjer for, og smerteterskel hos pasienten.

Målingen av sykdomsaktiviteten ved hjelp av DAS28 eller tilsvarende mål legges ofte til grunn for å avgjøre om den medikamentelle behandlingen skal justeres. Ofte benytter legene også ultralyd for å vurdere sykdomsaktiviteten ytterligere. Det er flere revmatologer og sykepleiere ved hvert senter som gjør leddundersøkelser, noe som påvirker reliabiliteten av måleinstrumentet fordi man kan vurdere leddene litt forskjellig.

Pasientens vurdering av sin egen sykdomsaktivitet kan være høy på tross av få tegn til inflammasjon, det vil si få eller ingen hovne ledd og normale inflammasjonsmarkører som SR og CRP. Studier viser at pasienter tar med både smerte og utmattelse i sin selvrapporterte

sykdomsaktivitet, slik at pasientens vurdering av sykdomsaktivitet (DAS28) kan være høy på tross av lite betennelsesaktivitet (36, 37). De etablerte grensene for ulike DAS28 nivåer er: remisjon < 2.6, lav sykdomsaktivitet 2.6-3.2, moderat sykdomsaktivitet > 3.2-5.1 og høy sykdomsaktivitet > 5.1 (35).

### 3.5.4 Andre sykdomsrelaterte variabler

Vi har i dette prosjektet også rapportert sykdomsvarighet i år, antall tidligere brukte DMARDs og tilstedeværelse av revmatoid faktor (RF) i blod. Pasienter som har revmatoid faktor i blodet kan få et mer alvorlig forløp i sykdommen enn de som ikke har denne faktoren i blodet. Anti-CCP (antistoffer mot citrullinerte sykliske peptider) er en nyere og mer spesifikk blodprøve brukt i diagnostikk og prognostikk ved RA (23). Imidlertid ble anti-CCP først allment tilgjengelig noen år etter at studien startet, og data mangler på en stor andel av pasientene. Anti-CCP, som også korrelerer godt med RF, er derfor ikke rapportert.

Kovariater som smerte, pasientens egenvurdering av sykdomsaktivitet, fysisk funksjon, hovne/ømme ledd og SR ble tatt med i masterprosjektet på bakgrunn av klinisk erfaring og Hewlett's konseptuelle modell for utmattelse.

VAS skalaer brukes også for å måle smerte og pasientens egenvurdering av sykdomsaktivitet (Vedlegg 3).

VAS smerte: «*Hvordan vil du beskrive de leddsmertene du vanligvis har hatt den siste uken?*» (0=ingen smerter og 100=uutholdelige smerter).

VAS PGA: «*Vi ber deg vennligst vurdere aktiviteten i leddsykdommen i løpet av den siste uken. Når du tar alle symptomene med i betraktning, hvordan synes du tilstanden er?*» (0=bra, ingen symptomer og 100=svært dårlig.)

MHAQ (Modified Health Assessment Questionnaire) inneholder 8 spørsmål om fysisk funksjon (Vedlegg 2). Spørsmålene skåres fra 0 til 3, hvor 0=Uten problemer, 1=Med visse problemer,



2=Med store problemer og 3=Kunne ikke. MHAQ skåren beregnes som gjennomsnitt av de 8 enkeltskårene (38).

### **3.5.5 Demografiske variabler**

De demografiske variablene i studien er alder, kjønn og utdanningsnivå.

## **3.6 Statistiske analyser**

Alle statistiske analyser er gjennomført med SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versjon 22.0, og datafilene i masterprosjektet er undersøkt for usannsynlige verdier. P-verdier <0.05 ble valgt som kriterium for statistisk signifikans i alle analysene.

Antall og prosentvis fordeling av kvinner, antall med utdanning over og under 12 år, samt sykdomsaktivitetsnivåer målt med DAS28 presenteres med deskriptiv statistikk (Tabell 1). Normalfordelte demografiske bakgrunnsvariabler presenteres med gjennomsnitt og standard avvik (SD). Vi valgte å presentere skjevfordelte data med median og 25, 75 percentiler fremfor min-maks. For VAS skalaene ligger min-maks stort sett på henholdsvis 0 og 100, som er skalaens ytterverdier, slik at percentiler er nyttigere for å karakterisere datamaterialet og gir et bedre bilde av fordelingen (39). Det samme gjelder for de andre skjevfordelte variablene (Tabell 1).

Variabler med manglende data ved oppstart av behandling (baseline) er DAS28 med 71 (10.2 %) og SR med 58 (8.3 %) manglende verdier. Det antas at de manglende verdiene ofte skyldes tilfeldigheter og praktiske forhold. Etter seks måneders oppfølging var det ingen manglende data for disse variablene. Dette skyldes at pasientutvalget var basert på DAS28 ved seks måneder, som igjen fordret at SR var målt.

Forskjell i grad av utmattelse hos pasienter med RA som oppnådde remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå etter behandling med henholdsvis TNFi+MTX og MTX mono-terapi ble undersøkt med uavhengige grupper t-test for variabelen SF-36 Vitality (normalfordelt) og med Mann Whitney U-test, som er et ikke parametrisk alternativ til t-test, for VAS utmattelse (ikke normalfordelt). Kji-kvadrattest er utført for å undersøke om det er forskjell i andel med

utmattelse i de to behandlingsgruppene. Med store datasett er det fare for å avdekke signifikant resultat for forskjeller som er så små at de ikke har klinisk relevans, såkalte type I feil, det vil si nullhypotesen forkastes selv om den er sann (39). Det er en viss sjanse for dette i denne studien siden utvalget er relativt stort.

For å undersøke hvilke faktorer som kunne være mulige prediktorer ved baseline eller assosiert med utmattelse etter seks måneders behandling ble det gjort bivariate og multivariate lineære regresjonsanalyser. Dette er en måte å undersøke sammenhengen mellom en avhengig kontinuerlig variabel med et antall av uavhengige variabler basert på korrelasjon. Metoden gir en mulighet for en mer kompleks undersøkelse av assosiasjonen mellom utmattelse og ulike andre faktorer siden effekten av de øvrige kovariatene blir kontrollert for (40).

Det er viktig å kontrollere for multikollinearitet, det vil si når de uavhengige variablene måler det samme og er sterkt korrelert ( $r \geq 0.9$ ) (40). I annen litteratur er det foreslått ( $r \geq 0.7$ ) som grense for multikollinearitet (41). Pasientens egenvurdering av sykdomsaktivitet målt på VAS skala og selvrappert VAS smerte korrelerte sterkt ved både baseline med ( $r=0.84$  ved Pearsons korrelasjonsanalyse) og ved seks måneder ( $r=0.84$  ved Spearmans korrelasjonsanalyse) ( $p$ -verdier  $< 0.001$ ). Fordi smerte er sterkt korrelert med utmattelse i tidligere studier, valgte vi å bruke smerte som uavhengig variabel i denne studien.

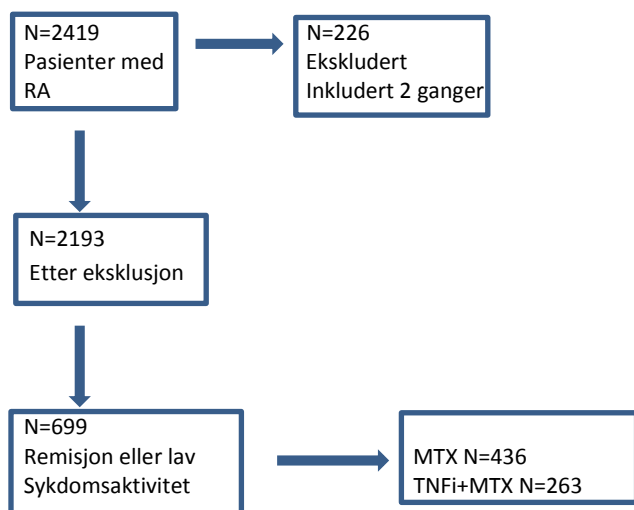
I de bivariate og multivariate lineære regresjonsanalysene ble både VAS utmattelse og SF-36 Vitality benyttet som kontinuerlige variabler. Variabler med  $p$ -verdier  $\leq 0.25$  fra de bivariate analysene ble tatt med de respektive multivariate analysene. I de multivariate analysene ble variabelen med høyeste  $p$ -verdi tatt ut av analysen én etter én (og analysen ble kjørt om igjen) inntil alle variablene var statistisk signifikante ( $p < 0.05$ ), bortsett fra alder og kjønn som vi valgte å inkludere og beholde i modellene uavhengig av  $p$ -verdier.

VAS skalaen var skjevfordelt ved seks måneder, mens SF-36 Vitality var tilnærmet normalfordelt. Residualene for VAS utmattelse var ikke normalfordelte ved baseline, noe de bør det være for å oppnå robuste resultater ved lineær regresjonsanalyse (39). Ved seks måneders oppfølging var residualene derimot tilnærmet normalfordelt. Hvis dataene for den avhengige variabelen er

skjeve, er det anbefalt en viss størrelse på utvalget ved multivariat regresjon. For å kunne generalisere resultatene til andre populasjoner er det anbefalt et utvalg som tilsvarer 40 respondenter for hver uavhengige variabel (40). I denne studien med ni uavhengige variabler er det behov for minst 360 respondenter. Med 699 respondenter ligger utvalgsstørrelsen godt innenfor. Regresjonsanalyser kan være sensitive for uteliggere. Det aktuelle datasettet ble undersøkt for slike og det ble ikke funnet uregelmessigheter i dataene utover at noen har skåret høyeste eller laveste verdi. For de avhengige variablene var det funnet én uteligger for VAS utmattelse ved seks måneder og to uteliggere for SF-36 Vitality. Gjennomsnittet ble svært marginalt påvirket når disse ble fjernet fra datasettet.

## 4 Resultater

Av det totale antallet pasienter (N=2193) oppnådde 699 remisjon eller lav sykdomsaktivitet etter seks måneders medikamentell behandling (Figur 1).



**Figur 1: Flytskjema for NOR-DMARD respondenter i masterprosjektet.** RA=revmatoid artritt; Remisjon=DAS28<2.6; Lav sykdomsaktivitet=2.6-3.2; MTX=Metotrexate; TNFi=Tumor nekrose faktor inhibitor; DAS28=Disease Activity Score utregnet med 28 hovne og ømme ledd.

### 4.1 Beskrivelse av utvalget

Gjennomsnittsalder for pasientene var 54 år, og 62 % var kvinner. Andel med høyere utdanning (>12 år) var 35 %. Sykdomsvarigheten var for de fleste under et år, og 65 % var positive for revmatoid faktor. MTX var per definisjon første sykdomsmodifiserende medikament for alle i MTX monoterapi-gruppen, og aktuelle TNFi var per definisjon første biologiske medikament for alle i TNFi+MTX gruppen. Ved baseline hadde 83.4 % moderat til høy sykdomsaktivitet og 16.6 % remisjon til lav sykdomsaktivitet målt med DAS28. Medianverdi for pasientenes selvrapporterte sykdomsaktivitet (VAS PGA) var 41 mm og gjennomsnitt for VAS smerte var 40 mm (Tabell 1). For gruppene samlet sett var andelen som rapporterte VAS utmattelse  $\geq 40$  mm ved baseline 47.1 %, og etter seks måneder var tilsvarende andel 27.9 %.

