

# Patientrapportert sygdomsbelasting ved reumatoid artrit

*En undersøgelse af responsivitet for  
Rheumatoid Arthritis Impact of Disease*

Karen Holten



Masteropgave ved Institutt for helse og samfunn  
Avdeling for helsefag ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Maj 2018



# Patientrapporteret sygdomsbelastning ved reumatoid artrit

*En undersøgelse af responsivitet for  
Rheumatoid Arthritis Impact of Disease*

Karen Holten

Masteropgave ved Institutt for helse og samfunn  
Avdeling for helsefag ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Maj 2018



© Karen Holten

År: 2018

Titel: Patientrapporteret sygdomsbelastning ved reumatoid artrit  
*En undersøgelse af responsivitet for Rheumatoid Arthritis Impact of Disease*

Forfatter: Karen Holten

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

Tryk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo



# Sammendrag

**Formål:** Formålet med denne opgave er at undersøge responsiviteten til Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) som mål for selvrapporteret sygdomsbelastning hos patienter med reumatoid artrit.

**Teoretisk forankring:** RAID er et patientrapporteret mål for oplevet sygdomsbelastning. Patientperspektivet anses som vigtigt i og indgår i internationale anbefalinger for behandlingen og opfølgningen af reumatoid artrit (RA). Patientrapporterede udfaldsmål egner sig til at supplere kliniske undersøgelser og inflammatoriske markører i vurderingen af sygdomsaktivitet og effekt af behandling og er udbredt anvendt i klinisk RA-forskning. For at et måleredskab skal opfange ændringer må det være responsivt.

**Metode:** Denne opgave benytter sekundærdata fra ARCTIC-studiet. Tilgangen er kvantitativ. Inklusionskriterierne var RA-diagnose, symptomvarighed under to år, ingen forudgående sygdomsmodificerende behandling, men indikation for opstart. Patienterne blev fulgt i 24 måneder og modtog behandling og opfølgning efter treat-to-target-strategi med sygdomsremision som behandlingsmål.

Responsiviteten blev beregnet med standardized response mean (SRM) for RAID-scoren og andre patientrapporterede udfaldsmål, inflammatoriske markører og mål for sygdomsaktivitet efter 3 og 6 måneder. Relative efficiency (RE) blev beregnet for samtlige udfaldsmål i relation til referencen, ømme led ved Ritchie articular index, efter 3 og 6 måneder.

**Resultater:** 230 patienter blev inkluderet. Gennemsnitlig symptomvarighed (SD) og RAID-score (SD) ved baseline var 7.09 (5.40) måneder og 4.49 (2.14). DAS, RAID, PhGA, hævede led (44), ømme led, PROMIS pf-20, PGA, SF-36 PCS og ledsmerte viste høj responsivitet ( $\geq 0.80$ ). CRP og ESR viste moderat responsivitet og fatigue og SF-36 MCS lav. DAS, PhGA og hævede led viste højest relativ effektivitet i at opfange ændringer. RAID-scoren var mere sensitiv end referencen og lige så effektiv som PGA og ledsmerte.

**Konklusion:** Beregningen af SRM indikerede høj responsivitet i RAID-scoren. RAID-scoren var mere effektiv til at opfange ændringer end referencen, ømme led. RAID-scoren tolkes som responsiv for ændringer i denne cohorte af patienter med kort symptomvarighed.



# Abstract

**Purpose:** To assess the changes in and evaluate the responsiveness of the patient-reported outcome measure (PROM), Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score in patients with early rheumatoid arthritis (RA) within the first six months of intensive disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) treatment.

**Literature framework:** PROMs provide information about the impact of disease and treatment effect from a patient perspective and supplement conventional disease activity measures and clinical assessments in alignment with the latest recommendations for management of RA. Responsiveness is an important psychometric property in order for a measure to detect change.

**Method:** This quantitative study used data from the Norwegian, 24 months prospective ARCTIC trial. The participants were diagnosed with RA, had symptom duration of less than two years, were DMARD naïve with an indication for treatment. Treatment followed the latest recommendations in a treat-to-target strategy with remission as treatment target. Responsiveness was evaluated using standardized response mean (SRM) and relative efficiency (RE) with respect to tender joints by Ritchie articular index after 3 and 6 months. SRMs and REs were also calculated for other PROMS, inflammatory markers and clinical outcome measures.

**Results:** 230 patients were included. The mean (SD) symptom duration was 7.09 (5.40) months. After 3 months there was a marked treatment response in all parameters. DAS, RAID, tender joints, PROMIS PF-20, joint pain, SF-36 PCS, PhGA, PGA and swollen joints (44) all showed high responsiveness to change (SRM  $\geq 0.80$ ). ESR and CRP showed moderate responsiveness to change while fatigue and SF-36 MCS low. DAS, PhGA and swollen joints showed the highest relative efficiencies in detecting change. The RAID score was more efficient than the reference and similar to PGA and joint pain.

**Conclusion:** The RAID score proved to be highly responsive to change in patients with short symptom duration who followed a treat-to-target strategy.



# Forord

Denne opgave er blevet til på baggrund af en interesse i forskning og fagudvikling og et ønske om at optimere pleje og behandling til patienterne. Mit faglige afsæt ligger i behandlingen og opfølgningen af reumatologiske ledsygdomme og min uddannelsesmæssige baggrund er sygepleje. Fokus for min undersøgelse er imidlertid ikke specifikt sygeplejefagligt, men på at udføre et metodestudie af et måleredskab som har tværfaglig relevans. Måleredskabet er et sygdomsspecifikt patientrapporteret udfaldsmål, også kaldet et Patient-Reported Outcome Measure (PROM), som er udviklet i samarbejde med patienter og som afdækker sygdomsbelastning relateret til reumatoid artrit (RA). I min masteropgave undersøger jeg om udfaldsmålet, Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) opfanger ændringer, et begreb som også går under benævnelsen responsivitet. Et centralt tema som berøres er involvering af patienterne i behandlingen, noget som faciliteres af denne type måleredskab og noget jeg er optaget af. Opgavens format er artikel og kappe. Opgaven er struktureret således at artiklen er placeret efter kappen. Indledningsvis beskriver jeg kappens baggrund og relevante temaer samt undersøgelsens hensigt og problemstillinger. I metodeafsnittet beskriver jeg design, dataindsamling og introducerer valg af analytiske greb. Efterfølgende præsenteres resultaterne og fundene diskuteses, hvorefter kappen munder ud i en konklusion. Artiklen er skrevet i formatet, concise report, og er submitteret til Annals of the Rheumatic Diseases, et reumatologisk tidsskrift tilknyttet EULAR og ejet og udgivet af BMJ Publishing Group LTD. Af hensyn til omfang indeholder artiklen udvalgte analyser og illustrationer med fokus på vurdering af responsivitet sammenlignet med andre udfaldsmål. Cover letter til redaktøren og retningslinjer for concise report er vedlagt (**appendiks 1 og 2**).

Et abstrakt med et udvalg af analyserne blev accepteret til præsentation på poster-session på EULAR kongressen 2018 (**appendiks 3**).

Jeg ønsker at takke min vejleder Anna-Birgitte Aga, som har ydet en uvurderlig faglig støtte og vejledning i hele processen med erfaring, kyndighed og engagement. Bedre vejleder fås ikke og jeg kan ikke takke nok.



Tak til Espen A. Haavardsholm, som har bidraget med tilladelser, gennemlæsninger og vigtige indspil. Statistiker, Joe Sexton, har bidraget med hjælp til analyser og gennemlæsning af abstract og artikel og hans bidrag har gjort en forskel i processen.

Jeg ønsker at takke afdelingschef, Tore K. Kvien, for vejledning og gennemlæsning af artikel og abstracts og for at fremme kompetenceudviklingen blandt sygeplejersker på reumatologisk afdeling ved at opmuntre til og tilrettelægge for gennemføring af videreuddannelse. Tore K. Kvien har etableret et stærkt, reumatologisk forskningsmiljø på Diakonhjemmet sykehus og det har været et privilegium at kunne læne sig op ad denne forskningskompetence i forbindelse med udarbejdelsen af mit speciale.

Elisabeth Røssum-Haaland, enhedsleder på min arbejdsplads, post 2 sør revmamedisin, har strækket sig for at tilrettelægge forholdene således at det har været praktisk muligt at deltage i undervisning, eksamener og skrive opgave og har bidraget som støttespiller i hele processen. Jeg er taknemmelig for være ansat under en leder som prioriterer videreuddannelse til sygeplejersker og som ser værdien i forskning og faglig udvikling. Christin Lunner-Olsen har som fagsygeplejerske og i perioder som konstitueret enhedsleder, ydet uvurderlig faglig vejledning og opmuntring. Jeg er taknemmelig for al støtte jeg har modtaget fra ledelsen og fra mine kollegaer. Sidst, men ikke mindst sætter jeg stor pris på opmuntringen og opbakningen som min nærmeste familie og mit netværk har vist.

Jeg håber at kunne gøre brug af kompetencerne jeg har opnået i denne proces i mit arbejde fremover til nytte for patienterne.

Karen Holten



# Indholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>3</b>
1.1.1	Reumatoid artrit.....	3
1.1.2	Patient-Reported Outcome Measures .....	5
1.1.3	Validering af Patient-Reported Outcome Measures .....	6
1.1.4	Rheumatoid Arthritis Impact of Disease.....	6
1.1.5	Sammendrag .....	7
<b>1.2</b>	<b>Hensigt og forskningsspørgsmål.....</b>	<b>7</b>
1.2.1	Forskningsspørgsmål.....	8
<b>2</b>	<b>Materiale og metode .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>Studiedesign.....</b>	<b>9</b>
2.1.1	ARCTIC-studien.....	9
<b>2.2</b>	<b>Udvalg .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Dataindsamling .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Studiens variabler og anvendte måleinstrumenter .....</b>	<b>11</b>
2.4.1	Patient-reported outcome measures.....	11
2.4.2	Konventionelle udfaldsmål .....	14
<b>2.5</b>	<b>Dataanalyse .....</b>	<b>15</b>
2.5.1	Deskriptiv statistik .....	16
2.5.2	Standardized response mean.....	16
2.5.3	Relative Efficiency .....	17
2.5.4	Minimal clinically important improvement .....	18
2.5.5	Patient Acceptable Symptom State .....	18
2.5.6	Cut-off-værdier .....	19
<b>2.6</b>	<b>Etik .....</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Beskrivelse af udvalget.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>Er RAID-scoren responsiv for ændringer hos RA patienter med kort symptomvarighed under intensiv sygdomsmodificerende behandling? .....</b>	<b>23</b>
3.2.1	Standardized response mean.....	24
<b>3.3</b>	<b>Er RAID-scoren responsiv for ændringer sammenlignet med andre PROMs og konventionelle udfaldsmål? .....</b>	<b>25</b>
3.3.1	Standardized response mean.....	26
3.3.2	Relative efficiency .....	27
<b>3.4</b>	<b>Imødekommer RAID-scoren de foreslæde cut-off værdier for MCII?.....</b>	<b>29</b>
<b>3.5</b>	<b>Imødekommer RAID-scoren den foreslæde cut-off værdi for PASS?.....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>30</b>
<b>4.1</b>	<b>Diskussion af resultaterne .....</b>	<b>30</b>
4.1.1	Er RAID-scoren responsiv for ændringer hos RA patienter med kort symptomvarighed under intensiv sygdomsmodificerende behandling?.....	30
4.1.2	Er RAID-scoren responsiv for ændringer sammenlignet med andre PROMs og konventionelle udfaldsmål? .....	31
4.1.3	Imødekommer RAID-scoren de foreslæde cut-off værdier for MCII?.....	33
4.1.4	Imødekommer RAID-scoren de foreslæde cut-off værdier for PASS? .....	33
<b>4.2</b>	<b>Styrker og svagheder ved studiet .....</b>	<b>34</b>

4.2.1 Metodevalg.....	34
4.3 Implikationer for klinikken.....	35
4.4 Konklusion.....	37
<b>Litteraturliste.....</b>	<b>39</b>
<b>Artikel.....</b>	<b>45</b>
<b>Appendiks.....</b>	<b>61</b>

# Forkortelser

ACPA	Anti-Citrullinated Peptide Antibodies
ACR	American College of Rheumatology
AIMS2	Arthritis Impact Measurement Scale
Anti-CCP	Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide
ARCTIC	Aiming for Remission in rheumatoid arthritis: a randomised trial examining the benefit of ultrasonography in a Clinical Tight Control regimen
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CI	Confidence Interval
COSMIN	COnsensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments
CRP	C-Reactive Protein
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Disease Modifying AntiRheumatic Drug
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension scale
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
ES	Effect Size
EULAR	EUropean League Against Rheumatism
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IL	Interleukin
IQR	InterQuartile Range
JAK	Janus Kinase
MCII	Minimal Clinically Important Improvement
MTX	Methotrexate
NSAIDs	NonSteroidal AntiInflammatory Drugs
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PAS	Patient Activity Scale
PASS	Patient Acceptable Symptom State
PGA	Patient Global Assessment
PhGA	Physician Global Assessment
PROM	Patient-Reported Outcome Measure
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurements Information System
RA	Rheumatoid Arthritis

RAI	Ritchie Articular Index
RAID	Rheumatoid Arthritis Impact of Disease
RAPID	Routine Assessment of Patient Index Data
RF	Rheumatoid Factor
PIP	Proximal InterPhalangeal
SD	Standard Deviation
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	Short-Form 36
SF-36 MCS	Short-Form 36 Mental Component Summary
SF-36 PCS	Short-Form 36 Physical Component Summary
SF-6D	Short-Form 6 Dimensions
SJC	Swollen Joint Count
SRM	Standardized Response Mean
TJC	Tender Joint Count
VAS	Visuel Analog Skala

# 1 Introduktion

I de senere år er patientperspektivet blevet en mere integreret del af reumatologisk praksis og klinisk forskning (1). Et af de overordnede principper i anbefalingerne fra European League Against Rheumatism (EULAR) for behandlingen af reumatoid artrit (RA) er at beslutninger vedrørende medicinsk behandling skal foregå i et samarbejde mellem reumatolog og patient. I takt med at forskning og praksis er blevet mere patientorienteret er interessen for patientrapporterede udfaldsmål steget.

Kvalitetssikring og opnåelse af konsensus om hvordan man bedst kvalitetssikrer patientrapporterede udfaldsmål er forståeligt nok et tema som er genstand for opmærksomhed og debat. Dette er temaer som, helt overordnet, udgør bagtæppet for denne opgave, mens hensigten er at udføre et metodestudie af de responsive egenskaber til et sygdomsspecifikt udfaldsmål udviklet for og med patienter med RA. I første omgang gives en kort beskrivelse af opgavens grundlæggende temaer.

## 1.1 Baggrund

Dette afsnit vil give en indføring i sygdommen, reumatoid artrit, og behandlingsprincipperne. Efterfølgende defineres patientrapporterede udfaldsmål, i denne opgave og på engelsk også benævnt patient-reported outcome measure (PROM), nærmere med fokus på funktionen i reumatologisk klinik og forskning og baggrunden for at kvalitetssikre PROMs blyses. Afslutningsvis introduceres udfaldsmålet, som undersøges i denne opgave, Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID), hvorefter afsnittet munder ud i en sammenfatning, en beskrivelse af hensigten og en præsentation af opgavens forskningsspørgsmål.

### 1.1.1 Reumatoid artrit

RA er en kronisk, autoimmun tilstand karakteriseret af inflammation i led, som kan føre til leddestruktion og på sigt tab af funktion. Hovedsagligt rammes de små led i hænder og fodder i et symmetrisk mønster, men inflammation i større led forekommer også. Ekstra-artikulære manifestationer kan forekomme og er associeret med forhøjet risiko for infektioner, hjerte-karsygdom og øget mortalitet (2, 3). De mest fremtrædende symptomer er smerte, hævede led, funktionsnedsættelse og udmatelse.

Prævalensen er 0.5-1% med en årlig incidens på 1-2‰ og 2-4‰ for henholdsvis mænd og kvinder svarende til 5-50 per 100.000 indbyggere per år i lande som Norge.

Incidensen øger med alderen og hyppigst forekommer sygdomsdebut i 40-60-årsalderen (4).

Man ved fortsat ikke hvad som udløser RA hos den enkelte, men både genetiske og miljømæssige faktorer kan have indflydelse. Rygning og infektionstilstande som periodontitis og gastrointeritis udløst af bestemte bakterier er kædet sammen med debut af RA uden at de underliggende mekanismer er fuldstændig kortlagt (5). Blandt de genetisk prædisponerende faktorer for at udvikle RA er reumatoid faktor (RF) og anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA), som kommer til udtryk ved forhøjet anti-CCP i blodprøver, tilstede hos 60-80% af patienterne (6). Positiv RF og forhøjet anti-CCP er risikofaktorer for ledødelæggende sygdom og dermed for dårligere prognose hos patienten (5).

En række molekyler er involveret i den inflammatoriske proces i synovialvævet i ledet og behandlingen er rettet mod at hæmme specifikke elementer i immunkaskader som fremkalder inflammationen. Nogle vigtige molekyler er tumor nekrosefaktor alpha (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 (IL-1), janus kinase (JAK) og interleukin 17 (IL-17).

### **Klassifikation af RA**

De seneste EULAR/American College of Rheumatology (ACR) klassifikationskriterier fra 2010 har medført at diagnosen kan stilles tidligere samt at behandlingen kan igangsættes tidligere end før (7). Kriterierne vægtlægger antal ømme og hævede led, tilstedeværelse af de RA-specifikke antistoffer, reumatoid faktor (RF) og anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA), symptomvarighed over 6 uger og forhøjede akutfasreaktanter, C-reaktivt protein (CRP) og erythrocyte sedimentationsrate (ESR) (7) (**appendiks 4**).

### **Behandling af RA**

Blandt EULAR anbefalingerne for behandling af RA fremhæves tidlig opstart med sygdomsmodificerende behandling (DMARD), målrettet behandling mod vedvarende remission (fravær af sygdomsaktivitet) eller lav sygdomsaktivitet, hyppige kontroller hver 1.-3. måned i aktive sygdomsfaser, opnåelse af behandlingsmål inden for 3-6 måneder og justering af behandling hvis målet ikke nås. Det at behandle efter et mål

kaldes treat-to-target. Behandlingen i dag, som omfatter konventionelle og biologiske DMARDs, sidstnævnte har været tilgængelige de sidste to årtier, har medført at en stor andel patienter opnår lav sygdomsaktivitet eller remission. Patienterne har lavere sygdomsaktivitet og bedre livskvalitet, og flere opnår remission sammenlignet med tidligere (8). Et af de fire overordnede EULAR principper er, at beslutninger vedrørende behandling foregår i samråd mellem reumatolog og patient (9).

### **1.1.2 Patient-Reported Outcome Measures**

Kernesættet af udfaldsmål til anvendelse i klinisk RA-forskning er baseret på konsensus hos eksperter fra EULAR, ACR og Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) og omfatter udover inflammatoriske parametre og kliniske ledundersøgelser de tre PROMs fysisk funktion, smerte og patient global assessment. I nyeste tid er fatigue tilføjet (10, 11).

PROMs er rapporter som kommer direkte fra patienten. De er mål for hvordan patienten oplever symptomer og funktionsniveau relateret til en sygdomstilstand, noget som ikke kan måles objektivt (12, 13). I klinisk RA-forskning benyttes de som supplement til kliniske mål for sygdomsaktivitet som Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score 28 (DAS28) og Simplified Disease Activity Score (SDAI), billeddiagnostik og akutfasereaktanter. I klinisk praksis kan den individuelle patients oplevelse af sygdomsbelastning supplere biomedicinske og kliniske undersøgelser og bekræfte fundene eller indikere at der er behov for at evaluere behandlingen eller vurdere behov for ikke-medicinske tiltag (13, 14).

Undersøgelser af kliniske studier inden for RA har vist at de patientrapporterede udfaldsmål som hyppigst benyttes er smerte, funktionsnedsættelse og en generel vurdering af sygdomsbelastningen (patient global assessment) (15). Eksempler på PROMs som benyttes er patient activity scale (PAS), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID 3) og Health Assessment Questionnaire (HAQ). Multidimensionelle PROMs som det generiske Short Form-36 (SF-36) og sygdomsspecifikke Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS2) yder information om domæner som psykisk helse, social funktion og arbejde (16). Imidlertid har RA-patienter påpeget at disse udfaldsmål ikke i tilstrækkelig grad beskriver sygdomsbelastningen påført af RA. Symptomer som fatigue (træthed/udmattelse) og indirekte udfald som søvnforstyrrelser og psykisk og fysisk velvære har i begrænset omfang været inkluderet i forskningen, selv om de

opleves som vigtige for patienter og flere instanser anbefaler inklusion af disse domæner (14, 15, 17-19). Fatigue antages at være en følge af inflammationstilstandens påvirkning af hjernen (5).

### **1.1.3 Validering af Patient-Reported Outcome Measures**

OMERACTs kriterier for evaluering af udfaldsmål til anvendelse i klinisk RA forskning omfatter tre overordnede områder, som her gengives på engelsk; "truth", "discrimination" og "feasibility" (gennemførbarhed). I mangel af fuldværdig oversættelse af begreberne til dansk anvendes en kombination af engelske og danske benævnelser. Truth henviser til face, construct, content og criterion validity. Discrimination omfatter reliabilitet og responsivitet og feasibility betegner økonomiske omkostninger, tidsbrug, fortolkning (interpretation) og hvor enkelt udfaldsmålet er at anvende (20). Disse områder går igen med varierende benævnelser i forskellige kilder som beskriver den metodemæssige tilgang til vurdering af måleegenskaber (13, 21, 22). Mokkink et al. fremhæver i COSMIN initiativet i tillæg cross-cultural validity (21).

At patientrapporterede udfaldsmål har gode responsive egenskaber har betydning inden for det medicinske felt og i klinisk forskning hvor interventioner har som mål at bremse eller forhindre sygdomsprocesser som påvirker funktion (13). Med tidlig diagnostik og iværksætning af målrettet behandling med remission for øje, som tidligere i dette afsnit er beskrevet som milepæle i håndteringen af RA i dag, er det vigtigt med responsive PROMs.

Minimal clinically important improvement (MCII) og patient acceptable symptom state (PASS) er egenskaber ved et udfaldsmål som bidrager til fortolkning (interpretation) af scoren, herunder fortolkning af ændringer i scoren. Det og andre cut-off værdier er centrale elementer for at udfaldsmål kan anvendes på individniveau såvel som på gruppeniveau (23-25). Der er foreslået cut-off værdier for RAID-scoren for niveauer af sygdomsaktivitet inklusiv remission, for PASS og MCII.

### **1.1.4 Rheumatoid Arthritis Impact of Disease**

Udviklingen af RAID var et EULAR initiativ, som havde til hensigt at skabe et patientrapporteret mål for sygdomsbelastningen ved RA, udviklet i samarbejde med RA-patienter til brug i klinisk RA-forskning. Det anses som vigtigt for de psykometriske egenskaber og for relevansen af PROMs at patienter deltager i udviklingen og i tråd med

dette deltog patienter i at identificere de vigtigste domæner for sygdomsbelastningen og i rangeringen og vægtningen af de enkelte domæner på den samlede RAID-score (26). Det særlige ved RAID er den omfattende brugermedvirkning i udvikling og validering som må antages at være en styrke og i tillæg at scoren er oversat til 12 sprog, blev valideret i 12 lande, er gratis, let tilgængelig og er hurtig og enkel at besvare. RAID skiller sig ud fra øvrige PROMs ved at være sygdomsspecifikt for RA og ved at inkludere domæner som sjældent findes i PROMs for RA. Fysisk funktion og smerte er de to højest rangerede og vægtede domæner i RAID. Domænerne som blev tilføjet er fatigue, søvn, fysisk velvære, psykisk velvære og mestring.

RAID-scoren er blevet beskrevet som et overordnet mål for sygdomsbelastning ved RA med gode psykometriske egenskaber og potentiale til at blive inkluderet som et standard udfaldsmål i klinisk forskning og i klinisk praksis (23, 27). Scoren har vist høj grad af korrelation med RADAI, short-form (SF)-6D, EQ-5D, HAQ-DI og patient global assessment og signifikant korrelation med DAS28 (vurdering af 28 led), SF-36 MCS og PCS. Den har vist gode diskriminerende egenskaber når det kom til at skelne mellem aktiv og ikke-aktiv sygdom, høj reliabilitet og responsivitet (28-30). RAID beskrives mere detaljeret i metodeafsnittet.

