

Bachelorthesis

Spelen lichamelijke factoren een rol in
vier vermoeidheidspatronen bij
reumatoïde artritis?

Enschede

28 oktober 2010

Alisa van Zonneveld

Studentnummer: s0151718

1^e begeleider: dr. C. Bode

2^e begeleider: S. Nikolaus, MSc

Samenvatting

Inleiding. Veel patiënten met reumatoïde artritis klagen over vermoeidheid. Deze studie onderzoekt of lichamelijke factoren een rol spelen in vier eerder gevonden vermoeidheidspatronen.

Methode. Met behulp van de Q-sort zijn 30 van de patiënten van de reumatologie kliniek van het Medisch Spectrum Twente die regelmatig een consult hebben verdeeld over vier vermoeidheidspatronen. Om lichamelijke factoren te onderzoeken vulden de respondenten de HAQ-II, de DAS 28 en een VAS over pijn, drie VAS's over de ernst, het effect van en de coping met de vermoeidheid in. Ook zijn de hemoglobinewaarden opgenomen. Alle analyses zijn uitgevoerd met SPSS 16.0. Met Crosstabs werd onderzocht of de vier groepen significant verschillende scores op de afgenomen vragenlijsten. Vervolgens werd met de Spearman Correlatie gekeken of de scores op de afgenomen vragenlijsten samenhangen met de ernst, het effect van en de coping met de vermoeidheid. Ten slotte worden de scores op de drie VAS's van de vier groepen met elkaar vergeleken.

Resultaten. De gemiddelde hemoglobinewaarden van de vier groepen blijken significant van elkaar te verschillen. Ook is er een significante negatieve correlatie gevonden tussen pijn en coping met de vermoeidheid. De overige resultaten werden niet als significant herkend maar laten tendenties zien tussen de vier vermoeidheidspatronen. Op basis van de kleine steekproef is het niet mogelijk meer significante verschillen te vinden.

Conclusie. In dit onderzoek zijn er geen aanwijzingen gevonden voor verschillen in lichamelijke factoren tussen de vier gevonden vermoeidheidspatronen. Er is meer onderzoek nodig om de resultaten van dit onderzoek te kunnen generaliseren naar de gehele populatie RA-patiënten en naar factoren die mogelijk samenhangen met de ernst en de vorm van vermoeidheid bij reumapatiënten.

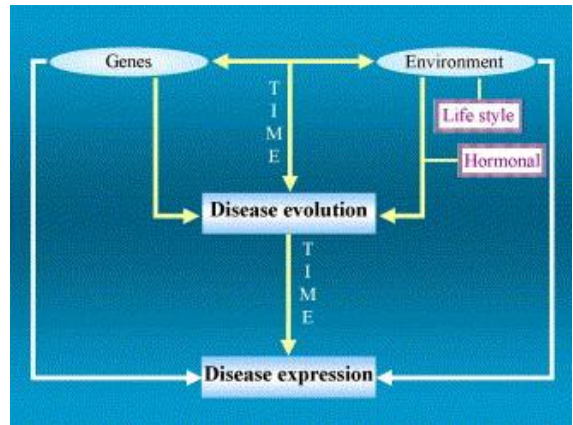
Inhoudsopgave

Inleiding	4
Methode	9
Patiënten, werving en design	9
Q-methodologie	9
De vier patronen van vermoeidheid	12
Visual Analogue Scale voor pijn en vermoeidheid	13
Health Assessment Questionnaire II	14
Disease Activity Scale 28	15
Hemoglobine	15
Data-analyse	16
Resultaten	16
Analyse van de lichamelijke factoren	17
Spearman correlatietabel	18
Analyse van de patronen en de VAS's	18
Discussie	19
Referenties	22

Inleiding

Reumatoïde Artritis (RA) is een auto-immuunziekte waarbij het afweersysteem (immuunsysteem) zich keert tegen het eigen lichaam ('reumatoideartritis.nl', z.d.). Het kraakbeen in de gewrichten wordt niet herkend als lichaamseigen en daardoor wordt het afgebroken door het afweersysteem. Het kraakbeen, dat een soepele beweging van twee botuiteinden mogelijk maakt en schokken opvangt, is bijna constant ontstoken. Bij een gewrichtsontsteking wordt het slijmvlieslaagje dikker, maakt het extra slijmvocht en vormt uitstulpingen. Dit proces leidt tot pijn, warmte en zwelling van het gewricht. Het kraakbeen en zelfs het bot kunnen in een later stadium van de ziekte beschadigd raken. Wetenschappers weten nog steeds niet wat RA veroorzaakt. Waarschijnlijk is het een combinatie van genetische aanleg, omgevingsfactoren en mogelijk een infectie ('reumatoideartritis.nl', z.d.). Wel is duidelijk dat RA-patiënten een verstoord immuunsysteem hebben en een te hoge concentratie ontstekingsstimulerende stofjes in hun bloed hebben (Bongartz, Sutton, Sweeting, Buchan, Matteson & Montori, 2006). Één van die stofjes is Tumor Necrose Factor alfa (TNF-alfa), een ontstekingsproteïne dat een hogere kans op het ontwikkelen van meer ontstekingen over het gehele lichaam veroorzaakt. Ongeveer 1% van de wereldbevolking leidt aan RA. De ziekte ontwikkelt zich meestal pas na het 40^{ste} levensjaar en de incidentie van RA is hoger bij vrouwen dan bij mannen (Alamanos & Drosos, 2005). De sekse ratio's variëren in de meeste studies tussen 2:1 tot ongeveer 3:1. Dit verschil suggereert dat reproductie en hormonale factoren een rol spelen bij het voorkomen van de ziekte. Echter, de uitkomsten van verschillende studies geven een tegenstrijdig beeld op dit punt. Op dit moment is het onduidelijk hoe het geslacht de aanwezigheid van RA beïnvloedt (Riise, Jacobsen & Gran, 2001; Gabriel, Crowson & O'Fallon, 1999; Aho, Kaipiainen-Seppänen, Heliovaara & Klaukka, 1998). Tweeling- en familiestudies geven een sterke aanwijzing dat het risico op RA onder familieleden van een

RA-patiënt wordt beïnvloed door gedeelde genetische factoren. Ook bij de ziekte-ernst en -uitkomsten lijken genen een rol te spelen (Weyand, Hicok, Conn & Goronzy, 1992). In het model van Alamanos en Drossos (2005) is te zien welke factoren waarschijnlijk een rol spelen in de ontwikkeling van RA (zie figuur 1). Er is geen genezing mogelijk van RA en elk lichaam



Figuur 1: Factoren die een rol spelen bij de ontwikkeling van RA (Drossos et al., 2005)

reageert anders op de aanwezige medicijnen. NSAID's (Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs), DMARD's (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs) of biologicals zoals adalimumab en infliximab bestrijden de symptomen door zich te binden aan de TNF-alpha receptoren en de werking ervan te blokkeren.