**Tabell 1.****Demografiske bakgrunnsvariabler og sykdomskarakteristikk hos pasienter med revmatoid artritt med lav sykdomsaktivitet eller remisjon etter seks måneder med DMARD behandling**

	<b>Alle N=699</b>	<b>TNFi+MTX N=263</b>	<b>MTX N=436</b>
Alder, gjennomsnitt (SD)	54 (13)	51 (13)	56 (13)
Kjønn, n (%) kvinner	435 (62)	175 (67)	260 (60)
Utdanning >12 år n (%)	245 (35)	116 (44)	129 (30)
Sykdomsvarighet (år), median (25, 75 perc.)	0.4 (0.03, 4.5)	5.8 (1.6, 14.9)	0.06 (0, 0.3)
Antall tidligere DMARDs, median (25, 75 perc.)	0 (0, 1)	2 (1, 3)	NA
DAS-28, gjennomsnitt (SD)	4.5 (1.4)	4.5 (1.4)	4.5 (1.4)
DAS-28 nivåer, n (%):			
- Remisjon (<2.6)	49 (7.8)	18 (7.5)	31 (7.97)
- Lav (2.6-3.2)	55 (8.8)	18 (7.5)	37 (9.5)
- Moderat (> 3.2-5.1)	321 (51.1)	126 (52.7)	195 (50.1)
- Høy (>5.1)	203 (32.3)	77 (32.2)	126 (32.4)
28-leddtelling:			
- Hovne ledd, median (25, 75 perc.)	5 (2, 10)	5 (2, 9)	5 (2, 10)
- Ømme ledd, median (25, 75 perc.)	5 (2, 10)	5 (2, 10)	5 (2, 10)
Revmatoid faktor positiv, n (%)	439 (65)	193 (76)	246 (58)
SR (mm/h), median (25, 75 perc.)	18 (9, 34)	16 (8, 30)	20 (10, 36)
CRP (mg/L), median (25, 75 perc)	10 (4, 23)	8 (5, 23)	10 (4, 23)
Utmattelse VAS (0-100 mm, 100=verst), gjennomsnitt (SD)	38.4 (27.5)	46.9 (27.0)	33.2 (26.5)
Utmattelse VAS ≥40mm, n (%)	325 (47.1)	153 (58.9)	172 (40.0)
Utmattelse SF-36 Vitality (0 - 100, 0=verst), gjennomsnitt (SD)	43.5 (21.2)	38.8 (20.3)	46.4 (21.3)
Utmattelse SF-36 Vitality ≤35, n (%)	275 (39.6)	131 (50.4)	144 (33.2)
Patient global assessment VAS (0-100, 100=verst), median (25, 75 perc.)	41 (24, 60)	48 (30, 67)	36 (21, 54)
Smerte VAS (0-100 mm, 100=verst), gjennomsnitt (SD)	40 (24)	42 (24)	38 (24)
MHAQ (0-3, 3=verst), median (25, 75 perc.)	0.5 (0.1, 0.9)	0.6 (0.3, 0.97)	0.4 (0.1, 0.8)

*DMARD=Disease modifying anti-rheumatic drug; TNFi=Tumor nekrose faktor inhibitor; MTX=Metotrexat;*

*perc=percentile; DAS28=Disease Activity Score utregnet med 28 hovne og ømme ledd;*

*SR=Senkningsreaksjon; CRP=C-reaktivt protein; VAS=Visuell analog skala;*

*SF-36 Vitality=Short Form 36 vitalitet; MHAQ=Modified Health Assessment Questionnaire*

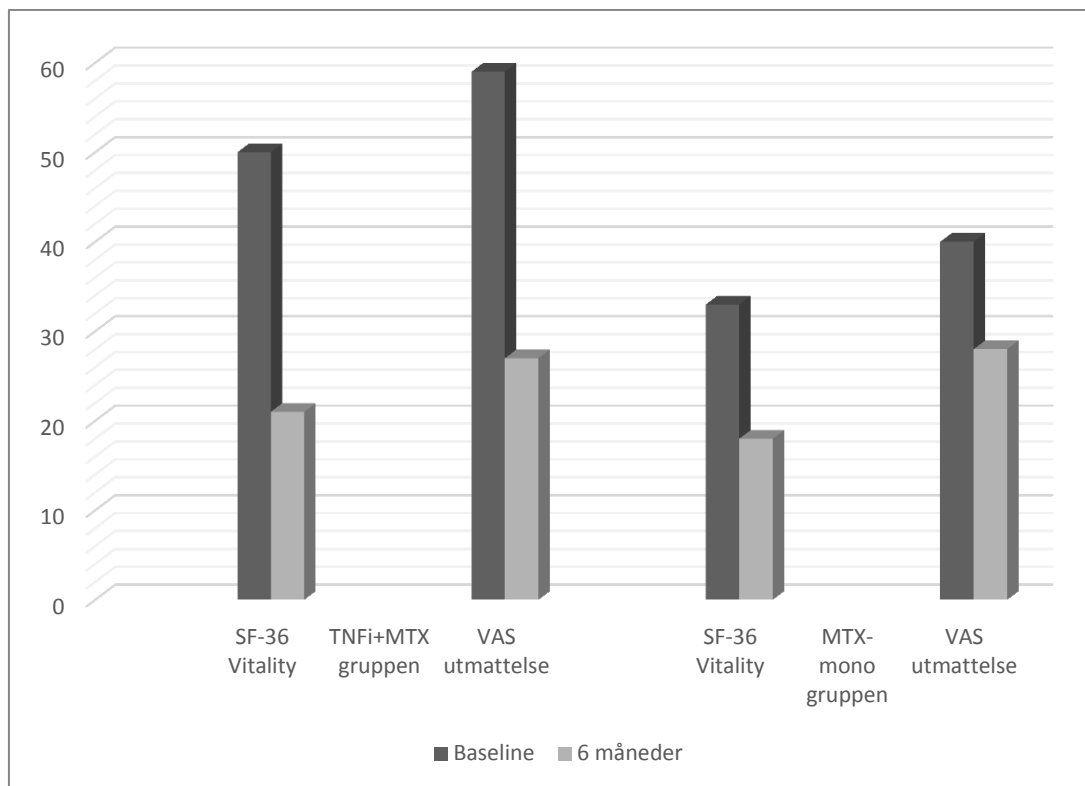
## 4.2 Andel pasienter med utmattelse

Tabell 2: Andel pasienter med betydelig grad av utmattelse\*

	Baseline	6 måneder	Endring i andel
<b>TNFi+MTX gruppen:</b>			
VAS utmattelse, n (%)	153 (58.9)	72 (27.4)	(31.5 %)
SF-36 Vitality, n (%)	131 (50.4)	54 (20.5)	(29.9 %)
<b>MTX-mono gruppen :</b>			
VAS utmattelse, n (%)	172 (40.0)	123 (28.3)	(11.7 %)
SF-36 Vitality, n (%)	144 (33.2)	77 (17.9)	(15.3 %)

\*VAS utmattelse  $\geq 40$  mm, SF-36 Vitality  $\leq 35$ . TNFi=Tumor nekrose faktor inhibitor; MTX=Metotrexat; VAS=Visuell Analog Skala, 0-100 mm: 100=verst; SF-36: Short-Form 36, 0-100: 0=verst;

Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i andel med betydelig grad av utmattelse etter seks måneders medikamentell behandling mellom TNFi+MTX-gruppen og MTX monoterapi-gruppen analysert med Kji-kvadrattest, verken målt for VAS utmattelse ( $p=0.87$ ) eller for SF-36 Vitality ( $p=0.46$ ). I TNFi+MTX-gruppen var 0-6 måneders endring i andel med betydelig grad av utmattelse målt med VAS utmattelse 31.5 % versus 11.7 % for MTX monoterapi-gruppen (Tabell 4, Figur 2).



**Figur 2. Andel pasienter med betydelig grad av utmattelse\* ved baseline og etter 6 måneder. \*VAS utmattelse  $\geq 40$ , SF-36 Vitality  $\leq 35$ ; TNFi=Tumor nekrose faktor inhibitor; MTX=Metotrexat; VAS=Visuell Analog Skala, 0-100: 100=verst; SF-36=Short-Form 36, 0-100: 0=verst**

### 4.3 Grad av utmattelse

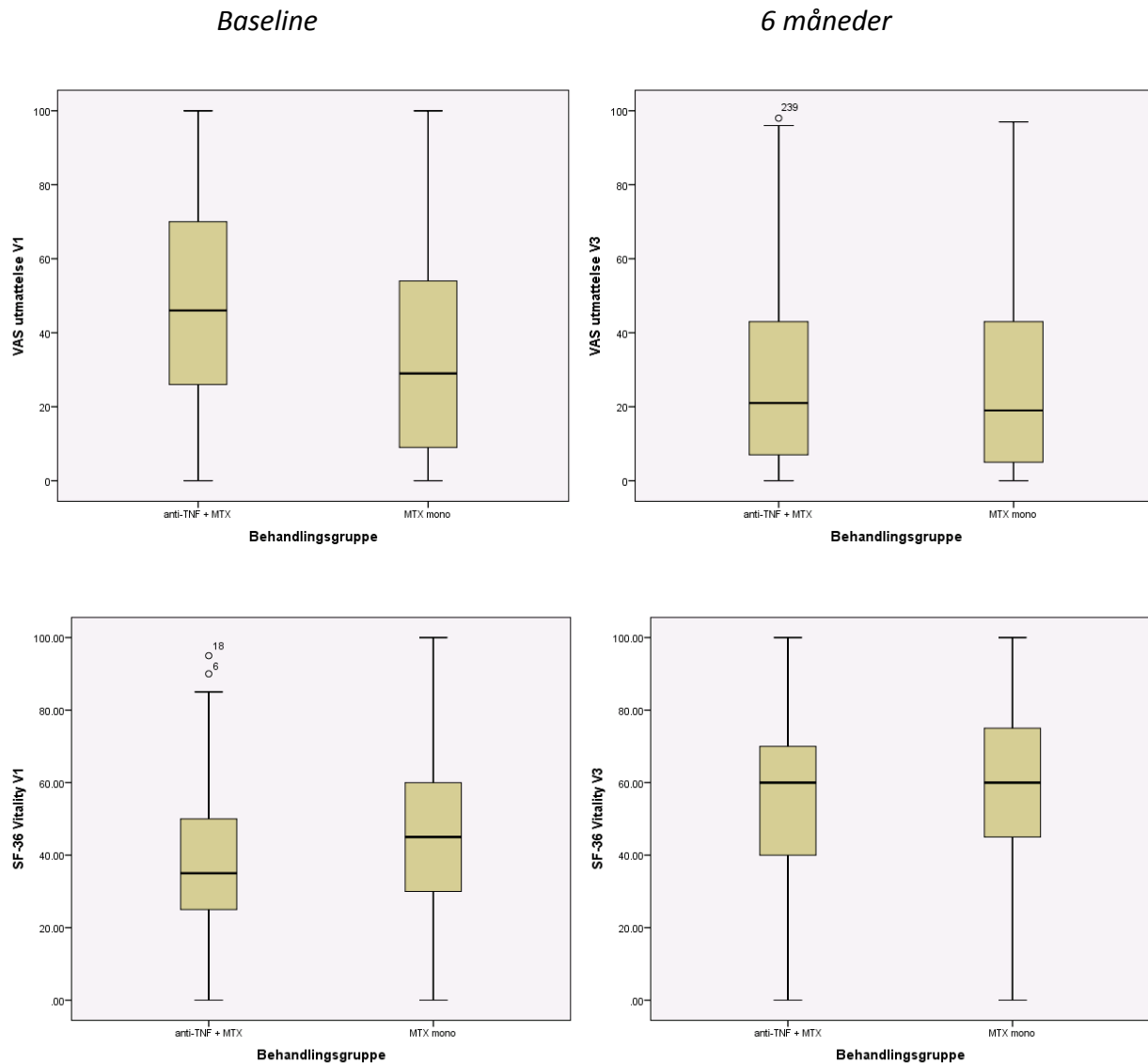
**Tabell 3: Grad av utmattelse**

	Baseline	6 måneder	Endring
<b>TNFi+MTX gruppen:</b>			
VAS utmattelse, gjennomsnitt (SD)	46.9 (27.0)	28.0 (25.0)	-18.9 (27.6)
SF-36 Vitality, gjennomsnitt (SD)	38.8 (20.3)	55.3 (21.3)	16.5 (20.5)
<b>MTX-mono gruppen:</b>			
VAS utmattelse, gjennomsnitt (SD)	33.2 (26.5)	26.6 (25.0)	-6.6 (28.8)
SF-36 Vitality, gjennomsnitt (SD)	46.4 (21.3)	58.5 (21.4)	12.1 (21.4)

TNFi=Tumor nekrose faktor inhibitor; MTX=Metotrexat; VAS=Visuell Analog Skala, 0-100 mm, 100=verst; SF-36= Short-Form 36, 0-100, 0=verst; Vi har valgt å presentere gjennomsnitt for VAS utmattelse ved 6 måneder i denne tabellen selv om den ikke er normalfordelt.

Det var en statistisk signifikant større reduksjon i grad av utmattelse etter seks måneders behandling i TNFi+MTX-gruppen sammenlignet med MTX monoterapi-gruppen for begge måleinstrumentene (VAS utmattelse  $p < 0.001$ , SF-36 Vitality  $p = 0.01$ ).

Vi sammenlignet også grad av utmattelse mellom medikamentgruppene etter seks måneder. Målt med VAS utmattelse var det ingen statistisk signifikant forskjell ( $p=0.25$  ved Mann-Whitney U test). For SF-36 Vitality var det imidlertid en statistisk signifikant forskjell med en differanse på 3.5 ( $p=0.04$  ved uavhengige gruppers t-test). Boksplottene viser grad av utmattelse for de to måleinstrumentene ved begge måletidspunktene (Figur 3).



**Figur 3. Grad av utmattelse ved baseline og etter 6 måneder.** De 2 øverste boksene viser utmattelse målt med VAS=Visuell analog skala, 0-100 mm, 100=verst; De to nederste boksene viser utmattelse målt med SF-36=Short-Form 36 Vitality, 0-100, 0=verst; Behandlingsgrp.: anti-TNF=anti-Tumor nekrose faktor; MTX=Metotrexat



## 4.4 Baseline prediktorer for utmattelse etter seks måneder

Bivariate lineære regresjonsanalyser med henholdsvis VAS utmattelse og SF-36 Vitality som avhengige variabler viste at det å være kvinne samt høyere grad av smerte, redusert fysisk funksjon og økt antall ømme ledd ved baseline var statistisk signifikante prediktorer for grad av utmattelse ved seks måneder ( $p < 0.001$ ). I multivariate lineære regresjonsanalyser var lavere senkningsreaksjon ved baseline statistisk signifikant prediktor for utmattelse ved seks måneder målt ved begge måleinstrumentene ( $p < 0.001$ ). Målt med VAS utmattelse var dessuten høyere smerte ved baseline statistisk signifikant prediktor for utmattelse ( $p < 0.001$ ). Det å være kvinne ( $p = 0.001$ ) og redusert fysisk funksjon ( $p < 0.001$ ) ved baseline var statistisk signifikante prediktorer for utmattelse målt med SF-36 Vitality (Tabell 4 og Tabell 2 i artikkel).