### **1.1.5 Sammendrag**

PROMs bidrager med vigtig information om patientens oplevelse af sygdomsaktivitet og effekt af behandling og anses som et centralt element i samarbejdet mellem reumatolog, reumatologisk sygeplejerske og patient. For at et PROM skal være af interesse i klinisk forskning og praksis må det have robuste psykometriske egenskaber. Særligt er det vigtigt at PROMs kan opfange ændringer som følge af medicinsk intervention (13, 20). Cut-off-værdier for sygdomsaktivitet, MCII og PASS er centrale begreber i forståelsen og fortolkningen af ændringer i scoren. Yderligere undersøgelser af responsiviteten af RAID er efterspurgt (23, 28, 30).

## **1.2 Hensigt og forskningsspørgsmål**

Hensigten med dette studie er at undersøge de responsive egenskaber til RAID, er RAID følsom for ændring i oplevet sygdomsbelastning ved RA? Jeg har valgt at evaluere de responsive egenskaber, sammenlignet med andre mål for sygdomsaktivitet, både

konventionelle udfaldsmål og andre PROMs. For at belyse ændringerne i RAID-scoren undersøger jeg i hvor høj grad patienterne opnår de MCII og PASS.

### **1.2.1 Forskningsspørgsmål**

- Er RAID-scoren responsiv for ændringer hos RA patienter med kort symptomvarighed under intensiv sygdomsmodificerende behandling?
- Er RAID-scoren responsiv for ændringer sammenlignet med andre PROMs og konventionelle udfaldsmål?
- Imødekommer RAID-scoren de foreslæde cut-off værdier for minimal clinically important improvement?
- Imødekommer RAID-scoren de foreslæde cut-off værdier for patient acceptable symptom state?

## 2 Materiale og metode

Hensigten med denne undersøgelse er at evaluere RAID-scorens responsive egenskaber. I dette afsnit beskrives de metodiske greb som er taget for at besvare den overordnede problemstilling. Siden analyserne foretages på sekundærdata fra ARCTIC studiet beskrives centrale temaer derfra. Tilnærmingen er kvantitativ. Studiedesign, variabler, etiske forhold, udvalg og dataindsamling præsenteres i dette afsnit. Undersøgelsens valg af statistiske analyser reflekterer en hensigt om at udforske responsiviteten for RAID-scoren alene og hvordan den præsterer i relation til andre sygdomsmål. Ændringerne i RAID-scoren belyses med afsæt i foreslæde cut-off-værdier for MCII, PASS, sygdomsaktivitet og remission.

### 2.1 Studiedesign

Dette arbejde har fået tilladelse til at anvende sekundærdata fra det nationale randomiserede kontrollerede studie, Aiming for Remission in rheumatoid arthritis: a randomized trial examining the benefit of ultrasonography in a Clinical Tight Control regimen (ARCTIC) (**appendiks 5**). Deltagerne besvarede RAID ved baseline og ved flere målepunkter over studiets forløb.

For at undersøge responsiviteten af RAID over tid udfører jeg et prospektivt studie hvor jeg anvender data fra baseline og ved 3 og 6 måneder. Den relative responsivitet undersøges i et prospektivt studie ved 3 og 6 måneder. MCII og PASS undersøges henholdsvis prospektivt og ved en tværsnitsundersøgelse ved 3 og 6 måneder. Denne opgave undersøger RAIDs responsive egenskaber ved at sammenligne præstationerne til flere måleinstrumenter, herunder konventionelle mål for sygdomsaktivitet og andre PROMs. Alle variablerne bliver beskrevet nærmere.

#### 2.1.1 ARCTIC-studien

##### Design

ARCTIC var et 24 måneder prospektivt, multicenter, klinisk, 2 arms-studie med det primære formål at undersøge om vurderinger baseret på brug af ultralyd førte til bedre behandling af reumatoid artrit end konventionel, klinisk vurdering i en kontekst af tætte kontroller og målrettet medicinsk behandling (31).

## **Endepunkter**

Andelen af patienter i vedvarende klinisk remission defineret ved 16, 20 og 24 måneder i kombination med ingen radiografisk sygdomsudvikling og ingen hævede led var studiets primære endepunkt. Sekundære endepunkter omfattede mål for sygdomsaktivitet, radiografiske ledforandringer, fysisk funktionsniveau, livskvalitet og bivirkninger (31).

## **Behandlingsstrategi**

Behandlingsstrategien var den samme uanfægtet randomisering til ultralyd- eller konventionel studiearm. Baseret på de seneste internationale anbefalinger, initierede den eskalerende behandlingsalgoritme med en kombination af en nedtrappende prednisolonkur og et konventionelt DMARD, med mulighed for at optrappe behandlingen ved manglende opnåelse af behandlingsmål efter 3-4 måneder. Intensivering af behandlingen kunne indebære at øge doseringen af det initiale DMARD, tilføje flere konventionelle DMARDs, tilføje lavdose prednisolon, tilføje et biologisk DMARD og/eller at administrere intraartikulære injektioner i klinisk hævede led eller led hvor der blev registreret inflammation baseret på brug af ultralyd (**appendiks 6**) (8, 31). Den kliniske beslutning om at optrappe den medicinske behandling tog afsæt i Disease Activity Score (DAS), men i ultralydarmen kunne fund i ultralydundersøgelsen overprøve DAS-niveauet. Klinisk remission er i studiet defineret som en DAS under 1,6 og ingen hævede led. DAS beskrives nærmere i afsnittet om studiets variabler.

## **2.2 Udvalg**

Inklusionskriterierne var alder mellem 18-75 år, opfyldelse af de internationale ACR/EULAR 2010 klassifikationskriterier for RA, ingen forudgående behandling med DMARD, men med indikation for DMARD, samt symptomvarighed under 2 år fra første patientrapporterede hævede led. Sproglige forhold som kunne udfordre følge af studieprotokollen, herunder besvarelse af spørgeskemaer, samtykkekompetence, patologiske tilstande som kontraindikerede behandling med biologiske DMARDs eller lægemidler i behandlingsstrategien udelukkede inklusion i studiet.

Patienterne blev randomiseret til tætte kontroller med ultralydsundersøgelser eller tætte, konventionelle kontroller. Randomiseringen var 1:1 og blev foretaget af en ekstern forskningsvirksomhed (31).

## **2.3 Dataindsamling**

Patienterne blev undersøgt ved måned 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20 og 24, ved i alt 13 studievisitter i løbet af to år. Ved hvert studiebesøg blev der foretaget en klinisk ledundersøgelse af 44 hævede og ømme led og taget blodprøver. Ved ultralydkontrollerne blev der i tillæg foretaget undersøgelse af 32 led og 4 sener med ultralyd. Patienter i den konventionelle studiearm blev undersøgt med ultralyd en gang årligt, men både patient og behandelende reumatolog var blindede for resultatet. Ved besøgene på baseline, 3, 6, 12, 16 og 24 måneder besvarede deltagerne SF-36 (short form 36), PROMIS physical function, EQ 5D (EuroQol 5D) og RAID (31).

## **2.4 Studiens variabler og anvendte måleinstrumenter**

For at få et baggrundsbillede af udvalget valgte vi at inkludere demografiske data vedrørende køn, alder, anti-CCP positivitet og antal måneder fra første hævede led. Anti-CCP antistoffer er en prognostisk biomarkør for ledødelæggende sygdom. Udfaldsvariabler benyttet i dette studie omfatter ACR kernesættet; ømme og hævede led, smerte, patient og klinikers generelle vurdering af sygdomsaktivitet, SR, CRP og derudover fatigue VAS, Ledsmerte VAS, SF-36 fysisk og mental komponent, PROMIS physical function, RAID og DAS.

### **2.4.1 Patient-reported outcome measures**

#### **Rheumatoid Arthritis Impact of Disease**

RAID er et sygdomsspecifikt spørgeskema udviklet for og med RA-patienter. Det munder ud i en sumscore fra 0-10, hvor højere score reflekterer højere sygdomsbelastning. RAID er sammensat af syv spørgsmål knyttet til sygdommens indflydelse på domænerne smerte, fysisk funktion, fatigue, søvn, fysisk velvære, psykisk velvære og mestring inden for den sidste uge. Hvert spørgsmål besvares på en individuel numerisk skala (NRS) fra 0-10 (**appendiks 7**). Den samlede RAID-score beregnes på baggrund af domænernes relative vægt. Smerte vægtes med 21%, fysisk funktion med 16%, fatigue med 15%, mens fysisk velvære, psykisk velvære, søvn og mestring respektivt vægtes med 12% på den samlede score (30). Processen med at udvælge domæner, rangere og vægte dem var systematisk og inkluderede patienter i alle trin. Et panel bestående af reumatologer, sundhedsprofessionelle og patienter med

RA fra 10 forskellige europæiske lande identificerede og udvalgte relevante domæner. 96 RA patienter fra 10 europæiske lande deltog i med at rangere domæner efter betydning og de 7 vigtigste blev valgt ud. Den relative vægtning af domænerne blev kortlagt på data fra 505 patienter i 10 europæiske lande. Rangeringen viste ingen signifikante forskelle på tværs af lande, med undtagelse af at fysiske domæner (funktion, smerte, velvære, søvn) rangerede højere i lande med lavere GDP (bruttonationalprodukt), hvilket kan hænge sammen med at patienter i disse lande kan opleve højere grad af funktionsnedsættelse og smerte. Demografiske data og sygdomskarakteristik viste ingen indflydelse på rangeringen af domæner. 570 RA-patienter blev inkluderet i et europæisk tværsnitstudie med en longitudinell komponent for at undersøge de psykometriske egenskaber.

Ved færdigstillingen af RAID-scoren blev de psykometriske egenskaber valideret med afsæt i Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) filteret.

RAID beskrives som enkel at udfylde, omkostningsfri at anvende, er oversat til 12 sprog og testet for visse socioøkonomiske og kulturelle forhold (26, 27, 30). I Gossec et al.'s og Heiberg et al.'s valideringsstudie viste RAID-scoren moderat til stærk korrelation (0.55-0.76 og 0.73-0.82) med andre mål for sygdomsaktivitet og sygdomsbelastning (patient global assessment VAS, SF-36, DAS28, smerte VAS og EQ 5D) (28, 30). Scoren viste høj reliabilitet (ICC 0.90; 95% CI 0.72 til 0.91) og høj responsivitet (SRM 0.98), hvilket indikerede at RAID havde gode diskriminerende egenskaber når det kom til at opfange stabilitet såvel som ændringer i sygdomstilstanden (30). Procentdelen missing data blev anvendt til at evaluere feasibility af forskellige spørgsmål og spørgeskemaer, herunder SF-36 bodily pain og HAQ, før man på baggrund af de samlede egenskaber valgte den endelige sammensætning af spørgsmål besvaret på numerisk skala. NRS er en segmenteret, numerisk version af den visuelle analoge skala, hvor patienten vælger et helt tal ud af 11 mulige fra 0 til 10 på en horisontal linje eller søger.

### **SF-36 physical og mental summary component**

SF-36 er et generisk, multidimensionalt PROM med 36 spørgsmål fordelt på otte områder som kortlægger funktionsniveau og velvære relateret til helse de sidste 4 uger (**appendiks 8**). En fysisk og mental sundhedskomponent kan ekstraheres (SF-36 PSC og SF-36 MSC). Emnerne besvares på ordinale, kategoriske skalaer, som oversættes til en skala fra 0-100, hvor høj score antyder god helse.

SF-36 er et anerkendt spørgeskema til kortlægning af helserelateret livskvalitet med en udbredt anvendelse i forskellige sygdomskategorier såvel som i den generelle befolkning og der påvist god korrelation med mål for sygdomsaktivitet som er specifikke for RA (22).

SF-36 PSC udgøres af 10 enheder om begrænsninger i fysisk funktion relateret til helseproblematik (32). Ingen af enhederne beskæftiger sig imidlertid direkte med funktionsniveau i ekstremiteterne, som er vigtige i RA (33).

SF-36 MSC kortlægges i 5 enheder som berører stemningsleje, følelse af nervøsitet, vitalitet og sociale forhold.

Generiske PROMs kan være mindre responsive for ændringer end sygdomsspecifikke (22).

### **PROMIS 20 item short form physical function**

Patient-Reported Outcomes Measurement Information 20 item short form physical function er et generisk, multidimensionalt mål for fysisk funktion som kortlægges med tyve spørgsmål om funktionsniveauet den sidste uge med svarmuligheder på en ordinal, kategorisk skala.

Den indeholder de samme 20 enheder som Health Assessment Questionnaire, men der er tilføjet en ekstra svarkategori ("med litt besvær") (**appendiks 9**). Skalaen går fra 20-100 hvor højere score reflekterer mere af det parameter som måles, i dette tilfælde fysisk funktion. PROMIS angives i en standardiseret T-score, hvor værdien (SD) 50 (10) refererer til gennemsnitsscoren for normalbefolkningen. En score på 50 i PROMIS physical function reflekterer fysisk funktion på niveau med gennemsnittet til befolkningen, mens scorer under 50 indikerer mild, moderat eller alvorlig reduceret fysisk funktion (34). PROMIS physical function har vist gode måleegenskaber hos patienter med RA (35).

### **Patient Global Assessment (VAS)**

Det endimensionelle PROM, patient global assessment (PGA), blev anvendt til at undersøge patientens oplevelse af sygdomsaktivitet den sidste uge og besvarelsen blev foretaget på en visuel analog skala (VAS) fra 0-100 mm, hvor endepunkterne var "bra, ingen symptomer" og "svært dårlig" (**appendiks 10**). Når patienten markerede et punkt på den horizontale linje som beskrev graden af oplevet sygdomsbelastning blev svaret udtrykt i mm og var dermed en kontinuerlig variabel.

### **Ledsmerte (VAS)**

Deltagerne blev bedt om at angive graden af ledsmerte den sidste uge på en skala (VAS, 0-100 mm) med endepunkterne "ingen smerter" og "uutholdelige smerter" (**appendiks 10**). Visuel analog skala har været benyttet og valideret til registrering af patientens oplevelse af smerte siden 1970'erne (36) og anvendes hyppigt inden for det reumatologiske felt (37). Forskellige inddelinger af scoren er foreslået og mest brugte version er 0-4 mm (ingen smerte), 5-44 mm (mild smerte), 45-74 (moderat smerte) og 75-100 mm (stærk smerte) (37).

Det er påpeget at en numerisk skala kan være enklere og give mere præcise registreringer end på baggrund af potentiel reduceret kognitiv funktion hos ældre og nedsatte motoriske evner (37).

### **Fatigue (VAS)**

Fatigue opleves som et vigtigt domæne for RA-patienter (38). Oplevelsen af fatigue, eller udmatelse, blev målt med et endimensionelt PROM med besvarelse på en visuel analog skala (0-100 mm) hvor 0 repræsenterede "tretthet er ikke noe problem" og 100 "tretthet er et stort problem". Deltageren blev spurgt om oplevelsen af problemer med træthed den sidste uge (**appendiks 10**). Fatigue VAS har præsteret lige så godt eller bedre end længere fatigue-spørgeskemaer i komparative studier (39).

## **2.4.2 Konventionelle udfaldsmål**

### **Inflammatoriske markører**

C-reaktivt protein (CRP, mg/L) og erythrocyt sedimentationsrate (ESR, mm/time, 1-140) er uspecifikke inflammatoriske markører.

### **Hævede led**

Antal hævede led blev vurderet af undersøger på baggrund af en klinisk undersøgelse af 44 led (**appendiks 11**).

### **Ømme led**

Kortlægningen af ømme led blev foretaget med Ritchie articular index (RAI) og er den samme variabel som blev anvendt til beregning af DAS (**appendiks 11**). Undersøgelsen af ømme led udførtes ved at undersøger påførte et relativt let tryk på ledspalten og derefter definerede graden af ømhed fra 0-3, hvor 0 var ingen smerter, 1 var hvor

patienten sagde at det var ømt, 2 var smerte hvor patienten gjorde en grimase og 3 var smerte hvor patienten i tillæg trak den gældende kropsdel til sig. RAI er dermed en graderet vurdering af ømme led fra 0-3 af 26 ledregioner med en skala fra 0-78.

### **Physician Global Assessment**

Physician global assessment (PHGA) VAS er et mål for undersøgerens totalvurdering af sygdomsaktiviteten på en visuel analog skala fra 0 (lav) til 100 mm (høj) (**appendiks 11**).

### **Disease Activity Score**

DAS rangerer fra 0-10 på en kontinuerlig skala og er en score sammensat af antal hævede led (ud af 44 udvalgte led), Ritchie articular index, sænkning (ESR) og patient global assessment (PGA) VAS (0-100 mm). Beregningen af DAS foretages ud fra formlen,  $DAS = 0.54 * \sqrt{(RAI)} + 0.065 * (\text{hævede ledd (44)}) + 0.33 * \ln(\text{ESR}) + 0.0072 * \text{PGA}$ . DAS er et valideret mål for sygdomsaktivitet som anvendes i klinisk forskning og i klinisk praksis i reumatologi (40-42). Niveaet af sygdomsaktivitet kan tolkes som lav ( $DAS \leq 2.4$ ), moderat ( $2.4 < DAS \leq 3.7$ ) og højt ( $DAS > 3.7$ ). En DAS under 1.6 tilsvarer remission, fravær af sygdom, ifølge ACR kriterierne (40) og i ARCTIC-studiet var det primære endepunkt, klinisk remission, defineret som DAS under 1.6 og ingen hævede led (31).

## **2.5 Dataanalyse**

Deltagere som fulgte op på minimum en kontrol blev inkluderet i studiesættet. Resultaterne fra ARCTIC-studiet viste at 2 ud af 3 patienter opnåede remission, og der var ingen signifikant forskel i andelen som opnåede remission i de to studiearme. I dette studie blev der dermed ikke taget højde for om deltagerne var randomiseret til ultralydarmen eller den konventionelle studiearm og alle deltagere blev inkluderet i analyserne. Svarprocenten for RAID var henholdsvis 98.7, 89.1, 92.2, 87.4, 86.1 og 92.2 ved baseline, 3, 6, 12, 16 og 24 måneder. De manglende besvarelser skyldes hovedsageligt at nogle deltagere frafaldt. Det vurderes at styrken af materialet var tilstrækkeligt til at de manglende besvarelser ikke havde statistisk betydning for resultaterne.

Alle statistiske analyser blev udført ved brug af Statistical Package for the Social Sciences version 24 og 25 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) og R version 3.0.2.

Forudsætningen for at udføre et responsivitetsstudie er, uanset statistisk tilgang, at populationen som undersøges antages at gennemgå en ændring over tid i det parameter som måles og at der foretages målinger før og efter eventuel intervention (43, 44). Der findes forskellige metodiske og definitoriske tilgange til beregning af responsivitet og der er ikke konsensus om en mest hensigtsmæssig statistisk metode. En række undersøgelser har belyst den manglende enighed og der er gjort forsøg på at opnå en fælles forståelse af definitioner og metodiske tilgange (13, 45-47). Responsivitet forstås i denne kontekst som evnen til at opfange ændringer over tid i det parameter som måles.

### **2.5.1 Deskriptiv statistik**

Kontinuerlige data, som blev vurderet som normalfordelte, præsenteres som mean (gennemsnit) med standarddeviation (SD). SD, også kaldet standardafvigelse, angiver i opgavens statistiske analyser intervallet omkring gennemsnittet inden for hvilket mindst 95% af målingerne befinner sig, hvilket tilsvarer 2 standardafvigelser. Ikke-normalfordelte, eller skævfordelte data præsenteres med median med 25-75% interkvartilbredde (IQR). Dikotome variabler angives i procent. Baseline data blev testet for floor effect, som kan opstå når mere end 15% af patienterne opnår den lavest mulige score.

### **2.5.2 Standardized response mean**

Standardized response mean (SRM), som blev benyttet i dette studie, er en version af effect size (ES). ES er i udgangspunktet en metode til at evaluere størrelsen og betydningen af en ændring i parameteret som måles, men metoden anvendes også som et mål for responsivitet. ES beregnes ud fra formularen,

$$ES = \frac{\text{mean change score}}{SD_{\text{baseline score}}}$$

og er en standardiseret enhed som kan sammenlignes måleinstrumenter imellem. SRM er egnet til sammenligning af flere udfaldsmål, men værdien kan evalueres alene. SRM adskiller sig fra ES ved at beregne forholdet mellem den gennemsnitlige ændringsscore og standard deviationen af den gennemsnitlige ændringsscore og undersøger dermed

variansen af responsen (43). Katz et al. har beskrevet SRM som mere informativ end ES fordi den inkluderer variationen i ændringsscorene (48).

$$SRM = \frac{mean\ change\ score}{SD_{change\ score}}$$

Cohens standard for tolkning af ES blev anvendt;  $ES < 0.20$  anses for trivial,  $ES \geq 0.20 < 0.50$  for lille,  $ES \geq 0.50 < 0.80$  for moderat og  $ES \geq 0.8$  for stor (49, 50).

SRM er en udbredt statistisk metode til beregning af responsivitet (46, 51-54).

Fitzgerald et al. bemærker imidlertid at effect size strengt taget giver information om responsiviteten i den undersøgte population i den givne kontekst og ikke om de iboende egenskaber til måleinstrumentet (43). de Vet et al. har rettet en lignende kritik af SRM og effect size som mål for responsivitet på baggrund af at det i udgangspunktet beskriver effekt af intervention mere end de responsive egenskaber af måleredskabet (13). Dette og andre kritikpunkter drøftes i diskussion.

### 2.5.3 Relative Efficiency

Relative efficiency (RE) er en metodisk tilgang som anvendes til at sammenligne hvordan flere udfaldsmål præsterer i relationen til en reference, som i dette tilfælde er ømme led ved Ritchie articular index. Ømme led anses som et anker som afspejler sygdomsaktivitet i RA ved tidlig sygdom og er tidligere blevet anvendt som reference i RE analyser, og denne undersøgelse lænede sig op ad det samme metodiske valg (51, 52). Beregningen er baseret på kvadratet af forholdet mellem parrede t-tests for udfaldsmålet og for referencen, hvilket tilsvarer kvadratet af forholdet mellem SRM for udfaldsmålet og SRM for referencen ved formlen (43, 46, 55),

$$RE = \left( \frac{t - statistic_1}{t - statistic_2} \right)^2$$

En RE over 1 indikerer at et måleinstrument er mere effektivt end referencen til at opfange ændring/effekt af intervention (52). Metoden blev oprindelig udviklet af Liang et al. (43, 55).

## **2.5.4 Minimal clinically important improvement**

Responsivitet er en måleegenskab som giver information om et PROMs evne til at opfange ændringer, ikke om det er ændringer som opleves som vigtige for patienterne. Cut-off-værdier belyser hvad som kan tolkes som en vigtig klinisk ændring, en acceptabel tilstand for patienten og forskellige niveauer af sygdomsaktivitet samt remission. Dette er vigtige aspekter i relation til patientrapporterede mål for sygdomsbelastning (43).

Minimal clinically important improvement defineres som den mindste ændring i et måleinstrument som repræsenterer en klinisk forbedring i den målte konstruktion (56). Med afsæt i en hensigt om at kunne tolke den kliniske betydning af RAID scoren foreslog Dougados et al. i 2012 cut-off værdier for absolut og relativ MCII på henholdsvis 3 point eller mere og 50 %. Resultaterne er baseret på tre forskellige statistiske analyser af data fra et longitudinelt studie af 97 patienter med aktiv RA før og efter opstart med bDMARD (24). Baseline karakteristika for den undersøgte population var gennemsnitlig alder (SD) 54 (13) år, kvinder 75%, sygdomsvarighed (SD) 8 (7) år og DAS28-ESR (SD) 5.4 (0.8).

## **2.5.5 Patient Acceptable Symptom State**

PASS er defineret som den højeste niveau af symptomer som af patienter betragter som acceptabelt eller det symptomniveau som betragtes som acceptabelt (24, 25, 56).

Dougados et al. foreslog også en cut-off værdi for PASS på 2 eller under. Forskerne bag de foreslæde PASS og MCII-værdier anbefalede yderligere studier af cut-offs i andre patientpopulationer for at efterprøve resultaterne (24).

En PASS på 2.1 eller under for RAID er af Salaffi et al. efterfølgende blevet foreslået ud fra analyser foretaget på 303 RA-patienter (57).

Der blev i denne opgave foretaget beregninger af andelen af patienter som opnåede en MCII på 3 eller mere og en PASS på 2 eller mindre. Tærskelværdierne er tiltænkt anvendelse på individuelt niveau såvel som på gruppeniveau og i denne opgave er de benyttet på gruppeniveau.