Uit verschillende studies blijkt dat veel RA-patiënten vermoeidheid (Engelse term: fatigue), na pijn, het meest verontrustende en storende symptoom van hun ziekte vinden (Tack, 1990; Wolfe, Hawley & Wilson, 1996; Repping, de Hullu & Barrera, 2003). Uit onderzoek blijkt dat 40 tot 93% van de RA-patiënten last heeft van vermoeidheid (Tack, 1990; Wolfe et al., 1996; Redburn, 1975). Er is geen internationaal geaccepteerde definitie van fatigue, maar het wordt veelal omschreven als 'an extreme and persistent tiredness, weakness or exhaustion – mental, physical or both' (Weyand et al., 1992 p.157). Door patiënten wordt de vermoeidheid beschreven als een dagelijkse lichamelijke klacht die varieert in duur en intensiteit. Het feit dat de vermoeidheid plotseling opkomt en de uitputtende natuur ervan frustriert patiënten en kan boosheid bij patiënten oproepen. Naar de impact van de vermoeidheid op het dagelijks leven bij RA is nog niet veel onderzoek gedaan. Vermoeidheid bij kanker patiënten is wel onderzocht. De impact en consequenties van de vermoeidheid op het dagelijks leven en vrijetijdsbesteding is enorm. Het kan leiden

tot een reductie van kwaliteit en kwantiteit van productiviteit op het werk en gaat gepaard met een toenemend verlies van bruikbare tijd. Het vermogen deel te nemen aan belangrijke persoonlijke en sociale activiteiten vermindert en de vermoeidheid heeft belangrijke gevolgen op het gebied van werk, keuzemogelijkheden bij medische behandelingen en het gebruik van gezondheidszorg (Cella, Davis, Breitbart & Curt 2001; Irvine, Vincent, Graydon, Bubela & Thompson, 1994; Nail & Winningham, 1995; Winningham, Nail & Burke, 1994; Curt, Breitbart & Cella, 2000; Vogelzang, Breitbart & Cella, 1997; Achbury, Findlay, Reynolds & McKerracher, 1998). Er wordt hier verwezen naar een aantal studies over vermoeidheid bij kanker, omdat er geen studies beschikbaar zijn over de impact van vermoeidheid bij RA. Hoewel kanker een hele andere ziekte is en de vermoeidheid die daar bij hoort vaak het gevolg is van de behandeling, lijkt de impact van de vermoeidheid vergelijkbaar. De impact op de kwaliteit van leven in RA is nog niet goed uitgezocht, maar verschillende studies suggereren dat de vermoeidheid meer impact heeft dan zorgverleners in eerste instantie dachten (Belza, 1995). Het feit dat de vermoeidheid geen belangrijke rol speelt in afspraken bij de reumatologen en doktoren, maakt dat patiënten het gevoel hebben dat ze er alleen voor staan. Repping-Wuts, Van Riel & Van Achterberg (2008) bestudeerden de kennis, attitude en management van vermoeidheid onder reumatologen. Zij vonden dat 95% van alle reumatologen er belang aan hechten met de patiënt over de vermoeidheid te communiceren. Echter, slechts 47% van de reumatologen besteedt regelmatig aandacht aan het onderwerp tijdens een consult. Eén van de uitkomsten van de studie was dat reumatologen de aan RA gerelateerde vermoeidheid onderschatten. 26% van de respondenten schat het percentage RA patiënten dat aan vermoeidheid lijdt onder de 40% terwijl gepubliceerde studies laten zien dat het percentage tussen 40% en 93% ligt. En slechts 65% van de respondenten denkt dat vermoeidheid, na pijn, het meest storende symptoom is. Het is belangrijk dat er verder onderzoek gedaan wordt bij RA-patiënten om

meer inzicht te krijgen in de oorzaken van het niveau en de vormen van de vermoeidheid. Patiënten hebben het idee dat ze er helemaal alleen voor staan, terwijl reumatologen weten dat dit een belangrijk speerpunt is om de kwaliteit van leven van RA-patiënten te verhogen. Het wordt door zowel de patiënt als de arts, na pijn, als het meest storende symptoom gezien (Wolfe, Hawley & Wilson, 1996; Hewlett, Cockshott & Byron, 2005; Minnock & Bresnihan, 2004; Hewlett, Carr & Ryan, 2005). Toch krijgt vermoeidheid weinig aandacht in de klinische zorg (Repping-Wuts, Uitterhoeve, van Riel & van Achterberg, 2008). Een reden daarvoor kan zijn dat niet bekend is of en op welke manier de vermoeidheid behandeld moet worden (Repping-Wuts, Franse, Achterberg, Bleijenberg & van Riel, 2007). Wel is bekend dat er meerdere voorspellende factoren voor de vermoeidheid bestaan, waarbij niet alleen lichamelijke, maar ook psychologische en sociale aspecten aan vermoeidheid gerelateerd zijn. Meerdere onderzoeken lieten zien dat er een samenhang bestaat tussen vermoeidheid en onder andere pijn (Wolfe et al., 1996; Belza, Henke, Yelin, Epstein & Gillis, 1993; Huyser, Parker, Thoreson, Smarr, Johnson & Hoffman, 1998; Riemsma, Rasker, Taal, Griep, Wouters & Wiegman, 1998). Het kan zo zijn dat pijn aan de gewrichten zo veel aandacht en energie vraagt dat de patiënt daardoor vermoeid raakt. Ook is er een relatie gevonden tussen vermoeidheid en lichamelijk beperkingen (Wolfe et al., 1996; Repping-Wuts et al., 2007; Belza et al., 1993; Nikolaus, Bode, Taal & van der Laar, 2010). Het moeilijk kunnen bewegen en de stijfheid en zwelling van de gewrichten zorgen ervoor dat het veel langer duurt om normale dagelijkse taken uit te voeren. Waarschijnlijk vergt het ook veel energie als je moet nadenken bij veel bewegingen en in moet schatten of je lichaam het wel aankan of niet. Routineklusjes die bij andere mensen als vanzelf gaan worden een groot obstakel in het leven van een reumapatiënt. Het kan zo zijn dat (een deel van) de vermoeidheid daardoor te verklaren is. Verder worden ook de algemene gezondheid en de ziekteactiviteit in verband gebracht met vermoeidheid (Repping-Wuts et al., 2007). Het lijkt