**Tabell 4: Baseline prediktorer for grad av utmattelse målt med SF-36 Vitality hos RA-pasienter i remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå etter seks måneders medikamentell behandling\***

	Bivariat analyse			Multivariat analyse		
	$\beta$	95% KI	P-verdi	$\beta$	95% KI	P-verdi
Alder (år)	0.04	(-0.04 til 0.12)	0.28	0.06	(-0.06 til 0.19)	0.32
Kvinner vs. menn	-8.07	(-10.31 til -5.83)	<0.001	-5.91	(-9.31 til -2.52)	0.001
Utd. >12 år vs. < 12 år	0.83	(-2.52 til 4.18)	0.63			
Sykdomsvarighet (år)	-0.05	(-0.19 til 0.09)	0.51			
28-leddtelling hevelse	-0.13	(-0.32 til 0.05)	0.17			
28-leddtelling ømhet	-0.52	(-0.67 til -0.37)	<0.001			
Smerte VAS	-0.22	(-0.26 til -0.17)	<0.001			
MHAQ	-12.08	(-14.11 til -10.05)	<0.001	-10.94	(-14.63 til -7.25)	<0.001
SR (mm/time)	0.03	(-0.02 til 0.08)	0.25	0.19	(0.11 til 0.28)	<0.001

\*Lineær regresjonsanalyse med SF-36 Vitality som avhengig variabel: SF-36=Short-Form 36, 0–100, 0=verst;  $\beta$ =Regresjonskoeffisienten; KI=Konfidensintervall for  $\beta$ ; Signifikansnivå ( $P < 0.05$ ); Sykdomsaktivitet målt ved Disease Activity Score utregnet med 28 hovne og ømme ledd (DAS28): remisjon <2.6, lav sykdomsaktivitet=2.6 - 3.2; VAS=Visuell Analog Skala, smerte 0-100, 100=verst; MHAQ=Modified Health Assessment Questionnaire (0-3, 3=verst); SR=senkningsreaksjon

## 4.5 Variabler som er assosiert med utmattelse etter seks måneder

I bivariate lineære regresjonsanalyser for undersøkelse av assosiasjoner ved seks måneder, med henholdsvis VAS utmattelse og SF-36 Vitality som avhengige variabler kom kvinnelig kjønn, smerte, redusert fysisk funksjon, økt antall ømme og hovne ledd samt høyere senkningsreaksjon ut med statistisk signifikante assosiasjoner ( $p < 0.001$ ). I de multivariate lineære regresjonsanalysene var smerte og lavere alder ( $p < 0.001$ , VAS utmattelse), ( $p = 0.004$ , SF-36 Vitality) statistisk signifikant assosiert med utmattelse målt med både VAS utmattelse og SF-36 Vitality. I tillegg var redusert fysisk funksjon og det å være kvinne statistisk signifikante i modellen med SF-36 Vitality som avhengig variabel ( $p < 0.001$ ) (Tabell 5 og Tabell 3 i artikkel).

**Tabell 5: Seks måneders tverrsnittsassosiasjoner for grad av utmattelse målt med SF-36 Vitality hos RA-pasienter i remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå etter seks måneders medikamentell behandling\***

	Bivariat analyse			Multivariat analyse		
	$\beta$	95% KI	P-verdi	$\beta$	95% KI	P-verdi
Alder (år)	0.04	(-0.04 til 0.12)	0.28	0.16	(0.05 til 0.27)	0.004
Kvinner vs. Menn	-8.07	(-10.31 til -5.83)	<0.001	-5.39	(-8.40 til -2.39)	<0.001
Utdanning > 12 år vs. < 12 år	0.83	(-2.52 til 4.18)	0.63			
Sykdomsvarighet (år)	-0.05	(-0.19 til 0.09)	0.51			
28-leddtelling hevelse	-0.93	(-1.23 til -0.63)	<0.001			
28-leddtelling ømhet	-1.44	(-1.63 til -1.25)	<0.001			
MTX-mono vs. TNFi+MTX	1.62	(-0.58 til 3.82)	0.15			
Smerte VAS	-0.46	(-0.50 til -0.42)	<0.001	-0.32	(-0.42 til -0.21)	<0.001
MHAQ	-24.04	(-26.26 til -21.82)	<0.001	-17.40	(-23.57 til -11.23)	<0.001
SR (mm/time)	-0.14	(-0.22 til -0.07)	<0.001			

\*Lineær regresjonsanalyse med SF-36 Vitality som avhengig variabel: SF-36=Short-Form 36, 0-100, 0=verst; B=Regresjonskoeffisienten; KI=Konfidensintervall for B; Signifikansnivå ( $P < 0.05$ ); Sykdomsaktivitet målt ved Disease Activity Score utregnet med 28 hovne og ømme ledd (DAS-28): remisjon <2.6, lav sykdomsaktivitet=2.6 - 3.2; MTX=Metotrexat; TNFi=Tumor nekrose faktor inhibitor; VAS=Visuell Analog Skala, smerte 0-100, 100=verst; MHAQ=Modified Health Assessment Questionnaire (0-3, 3=verst); SR=senkningsreaksjon

# 5 Diskusjon

Høy grad av utmattelse (VAS utmattelse  $\geq 40$  mm) ble rapportert av 27.9 % av pasientene i denne studien – dette til tross for at de hadde oppnådd remisjon eller lav sykdomsaktivitet ifølge DAS28. Pasientene i TNFi+MTX-gruppen rapporterte en høyere grad av utmattelse enn MTX monoterapi-gruppen ved baseline. Etter seks måneders behandling var målt nivå av utmattelse, og andel med betydelig grad av utmattelse tilnærmet likt mellom gruppene. Pasientene i TNFi+MTX-gruppen hadde således en større reduksjon i utmattelse enn MTX monoterapi-gruppen. Smerte, redusert fysisk funksjon og det å være kvinne kom ut som statistisk signifikante faktorer både i de multivariate analysene for baseline-prediktorer og i tilsvarende analyser for tverrsnittsassociasjoner ved seks måneder. Lavere SR ved baseline predikerte også utmattelse, og lavere alder kom ut statistisk signifikant i analysen for tverrsnittsassociasjoner ved seks måneder. Disse funnene er diskutert i artikkelen. I påfølgende diskusjonsavsnitt vil jeg fremheve at utmattelse målt med VAS utmattelse og SF-36 Vitality viste mye av de samme resultatene, men også noe ulikt. Videre vil jeg utdype utmattelse i en større helsefaglig kontekst både med et biomedisinsk og et biopsykososialt perspektiv, relatert til resultatene fra denne studien. Selv blant pasienter som er i remisjon eller har lavt sykdomsaktivitetsnivå ut fra en medisinsk vurdering, vil det være et betydelig antall pasienter med et potensielt behov for ikke-medikamentelle intervensjoner for å håndtere og redusere utmattelse.

## 5.1 VAS utmattelse og SF-36 Vitality

VAS utmattelse og SF-36 Vitality måler utmattelse på litt ulik måte. Det er viktig å fremheve at skalaen er motsatt for de to måleinstrumentene: For VAS skalaen er 100 høyeste grad av utmattelse, mens for SF-36 Vitality er 100 høyeste grad av vitalitet/energi. VAS-skalaen er en kontinuerlig variabel hvor utmattelse skåres fra 0-100, mens SF-36 Vitality er en ordinal datatype som blir omgjort til en sumskåre fra 0-100. Verdiene for de to instrumentene kan ikke direkte sammenlignes. Resultatene fra regresjonsanalysene med henholdsvis VAS utmattelse og SF-36 Vitality som avhengige variabler var også noe ulike som dels kan skyldes følgende: VAS

utmattelse er en endimensjonal skala laget for å måle grad av utmattelse og som er enkel å skåre, 0=ingen tretthet og 100=tretthet er et stort problem. SF-36 Vitality er laget for å måle vitalitet med utmattelse og energi i hver sin ende av et kontinuum. Energi er mer positivt ladet enn fravær av utmattelse og disse trenger ikke nødvendigvis å være i motsetninger. Man antar at det er sjeldent man enten ikke har overskudd og tiltakslust eller er sliten og trett hele tiden. Dette kan medføre at det kan være vanskelig å fange opp høyere verdier av utmattelse med SF-36 Vitality fordi mange legger seg på midten når de svarer. I tillegg er svaralternativene «Mye av tiden» og «En del av tiden» tilnærmet like, slik at det kan være tilfeldig hvilket alternativ man velger. Noen vil også muligens legge seg på midten på bakgrunn av lite energi fordi man har sovet lite selv om en ikke har utmattelse, og dette vil også gjelde for VAS utmattelse (Hewlett 2011).

Til tross for ulike måleinstrumenter var resultatene helt like i de bivariate lineære regresjonsanalysene med både VAS utmattelse og SF-36 Vitality som avhengig variabel, derimot i de multivariate lineære regresjonsanalysene var det både likheter og ulikheter i resultatene.

De forholdsvis like resultatene fra begge måleinstrumentene i denne studien styrker resultatene. Den systematiske oversikten som ble gjennomført av Nikolaus et al viste at smerte og redusert fysisk funksjon var sterkt assosiert med utmattelse i flere studier, som også samsvarer med funnene i denne oppgaven, men i tillegg fant de også at depresjon var sterkt assosiert med utmattelse (14). Nikolaus et al viste også at det var motstridende forskningsresultater på feltet. Man antar at grunnen til de motstridende resultatene i forskningen på utmattelse kan være de mange ulike måleinstrumentene som brukes (14). En oversiktsartikkel over studier på pasienter med RA identifiserte 23 måleinstrumenter for utmattelse (15), og en nyere oversiktsartikkel fra 2011 går i dybden på 12 av de 23 måleinstrumentene. Både for VAS utmattelse og SF-36 Vitality var det dokumentert god validitet (16).

VAS utmattelse og SF-36 Vitality er to måleinstrumenter som kan si noe om omfanget av utmattelse, men de kan ikke si noe om årsaken til utmattelse eller fange opp alle elementene i et biopsykososialt perspektiv. Regresjonsanalysene i denne oppgaven adresserer

sykdomsrelaterte faktorer som predikerte eller var assosiert med utmattelse hos pasienter i remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå.

I NOR-DMARD-studien har man data for hele SF-36-skjemaet, og data fra de øvrige syv domene/subskalaene (allmenn helse, mental helse, smerte, sosial og fysisk funksjon, fysisk og følelsesmessig rolle) kunne ha gitt et bedre bilde av pasientene med utmattelse og påvirket resultatene i de multivariate regresjonsanalysene. Av hensyn til oppgavens størrelse har vi valgt ikke å bruke disse dataene på nåværende tidspunkt.

## **5.2 Utmattelse i et biomedisinsk og biopsykososialt perspektiv**

I denne studien har jeg sett på sykdomsrelaterte faktorer, som sykdomsvarighet, fysisk funksjon, smerte og sykdomsaktivitet, alder og kjønn, og relatert disse til grad av utmattelse. Disse faktorene er i følge Hewletts konseptuelle modell (s. 15) biologiske sammenhenger som kan forklare utmattelse utfra et biomedisinsk perspektiv. Med et ensidig biomedisinsk perspektiv ser vi imidlertid kun den delen av mennesket som omhandler anatomiske, fysiologiske og biokjemiske forhold, og med en dualistisk tankegang har ikke det psykologiske noen innvirkning på den fysiologiske kroppen (21).

Forskning på utmattelse har vist at det er en sammenheng mellom de biologiske, psykologiske og sosiale dimensjonene, jfr. Hewlett's biopsykososiale modell (14). Tidligere diagnostikk, bedre behandlingsstrategier og tilgang til nye medikamenter har medført at RA-pasienter som gruppe har bedre livskvalitet nå enn for 15 år siden (2), men medikamenter alene bedrer ikke utmattelsen hos alle pasientene som har oppnådd remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå (6). Innenfor det psykososiale feltet er det de senere årene utviklet ikke-medikamentelle intervensjoner som har vist effekt på utmattelse hos pasienter med RA (9). Med et biopsykososialt perspektiv vil vi ha muligheten til å se pasientene som opplever utmattelse i en større sammenheng. For å forstå hvordan det oppleves å leve med utmattelse kan kvalitative studier med intervjuer gi et supplerende bilde av fenomenet.

Funnene i dette masterprosjektet diskuteres videre i lys av et biomedisinsk og biopsykososialt perspektiv.

### **5.2.1 Utmattelse og smerter**

Smerter er et symptom som kan ha mange ulike årsaker og påvirkes av ulike faktorer i pasientens liv.

Større grad av smerte både predikerte og var assosiert med utmattelse i multivariate analyser i denne studien, og tilsvarende funn er gjort i andre studier (14).

