



Uit

**' NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET**

Det helsevitenskapelige fakultet

Fatigue hos pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE); sammenheng med anticardiolipin antistoffer (aCL).

—
Henriette Grønlien Solberg MK-14

Masteroppgave i medisin (MED 3950), profesjonsstudiet i medisin

Juni, 2019



FORORD

Våren 2018 tok jeg kontakt med veileder Gro Østli Eilertsen for å høre om hun hadde noen ideer til en aktuell masteroppgave. Revmatologi er et fagfelt som hittil ikke har tatt mye plass i undervisningen, men som jeg gjennom pasientkontakt og personlige erfaringer har fått faglig interesse for. Eilertsen hadde flere aktuelle problemstillinger og ideer, deriblant å se på faktorer hos pasienter med systemisk lupus som opplevde fatigue.

Våren 2018 skrev jeg prosjektbeskrivelsen og i løpet av høsten 2018 startet jeg å fordype meg i emnet. Det meste av oppgaveskrivingen har blitt gjort i perioden mars til mai 2019.

En stor takk rettes til min veileder Gro for hennes tålmodighet, motiverende råd og nyttig veiledning. Jeg vil også takke de hjemme som har bidratt med korrekturlesing, støtte og viktig avkobling i skriveperioden.

Henriette Grønlien Solberg,

Juni 2019

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	I
INNHALDSFORTEGNELSE	I
SAMMENDRAG	III
1 INNLEDNING	1
1.1 IMMUNFORSVARET OG AUTO-IMMUNITET	1
1.2 SLE	1
1.3 FATIGUE	8
1.4 FORMÅL MED OPPGAVEN	9
2 MATERIALE OG METODE	9
2.1 DATAMATERIALET	9
2.2 VARIABLER	10
2.4 LITTERATURGRUNNLAG	10
2.5 STATISTISKE ANALYSER	10
3 RESULTATER	11
4 DISKUSJON	14
4.1 SYKDOMSAKTIVITET OG FATIGUE	14
4.2 MEDIKAMENTELL BEHANDLING OG FATIGUE	15
4.3 BIOKJEMISKE VERDIER OG FATIGUE	15
4.4 ANTIFOSFOLIPIDER OG FATIGUE	15
4.5 SVAKHETER VED STUDIEN OG MULIGE FEILKILDER	16
5 KONKLUSJON	17
6 REFERANSER	18
7 VEDLEGG	22
VEDLEGG 1 ACR KLASSEKASJONSKRITERIER REVIDERT 1997	22
VEDLEGG 2 SLICC KLASSEKASJONSKRITERIER FOR SLE REVIDERT I 2012	22
VEDLEGG 3 SLEDAI	23
VEDLEGG 4 SKJEMA FOR PASIENTOPPLYSNINGER	24
VEDLEGG 5-11 KUNNSKAPSEVALUERINGER	25

SAMMENDRAG

Bakgrunn Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) er en systemisk autoimmun sykdom med et svært heterogent sykdomsbilde. Fatigue er et relativt vanlig og invalidiserende symptom ved SLE. Det er ingen kjent årsak hvorfor noen av pasientene med SLE rammes av fatigue mens andre ikke gjør det. Flere studier har funnet en sammenheng med psykososiale faktorer som angst og depresjon. Det er kontroversielt om sykdomsaktivitet har betydning for fatigue.

Formål Formålet med oppgaven er å finne ut om det er forskjell mellom SLE pasienter med fatigue og SLE pasienter uten fatigue. Spesielt vektlegges medikamentell behandling med hydroksyklorokin og antifosfolipidantistoffer; anticardiolipin og β -2-glykoprotein.

Materiale og metode: 42 pasienter ble inkludert i studien, datamateriale var samlet inn ved polikliniske konsultasjoner i perioden mai 2014 til november 2016. Inklusjonskriterier: oppfylte ACR97 kriterier og ≥ 18 år. Har sammenlignet utvalgte laboratorieanalyser, spesifikke og kliniske parametere og vanlig behandling ved SLE pasienter med og uten rapportert fatigue. Statistiske analyser som Kji-kvadrat test og uavhengig t-test ble gjennomført ved SPSS v 25.