## **2.5.6 Cut-off-værdier**

Salaffi et al. udførte i 2017 post-hoc analyser fra et studie af 622 RA patienter fra 13 europæiske lande for at evaluere validiteten af RAID-scoren og foreslå cut-off-værdier for RAID-scoren som mål for sygdomsaktivitet. Ved baseline var populationen karakteriseret ved en gennemsnitlig alder (SD) på 55 (11) år, gennemsnitlig sygdomsvarighed (SD) på 11 (9) år og gennemsnitlig CRP (mg/dL) niveau (SD) på 1.1 (1.8). Patienterne stod ved inklusion på forskellige typer behandling som omfattede glucokortikoider, syntetiske DMARDs eller biologiske DMARDs. De foreslæede cut-off-værdier for remission, lav, moderat og høj sygdomsaktivitet er beskrevet i afsnittet om RAID (29).

### **Måletidspunkt**

Effekt af sygdomsmodificerende behandling forventes at indtræde inden for de første 3 måneder efter opstart og ved kontrollen efter 3 måneder vurderes det om der er respons på behandlingen jævnfør EULARs behandlingsanbefalinger (9). Dermed udgør det et oplagt målepunkt i en undersøgelse af et måleinstruments responsive egenskaber. Ved kontrol efter 6 måneder vurderes det om behandlingsmålet er nået. Måletidspunkter valgt i denne undersøgelse er for SRM, RE, MCII og PASS 3 og 6 måneder.

## **2.6 Etik**

ARCTIC-studiet var underlagt helseforskningsloven og overholdt retningslinjerne for klinisk forskning i henhold til Helsinkideklarationen og the International Conference on Harmonization Guidelines for Good Clinical Practice (31). Studieprotokol og samtykkeerklæring blev godkendt af regional etisk komité (REK) (**appendiks 12**). Det blev i anledning af denne masteropgave sendt ændringsmelding til REK (**appendiks 13**) og forskningslederen af ARCTIC studiet gav tilladelse til at anvende data af relevans for opgavens omfang (**appendiks 5**).

Mastergradprojektet er godkendt hos kvalitetssikringsudvalget på afdelingen for helsefag under betingelse af overholdelse af data.

Deltagerne modtog mundtlig og skriftlig information om studiet og signerede samtykkeerklæringen ved inklusionen (**appendiks 14**). Deltagelsen i studiet var frivillig og kunne når som helst afbrydes af patienten.

For den enkelte person som medvirkede i ARCTIC studiet kan det tænkes at tidsbrugen til hyppigere studievisitter med mere omfattende kliniske undersøgelser end standard praksis og besvarelser af spørgeskemaer kunne opleves som en belastning. Dette studie anvender sekundærdata og belaster dermed ikke deltagerne yderligere. Der var ikke forskel i den medicinske behandling i de to studiearme og behandlingen adskilte sig ikke fra behandlingen de ville have modtaget uden for studiet. Dermed indebar studiet ikke en risiko for patienten relateret til behandling som var anderledes end for patienter fulgt i standardopfølgningen af RA-patienter.

Et vigtigt etisk aspekt i medicinsk forskning er værnet om personsensitive oplysninger. Data som blev anvendt i studiet var afidentificerede. Koblingsnøglen var ikke tilgængelig for mig. Tilgangen til data var via en forskningsserver med streng adgangsbegrænsning tilhørende revmatologisk afdeling på Diakonhjemmet Sykehus. ARCTIC studiet havde til hensigten at undersøge om der var forskel i kvaliteten af behandling af RA med og uden brug af ultralyd. For RA-patienter som gruppe er det nyttig, ny viden som kan forbedre behandlingen. For samfundet og for RA-patienter er det af interesse atindhente viden om hvordan kostbar medicinsk udstyr benyttes mest hensigtsmæssig i praksis.

# 3 Resultater

Indledningsvist beskrives populationen med afsæt i demografiske data og symptomvarighed og der ses nærmere på de enkelte udfaldsmål ved baseline. Forskningsspørgsmålene udgør herefter inddelingen i dette afsnit, hvor resultatet af analyserne præsenteres. Analyserne er gennemført på sekundære data fra ARCTIC-studiet som det tidligere er beskrevet. Hvor det blev vurderet som hensigtsmæssigt er data præsenteret i tabeller og illustreret i figurer.

## 3.1 Beskrivelse af udvalget

238 deltagere blev inkluderet i ARCTIC-studiet, hvoraf 230 blev inkluderet i studiets analysesæt. Der blev ved de enkelte visitter registreret en lille andel manglende data som blev vurderet til ikke at have betydning for resultaterne og der er derfor ikke taget hensyn til dette i analyserne.

Gennemsnitsalderen (SD) var 51.4 (13.7) år og andelen af kvinder var højere end andelen af mænd. Der var en overvægt af patienter med anti-CCP antistoffer, hvilket er en prædiktor for ledødelæggende sygdom. Det gennemsnitlige antal måneder (SD) siden første ledhævelse var 7.09 (5.40). Udvalget er, med afsæt i de demografiske data for alder og køn (**tabel 1**), repræsentativt for RA populationen, som er kendetegnet af en overvægt af kvinder og symptomdebut i 40-60-årene (4). Den gennemsnitlige symptomvarighed er relativt kort og reflekterer at patienterne modtog behandling tidligt i sygdomsforløbet, hvilket er en prædiktor for opnåelse af effekt af behandling og forebyggelse af ledskader (8, 9, 58). Symptomvarigheden var tilnærmet normalfordelt med en median (IQR) på 5.60 (2.80, 10.2) og en let tendens til positiv skævhed i histogrammet som udtryk for en hældning mod lavere værdier og nogle få udeliggere på omkring 23 og 24 måneders symptomvarighed.

Den gennemsnitlige RAID score (SD) var 4.49 (2.14) og scoren for RAID domænerne er opgivet (**tabel 1**). Ved baseline var den gennemsnitlige (SD) DAS 3.46 (1.17), hvilket tilsvarer moderat sygdomsaktivitet.

Den gennemsnitlige (SD) værdi for den selvrapporterede sygdomsaktivitet (PGA VAS) var 49.8 (24.4) på en visuel analog skala fra 0-100, altså midt på skalaen. Undersøgers globale vurdering af sygdomsaktiviteten var gennemsnitlig (SD) 40.6 (20.6).

Patienternes egen vurdering af sygdomsaktiviteten var dermed højere end undersøgers. Imidlertid indikerer scorene, ligesom RAID og DAS, moderat sygdomsaktivitet i denne population. Begge parametre var normalfordelte.

ESR var tilnærmet normalfordelt med en median (IQR) på 20.0 (11, 32). CRP viste positiv skævhed i fordelingen med en aggregering af data i den lave ende af skalaen. Laveste værdi var 0 og højeste 117, median (IQR) var 7.00 (3.00, 18.0) og gennemsnit (SD) 15.5 (21.1). For dette inflammatoriske sygdomsmål var der en vis sandsynlighed for at floor effect kunne have indflydelse på ændringer målt over tid og på responsiteten.

Hævede led målt ved undersøgelse af 44 led var normalfordelt med en mindsteværdi på 0 hævede led og den højeste værdi på 35 led. Medianen var 10.0 med nedre og øvre kvartil på henholdsvis 4.00 og 15.0. De deskriptive analyser påviste dermed en vis variation og heterogenitet i patientkohorten.

Parameteret, ømme led ved RAI, var tilnærmet normalfordelt. Histogrammet viste en let positiv skævhed. Median (IQR) var 7.00 (4.00, 13.0).

PROMIS physical function var normalfordelt og indikerede at funktionsniveauet i kohorten lå under gennemsnitsværdien i normalbefolkningen på omkring 50.

Patienternes selvrapporterede oplevelse af ud mattelse (fatigue) og ledsmerte var normalfordelt med en forholdsvis jævn fordeling af scorer over et bredt spekter af skalaen.

SF-36 MCS og PCS var normalfordelte og antydede at patientgruppen i gennemsnit oplevede relativt høj funktionsreduktion sammenlignet med normalbefolkningen og at de oplevede at sygdommen påvirkede deres psykiske helse ved baseline (32).

**Tabel 1** Demografiske data og sygdomskarakteristika ved inklusion. Værdier er angivet i gennemsnit (SD) med mindre andet står angivet.

Karakteristika	N=230
Kvinder N (%)	141 (61)
Anti-CCP positiv N (%)	189 (82.2)
Alder	51.4 (13.7)
Tid siden første patientrapporterede ledhævelse, måneder	7.09 (5.40)
RAID total	4.49 (2.14)
RAID smerte	5.32 (2.40)
RAID fysisk funktion	4.76 (2.53)
RAID fatigue/udmattelse	4.46 (2.77)
RAID søvn	3.90 (3.08)
RAID fysisk velvære	4.73 (2.40)
RAID emotionel velvære	3.91 (2.44)
RAID mestring	3.73 (2.35)
Disease activity score	3.46 (1.17)
Erythrocyte sedimentation rate	24.5 (18.6)
C-reactive protein, median (IQR)	7.00 (3.00, 18.0)
Hævede led	10.5 (7.51)
Ømme led	8.82 (7.34)
Patient global assessment VAS	49.8 (24.4)
Physician global assessment VAS	40.6 (20.6)
PROMIS physical function	39.08 (8.68)
Fatigue VAS	40.4 (28.7)
Ledsmerte VAS	47.8 (24.1)
SF-36 physical component summary	36.3 (9.50)
SF-36 mental component summary	49.1 (10.6)

CCP: cyclic citrullinated peptide. RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (0-10). DAS: Disease Activity Score (0-10), <1.6 (remission), ≥1.6-2.4 (lav sygdomsaktivitet), >2.4-3.7 (moderat sygdomsaktivitet), >3.7 (høj sygdomsaktivitet). SR: sænkningsreaktion (mm/time, 1-140). CRP: C-reaktivt protein. Hævede led (0-44). Ømme led: Ritchie Articular Index (0-78). VAS: visuel analog skala (mm, 0-100). PROMIS: Patient Reported Outcome Information System (20-80). SF-36: 36-item Short Form Health Survey (0-100). SD: Standard Deviation.

### 3.2 Er RAID-scoren responsiv for ændringer hos RA patienter med kort symptomvarighed under intensiv sygdomsmodificerende behandling?

Gennemsnitsværdi og standarddeviation svarende til 2 standardafvigelser (SD) for alle udfaldsmål som er inkluderet i analyserne ved 0, 3, 6, 12, 16 og 24 måneder er oplyst i **tabel 2**. I tillæg er RAID domænerne uddifferenceret. Yderligere indeholder tabellen ændringsscorene for DAS og RAID ved 3, 6, 12, 16 og 24 måneder. Hensigten er at synliggøre grundlaget for analyserne således at processen er transparent.

Ved målepunktet 3 måneder efter baseline sås en markant behandlingsrespons i alle parametre og effekten vedvarede ved målingerne ved 6, 12 og 16 måneder fra baseline.

**Tabel 2** Gennemsnitsscore med standarddeviation (SD) for alle udfaldsmål og uddifferentieret RAID ved måned 0, 3, 6, 12, 16 og 24 samt gennemsnitlig ændringsscore (SD) for RAID og DAS fra måned 0 til henholdsvis 3, 6, 12, 16 og 24 måneder.

	Baseline	3 måneder	6 måneder	12 måneder	16 måneder	24 måneder
RAID total	4.49 (2.14)	2.28 (1.84)	2.08 (1.78)	1.87 (1.74)	1.56 (1.59)	1.73 (1.69)
RAID smerte	5.32 (2.40)	3.03 (1.96)	2.81 (1.91)	2.61 (1.89)	2.46 (1.82)	2.90 (2.00)
RAID fysisk funktion	4.76 (2.53)	3.06 (1.94)	2.79 (1.93)	2.89 (1.93)	2.58 (1.79)	2.63 (1.82)
RAID fatigue	4.46 (2.77)	3.45 (2.18)	3.29 (2.23)	2.85 (2.03)	2.68 (1.88)	2.96 (2.05)
RAID søvn	3.90 (3.08)	3.32 (2.44)	3.03 (2.11)	2.89 (2.23)	2.68 (2.04)	2.67 (2.01)
RAID fysisk velvære	4.73 (2.40)	3.49 (2.02)	3.04 (1.91)	2.73 (1.82)	2.54 (1.65)	2.68 (1.80)
RAID psykisk velvære	3.91 (2.44)	2.87 (1.85)	2.83 (1.81)	2.86 (1.87)	2.50 (1.66)	2.46 (1.70)
RAID mestring	3.73 (2.35)	2.65 (1.77)	2.54 (1.63)	2.69 (1.88)	2.19 (1.54)	2.35 (1.61)
Disease activity score	3.46 (1.17)	1.78 (0.94)	1.52 (0.89)	1.31 (0.81)	1.25 (0.77)	1.30 (0.90)
Erythrocyte sedimentation rate	24.5 (18.6)	13.8 (9.87)	13.1 (10.6)	11.6 (9.15)	11.1 (9.29)	11.4 (9.85)
C-reactive protein	15.50 (21.1)	5.55 (9.56)	5.07 (6.73)	4.10 (4.38)	3.71 (4.10)	4.32 (6.05)
Hævede led	10.53 (7.51)	1.79 (3.63)	1.04 (2.33)	0.64 (1.62)	0.63 (1.73)	0.83 (2.36)
Ømme led	8.82 (7.34)	3.17 (4.27)	2.52 (4.32)	1.86 (4.17)	1.58 (3.12)	1.93 (4.73)
Patient global assessment VAS	49.8 (24.4)	22.4 (21.4)	19.7 (20.2)	17.9 (20.8)	16.9 (20.9)	18.1 (21.7)
Physician global assessment VAS	40.6 (20.6)	14.3 (12.2)	12.0 (11.7)	8.00 (8.83)	8.04 (8.86)	9.34 (11.13)
PROMIS physical function	39.08 (8.68)	47.8 (9.54)	49.0 (9.01)	50.3 (9.57)	50.7 (9.77)	50.8 (10.0)
Fatigue VAS	40.4 (28.7)	27.6 (25.6)	24.6 (26.0)	23.1 (25.1)	22.2 (25.5)	23.7 (25.9)
Ledsmerte VAS	47.8 (24.1)	20.9 (20.3)	18.5 (19.6)	17.2 (21.1)	15.1 (19.9)	17.6 (21.2)
SF-36 physical component summary	36.3 (9.51)	44.9 (10.2)	45.8 (9.87)	47.5 (9.48)	48.6 (9.22)	47.9 (10.3)
SF-36 mental component summary	49.1 (10.56)	53.1 (8.92)	52.3 (10.2)	53.1 (8.51)	53.4 (8.78)	54.0 (8.37)
	0-3 måneder	0-6 måneder	0-12 måneder	0-16 måneder	0-24 måneder	
ΔRAID	-2.25 (1.98)	-2.39 (1.98)	-2.47 (2.13)	-2.77 (2.15)	-2.63 (2.17)	
ΔDisease activity score	-1.71 (1.05)	-1.95 (1.08)	-2.14 (1.16)	-2.23 (1.15)	-2.16 (1.23)	

RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (0-10). Disease Activity Score (DAS, 0-10). Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR, mm/time, 1-140). C-reactive protein (CRP, mg/L). Hævede led (0-44). Ømme led: Ritchie Articular Index (0-78). VAS: visual analogue scale (mm, 0-100). PROMIS: Patient Reported Outcome Information System (20-80). SF-36: 36-item Short Form Health Survey (0-100). Standard Deviation (SD, inden for to standardafvigelser).

### 3.2.1 Standardized response mean

SRM med 95% konfidensinterval (CI) ved 3 og 6 måneder er opgivet for samtlige udfaldsmål i **tabel 3**. SRM (CI) for RAID scoren var -1.13 (-1.33 til -0.96) ved 3 måneder. 6 måneder fra baseline var SRM for RAID -1.21 (-1.38 til -1.06). Konfidensintervallet indikerede at SRM med 95% sikkerhed lå inden for intervallet -1.33 til -0.96 ved 3 måneder og -1.38 til -1.06 ved 6 måneder.

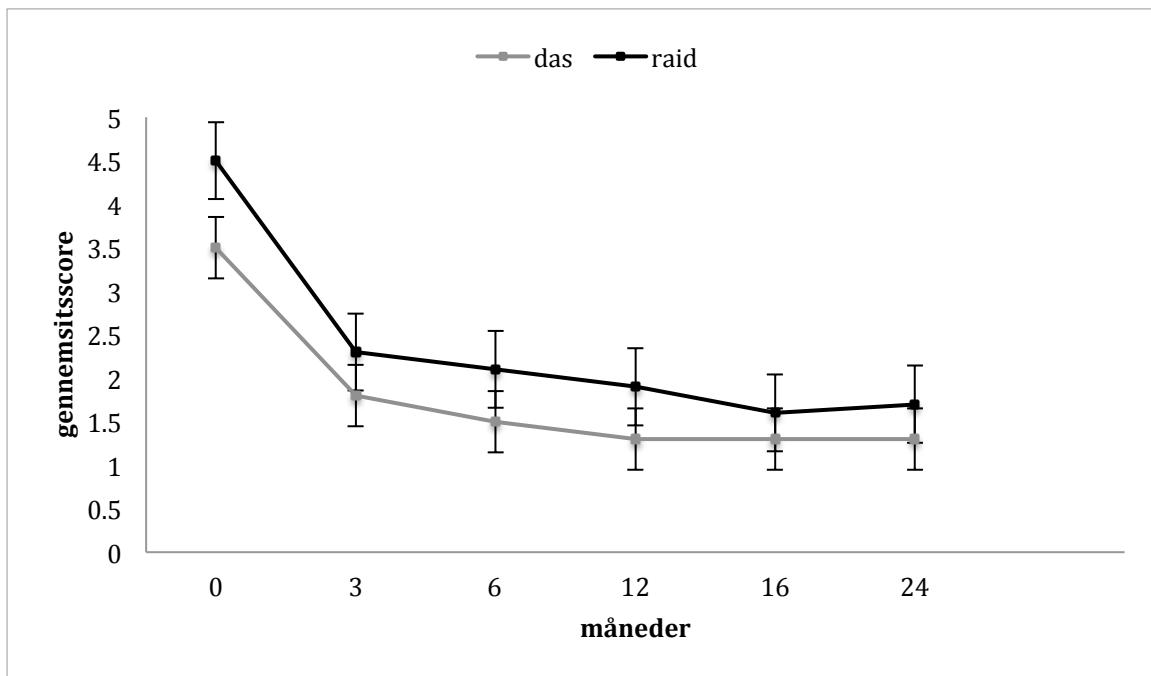
**Tabel 3** Gennemsnitlig ændring  $\pm$ SD og standardized response mean (SRM) med 95% confidence interval (CI) for patient-reported outcomes og konventionelle mål for sygdomsaktivitet ved 3 og 6 måneder.

	3 måneder		6 måneder	
	Ændring $\pm$ SD	SRM (95% CI)	Ændring $\pm$ SD	SRM (95% CI)
RAID	-2.25 $\pm$ 1.98	-1.13 (-1.33 til -0.96)	-2.39 $\pm$ 1.98	-1.21 (-1.38 til -1.06)
Disease activity score	-1.71 $\pm$ 1.04	-1.63 (-1.89 til -1.42)	-1.95 $\pm$ 1.09	-1.80 (-2.04 til -1.60)
Erythrocyte sedimentation rate	-10.9 $\pm$ 15.0	-0.73 (-0.83 til -0.63)	-11.7 $\pm$ 16.5	-0.71 (-0.84 til -0.59)
C-reactive protein	-9.68 $\pm$ 18.4	-0.53 (-0.62 til -0.43)	-10.8 $\pm$ 19.5	-0.55 (-0.63 til -0.48)
Hævede led	-8.86 $\pm$ 6.89	-1.28 (-1.46 til -1.14)	-9.63 $\pm$ 7.41	-1.30 (-1.46 til -1.17)
Ømme led	-5.75 $\pm$ 6.03	-0.95 (-1.12 til -0.80)	-6.33 $\pm$ 6.30	-1.01 (-1.15 til -0.88)
Patient global assessment VAS	-28.3 $\pm$ 24.2	-1.17 (-1.35 til -1.02)	-30.2 $\pm$ 25.2	-1.20 (-1.38 til -1.05)
Physician global assessment VAS	-26.2 $\pm$ 19.2	-1.37 (-1.54 til -1.22)	29.2 $\pm$ 20.7	-1.41 (-1.58 til -1.27)
PROMIS physical function	9.14 $\pm$ 7.91	1.16 (1.01 til 1.32)	9.98 $\pm$ 8.48	1.18 (1.02 til 1.36)
Fatigue VAS	-13.3 $\pm$ 29.3	-0.45 (-0.60 til -0.32)	-16.0 $\pm$ 29.8	-0.54 (-0.68 til -0.40)
Ledsmerte VAS	-27.7 $\pm$ 24.4	-1.14 (-1.31 til -0.98)	-29.5 $\pm$ 25.2	-1.17 (-1.35 til -1.02)
SF-36 physical component summary	8.99 $\pm$ 9.02	1.00 (0.84 til 1.18)	9.19 $\pm$ 9.47	0.97 (0.83 til 1.14)
SF-36 mental component summary	3.89 $\pm$ 10.6	0.37 (0.23 til 0.52)	3.02 $\pm$ 10.8	0.28 (0.15 til 0.43)

RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (0-10). DAS: Disease Activity Score (0-10). ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/time, 1-140). CRP: C-reactive protein (mg/L). Hævede led (0-44). Ømme led: Ritchie Articular Index (0-78). VAS: visual analogue scale (mm, 0-100). PROMIS: Patient Reported Outcome Information System (20-80). SF-36: 36-item Short Form Health Survey (0-100). SD: Standard Deviation.

### 3.3 Er RAID-scoren responsiv for ændringer sammenlignet med andre PROMs og konventionelle udfaldsmål?

Det fremgår af **tabel 2** at DAS udmærker sig ved at have den højeste SRM. Forløbet af RAID scoren sammenlignet med forløbet til DAS illustreres i **figur 1**.



**Figur 1** viser RAID og DAS gennemsnitsscore ved 0, 3, 6, 12, 16 og 24 måneder.

**Figur 1** viser at RAID-scoren responderede på ændringer i sygdomsaktiviteten allerede efter 3 måneder, med et vedvarende, om end mindre fald i score frem til og med 16 måneder, hvorefter der ses en stabilisering i gennemsnitsscorene. Kurvernes forløb er tilnærmet parallelle. Det fremgår af **figur 1**, at gennemsnitsværdien af DAS efter 6 måneder lå under behandlingsmålet på 1.6, som tilsvarer sygdomsremission. Der ses større spredning omkring den gennemsnitlige RAID score end om den gennemsnitlige DAS. Andelen af patienter i DAS remission var 48% og 62% 3 og 6 måneder fra baseline.

### 3.3.1 Standardized response mean

SRM (CI) for RAID scoren og DAS var henholdsvis -1.13 (-1.33 til -0.96) og -1.63 (-1.89 til -1.42) ved 3 måneder. 6 måneder fra baseline var SRM-værdierne for RAID og DAS -1.21 (-1.38 til -1.06) og -1.80 (-2.04 til -1.60).

Ved 3 måneder var SRM for DAS, RAID-scoren, hævede led, ømme led, patient global assessment VAS, physician global assessment VAS, ledsmerte, PROMIS physical function og SF-36 PCS høj ( $\geq 0.80$ ). For CRP og ESR var SRM moderat og for fatigue VAS og SF-36 MCS var den lav.

### 3.3.2 Relative efficiency

**Figur 2 og 3** viser udfaldsmålenes rangerede, relative effektivitet i at opfange ændringer i relation til referencen, ømme led ved RAI, ved 3 og 6 måneder. Af **figur 2** fremgår det at ESR, CRP, Fatigue VAS og SF-36 MCS efter 3 måneder kan tolkes som mindre sensitive for ændringer end referencen, mens SF-36 PCS, PROMIS physical function, RAID, ledsmerte, PGA, hævede led, PHGA og DAS viste mere sensitivitet for ændringer end referencen. Efter 6 måneder er SF-36 PCS mindre effektiv end referencen til at opfange ændringer. RE-værdier, standardfejl (SE) og p-værdier er opgivet i **tabel 4**. RE (SE) for RAID scoren var 1.41 (0.32) og p-værdien 0.057 ved 3 måneder og 1.44 (0.25) med en p-værdi på 0.019 ved 6 måneder (**Tabel 4**). Standardfejlen viste noget spredning efter 3 måneder, men fordelingen af målingerne viste imidlertid at størstedelen lå over værdien 1. I denne undersøgelse indikerede resultaterne at RAID var mere sensitiv for ændringer i relation til ømme led end objektive mål for sygdomsaktivitet som ESR og CRP og lige så sensitiv for ændring i relation til referencen som ledsmerte (VAS), PGA og PROMIS physical function.