Smerte kan påvirke utmattelse, og med økt grad av utmattelse kan smerteopplevelsen bli sterkere. Smerter gir ofte dårligere søvn som igjen kan gi utmattelse. Smerter i seg selv kan også være svært energitappende. Opplevelsen av smerte påvirkes av tanker og følelser, med potensiale for at man kan påvirke smerten med en kognitiv tilnærming eller med bruk av bevisst oppmerksomhetstrening (mindfulness) (9). Pasientens livssituasjon, for eksempel økonomiske vansker, konflikter, stress og bekymringer, kan også forsterke opplevelsen av både smerte og utmattelse (18). Følelser som holdes tilbake kan gi spenninger i muskulatur og øke smertene (42). Forskning har vist at pasienter med RA rapporterer at utmattelse er minst like vanskelig å leve med som smerter, og at utmattelsen faktisk kan virke mer invalidiserende (3). Pasienter jeg har snakket med har uttrykt at «smerter kan de ta smertestillende for, men utmattelsen opplever de at ingenting hjelper for». Utmattelsen medfører at de ikke orker noen ting, som for eksempel det å være i arbeid eller å delta i sosiale sammenhenger.

### **5.2.2 Utmattelse og fysisk funksjon**

Redusert fysisk funksjon kan også ha sammenheng med utmattelse. Det er naturlig å bli trett og sliten av at kroppens forutsetninger for aktivitet er redusert som følge av sykdom, men også dette er faktorer som påvirker hverandre gjensidig (18).

Redusert fysisk funksjon var en prediktor for utmattelse og assosiert med utmattelse etter seks måneder i de multivariate analysene i vår studie, noe som også er vist i andre studier (14). Å være fysisk aktiv ser ut til å kunne redusere utmattelsen.

Tidligere utviklet pasientene leddskade og feilstillinger i ledd som en konsekvens av langvarig inflammatorisk aktivitet, noe som førte til at det var vanskelig å bevege leddene og funksjonen ble nedsatt. Tidligere var det også vanlig å be pasientene om å ta det med ro når de fikk diagnosen RA. I dag anbefales pasienter med revmatiske sykdommer å trene og være fysisk aktive, noe som også har en positiv effekt på utmattelse (9). Videre kan fysisk aktivitet bidra til forebygging av tilleggslidelser som hjerte- og karsykdommer som pasienter med revmatiske sykdommer er mer utsatt for (43). Det å starte raskt med DMARD-behandling etter at diagnosen RA er stilt, gjør det også mulig å bremse sykdomsaktiviteten, forebygge leddskade og varig funksjonsnedsettelse og gjennom reduksjon av inflammasjon redusere risikoen for hjerte- og karsykdommer (44-46).

### **5.2.3 Utmattelse i forhold til kjønn og alder**

Denne studien viste sammenheng mellom det å være kvinne og lavere alder og utmattelse i multivariate analyser. Dette er i samsvar med resultater fra tidligere studier som har vist at særlig unge kvinner med mange roller som for eksempel arbeidende småbarnsmødre rapporterte en økt grad av utmattelse i forhold til menn (11, 14).

Utmattelse kan påvirke arbeidskapasiteten, og man kan anta at det og ikke kunne være i arbeid kan påvirke selvfølelsen. Resultater av fokusgruppeintervjuer som adresserte pasientenes erfaringer med utmattelse, viste at pasientene forbandt utmattelse med frustrasjon, håpløshet, skam og frykt. Dette er følelser som kan ta energi og føre til mer utmattelse. I tillegg kom det frem redusert initiativ og ubalanse i livet i forhold til hvile og søvn (11). Disse resultatene viste at det kunne være store individuelle forskjeller i forhold til hvordan utmattelsen opplevdes og hva som kunne være utløsende eller opprettholdende faktorer. Dette er viktig kunnskap å ha med seg når man møter mennesker som opplever utmattelse som et problem. Det kan være grunnlag for å tilrettelegge kurs for unge småbarnsmødre, hvor de kan arbeide med

psykologiske og sosiale faktorer som har sammenheng med utmattelse, i tillegg til fysisk trening som nevnt over (9).

## 5.2.4 Utmattelse og sykdomsaktivitet

I denne studien rapporterte 47.1 % av pasientene utmattelse ved baseline versus 27.9 % ved seks måneder når remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå var oppnådd. Pasienter med høyere grad av sykdomsaktivitet rapporterte høyere grad av utmattelse, hvilket også er vist i andre studier (6, 47). Det er mulig å anta at utmattelse har sammenheng med høy sykdomsaktivitet, men årsaksbildet er mer sammensatt.

Pasientenes selvrapporterte utmattelse var betydelig høyere i TNFi+MTX-gruppen enn MTX monoterapi-gruppen ved baseline. Etter seks måneders behandling rapporterte pasientene i begge medikamentgruppene tilnærmet likt nivå av utmattelse. De fleste pasientene i TNFi+MTX-gruppen hadde veletablert sykdom, hvilket kan innebære feilstillinger og operasjoner i ledd som kan ha påvirket smertebildet, og som igjen kan påvirke grad av utmattelse. Når man har levd med sykdommen over år kan også sykdommen virke inn på den psykiske helsen og det sosiale livet. Pasientene i TNFi+MTX-gruppen hadde et høyere nivå av utmattelse enn MTX monoterapi-gruppen ved baseline, og reduksjonen i grad av utmattelse etter seks måneders behandling var altså større i TNFi+MTX-gruppen. Studier har vist at TNFi hadde en bedre effekt på utmattelse enn MTX i monoterapi (6, 7).

Det kan være viktig å utelukke biologiske faktorer som for eksempel aktivitet i leddgikten, anemi eller andre medisinske tilstander før man igangsetter andre ikke-medikamentelle intervensjoner for å håndtere utmattelse. I samtaler mellom pasienter og sykepleiere hvor det kommer frem at utmattelse er en utfordring, er det viktig å kartlegge forhold rundt en eventuell utmattelse. Hvis utmattelsen har oppstått i forbindelse med den økte sykdomsaktiviteten er det viktig å gi en tilbakemelding til lege slik at disse faktorene blir tatt tak i. Ved flere revmatologiske avdelinger i dag har sykepleierne egne konsultasjoner med pasienter under behandling med DMARDs, og disse sykepleierne har også behov for oppdatert medisinsk kunnskap som de kan ta med seg i samtalen med pasientene (48, 49).



Min erfaring fra pasienter jeg har snakket med i klinikken har vist at antirevmatiske medikamenter kan bedre utmattelse gjennom å redusere sykdomsaktiviteten, men noen opplever også at utmattelse kan være en bivirkning av slike medikamenter.

Det kan også være psykososiale mekanismer som fører til utmattelse når sykdomsaktiviteten er lav. Noen pasienter jeg har snakket med har også uttrykt at det har kommet en psykisk reaksjon med påfølgende utmattelse på at sykdommen har gått i remisjon. Plagene de har vært vant til å kjempe med i lang tid blir brått borte. Det kan være at kampen om å holde seg oppegående med en svært aktiv sykdom er en så stressende situasjon som krever mye energi og viljestyrke at man kan falle litt sammen når det slipper. Det kan også være i forhold til den sykerollen man er vant til å ha overfor seg selv, familie, venner og samfunnet forøvrig. Rollen som syk har plutselig endret seg, og selv om man kan tenke at det er positivt, kan det være noen omstillinger i livet den enkelte må få bruke tid på, hvilket kan være energikrevende. Det kan til og med oppleves skamfullt at de ikke bare er glade og fornøyde over at sykdommen har blitt bra, og det kan være frustrerende å oppleve å være fullstendig utmattet når du endelig skulle føle deg «frisk». Dette forteller at det ikke er et entydig svar og at man må utforske den enkelte pasient.

Å dokumentere at noen pasienter fortsatt opplever utmattelse når sykdomsaktiviteten er lav kan gi grunnlag for å tilby denne pasientgruppen ikke-medikamentelle intervensjoner. Van Hoogmoed et al fant at behandling med TNFi ikke hadde noen tilleggseffekt på vedvarende utmattelse hos pasienter med stabil sykdom og konkluderte med at vi burde fokusere på ikke-medikamentelle intervensjoner istedenfor å intensivere den medikamentelle behandlingen hos disse pasientene (6). Det er gode holdepunkter for at DMARD-behandling, og særlig biologiske DMARDs reduserer utmattelse parallelt med reduksjon i sykdomsaktiviteten hos pasienter med aktiv sykdom. Derimot er det lite grunnlag for å intensivere DMARD-behandling hos pasienter i remisjon på bakgrunn av vedvarende utmattelse alene.

## 5.3 Utmattelse og ikke-medikamentelle intervensjoner

Ulike ikke-medikamentelle intervensjoner som kognitiv adferdsterapi, kurs i livsstyrketrening og fysisk aktivitet har vist effekt på utmattelse (9). En randomisert kontrollert studie (RCT) for å undersøke effekten av kognitiv gruppeterapi på utmattelse hos pasienter med RA viste at pasientene mestret utmattelsen sin bedre og hadde økt grad av velvære etter intervensjon (10). En annen RCT viste at deltagerne på kurs i livsstyrketrening, med bruk av bevisst oppmerksomhet som metode, fikk en signifikant reduksjon i utmattelse og emosjonelt stress samt økt tro på egne evner til å mestre smerter sammenlignet med kontrollgruppen rett etter gjennomført kurs. Ett år etter kurset var grad av utmattelse ytterligere redusert og mestringstro ytterligere økt (50). Fokus på ressurser og muligheter fremfor å fokusere på RA-sykdommens plager og begrensninger kan være en god mestringsstrategi. Hensikten er å finne styrken og ressursene som den enkelte har i seg for å ivareta seg selv på en god måte. Det er en sammenheng mellom tanker, følelser og kropp med en forståelse av at livet setter seg i kroppen. Det viser at menneskets opplevde erfaringer knyttet til utmattelse er viktige å ta med (42, 51).

## 5.4 Styrker og svakheter ved studien

Både VAS utmattelse og SF-36 Vitality er valide og reliable måleinstrumenter (16). I hovedsak var funnene for analyser med henholdsvis VAS utmattelse og SF-36 Vitality like, men det var også noen forskjeller, og dette samsvarer med tidligere forskning på området (14).

Det er en styrke at studien er longitudinell slik at vi har hatt muligheten for å undersøke utmattelse ved to måletidspunkter - før oppstart behandling da sykdomsaktiviteten var moderat eller høy hos de fleste pasientene og etter seks måneders behandling og oppnådd remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå.

Siden NOR-DMARD-studien er uten eksklusjonskriterier (utover manglende samtykkekompetanse og forståelse av norsk språk) og forankret i daglig klinisk virksomhet er

pasientene i studien svært representative for RA-pasienter i Norge i inklusjonsperioden. I tillegg er utvalgets størrelse av en slik art at man kan generalisere funnene i henhold til de avgrensningene vi har valgt i denne studien. Vi har bevisst kun undersøkt pasienter i remisjon eller lavt sykdomsaktivitetsnivå ifølge DAS28, noe som medfører at vi ikke kan generalisere funnene til pasienter med moderat til høy sykdomsaktivitet. Det vil kunne være andre faktorer som spiller inn for de som har utmattelse ved høy eller moderat sykdomsaktivitet. Pasienter med høy sykdomsaktivitet antas å ha høyere grad av utmattelse på grunn av økte smerter og inflammatoriske prosesser i kroppen som tar energi. Når disse elementene ikke er til stede, er det større sannsynlighet for at det var andre faktorer enn biomedisinske som påvirket utmattelse.

Utmattelse sett i lys av en biopsykososial kontekst fordrer bruk av validerte måleinstrumenter som får frem et nyansert bilde av symptomet, men også kvalitativ forskning for å få frem pasientenes erfaringer med utmattelse. Særlig viktig er det å få frem pasientenes synspunkter på hva vi bør fokusere på i forskning og klinikk fra noen som har erfaring med å leve med kronisk RA når spørreskjemaer skal utvikles (19). Ved utarbeidelse av spørreskjemaet SF-36 var det ingen pasienter med i prosessen, men i dag er det retningslinjer for pasientmedvirkning ved utvikling av spørreskjemaer (32). Nikolaus et al anbefalte å undersøke relasjonen mellom utmattelse og andre variabler i mer detalj og om hvordan sykdomsspesifikke prosesser bidrar til utmattelse (14). Det er noe av det vi har undersøkt i denne studien. Ved å bruke data fra hele SF-36 hadde vi kunnet få frem et mer komplett bilde av pasientene med utmattelse i et biopsykososialt perspektiv. Det kan være aktuelt å gjøre analyser av disse spørreskjemaene – som en del av et nytt prosjekt.

## **5.5 Konklusjon**

Som en konklusjon vil jeg fremheve at det fortsatt var pasienter som opplevde utmattelse selv om sykdomsaktiviteten var lav, og at ikke-medikamentelle intervensjoner bør tilbys disse pasientene. Det var særlig kvinner og yngre mennesker som rapporterte utmattelse. Smerte og redusert fysisk funksjon både predikerte og var assosiert med utmattelse i multivariate analyser.