Resultater: 42,9 % av pasientene med SLE rapporterte fatigue. Det var ingen signifikant forskjell i kjønn, alder, sykdomsvarighet eller behandling (inkl HCQ) mellom gruppene ($p > 0,05$). Det var relativt lav sykdomsaktivitet i gruppen, og ingen signifikant forskjell mellom de som opplevde fatigue og ikke ($p = 0,581$). Det var ingen signifikante forskjeller i biokjemiske prøver undersøkt ($p > 0,05$). Det var signifikant flere som hadde positiv aCL i gruppen med fatigue, og en OR 11,500 for fatigue (KI 95% 1,2 – 105,9).

Konklusjon: Vi fant en sammenheng mellom fatigue og aCL, men ingen av de andre undersøkte variablene. Årsakssammenhengen og patofysiologien bak er fremdeles ukjent. Det kreves flere studier for å bekrefte funnene.

1 INNLEDNING

1.1 IMMUNFORSVARET OG AUTO-IMMUNITET

Immunforsvaret gjenkjenner og beskytter oss daglig mot fremmede og potensielt farlige substanser. Essensielt i immunforsvaret er evnen til å skille fremmede substanser fra kroppens egne.

Ved enkelte patologiske prosesser kan immunsystemets evne til å tolerere eget vev forsvinne og sette i gang en rekke prosesser for å angripe og eliminere kroppsegne vev og celler. Dette kalles autoimmunitet, der kroppes egne beskyttelsesmekanismer starter arbeidet med å destruere kroppes egne celler og vev. Dette kan skyldes en rekke forskjellige komplekse mekanismer, der genetiske, epigenetiske, cellulære, molekylære og miljømessige faktorer er involvert i patogenesen. Når det oppstår en sviktende selvtoleranse mot eget vev vil skadelige inflammatoriske responser oppstå. Dette er ofte drevet av det medfødte immunforsvaret, autoantigen spesifikke T- og B-celler, samt cytokiner (1).

1.2 SLE

1.2.1 DEFINISJON

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en kronisk bindevevssykdom som kjennetegnes av produksjon av autoantistoffer (2, 3).

1.2.2 EPIDEMIOLOGI

SLE rammer alle etniske grupper, men det er funnet regionale variasjoner i frekvens og alvorlighet. Lavest insidensrate finner man hos den kaukasiske populasjonen (4). Kvinner er stort sett overrepresentert og rundt 90 % av alle som rammes av SLE er kvinner i fertil alder (5-9).

I Europa varierer insidensen av SLE fra 2,8 til 4,8 per 100,000 (9, 10). I Norge er den årlige insidensen 2,8 – 3,0 per 100.000 innbygger (6, 9), med en prevalens på 52,8 tilfeller per 100.000 innbygger (91,0 for kvinner, og 10,7 for menn) (6).

1.2.3 ETIOLOGI/ PATOFYSIOLOGI

Etiologien til SLE er ikke fullstendig kartlagt. Multiple faktorer som genetisk disposisjon, epigenetiske forandringer, miljøfaktorer, hormoner og forstyrrelser ved immunregulerende faktorer kan enten alene eller sammen påvirke immunforsvaret. Konsekvensen av de patogene faktorene kan resultere i en generering av auto-antistoffer, immunkomplekser, autoreaktive eller inflammatoriske T-celler og cytokiner som kan initiere eller forsterke en inflammasjon (3).

SLE er assosiert med forstyrrelse i evnen til å fjerne apoptotisk materiale (apoptotisk clearance) sammen med ufullstendig fagocytose. Cellefragmenter spesielt kjernepartikler kan tas opp av antigen presenterende celler og via T- og B-celler føre til dannelse av antinukleære antistoffer (ANA) og andre autoantistoffer. Autoantistoffene kan enten direkte eller gjennom avleiring av immunkomplekser forårsake vevsskade ved å føre til inflammasjon, vaskulitt og/eller trombose (11, 12).

Ved eksponering for sollys vil keratinocytter bli apoptotisk og frigjøre nukleært materiale. Nukleært materiale fjernes ineffektivt hos SLE pasienter og sammen med autoantistoffer kan det videre stimulere immunforsvaret å føre til sykdomsoppbluss hos pasientene (3).

