

UNIVERSITEIT TWENTE.

Fatigue in rheumatoid arthritis: from patient experience to measurement

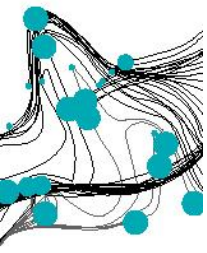
Stephanie Nikolaus, Christina Bode, Erik Taal, Mart A.F.J. van de Laar

REUMACENTRUM TWENTE.



Iedereen is wel eens moe...





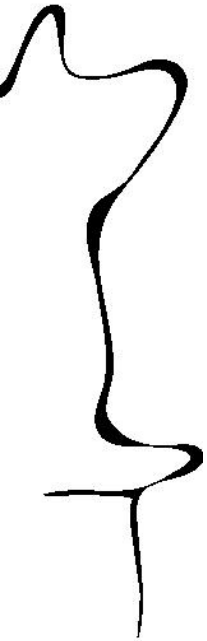
RA: Reumatoïde artritis

Progressieve, invaliderende ziekte met grillig beloop, chronische ontsteking veroorzaakt erosies en deformaties van botten en gewrichten

Symptomen: Gezwollen en pijnlijke gewrichten, pijn, stijfheid, vermoeidheid, beperking bij dagelijkse activiteiten, mentaal en sociaal welbevinden slechter

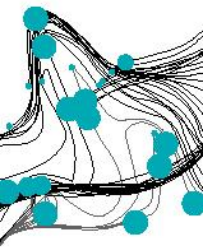
Meten: Lab waarden, radiografische schade, tellen van gezwollen en pijnlijke gewrichten

Maar: Vaak geen sterke relatie met subjectief ervaren gezondheid en kwaliteit van leven > **patiënten perspectief** ≠ perspectief behandelaar

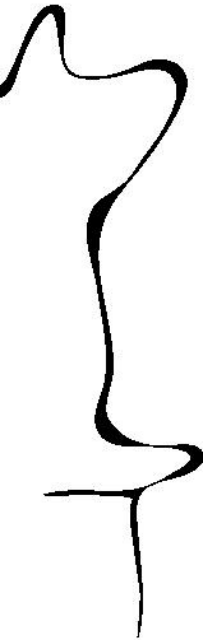


RA: Reumatoïde artritis





Vragen over vermoeidheid bij RA



1) Waar komt vermoeidheid bij RA vandaan?

- Is vermoeidheid alleen het gevolg van hoge ziekteactiviteit?

2) Hoe wordt vermoeidheid van patiënten met RA ervaren?

- Is dat anders dan bij mij naar een lange werkdag?
- Wat betekent vermoeidheid voor patiënten?

3) Hoe meten we vermoeidheid bij RA zo goed mogelijk?

- Welke items en dimensies reflecteren het patiënten perspectief?
- Kunnen we met nieuwe technologie preciezer en omvattender meten?