Resultatene for analyser med henholdsvis VAS utmattelse og SF-36 Vitality som utfallsmål var i hovedsak like. Det er essensielt å se utmattelse i lys av et biopsykososialt perspektiv for å få en mer helhetlig forståelse av symptomet utmattelse.

## 6 Litteraturliste

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
2. Austad C, Kvien TK, Olsen IC, Uhlig T. Health status has improved more in women than in men with rheumatoid arthritis from 1994 to 2009: results from the Oslo rheumatoid arthritis register. *Ann Rheum Dis*. 2013.
3. Hewlett S, Chalder T, Choy E, Cramp F, Davis B, Dures E, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1004-6.
4. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum*. 2005;53(5):697-702.
5. Stebbings S, Herbison P, Doyle TC, Treharne GJ, Highton J. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):361-7.
6. van Hoogmoed D, Fransen J, Repping-Wuts H, Spee L, Bleijenberg G, van Riel PL. The effect of anti-TNF-alpha vs. DMARDs on fatigue in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(1):15-9.
7. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Patients receiving anti-TNF therapies experience clinically important improvements in RA-related fatigue: results from the British Society of Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014.
8. Curtis JR, Shan Y, Harrold L, Zhang J, Greenberg JD, Reed GW. Patient perspectives on achieving treat-to-target goals: a critical examination of patient-reported outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(10):1707-12.
9. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EH, Chalder T, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;8:Cd008322.
10. Hewlett S, Ambler N, Almeida C, Cliss A, Hammond A, Kitchen K, et al. Self-management of fatigue in rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial of group cognitive-behavioural therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1060-7.
11. Feldthusen C, Bjork M, Forsblad-d'Elia H, Mannerkorpi K. Perception, consequences, communication, and strategies for handling fatigue in persons with rheumatoid arthritis of working age-- a focus group study. *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):557-66.
12. Slatkowsky-Christensen B, Mowinckel P, Loge JH, Kvien TK. Health-related quality of life in women with symptomatic hand osteoarthritis: a comparison with rheumatoid arthritis patients, healthy controls, and normative data. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1404-9.
13. de Wit M, Abma T, Koelewijn-van Loon M, Collins S, Kirwan J. Involving patient research partners has a significant impact on outcomes research: a responsive evaluation of the international OMERACT conferences. *BMJ open*. 2013;3(5).
14. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1128-46.
15. Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. *Arthritis Rheum*. 2007;57(3):429-39.
16. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFM-DQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual

- Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S263-86.
17. Dodd M, Janson S, Facione N, Faucett J, Froelicher ES, Humphreys J, et al. Advancing the science of symptom management. *J Adv Nurs*. 2001;33(5):668-76.
  18. Berge T, Dehli L, Fjerstad E. *Energityvene: utmattelse i sykdom og hverdag*. Oslo: Aschehoug; 2014. 386 s. : fig. p.
  19. Nicklin J, Cramp F, Kirwan J, Urban M, Hewlett S. Collaboration with patients in the design of patient-reported outcome measures: capturing the experience of fatigue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1552-8.
  20. Hofmann B, Ribe E. *Hva er sykdom?* Oslo: Gyldendal akademisk; 2008. 205 s. : ill. p.
  21. Borrell-Carrio F, Suchman AL, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Ann Fam Med*. 2004;2(6):576-82.
  22. Klareskog L, Saxne T, Enman Y. *Reumatologi*. Lund: Studentlitteratur; 2011. 423 s. : ill. p.
  23. Mjaavatten MD, Uhlig T, Haugen AJ, Nygaard H, Sidenvall G, Helgetveit K, et al. Positive anti-citrullinated protein antibody status and small joint arthritis are consistent predictors of chronic disease in patients with very early arthritis: results from the NOR-VEAC cohort. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):R146.
  24. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-75.
  25. Kvien TK, Heiberg, Lie E, Kaufmann C, Mikkelsen K, Nordvag BY, et al. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S188-94.
  26. Laake P. *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2007. 551 s. : ill. p.
  27. Lie E, Woodworth TG, Christensen R, Kvien TK, Bykerk V, Furst DE, et al. Validation of OMERACT preliminary rheumatoid arthritis flare domains in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1781-7.
  28. Lovdata: LD. [Oslo]: Lovdata.
  29. Ruyter KW, Solbakk JH, Førde R. *Medisinsk og helsefaglig etikk*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2007. 344 s. : ill. p.
  30. Wolfe F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *J Rheumatol*. 2004;31(10):1896-902.
  31. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):885-9.
  32. Kvien TK, Kaasa S, Smedstad LM. Performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. II. A comparison of the SF-36 with disease-specific measures. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1077-86.
  33. Geenen R., Overman C. L.,<sup>1</sup>, Da Silva J. A. P.,<sup>2</sup>, Kool M. B.,<sup>1</sup>. Severe fatigue is highly prevalent in all rheumatic diseases: An international study. EULAR congress; Paris2014.
  34. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.
  35. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):745-57, vii-viii.

36. Smedstad LM, Kvien TK, Moum T, Vaglum P. Correlates of patients' global assessment of arthritis impact. A 2-year study of 216 patients with RA. *Scand J Rheumatol.* 1997;26(4):259-65.
37. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Patient-Reported Improvement in Rheumatoid Arthritis is Associated With Different Measures of Arthritis Activity When Assessed Prospectively Versus Retrospectively The Value of Patient Subjective Judgments of Improvement. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014.
38. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum.* 1983;26(11):1346-53.
39. Aalen OO, Frigessi A. *Statistiske metoder i medisin og helsefag.* Oslo: Gyldendal akademisk; 2006. 335 s. : ill. p.
40. Pallant J. *SPSS survival manual: a step by step guide to data analysis using SPSS.* Maidenhead: McGraw-Hill; 2010. XIV, 345 s. : ill. p.
41. Johannessen A. *Introduksjon til SPSS: versjon 17.* Oslo: Abstrakt forl.; 2009. 187 s. : ill. p.
42. Steen E, Haugli L. *Når livet setter seg i kroppen: bevisstgjøring, muligheter, valg.* Oslo: Noras ark; 2007. 151 s. p.
43. Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Hagen KB, Vollestad N, et al. Efficacy of high intensity exercise on disease activity and cardiovascular risk in active axial spondyloarthritis: a randomized controlled pilot study. *PLoS One.* 2014;9(9):e108688.
44. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10):3226-35.
45. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens.* 2012;25(6):644-50.
46. Provan SA, Semb AG, Hisdal J, Strandén E, Agewall S, Dagfinrud H, et al. Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):812-7.
47. Marques R, Chaves I, Vasconcelos J, Pedro S, Rodrigues A, Michaud K, et al. PMS59 THE EFFECT OF TNF THERAPY, SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL FACTORS ON SLEEP DISTURBANCES AND FATIGUE AMONG RHEUMATOID ARTHRITIS—RESULTS FROM THE NDB-PORTUGAL COHORT. *Value Health.* 2010;13(7):A314.
48. Koksvik HS, Hagen KB, Rodevand E, Mowinckel P, Kvien TK, Zangi HA. Patient satisfaction with nursing consultations in a rheumatology outpatient clinic: a 21-month randomised controlled trial in patients with inflammatory arthritides. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):836-43.
49. van Eijk-Hustings Y, van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J, et al. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):13-9.
50. Zangi HA, Mowinckel P, Finset A, Eriksson LR, Hoystad TO, Lunde AK, et al. A mindfulness-based group intervention to reduce psychological distress and fatigue in patients with inflammatory rheumatic joint diseases: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):911-7.
51. Zangi HA, Hauge MI, Steen E, Finset A, Hagen KB. "I am not only a disease, I am so much more". Patients with rheumatic diseases' experiences of an emotion-focused group intervention. *Patient Educ Couns.* 2011;85(3):419-24.





# 7 Artikkel

## **Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis patients in remission or low disease activity**

**Running head:** Fatigue in RA patients in remission or low disease activity state

Authors:

Christin Lunner Olsen<sup>1</sup>, MSc Student, RN

Elisabeth Lie<sup>1</sup>, PhD, MD

Tore K. Kvien<sup>1</sup> Professor, MD

Heidi A. Zangi<sup>2</sup>, PhD, MNSc, RN

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway;

<sup>2</sup>National Advisory Unit on Rehabilitation in Rheumatology, Department of Rheumatology,

Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway

Corresponding author:

Christin Lunner Olsen

Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital PB. 23 Vinderen, NO-0319 Oslo,

Norway, e-mail: [christin.olsen@diakonsyk.no](mailto:christin.olsen@diakonsyk.no), phone: 0047 95977218, Fax: 0047 22454875

Word count: 2009

**Competing interests:** Christin Lunner Olsen has received fees for speaking from AbbVie. Elisabeth Lie has received fees for speaking and/or consulting from AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Hospira, Pfizer and UCB. **Tore K Kvien has received fees for speaking and/or consulting from** AbbVie, BMS, Celgene, Celltrion, Eli Lilly, Hospira, Merck-Serono, MSD, Orion Pharma, Pfizer, Roche, Sandoz and UCB and received research funding to Diakonhjemmet Hospital from AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche and UCB. Heidi A. Zangi has not received any financial support related to this work and has no conflicting interests to declare. NOR-DMARD was previously

supported with research funding to Diakonhjemmet Hospital from AbbVie, BMS, MSD/Schering-Plough, Pfizer/Wyeth, Roche and UCB.

## **Abstract**

**Objective:** Fatigue is a frequently occurring symptom in patients with RA. Our aims were to assess the level of reported fatigue in RA patients who had achieved remission or low disease activity after 6 months DMARD treatment, and to explore associations between fatigue and demographics, disease activity and other patient reported outcomes in this patient group.

**Methods:** A total of 2193 RA patients (age  $\geq 18$  years) starting either methotrexate (MTX) monotherapy or a TNF-inhibitor (TNFi) in combination with MTX were retrieved from the Norwegian DMARD register (NOR-DMARD). At 6-month follow-up 699 (31.9%) patients were in remission or low disease activity. Bivariate and multivariate linear regression analyses were conducted with fatigue visual analogue scale (VAS) at 6 months as the dependent variable. Age, gender, disease duration, treatment group, ESR, 28 swollen and tender joint counts, pain VAS and disability at baseline and 6 months were tested as predictors of fatigue at 6 months.

**Results:** At 6 months, the median (25, 75 perc.) level of fatigue was 20.0 (6.0, 43.0) mm, and fatigue VAS  $\geq 40$  mm was reported by 27.9%. In the multivariate analysis lower ESR and higher pain at baseline were statistically significant predictors ( $p < 0.001$ ) of higher fatigue. In the multivariate cross-sectional analysis at 6 months, lower age and higher pain were significantly associated with higher fatigue ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Pain levels at baseline and 6 months were associated with a higher-level fatigue. Patients in remission or low disease activity may need non-pharmacological interventions to manage their pain and fatigue.

248 words

## Bullet points

- Fatigue VAS  $\geq 40$  mm was reported by 27.9% of RA patients in remission or low disease activity state after 6 months of DMARD treatment
- Patients treated with TNFi+MTX in combination showed a statistically significantly larger reduction in fatigue at 6 months than patients treated with MTX-mono
- Pain was a statistically significant predictor of fatigue and also associated with fatigue at 6 months in RA patients in remission or low disease activity state
- Patients struggling with fatigue despite having reached remission or low disease activity state may need non-pharmacological interventions to manage and reduce fatigue

## INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common inflammatory joint diseases and may result in impaired physical function and work disability. Fatigue is highly prevalent in patients with rheumatoid arthritis (RA), and is for some patients as severe as pain (1). Health professionals have previously underestimated the impact of fatigue, even though many patients experience fatigue as uncontrollable and overwhelming (1). Recent studies have shown that fatigue is reported in up to 70% of the patients, and fatigue has increasingly been addressed as an important symptom (1, 2). From 2006 there has been an international consensus to measure and report on fatigue in all RA clinical trials, in addition to the core set of outcome measures implemented in the 1990s (1, 3).

A study of RA patients who have achieved the established treat-to-target goals with efficacious biologic agents showed that fatigue, pain, and physical function, as well as disease activity, improved (4). However, studies on the relationship between fatigue, disease activity and other factors in patients with RA have shown discrepant results (5). Nikolaus et al recommended more studies with prospective, longitudinal designs and multivariate analyses to obtain information about the clinical relationship between fatigue and other disease-related factors in patients with RA (6).

Van Hoogmoed et al found that treatment with tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) did not have any additional effect on persistent fatigue among patients with few objective signs of inflammation (7). Even among patients who achieve remission, fatigue may be experienced as a problem that reduces the patients' quality of life (4).

The main objectives of this study were to investigate 1) the level of fatigue reported among RA patients who had achieved remission or low disease activity state with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), and 2) the relationship between fatigue and demographic variables, disease activity measures, physical functioning and other patient reported outcomes in these patients.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study design**

The data were obtained from the Norwegian DMARD-register (NOR-DMARD), a longitudinal multicenter observational prospective study covering more than 1.5 million inhabitants (roughly 30% of the Norwegian population) from the period December 2000 up to November 2011 (8). Until 2012 NOR-DMARD included synthetic as well as biological DMARDs. Adult patients ( $\geq 18$  years) with inflammatory arthropathies were followed longitudinally from start with a new DMARD-regimen (baseline) until discontinuation of treatment, with follow-up visits after 3, 6 and 12 months, and yearly thereafter. A new follow-up course was started whenever DMARD therapy was changed (8). The study was approved by the Norwegian Data Inspectorate and the Regional Committee for Medical Research Ethics. Patients received oral and written information and signed informed consent before inclusion in the study.