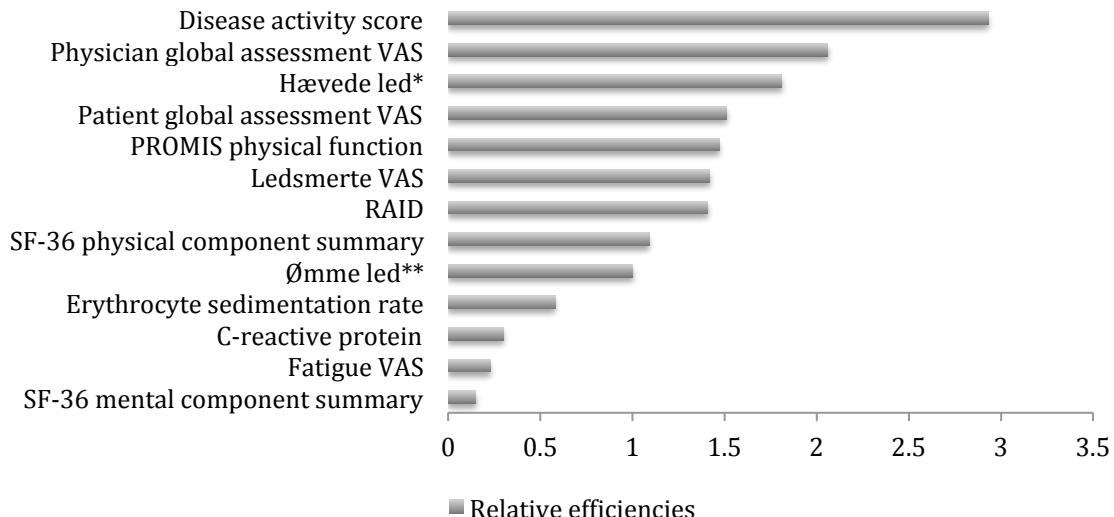
**Tabel 4** Relative efficiency (RE) med 95% standard error (SE)

Udfaldsmål	3 måneder		6 måneder	
	RE (SE)	P-værdi	RE SE	P-værdi
Disease activity score	2.93 (0.31)	<0.001	3.19 (0.31)	<0.001
Physician global assessment VAS	2.06 (0.36)	<0.001	1.97 (0.27)	<0.001
Hævede led*	1.81 (0.13)	<0.001	1.68 (0.23)	<0.001
Patient global assessment VAS	1.51 (0.33)	0.022	1.43 (0.25)	0.024
Ledsmerte VAS	1.42 (0.32)	0.046	1.35 (0.25)	0.050
RAID total	1.41 (0.32)	0.057	1.44 (0.25)	0.019
PROMIS physical function	1.47 (0.29)	0.025	1.37 (0.25)	0.041
SF-36 physical component summary	1.09 (0.24)	0.339	0.93 (0.19)	0.649
Ømme led**	1.00 (0.00)	1.00	1.00 (0.00)	1.00
Erythrocyte sedimentation rate	0.58 (0.13)	0.995	0.50 (0.11)	0.999
C-reaktivt protein	0.30 (0.09)	1.00	0.30 (0.06)	1.00
Fatigue VAS	0.23 (0.08)	1.00	0.28 (0.09)	1.00
SF-36 mental component summary	0.15 (0.24)	1.00	0.08 (0.04)	1.00

VAS: Visual Analogue Scale. \*Hævede led: vurdering af 44 led. RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease. PROMIS: Patient Reported Outcome Information System. SF-36: 36-item Short Form Health Survey. \*\*Ømme led: Ritchie Articular Index.

**Figur 2** Relative efficiency to tender joint count (Ritchie Articular Index) of the various outcomes reflecting disease activity at 3 months follow-up (Ritchie Articular Index = reference with a relative efficiency of 1.00).

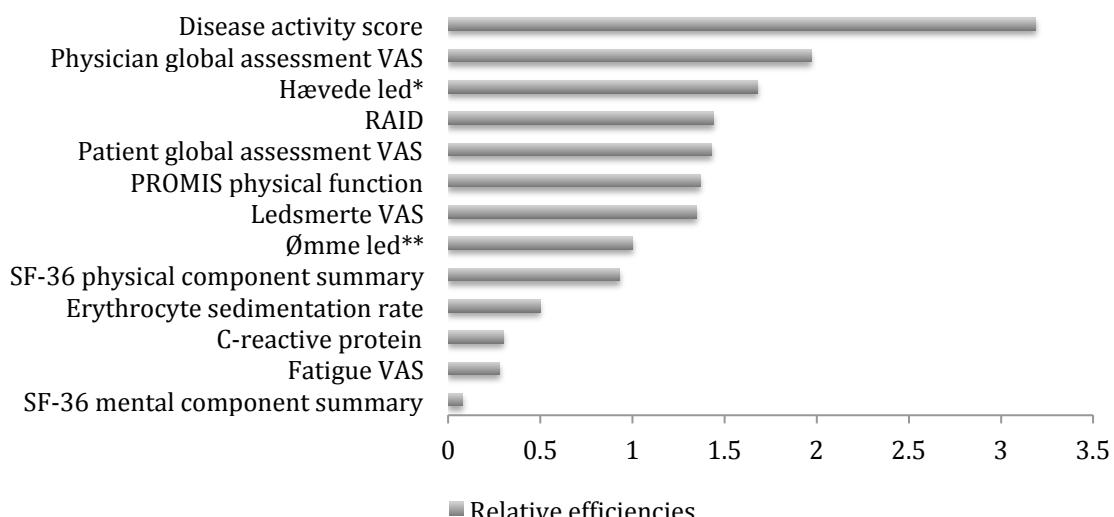
## Relative efficiencies



VAS: Visual Analogue Scale. \*Hævede led: vurdering af 44 led. RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease. PROMIS: Patient Reported Outcome Information System. SF-36: 36-item Short Form Health Survey. \*\*Ømme led: Ritchie Articular Index.

**Figur 3** Relative efficiency to tender joint count (Ritchie Articular Index) of the various outcomes reflecting disease activity at 6 months follow-up (Ritchie Articular Index = reference with a relative efficiency of 1.00).

## Relative efficiencies



VAS: Visual Analogue Scale. \*Hævede led: vurdering af 44 led. RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease. PROMIS: Patient Reported Outcome Information System. SF-36: 36-item Short Form Health Survey. \*\*Ømme led: Ritchie Articular Index.

## **3.4 Imødekommer RAID-scoren de foreslæede cut-off værdier for MCII?**

Den foreslæde absolutte MCII tærskelværdi på en forbedring i RAID-scoren på  $\geq 3.0$  og den relative MCII på min. 50 % lægges til grundlag for evaluering af ændringerne efter 3 og 6 måneder.

Andelen af patienter som opnåede en absolut ændring i RAID score på 3 eller mere var ifølge beregningerne 34 % efter 3 måneder og 40 % efter 6 måneder (**tabel 5**). Andelen som opnåede en forbedring på minimum 50% efter 3 og 6 måneder var henholdsvis 56% og 58%. Den gennemsnitlige ændring (SD) i RAID scoren var ved 3 måneder -2.25 (1.98) og ved 6 måneder -2.39 (1.98) (**tabel 3**).

## **3.5 Imødekommer RAID-scoren den foreslæde cut-off værdi for PASS?**

Den foreslæde PASS for RAID-scoren på RAID  $\leq 2.0$  lægges til grundlag for vurdering af om den gennemsnitlige RAID-score nåede under tærskelværdien og hvor stor en andel som opnåede denne værdi. Efter 3 måneder havde 53% af patienterne opnået en RAID-score på 2 eller lavere og efter 6 måneder 58% (**tabel 5**). Den gennemsnitlige RAID-score (SD) ved henholdsvis 3 og 6 måneder var 2.28 (1.84) og 2.08 (1.78) (**tabel 2**).

**Tabel 5** viser andelen af patienter som opnåede en RAID-score på 2 eller under (PASS) samt en ændring i RAID-score på 3 point og større (absolut MCII) og en ændring på minimum 50 % (relativ MCII) ved 3 og 6 måneder fra baseline.

Måneder	RAID $\leq 2$	RAID ændring $\geq 3$	RAID ændring $\geq 50\%$
3	53 %	34 %	56 %
6	58 %	40 %	58 %

# **4 Diskussion**

I dette afsnit drøftes undersøgelsens resultaterne med opgavens hensigt for øje. Er RAID-scoren responsiv for ændringer? Indledende diskuterer jeg analysefundene for hvert af forskningsspørgsmålene med afsæt i teori og relateret forskning. Metodiske svagheder og styrker belyses og afslutningsvist diskutes de kliniske implikationer for RAID-scoren.

## **4.1 Diskussion af resultaterne**

### **4.1.1 Er RAID-scoren responsiv for ændringer hos RA patienter med kort symptomvarighed under intensiv sygdomsmodificerende behandling?**

I dette afsnit drøfter jeg beregningen af SRM for RAID i ARCTIC populationen og sammenholder resultatet med beregningen af SRM som blev foretaget i forbindelse med færdigstillingen af RAID i 2011.

Med afsæt i Cohens standard for evaluering af effect size kan SRM-værdien for RAID ved 3-månederskontrollen tolkes som høj ( $\geq 0.80$ ), hvilket indikerer at RAID-scoren var responsiv for ændringer i sygdomsbelastning i denne cohorte. Konfidensintervallet udtrykker usikkerheden om hvor godt gennemsnittet repræsenterer det faktiske gennemsnit. Taget denne usikkerhed i betragtning kan man med relativt høj sikkerhed konkludere at gennemsnittet kan tolkes som meget responsivt. Til sammenligning var SRM-værdien ved 3 måneder i cohorten i Gossec et al.s valideringsstudie også høj, 0.98, og med et noget mindre 95% konfidensinterval (0.96 til 1.00) (30). Responsiviteten var dermed antageligvis lidt højere i ARCTIC cohorten og forklaringen på den lille forskel kan bunde i forskelle i de to patientpopulationer ved baseline. Populationen som blev undersøgt af Gossec et al. (N=88) var karakteriseret ved en gennemsnitlig symptomvarighed (SD) på 10.5 (10.5) år og en gennemsnitlig RAID-score (SD) på 5.8 (1.8) ved inklusion og 3.9 (1.9) efter 3 måneder med intensiv DMARD intervention (30). Symptomvarigheden var, for at opsummere, betydelig højere i den ene cohorte og viste relativt stor spredning og RAID-scoren ved baseline var højere, hvilket indikerede højere sygdomsbelastning. Imidlertid var reduktionen i RAID-scoren mindre, (5.8 (1.8) - 3.9 (1.9) = 1.9) sammenlignet med ændringen i ARCTIC cohorten (2.25 (1.98)). Forskellene i response mean i de to populationer kan forstås som et udtryk for at effect

size reflekterer størrelsen af ændringen eller effekt af intervention og en mulig forklaring på en mindre reduktion i RAID-scoren i Gossec-kohorten kan tænkes at være relateret til en øget sandsynlighed for ledødelæggelse og kroniske tilstande i takt med længere sygdomsvarighed i denne patientgruppe og dermed mindre reversible processer og effekt af behandling (58, 59). I begge tilfælde var SRM imidlertid høj ifølge Cohens standard.

For at konkludere, viste beregningen af SRM efter tre måneders intensiv medicinsk intervention af RA patienter med kort symptomvarighed at RAID-scoren var meget responsiv for ændringer. Efter 6 måneders DMARD behandling var responsiteten yderligere højere.

#### **4.1.2 Er RAID-scoren responsiv for ændringer sammenlignet med andre PROMs og konventionelle udfaldsmål?**

Udfaldsmålet med højest responsivitet jævnfør beregningerne af SRM var DAS. DAS viste en markant respons på den medicinske intervention efter 3 måneder og RAID-scoren fulgte et identisk forløb (**figur 1**), noget som kan forstås som at RAID-scoren responderede på ændringer i sygdomsaktivitet. Standarddeviationen angiver spredningen omkring gennemsnittet og for RAID-scoren, som var normalfordelt, betyder det at spredningen var større end den var for DAS, som viste højere sensitivitet for ændringer. Baseret på formlen for beregning af SRM vil en højere standarddeviation medføre en lavere SRM-værdi og dermed vise en lavere responsivitet for ændringer. Dette er et aspekt som kan have haft indflydelse på resultaterne. Variationen var større for RAID-scoren end for DAS, noget som kan indikere at RAID-scoren var mindre reliabel og valid end DAS.

Beregningerne af de relative efficiencies i relation til ømme led (RAI) indikerede at der var forskelle i måleredskabernes effektivitet i at registrere ændringer. DAS viste størst effektivitet i at opfange ændringer over tid i relation til referencen.

RE for RAID-scoren var efter 3 måneder nær signifikant og efter 6 måneder signifikant højere end referencen. RE ved 6 måneder viste at RAID-scorens relative responsivitet var konsistent og lidt højere end ved 3 måneder. Det samme gjorde sig gældende for DAS. Ledsmerte VAS og PGA VAS viste lavere RE ved 6 måneder, hvilket medførte at

RAID-scoren rangerede højere til sammenligning. Også PHGA og hævede led viste lavere RE efter 6 måneder.

Sammenlignet med generiske mål for sygdomsbelastning som SF-36 MCS og PCS og PROMIS physical function viste RAID-scoren, som er specifik for RA, en højere sensitivitet for ændring. Et sygdomsspecifikt mål for sygdomsbelastning har en potentiel styrke fordi det bør afdække dimensioner af betydning for denne patientgruppe og, vel at mærke, ingen eller få dimensioner uden relevans (43). Det er muligt at dette har haft indflydelse på resultatet.

Udfaldsmålene som viste højere relativ effektivitet i at opfange ændringer er, med undtagelse af den sammensatte DAS, kendtegnet ved at være single-subject domæner, som kortlægger utvetydigt fysiske aspekter af RA; ledsmerte VAS, PGA, hævede led og PHGA, hvoraf de to førstnævnte er patientrapporterede. Tre af DAS komponenterne, hævede led, ømme led og PGA, var meget responsive single subject domæner.

RAID adskiller sig som det mest responsive PROM som kortlægger mental velvære, mestring, fatigue og søvn, som er domæner af ikke direkte fysisk karakter og hellere kan beskrives som mere indirekte sygdomsbelastning. En tidligere undersøgelse af responsivitet viste den samme tendens til at mål relateret til ikke-fysiske aspekter af sygdomsbelastning generelt var mindre responsive end mål for fysiske aspekter (52). Når RAID-scoren alligevel viste høj responsivitet er det dermed værd at hæfte sig ved. Mindre effektive udfaldsmål end RAID-scoren var CRP og ESR samt ømme led (RAI) og de patientrapporterede fatigue VAS, SF-36 MCS og PCS samt PROMIS physical function som tidligere nævnt.

For at opsummere, var RAID-scoren mere effektiv end referencen, ømme led (RAI), til at opfange ændringer, viste omtrent samme effektivitet som PROMIS physical function og ledsmerte VAS og højere relativ effektivitet end CRP, ESR, fatige VAS, SF-36 MCS og PCS. RAID-scoren skilte sig ud ved at være det mest effektive komposite PROM til at opfange ændringer og som samtidig inkludere domæner som fatigue, søvn, mental velvære og mestring.

#### **4.1.3 Imødekommer RAID-scoren de foreslæede cut-off værdier for MCII?**

RAID-scoren var ifølge analyserne responsiv. Med afsæt i MCII, PASS og de foreslæede cut-off-værdier ønsker jeg i dette afsnit at sætte ændringerne i RAID-scoren i relief med tanke på den kliniske betydning.

Mere end halvdelen af patienterne opnåede den foreslæde relative MCII på minimum 50% efter 3 og 6 måneder. Populationen havde i gennemsnit moderat grad af sygdomsaktivitet og oplevede moderat grad af sygdomsbelastning ved baseline. En reduktion på 50% ville medføre en gennemsnitlig RAID-score som møder kriterierne for remission ( $RAID \leq 3$ ) og dermed indikerede ændringerne i RAID-scoren at en andel over 50% efter 3 og 6 måneder opnåede remission. Der var dermed samsvar mellem andelen af patienter som opnåede DAS og RAID remission. At der var samsvar mellem RAID og DAS indikerer styrke i RAID-scorens evne til at opfange klinisk vigtige ændringer over tid.

En mindre andel opnåede den foreslæde absolutte MCII på minimum 3 RAID point. En ændring på 3 RAID point eller mere er antageligvis vanskeligere at opnå når udgangspunktet er en gennemsnitlig RAID-score på 4.49 og når en mindre reduktion end 3 ifølge cut-off-værdierne medfører opnåelse af remission og PASS.

En højere RAID-score ved baseline ville angivelig medføre et potentiale for at opnå en højere ændringsscore og en absolut MCII på 3 eller højere kan tænkes at være hensigtsmæssig at anvende på individ- eller gruppeniveau i tilfælde hvor scoren er højere i udgangspunktet. Den absolutte MCII vurderes imidlertid som et uegnet mål for denne cohorte med moderat sygdomsaktivitet og kort symptomvarighed ved inklusion.

#### **4.1.4 Imødekommer RAID-scoren de foreslæde cut-off værdier for PASS?**

Den gennemsnitlige RAID-score var ved henholdsvis 3 og 6 måneder 2.28 (1.84) og 2.08 (1.78). Standarddeviationen omkring de gennemsnitlige RAID-scorer viser at der var en vis spredning. Imidlertid opnåede over halvdelen af patienterne den foreslæde PASS på 2 eller under efter 3 måneder.

En nyere validering af RAID-scoren har vist at RAID > 3 og ≤ 4 svarer til lav sygdomsaktivitet, mens RAID ≤ 3 tilsvarer remission (29). Disse cut-off værdier taget i betragtning opnår en stor andel af patienterne lav sygdomsaktivitet og tilmed remission målt med RAID. Og dermed er resultaterne kongruente med fundene som viste at en høj andel af patienterne i ARCTIC-studiet opnåede DAS-remission.

## 4.2 Styrker og svagheder ved studiet

### 4.2.1 Metodevalg

I dette afsnit vil jeg drøfte styrker og svagheder ved studiet og metodevalget. Undersøgelser har vist at forskellige statistisk metodiske tilgange til beregning af responsivitet havde indflydelse på rangeringen af udfaldsmål (43). Der er ikke enighed om hvilken metode som egner sig bedst.

Jeg nævnte i metodeafsnittet at effect size i udgangspunktet siges at være et mål for størrelsen af en effekt af en intervention i den undersøgte population og at man ikke kan udlede information om måleredskabets iboende responsive egenskaber med denne metode. Imidlertid er SRM en udbredt og anerkendt metode til at vurdere responsivitet. For at imødekomme kritikken har jeg været forsigtig med ikke at foretage konklusioner uden for konteksten af patienter og intervention i denne specifikke undersøgelse.

Et andet kritikpunkt er at effect size er sårbar for floor og ceiling effekt. Floor og ceiling effekt kan opstå når en stor andel af populationen scorer i den lave eller høje ende af skalaen og kan have indflydelse på fundene som gøres i et responsivitetstudie ved at det ikke er muligt at opnå tilstrækkelig højere eller lavere score på en skala til at afspejle ændringer i et parameter over tid (13). Fænomenet kan opstå i relation til måden udfaldsmålet er konstrueret på når det kommer til formuleringer og skalaer. Der blev ikke identificeret floor effekt for RAID i dette studie, hvor vi forventede en reduktion i scoren, og dermed har dette element ikke haft indflydelse på beregningerne af responsivitet for RAID.

Graden af reliabilitet og validitet af et måleredskab kan påvirke resultatet ved at en stor variation i data, som giver udslag i en høj standarddeviation, vil medføre en lavere SRM, mens høj validitet vil føre til en mere korrekt responsivitet (13). I homogene

populationer eller ved lille variation i ændringsscorene, er det blevet påpeget, at det kan lede til en kunstig høj SRM-værdi.

Deltagerne i ARCTIC studiet var repræsentative for nysyge RA patienter i forhold til alder, kønsfordeling, og sygdomsaktivitet. Deltagere fra hele landet blev inkluderet i studiet, hvilket bidrager til variation. Populationen er repræsentativ for gruppen af patienter som diagnosticeres med RA tidligt, starter med intensiv medicinsk behandling tidligt og følges i tætte kontroller, i henhold til de seneste anbefalinger. Det betragtes som en styrke at denne undersøgelse har bidraget med analyser af responsiteten i en cohorte med kort symptomvarighed, lavere sygdomsbelastning og tidlig intervention og at RAID-scorens sensitivitet for ændringer dermed er valideret i forskellige cohorter med den samme statistiske analysemetode (30). Der blev fundet variation og spredning i data som tilsiger at SRM-værdien ikke var kunstig høj.

I et responsitetsstudie er det en forudsætning at patienterne antages at undergå en ændring i det parameter som undersøges. Denne forudsætning imødekommer ARCTIC studiets design. Det anses som en styrke at undersøgelsen har sammenlignet responsiteten af flere anerkendte udfaldsmål. Det antages desuden at være en fordel at dette studie anvendte samme metodiske tilgang som blev anvendt i valideringsstudiet i 2011, således at det var muligt at sammenligne udfaldene.

### **4.3 Implikationer for klinikken**

RAID var tiltænkt anvendelse i forskning på gruppeniveau inden for RA og fundene i dette studie mener jeg støtter brug af RAID til evaluering af ændringer i sygdomsbelastning over tid, men kan det tænkes som et værktøj i klinikken som supplement til kliniske undersøgelser og udfaldsmål? Kan det anvendes som mål for "patient-oplevet remission"?

Studier har vist at niveauet af RAID og andre PROMs indeholder et element af subjektiv sygdomsoplevelse, noget som ikke nødvendigvis viser den reelle sygdomsaktivitet, og dermed bør det ikke stå alene, men anvendes som supplement til konventionelle og kliniske mål for sygdomsaktivitet. Et nyere studie har vist at katastrofetænkning korrelerer med høje værdier i PROMs og ikke med ultralydfund og antal hævede led (60). Undersøgelsen belyste at en gruppe patienter som objektivt havde opnået

remission alligevel angav at opleve smerter, nedsat funktion, fatigue og lav mestringsfølelse. Dette er sygdomsaspekter som kan kræve andre tilgange end medicinsk intervention og det belyser at PROMs kan bidrage med vigtig information, både når resultatet adskiller sig fra og når det er i overensstemmelse med klinikerens vurdering. PROMs kan påvise behov for ikke-medicinske tiltag, behov for behandlingsbytte eller bekære at behandlingen har ønsket effekt (14). I et klinisk perspektiv kan RAID-scoren anses som et hensigtsmæssig værktøj i vurderingen af den enkelte patient, som facilitator af fælles beslutninger vedrørende behandling og en patientorienteret praksis, en betragtning som deles af Fautrel et. al. (61).

Forskerne bag udviklings og valideringsstudiene af RAID nævner muligheden for at RAID kunne erstatte PGA i klinisk forskning og i klinikken. PGA er inkluderet i flere EULAR og ACR anbefalede kompositte mål for sygdomsaktivitet (DAS28, DAS) (61). RAID bidrager med en responsiv profil med flere komponenter, som potentielt gør den mere informativ end PGA. I undersøgelsen af den relative evne til at opfange ændringer fremstod PGA (1.51) at være lidt mere responsiv end RAID scoren (1.41) efter 3 måneder, mens de viste omrent samme effektivitet i at opfange ændringer efter 6 måneder. Der er ingen standardformulering for PGA idet den enten efterspørger en global vurdering af helse eller den overordnede sygdomsaktivitet (61) og varierer i vurderingsperiode og i scoringssystem. Fautrel et al. påpeger at disse faktorer kan vanskeliggøre tolkningen af scoren og at scoren kan påvirkes af faktorer som ikke er relateret til RA, men til komorbiditeter, psykiske belastninger og sociale aspekter som uddannelsesslængde.

RAID er enkelt og hurtigt at besvare, gratis, og oversat til 12 sprog. Med sine 7 domæner bidrager RAID-scoren med mere information end enkeltdomæner som PGA og kan tænkes at udgøre et værdigt alternativ.