1.2.3.2 ANTIPHOSPHOLIPID ANTISTOFFER

Antiphospholipid antistoffer (aPL) har de siste to tiårene vist seg å være en «viktig – bidragsyter» i flere av SLE sine sykdomsmanifestasjoner. Antifosfolipid antistoffer ved SLE er anticardiolipin antistoff (aCL) og anti beta-2 glykoprotein (anti-β2GPI).

Antifosfolipider er assosiert med arterielle og/eller venøse tromboser, gjentatte spontanaborter og neurologiske sykdommer (3, 13, 14). Arterosklerotiske vaskulære hendelser er hyppigere hos pasienter med SLE sammenlignet med den den friske populasjonen (3, 15).

Tilstedeværelse av antifosfolipider og historie med trombofile hendelser betegnes under tilstanden antifosfolipidsyndrom (APS), og kan foreligge selv uten underliggende autoimmun sykdom (primær APS) eller sekundært til SLE (sekundær APS) (16).

1.2.4 KLINIKK

SLE er en heterogen sykdom som har stor variasjon i forhold til klinikk og sykdomsutvikling. Sykdommen er omtalt som en av «de store kliniske imitatorene» innenfor medisin, ettersom det kliniske bildet i stor grad avhenger av hvilke organer som affiseres og kan likne mange andre enkeltstående sykdommer (2, 3).

I utgangspunktet kan alle organsystemer i kroppen rammes av sykdomsprosessene relatert til SLE, likevel regnes sentralnervesystemet, ledd, nyrer og hud som prediksjonssteder for affeksjon ved SLE. Inflammasjon i de ulike organene vil gi ulike sykdomsmanifestasjoner og symptomer. I diagnostikken av SLE er klinikken avgjørende sammen med laboratorieprøver og biopsier (5, 12).

Debutsymptomene ved SLE kan variere; enkelte pasienter vil debutere med generelle symptomer i form av nedsatt allmenntilstand, feber, vekttap og leddsmerter, mens andre vil debutere med organutfall som for eksempel glomerulonefritt, med eller uten andre generelle symptomer. Hos de aller fleste vil det ta tid fra første sykdomstegn til SLE diagnose (2).

Laboratorieprøver supplerer den kliniske diagnostikken. I tillegg til biokjemiske analyser på organnivå, som til eksempel kreatinin, hemoglobin og leverprøver, tas også immunologiske blodprøver ved mistanke og oppfølging av lupuspasienter. Antinukleære antistoffer påvises hos rundt 90% av SLE pasientene, men er ikke diagnostisk da det forekommer ved en rekke andre tilstander. Subklasser av antinukleære antistoffer kan påvises og er ofte mer spesifikke for SLE som anti-Sm og anti-ds DNA i tillegg til antifosfolipider aCL og β 2GP1 (2, 5).

Ved aktiv sykdom er senkning (SR) forhøyet hos cirka 90% av pasientene, og SR kan derfor brukes som et mål på aktiv sykdom. CRP er oftest normal dersom det ikke foreligger samtidig infeksjon eller aktiv perifer artritt. Det kan i tillegg forekomme leukopeni enten isolert lymfocytopeni og/eller granulocytopeni, trombocytopeni og anemi ved sykdomsoppbluss (5). Pasienter med høy sykdomsaktivitet kan også få lavere verdier av komplement faktorene C3 og C4. En av teoriene er at sykdomsaktivitet fører til en komplementaktivering og et økt forbruk av spesifikke komplement faktorer (5).

Biopsier og patologisk undersøkelse er relevant spesielt ved hudmanifestasjoner og nyreaffeksjon (5).

Til forskning på lupus benyttes kriterielister utarbeidet av internasjonale revmatologiske spesialistforeninger som American Collage of Rheumatology (ACR) og The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)(17). ACR kriteriene for SLE ble sist revidert i 1997 og består av 11 ulike kriterier som blant annet inkluderer hud og slimhinneforandringer, fotosensitivitet, polyartritt, serositt, CNS- eller nyremanifestasjoner, hematologiske og immunologiske forstyrrelser. Pasienten har SLE ved 4 eller flere kriterier (18, 19). SLICC består av 17 kriterier og diagnosen SLE settes ved 4 eller flere kriterier. I tillegg kreves minimum 1 klinisk og immunologisk kriterie for SLE diagnose, eventuelt ved positiv biopsi for nefritt kompatibel med SLE i tilstedeværelse av ANA eller anti-dsDNA antistoffer. SLICC ble senest revidert i 2012 (17, 20). (Vedlegg 1 og 2)