erop dat reumatologen en doktoren de vermoeidheid wijten aan een lichamelijke oorzaak. Als de ziekteactiviteit hoog is, wordt de vermoeidheid daaraan verweten. Uit verschillende onderzoeken blijkt echter dat de vermoeidheid niet altijd over gaat als de ziekteactiviteit weer laag is. Dit roept vragen op met betrekking tot de oorzaken van de vermoeidheid. In veel studies wordt alleen gekeken naar de ernst van de vermoeidheid. Het betreft dan eendimensionaal onderzoek. Andere factoren die mogelijk een rol spelen bij vermoeidheid worden dan niet onderzocht. Wanneer meerdere factoren worden onderzocht in het onderzoek is het mogelijk een breder beeld te krijgen van de vermoeidheid. In een kwalitatieve studie van Nikolaus et al. (2010) zijn met behulp van de Q-sort vier verschillende patronen van vermoeidheid gevonden. Er zijn vaker kwalitatieve studies naar vermoeidheid gedaan, zoals interviewstudies, maar daarin zijn geen patronen van vermoeidheid onderzocht. In deze studie wordt met de indeling van Nikolaus gewerkt en wordt er onderzocht of lichamelijke aspecten samenhangen met het optreden en de vorm van de vermoeidheid. Deze studie onderzoekt of er verschillen te vinden zijn in pijn (VAS), ziekteactiviteit (DAS-28), hemoglobinewaarden (HB), lichamelijke beperkingen (HAQ-II) en ziekteduur tussen de vier verschillende patronen van vermoeidheid. Het doel van dit onderzoek is meer inzicht te krijgen in de samenhangen tussen lichamelijke factoren en het niveau en patroon van de vermoeidheid. Verwacht wordt dat het hemoglobinegehalte lager is naarmate er een hogere ernst van de vermoeidheid wordt gerapporteerd. Ook wordt er verwacht dat patiënten een hogere ziekteactiviteit, meer pijn en meer moeite met lichamelijke activiteiten hebben wanneer de vermoeidheid ernstiger is. Ten slotte worden er verschillen in lichamelijke factoren verwacht tussen de vier vermoeidheidspatronen.

Methode

Patiënten, werving en design

In maart 2009 zijn van 30 RA-patiënten gegevens verzameld. Het onderzoek werd in samenwerking met de Patient Research Partners van het Reuma Centrum Twente uitgevoerd. De respondenten waren allemaal poliklinische patiënten van de reumatologie kliniek van het Medisch Spectrum Twente die regelmatig een consult hebben. De groep respondenten bestond uit 13 mannen en 17 vrouwen. De leeftijden varieerden van 38 tot 82 jaar met een gemiddelde van 60 (SD=12,15). De gemiddelde ziekteduur bedroeg 9.7 jaar (variërend tussen 2 en 26 jaar).

Q-methodologie

De Q-sort is ontwikkeld door Stephenson (1953) als een alternatieve techniek voor reeds bestaande schalen en tests in de psychologie. Deze methode wordt vaak gebruikt in Q-methodologie, een techniek voor factoranalyse en kan gebruikt worden in elke situatie waarin er sprake is van een subjectief onderwerp en het meten van attitude (Stephenson, 1953). Vooral dankzij het werk van Brown (1980) en McKeown & Thomas (1988), die de methode en procedure van de Q-sort verder ontwikkelden, wordt de Q-sort methode tegenwoordig gebruikt in een breed scala aan onderzoeksgebieden. Als eerste moesten de onderzoekers (Nikolaus, Bode, Taal & van der Laar) 40 tot 60 stellingen ontwikkelen die in de methode gebruikt gingen worden. De stellingen werden gebaseerd op items uit verschillende vragenlijsten en eerder uitgevoerde interviews. Er werden items uit verschillende fatigue-schalen gebruikt, waaronder de Multidimensional Assessment of Fatigue scale (MAF) (Tack, 1991; Belza, 1995), de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale (FACIT-F) (Cella & Webster, 1997; Yellen, Cella, Webster, Blendowski & Kaplan, 1997), de Profile of Mood States (POMS) (McNair, Lorr &

Droppelman, 1992) en de Short Form 36 (SF-36) (Ware & Sherbourne, 1992), die voor RA allen een redelijke validiteit hebben. Ook werden items gebruikt uit de Checklist Individual Strength (CIS) (Vercoulen, Swanink, Fennis, Galama, van der Meer & Bleijenberg, 1994; van Hoogmoed, Fransen, Bleijenberg & van Riel, 2008) en de Bristol RA Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFM-DQ) (Nicklin, Kirwan, Cramp, Urban & Hewlett, 2009), die op dit moment voor RA-patiënten gevalideerd worden. In totaal leverde dit 200 stellingen op. Dit aantal werd systematisch gereduceerd. Wanneer twee items overlap vertoonden, werd het item gekozen uit de interviews of het item met de meest duidelijke formulering. De overige items werden besproken en uiteindelijk bleven de items over die de meest relevante categorieën bevatten, gebaseerd op de resultaten uit de interviews en relevante wetenschappelijke literatuur. De 57 over gebleven stellingen behelzen in totaal 14 categorieën: negatieve emoties, consequenties, impact/betekenis, voordelen vinden, verschillende vormen van fatigue, ernst, duur, frequentie, cognitie/concentratie, energie, slaap, beschrijving, sociale steun en coping/management. De stellingen werden op kleine kaartjes afgedrukt en moesten worden gesorteerd op een groot vel papier met de Q-sort figuur er op (zie figuur 2).