## **Patients**

For the analyses in the present study we included RA patients who had been treated with methotrexate (MTX) monotherapy as the first DMARD or with a TNFi (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab or certolizumab) as the first biological treatment and given in combination with MTX. Further they should have reached remission or low disease activity state, as defined by the cut-offs for the Disease Activity Score based on 28-joint counts (DAS-28  $\leq 3.2$ ), after 6 months of therapy. If the same patient was registered in both treatment groups, only the TNFi+MTX treatment was considered.

## **Outcome measures**

The main outcome in this study was fatigue after 6 months, assessed by a visual analog scale (VAS) ranging from 0 (fatigue is not a problem) to 100 (fatigue is a major problem). The question had the following text: "Have you experienced fatigue during the last week?"

At baseline, data on disease duration, level of education and previously used DMARDs were collected. At each study visit, DAS-28 was assessed by 28-swollen and tender joints count performed by the treating rheumatologist or a trained rheumatology nurse, as well as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and patient global assessment of disease activity (PGA) VAS (9). In addition pain was assessed by 100-mm VAS and physical function by the Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ).

## Statistical analysis

Normally distributed continuous variables are presented as means with standard deviations (SD), and skewed continuous variables as medians with 25, 75 percentiles. Categorical data are presented as frequencies and percentages.

We compared the median level of fatigue across treatment groups (MTX-mono vs. TNFi+MTX) using Mann Whitney U-test. Independent samples T-test was used to compare the mean change of fatigue levels from baseline to 6-month follow-up. Further, fatigue VAS was dichotomized with a cut-off of  $\geq 40$  and proportions of patients with high fatigue in the two groups were compared by chi-square test. Bivariate and multivariate linear regression analyses with fatigue VAS at 6 months as the dependent variable were performed to explore the relationship between fatigue and the following covariates: age, gender, disease duration, treatment group, MHAQ, pain VAS, 28-swollen and tender joint counts and ESR. PGA was excluded from the linear regression analyses because of a high correlation with pain VAS ( $r=0.84$ ,  $p<0.001$  at baseline, and  $r=0.85$ ,  $P<0.001$ ) at the 6-month assessment. We performed one set of analyses with baseline predictors, and another set including disease variables after 6 months. Variables with a  $p$ -value  $\leq 0.25$  from bivariate analysis were included in the multivariate analysis. Age and sex were included in the multivariate analysis irrespective of  $p$ -values.

Statistical tests were two-tailed with the statistical significance level set at  $p<0.05$ . All analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0.



## RESULTS

### Baseline characteristics

Of a total sample of 2193 included patients, 699 (31.9%) were in remission or low disease activity state after 6 months DMARD therapy with either MTX-mono (n=436) or TNFi+MTX (n=263). Demographics and baseline characteristics for the overall sample and for the MTX-mono group and the TNFi+MTX group separately are shown in Table 1. The demographic characteristics were typical for patients with RA. Baseline disease activity according to DAS-28 varied, with 83.4% in high and moderate disease activity, 8.8% in low disease activity and 7.8% in remission state, respectively. The baseline DAS-28 score for the two medication groups were similar with an overall mean (SD) of 4.5 (1.4). Both pain and the PGA were statistically significantly higher in the TNFi+MTX group compared to the MTX-mono group at baseline (Table 1). Fatigue was also statistically significantly higher in the TNFi+MTX group compared to the MTX-mono group (mean 46.9 and 33.2, respectively;  $p < 0.001$ ) (Table 1).

- Insert Table 1 here

### Fatigue at 6-month follow-up

After 6 months of DMARD treatment the level of fatigue was similar in the two groups, the median (25, 75 perc.) fatigue VAS was 21 (7, 43) in the TNFi+MTX group and 19 (4, 43) in the MTX-mono group ( $p = 0.25$ ) and mean (SD) was 28.0 (25.0) and 26.6 (25.0) in the two groups, respectively. Mean change in fatigue VAS at 6 months was statistically significantly larger in the TNFi+MTX group than in the MTX-mono group, mean (SD) -19.1 (27.6) versus -6.4 (28.8)

( $p < 0.001$ ). Fatigue VAS  $\geq 40$  mm was reported by 72 patients (27.9%) in the TNFi+MTX group and by 123 patients (28.3%) in the MTX-mono group ( $p = 0.87$ ).

### **Factors associated with level of fatigue after 6 months**

In the bivariate linear regression analyses female gender and higher pain, lower physical function and number of tender joints at baseline statistically significantly predicted fatigue at 6 months (all  $p$ -values  $< 0.001$ ; Table 2). By multivariate linear regression analysis higher pain and lower ESR at baseline came out as statistically significant predictors ( $p$ -values  $< 0.001$ ; Table 2).

- Insert Table 2 here

In the bivariate linear regression analyses of cross-sectional associations with fatigue at 6 months, female gender, higher pain, lower physical function, number of tender and swollen joints and higher ESR came out statistically significant (all  $p$ -values  $< 0.001$ ; Table 3). In the corresponding multivariate analyses lower age ( $p$ -value = 0.003) and higher pain at 6 months ( $p < 0.001$ ) were statistically significantly associated with fatigue (Table 3).

- Insert Table 3 here

## **DISCUSSION**

Previous research has shown that many RA patients continue to suffer from fatigue even when remission or low disease activity is reached (7). In our study, 27.9% of the patients who had reached remission or low disease activity state after 6 months treatment with biological and/or synthetic DMARDs still reported a high degree of fatigue (fatigue VAS  $\geq 40$  mm) and the proportion was similar between treatment groups. Fatigue scores at baseline were higher in

patients treated with TNFi+MTX compared to those treated with MTX-mono and there was a statistically significantly larger reduction in fatigue in patients treated with TNFi+MTX.

Pain was a statistically significant predictor of fatigue both in bivariate and multivariate analyses and significantly associated with fatigue at 6 months. Poorer physical function was a statistically significant predictor of fatigue and associated with fatigue at 6 months in the bivariate, but not the multivariate analyses. Other studies have found similar associations. A recent systematic review documented that pain and physical function, in addition to depression, were the variables that had strongest evidence for relationship with fatigue in RA patients (6).

Among the disease activity variables, lower ESR at baseline was a statistically significant predictor of fatigue at 6 months in the multivariate analyses. A negative relationship between ESR and fatigue has also been found in previous studies, but results are conflicting (6). One study found a significant positive association (10), whereas another study found no association between ESR and fatigue (11). Furthermore, in our study, the number of tender joints at baseline was a statistically significant predictor of fatigue at 6 months and there were bivariate associations between both tender and swollen joints and fatigue at 6 months. These associations did not persist in the multivariate analyses. Our findings correspond to other studies showing diverging results regarding the relationship between fatigue and disease activity measures (7, 12).

Being a woman was a significant predictor of higher fatigue and also significantly associated with fatigue at 6 months and there was a statistically significant negative correlation between fatigue and age. A relationship between female gender and fatigue was also documented in the systematic review by Nikolaus et al, but no relationship between age and fatigue was found (6).

Some methodological aspects need to be discussed. In the NOR-DMARD study one single item (VAS) was used to measure fatigue. A single scale may not capture the multidimensional and fluctuating nature of fatigue reported by the patients. However, fatigue VAS has been found to be more sensitive to change than other longer scales and suitable to measure a global fatigue. In addition, the VAS is frequently used to measure fatigue, with a number of studies supporting the validity (13, 14). The PGA was excluded from the analyses due to co-linearity with pain VAS. When PGA was included as a covariate in the linear regression analyses there was no statistically significant association between fatigue and pain. Furthermore, in this study we have only studied the relationship between physical aspects and fatigue. Other studies have shown a strong relationship between fatigue and depression (6) and including psychological aspects in our study might have moderated or changed the associations.

The longitudinal design is a potential strength of this study. Nikolaus et al addressed the necessity of conducting prospective, longitudinal studies with representative samples and multivariate analysis in the examination of fatigue, which was used in this study (6). The demographics were typical for patients with RA in remission or low disease activity and similar results might be found in other studies. Our study adds to the body of research showing that in

some patients fatigue will persist even though their disease activity is effectively treated with DMARDs. For these patients non-pharmacological interventions may be beneficial (7). Various interventions, such as tailored physical activity and psycho-educational group programs aiming to strengthen individuals' coping abilities, including cognitive behavioral therapy and mindfulness-based training have shown promising effects, but needs further research (15). Considering the relationship between pain and fatigue, addressing either of these symptoms, may also improve the other (2, 5).

In conclusion, many patients still report high level of fatigue when remission or low disease activity is reached. Pain was statistically significantly associated with fatigue in multivariate analyses. These results suggest that patients may need non-pharmacological interventions to manage and reduce their fatigue, even if the inflammatory activity is under control.

## References

1. Hewlett S, Chalder T, Choy E, Cramp F, Davis B, Dures E, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1004-6.
2. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum*. 2005;53(5):697-702.
3. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1371-7.

4. Curtis JR, Shan Y, Harrold L, Zhang J, Greenberg JD, Reed GW. Patient perspectives on achieving treat-to-target goals: a critical examination of patient-reported outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(10):1707-12.
5. Hewlett S, Choy E, Kirwan J. Furthering our understanding of fatigue in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(9):1775-7.
6. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1128-46.
7. van Hoogmoed D, Fransen J, Repping-Wuts H, Spee L, Bleijenberg G, van Riel PL. The effect of anti-TNF-alpha vs. DMARDs on fatigue in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(1):15-9.
8. Lie E, Woodworth TG, Christensen R, Kvien TK, Bykerk V, Furst DE, et al. Validation of OMERACT preliminary rheumatoid arthritis flare domains in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1781-7.
9. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.
10. Treharne GJ, Lyons AC, Hale ED, Goodchild CE, Booth DA, Kitas GD. Predictors of fatigue over 1 year among people with rheumatoid arthritis. *Psychol Health Med*. 2008;13(4):494-504.
11. van Hoogmoed D, Fransen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1294-302.
12. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Patients receiving anti-TNF therapies experience clinically important improvements in RA-related fatigue: results from the British Society of Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014.

13. Wolfe F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *J Rheumatol.* 2004;31(10):1896-902.
14. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S263-86.
15. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EH, Chalder T, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;8:Cd008322.





## 7.1 Tabell 1 i artikkel

**Table 1: Baseline demographics and disease characteristics for patients with RA in low disease activity or remission after 6 months of DMARD treatment**

	All	TNFi + MTX	MTX-mono
	<b>N=699</b>	<b>N=263</b>	<b>N=436</b>
Age, mean (SD)	54 (13)	51 (13)	56 (13)
Females, n (%)	435 (62)	175 (67)	260 (60)
Education >12 years, n (%)	245 (35)	116 (44)	129 (30)
Disease duration (years), median (25, 75 perc.)	0.4 (0.03, 4.5)	5.8 (1.6, 14.9)	0.06 (0, 0.3)
No. of previous DMARDS, median (25, 75 perc.)	0 (0, 1)	2 (1, 3)	NA
DAS-28, mean (SD)	4.5 (1.4)	4.5 (1.4)	4.5 (1.4)
DAS-28, n (%)			
- Remission (<2.6)	49 (7.8)	18 (7.5)	31 (7.97)
- Low (2.6 - 3.2)	55 (8.8)	18 (7.5)	37 (9.5)
- Moderate/high (>3.2 - >5.1)	524 (83.4)	203 (84.9)	321 (82.5)
28-SJC, median (25, 75 perc.)	5 (2, 10)	5 (2, 9)	5 (2, 10)
28-TJC, median (25, 75 perc.)	5 (2, 10)	5 (2, 10)	5 (2, 10)
RF positive, n (%)	439 (65)	193 (76)	246 (58)
ESR (mm/h), median (25, 75 perc.)	18.0 (9.0, 34.0)	16.0 (8.0, 30.0)	20.0 (10.0, 36.0)

CRP (mg/L), median (25, 75 perc.)	10.0 (4.0, 23.0)	8.0 (5.0, 23.0)	10.0 (4.0, 23.0)
Fatigue VAS, mean (SD)	38.4 (27.5)	46.9 (27.0)	33.2 (26.5)
Fatigue VAS ≥40mm, n (%)	325 (47.1)	153 (58.9)	172 (40.0)
PGA VAS, median (25, 75 perc.)	41.0 (24.0, 59.8)	48.0 (30.0, 67.0)	36.0 (21.0, 54.0)
Pain VAS, mean (SD)	39.5 (23.9)	43.2 (23.8)	37.6 (23.8)
MHAQ (0-3), median (25, 75 perc.)	0.5 (0.1, 0.9)	0.6 (0.3, 0.97)	0.4 (0.1, 0.8)