1.2.4.2 VURDERING AV SYKDOMSAKTIVITET.

Sykdommens store heterogenitet gjør det vanskelig å kvantifisere sykdomsaktiviteten. Det er utviklet flere ulike instrumenter for å vurdere sykdomsaktivitet hos SLE pasienter, men det er ikke enighet om ett internasjonalt instrument. Noen av de mest brukte er; Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)(21), the Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) og British Isles Lupus Assesment Group (BILAG) instrument (22). Flere av instrumentene er blitt validert og videreutviklet og instrumentene er vist å korrelere godt med hverandre (23)

SLEDAI er en global indeks som måler sykdomsaktiviteten hos lupuspasienter de siste 10 dager, og instrumentet brukes mye i både klinikk og forskning. SLEDAI er basert på 24 kliniske og laboratoriske variabler (21)(vedlegg 3). Nyere versjoner slik som SLEDAI 2000 og SELENA SLEDAI har blitt utviklet og senere validert (24, 25).

1.2.5 BEHANDLING

Pasienter med SLE har meget varierende sykdomsforløp med ulike symptombilder og organmanifestasjoner. Den kliniske håndtering av sykdommen er kompleks og behandlingen involverer å forebygge og behandle eksaserbasjoner, samt redusere deres alvorlighet og varighet når de oppstår. Grunnet sykdommens heterogenitet vil behandlingsbehovet derfor variere mellom individene (3, 26, 27). Per dags dato finnes ingen kurativ behandling for SLE.

I en årrekke har vært stor interesse for forskning på lupus, og ny innsikt i sykdommens patofysiologi har ført til fremskritt i utviklingen av ny og målrettet behandling for SLE.

Behandlingsmål fra European League Against Rheumatism (EULAR) inkluderer økt lang tid overlevelse, forebygging av organskade og optimalisering av helserelatert livskvalitet (15).

De nye behandlingsanbefalingene for SLE fra EULAR fra mars 2019 anbefaler bakgrunnsbehandling med hydroksyklorokin (HCQ) for alle pasienter med SLE med en dose under 5 mg/kg/døgn og ved fravær av kontraindikasjoner. Eksaserbasjoner av SLE kan bli behandlet avhengig av alvorlighetsgrad til organinvolvering ved å justere pågående terapier (glukokortikoider (GC) og/eller immunmodulerende agenter) til høyere doser, bytte eller legge til nye terapier. Hos pasienter som ikke responderer på HCQ (alene eller sammen med GC) eller pasienter som ikke kan akseptere GC doser akseptert for langvarig bruk kan man vurdere å addere immunmodulerende/immunsupprimerende agenter slik som metotrexat, azatioprin eller mykofenolatmofetil. Immunmodulerende/immunsuppressive behandlinger kan inkluderes i initial terapi dersom det foreligger organtruende sykdom (15).

Glukokortikoider (GC), deriblant prednisolon har vært mye brukt i behandlingen av SLE grunnet deres antiinflammatoriske og immunsuppressive effekt. Det brukes som akuttbehandling og symptomlette. Det anbefales ikke til langtidsbehandling over 7,5 mg/døgn grunnet bivirkningsprofil (26).

1.2.5.1 DISEASE MODIFYING ANTIREHEUMATIC DRUGS (DMARDs)

DMARDs brukes ved moderat til alvorlige organmanifestasjoner. DMARD's inkluderer blant annet følgende legemidler hydroksyklorokin, mykofenolatmofetil, azatioprin, metotrexat, belimumab, og rituximab som brukes i behandlingen av SLE.

Hydroksyklorokin (HCQ) er opprinnelig et antimalariamiddel som har immunmodulerende egenskaper uten immunsuppresjon. HCQ har en unik rolle i å forebygge renal påvirkning, lupus nefritt remisjon, senke blodlipider, forebygge tromboser, redusere SLE «recurrency rate» og senke mortaliteten (26). HCQ har få bivirkninger og lave kostnader. Medikamentet har en akkumulerende risiko for retinal toksisitet, noe som krever oppfølging hos øyelege (28, 29).