De Q-methodologie werkt volgens een zogenaamd forced-choice methode; alle kaartjes moeten worden gebruikt en op elk vakje mag slechts 1 kaartje liggen. De gebruikte figuur bevat categorieën van 'helemaal niet op mij van toepassing' (-6) tot 'helemaal op mij van toepassing' (6). De meeste vakjes bevonden zich onder de neutrale pilaar, de minste onder de extremen 6 en -6. Uit een pilot van 2 patiënten bleek dat de methode als zeer duidelijk werd ervaren en men de stellingen relevant en uitgebreid vond. Voor het invullen van de Q-sort werden individuele afspraken met de patiënten gemaakt. 2 van hen vulden de Q-sort op de UT in, bij de rest van de respondenten werd de Q-sort ingevuld tijdens een huisbezoek.

Gedurende de afgelopen 7 dagen...

Helemaal niet van toepassing

Helemaal van toepassing

-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6

Figuur 2: Q-sort worksheet

Eerst werd de respondenten gevraagd 3 globale groepen te maken van de stellingen: mee oneens, neutraal, mee eens. Daarna konden de kaartjes op de figuur worden verdeeld. Eerst de groep stellingen waar de respondent zich niet in kon vinden, daarna de groep mee eens, en als laatste de neutrale groep. Als dit gedaan was, kon er nog geschoven worden met de kaartjes tot de respondent helemaal tevreden was. Vervolgens werden de nummers van de stellingen (die op de achterkant van de kaartjes waren geschreven) worden ingevuld op een klein scoreformulier.

Voor de analyse werden de stellingen gecorreleerd, waarbij een hoge correlatie betekende dat de participanten de stellingen op eenzelfde manier sorteerden. Een by-person factor analyse werd gebruikt om de Q-sort correlatie matrix te analyseren. Deze bevat factoren die groepen representeerden die een gedeelde opvatting hebben.

Idealiter is het aantal stellingen minimaal het dubbele van het aantal participanten. Omdat er 57 stellingen gebruikt worden, is 30 het absoluut maximale aantal participanten om de analyses op methodologisch correcte manier uit te voeren.

De 4 patronen van vermoeidheid (Nikolaus, 2010)

Met behulp van een factoranalyse is gezocht naar de meest ideale verdeling van de RA-patiënten in verschillende groepen. Uit de factoranalyse bleek dat de personen het beste in 4 groepen verdeeld konden worden. Deze verdeling is niet ideaal, maar op dit moment wel het meest geschikt. De vier gevonden patronen van vermoeidheid worden nu beschreven. Vervolgens worden de tests besproken die zijn afgenomen om de lichamelijke factoren te meten.

Groep A: weinig impact van de vermoeidheid (n=5)

Deze groep beschreven dagen zonder enige vermoeidheid en zijn alleen vermoeid als ze te veel doen. Verder vinden ze dat de vermoeidheid verdwijnt als ze rusten en hebben deze patiënten veel energie. Deze groep bestond uit de oudere patiënten met de minste dagelijkse rollen.

Groep B: Goede coping en slecht slapen (n=7)

Groep B rapporteerde verstoorde en niet verfrissende slaap. Er waren ook dagen waarin geen vermoeidheid werd ervaren. Als ze vermoeid zijn laten ze dit niet merken en ze voelen zich gehinderd door de vermoeidheid in het doen van lichamelijke activiteiten. In groep B zitten meer vrouwen dan mannen en vergeleken bij de andere groepen, hebben de patiënten een gemiddeld aantal dagelijkse rollen en slapen zij het kortst gedurende de nacht. Vier van de vijf patiënten gaf aan niet regelmatig te rusten overdag. Geen van hen heeft een aan vermoeidheid gerelateerde comorbiditeit. De patiënten in groep B vinden hun algemene gezondheid beter en de impact van de ziekte op hun leven lager dan de patiënten in andere groepen.

Groep C: Zoekend naar balans (n=6)

De patiënten in groep C zijn 's ochtends niet uitgerust, doen een middagdutje, zijn constant op zoek naar de juiste balans tussen activiteit en gaan gewoon door als ze moe zijn. Ze zijn alleen moe als ze te veel doen en vinden dat ze goed om kunnen gaan met de vermoeidheid. Groep C bestaat uit de jongste patiënten die allemaal samenwonen met een partner. De meeste patiënten in deze groep hebben betaald werk en de helft van hen heeft thuis wonende kinderen. Het aantal dagelijkse rollen is in deze groep het hoogst. Daarnaast sporten de meeste patiënten elke week.

Groep D: Zeer gefrustreerd (n=2)

Groep D is de kleinste groep met 2 patiënten. Zij vinden het moeilijk de vermoeidheid te accepteren en zijn erg gefrustreerd als ze activiteiten niet kunnen ondernemen vanwege de vermoeidheid. Zij hebben concentratieproblemen wanneer ze vermoeid zijn, zijn 's nachts vaak wakker en moeten alles plannen om rekening te houden met de vermoeidheid. Groep D heeft de meeste comorbiditeit. Ook scoort de groep hoog op angst en depressie en is de ziekteduur het laagst. Deze patiënten sporten niet regelmatig en hebben een lagere algemene gezondheid. Van alle groepen rapporteert deze groep de meeste uren slaap per nacht en regelmatig wordt er een middagdutje gedaan.