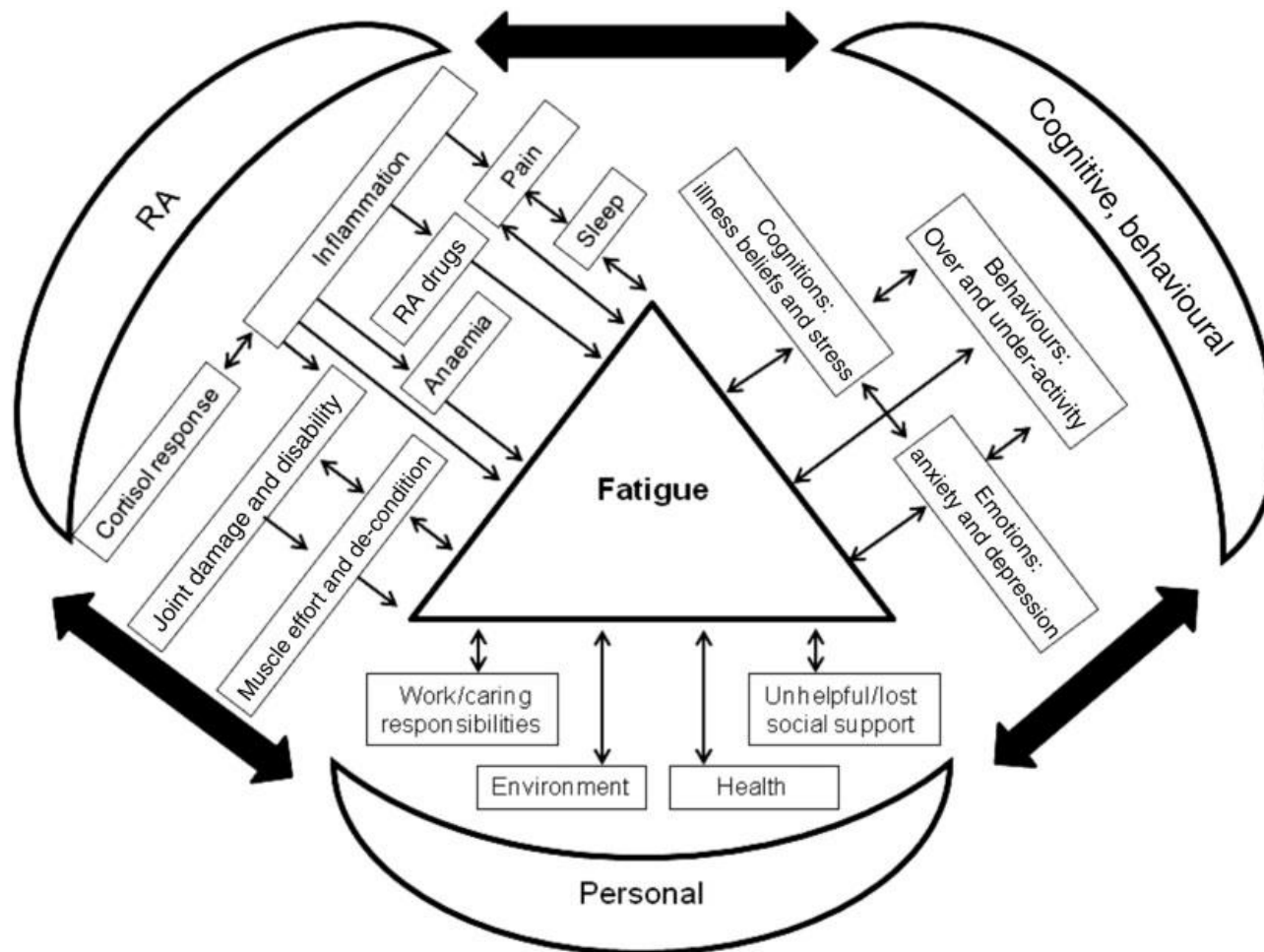


1) Waar komt vermoeidheid bij RA vandaan?

- Laatste jaren steeds meer onderzoek naar vermoeidheid bij RA
- Desondanks nog veel onduidelijkheid, onder andere over de oorzaken
- Nog geen definitie voor vermoeidheid bij RA
- Onvolledig inzicht in onderliggende processen
- Behoeftte aan een wetenschappelijk onderbouwd theoretisch model

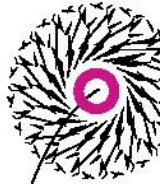
Conceptueel model van vermoeidheid bij RA

Hewlett S, Chalder T, Choy E, Cramp F, Davis B, Dures E, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology* 2011;50:1004-1006.





Multicausaliteit van vermoeidheid





- Model Hewlett: dynamische relaties tussen vermoeidheid en fysieke, psychologische en sociale aspecten - echter op heuristisch niveau
- Vermoeidheid kan ook andere uitkomsten beïnvloeden, bijvoorbeeld pijn
- Meerdere, mogelijk parallel lopende, van elkaar afhankelijke en circulaire processen zouden voor vermoeidheid verantwoordelijk kunnen zijn
- Moeilijk deze processen te bestuderen:
 - concepten blijven kunstmatige indeling door wetenschappers
 - adequaat onderzoeksdesign nodig voor uitspraken over causaliteit