Det særlige ved RAID er den omfattende patientdeltagelse i valg af, rangering og vægtning af helsedimensionerne og det kulturelle og socioøkonomiske fokus, som må antages at styrke relevansen for patienterne og kvaliteten af måleinstrumentets psykometriske egenskaber.

RAID-scorens diskriminerende egenskaber mellem remission/ikke-remission er, i skrivende stund, netop undersøgt og publiceret og inddeling i sygdomsniveauer er

foreslået. Begge dele bidrager til fortolkningen af RAID-scoren på individuelt patientniveau. Imidlertid er der, som det tidligere er nævnt, behov for yderligere analyser af MCII i forskellige patientkohorter for at øge relevansen af RAID-scoren i en klinisk sammenhæng.

## 4.4 Konklusion

Denne undersøgelse har foretaget den, så vidt vides, første undersøgelse af responsiteten af RAID-scoren siden færdigstillingen af RAID i 2011.

Resultaterne viste at RAID-scoren var responsiv for ændringer jævnfør Cohens standard for vurdering af SRM. Sammenlignet med konventionelle mål for sygdomsaktivitet og andre PROMs indikerede fundene at RAID-scoren var mere sensitiv for ændringer end referencen ømme led (RAI), ESR, CRP, PROMIS physical function, Fatigue VAS og SF-36 MCS og PCS. I RE analyserne lå RAID-scoren på niveau med PGA og ledsmerte VAS, mens hævede led, PHGA og DAS viste højest relative effektivitet.

Når det kommer til de foreslæde cut-off-værdier for MCII viste resultaterne i dette studie at over 50% af patienterne opnåede en relativ MCII på 50% eller mere efter 3 måneder. Dette samsvarer godt med den forventede andel sammenlignet med andelen patienter som opnåede DAS-remission. Færre patienter opnåede den absolutte MCII på minimum 3 point. Yderligere test af MCII i forskellige kohorter er berettiget og anbefales af forskerne bag forslaget (24).

Andelen af patienter som opnåede en PASS på en RAID-score på 2 eller mindre i dette studie var efter 3 og 6 måneder 53% og 58%, som anses som svært godt og samsvarer med andelen af patienter i DAS-remission.

Fundene i denne undersøgelse støtter brug af RAID i klinisk forskning. Endvidere kan det tænkes at RAID-scoren kan have nytte som et klinisk værktøj på individuelt niveau. PROMs kan bidrage med patientperspektivet i vurdering af effekt af behandling og med at kortlægge behov for ikke-medicinske tiltag ved diskrepans mellem kliniske fund og patientens oplevelse af sygdomsbelastning.



# Litteraturliste

1. 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).
2. Scott DL, Lempp H. Outcomes associated with early rheumatoid arthritis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2006;6(5):495-508.
3. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(4):481-94.
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
5. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2205-19.
6. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Philadelphia: American College of Physicians*; 2007. p. 797-808.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
8. Aga A-B, Universitetet i Oslo Det medisinske f, Universitetet i Oslo Institutt for klinisk m. Disease management in early rheumatoid arthritis : development and implementation of novel treatment strategies. *Oslo: Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo*; 2016.
9. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma F, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.
10. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(6):729-40.

11. 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 Care & Research*. 2008;59(10):1371-7.
12. Patrick D, Guyatt GH, Acquadro C. Patient-reported outcomes. 2011 [cited January 15th 2018]. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. The Cochrane Collaboration. Version 5.1.0 (updated March 2011). [cited January 15th 2018]. Available from: Available from <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
13. de Vet HCW, Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL. *Measurement in Medicine : A Practical Guide*: Cambridge University Press; 2011.
14. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1).
15. Kalyoncu U, Dougados M, Daurès JP, Gossec L. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(2):183.
16. Meenan RF, Mason JH, Anderson JJ, Guccione AA, Kazis LE. AIMS2. The Content and Properties of a Revised and Expanded Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire. *Arthritis & Rheumatism*. 1992;35(1):1-10.
17. Carr A, Hewlett S, Hughes R, Mitchell H, Ryan S, Carr M, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(4):880.
18. Kilic L, Erden A, Bingham CO, Gossec L, Kalyoncu U. The Reporting of Patient-reported Outcomes in Studies of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of 250 Articles. *J Rheumatol* 2016. p. 1300-5.
19. Kirwan JR, Hewlett SE, Heiberg T, Hughes RA, Carr M, Hehir M, et al. Incorporating the patient perspective into outcome assessment in rheumatoid arthritis - progress at OMERACT 7. *Journal of rheumatology*. 2005;32(11):2250-6.
20. Boers M, Brooks P, Strand C, Tugwell PE. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *The Journal of rheumatology*. 1998;25 2:198-9.
21. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2010;19(4):539-49.

22. Kvien TK, Uhlig T. Quality of life in rheumatoid arthritis. Taylor & Francis; 2005. p. 333-41.
23. Gullick NJ, Scott DL. Clinical utility of the RAID (RA impact of disease) score: a new patient self-assessment tool shows promise as a simple measure of the overall impact of rheumatoid arthritis on a patient, but will it be able to gain the international acceptance required to become a clinical standard?(RHEUMATOID ARTHRITIS)(Report). *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(9):499.
24. Dougados M, Brault Y, Logeart I, van der Heijde D, Gossec L, Kvien T. Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported outcomes: the example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID). *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R129.
25. Kvien TK, Heiberg T, Hagen KB. Minimal clinically important improvement/difference (MCII/MCID) and patient acceptable symptom state (PASS): what do these concepts mean? *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66 Suppl 3:iii40.
26. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadelo S, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(11):1680-5.
27. Boers M. RAID: a valid tool to quantify the impact of rheumatoid arthritis. But what impact will it have on the core set for trials? (vol 70, pg 884, 2011). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7).
28. Heiberg T, Austad C, Kvien TK, Uhlig T. Performance of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score in relation to other patient-reported outcomes in a register of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):1080-2.
29. Salaffi F, Di Carlo M, Vojinovic J, Tincani A, Sulli A, Soldano S, et al. Validity of the rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) score and definition of cut-off points for disease activity states in a population-based European cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017.
30. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, Balanescu A, Boumpas DT, Carmona L, et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):935-42.

31. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *Bmj.* 2016;354:i4205.
32. Ware EJ. SF-36 Health Survey Update. *Spine.* 2000;25(24):3130-9.
33. Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 2007;21(5):827-40.
34. (NIH) HP-CARNIoH. PROMIS - Interpret Scores: Northwestern University; [Available from: <http://www.healthmeasures.net/score-and-interpret/interpret-scores/promis>.
35. Oude Voshaar MAH, ten Klooster PM, Glas CAW, Vonkeman HE, Taal E, Krishnan E, et al. Validity and measurement precision of the PROMIS physical function item bank and a content validity–driven 20-item short form in rheumatoid arthritis compared with traditional measures. *Rheumatology.* 2015;54(12):2221-9.
36. Woodforde JM, Merskey H. Some relationships between subjective measures of pain. *Journal of Psychosomatic Research.* 1972;16(3):173-8.
37. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP. *Arthritis Care & Research.* 2011;63(S11):S240-S52.
38. Hewlett S, Carr M, Ryan S, Kirwan J, Richards P, Carr A, et al. Outcomes generated by patients with rheumatoid arthritis: how important are they? *Musculoskeletal Care.* 2005;3(3):131-42.
39. Wolfe F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *The Journal of rheumatology.* 2004;31(10):1896.
40. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2009;35(4):745-57.
41. Fransen J, Visser K, Van Dongen H, Huizinga T, Van Riel PLCM, Van Der Heijde DM. Validity of the disease activity score in undifferentiated arthritis. *Arthritis Care & Research.* 2010;62(10):1392-8.

42. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis & Rheumatism*. 2003;49(S5):S214-S24.
43. Fitzpatrick R DC, Buxton M, Jones D. . Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials: a review.: *Health Technology Assessment*; 1998.
44. Carter R, Lubinsky J, Domholdt E. *Rehabilitation Research : Principles and Applications*. 4th ed. ed. London: Elsevier Health Sciences; 2013.
45. Berrie M, Eric van S. Statistical significant change versus relevant or important change in (quasi) experimental design: some conceptual and methodological problems in estimating magnitude of intervention-related change in health services research. *International Journal of Integrated Care*. 2002;2(4).
46. Terwee CB, Dekker FW, Wiersinga WM, Prummel MF, Bossuyt PM. On assessing responsiveness of health-related quality of life instruments: guidelines for instrument evaluation. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2003;12(4):349-62.
47. Beaton DE, Bombardier C, Katz JN, Wright JG. A taxonomy for responsiveness. *Journal of clinical epidemiology*. 2001;54(12):1204-17.
48. Katz NJ, Larson GM, Phillips BC, Fossey HA, Liang HM. Comparative Measurement Sensitivity of Short and Longer Health Status Instruments. *Medical Care*. 1992;30(10):917-25.
49. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. ed. Hillsdale, N. J: Laurence Erlbaum; 1988.
50. Cohen J. Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science*. 1992;1(3):98-101.
51. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Hammer HB, Boyesen P, Boonen A, van der Heijde D, et al. Monitoring anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(10):1572-9.
52. Wells G, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life

following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(2):260-5.

53. Aga A-B, Berner Hammer H, Christoffer Olsen I, Uhlig T, Kvien TK, van Der Heijde D, et al. Development of a feasible and responsive ultrasound inflammation score for rheumatoid arthritis through a data-driven approach. *RMD Open*. 2016;2(2).
54. Husted JA, Cook RJ, Farewell VT, Gladman DD. Methods for assessing responsiveness: a critical review and recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2000;53(5):459-68.
55. Liang MH, Larson MG, Cullen KE, Schwartz JA. Comparative measurement efficiency and sensitivity of five health status instruments for arthritis research. *Arthritis & Rheumatism*. 1985;28(5):542-7.
56. Tubach F, Ravaud P, Beaton D, Boers M, Bombardier C, Felson DT, et al. Minimal clinically important improvement and patient acceptable symptom state for subjective outcome measures in rheumatic disorders. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(5):1188.
57. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, De Angelis R, Gutierrez M. SAT0080 Patient Acceptable Symptom State (PASS) in Self-Report Questionnaires and Composite Clinical Disease Index for Assessing Rheumatoid Arthritis. Identification of Cut-Off Points for Routine Care. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(s2):677.
58. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *The Journal of rheumatology Supplement*. 2007;80:1.
59. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(7):1771-4.
60. Hammer HB, Uhlig T, Kvien TK, Lampa J. Pain catastrophizing is strongly associated with subjective outcomes, but not with inflammatory assessments in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis care & research*. 2017.
61. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, de la Torre I, Durand F, Barry J, et al. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2018.

# **Artikel**



# **Comparative analyses of responsiveness between the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score, other Patient-Reported Outcomes and disease activity measures: secondary analyses from the ARCTIC study**

Karen Holten<sup>1, 2</sup>, Joe Sexton<sup>1</sup>, Tore K. Kvien<sup>1, 2</sup>, Anna-Birgitte Aga<sup>\*1</sup> and Espen A. Haavardsholm<sup>\*1, 2</sup>

*\*Shared last authors*

**Affiliations:** <sup>1</sup>Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway,

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

Corresponding author: Karen Holten

Address: Dept. of Rheumatology

Diakonhjemmet Hospital

Box 23 Vinderen

N-0319 Oslo, Norway

E-mail: [karenholten@gmail.com](mailto:karenholten@gmail.com)

Phone: +47 45281617

Word count: 1470 (up to 1500 words)

## **ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the responsiveness of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score compared to other patient-reported outcome measures (PROMs), inflammatory markers and clinical disease activity measures in patients with early rheumatoid arthritis (RA).

**Methods:** DMARD-naïve RA patients with short disease duration were included in the treat-to-target ARCTIC trial and followed for 24 months. The responsiveness of the RAID score was evaluated using standardized response mean (SRM), and relative efficiency (RE) with respect to tender joints by Ritchie Articular Index (RAI). SRMs and REs were also calculated for other PROMs, inflammatory markers and clinical outcome measures. An SRM with value above 0.80 was considered high.

**Results:** 230 RA patients were included. The mean $\pm$ SD symptom duration was 7.09 $\pm$ 5.40 months and the baseline mean $\pm$ SD RAID score was 4.49 $\pm$ 2.14. At 3 month follow-up the mean $\pm$ SD change score for RAID was -2.25 $\pm$ 1.98 and the SRM (95% CI) - 1.13 (-1.33 to -0.96). The RAID score showed high responsiveness both at 3 and 6 months (SRM $\geq$ 0.80) and was more sensitive in detecting change than the reference, tender joints assessed by RAI.

**Conclusions:** The RAID score proved to be highly responsive to change in RA patients with short disease duration who followed a treat-to-target strategy.

**Word count:** 199

**KEYWORDS:** Rheumatoid Arthritis. RAID. Responsiveness.

## *INTRODUCTION*

Patient-reported outcome measures (PROMs) provide valuable information about the impact of disease from a patient perspective and are considered as important as conventional disease activity and clinical outcome measures. They support patient-centered care and shared decision-making between patient and rheumatologist regarding treatment, in alignment with EULAR recommendations (1-3).

Efforts have been put into development and validation of RA PROMs in order to achieve valid outcomes (4-9). A prior EULAR initiative developed a patient-derived composite response index for RA for use in clinical trials, called the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score (5). The RAID score includes the domains sleep disturbances, fatigue, coping and physical and emotional well being, in addition to pain and physical disability, which are traditionally assessed. Further validation of the responsiveness of the RAID score has been suggested (6).

The objective of this study was to assess the changes in the RAID score in patients with early RA within the first six months of intensive disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) treatment, and to evaluate the responsiveness of RAID after 3 and 6 months, compared to other PROMs and conventional disease activity measures.

## *METHODS*

### *Patients and study design*

This study used data from the ARCTIC trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01205854)(10). All patients fulfilled the ACR/EULAR classification criteria for RA, had a symptom duration less than 2 years, and were DMARD naïve. Patients were randomized 1:1 to a treat-to-target strategy with or without the use of ultrasound examination. All patients received treatment according to the same escalating DMARD treatment algorithm, in accordance with current EULAR treatment recommendations (2, 10). Results from the ARCTIC trial showed no significant differences in clinical and radiographic outcomes between the two groups and both treatment groups were merged in the current analyses.

### *Assessments*

Patients were assessed at 13 visits within 24 months. PROMs included the RAID score, the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 20 item Physical

Function short form (PROMIS PF-20, range 20-80), the 36-item Short Form Health Survey (SF-36, 0-100) with calculations of physical and mental component summaries (PCS and MCS), fatigue visual analogue scale (VAS, 0-100 mm) and joint pain VAS. Other assessments included swollen joint count (0-44), tender joint count (Ritchie Articular Index (RAI) with a graded (0-3) assessment of the tenderness of 26 joints (0-78)), erythrocyte sedimentation rate (ESR, mm/hour), C-reactive protein (CRP, mg/L) and patient and physician global assessment of disease activity VAS. Disease Activity Score (DAS, 0-10) was also assessed, a four variables composite score of 44-swollen joint count, RAI, ESR, and patient global assessment.

The RAID score assesses the impact of disease on seven domains. Each RAID domain is measured on a simple numeric rating scale from 0 (best) to 10 (worst) and is assigned a weight in the sum score. Pain is weighted 21%, functional disability 16%, fatigue 15% and sleep disturbance, physical and emotional wellbeing as well as coping all 12% (5, 6). An absolute and relative Minimal Clinically Important Improvement (MCII) of at least 3 points or more than 50% has been proposed, along with a Patient Acceptable Symptom State (PASS) of maximum 2 (11). Suggested cut-off values for disease activity levels are RAID  $\leq$  3 (remission), RAID >3 and  $\leq$ 4 (low disease activity), RAID >4 and  $\leq$ 6 (moderate disease activity), RAID >6 (high disease activity) (12).

#### Statistical analyses

To evaluate the responsiveness of the different outcome measures, standardized response mean (SRM) was calculated as the ratio between the mean change score and the standard deviation of the mean change score at 3 and 6 months. Bootstrapping techniques (5000 replications) were applied to calculate the 95 % confidence interval of the SRMs. The threshold values for effect size suggested by Jacob Cohen were used to interpret the magnitude of the SRM (13). The relative efficiencies (RE) with 95% standard error (SE) were calculated with respect to tender joints (RAI) at 3 months from baseline. RE equals the square of the ratio between the SRM of the outcome and the SRM of RAI. An RE > 1 suggests that a measure is more efficient in detecting change than the RAI.

Baseline data were examined for floor effect, which can occur when more than 15% of the patients achieve the lowest possible score.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 24 and R version 3.0.2.

## RESULTS

Baseline demographics, clinical characteristics and PROMs, including the seven RAID domains from the 230 included patients are presented in **table 1**. At baseline the mean  $\pm$ SD DAS and RAID scores were  $3.46 \pm 1.17$  and  $4.49 \pm 2.14$ , respectively, indicating a moderate disease activity in this cohort. No floor effect was identified.

The mean change scores and SRM values of the outcome measures after 3 and 6 months are shown in **table 2**. After 3 months there was a marked treatment response in all measures, and the same tendency was observed at 6 months. The  $-1.95 \pm 1.09$  points improvement in the DAS at 6 months led to a mean  $\pm$ SD DAS of  $1.52 \pm 0.89$ , which indicates an average change from moderate disease activity to remission (10, 14). The percentage of patients in DAS remission was 48 and 62 at 3 and 6 months follow-up.

The mean  $\pm$ SD change of the RAID score at 3 and 6 months was  $-2.25 \pm 1.98$  and  $-2.39 \pm 1.98$ , respectively, which led to mean  $\pm$ SD scores of  $2.28 \pm 1.84$  and  $2.08 \pm 1.78$  at 3 and 6 months, respectively, which reflects that the group in average achieved a level of remission according to the suggested cut-off values. At 3 and 6 months 34% and 40% of the patients had reached the suggested absolute MCII of 3 or more and 56% and 58% the relative MCII of 50% or more. 53% and 56% of the patients reported a RAID score of 2 or less at 3 and 6 months, which is the suggested PASS.

DAS, RAID, RAI, PROMIS PF-20, joint pain, SF-36 PCS, physician and patient global assessment and swollen joint count all showed high responsiveness to change (SRM  $\geq 0.80$ ). ESR and CRP showed moderate responsiveness to change (SRM  $> 0.5$ ) while fatigue VAS and SF-36 MCS showed low responsiveness (SRM  $< 0.5$ ) (**table 2**).

The RE in relation to tender joints (RAI) after 3 and 6 months are illustrated in **figure 1**. DAS, physician global assessment and swollen joint count showed the highest efficiencies in detecting change. After 6 months the RE of the RAID score increased slightly, which led to a slightly better performance than patient global assessment and joint pain VAS. The least efficient outcomes were ESR, CRP, fatigue VAS and SF-36 MCS.

**Table 1** Baseline characteristics. Values are means  $\pm$ SDs unless stated otherwise.

Characteristics	N=230
Women N (%)	141 (61)
Anti-CCP positive N (%)	189 (82.2)
Age	51.4 $\pm$ 13.7
Time since patient reported first swollen joint, months	7.09 $\pm$ 5.40
RAID total	4.49 $\pm$ 2.14
RAID pain	5.32 $\pm$ 2.40
RAID functional disability	4.76 $\pm$ 2.53
RAID fatigue	4.46 $\pm$ 2.77
RAID sleep disturbance	3.90 $\pm$ 3.08
RAID physical wellbeing	4.73 $\pm$ 2.40
RAID emotional wellbeing	3.91 $\pm$ 2.44
RAID coping	3.73 $\pm$ 2.35
Disease Activity Score (DAS)	3.46 $\pm$ 1.17
Erythrocyte sedimentation rate	24.5 $\pm$ 18.6
C-reactive protein, median (IQR)	7.00 (3.00, 18.0)
Swollen joints*	10.5 $\pm$ 7.51
Tender joints**	8.82 $\pm$ 7.34
Patient global assessment VAS	49.8 $\pm$ 24.4
Physician global assessment VAS	40.6 $\pm$ 20.6
PROMIS physical function	39.08.5 $\pm$ 8.68
Fatigue VAS	40.4 $\pm$ 28.7
Joint pain VAS	47.8 $\pm$ 24.1
SF-36 physical component summary (PCS)	36.3 $\pm$ 9.50
SF-36 mental component summary (MCS)	49.1 $\pm$ 10.6

CCP: cyclic citrullinated peptide. RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (0-10). Disease Activity Score (0-10), <1.6 (remission),  $\geq$ 1.6-2.4 (low disease activity), >2.4-3.7 (moderate disease activity), >3.7 (high disease activity). Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR: mm/hour, 1-140).

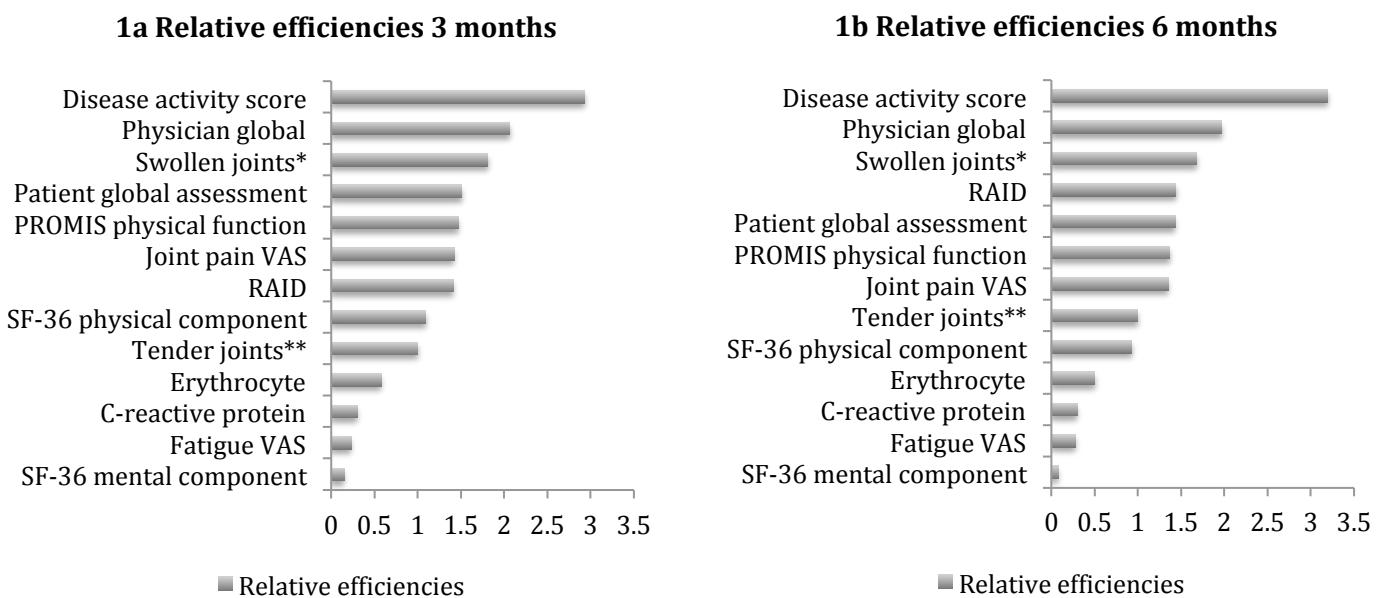
\*Assessment of 44 joints (0-44). \*\*Ritchie Articular Index (0-78). VAS: visual analogue scale (mm, 0-100). PROMIS: Patient Reported Outcome Information System (20-80). SF-36: 36-item Short Form Health Survey (0-100). SD: 95% Standard Deviation.