Visual Analogue Scale voor pijn en vermoeidheid

In deze studie werd gebruikt gemaakt van de Visual Analogue Scale (VAS) (Torrance, Feeny & Furlong, 2001) om pijn, de impact van en de coping met de vermoeidheid en de ernst van de vermoeidheid te meten. De VAS is een psychometrisch meetinstrument dat al lang wordt gebruikt om de gezondheidstoestand (de Boer, van Lanschot & Stalmeier, 2004), kwaliteit van leven (de Boer et al., 2004) en pijnbeleving te meten (Schwenk, Mall,

Neudecker & Muller, 2002; Kemler, Barendse & van Kleef, 2000; Andren-Sandberg, Viste, Horn, Hoem & Gislason, 1999). De test bestaat uit losse items waarbij de respondent zijn of haar kwaliteit van leven moet aangeven op een lijn of schaal op een bepaald onderdeel (Torrance et al., 2001). Aan beide uitersten van de lijn of schaal staan twee tegenovergestelde beweringen (ankers) waartussen een punt moet worden gekozen. De score wordt bij het gebruik van een lijn bepaald door de afstand tot de linkerkant van de schaal in millimeters op te meten. In deze studie werd gebruik gemaakt van 10 categorieën. Er werd gevraagd naar de ernst van de vermoeidheid (“Zet een streepje bij een getal om uw mate van vermoeidheid, gemiddeld genomen over de laatste 7 dagen, weer te geven”(ankers: geen vermoeidheid (1) - totaal uitgeput (10))), impact (“Zet een streepje bij een getal om het effect dat de vermoeidheid de laatste 7 dagen op uw leven heeft gehad weer te geven”(ankers: geen effect (1) – heel veel effect (10))), en coping (“Zet een streepje bij een getal om aan te geven hoe goed u de laatste 7 dagen met de vermoeidheid bent omgegaan” (ankers: helemaal niet goed (1) – zeer goed (10))) (Nikolaus et al., 2010). Deze VAS items zijn oorspronkelijk in Engeland opgesteld, en zijn vertaald naar het Nederlands volgens de aanbevolen vertaalprocedure voor cross-culturele aanpassing (Guillemin, Bombardier & Beaton, 1993). In dit onderzoek zijn drie VAS voor vermoeidheid opgenomen en een VAS om pijn te meten.

Health Assessment Questionnaire II

De Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II) (Fries, Spitz & Young, 1982) is een vragenlijst die is ontwikkeld om het fysiek functioneren van een persoon te meten. De HAQ-II is een verkorte versie van de HAQ-I. De HAQ-I, ontwikkeld door Fries et al. in 1980 (Fries et al., 1982; Fries, Spitz, Kraines & Holman, 1980), wordt veel gebruikt in clinical trials en observational outcome studies en is vertaald in de meeste westerse talen. Het is een

geschikte vragenlijst in onderzoek bij RA en osteoarthritis (OA). De vragenlijst bestaat uit 10 items die gaan over het functioneren in het dagelijks leven. Voorbeelden van vragen zijn: 'Kunt u op en van het toilet komen?' of 'Kunt u zware voorwerpen tillen?'. Er zijn dan vervolgens vier antwoordmogelijkheden met scores van 0 – 3 (respectievelijk: zonder enige moeite – met enige moeite – met veel moeite – onmogelijk uit te voeren). De totaalscore wordt berekend door de scores van alle items bij elkaar op te tellen en vervolgens te delen door 10. De uiteindelijke scores variëren dan van 0.0 tot 3.0. Hoe hoger de score wordt, hoe meer moeite de patiënt heeft met het uitvoeren van lichamelijke activiteiten.

DAS-28

De Disease Activity Scale 28 (DAS-28) (Prevoo, 't Hof, Kuper, van Leeuwen, van de Putte & van Riel, 1995; Fuchs & Pincus, 1994) bestaat uit items die de ziekteactiviteit meten. Het aantal gevoelige (TE28) en gezwollen (SW28) gewrichten wordt geteld, de bloedbezinking (ESR) wordt onderzocht en patiënten moeten hun algemene gezondheid (GH) aangeven op een 100-mm Visual Analogue Scale (VAS: 0 = best mogelijke algemene gezondheid, 100 = slechtst mogelijke algemene gezondheid) (Prevoo et al., 1995; Fuchs et al., 1994). De score op ziekteactiviteit wordt uitgerekend door de volgende formule te gebruiken: $DAS-28 = 0.56\sqrt{TE28} + 0.28\sqrt{SW28} + 0.7\ln(ESR) + 0.014(GH)$. De scores, variërend van 0 tot 10, indiceren de huidige activiteit in RA. Een score boven 5.1 betekent een hoge ziekteactiviteit; een score tussen 3.2 en 5.1 betekent een matige ziekteactiviteit en scores onder de 3.2 staan voor een lage ziekteactiviteit.

Hemoglobine

Als het gaat over hemoglobine (Hb) ("bloedarmoede.org", z.d.), dan heeft men het over de stof die zich in de rode bloedcellen bevindt. Er kunnen zich afwijkingen bevinden in de bouw

en functie van de rode bloedkleurstof in de rode bloedcellen. De waarde van de hemoglobine in het bloed wordt vastgesteld door bloed te prikken. De normale waarden voor mannen liggen tussen 8.5 en de 11.0 mmol/l en bij vrouwen gemiddeld tussen de 7.5 en de 10.0 mmol/l (“bloedarmoede.org”, z.d.). Als de hemoglobine waarde te laag is, wordt er gesproken van bloedarmoede. Als iemand bloedarmoede heeft, kan dit een aanwijzing zijn voor een ontsteking (“bloedarmoede.org”, z.d.).

Data-analyse

Alle analyses worden uitgevoerd met SPSS 16.0. Ten eerste wordt met Kolmogorov-Smirnov test van alle variabelen getoetst of deze normaal verdeeld zijn. Op basis daarvan zal een parametrische dan wel non-parametrische test worden uitgevoerd. Er zal met Kruskal-Wallis toets worden onderzocht of de vier groepen significant verschillende scores op pijn, de HAQ-II, de DAS 28 en hemoglobine waarden. Vervolgens zal er met een Spearman Correlatie gekeken worden hoe of de scores op de HAQ-II, de DAS 28, de pijnbeleving en hemoglobine level samenhangen met de mate, effect van en coping met de vermoeidheid. Ten slotte wordt de mediaan van elke VAS weergegeven voor de verschillende groepen en wordt een Kruskal-Wallis toets uitgevoerd om de significantie van de verschillen te meten.