Causaliteitsdilemma

- 
- Sommige studies rapporteren slechts bivariate correlaties
 - Veel studies zijn **cross-sectioneel** en voorspellen vermoeidheid met andere variabelen in regressie-analyse of voorspellen andere variabelen met vermoeidheid, geeft indicatie over samenhang, maar niet over mogelijke causaliteit
 - **Longitudinale studies** kunnen causale verbanden spiegelen / tenminste informatie over tijdelijke opeenvolging geven
- 



Onderzoeksvragen

Nog geen systematische review over mogelijke oorzaken en consequenties van vermoeidheid bij RA (tweezijdige relaties)

- 1) Wat wordt gerapporteerd over mogelijke oorzaken voor vermoeidheid bij RA?
- 2) Wat wordt gerapporteerd over mogelijke consequenties voor vermoeidheid bij RA?



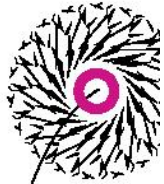


Studie selectie

Inclusie criterium: multivariate analyses en definitie van afhankelijke en onafhankelijke variabelen in RA sample

- 1923 hits, titels en abstracts gescreend voor potentieel relevante studies
- Als abstract niet genoeg informatie voor beslissing gaf werd studie voorlopig geïncludeerd om de full-tekst te bekijken
- 129 artikelen gelezen en in team van drie wetenschappers bediscussieerd tot consensus over essentiële informatie en categorisatie in een van de twee onderzoeksvragen (oorzaken of consequenties van vermoeidheid)
- Registratie of een studie cross-sectioneel of longitudinaal was (en of gecontroleerd werd voor baseline vermoeidheid)

Flowchart



Electronic search
databases May 2011:
after deleting duplicates
1923 hits

129 hits rated as
relevant based on titles
and abstracts

92 excluded:
-reviews 25
-no original articles 14
-no RA data 15
-no multivariate
analysis with fatigue
37
-double 1

After reading the
full-texts, 37
studies were
included and 92
excluded

37 included:
23 about predictors
of fatigue
14 about fatigue as
a predictor

By searching reference
lists of relevant studies
and review articles 5
additional relevant studies
were found

**In sum 42 relevant studies
were identified**

- Predictors of fatigue 25
- Fatigue as predictor 17



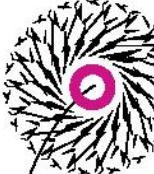
Resultaten: Ziekte-gerelateerde aspecten

Potentiele oorzaken	Potentiele consequenties
<ul style="list-style-type: none">• Pijn• Slechtere algemene gezondheid• Ziekte-activiteit• Ontsteking (ESR)• Reumafactor• CPS simulated IL-6 level• Stijfheid en zwelling in de ochtend• Tender points• Comorbiditeit• Ziekte duur	<ul style="list-style-type: none">• Droogheid (ogen en mond)• Minder tevredenheid over gezondheidstoestand

- Als een potentiële oorzaak in meerdere studies was onderzocht bleken er telkens ook studies die de relatie met vermoeidheid niet bevestigen
- Tegenstrijdige resultaten vooral wat betreft ontstekingsvariabelen



Fysiek functioneren



Potentiele oorzaken	Potentiele consequenties
<ul style="list-style-type: none">• Lagere slaapkwaliteit• Meer slaaponderbrekingen• Minder goede functionele status / slechter fysiek functioneren / meer fysieke beperkingen	<ul style="list-style-type: none">• Minder goede functionele status / slechter fysiek functioneren / meer fysieke beperkingen• Lagere fysieke gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven



Cognitief / emotioneel functioneren



Potentiele oorzaken

- **Depressieve stemming**
- In verleden diagnose van affectieve stoornis (depressie, angst)
- **Lagere zelf-effectiviteit**
- Omgang (vermijnd coping)
- Catastroferen
- Waarneming van meer negatieve consequenties RA
- Angst
- Negatieve identiteitsperceptie

Potentiele consequenties

- Depressieve stemming
- Grotere waargenomen impact van vermoeidheid
- **Lagere mentale gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven**
- Meer psychische stress



Sociale / omgevingsaspecten



Potentiele oorzaken

- **Negatieve gebeurtenissen**
- Positieve gebeurtenissen
- Actuele stress
- Meer problemen bij het vervullen van rollen
- **Geen adequate of problematische sociale steun**
- Sociale stress
- Weinig hulp thuis