Mykofenolatmofetil er et immunsuppressivt middel med effekt på T- og B-lymfocytter. Den hemmer syntesen av guanosinnukleotid, DNA og celleproliferasjon. Mykofenolatmofetil ble først brukt som et medikament ved nyretransplantasjon, men brukes også som vedlikeholdsbehandling ved SLE. De fleste pasienter tolererer Mykofenolatmofetil bra, men det kan gi en økt risiko for opportunistiske infeksjoner (30).

Azatioprin er et cytostatikum eller anti-metabolitt som bare brukes som immunsuppressivt middel. Det forstyrrer DNA replikasjonen slik at celleproliferasjonen hemmes, og påvirker flere leukocyt-subpopulasjoner involvert i immun- og betennelsesprosessene spesielt de med høy proliferasjon som T- og B-celler. Azatioprin har en uttalt antiinflammatorisk effekt og brukes som et «steroidsparende» middel i kombinasjon med GC (31).

Metotrexat er en folsyreanalog som hemmer purine syntesen. Det blir vanligvis brukt til behandling av artritt og hudmanifestasjoner ved SLE (15).

Belimumab er et monoklonalt antistoff som inhiberer B celle aktiverende faktor ((BAFF) (også kjent som BlyS)). BAFF er essensielt for B celle overlevelse ved at de binder til spesifikke B celle reseptorer som inhiberer overlevelse og differensiering av auto reaktive B celler, samt produksjon av antistoffer. Det er det første og hittil eneste medikamentet målrettet mot SLE godkjent av «US Food and Drug Administration» (FDA) i 2011 (3, 32). Hos pasienter med residual sykdomsaktivitet der andre medikamenter ikke strekker til eller tolereres, samt hyppige tilbakefall, kan Belimumab vurderes (15).

Retuximab er et biologisk legemiddel og er et monoklonalt antistoff mot cellemarkøren CD20, som finnes blant annet hos B-celler. Det binder til B-celler og fører til antistoff-avhengig og komplement mediert cytotoxiskitet, samt apoptose av CD20 B celler. Medikamentet har en immunmodulerende effekt, og benyttes som alternativ ved flere

reumatologiske lidelser ved manglende effekt av andre legemidler (33, 34). Rituximab vurderes ved organtruende sykdom eller ved intoleranse/kontraindikasjoner ved standard immunsupprimerende medikamenter hos SLE pasienter (15).

1.2.5.2 ANNEN FOREBYGGENDE BEHANDLING

Ved påvist antifosfolipid antistoffer anbefales medikamentell behandling med acetylcalisylsyre eller antikoagulantia. Det anbefales regelmessig kontroll av blodlipider grunnet pasientgruppens økte risiko for kardiovaskulære sykdommer. Primært er behandlingsanbefalingene diettendringer og vektreduksjon grunnet økt kardiovaskulær risiko, eventuelt oppstart av statiner ved påvist og persisterende dyslipidemi (5).

I tillegg til medikamentell behandling har også lupuspasienter behov for livsstilsendringer for å forebygge sykdomsoppbluss og forverring. Fotosensitivitet hos flere lupuspasienter krever beskyttelse fra solen for å forhindre sykdomsoppbluss og hudutslett (5, 15).

1.2.6 PROGNOSE

SLE er assosiert med økt morbiditet og mortalitet. Nyere studier har vist at overlevelsen hos pasienter med SLE har økt betraktelig, 5 års overlevelses rate har økt til over 95% sammenlignet med 64-87% i 1980. 5- og 10-års overlevelse i Nord-Norge er henholdsvis 95,2% og 91,9%, og var signifikant lavere enn den generelle populasjonen (9). Tidligere diagnose, nyere og bedre behandling, samt mer aggressiv håndtering av sykdomsrelaterte komplikasjoner, får mye av æren for dette (9, 35-37). Likevel har pasienter med SLE standard mortalitetsratio (SMR) mellom 2,7 – 4,9 sammenlignet med sammenlignbare friske populasjoner (35, 37). Years of potential life loss before 60 years of age (YPLL60) er 10 ganger så høy hos SLE pasienter som hos den friske befolkningen ifølge studie gjort på SLE pasienter i Oslo-området i perioden 1999 til 2009 (37).