Resultaten

Uit de Kolmogorov-Smirnov test blijkt dat slechts enkele variabelen normaal verdeeld zijn. Omdat niet alle variabelen normaal verdeeld zijn wordt er verder getoetst met non-parametrische tests. In Tabel 1 staan de uitkomsten van de Kruskal-Wallis toets en de mediaan van de verschillende groepen op de afgenomen tests. In de tabel is te zien dat alleen het hemoglobine level significant verschillend is tussen de vier patronen van vermoeidheid. Groep A had de laagste hemoglobinegehalten ten tijde van het onderzoek,

groep B en D de hoogste. Groep D scoort twee tot drie keer zo hoog op pijn en ook op de HAQ-II wordt in groep D hoger gescoord dan in andere groepen. Deze verschillen zijn echter niet significant. Ook bij de scores op de DAS 28 zijn tendenties te zien. Groep A scoort op de DAS 28 het hoger en groep B het lager dan de andere groepen. Ook deze verschillen zijn niet significant.

Tabel 1: Kruskal-Wallistoets van de vier vermoeidheidspatronen en lichamelijke factoren

	Groep A (N=5)	Groep B (N=7)	Groep C (N=6)	Groep D (N=2)	Sig. (2-tailed)
Pijn Mediaan	2.00	2.00	3.00	6.00	.100
HAQ-II Mediaan	0.90	0.90	0.70	1.10	.686
DAS 28 Mediaan	3.33	1.96	2.40	2.52	.204
Hb level Mediaan	7.70	9.30	8.50	9.20	.013*

* $p = <0.05$

In Tabel 2 zijn de correlaties te zien tussen de mate, het effect van en coping met vermoeidheid ten opzichte van de scores op de vragenlijsten, pijnbeleving en hemoglobine level. Aan de significantieniveaus is te zien dat alleen pijn en de gemiddelde coping met de vermoeidheid met elkaar correleren. Toch zijn er redelijke andere correlaties te zien tussen de VAS's en pijn. Ook de gemiddelde ernst van de vermoeidheid en de scores op de HAQ-II lijken redelijk sterk samen te hangen. Verder is te zien dat de correlaties negatief worden als er wordt gekeken naar de coping met de vermoeidheid.

Tabel 2: Spearman correlatie van de drie VAS vermoeidheid en de lichamelijke factoren

	Pijn	HAQ-II	DAS 28	Hb
Gemiddelde ernst van de vermoeidheid	.309	.376	-.074	.170
Significantie (2-tailed)	.185	.102	.772	.488
Gemiddeld effect van de vermoeidheid	.346	.351	.035	.045
Significantie (2-tailed)	.136	.129	.891	.856
Gemiddelde coping met de vermoeidheid	-.493	-.134	.075	.214
Significantie (2-tailed)	.027*	.572	.769	.380

* $p = <0.05$

In Tabel 3 staat weergegeven hoe de vier groepen scoren op de drie VAS vermoeidheid. Groep D scoort duidelijk hoger op gemiddelde ernst en effect van de vermoeidheid. De mediaan van de gemiddelde coping met de vermoeidheid is in de groepen A en B hetzelfde en de scores van groep C en D liggen dicht bij elkaar.

Tabel 3: Kruskal-Wallistoets van de drie VAS vermoeidheid en de vier patronen

	Groep A (n=5)	Groep B (n=7)	Groep C (n=6)	Groep D (n=2)	Sig. (2-tailed)
Gemiddelde ernst van de vermoeidheid Mediaan	3.00	3.00	4.50	7.00	.122
Gemiddeld effect van de vermoeidheid Mediaan	3.00	2.00	3.50	7.00	.127
Gemiddelde coping met de vermoeidheid Mediaan	8.00	8.00	6.50	6.00	.487

Discussie

Het doel van deze studie was meer inzicht te krijgen in de lichamelijke factoren die samenhangen met het niveau en patroon van de vermoeidheid. In dit onderzoek zijn geen aanwijzingen gevonden dat er lichamelijke verschillen zijn tussen de vier vermoeidheidspatronen. Uit het literatuuronderzoek in de inleiding wordt al duidelijk dat er veel onderzoek is gedaan naar de ernst van de vermoeidheid en de samenhang met lichamelijke factoren. Er is echter nog niet eerder naar verschillende patronen van vermoeidheid gekeken.

Er zal nu eerst besproken worden hoe de vier patronen van elkaar. Vervolgens worden de vier groepen met elkaar vergeleken en wordt gekeken of de resultaten in overeenstemming zijn met de huidige literatuur.

In Tabel 1 is te zien dat er in *groep A* relatief weinig pijn en lichamelijke beperkingen worden ervaren. De ziekteactiviteit in groep A is matig en het gemiddelde hemoglobinegehalte is significant lager dan in groep B en D, maar niet pathologisch verlaagd. Tabel 3 laat zien dat de ernst en het effect van de vermoeidheid in groep A laag zijn. Groep A bestaat uit de oudste patiënten. De hogere leeftijd lijkt echter niet in verband te staan met langere ziekteduur. Het lage effect van en goede coping met de vermoeidheid kan dus niet verklaard worden door langere ervaring met RA.

Ook *groep B* rapporteert net als groep A relatief weinig pijn en lichamelijke beperkingen. Groep B had de hoogste hemoglobinegehaltenes ten tijde van het onderzoek en de laagste ziekteactiviteit. Het hemoglobinegehalte wordt vaak in verband gebracht met de mate van ontsteking en de ziekteactiviteit. Deze resultaten lijken dit niet te bevestigen. De ernst en het effect van de vermoeidheid in groep B zijn redelijk laag en de coping met de vermoeidheid redelijk hoog. Groep B rapporteerde verstoorde en niet verfrissende slaap. De patiënten in groep B ervaren ook dagen zonder slaap en sporten wekelijks. Deze groep

heeft gemiddeld de langste ziekteduur. De goede coping in groep B zou verklaard kunnen worden door de langere ervaring met de ziekte en lage ernst van de vermoeidheid.