Potentiele consequenties

- Negatieve gebeurtenissen
- Verminderd werkvermogen
- Meer negatieve gebeurtenissen op het werk
- Actuele Stress
- Relatiestress vrienden
- Relatiestress familie
- Minder genot relaties familie
- Minder genot relatie partner
- Meer dagelijkse problemen bij / minder energie voor opvoeding van een kind / kinderen
- Meer arts bezoeken



Demografische aspecten

Potentiele oorzaken	Potentiele consequenties
<ul style="list-style-type: none">• Vrouwelijk geslacht• Leeftijd ?	-

- Meerdere studies rapporteren relatie tussen vrouwelijk geslacht en hogere mate van vermoeidheid, maar sommige ook niet
- In meeste studies geen relatie tussen leeftijd en vermoeidheid, slechts in twee (beide tonen verschillende richtingen aan)



Conclusie / discussie

- Meeste onderbouwing voor relatie tussen vermoeidheid en pijn, depressie, fysiek functioneren
- Echter, resultaten van dit review afhankelijk van gekozen factoren door auteurs van de geïnccludeerde studies (bijv. pijn vaak meegenomen)
- Vooral wat betreft onderzoek naar potentiële oorzaken op gebied van ontstekingsparamters veel tegenstrijdige resultaten gevonden
- Sommige variabelen zowel onder potentiële oorzaken als ook consequenties, bijv. stress, depressie MAAR vraag of veronderstelde richting van verbanden kloppen (causaliteitsdilemma)



Limitaties

- Veel studies cross-sectioneel en longitudinale studies ook limitaties (bijv. kleine steekproeven, meten van vermoeidheid met maar een VAS, onduidelijke beschrijving of en hoe voor confounders gecontroleerd was)
- Lastig studies te beoordelen door gebrek aan informatie in artikelen
 - Geen numerieke kwaliteitsbeoordeling maar wel gekeken of verschil in resultaten tussen cross-sectionele en longitudinale studies, bleek geen groot verschil te zijn
- Positieve publicatie bias (mogelijk worden studies zonder significante resultaten niet gepubliceerd)

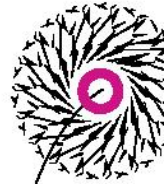


Verhouding tot conceptueel model van Hewlett

- Meeste steun voor relaties tussen vermoeidheid en de dimensie “RA”: pijn, slaap, fysiek functioneren
- Voor relatie met ziekte-gerelateerde aspecten weinig onderbouwing gevonden
- Op dimensie “cognitief / gedragsmatig” vooral relatie met depressie naar voren gekomen
- Op dimensie “persoonlijk” ook indicaties in de literatuur gevonden voor veronderstelde relaties, maar duidelijk minder dan voor pijn, depressie en fysiek functioneren



Waar komt vermoeidheid bij RA vandaan?



- Nauwe relatie met pijn, fysiek functioneren, depressie en ook andere relaties met psychosociale variabelen → **meer dan ziekte-activiteit**
- Prospectieve, longitudinale studies met adequate designs zijn nodig om meer uit te vinden over de multicausaliteit van vermoeidheid bij RA en uiteindelijk een theoretisch onderbouwd model voor vermoeidheid te kunnen ontwikkelen.
- Ook weten we nog niet alles over het ontstaan van vermoeidheid hebben patiënten er last van, meest belangrijk diegenen te vragen die het echt beleven.





2) Ervaring van vermoeidheid bij RA

- Belastend symptoom met verreikende consequenties
- Multidimensioneel (vermoeidheid is een lichamelijke ervaring, maar ook geestelijk en gevoelsmatig)
- Anders dan gewone vermoeidheid (niet “verdiend”, meer extreem)
- Vermoeidheid wordt vaak genegeerd
- In behandeling van RA geen rol

“Je hebt het gevoel dat je zakken meel op je rug meedraagt (...), dat je steeds wat op je schouders hebt, dat je dat allemaal mee moet slepen.” (vrouw, 58 jaar oud)