**Table 2** Mean change  $\pm$ SD and standardized response mean (SRM) with 95% confidence intervals for patients reported outcomes and conventional disease activity measures at 3 and 6 months

	3 months		6 months	
	Change mean $\pm$ SD	SRM (95% CI)	Change mean $\pm$ SD	SRM (95% CI)
RAID	-2.25 $\pm$ 1.98	-1.13 (-1.33 to -0.96)	-2.39 $\pm$ 1.98	-1.21 (-1.38 to -1.06)
Disease activity score	-1.71 $\pm$ 1.04	-1.63 (-1.89 to -1.42)	-1.95 $\pm$ 1.09	-1.80 (-2.04 to -1.60)
Erythrocyte sedimentation rate	-10.9 $\pm$ 15.0	-0.73 (-0.83 to -0.63)	-11.7 $\pm$ 16.5	-0.71 (-0.84 to -0.59)
C-reactive protein	-9.68 $\pm$ 18.4	-0.53 (-0.62 to -0.43)	-10.8 $\pm$ 19.5	-0.55 (-0.63 to -0.48)
Swollen joints*	-8.86 $\pm$ 6.89	-1.28 (-1.46 to -1.14)	-9.63 $\pm$ 7.41	-1.30 (-1.46 to -1.17)
Tender joints**	-5.75 $\pm$ 6.03	-0.95 (-1.12 to -0.80)	-6.33 $\pm$ 6.30	-1.01 (-1.15 to -0.88)
Patient global assessment VAS	-28.3 $\pm$ 24.2	-1.17 (-1.35 to -1.02)	-30.2 $\pm$ 25.2	-1.20 (-1.38 to -1.05)
Physician global assessment VAS	-26.2 $\pm$ 19.2	-1.37 (-1.54 to -1.22)	29.2 $\pm$ 20.7	-1.41 (-1.58 to -1.27)
PROMIS physical function	9.14 $\pm$ 7.91	1.16 (1.01 to 1.32)	9.98 $\pm$ 8.48	1.18 (1.02 to 1.36)
Fatigue VAS	-13.3 $\pm$ 29.3	-0.45 (-0.60 to -0.32)	-16.0 $\pm$ 29.8	-0.54 (-0.68 to -0.40)
Joint pain VAS	-27.7 $\pm$ 24.4	-1.14 (-1.31 to -0.98)	-29.5 $\pm$ 25.2	-1.17 (-1.35 to -1.02)
SF-36 Physical component summary (PCS)	8.99 $\pm$ 9.02	1.00 (0.84 to 1.18)	9.19 $\pm$ 9.47	0.97 (0.83 to 1.14)
SF-36 Mental component summary (MCS)	3.89 $\pm$ 10.6	0.37 (0.23 to 0.52)	3.02 $\pm$ 10.8	0.28 (0.15 to 0.43)

RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (0-10). DAS: Disease Activity Score (0-10). ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hour, 1-140). CRP: C-reactive protein (mg/L). \*Assessment of 44 joints (0-44). \*\*Ritchie Articular Index (0-78). VAS: visual analogue scale (mm, 0-100). PROMIS: Patient Reported Outcome Information System (20-80). SF-36: 36-item Short Form Health Survey (0-100). SD: Standard Deviation.

**Figure 1** Relative efficiencies to tender joints (Ritchie Articular Index) of the various outcomes reflecting disease activity after 3 months (a) and 6 months (b) follow-up (Tender joints (RAI) = reference with a relative efficiency of 1.00).



VAS: Visual Analogue Scale. RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease. PROMIS: Patient Reported Outcome Information System. SF-36: 36-item Short Form Health Survey. \*Assessment of 44 joints.

\*\*Ritchie Articular Index.

## DISCUSSION

This study provides the first assessment of the responsiveness of the EULAR initiated RAID score since the validation study in 2011. Our study of RA patients with short disease duration found the RAID score to be highly responsive to change and efficient in detecting change compared to several other PROMs.

At 3 and 6 months more than half of the patients reported a RAID score of 2 or less, which is the suggested PASS and also indicates remission as proposed by Salaffi et al. (12). In comparison, 48% and 62% of the ARCTIC population achieved DAS remission at 3 and 6 months follow-up.

More than half of the patients in the ARCTIC population achieved the suggested relative MCII of 50% or more after 3 months while a smaller proportion had an absolute improvement of 3 points or more. An absolute change of 3 points or more in an individual or a population with moderate disease activity level at baseline and short symptom duration, such as in the ARCTIC trial, might not be realistic to achieve.

The outcome with the highest relative sensitivity to change was DAS. Three of the DAS components, swollen joints, patient global assessment and joint pain, were highly responsive as single domains. The outcomes with the highest relative responsiveness all reflect physical aspects of the disease, whereas the RAID score includes emotional wellbeing and coping and still seems to show a relatively high efficiency in detecting change.

The data implies that the RAID score was more efficient in detecting change than the other multidimensional PROMs, PROMIS physical function and SF-36 PCS and MCS. Analyses suggest a relatively significant difference. Compared to these outcomes the RAID score separates itself in the sense that it incorporates the traditional health related domains as well as sleep, fatigue, well being and coping that RA patients perceive as important (15-17). Furthermore, the RAID score distinguishes itself as a disease specific outcome compared to the generic SF-36 and PROMIS physical function.

In conclusion, this intervention study provides support for the responsiveness of the RAID score. According to the EULAR/ACR recommendations for reporting results in clinical trials assessing changes is important (18). The RAID score is a highly responsive patient-reported composite index which, with the suggested cut-off values, MCII and PASS should be considered for intervention studies in patients with RA.

#### Acknowledgements

The authors wish to thank the patients for participating in this study and the ARCTIC investigators: Hallvard Fremstad, Tor Magne Madland, Åse Stavland Lexberg, Hilde Haukeland, Erik Rødevand, Christian Høili, Hilde Stray, Anne Lindter Noraas, Dag Magnar Soldal, Gunnstein Bakland.

#### Funding

The ARCTIC study has received grants from the Norwegian Research Council, the South-East Health Region in Norway, the Norwegian Rheumatism Association and investigator initiated research grants from AbbVie, Pfizer, MSD, Roche and UCB.

#### Competing interests

Karen Holten; None. Joe Sexton: None.

Tore Kvien has received consultancy honorariums from AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Celltrion, Epirus, Hospira, Merck-Serono, MSD, Orion Pharma, Pfizer, Roche, and UCB. Anna-Birgitte Aga has received consultancy honorariums UCB, AbbVie, Eli Lilly and Pfizer. Espen Haavardsholm has received research funding from Pfizer, UCB, Roche, MSD, and AbbVie for the submitted work, honorariums as a speaker from Pfizer, UCB, Roche, and AbbVie, and honorariums for development of educational material from Pfizer and has sat on advisory boards for Pfizer, Eli Lilly, Celgene.

## REFERENCES

1. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1).
2. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma F, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.
3. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, de la Torre I, Durand F, Barry J, et al. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2018.
4. Heiberg T, Austad C, Kvien TK, Uhlig T. Performance of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score in relation to other patient-reported outcomes in a register of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):1080-2.
5. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadelo S, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(11):1680-5.
6. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, Balanescu A, Boumpas DT, Carmona L, et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):935-42.
7. Wells G, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(2):260-5.
8. de Vet HCW, Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL. *Measurement in Medicine : A Practical Guide*: Cambridge University Press; 2011.
9. Fitzpatrick R DC, Buxton M, Jones D.. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials: a review.: *Health Technology Assessment*; 1998.
10. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *Bmj*. 2016;354:i4205.

11. Dougados M, Brault Y, Logeart I, van der Heijde D, Gossec L, Kvien T. Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported outcomes: the example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID). *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R129.
12. Salaffi F, Di Carlo M, Vojinovic J, Tincani A, Sulli A, Soldano S, et al. Validity of the rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) score and definition of cut-off points for disease activity states in a population-based European cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2017.
13. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. ed. Hillsdale, N. J: Laurence Erlbaum; 1988.
14. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAII). *Arthritis & Rheumatism.* 2003;49(S5):S214-S24.
15. Kirwan JR, Hewlett SE, Heiberg T, Hughes RA, Carr M, Hehir M, et al. Incorporating the patient perspective into outcome assessment in rheumatoid arthritis - progress at OMERACT 7. *Journal of rheumatology.* 2005;32(11):2250-6.
16. Ahlmén M, Nordenskiöld U, Archenholtz B, Thyberg I, Rönnqvist R, Lindén L, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. A multicentre focus group interview study of Swedish rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology.* 2005;44(1):105-10.
17. Carr A, Hewlett S, Hughes R, Mitchell H, Ryan S, Carr M, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. *The Journal of rheumatology.* 2003;30(4):880.
18. 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 Care & Research.* 2008;59(10):1371-7.





# **Appendiks**

Appendiks 1	Cover letter
Appendiks 2	Retningslinjer for concise report
Appendiks 3	Abstrakt submitteret til EULAR kongressen 2018
Appendiks 4	ACR/EULAR klassifikationskriterier for RA
Appendiks 5	Godkendelse til anvendelse af ARCTIC data
Appendiks 6	Behandlingsalgoritme i ARCTIC studiet
Appendiks 7	RAID
Appendiks 8	SF-36
Appendiks 9	PROMIS physical function
Appendiks 10	Ledsmerte VAS Fatigue VAS Patient global assessment VAS
Appendiks 11	Hævede led Ømme led (RAI) Physician global assessment VAS
Appendiks 12	REK godkendelse af ARCTIC studiet
Appendiks 13	Ændringsmelding til REK
Appendiks 14	ARCTIC samtykkeerklæring



To the Editor  
Annals of the Rheumatic Diseases

Dear Editor,

We ask you kindly to consider the enclosed manuscript entitled "**Comparative analyses of responsiveness between the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score, other patient reported outcomes and disease activity measures: secondary analyses from the ARCTIC study**" for publication as a concise report in the Annals of the Rheumatic Diseases.

The rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) score was developed in a EULAR initiative in close cooperation with RA patients in order to create a patient-reported index for clinical research which would include health related domains of importance to patients.

Some validation studies have been performed on the RAID score, but the ability to detect change has to our knowledge not been assessed. Responsiveness is a key psychometric property in patient-reported outcome measures when assessing treatment effect. The objective of this research was to examine the responsiveness of the RAID score.

Our results show that the RAID score is highly responsive to change. This study provides the first analyses of responsiveness since the development of RAID. Our findings support the use of RAID score in clinical trials.

This study has not been submitted to any journal. The results have not previously been published. However an abstract has been accepted to the EULAR 2018 congress for poster presentation.

We hope that this paper will be of interest to the readers of your journal and we look forward to hearing from you.

Yours sincerely,

Karen Holten  
RN, Msc student

Dept. of Rheumatology  
Diakonhjemmet Hospital  
Box 23 Vinderen  
N-0319 Oslo  
Norway  
[karenholten@gmail.com](mailto:karenholten@gmail.com)



## Annals of rheumatic diseases Guidelines for Authors

### Original research articles – concise reports

The format is identical to that of an Extended Report (see above) and should include an Abstract, Keywords, Introduction, Methods, Results and Discussion.

**Word count:** up to 1500 words.

**Abstract:** up to 200 words.

**Tables/illustrations:** Maximum 3 tables and/or figures.

References: up to 20.

### Original research articles – extended reports

These represent a substantial body of laboratory or clinical work. Extended reports should not exceed 3000 words; articles that exceed this word limit may be returned for revision before peer review. Additional data may be presented as [supplementary information](#), which will be published online only should the article be accepted (this can be in any format: text, tables, images, videos, etc.). Extended reports should be presented in the following sections:

**Abstract:** No more than 250 words, summarising the problem being considered, how the study was performed, the salient results and the principal conclusions under subheadings ‘Objectives’, ‘Methods’, ‘Results’, and ‘Conclusions’.

**Keywords:** No more than 5. These should be given beneath the Abstract and in the box provided in the online submission process.

**Introduction:** Brief description of the background that led to the study (current results and conclusions should not be included).

**Methods:** Details relevant to the conduct of the study. Wherever possible give numbers of subjects studied (not percentages alone). Statistical methods should be clearly explained at the end of this section.

**Results:** Work should be reported in SI units. Undue repetition in text and tables should be avoided. Comment on validity and significance of results is appropriate but broader discussion of their implication is restricted to the next section. Subheadings that aid clarity of presentation within this and the previous section are encouraged.

**Discussion:** The nature and findings of the study are placed in context of other relevant published data. Caveats to the study should be discussed. Avoid undue extrapolation from the study topic.

**Acknowledgments and affiliations:** Individuals with direct involvement in the study but not meeting the criteria for full authorship may be acknowledged. The source of financial support and industry affiliations of all those involved must be stated.

**References:** No formal limit, but usually below 50. Please see [References](#) for further style guidance.

**Tables and figures:** Maximum 6 tables and/or figures. Please see general guidance above and [Figures/illustrations](#) for further information

## Title page

This is excluded for the journal *BMJ Quality and Safety* which operates triple-blind peer review.

The title page must contain the following information:

- Title of the article.
- Full name, postal address, e-mail and telephone number of the corresponding author.
- Full name, department, institution, city and country of all co-authors.
- Word count, excluding title page, abstract, references, figures and tables.

## Keywords

Authors can usually opt to (or are required to) choose keywords relevant to the content of the manuscript during the submission process. This assists in the identification of the most suitable reviewers for the manuscript. The selected keywords should also be included in the abstract itself.

## Manuscript format

The manuscript must be submitted as a Word document ([BMJ Case Reports](#) and [Veterinary Record Case Reports](#) request that authors submit using a template which should also be in Word format). PDF is not accepted.

The manuscript should be presented in the following order:

- Title page.
- Abstract, or a summary for case reports (Note: references should not be included in abstracts or summaries).
- Main text separated under appropriate headings and subheadings using the following hierarchy: BOLD CAPS, bold lower case, Plain text, Italics.
- Tables should be in Word format and placed in the main text where the table is first cited. Tables should also be cited in numerical order.
- Acknowledgments, Competing Interests, Funding and all other required statements.
- References. All references should be cited in the main text in numerical order.

Figures must be uploaded as separate files (view further details under the Figures/illustrations section). All figures must be cited within the main text in numerical order and legends should be provided at the end of the manuscript.

Online Supplementary materials should be uploaded using the File Designation “Supplementary File” on the submission site and cited in the main text.

Please remove any hidden text headers or footers from your file before submission.

## **Style**

Acronyms and abbreviations should be used sparingly and fully explained when first used. Abbreviations and symbols must be standard. SI units should be used throughout, except for blood pressure values which should be reported in mm Hg.

Whenever possible, drugs should be given their approved generic name. Where a proprietary (brand) name is used, it should begin with a capital letter.

## **Figures/illustrations**

Images must be uploaded as separate files. All images must be cited within the main text in numerical order and legends must be provided (ideally at the end of the manuscript).

[Video: How to improve your graphs and tables](#)

## **Colour images and charges**

For certain journals, authors of unsolicited manuscripts that wish to publish colour figures in print will be charged a fee to cover the cost of printing. Refer to the specific journal's instructions for authors for more information.

Alternatively, authors are encouraged to supply colour illustrations for online publication and black and white versions for print publication. Colour publication online is offered at no charge, but the figure legend must not refer to the use of colours.

[Detailed guidance on figure preparation](#)

## **File types**

Figures should be submitted in TIFF or EPS format. JPEG files are acceptable in some cases. A minimum resolution of 300 dpi is required, except for line art which should be 1200 dpi. Histograms should be presented in a simple, two-dimensional format, with no background grid.

For figures consisting of multiple images/parts, please ensure these are submitted as a single composite file for processing. We are unable to accept figures that are submitted as multiple files.

During submission, ensure that the figure files are labelled with the correct File Designation of “Mono Image” for black and white figures and “Colour Image” for colour figures.

Figures are checked using automated quality control and if they are below the minimum standard you will be alerted and asked to resupply them.

Please ensure that any specific patient/hospital details are removed or blacked out (e.g. X-rays, MRI scans, etc). Figures that use a black bar to obscure a patient’s identity are NOT accepted.

## **Tables**

Tables should be in Word format and placed in the main text where the table is first cited. Tables must be cited in the main text in numerical order. Please note that tables embedded as Excel files within the manuscript are NOT accepted. Tables in Excel should be copied and pasted into the manuscript Word file.

Tables should be self-explanatory and the data they contain must not be duplicated in the text or figures. Any tables submitted that are longer/larger than 2 pages will be published as online only supplementary material.

## **References**

Authors are responsible for the accuracy of cited references and these should be checked before the manuscript is submitted.

### **Citing in the text**

References must be numbered sequentially as they appear in the text. References cited in figures or tables (or in their legends and footnotes) should appear at the end of the reference list to avoid re-numbering if tables and figures are moved around at peer review/proof stage. Reference numbers in the text should be inserted immediately after punctuation (with no word spacing)—for example,[6] not [6].

Where more than one reference is cited, these should be separated by a comma, for example,[1, 4, 39]. For sequences of consecutive numbers, give the first and last number of the sequence separated by a hyphen, for example,[22-25]. References provided in this format are translated during the production process to superscript type, and act as hyperlinks from the text to the quoted references in electronic forms of the article.

Please note that if references are not cited in order the manuscript may be returned for amendment before it is passed on to the Editor for review.

### **Preparing the reference list**

References must be numbered consecutively in the order in which they are mentioned in the text.

Only papers published or in press should be included in the reference list. Personal communications or unpublished data must be cited in parentheses in the text with the name(s) of the source(s) and the year. Authors should request permission from the source to cite unpublished data.

Journals from BMJ use a slightly modified version of Vancouver referencing style (see example below, or [download here](#)). Note that [The BMJ](#) uses a different style.

### [BMJ reference style](#)

List the names and initials of all authors if there are 3 or fewer; otherwise list the first 3 and add 'et al.' (The exception is the Journal of Medical Genetics, which lists all authors). Use one space only between words up to the year and then no spaces. The journal title should be in italic and abbreviated according to the style of Medline. If the journal is not listed in Medline then it should be written out in full.

[Check journal abbreviations using PubMed](#)

[Check citation information using PubMed](#)

### **Example references**

#### *Journal article*

13 Koziol-McLain J, Brand D, Morgan D, et al. Measuring injury risk factors: question reliability in a statewide sample. *Inj Prev* 2000;6:148–50.

#### *Chapter in book*

14 Nagin D. General deterrence: a review of the empirical evidence. In: Blumstein A, Cohen J, Nagin D, eds. Deterrence and Incapacitation: Estimating the Effects of Criminal Sanctions on Crime Rates. Washington, DC: National Academy of Sciences 1978:95–139.

#### *Book*

15 Howland J. Preventing Automobile Injury: New Findings From Evaluative Research. Dover, MA: Auburn House Publishing Company 1988:163–96.

#### *Abstract/supplement*

16 Roxburgh J, Cooke RA, Deverall P, et al. Haemodynamic function of the carbomedics bileaflet prosthesis [abstract]. *Br Heart J* 1995;73(Suppl 2):P37.

#### *Electronic citations*

Websites are referenced with their URL and access date, and as much other information as is available. Access date is important as websites can be updated and URLs change. The "date accessed" can be later than the acceptance date of the paper, and it can be just the month accessed.

### *Electronic journal articles*

Morse SS. Factors in the emergency of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1995 Jan-Mar;1(1). [www.cdc.gov/nciod/EID/vol1no1/morse.htm](http://www.cdc.gov/nciod/EID/vol1no1/morse.htm) (accessed 5 Jun 1998).

### *Electronic letters*

Bloggs J. Title of letter. *Journal name* Online [eLetter] Date of publication. url eg: Krishnamoorthy KM, Dash PK. Novel approach to transseptal puncture. *Heart* Online [eLetter] 18 September 2001. <http://heart.bmjjournals.com/cgi/eletters/86/5/e11#EL1>

### *Legal material*

Toxic substances Control Act: Hearing on S776 Before the Subcommittee of the Environment of the Senate Comm. on Commerce, 94th Congress 1st September (1975).

Washington v Glucksberg 521 US 702 (1997)

### *Law references*

The two main series of law reports, Weekly Law Reports (WLR) and All England Law Reports (All ER) have three volumes a year.

For example:

Robertson v Post Office [1974] 1 WLR 1176

Ashcroft v Mersey Regional Health Authority [1983] 2 All ER 245

R v Clarence [1868] 22 QBD 23

Wimpey Construction UK Ltd v Poole (1984) Times, 3 May

There are good historical precedents for the use of square and round brackets. Since 1891, round ones have referred to the date of the report, square ones to the date of publication of the report. Apart from not italicising the name of the case, we use the lawyers' style; be careful with punctuation. Here are some more examples:

Caparo Industries plc v Dickman and others [1990] 1 All ER 568-608.

R v Clarence [1888] 22 QBD 23.

Finlayson v HMAdv 1978 SLT (Notes) 60

Block v Martin (1951) 4 DLR 121

Official Journal of the European Communities: at the top of the page it gives the No, vol, and page and, at the other side of the header, the date.

The abbreviation for the title is given in parentheses under the title. Jiggle these elements around to get, eg:

Council Directive of 14 June 1989. Official Journal of the European Communities No L 1989 June 28:181/44-6. (89/831/EEC.

### *Digital Object Identifier (DOI)*

A DOI is a unique string created to identify a piece of intellectual property in an online environment and is particularly useful for articles that are published online before appearing in print (and therefore have not yet been assigned the traditional volume, issue and page number references). The DOI is a permanent identifier of all versions of an article, whether raw manuscript or edited proof, online or in print. Thus the DOI should ideally be included in the citation even if you want to cite a print version of an article.

### [Find a DOI](#)

#### *How to cite articles with a DOI before they have appeared in print*

1. Alwick K, Vronken M, de Mos T, et al. Cardiac risk factors: prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 5 February 2004.  
doi:10.1136/ard.2003.001234

#### *How to cite articles with a DOI once they have appeared in print*

1. Vole P, Smith H, Brown N, et al. Treatments for malaria: randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003;327:765–8 doi:10.1136/ard.2003.001234 [published Online First: 5 February 2002].

PLEASE NOTE: RESPONSIBILITY FOR THE ACCURACY AND COMPLETENESS OF REFERENCES RESTS ENTIRELY WITH THE AUTHOR.

### *Online only supplementary material*

Additional figures and tables, methodology, raw data, etc may be published online only as supplementary material. If your paper exceeds the word count you should consider if any parts of the article could be published online only. Please note that these files will not be copyedited or typeset and will be published as supplied, therefore PDF files are preferred.

All supplementary files should be uploaded using the File Designation “Supplementary File”. Please ensure that any supplementary files are cited within the main text of the article.

Some journals also encourage authors to submit translated versions of their abstracts in their local language, which are published online only alongside the English version. These should be uploaded using the File Designation “Abstract in local language”.



**Comparative analyses of responsiveness between the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score, other patient reported outcomes and disease activity measures: secondary analyses from the ARCTIC study**

**Authors:** Karen Holten<sup>1,2</sup>, Joe Sexton<sup>1</sup>, Tore K. Kvien<sup>1</sup>, Anna-Birgitte Aga<sup>\*1</sup> and Espen A. Haavardsholm<sup>\*1,2</sup> \*Shared last authors

<sup>1</sup>Diakonhjemmet Hospital, Department of Rheumatology, Oslo, Norway, <sup>2</sup>University of Oslo, Oslo, Norway

**Background:** The RAID score is a patient-derived patient reported outcome measure (PROM), developed by a EULAR task force, that assesses the impact of RA on seven important domains. Responsiveness of the RAID score was assessed in the preliminary validation (1), but more data are needed on the sensitivity to change, especially compared to other PROMs and other conventional outcome measures.

**Objective:** The objective of this study was to assess the changes in the RAID score in patients with early RA during the first six months of intensive DMARD treatment, and evaluate the responsiveness of RAID after 3 months, compared to other PROMs and conventional measures of disease activity.

**Methods:** Recently diagnosed RA patients were followed in the 24-month treat-to-target strategy ARCTIC trial (2). The responsiveness of the RAID score was evaluated by calculating the Standardized Response Mean (SRM) followed by the Relative Efficiency (RE) with respect to the Ritchie Articular Index. SRMs and RE were also calculated for other PROMs and clinical outcome measures.

**Results:** 230 RA patients were included. The mean symptom duration was  $7.09 \pm 5.40$  ( $\pm SD$ ) months, the baseline mean RAID score was  $4.49 \pm 2.14$ . At 3 months follow-up the mean change score for RAID was  $-2.25 \pm 1.98$  and the SRM was  $-1.13$  (-1.33 to -0.96) (Table 1). An SRM with absolute value above 0.80 is considered high.