---

DMARD = disease modifying anti-rheumatic drug; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; MTX = Methotrexate;  
DAS-28 = Disease Activity Score 28 swollen and tender joint counts; SJC = swollen joint count; TJC = tender  
joint count; RF = Rheumatoid factor; perc. = percentile; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive  
protein; VAS = Visual Analogue Scale; PGA = Patient Global disease Activity; MHAQ = Modified Health  
Assessment Questionnaire

## 7.2 Tabell 2 i artikkel

**Table 2: Baseline predictors of level of fatigue at 6 months in patients in remission or low disease activity state\***

	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	$\beta$	95% CI	P-value	$\beta$	95% CI	P-value
Age, yrs	-0.05	(-0.15 to 0.05)	0.34	-0.09	(-0.24 to 0.06)	0.23
Female vs. male	8.29	(5.49 to 11.10)	<0.001	3.01	(-1.03 to 7.04)	0.14
Educ > 12 yrs vs. < 12 yrs	-0.06	(-3.96 to 3.85)	0.98			
Disease duration, yrs	0.04	(-0.14 to 0.21)	0.68			
Pain	0.32	(0.27 to 0.37)	<0.001	0.17	(0.09 to 0.26)	<0.001
MHAQ	13.60	(11.06 to 16.15)	<0.001			
28-SJC	-0.03	(-0.26 to 0.20)	0.80			
28-TJC	0.68	(0.50 to 0.87)	<0.001			
ESR	-0.05	(-0.11 to 0.01)	0.12	-0.19	(-0.29 to -0.09)	<0.001

\*Linear regression analyses with level of fatigue (Visual Analogue Scale; VAS 0 - 100 mm) as dependent variable; disease activity assessed by Disease Activity Score 28 joint-counts (DAS-28): remission <2.6, low disease activity = 2.6 - 3.2. VAS = Visual Analogue Scale (0 - 100); MHAQ = Modified Health Assessment Questionnaire (0 - 3); 28-SJC and 28-TJC = 28 swollen and tender joints count; ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate

## 7.3 Tabell 3 i artikkel

**Table 3: Variables cross-sectionally associated with fatigue at 6 months in patients in remission or low disease activity state\***

	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	$\beta$	95% CI	P-value	$\beta$	95% CI	P-value
Age, yrs	-0.05	(-0.15 to 0.05)	0.34	-0.19	(-0.31 to -0.06)	0.00
Female vs. male	8.29	(5.49 to 11.10)	<0.001	3.29	(-0.10 to 6.68)	0.06
Educ >12 yrs vs. <12 yrs	0.06	(-3.96 to 3.85)	0.98			
Disease duration, yrs	0.04	(-0.14 to 0.21)	0.68			
MTX-mono vs. TNFi+MTX	-0.25	(-3.00 to 2.50)	0.86			
Pain	0.71	(0.66 to 0.75)	<0.001	0.67	(0.55 to 0.78)	<0.001
MHAQ	31.08	(28.35 to 33.81)	<0.001	6.90	(-0.08 to 13.88)	0.05
28-SJC	1.20	(0.83 to 1.56)	<0.001			
28-TJC	1.96	(1.72 to 2.20)	<0.001			
ESR	0.17	(0.07 to 0.26)	<0.001			

\*Linear regression analyses with fatigue (Visual Analogue Scale; VAS 0 - 100 mm) as dependent variable; disease activity assessed by Disease Activity Score 28 joint-counts (DAS-28); remission <2.6, low disease activity = 2.6 - 3.2. MTX = Methotrexate; TNFi = Tumor Necrosis Factor inhibitor; Pain (VAS 0 - 100); MHAQ = Modified Health Assessment Questionnaire (0 - 3); 28-SJC and 28-TJC = 28 swollen and tender joints count; ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate

# 8 Vedlegg

**Vedlegg 1. SF-36 Vitality (4 spørsmål markert med rødt utgjør subskalaen)**

**Vedlegg 2. MHAQ (Modified Health Assessment Questionnaire)**

**Vedlegg 3. VAS skalaer med leddsmerte, utmattelse og PGA (Patient Global Assessment of disease activity)**

**Vedlegg 4. REK godkjenning for NOR-DMARD prosjektet**

**Vedlegg 5. Pasientinformasjon og samtykkeerklæring for NOR-DMARD prosjektet**

**Vedlegg 6. Forfatterveiledning til kort artikkelen «brief report» i A&R (Arthritis Care & Research)**

**Vedlegg 7. Brev til redaktøren i A&R**

**Vedlegg 8. Abstrakt submittert til EULAR januar 2015**



- 9 De neste spørsmålene handler om hvordan du har følt deg og hvordan du har hatt det de siste 4 ukene. For hvert spørsmål, vennligst velg det svaralternativet som best beskriver hvordan du har hatt det. Hvor ofte i løpet av de siste 4 ukene har du:

(Kryss av ett alternativ på hver linje)

	Hele tiden	Nesten hele tiden	Mye av tiden	En del av tiden	Litt av tiden	Ikke i det hele tatt
a. Følt deg full av tiltakslyst?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
b. Følt deg veldig nervøs?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
c. Vært så langt nede at ingenting har kunnet muntre deg opp?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
d. Følt deg rolig og harmonisk?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
e. Hatt mye overskudd?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
f. Følt deg nedfor og trist?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
g. Følt deg sliten?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
h. Følt deg glad?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
i. Følt deg trett?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>





## SMERUD

1					
---	--	--	--	--	--

 Pasient nummer

--	--	--

 1 2 fam.  
Initialer

## SPØRSMÅL OM FUNKSJON, SMERTE, TRETTHET OG LEDDPLAGER

I LØPET AV SISTE UKEN, KUNNE DU	UTEN problemer	Med VISSE problemer	Med STORE problemer	Kunne IKKE
Kle på seg selv, inkl. å knytte skolisser og å kneppe knapper?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Komme opp i og ut av sengen?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Løfte en full kopp eller et fullt glass til munnen?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Gå utendørs på flat mark?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Vaske og tørke deg over hele kroppen?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Bøye deg for å ta opp klær fra gulvet?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Skru vanlige kraner opp og igjen?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Komme inn og ut av en bil?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>



<p><b>Hvordan vil du beskrive de leddsmertene du vanligvis har hatt den siste uken?</b> (Sett strek på tvers av linjen)</p> <p>----- .</p> <p>Ingen smerter <span style="float: right;">Uutholdelige smerter</span></p>		
<p><b>Har du hatt problemer med følelse av tretthet den siste uken?</b> (Sett strek på tvers av linjen)</p> <p>----- .</p> <p>Tretthet er ikke noe problem <span style="float: right;">Tretthet er et stort problem</span></p>		
<p><b>SPØRSMÅL OM SYKDOMSAKTIVITET</b></p>		
<p><b>Vi ber deg vennligst vurdere <u>aktiviteten i leddgiktsykdommen</u> i løpet av den siste uken. Når du tar alle symptomer med i betraktning, hvordan synes du tilstanden er?</b></p> <p>----- .</p> <p>Bra, ingen symptomer <span style="float: right;">Svært dårlig</span></p>		
<p>For studiesykepleier:</p> <p>Smerte score:                Tretthet score:                Sykdomsaktivitets score:          </p>		



## REGIONAL KOMITE FOR MEDISINSK FORSKNINGSETIKK

### Helseregion I

Avd.overlege Tore Kvien  
Revmatologisk avd.  
Diakonhjemmets sykehus  
P.b. 23 Vinderen  
0319 Oslo

Deres ref.:

Vår ref.: 105-00055


Dato: 15. mars 2000

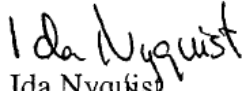
**Undersøkelse av langtidseffekt og bivirkninger av sykdomsmodifiserende legemidler ved leddgikt og beslektede sykdommer. En sammenliknende, multisenter, fase-IV, longitudinell observasjonsstudie**

Regional komite for medisinsk forskningsetikk, helseregion I, vurderte prosjektet i sitt møte 09.03.00.

Komiteen har ingen innvendinger mot at prosjektet blir gjennomført. Den mener dette er et viktig prosjekt, og finner det positivt at analyse og publisering av data vil skje uavhengig av sponsorer.

Med vennlig hilsen

  
Sten Sander  
professor dr.med.  
formann

  
Ida Nyquist  
sekretær



**Informasjon og forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet NOR-DMARD:  
Overvåking av sykdomsmodifiserende legemidler i behandlingen av revmatoid artritt (kronisk  
leddgikt) og beslektede sykdommer: Effekt, bivirkninger og kostnader.**

Lege eller sykepleier har nettopp gitt deg beskjed om at det er grunn til å starte behandling med et nytt sykdomsmodifiserende legemiddel eller en ny kombinasjon av flere slike midler. Vi spør deg derfor om du er villig til å delta i en undersøkelse med tanke på kartlegging av effekt, bivirkninger og kostnader for deg og samfunnet under slik behandling. Den offisielle norske tittelen på denne undersøkelsen er: *Undersøkelse av langtidseffekt og bivirkninger av sykdomsmodifiserende legemidler ved leddgikt og beslektede sykdommer. En sammenliknende, multisenter, fase IV-, longitudinell observasjonsstudie.* Sykdomsmodifiserende legemidler kalles DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs) – i kortversjon går dette forskningsprosjektet under navnet NOR-DMARD.

**Bakgrunn**

Flere kontrollerte kliniske undersøkelser har vist at sykdomsmodifiserende legemidler som brukes i behandling av leddgikt og beslektede sykdommer, har effekt på sykdomsaktivitet og sykdomsforløp. Man mangler imidlertid resultater fra gode sammenlignende undersøkelser av slik behandling i vanlig praksis. Tidligere undersøkelser har vist at det for enkelte sykdomsmodifiserende midler kan være forskjeller i de behandlingsresultater man oppnår i klinisk praksis og i kontrollerte kliniske undersøkelser. Dette kan ha sammenheng med blant annet forskjeller i pasientutvelgelse, hvilket betyr at resultatene fra kontrollerte kliniske studier ikke alltid har full overføringsverdi til klinisk praksis.

I de senere år har det kommet nye muligheter for behandling av leddgikt og beslektede sykdommer. Dette dreier seg blant annet om kombinasjoner av flere sykdomsmodifiserende legemidler og om nye biologiske legemidler (bl.a. etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, abatacept). For slike behandlingsopplegg finnes få resultater når det gjelder oppfølging av behandlingseffekt og bivirkninger utenom kontrollerte kliniske legemiddelutprøvinger.

**Ulemper for deg**

Ulempene er først og fremst at du fyller ut noe mer skjemaer og gjennomgår litt mer nøyaktig undersøkelser enn man vanligvis gjør i klinisk rutine. Undersøkelsen vil imidlertid vanligvis bli organisert med spesielle prosjektsykepleiere og man vil tilstrebe så lite unødig tidsbruk som mulig.

**Andre opplysninger**

Denne undersøkelsen gjennomføres av en gruppe revmatologer i Norge, som i denne undersøkelsen også samarbeider med helseøkonomer. Undersøkelsen gjennomføres uavhengig av farmasøytisk industri, men flere farmasøytiske firmaer og helsemyndighetene bidrar med økonomisk støtte. Ingen av de involverte parter mottar særskilte honorarer for gjennomføringen av prosjektet, men prosjektmidler brukes til å lønne prosjektsykepleier ved de fem revmatologiske avdelingene som er involvert.

Resultatene publiseres fortløpende på fagmøter og i internasjonale medisinske tidsskrift. Doktorgradsstipendiater som arbeider med data fra forskningsdelen av dette prosjektet er lønnet av forskningsmidler fra ulike helseregioner i Norge.

Siden dette dreier seg om en registrering av opplysninger i vanlig praksis tegnes ingen spesielle forsikringer. Du er beskyttet etter gjeldende bestemmelser i Norge knyttet til vanlig klinisk virksomhet i sykehus.





Alle opplysninger som nedtegnes i registreringsskjemaene blir en del av din fremtidige journal. Opplysningene vil også bli brukt til forskningsformål, men vil da være aidentifisert, det vil si at personer som analyser data vil ikke knytte resultater til din identitet. Dataene vil bli oppbevart i aidentifisert form frem til 31. desember 2025. Alle som er involvert i forskningsprosjektet har taushetsplikt. Vi gjør oppmerksom på at kontrollmyndigheter vil kunne ha behov for å sjekke at opplysninger gitt i studien stemmer med opplysninger i din journal for å kontrollere studiens kvalitet. Alle opplysninger vil bli behandlet konfidensielt.

Undersøkelsen er vurdert av Regional Etisk Komité og lagring og tillatelse til analysering og lagring av data for forskningsformål er gitt av Datatilsynet. Det er frivillig å være med i denne undersøkelsen og du står fritt til å trekke deg når du måtte ønske, og du behøver ikke å oppgi noen grunn for dette.

### **Samtykke**

Undertegnede har informert pasient om undersøkelsen

Dato: \_\_\_\_\_

Navn: \_\_\_\_\_

Jeg har mottatt skriftlig og muntlig informasjon og er villig til å delta i studien.

Dato: \_\_\_\_\_

Navn: \_\_\_\_\_ Sign.: \_\_\_\_\_



*Arthritis Care & Research* Guidelines for Authors:

## **Brief Reports**

Definition: Brief reports are short articles of original research consistent with the mission of *Arthritis Care & Research* to publish articles relevant to clinical care and public policy for people with rheumatic diseases.