Interviewstudie

- Inter-individuele verschillen mbt emoties, consequenties en omgang met vermoeidheid
- Met name jongere vrouwen met veel dagelijkse rollen kwetsbaar voor invloed van vermoeidheid
- Verschillende vormen van vermoeidheid
- Verschillen in ernst, duur, frequentie





Verschillen in de beleving bij mensen met RA

- *“Ik weet dat het [de vermoeidheid] snel weer over gaat, dus ik heb daar niet zo veel problemen mee. En soms denk ik ook weel eens dat het te maken heeft met ouderdom.”*
(R5, man, 68)
- *“Ik denk als ik die vermoeidheid niet had dat ik heel graag kinderen had gewild, maar het kan gewoon niet. Dus heel veel dingen vallen al weg door de vermoeidheid. Ik denk ook de relatie, dat het daardoor is mis gegaan. Door de vermoeidheid.”*
(R16, vrouw, 39)



Ervaring van vermoeidheid bij RA

- Redelijk goed zicht op door interviewstudies in drie verschillende landen (USA, UK, Nederland)
- Patiënten perspectief logisch uitgangspunt gezien subjectief karakter van vermoeidheid en de nog open vragen
- Nog niet duidelijk hoe vermoeidheid bij RA overeenkomt met vermoeidheid in andere ziektes



beginnen met ziekte-specifiek meetinstrument op basis van patiënten perspectief



3) Goed meten van vermoeidheid bij RA is belangrijk...

- ... voor de wetenschap
 - om meer inzicht te verkrijgen over vermoeidheid en zijn oorzaken
 - om interventies en behandelingen om vermoeidheid te verminderen te kunnen beoordelen
- ... voor de klinische praktijk
 - om de communicatie over vermoeidheid tussen patiënten en reumatologen / professionals te bevorderen
- ...voor de maatschappij
 - vermoeidheid hangt samen met aan- en afwezigheid bij het werk en deelname aan het sociale leven



Meten van vermoeidheid

Wat is mis met bestaande vermoeidheidsvragenlijsten?

- Niet ontwikkeld vanuit **het perspectief van patiënten**
- Traditioneel format (vast aantal en volgorde van vragen)
- Belasting voor patiënten mogelijk hoger dan nodig
- Meet niet alles wat gemeten zou moeten worden (niet alle aspecten meegenomen)

→ Behoeftte aan een geschikte en effectieve manier van meten



Voordelen van IRT en CAT

- Item response theorie (IRT):
 - Model op item niveau
 - Mogelijk parameters voor elk item te berekenen
 - Computer adaptief testen (CAT):
 - Individueel meten (items per patiënt geselecteerd op basis van eerder antwoord, aangepast op eigen niveau)
 - Met minder vragen precies meten
- **Minder belasting voor patiënten:** meten van vermoeidheid wordt niet alleen meer precies maar kost ook minder tijd en energie



Voorlopige verzameling van vermoeidheidsvragen

Doel: grote en volledige verzameling van vragen over vermoeidheid om alle aspecten van de ervaring van vermoeidheid af te dekken

- Alle vragen en aspecten van bestaande vermoeidheidsvragenlijsten die voor RA getoetst zijn
- Aangevuld met vragen van interview materiaal
- Om voor mogelijk ontbrekende aspecten te checken ook naar vermoeidheidsvragenlijsten gekeken die niet voor RA gevalideerd zijn

Eindigt in 294 vragen, verdeeld over 12 aspecten

- Vragen van bestaande vragenlijsten in origineel format met erbij horende antwoordopties meegenomen



Delphi studie



- Expert panel: Patiënten, verpleegkundigen en reumatologen uit heel Nederland via e-mail voor deelname uitgenodigd
- Evaluatie van de verzamelde vermoeidheidsvragen (294 vragen) via online vragenlijst in twee rondes
- Criteria: meegenomen als 80% van de experts vraag als geschikt beoordeelden, afgewezen als 50% of minder vraag als geschikt beoordeelden
- Na twee rondes alle items geïnccludeerd of afgewezen
→ item pool bestaand uit 245 items over 12 dimensies