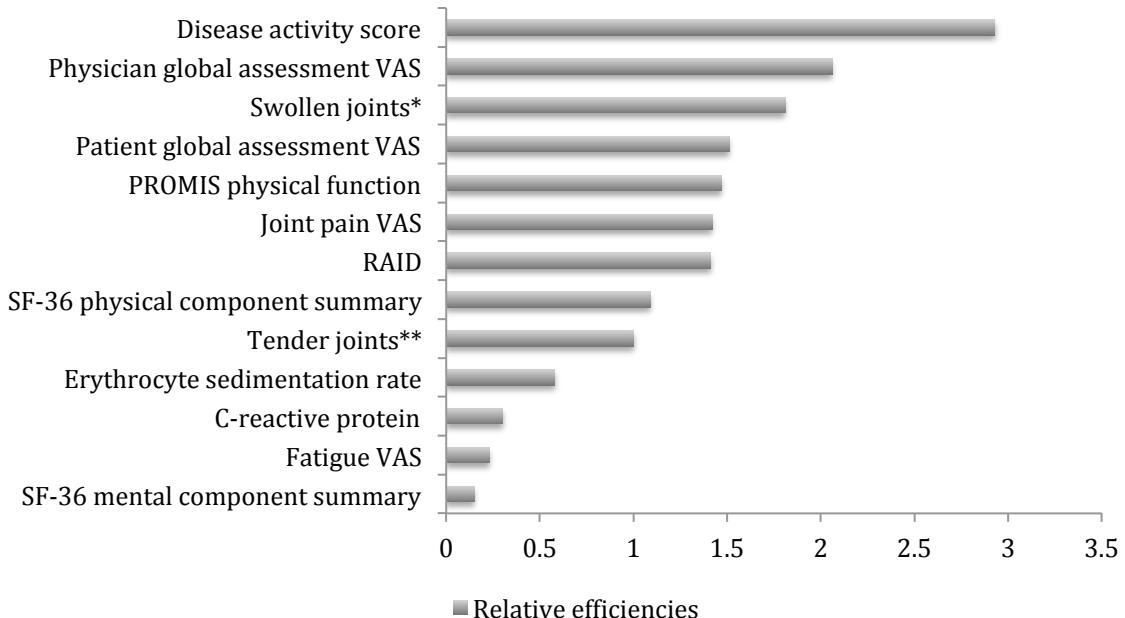
Table 1 Mean change  $\pm SD$  and standardized response mean (SRM) with 95% confidence intervals for patients reported outcomes and conventional disease activity measures at 3 and 6 months

	<b>3 months</b>		<b>6 months</b>	
	<b>Change, mean <math>\pm SD</math></b>	<b>SRM (95% CI)</b>	<b>Change, mean <math>\pm SD</math></b>	<b>SRM (95% CI)</b>
RAID	-2.25 $\pm$ 1.98	-1.13 (-1.33 to -0.96)	-2.39 $\pm$ 1.98	-1.21 (-1.38 to -1.06)
DAS	-1.71 $\pm$ 1.04	-1.63 (-1.89 to -1.42)	-1.95 $\pm$ 1.09	-1.80 (-2.04 to -1.60)
ESR	-10.9 $\pm$ 15.0	-0.73 (-0.83 to -0.63)	-11.7 $\pm$ 16.5	-0.71 (-0.84 to -0.59)
CRP	-9.68 $\pm$ 18.4	-0.53 (-0.62 to -0.43)	-10.8 $\pm$ 19.5	-0.55 (-0.63 to -0.48)
Swollen joint count	-8.86 $\pm$ 6.89	-1.28 (-1.46 to -1.14)	-9.63 $\pm$ 7.41	-1.30 (-1.46 to -1.17)
Ritchie Articular Index	-5.75 $\pm$ 6.03	-0.95 (-1.12 to -0.80)	-6.33 $\pm$ 6.30	-1.01 (-1.15 to -0.88)
Patient global assessment VAS	-28.3 $\pm$ 24.2	-1.17 (-1.35 to -1.02)	-30.2 $\pm$ 25.2	-1.20 (-1.38 to -1.05)
Physician global assessment VAS	-26.2 $\pm$ 19.2	-1.37 (-1.54 to -1.22)	29.2 $\pm$ 20.7	-1.41 (-1.58 to -1.27)
PROMIS physical function	9.14 $\pm$ 7.91	1.16 (1.01 to 1.32)	9.98 $\pm$ 8.48	1.18 (1.02 to 1.36)
Fatigue VAS	-13.3 $\pm$ 29.3	-0.45 (-0.60 to -0.32)	-16.0 $\pm$ 29.8	-0.54 (-0.68 to -0.40)
Joint pain VAS	-27.7 $\pm$ 24.4	-1.14 (-1.31 to -0.98)	-29.5 $\pm$ 25.2	-1.17 (-1.35 to -1.02)
SF-36 Physical component	8.99 $\pm$ 9.02	1.00 (0.84 to 1.18)	9.19 $\pm$ 9.47	0.97 (0.83 to 1.14)
SF-36 Mental component	3.89 $\pm$ 10.6	0.37 (0.23 to 0.52)	3.02 $\pm$ 10.8	0.28 (0.15 to 0.43)

The RAID score was more efficient in detecting change than the Ritchie Articular Index and also demonstrated relatively high efficiency in detecting change compared to other PROMs and clinical outcome measures.

Figure 1 Relative efficiency to tender joints (Ritchie Articular Index) of the various outcomes reflecting disease activity at 3 months follow-up (Ritchie Articular Index = reference with a relative efficiency of 1.00).

## Relative efficiencies



DAS: Disease Activity Score. VAS: Visual Analogue Scale. RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease. PROMIS: Patient Reported Outcome Information System. ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate. CRP: C-reactive protein. SF-36: 36-item Short Form Health Survey. \*Assessment of 44 joints. \*\*Ritchie Articular Index.

**Conclusions:** The RAID score proved to be highly responsive to change in this specific context of recently diagnosed RA patients who followed a treat-to-target strategy. The RAID score was efficient in detecting change compared to other PROMs and conventional disease activity measures.

### Disclosure of interest:

**Session:** Scientific program – outcome measures or Health Professionals in Rheumatology, HPR Measuring health (development and measurement properties of PROs, tests, devices)

### References:

1. Gossec et al. ARD, 2011.
2. Haavardsholm et al. BMJ, 2016.

## APPENDIKS 4

**Table 1** *The 2010 ACR/EULAR classification criteria for RA\* (3)*

JOINTS (0–5) †	
1 large joint	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (large joints not counted)	2
4–10 small joints (large joints not counted)	3
>10 joints (at least one small joint)	5
SEROLOGY (0–3)	
Negative RF <u>AND</u> negative ACPA	0
Low positive RF <u>OR</u> low positive ACPA	2
High positive RF <u>OR</u> high positive ACPA	3
SYMPTOM DURATION (0–1)	
<6 weeks	0
≥6 weeks	1
ACUTE PHASE REACTANTS (0–1)	
Normal CRP AND normal ESR	0
Abnormal CRP <u>OR</u> abnormal ESR	1

\* The criteria apply to patients with at least one joint with clinical synovitis not related to a specific aetiology. A patient must achieve a score of 6 or more points to be classified as rheumatoid arthritis.

† Joint involvement includes both tender and swollen joints, and MRI/ultrasound may be used to determine a more complete joint involvement (13).



## APPENDIKS 5

Oslo, 20.12.16

### Bekreftelse på tillatelse til bruk av data fra ARCTIC-studien til masteroppgave

Det bekreftes med dette at Karen Holten har tillatelse til å bruke data fra ARCTIC-studien (ClinicalTrials.gov nr. NCT01205854 /REK-nr. 2010/744) i sitt mastergradsarbeid i forbindelse med master i interdisiplinær helseforskning ved Avdeling for helsefag, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo. Utgangspunktet for arbeidet er data fra RAID-skjemaet (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease), og tilhørende forklaringsvariabler.

Med vennlig hilsen



Espen A. Haavardsholm, MD PhD

Nasjonal koordinerende utprøver i ARCTIC-studien



**Table 10** Treatment protocol in the ARCTIC trial

Visit (months)	Treatment if no response (if response continue treatment at present step, see table 11)
1 (0)	<b>A. Monotherapy* + Prednisolone:</b> 1. Methotrexate 15 mg/week, increase by 2.5 mg every 2 <sup>nd</sup> week to target dose 20 mg/week, i.e. week 1+2 15mg, week 3+4 17.5 mg, week 5–8 20 mg (optional reduced dosage starting scheme for patients at risk for side effects: week 1 10 mg, week 2 12.5mg, week 3 15 mg, week 4 17.5mg, week 5–8 20 mg) 2. Concomitant folic acid 5 mg/week (1mg 5/7 days or 5 mg x 1/week) 3. Prednisolone 15 mg week 1, 10 mg week 2, 7.5 mg week 3, 5 mg week 4+5, 2.5 mg week 6+7 4. Calcium supplement 1000mg x 1 (while on prednisolone)
2 (1)	<b>A. Monitor start-up regimen (no changes in medication allowed unless due to AE)*</b> Joint injections allowed as indicated according to treatment arm.
3 (2)	<b>A. Optimize monotherapy*</b> Increase Methotrexate to 25–30 mg/week <i>Or increase sulphasalazine/hydroxychloroquine/leflunomide dose</i>
4 (3)	<b>A. Monitor start-up regimen (no changes in medication allowed unless due to AE)*</b> Joint injections allowed as indicated according to treatment arm.
5 (4)	<b>B. Triple combination therapy (or other combination therapy if MTX not tolerated):†</b> 1. Add sulphasalazine, step up over 4 weeks to 500mg 2 x 2 and 2. Add hydroxychloroquine 200mg 1 x 2
6 (6)	<b>B. Optimize triple combination therapy:†</b> Add Prednisolone 7.5 mg 1 x 1
7 (8)	<b>C. DMARD‡ and 1<sup>st</sup> biologic:§</b> 1. Highest tolerable dose MTX* and 2. Add 1 <sup>st</sup> biologic ( <i>according to current Norwegian recommendations</i> ) <i>*Or sulphasalazine/hydroxychloroquine/leflunomide if MTX not tolerated</i>
8 (10)	<b>C. DMARD and 1<sup>st</sup> biologic:</b> Adjust dose/interval of 1 <sup>st</sup> biologic
9 (12)	<b>D. DMARD‡ and 2<sup>nd</sup> biologic:</b> Switch to 2 <sup>nd</sup> biologic ( <i>according to current Norwegian recommendations</i> )
10 (14)	<b>D. DMARD‡ and 2<sup>nd</sup> biologic:</b> Adjust dose/interval of 2 <sup>nd</sup> biologic
11 (16)	<b>E. DMARD‡ and 3<sup>rd</sup> biologic:</b> Switch to 3 <sup>rd</sup> biologic ( <i>according to current Norwegian recommendations</i> )
12 (20)	<b>E. Optimize DMARD and 3<sup>rd</sup> biologic plus prednisolone:</b> Adjust dose/interval of 3 <sup>rd</sup> biologic and/or add prednisolone 7.5mg
13 (24)	<b>F. Continue medication according to standard clinical care</b>

\* If MTX is not tolerated, switch to subcutaneous methotrexate), then continue according to scheme. In case of AE or not tolerated even in low dose subcutaneous, switch to sulphasalazine or hydroxychloroquine monotherapy (standard dosage) if low disease activity, or leflunomide 20 mg in case of moderate or high disease activity (loading dose 40mg x 1 for 3 days, then 20 mg per day).

† In patients with high disease activity and risk factors for progressive joint destruction (ACPA or RF-positive and either erosions on CR or baseline RAMRIS bone marrow oedema score >2) a rescue option is available which includes moving to the next step, i.e. introduce 1<sup>st</sup> biologic (treatment C at visit #5, without prescribing treatment B).

‡ In case of no tolerance for any synthetic DMARD, this can be omitted if the biologic DMARD chosen has indication for monotherapy (e.g. tocilizumab).

§ Requirement for adding biologic: There must be objective signs of ongoing inflammation, i.e. either elevated ESR/CRP (>UNL, and not due to other disease/infection) or SJC>1 (or PD score >1 in US arm).



RAID										
<b>Smerte</b> Sett ring rundt det tallet som best beskriver smerten du kjente pga din leddgikt i løpet av den siste uken:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ingen smerte					Ekstrem Smerte					
<b>Måling av fysisk funksjon</b> Sett ring rundt det tallet som best beskriver vanskeligheten du hadde med å gjøre daglige fysiske aktiviteter pga din leddgikt i løpet av den siste uken.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ingen vanskelighet					Ekstrem vanskelighet					
<b>Fatigue/utmattelse</b> Sett ring rundt det tallet som best beskriver hvor mye fatigue/utmattelse du kjente pga din leddgikt i løpet av den siste uken.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ingen fatigue					Totalt utmattet					
<b>Søvn</b> Sett ring rundt det tallet som best beskriver søvnvansker (hvile om natten) du følte pga din leddgikt i løpet av den siste uken.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ingen vanskere					Ekstremerne vanskere					
<b>Fysisk velvære</b> Tatt i betraktning din leddgikt generelt, hvordan ville du gradere nivået av fysisk velvære i løpet av den siste uken? Sett ring rundt det tallet som best beskriver nivået av fysisk velvære.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Veldig bra					Veldig dårlig					
<b>Foleisessmessig velvære</b> Tatt i betraktning din leddgikt generelt, hvordan vil du gradere nivået av foleisessmessig velvære i løpet av den siste uken. Sett ring rundt det tallet som best beskriver nivået av foleisessmessig velvære.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Veldig bra					Veldig dårlig					
<b>Mestring</b> Tatt i betraktning din leddgikt generelt, hvor bra mestret (taklet, styrte, kontrollerte) du din sykdom i løpet av den siste uken? Sett ring rundt det tallet som best beskriver din mestring.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Veldig bra					Veldig dårlig					



**SF-36 SPØRRESKJEMA OM HELSE**

**INSTRUKSJON:** Dette spørreskjemaet handler om hvordan du ser på din egen helse. Disse opplysningene vil hjelpe oss til å få vite hvordan du har det og hvordan du er i stand til å utføre dine daglige gjøremål.

Hvert spørsmål skal besvares ved å krysse av det alternativet som passer best for deg. Hvis du er usikker på hva du skal svare, vennligst svar så godt du kan.

(Kryss av ett alternativ)

- 1 Stort sett, vil du si helsen din er:  
 1  Utmerket  
 2  Meget god  
 3  God  
 4  Ganske god  
 5  Dårlig

(Kryss av ett alternativ)

- 2 Sammenlignet med for ett år siden, hvordan vil du si helsen din stort sett er nå?  
 1  Mye bedre nå enn for ett år siden  
 2  Litt bedre nå enn for ett år siden  
 3  Omrent den samme som for ett år siden  
 4  Litt dårligere nå enn for ett år siden  
 5  Mye dårligere nå enn for ett år siden

- 3 De neste spørsmålene handler om aktiviteter som du kanskje utfører i løpet av en vanlig dag. Er helsen din slik at den begrenser deg i utførelsen av disse aktivitetene nå? Hvis ja, hvor mye?

(Kryss av ett alternativ på hver linje)

Ja, begrenser meg mye	Ja, begrenser meg litt	Nei, begrenser meg ikke i det hele tatt
--------------------------	---------------------------	---

- a. Anstrengende aktiviteter som å løpe, løfte tunge gjenstander, delta i anstrengende idrett      1       2       3
- b. Moderate aktiviteter som å flytte et bord, støvsuge, gå tur eller drive med hagearbeid      1       2       3
- c. Løfte eller bære en handlekurv      1       2       3
- d. Gå opp trappen flere etasjer      1       2       3
- e. Gå opp trappen en etasje      1       2       3
- f. Bøye deg eller sitte på huk      1       2       3
- g. Gå mer enn to kilometer      1       2       3
- h. Gå noen hundre meter      1       2       3
- i. Gå hundre meter      1       2       3

	j. Vaske deg eller kle på deg	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	<b>4</b> I løpet av <u>de siste 4 ukene</u> , har du hatt noen av følgende problemer i ditt arbeid eller i andre av dine daglige gjøremål på grunn av din fysiske helse?	(Kryss av ett alternativ på hver linje)		
	a. Har du redusert tiden du har brukt på arbeidet ditt eller andre aktiviteter	JA <input type="checkbox"/>	NEI <input type="checkbox"/>	
	b. Har du utrettet mindre enn du hadde ønsket	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
	c. Har du vært hindret i visse typer arbeid eller andre aktiviteter	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
	d. Har du hatt vanskeligheter med å utføre arbeidet ditt eller andre aktiviteter (f.eks. fordi det krevde ekstra anstrengelser)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
	<b>5</b> I løpet av <u>de siste 4 ukene</u> , har du hatt noen av følgende problemer i ditt arbeid eller i andre av dine daglige gjøremål på grunn av følelesesmessige problemer (f.eks. fordi du har følt deg deprimert eller engstelig)?	(Kryss av ett alternativ på hver linje)		
	a. Har du redusert tiden du har brukt på arbeidet ditt eller andre aktiviteter	JA <input type="checkbox"/>	NEI <input type="checkbox"/>	
	b. Har du utrettet mindre enn du hadde ønsket	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
	c. Har ikke arbeidet eller utført andre aktiviteter like nøyne som vanlig	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
	<b>6</b> I løpet av <u>de siste 4 ukene</u> , i hvilken grad har din fysiske helse eller følelesesmessige problemer hatt innvirkning på din vanlige sosiale omgang med familie, venner, naboer eller foreninger?	(Kryss av ett alternativ)		
	1 <input type="checkbox"/> Ikke i det hele tatt			
	2 <input type="checkbox"/> Litt			
	3 <input type="checkbox"/> En del			
	4 <input type="checkbox"/> Mye			
	5 <input type="checkbox"/> Svært mye			
	<b>7</b> Hvor sterke kroppslike smerter har du hatt i løpet av <u>de siste 4 ukene</u> ?	(Kryss av ett alternativ)		
	1 <input type="checkbox"/> Ingen			
	2 <input type="checkbox"/> Meget svake			
	3 <input type="checkbox"/> Svake			
	4 <input type="checkbox"/> Moderate			
	5 <input type="checkbox"/> Sterke			
	6 <input type="checkbox"/> Meget sterke			
	<b>8</b> I løpet av <u>de siste 4 ukene</u> , hvor mye har smerter påvirket ditt vanlige arbeid (gjelder både arbeid utenfor hjemmet og husarbeid)?	(Kryss av ett alternativ)		
	1 <input type="checkbox"/> Ikke i det hele tatt			
	2 <input type="checkbox"/> Litt			
	3 <input type="checkbox"/> En del			
	4 <input type="checkbox"/> Mye			
	5 <input type="checkbox"/> Svært mye			

- 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"/>

(Kryss av ett alternativ)

- I løpet av de siste 4 ukene, hvor mye av tiden har din fysiske helse eller følelsesmessige problemer påvirket din sosiale omgang (som det å besøke venner, slektinger osv.)?

1  Hele tiden  
2  Nesten hele tiden  
3  En del av tiden  
4  Litt av tiden  
5  Ikke i det hele tatt

- 11** Hvor RIKTIG eller GAL er hver av de følgende påstander for deg?

Påstander om din helse	Helt riktig	Delvis riktig	Vet ikke	Delvis gal	Helt gal
a. Det virker som om jeg blir lettere syk enn andre	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
b. Jeg er like frisk som de fleste jeg kjenner	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
c. Jeg forventer at helsen min vil bli dårligere	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
d. Helsen min er utmerket	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>



<b>SPØRRESKJEMA OM FUNKSJON (HAQ-PROMIS)</b>					
<p>Her er vi interessert i å vite hvordan sykdommen din virker inn på din evne til å fungere i dagliglivet.  <b>VENNLIGST KRYSS AV DET SVARET SOM BEST BESKRIVER DIN TYPISKE TILSTAND SISTE UKE</b></p>					
	Uten noe besvær	Med litt besvær	Med noe besvær	Med mye besvær	Ikke i stand til det
<b>Er du i stand til å:</b>					
- gjøre husarbeid som støvsuging eller hagearbeid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- løpe en kort distanse, for eksempel for å nå en buss?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- komme deg inn og ut av en bil?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- åpne en tung dør?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tørke deg på ryggen med et håndkle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- skifte en lyspære over hodehøyde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- holde en tallerken full av mat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- forflytte deg fra en seng til en stol, og tilbake	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- kle på deg selv, innbefattet knytting av skolisser og knepping av knapper?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vaske og tørke kroppen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vaske håret?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- klemme ut av tannpasta av ny tube?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sitte på sengekanten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- komme deg på og av toalettet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Begrenser din helse deg i forhold til å:</b>	<b>Ikke i det hele tatt</b>	<b>Veldig lite</b>	<b>Noe</b>	<b>Ganske mye</b>	<b>Kan ikke gjøre</b>
- løfte eller bære dagligvarer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- utføre to timers fysisk arbeid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- delta i anstrengende aktiviteter, som løping, løfte tunge ting, delta i fysisk krevende sport?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- gå trappen opp en etasje?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- bøye deg, knele eller neie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- gå to kilometer eller mer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



<b>Hvordan vil du beskrive de leddsmertene du vanligvis har hatt den siste uken?</b> Sett strek på tvers av linjen.	
 ingen smerter	<u>uutholdelige smerter</u>
Totalvurdering score (fyller ut av lege/sykepleier): <input type="text"/>	
<b>Har du hatt problemer med følelse av tretthet den siste uken?</b> Sett strek på tvers av linjen.	
 Tretthet er ikke noe problem	<u>Tretthet er et stort problem</u>
Totalvurdering score (fyller ut av lege/sykepleier): <input type="text"/>	
<b>Spørsmål om sykdomsaktivitet</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? Sett strek på tvers av linjen.	
 Bra, ingen symptomer	<u>Svært dårlig</u>
Totalvurdering score (fyller ut av lege/sykepleier): <input type="text"/>	



Godkjent av: Espen A. Haavardsholm  
 Gyldig fra: 14.09.10 - 31.12.2014  
 Versjon 1.2



<b>LEDDSTATUS (kryss av hovne/ Ritchie graderes 0-3)</b>					
	<b>VENSTRE</b>		<b>FELLES</b>	<b>HØYRE</b>	
	Hovne	Ritchie(øm)	Ritchie(øm)	Hovne	Ritchie(øm)
Nakke					
Kjeveledd					
SC-ledd	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
AC-ledd	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
Skuldre	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
Albuer	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
Håndledd	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
MCP 1	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
MCP 2	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
MCP 3	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
MCP 4	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
MCP 5	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
IP 1	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
PIP 2	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
PIP 3	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
PIP 4	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
PIP 5	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
Hofte					
Knær	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
Talocruralledd	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
Subtalart					
Fotrot (tarsus)					
MTP 1	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
MTP 2	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
MTP 3	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
MTP 4	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
MTP 5	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
Dato for start av første leddhevelse:			Sum antall hovne ledd (0-44):       *		
(Dag / Måned/ År)			Sum score Ritchie (0-78):       *		
*NBI! Brukes til utregning av DAS score					
<b>Undersøkers totalvurdering av sykdomsaktivitet?</b> (Sett strek på tvers av linjen)					
 Lav			 Høy		
Totalvurdering score:					





**UNIVERSITETET I OSLO**  
**DET MEDISINSKE FAKULTET**

Lege Espen A. Haavardsholm  
Diakonhjemmet sykehus  
Postboks 23 Vindern  
0319 Oslo

**Regional komité for medisinsk og helsefaglig  
forskningssetikk Sør-Øst C (REK Sør-Øst C)**  
Postboks 1130 Blindern  
NO-0318 Oslo

Telefon: 22 84 46 67

**Dato: 15.04.2010**

**Deres ref.:**

**Vår ref.: 2010/744** (oppgis ved henvendelse)

E-post: post@helseforskning.etikkom.no

Nettadresse: <http://helseforskning.etikkom.no>

**ARCTIC**

Vi viser til søknad mottatt til frist 25.02.2010 om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden er blitt vurdert av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningssetikk i henhold til lov av 20. juni 2008 nr. 44, om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) kapittel 3, med tilhørende forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning av 1. juli 2009 nr 0955.

*Resultater fra tidligere studier indikerer at ultralyd kan gi viktig informasjon om den underliggende sykdomsprosessen, hvilket kan ha behandlingsmessige konsekvenser. I følge søker finnes det per i dag ingen studier som har undersøkt dette systematisk. Hensikten med denne studien er å undersøke hvilken behandlingsstrategi som gir best resultater ved tidlig leddgikt, og avklare betydningen av undersøkelse av ledd med ultralyd. Dette er en randomisert studie, hvor den ene gruppen gjennomgår klinisk undersøkelse og ultralyd, mens den andre kun baserer seg på klinisk undersøkelse. Medikamentell behandling er identisk i de to gruppene.*

Prosjektleder: Ph.D. Espen A. Haavardsholm  
Forskningsansvarlig: Diakonhjemmet sykehus

**Forskningsetisk vurdering**

Det legges i studien opp til at refusjon for konsultasjoner og bruk av legemidler dekkes gjennom folketrygden på vanlig måte, og at det for den enkelte vil være egenandeler opp til tak for frikort. Hovedregelen er at ingen skal måtte betale for å delta i medisinsk forskning, men det er i søknaden redegjort for at studien gjennomføres som en del av fastsatt behandlingsopplegg. Komiteen forutsetter imidlertid at refusjon via folketrygden er avklart med NAV.