Groep C rapporteerde de minste lichamelijke beperkingen en redelijk weinig pijn. Vergeleken met de groepen A, B en D zijn de hemoglobinegehalten en ziekteactiviteit in groep B gemiddeld. De ernst en het effect van de vermoeidheid zijn in groep C hoger dan in de groepen A en B, maar lager dan in groep D. Groep C bestaat uit de jongste patiënten met de meeste dagelijkse rollen. Hoe ouder men wordt, hoe meer lichamenlijk beperkingen optreden. Dat groep C het beste fysiek functioneert is dus niet onverwachts. Deze patiënten zijn op zoek naar een goede balans tussen het vervullen van plichten en ontspannende activiteiten en rust. Uit een eerdere interviewstudie bleek dat de impact van de vermoeidheid het hoogst is bij jonge vrouwen met veel dagelijkse rollen (Nikolaus, Bode, Taal & van der Laar, 2010). De resultaten van dit onderzoek zijn in lijn met deze eerdere bevindingen.

Groep D rapporteerde de meeste pijn en de meeste lichamelijke beperkingen. De ziekteactiviteit in groep D was niet hoog genoeg om 'matig' te noemen en gemiddeld als deze wordt vergeleken met de andere groepen. De hemoglobinegehalte is redelijk hoog in groep D als wordt vergeleken met de andere groepen, maar niet pathologisch verhoogd. Groep D rapporteerde de meest ernstige vermoeidheid en ook het effect van de vermoeidheid was in deze groep het hoogst. Verder kan groep D het minst goed met de vermoeidheid omgaan. De hoge lichamenlijke en psychische stress is waarschijnlijk gerelateerd aan het feit dat deze groep de vermoeidheid slecht kan accepteren.

Tabel 2 laat zien dat patiënten beter met de vermoeidheid om kunnen gaan als deze minder ernstig is en minder effect heeft. Ook pijn speelt daarbij een rol. Wanneer een patiënt meer pijn heeft, kan hij/zij slechter met de vermoeidheid omgaan. De ernst en het effect van de vermoeidheid zijn ook groter naarmate een patiënt meer pijn heeft. Ook zijn er redelijke

positieve correlaties te zien tussen lichamelijke en de ernst en het effect van de vermoeidheid.

Ondanks de kleine steekproeven en het feit dat er weinig significante resultaten zijn gevonden, zijn de uitkomsten wel in overeenkomst met de verwachtingen. Patiënten kunnen significant slechter met de vermoeidheid omgaan naarmate ze meer pijn hebben. Ook de relatie tussen pijn en de ernst en het effect van de vermoeidheid is redelijk duidelijk. In eerder onderzoek is de relatie tussen lichamelijke beperkingen en de ernst van de vermoeidheid onderzocht (Belza et al., 1993; Wolfe et al., 1996; Mancuso et al., 2006; Repping-Wuts et al., 2007). De resultaten uit dit onderzoek lijken in lijn met deze eerdere bevindingen. Er is in dit onderzoek echter geen aanwijzing gevonden dat de vermoeidheid samenhangt met de ziekteactiviteit. Ook het hemoglobinegehalte lijkt niet gerelateerd te zijn aan de ernst van de vermoeidheid.

Er werd in deze studie niet alleen gekeken naar de ernst van de vermoeidheid, maar ook naar vier eerder gevonden patronen van vermoeidheid. Om deze patronen te ontdekken is de Q-methodologie gebruikt. Het nadeel van deze methode is dat het aantal respondenten dat kan worden gebruikt afhangt van het aantal stellingen dat wordt gebruikt. Er zijn 57 stellingen ontwikkeld en dat houdt in dat 30 respondenten het maximale aantal is. Er zijn vier patronen ontdekt op basis van 20 van de respondenten. De andere 10 respondenten pasten niet binnen één van de vier gevonden patronen, of konden in meerdere patronen geplaatst worden. Dit maakt de groepen erg klein (5, 7, 6 en 2 respectievelijk in groep A, B, C en D) en benadrukt de complexiteit van vermoeidheid in RA. Er zijn verschillen waar te nemen tussen de scores van de verschillende groepen, maar het is bijna niet mogelijk om significante verschillen te vinden vanwege de kleine N in elke groep.

Referenties

- Aho K., Kaipiainen-Seppanen O., Heliovaara M. & Klaukka T. (1998). Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland, *Semin. Arthritis Rheum.* 27, pp. 325–334.
- Alamanos Y. & Drosos A.A. (2005). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4(3):130–6.
- Andren-Sandberg A., Viste A., Horn A., Hoem D. & Gislason H. (1999) Pain management of pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl.): 265–268.
- Ashbury F.D., Findlay H., Reynolds B. & McKerracher K. (1998). A Canadian survey of cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Nov;16(5):298-306.
- Belza B.L., Henke C.J., Yelin E.H., Epstein W.V. & Gillis C.L. (1993). Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993;42:93–99.
- Belza B.L. (1995). Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995;22(4): 639-643.
- Bloedarmoede.org (z.d.), Verkregen op 10 augustus 2010 van <http://www.bloedarmoede.org/hemoglobine.php>
- Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., Buchan I., Matteson E.L. & Montori V. (2006). Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials *JAMA.* 2006;295(19):2275-2285.
- Brown S. (1980). *Political Subjectivity: Applications of Q Methodology in Political Science.* Yale University Press, Yale.
- Cella D. & Webster K. (1997). Linking outcomes management to quality-of-life measurement. *Oncology (Williston Park)* 1997;11(S11A):232-235.

- Cella D., Davis K., Breitbart W. & Curt G. (2001). Fatigue coalition. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001;19:3385–91.
- Curt G.A., Breitbart W. & Cella D. et al. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000;5:353–60.
- De Boer A.G.E.M., van Lanschot J.J.B. & Stalmeier P.F.M. et al. (2004). Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of Life Research* 2004;13:311–20.
- Fries J.F., Spitz P.W., Kraines R.G. & Holman H.R. (1980). Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137–45.
- Fries J.F., Spitz P.W. & Young D.Y. (1982). The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982;9:789–93.
- Fuchs H.A. & Pincus T. (1994). Reduced joint counts in controllable clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4); 470-475.
- Gabriel S.E., Crowson C.S. & O'Fallon W.M. (1999). The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955–1985, *Arthritis Rheum.* 42 (1999), pp. 415–420.
- Guillemin F., Bombardier C. & Beaton D. (1993). Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993;46(12):1417-1432.
- Hewlett S., Carr M. & Ryan S., et al. (2005). outcomes generated by patients with rheumatoid arthritis: how important are they? *Musculoskeletal Care* 2005;3(3): 131-142.