Delphi studie – dimensies

<u>Dimensie (aantal items)</u>	<u>Betekenis van de dimensie</u>
Ernst (5)	intensiteit van vermoeidheid
Frequentie (9)	optreden van vermoeidheid
Duur (5)	aanwezigheid van vermoeidheid over tijd
Verandering (9)	variabiliteit en onvoorspelbaarheid van vermoeidheid
Ervaren redenen (18)	omstandigheden aan die patiënten hun vermoeidheid toeschrijven
Energie (18)	hoeveelheid energie, bijvoorbeeld om een activiteit te ondernemen
Slaap/rust (14)	behoefte aan slaap or rust
Lichaamsgevoel (15)	gevoel/manifestatie van vermoeidheid in het lichaam
Cognitie/concentratie (15)	invloed van vermoeidheid op de vaardigheid om te concentreren
Omgang (23)	manier van omgang met vermoeidheid, bijvoorbeeld strategieën en gedachten
Negatieve emoties/stemming (29)	negatieve emoties of stemming veroorzaakt door vermoeidheid
Consequenties (85)	invloed van vermoeidheid op het dagelijkse leven



Analyse van de item pool

Doel: Uitvinden welke van de vermoeidheidsdimensies en items, die uit de voorafgaande studies naar voren kwamen, geschikt zijn voor de ontwikkeling van de CAT

- Onderzoeken hoe de items bij de onderliggende dimensies passen (IRT)
- In kaart brengen van de dimensionele structuur (factoranalyse, Mplus)
→ toepassen van het uiteindelijke multidimensionele IRT model

Gevalideerde multidimensionele item bank zal gebruikt worden voor de constructie van de multidimensionele CAT



Multidimensionele item bank

- **Ernst: ernst, duur, frequentie (13 items)**

Voorbeeld: Voelde u zich vermoeid gedurende de laatste 7 dagen?

- **Impact: cognitie/concentratie, negatieve emoties, energie, slaap/rust, lichaamsgevoel, coping, consequenties (169 items)**

Voorbeelden: Voelde u zich somber of neerslachtig door uw vermoeidheid? / Gedurende de laatste 7 dagen kon ik goed met mijn vermoeidheid omgaan. / Hoe heeft vermoeidheid u belemmerd om te koken?

- **Variabiliteit: variabiliteit, ervaren redenen (14 items)**

Voorbeelden: Hoe is uw vermoeidheid veranderd in de afgelopen 7 dagen? /Pijn en/of andere klachten veroorzaken mijn vermoeidheid.

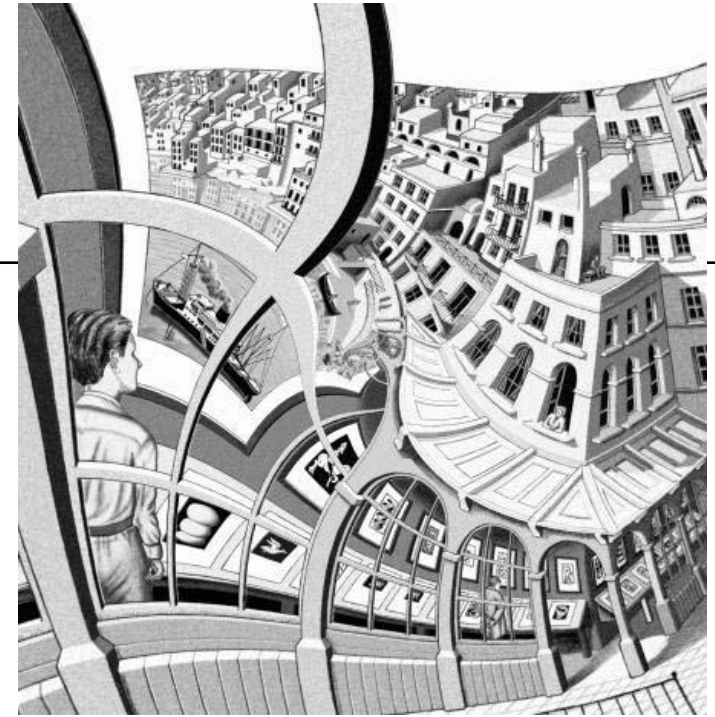


Multidimensioneel IRT / CAT

Extra informatie verkregen door items van gecorreleerde dimensies kan effectief verwerkt worden bij CAT; leidt tot selectie van meest informatieve items