Brief reports should not exceed 2,500 words from introduction through discussion. On the second page, include an abstract of fewer than 250 words. The abstract should be divided into the following sections: Objective, Methods, Results, and Conclusion. On the third page, include a section titled Significance and Innovations. Provide 2-4 bullet points highlighting the significant and/or Innovative findings from your article. The total number of tables and figures combined may not exceed 3, and the number of references may not exceed 15.

## **Format and organization**

**Manuscripts not in compliance with the following instructions may be subject to a delay in the review process.**

Submit all new manuscripts online. Launch your web browser and go to <http://mc.manuscriptcentral.com/acr>. Check for an existing account. If you are submitting for the first time, create a new account. Follow all instructions. At the end of a successful submission, a confirmation screen with manuscript number will appear and you will receive an e-mail confirming that the manuscript has been received by the journal. If this does not happen, please check your submission and/or contact tech support at [ts.mcsupport@thomson.com](mailto:ts.mcsupport@thomson.com).

Submit manuscript and all figures as one file if possible. You do not need to mail any copies.

An electronic cover letter should accompany the manuscript. Note in cover letter what type of manuscript is enclosed (Original Article, CPCs, Brief Report, Review Article, or Letter to the Editor). Confirm that each individual named as an author meets the [Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals](http://www.icmje.org/ethical_1author.html) criteria for authorship ([http://www.icmje.org/ethical\\_1author.html](http://www.icmje.org/ethical_1author.html)). Confirm that the manuscript has not been submitted or is not simultaneously being submitted elsewhere, and that no portion of the data has been or will be published in proceedings or transactions of meetings or symposium volumes. The publication of data in abstracts, and presentation in oral or poster sessions at meetings, do not constitute previous publication. Indicate any financial support or other benefits from commercial sources for the work reported on in the manuscript, or any other financial interests that any of the authors may have, which could create a potential conflict of interest or the appearance of a conflict of interest with regard to the work. Corresponding author should include address, telephone number, fax number, and E-mail address.

Type all pages of the manuscript, including those containing references, tables, and figure legends, double space in 12-point type, with 1- to 1½-inch margins. Number all sheets in succession, including



references, tables, and figure legends. Title page is page 1. On the first page, type the running head (short title for top of each page), title (which cannot include any acronyms), name(s) of the author(s) and their major degrees, grant(s) or other financial supporter(s) of the study, address for correspondence and corresponding author's telephone and fax numbers and E-mail address. Also indicate the word count for the manuscript (not including abstract, references, tables, and figure legends). The word and table/figure limits are outlined for each manuscript type below.

Also on the first page, again indicate any financial support or other benefits from commercial sources for the work reported on in the manuscript, or any other financial interests that any of the authors may have, which could create a potential conflict of interest or the appearance of a conflict of interest with regard to the work.

### **Illustrations**

When preparing charts and graphs, consult the journal's [graph/chart/table guidelines](#).

Images should be submitted with the manuscript in one of the following formats: tif (preferred), .eps, .xls, or .doc.

Each figure must contain no more than 4 panels. A multiple-panel figure should be printed on 1 page; i.e., Figures 1A, 1B, and 1C should be on 1 page not 3 pages. Each figure must be small enough that it can be reduced such that the figure, including the legend below it, will occupy no more than half of a journal page (i.e., 3 1/4 inch width x 8 1/2 inch height or 7 inch width x 4 1/2 inch height. Lettering and symbols on figures should be large enough, and shading distinct enough, to remain readable after the figure is reduced.

Lengthy descriptions of methods should appear in the Methods section of the article and not in figure legends.

Although the letter of a multiple-part figure may be printed directly on the figure, the main figure number should not be (i.e., for Figure 2A, an "A" may appear on the figure, but "2" may not); the number will appear in the text of the figure legend.

Obtain releases from any patients whose pictures will be printed in the journal. Blinders on the eyes are not a substitute for patient's permission.

An article may include one page of color at no charge to the author. For subsequent pages of color, the author will be billed \$500 per page.

### **Tables**

When preparing charts and graphs, consult the journal's [graph/chart/table guidelines](#).

Type tables entirely in double space. Do not include any vertical lines in tables. Include horizontal lines below the title and headings and above the table footnotes only; there should be no horizontal lines separating the individual lines of data in the table body. Limit the width of each table (number of columns) such that it will fit in portrait (not landscape) orientation on a journal column (3¼ inches) or



page (7 inches) and will not exceed the height of the page. Refer to current issues of the journal for further guidance regarding table style.

Tables with sections (e.g., Table 1a, Table 1b) are not acceptable and will be handled as two separate tables unless the information can be logically combined into one table with one set of headings.

Provide each table with an explanatory title so that it is intelligible without specific reference to the text. Provide each table column with an appropriate heading. Indicate clearly any units of measure on a table. Lengthy descriptions of methods should appear in the Methods section of the article and not in table footnotes.

### **Questions to consider for tables:**

#### **1. Does the table present data or a message that is best conveyed to the reader in a table?**

Make sure table categories and subcategories are used effectively to highlight patterns in the data.

#### **2. Does the table present data clearly?**

Are the data easy to read and understand?

- Table title and labels clear and brief.
- Scaling: enough, but not excessive precision. For most proportions (percentages of a total), decimal precision is unnecessary and clutters the table.
- Discrimination of data series: What goes in the columns, what goes in the rows. (The eye prefers side-by-side comparisons for key numbers.)
- Minimizing non-data ink (e.g., judicious use of footnotes).
- Avoiding nonessential table add-ons.

#### **3. Is the table presentation truthful?**

- Keeps data in context.

### **References**

Compile references numerically according to the order of the citation. Consult recent issues of *Arthritis Care & Research* for reference style. If using Endnote, refer to the *Arthritis & Rheumatism* citation style.

For references to journal articles, Include the first six authors, followed by "et al". If there are more than six authors, the author names are followed by the title (with only the first word capitalized), the abbreviated name of the journal (use abbreviations that conform to those in the [National Library of Medicine journals database](#)), the year, volume, number (without issue number), and page range. Example: Brunner HL, Klein-Gitelman MS, Higgins GC, Lapidus SK, Levy DM, Eberhard A, et al. Toward the development of criteria for global flares in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 811-20. If the journal material being cited is an editorial, review, abstract or letter, indicate this in brackets at the end of the title.





For chapters of books that have an editor(s) and individually authored chapters, include the names of the chapter authors, followed by the chapter title, the book editors, the book title, the city of publication, publisher name, year of publication, and chapter page range. Example: Katz JN. Developments in surgery for rheumatic and musculoskeletal disorders. In: Pisetsky DS, editor. The ACR at 75: a diamond jubilee. Hoobken(NJ): Wiley-Blackwell; 2009. p. 87-91.

For references to electronic publications, include the author or organization as applicable, title as appropriate, and the URL; prior to submission, please confirm that the URL is active.

### **Assignment of reviewers**

Authors are asked to suggest potential reviewers of their manuscript. If there are individuals they would prefer not to review their manuscripts, they may also indicate. Editors will consider these suggestions but are not bound by them.

### **Page charges**

A \$70.00 per page charge will be assessed for publication in *Arthritis Care & Research*. Instructions for payment will be sent to authors along with the proofs. In extreme cases of inability to pay, the page charge may be reduced or waived. There is no page charge for solicited articles or letters to the editor. There is no page charge if the first author or corresponding author has been a member of ARHP (Association of Rheumatology Health Professionals) for at least 3 years, or less than 3 years have passed since their first faculty appointment. Questions regarding the page charge should be directed to the [Managing Editor](#), *Arthritis Care & Research*, 2220 Lake Boulevard NE, Atlanta, GA 30319-5312.



Christin Lunner Olsen

Dept. of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital,

PB. 23 Vinderen, NO-0319 Oslo, Norway

E-mail: christin.olsen@diakonsyk.no

Phone: 0047 959 77 218

09 March 2015

To the Editor  
Arthritis Care and Research

Dear Editor,

**Brief Report: Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis patients in remission or low disease activity**

We would be grateful if you would consider the attached Brief Report for publication in Arthritis Care & Research.

The manuscript reports the relationships between fatigue and demographic variables, disease activity measures, physical functioning and other patient reported outcomes in RA patients who had achieved remission or low disease activity state after 6 months treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). The analyses were conducted in a representative Norwegian sample of 699 RA patients. We investigated both predictors of fatigue from initiation of DMARDs to 6-month follow-up and cross-sectional association between fatigue and the respective variables at 6 months by linear regression analyses.

A high level of fatigue was reported by nearly 30 % of the patients who had reached remission or low disease activity. Pain was the main predictor of high fatigue level and was also statistically significantly associated with fatigue at 6 months. These results support that many RA patients continue to suffer from fatigue even if the inflammatory activity is under control. We suggest that these patients may need non-pharmacological interventions to manage and reduce their fatigue.

This study has not previously been submitted to any journal; the results have not been published previously and are not being simultaneously submitted elsewhere. All authors have contributed to the final manuscript. The authors' financial support has been described on the title page.

We hope that our manuscripts will be given full consideration.



**Competing interests:** Christin Lunner Olsen has received fees for speaking from AbbVie. Elisabeth Lie has received fees for speaking and/or consulting from AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Hospira, Pfizer and UCB. **Tore K Kvien has received fees for speaking and/or consulting from** AbbVie, BMS, Celgene, Celltrion, Eli Lilly, Hospira, Merck-Serono, MSD, Orion Pharma, Pfizer, Roche, Sandoz and UCB and received research funding to Diakonhjemmet Hospital from AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche and UCB. Heidi A. Zangi has not received any financial support related to this work and has no conflicting interests to declare. NOR-DMARD was previously supported with research funding to Diakonhjemmet Hospital from AbbVie, BMS, MSD/Schering-Plough, Pfizer/Wyeth, Roche and UCB.

Yours sincerely,

Christin Lunner Olsen

RN, MSc student



## Health Professionals/Practice and Research

*Topic area: Health Professionals in Rheumatology (HPR) specific topics*

*Specific topic: Miscellaneous forms of clinical care*

EULAR15-4456

### BASELINE PAIN LEVEL SIGNIFICANTLY PREDICTS FATIGUE IN RA PATIENTS WITH LOW DISEASE ACTIVITY AFTER SIX MONTHS DMARD TREATMENT

C. L. Olsen 1,\* , E. Lie 1, H. A. Zangi 2

1Dept. of Rheumatology, 2National Advisory Unit on rehabilitation in Rheumatology, Dept. of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway

**Background:** Fatigue is a frequently occurring multidimensional symptom in patients with RA and can be as difficult to cope with as pain. Fatigue affects every sphere of life and may cause major distress. The relationship between fatigue,

disease activity and personal factors is still unclear. Some patients experience high levels of fatigue even if the treat-to-target goal of remission or low disease activity is achieved. Among disease-related factors pain and disability are found to be strongly associated with high levels of fatigue.<sup>1</sup>

**Objectives:** To explore possible relationships between demographic variables, disease-related factors, disability, and fatigue in a Norwegian cohort of RA patients who had achieved low disease activity or remission after six months DMARD-treatment.

**Methods:** A total of 2193 RA patients (age  $\geq 18$  years) starting either methotrexate (MTX) monotherapy as their first DMARD, or a TNF-inhibitor (TNFi) in combination with MTX as their first DMARD were retrieved from the Norwegian DMARD-register (NOR-DMARD). At 6-month follow-up 699 (32%) patients were in low disease activity (DAS28 2.6-3.2)

or remission (DAS28  $< 2.6$ ). In this sample, bivariate and multivariate linear regression analyses were conducted with fatigue (Visual Analogue Scale; VAS, 0-100 mm) at 6 months as dependent variable. Age, gender, disease duration, and baseline ESR, 28 swollen and tender joint counts, pain (VAS, 0-100 mm) and disability (modified health assessment questionnaire; MHAQ) were tested as predictors of fatigue level at 6 months. Furthermore, we examined cross-sectional associations between fatigue and the respective variables at 6 months, and also between fatigue and treatment group (MTX mono or TNFi+MTX).

**Results:** At 6 months, the median (25, 75 perc.) level of fatigue was 20.0 (6.0, 43.0). By bivariate regression analyses female gender, number of tender joints, higher disability and higher pain at baseline significantly predicted higher fatigue at 6 months (all p-values  $< 0.001$ ). In the multivariate analysis lower ESR and higher pain were statistically significant

predictors ( $p < 0.001$ ) of higher fatigue. By multivariate cross-sectional analysis at 6 months, lower age and higher pain were significantly associated with higher fatigue ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Pain levels at baseline and 6 months were associated with higher level fatigue in patients achieving low disease activity with DMARD treatment. These results support the previously reported relationship between pain and fatigue in RA, and indicate that also patients in low disease activity may need non-pharmacological interventions in addition to the DMARD-treatment to manage their pain and fatigue.

**References:** Nikolaus S et al. Fatigue and Factors Related to Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res* 2013; 65(7): 1128-1146.

**Disclosure of Interest:** None declared