**Forskningsbiobank**

Det søkes om å opprette en spesifikk forskningsbiobank med navnet *ARCTIC* i prosjektet.

Ansvarshavende for biobanken er Avdelingsoverlege Tore Kristian Kvien. Forskningsansvarlig er Diakonhjemmet Sykehus.

Biobanken skal være til 31.12.2026. Deretter skal materialet behandles i henhold til helseforskningslovens § 30.

Det kan bli aktuelt med utførel av materialet til utlandet. Deltakerne er gjort kjent med dette i informasjonsskrivet. Komiteen forutsetter at eventuell utførel av biologisk materiale og opplysninger skjer i henhold til helseforskningslovens §§ 29 og 37.

Det skal gjøres genetiske undersøkelser av det biologiske materialet. Søker anfører selv at resultater ikke skal tilbakeføres til den enkelte.

**Informasjonsskriv og samtykkeerklæring**

Under skrivets deloverskrift **overføring eller utlån av materiale/opplysninger til andre** anføres det at i slike tilfelle vil dataene være anonymisert, dvs. at koden som knytter dataene til navnet ditt er fjernet. I realiteten betyr dette at dataene er avidentifisert. Det bes om at dette rettes i informasjonsskrivet.

Videre bes det opplyst om at land utenfor EU/EØS kan ha en personvernlovgivning som er svakere enn innenfor EU/EØS, dersom utførel til slike områder er aktuelt.

I informasjonsskrivet spørres deltakerne om de kan kontaktes for senere oppfølgingsstudie. Det bes om at det settes inn en avkrysningsboks i samtykkeerklæringen for dette spørsmålet.

Ut fra dette setter komiteen følgende vilkår for prosjektet:

1. Informasjonsskriv og samtykkeerklæring revideres i tråd med det ovennevnte.

**Vedtak:**

Prosjektet godkjennes under forutsetning av at ovennevnte vilkår oppfylles.

Komiteen godkjener opprettelsen av forskningsbiobanken *ARCTIC*. Biobankregisteret blir underrettet ved kopi av dette brev.

I tillegg til vilkår som fremgår av dette vedtaket, er tillatelsen gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden og protokollen, og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Tillatelsen gjelder til 31.12.2026. Opplysingene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato. Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, jf. helseforskningsloven § 12, senest et halvt år etter prosjektlutt.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Forskningsprosjekts data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for *Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren*:  
[http://www.helsedirektoratet.no/samspill/informasjonssikkerhet/norm\\_for\\_informasjonssikkerhet\\_i\\_helsesektoren\\_232354](http://www.helsedirektoratet.no/samspill/informasjonssikkerhet/norm_for_informasjonssikkerhet_i_helsesektoren_232354)

Hvis forskningsbiobanken opphører, nedlegges eller overtas av andre, skal det søkes REK om tillatelse, jf. § 30.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jf. Forvaltningslovens § 28 flg. Eventuell klage sendes til REK Sør-Øst. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet.

Med vennlig hilsen

Arvid Heiberg (sign.)  
professor dr. med.  
leder

Tor Even Svanes  
seniorrådgiver

Kopi: Diakonhjemmet sykehus v/ adm.dir, Postboks 23 Vinderen, 0319 Oslo  
Biobankregisteret

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



**Prosjektendring Skjema for søknad om godkjenning av prosjektendringer i de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)**

**Dokument-id: 844420**

**Aiming for remission in rheumatoid arthritis: a randomized trial examining the benefit of ultrasonography in a clinical tight control regimen Short running title: Aiming for Remission in RA - the ARCTIC trial**

**1. Generelle opplysninger**

**a. Prosjektleder**

CRISTin Person ID 24668  
Navn: Espen André Haavardsholm  
Akademisk grad: Cand. med. / Ph.d.  
Klinisk kompetanse: Spesialist i revmatologi  
Stillings: Professor II / overlege  
Hovedarbeidsgiver Diakonhjemmet Sykehus AS  
Arbeidsadresse: Revmatologisk avdeling  
Postnummer 0319  
Sted Oslo  
Telefon 22451437  
E-post adresse e.a.haavardsholm@medisin.uio.no

**b. Prosjekt**

Hvilket prosjekt skal endres? Aiming for remission in rheumatoid arthritis: a randomized trial examining the benefit of ultrasonography in a clinical tight control regimen Short running title: Aiming for Remission in RA - the ARCTIC trial

Opprinnelig søknad ble behandlet av REK sør-øst

Prosjektnummer i REK 2010/744

Prosjektet er tidligere godkjent av Helsedirektoratet? Nei

Prosjektet er tidligere godkjent av Datatilsynet? Nei

Prosjektet er tidligere godkjent av Annen instans? Nei

Prosjektbeskrivelse

Ingen endring

Hvem er initiativtaker til prosjektet? Prosjektleder og/eller forskningsansvarlig institusjon (bidragsforskning)

Tidsramme for prosjektet

Prosjektstart dato 01.09.2010

Prosjektslutt dato 31.12.2026

### c. Ny Prosjektleder?

Skal prosjektet ha ny prosjektleder? Nei

### d. Forskningsansvarlig(e)

Eksisterende forskningsansvarlig(e):

Institusjon	Kontaktperson	Stilling	E-post adresse
Diakonhjemmet sykehus	Kåre B. Hagen	Leder Forskningsutvalget	k.b.hagen@medisin.uio.no
Forskningsansvarlig(e) som utgår			
Ny(e) forskningsansvarlig(e)			

### e. Prosjektmedarbeider(e)

Navn	Stilling	Institusjon	Akademisk grad	Prosjektrolle
Nina Beate Paulshus Sundlisæter	PhD-stipendiat	Diakonhjemmet sykehus	Lege	Prosjektmedarbeider
Maria Karolina Jonsson	PhD-stipendiat	Diakonhjemmet sykehus	Lege	Prosjektmedarbeider
Karen Holten	Mastergradsstudent	Diakonhjemmet sykehus	Sykepleier	Prosjektmedarbeider
Lena Bugge Nordberg	PhD-stipendiat	Diakonhjemmet sykehus	Lege	Prosjektmedarbeider
Siri Lillegraven	Post.doc.	Diakonhjemmet sykehus	Lege, MPH, PhD	Prosjektmedarbeider
Ulf Sundin	PhD-stipendiat	Diakonhjemmet sykehus	Lege	Prosjektmedarbeider
Joe Sexton	Statistiker	Diakonhjemmet sykehus	PhD	Prosjektmedarbeider

## 2. Endring(er)

### a. Endringen(e) innebærer

Ny(e) prosjektmedarbeider(e) som angitt

### b. Begrunnelse for endringen(e)

Praktisk, faglig og vitenskapelig begrunnelse for endringen(e)

I etterkant av møte mellom forskningsansvarlig ved Diakonhjemmet sykehus Kåre B. Hagen og Tore K. Kvien med representant fra REK er vi bedt om å sende inn endringsmelding med navn på prosjektmedarbeidere

tilknyttet prosjektet. Det er ellers ingen andre endringer i prosjektet.

### **3. Avveining av nytte og risiko ved prosjektendringene**

Hvorfor er det forsvarlig å gjennomføre endringene? Gi en begrunnet avveining av fordelene og ulempene ved prosjektendringene.

Det er viktig at de prosjektmedarbeidere som jobber med problemstillinger beskrevet i protokollen er oppført på korrekt måte.

### **4. Vedlegg**

Ingen vedlegg

### **5. Ansvarserklæring**

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført  
i henhold til gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer  
i samsvar med opplysninger gitt i denne søknaden  
i samsvar med eventuelle vilkår for godkjenning gitt av REK



ARCTIC – Hoveddel



## Forespørsel om deltagelse i forskningsprosjektet "ARCTIC"

### Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å vurdere to moderne behandlingsmetoder ved tidlig leddgikt (revmatoid artritt). Begge metoder har til hensikt å oppnå et på forhånd definert behandlingsmål. Dette behandlingsmålet er remisjon, som innebærer fravær av symptomer og tegn på aktiv sykdom.

Hensikten er å undersøke om bruk av informasjon fra undersøkelse med ultralyd gir et bedre behandlingsresultat over tid enn vanlig klinisk undersøkelse.

Studien gjennomføres på flere revmatologiske avdelinger i Norge. Diakonhjemmet Sykehus AS er ansvarlig for studien.

### Hvorfor du blir forespurt

Du får denne henvendelsen fordi du har leddgikt og legen din mener at du har behov for behandling med et sykdomsmodifiserende legemiddel.

### Frivillig deltagelse

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du velger å ikke delta, trenger du ikke å oppgi grunn. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side.

Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke, uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte forskningssykepleier xxx på tlf. xxxxx.

### Hva innebærer studien?

Alle pasienter som ønsker å delta i studien vil følge et fastsatt behandlingsopplegg basert på moderne behandlingsmetoder (se tabell 2 i vedlegg A for detaljer). Vi vil undersøke to forskjellige metoder for systematisk oppfølging av behandlingen. Den ene metoden benytter seg av informasjon fra klinisk undersøkelse og bruk av ultralyd (gruppe A), mens den andre baserer seg på klinisk undersøkelse alene (gruppe B). Det vil være tilfeldig hvilken del av prosjektet du blir inkludert i. Den medikamentelle behandlingen er identisk for de to behandlingsmetodene, men kriteriene for å skifte medikamentell behandling vil være forskjellig, og metoden som innebærer bruk av ultralyd vil medføre noe øket tidsbruk på hvert undersøkelsestidspunkt.

Det vil bli utført en standardisert klinisk undersøkelse på hvert oppfølgningsstidspunkt, inkludert leddundersøkelse. Du vil også bli bedt om å fylle ut spørreskjemaer vedrørende din helsetilstand, inkludert spørsmål om bakgrunnsvariabler som er av betydning ved leddgikt. Til sammen dreier dette seg om cirka 10 sider med spørreskjemaer. På enkelte undersøkelsestidspunkt vil det bli utført bildediagnostiske undersøkelser, inkludert røntgen av hender og føtter, bentethetsmåling og MR av dominant håndledd/hånd. Ved start og avslutning av prosjektet vil det bli utført ultralyd av begge grupper. I tillegg vil det på hvert undersøkelsestidspunkt bli utført en ultralydundersøkelse av pasienter i gruppe A. Det vil også bli tatt blod- og urinprøver, og på enkelte tidspunkter vil noe av dette bli nedfrosset for senere analyser med tanke på DNA-undersøkelser og potensielle biomarkører. DNA-undersøkelsene vil kun gjøres på gruppenivå, og du vil ikke få individuell tilbakemelding om resultatet av disse.

Godkjent av: Espen A. Haavardsholm  
 Gyldig fra: 24.09.2010  
 Gyldig til: 31.12.2014  
 Versjon: Del 3 Samtykke ver 1.5

Side 1 av 7

**Mulige fordeler og ulemper**

Dersom du velger å delta i studien vil du få en tettere oppfølging enn det som er rutine ved de fleste revmatologiske avdelinger i dag. Det vil også bli utført noe mer omfattende undersøkelser enn det som er vanlig. Det er ingen spesiell risiko ved disse undersøkelsene, med unntak av bruk av kontrastmidler (gadolinium) hos mennesker som har redusert nyrefunksjon, men selve undersøkelsene på sykehuset vil kunne ta noe lengre tid enn en vanlig rutineundersøkelse ville gjort. Mennesker som har moderat eller alvorlig nyresykdom eller nedsatt nyrefunksjon har økt risiko for å utvikle en alvorlig sykdom med bindevevsvannelse i nyre og hud (nephrogen systemisk fibrose) i forbindelse med bruk av gadolinium og skal derfor gjennomføre MR-undersøkelse uten bruk av dette kontrastmiddelet. I tillegg til nyresykdom ber vi vennligst om at du informerer legen/prosjektsykepleier om følgende helseproblemer på grunn av økt risiko for bivirkninger: astma, allergiske pusteproblemer og tidligere reaksjon på kontrastmidler.

**Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?**

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer/direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Opplysningene blir slettet 15 år etter at sluttrapport for studien er skrevet og senest i 2026.

Vi ønsker å ha muligheten for å kontakte deg igjen senere for oppfølgingsstudier og ber om din tillatelse til dette.

**Ytterligere informasjon om studien finnes i *Kapittel A – vidypende forklaring om hva studien innebærer*.**

**Ytterligere informasjon om biobank, personvern og dine rettigheter finnes i *Kapittel B – Personvern, Biobank, økonomi og forsikring*.**

**Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.**

## Kapittel A- utdypende forklaring om hva studien innebærer

### Kriterier for deltagelse

Følgende pasienter er aktuelle for studien:

Pasienter som har leddgikt i henhold til aksepterte kriterier, og behandelende lege mener at pasienten har behov for behandling med et sykdomsmodifiserende legemiddel. Legen din har oversikt over tilleggskriterier og eksklusjonskriterier, og vil gå gjennom dette med deg før du eventuelt blir inkludert i studien.

### Bakgrunn og hensikt

Noen resultater fra tidligere studier indikerer at ultralyd gir viktig informasjon om den underliggende sykdomsprosessen som kan ha behandlingsmessige konsekvenser, men det finnes per i dag ingen studier som har undersøkt dette systematisk. Tvert i mot ser det ut til at enkelte land hvor det er lite eller ingen bruk av ultralyd i ordinær klinisk praksis behandler leddgiktpasienter på en bedre eller minst like god måte som i land hvor det brukes mye ultralyd. Vi vet heller ikke om bruk av informasjonen fra ultralydundersøkelsen fører til øket bruk av medikamenter, med dertil høyere bivirkningsfrekvens. Vi vil også undersøke om det er kostnadseffektivt å nyttiggjøre seg bruk av informasjon fra systematisk ultralydundersøkelse ved tidlig leddgikt.

Denne studien tar utgangspunkt i prinsippet om at man ved igangsatt behandling skal sette et klart mål for hva man vil oppnå med behandlingen. Målet i denne studien er remisjon. Studien vil gi viktig informasjon om hvilken behandlingsstrategi som gir best resultater ved tidlig leddgikt, og særlig avklare betydning av undersøkelse av ledd med ultralyd. Studien vil også øke kunnskapen om sykdomsforløpet ved nyoppdaget leddbetennelse, noe som igjen er viktig for å gi et best mulig behandlingstilbud til pasientene.

### Oversikt over studiebesøk, aktuelle undersøkelser og forventet tidsbruk

Alle inkluderte pasienter vil bli undersøkt i forbindelse med oppstart av studien, og deretter hver måned i 4 måneder, så hver annen måned i et år, deretter hver 4. måned frem til 2 år etter inklusjon, det vil si totalt 13 ganger i løpet av 24 måneder (se tabell 1 neste side for oversikt).

Forventet tidsbruk avhenger av hva som gjøres på hvert enkelt studiebesøk. Som hovedregel må du regne med ca. 1 time til blodprøvetaking, utfylling av spørreskjemaer og undersøkelsene som utføres av sykepleier. Legeundersøkelsen tar fra 20 til 45 minutter, avhengig av hva som utføres av prosedyrer (ultralyd og injeksjoner). På enkelte visitter tilkommer tid til bildediagnostiske undersøkelser, som vil ta ca. 10-15 minutter for røntgenundersøkelser, ca. 30-40 minutter for MR-undersøkelse og ca. 20 minutter for bentethetsmåling. Det må i tillegg påregnes noe ventetid, men vi vil forsøke å koordinere alle undersøkelsene slik at ventetiden mellom hver undersøkelse blir minst mulig. Dessuten vil deltakerne i denne studien i så stor grad som mulig ha oppfølging av det samme team av sykepleiere og leger på alle studiebesøk.

På neste side er en oversikt over hva som skjer på de enkelte tidspunkter (tabell 1), samt en oversikt over behandlingsregimet (tabell 2).

**Tabell 1.** Oversikt over visitter.

Visitt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Måneder	0	1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	20	24
Leddundersøkelse av sykepleier	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Generell legeundersøkelse (inkludert injeksjoner ved behov og ultralydundersøkelse)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Standardiserte spørreskjema	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spørsmål om helsestatus, medisinbruk o.l.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blodprøver for å vurdere effekt/bivirkninger	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blodprøver til nedfrysning (biobank)	X	X	X	X		X			X		X		X
MR-undersøkelse av dominant håndledd	X			X		X			X		X		X
Bentetthetsundersøkelse	X			X					X				X
Røntgenundersøkelse av hender/håndledd	X			X		X			X		X		X
BioBank (DNA, serum, plasma, urine)	X	X	X	X		X			X		X		X

**Tabell 2.** Oversikt over behandlingsstrategien i studien

Nivå	Tid	Medikamentregime
1	4 måneder	Behandling med <b>methotrexate</b> , med innledningsvis prednisolonkur i nedtrappende doser. Doseøkning ved manglende respons.
2	4 måneder	Trippelbehandling med <b>methotrexate</b> , <b>plaquenil</b> og <b>salazopyrin</b> , eventuelt med tillegg av prednisolon ved manglende respons.
3	4 måneder	Behandling med kombinasjon av <b>metotrexate</b> og <b>biologisk legemiddel</b> (1. valg*), eventuelt med dosejustering ved manglende respons.
4	4 måneder	Behandling med kombinasjon av <b>metotrexate</b> og <b>biologisk legemiddel</b> (2. valg*), eventuelt med dosejustering ved manglende respons.
5	8 måneder	Behandling med kombinasjon av <b>metotrexate</b> og <b>biologisk legemiddel</b> (3. valg*), eventuelt med dosejustering og tillegg av prednisolon ved manglende respons.

Dersom du responderer på et medikamentregime fortsetter du med den aktuelle behandlingen. Ved manglende respons vil det først være en dosejustering, men om det heller ikke fører til respons vil man gå til neste nivå. Dersom en pasient har høy sykdomsaktivitet og risikofaktorer for alvorlig sykdomsforløp kan det være aktuelt å gå direkte fra nivå 1 til nivå 3. Det vil på alle tidspunkter også være aktuelt med ledjinjeksjoner i ledd med aktiv betennelse. Du vil få nærmere muntlig og skriftlig informasjon om det aktuelle medikamentregime i forbindelse med igangsetting av behandlingen.

\* i henhold til nasjonale anbefalinger fra LIS (dette er samme anbefalinger som i vanlig klinisk praksis).

Godkjent av: Espen A. Haavardsholm

Gyldig fra: 24.09.2010

Gyldig til: 31.12.2014

Versjon: Del 3 Samtykke ver 1.5

## Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

### Personvern

Opplysninger som registreres om deg er følgende: Opplysninger om alder, kjønn, høyde, vekt, utdanning, yrke, yrkesstatus, kjente risikofaktorer (for eksempel røyking), bruk av medisiner, eventuelle bivirkninger, komorbiditeter (andre sykdommer), resultater fra klinisk undersøkelse og spørreskjemaer om helseopplysninger, resultater fra bildediagnostiske undersøkelser og resultater fra blodprøver og urinprøver. Kliniske opplysninger vil på vanlig måte bli notert i din elektroniske sykehusjournal, men i tillegg vil også funn bli nedtegnet i spesielle undersøkelsesskjemaer, og informasjon herfra vil bli lagt inn i en datamaskin for senere forskningsmessig bearbeidelse. Relevant informasjon fra din pasientjournal ved sykehuset vil bli brukt i studien.

Representanter fra forskergruppen ved Diakonhjemmet Sykehus, klinisk monitor fra Oslo universitetssykehus, Statens legemiddelverk og kontrollmyndigheter i inn- og utland kan få utelevert studieopplysninger og gis innsyn i relevante deler av din journal. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i din journal. Alle som får innsyn har taushetsplikt.

Diakonhjemmet Sykehus AS ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

### Biobank

Blod- og urinprøvene som blir tatt vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Diakonhjemmet Sykehus. Hvis du sier ja til å delta i denne studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet inngår i biobanken. Avdelingssjef/professor Tore K. Kvien ved revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus er ansvarlig for biobanken. Biobanken planlegges å være til 31. desember 2026. Etter dette vil materialet bli destruert/slettet etter interne retningslinjer.

### Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til at prøver og avidentifiserte opplysninger uteleveres til Diakonhjemmet Sykehus AS, som er ansvarlig for studien.

Forskningsgruppen ved revmatologisk avdeling Diakonhjemmet Sykehus samarbeider forskningsmessig med andre forskningsgrupper i Norge og i utlandet. Derfor kan noen av de opplysninger som samles inn også brukes i slike nasjonale eller internasjonale forskningsprosjekt. I slike tilfelle vil dataene være avidentifisert. Land utenfor EU/EØS kan ha en personvernlovgivning som er svakere enn innenfor EU/EØS.

### Dine rettigheter

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, vil det ikke samles inn flere opplysninger eller mer materiale. Opplysninger som allerede er innsamlet fra deg vil ikke bli slettet.

### Økonomi

Den kliniske undersøkelsen er en del av den vanlige virksomheten ved avdelingene, og blodprøver, bildediagnostikk og kliniske undersøkelser som oppfattes som hensiktsmessige ved din sykdomstilstand vil vanligvis gjennomføres uavhengig av om du deltar i studien eller ikke. Det samme gjelder den medikamentelle behandlingen. Du vil derfor betale vanlige egenandeler, men du skal ikke betale for de eventuelle ekstra undersøkelser som ikke er en del av vanlig klinisk praksis og som gjennomføres i regi av

Godkjent av: Espen A. Haavardsholm  
 Gyldig fra: 24.09.2010  
 Gyldig til: 31.12.2014  
 Versjon: Del 3 Samtykke ver 1.5

Side 5 av 7

studien, dette vil særlig gjelde bildediagnostiske metoder på enkelte tidspunkt. Da studien medfører øket tidsbruk og sannsynligvis noe hyppigere kontroller sammenlignet med vanlig klinisk praksis, vil du for hver gang du møter til undersøkelse motta kroner 100,- som er ment å dekke ekstra utgifter til transport og parkering.

Refusjon for konsultasjoner og bruk av legemidler dekkes gjennom folketrygden på vanlig måte (for den enkelte vil det være egenandeler opp til tak for dette på vanlig måte, deretter frikort). Forskningsprosjektet og biobanken er finansiert gjennom forskningsmidler fra flere forskjellige kilder, og inkluderer midler fra myndigheter (for eksempel Forskningsrådet, Helse Sør-Øst), ideelle organisasjoner (for eksempel Norges Revmatikerforbund og stiftelsen Helse og Rehabilitering) og gjennom forskningsstøtte fra legemiddelinustrien til Diakonhjemmet Sykehus. Prosjektansvarlig og andre som arbeider med prosjektet har ingen form for økonomisk vinning knyttet til prosjektet. Den enkelte avdeling som deltar i denne multisenterstudien vil få en kompensasjon knyttet til den økte tidsbruka i studien sammenlignet med vanlig klinisk virksomhet, i størrelsesorden kr 500,- per visitt, for å dekke deler av lønnskostnadene til forskningssykepleier og forskningskoordinator i forbindelse med studien. Denne kompensasjonen utbetales fra en egen forskningskonto ved Diakonhjemmet Sykehus.

**Prosjektansvarlig/Mer informasjon**

Hvis du har spørsmål om studien/biobanken, kan du kontakte postdoktorstipendiat Espen A. Haavardsholm, tlf. 22451500.

**Forsikring**

Pasienter som deltar i studien er forsikret gjennom sykehusets ordinære forsikringsordninger/Norsk pasientskadeerstatning.

**Informasjon om utfallet av studien**

Utfallet av studien vil bli presentert i internasjonale fagtidsskrifter og på internasjonale kongresser. Alle deltakere vil når studien er publisert få tilsendt et sammendrag med informasjon om utfallet av studien. I tillegg vil en populærvitenskapelig fremstilling av resultatene bli presentert i nasjonale pasienttidsskrifter.

## Samtykke til deltagelse i studien

Jeg (pasientens navn med blokkbokstaver) \_\_\_\_\_  
er villig til å delta i denne studien.

Signatur \_\_\_\_\_  
(pasient)

Dato \_\_\_\_\_

Vi ønsker å ha muligheten for å kontakte deg igjen senere for oppfølgingsstudier og ber om din tillatelse til dette.

Kryss av her:       Ja, jeg kan kontaktes  
                         Nei, jeg vil ikke kontaktes

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

Signatur \_\_\_\_\_  
(signatur)

\_\_\_\_\_  
(rolle i studien)

Dato \_\_\_\_\_