Tegelijkertijd meten van meerdere dimensies verhoogd de efficiëntie van de adaptieve item selectie

→ verhoogde meetefficiëntie door grotere precisie en gereduceerde test lengte





Discussiepunten

- Kleine steekproefgrootte voor IRT analyses
 - Voorlopige resultaten, wel degelijke basis voor CAT constructie
 - Mogelijke verbetering: her-kalibratie van de item pool zodra meer data verzameld zijn
- Spanningsveld tussen statistiek en perspectief van patiënten
 - Moderne psychometrie: gevaar verlies face validity
 - Dimensie “variabiliteit” minst stabiel in statistische termen maar belangrijk aspect zoals gerapporteerd door patiënten

Meten van vermoeidheid bij RA - toekomst

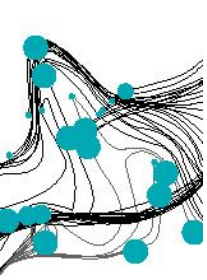
Meetinstrument

- Constructie van het meetinstrument (CAT)
- Her-kalibratie van de item pool
- Validatie en cross-culturele validatie van de fatigue CAT

Praktische implicaties

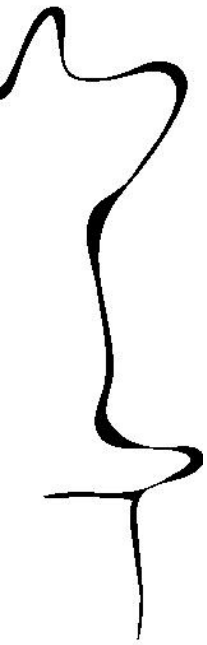
- Regelmatig meten van vermoeidheid op de polikliniek om zo nodig behandeling aan te kunnen bieden
- Technologie om data efficiënt te verkrijgen en in het consult direct beschikbaar te hebben



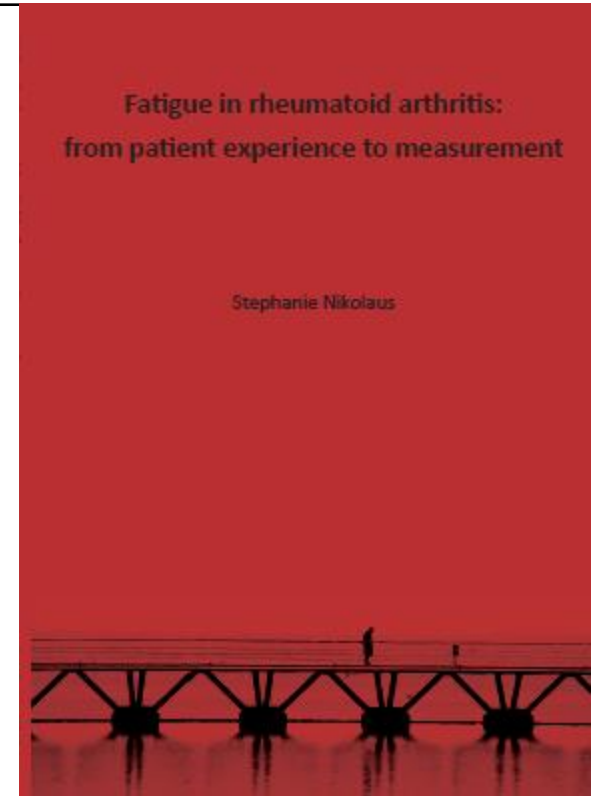


Conclusie: Wat voegt het proefschrift toe?

- 1) Overzicht van gerelateerde factoren
- 2) Dieper inzicht in het perspectief van patiënten met RA op vermoeidheid
- 3) Items en dimensies voor het meten van vermoeidheid als basis voor nieuw meetinstrument (MCAT)



Optie: exemplaar meenemen of PDF-bestand aanvragen



Bedankt voor uw aandacht!

Het reumacentrum Twente wordt financieel ondersteund door het Reumafonds.

Het CAT project wordt gefinancierd door het Reumafonds.



e-mail: s.nikolaus@utwente.nl