- Hewlett S., Cockshott Z. & Byron M. et al. (2005). Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis; overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum* 2005;53(5): 697-702.
- Huysen B.A., Parker J.C., Thoreson R., Smarr K.L., Johnson J.C. & Hoffman R. (1998). Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:2230–7.
- Irvine D., Vincent L., Graydon J.E., Bubela N. & Thompson L. (1994). The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs* 1994;17:367–78.
- Kemler M.A., Barendse G.A. & van Kleef M. et al. (2000). Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 618–624.
- Mancuso C.A., Rincon M., Sayles W., Paget S.A. (2006). Psychosocial variables and fatigue: a longitudinal study comparing individuals with rheumatoid arthritis and healthy controls. *J Rheumatol* 2006;33(8):1496-1502.
- McKeown B. & Thomas D. (1988). *Q-Methodology*. Sage, London.
- McNair D., Lorr M. & Droppelman L. (1992). *Profile of Mood States manual*. New York: Multi-health Systems Inc; 1992.
- Minnock P. & Bresnihan B. (2004). Pain outcome and fatigue levels reported by women with established rheumatoid arthritis. *Suppl:S471* ed. 2004.
- Nail L.M. & Winningham M.L. (1995). Fatigue and weakness in cancer patients: the symptoms experience. *Semin Oncol Nurs* 1995;11:272–8.

- Nicklin J.K., Kirwan J., Cramp F., Urban M. & Hewlett S. (2009). Development and initial validation of the Bristol RA Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFM-DQ). *Rheumatology* 2009;48(1),12.
- Nikolaus S., Bode C., Taal E. & van de Laar M.A.F.J. (2010). Four different patterns of fatigue in rheumatoid arthritis patients: results of a Q-sort study. *Rheumatology*.
- Nikolaus S., Bode C., Taal E. & van de Laar M.A.F.J. (2010). New insights into the experience of fatigue among patients with rheumatoid arthritis: a qualitative study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):895-897.
- Prevoo M.L., 't Hof M.A., Kuper H.H., van Leeuwen M.A., van de Putte L.B. & van Riel P.L. (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1): 44-48.
- Redburn F.S. (1975). Q factor analysis: Application to educational testing and program evaluation. *Educ psychol meas* 1975;35:767-778.
- Repping J.W.J., De Hullu M.C.M. & Barrera P. et al. (2003). *Priorities nursing research in Rheumatology*. 4 ed. 2003, 19-23.
- Repping-Wuts H., Fransen J., van Achterberg T., Bleijenberg G. & van Riel P. (2007). Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clinical Nurs* 2007; 16(11C):377-383.
- Repping-Wuts H., van Riel P. & van Achterberg T. (2008). Rheumatologists' knowledge, attitude and current management of fatigue in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clinical Rheumatology*, 2008;27(12):1549-1555.
- Repping-Wuts H., Uitterhoeve R., van Riel P. & van Achterberg T. (2008). Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): A qualitative study. *Int J Nurs Stud* 45:995–1002

Reumatoïdeartritis.nl (z.d.). Verkregen op 10 augustus 2010, van <http://www.reumatoïdeartritis.nl/5/Wat-veroorzaakt-RA.html>.

Riemsma R.P., Rasker J.J., Taal E., Griep E.N., Wouters J.M.G.W. & Wiegman O. (1998). Fatigue in rheumatoid arthritis: the role of self-efficacy and problematic social support. *Br J Rheumatol* 1998;37:1042–6.

Riise T., Jacobsen B.K. & Gran J.T. (2001). Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway, *J. Rheumatol.* 27, pp. 1386–1389.

Schwenk W., Mall J.W., Neudecker J. & Muller J.M. (2002). One visual analogue pain score is sufficient after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2002; 89: 114–115.

Stephenson W. (1953). *The study of behavior: Q technique and its Methodology*. Chicago; University of Chicago Press.

Tack B.B. (1990). Fatigue in rheumatoid arthritis. Conditions, strategies, and consequences. *Arthritis Care Res* 1990;3(2): 65-70.

Tack B.B. (1991). Dimensions and correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis [dissertation]. San Francisco: University of California; 1991.

Torrance G.W., Feeny D. & Furlong W. (2001). Visual analog scales: do they have a role in the measurement of preferences for health states? *Med Decis Making*. 2001;21:329-334.

Van Hoogmoed D., Fransen J., Bleijenberg G. & van Riel P.L.C.M. (2008). How to assess fatigue in rheumatoid arthritis: validity and reliability of the checklist individual strength. *Arthritis Rheum* 2008;58(9),868.

Vercoulen J.H.H.M., Swanink C.M.A., Fennis J.F.M., Galama J.M.D., van der Meer J.W.M. & Bleijenberg G. (1994). Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1994;38(5):383-392.

- Vogelzang N.J., Breitbart W. & Cella D. et al. (1997). Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 1997;34(3 Suppl. 2):4–12.
- Ware J.E., Jr., Sherbourne C.D. (1992). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
- Weyand C.M., Hicok K.C., Conn D.L. & Goronzy J.J. (1992). *The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis*, *Ann. Intern. Med.* 117, pp. 801–806
- Winningham M.L., Nail L.M. & Burke M.B. et al. (1994). Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge. *Oncol Nurs Forum* 1994;21:23–36.
- Wolfe F., Hawley D.J. & Wilson K. (1996). The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996;23(8): 1407-1417.
- Wolfe F., Hawley D.J. & Wilson K. (1996). The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996; 23(8): 1407-1417.
- Yellen S.B., Cella D.F., Webster K., Blendowski C. & Kaplan E. (1997). Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(2):63-74.