Flere studier har vist lavere Health-related quality of life (HRQoL) hos SLE pasienter sammenlignet med friske kontroller(38-40). Sykdommen fører til redusert evne til å utføre daglige aktiviteter og pasientene har økt forekomst av uførhet. I tillegg til å påvirke den fysiske funksjonen har sykdommen også en effekt på pasienten psykologiske og emosjonelle status, energi, generell helse og sosialt liv. Av størst betydning for HRQoL hos pasientene med SLE er økende alder, fatigue, og tilstedeværelse av nevrologiske og psykiatriske lidelser, spesielt depresjon eller angst (41).

1.3 FATIGUE

Det er flere forskjellige definisjoner og klassifikasjoner på fatigue, men det kan forenklet forstås som en blanding av utmattelse og tretthet (5). Fatigue kobles opp mot sykdom der utmattelsen ikke står i forhold til aktiviteten (mentalt eller fysisk), og som ikke går over etter alminnelig hvile. Fatigue påvirker i stor grad sosiale relasjoner, mental helse, daglige aktiviteter og gir i mange tilfeller redusert livskvalitet (39, 41, 42). Flere SLE pasienter oppgir at det er det symptomet som har størst påvirkning på livskvaliteten (39).

Fatigue er rapportert hos 50-92% av pasienter med SLE (22, 39, 41, 43), det er også et vanlig rapportert symptom ved flere kroniske sykdommer (44). Fatigue behøver ikke være kronisk og nivået av utmattelse/fatigue kan også svinge ved sykdomsvarighet, sykdomsoppbluss, samt livssituasjon (42).

1.3.1 ETIOLOGI TIL FATIGUE HOS SLE PASIENTER

Det er gjort mange studier for å prøve å finne årsaken til fatigue hos SLE pasienter, men studier har ikke gitt et entydig svar. Etiologien til fatigue hos SLE pasienter regnes derfor å være multifaktoriell. Flere studier finner sammenheng med blant annet fysisk aktivitet, søvnkvalitet, psykososiale forhold, angst og depresjon (5, 39, 43, 45, 46). Assosiasjonen mellom fatigue og sykdomsaktivitet er kontroversiell; enkelte studier har rapportert om en sammenheng mellom sykdomsaktivitet og fatigue (39, 47), mens andre studier har vist dårlig korrelasjon mellom sykdomsaktivitet og fatigue (44, 46, 48).

Faria et al undersøkte i 2000 betydningen av aPL ved nevropsykiatrisk involvering ved systemisk lupus erythematosos (NPSLE) og fant at aPL interagerer med endotelceller som kan indusere blodhjernebarriere dysfunksjon samt ha en synergisk effekt med andre antistoffer (49). En studie fra Nord Norge publisert i 2002 fant derimot ingen sammenheng mellom aPL (aCL og β 2GP IgM og IgG) og fatigue hos pasienter med SLE (50).

Andre komorbide lidelser slik som til eksempel fibromyalgi er rapportert hos 11-22% av pasienter med SLE, som også er forbundet med fatigue (45).

1.3.2 BEHANDLING AV FATIGUE/HÅNDBTERING

Det finnes ikke noen konkrete og dokumenterte behandlingsanbefalinger for fatigue i denne pasientgruppen. Det er vist at fatigue påvirkes av redusert aerob kapasitet og fysisk form. Studier med aktiv trening har vist å redusere fatigue (51). I tillegg har også psykososial støtteterapi vist å redusere nivåer av fatigue (22).

1.4 FORMÅL MED OPPGAVEN

Formålet med oppgaven er å finne ut om det er forskjell mellom SLE pasienter med fatigue og SLE pasienter uten fatigue, ved å sammenligne utvalgte laboratorieanalyser, spesifikke kliniske parametere og vanlig behandling ved SLE. Spesielt vektlegges medikamentell behandling med hydroksyklorokin og antifosfolipidantistoffer; anticardiolipin og β -2-glykoprotein.

2 MATERIALE OG METODE

2.1 DATAMATERIALET

Prosjektet er et kvalitetsprosjekt, godkjent av personvernombudet (PVO), UNN (02107. «Fatigue hos pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE)»). Datamaterialet til studien er blitt hentet inn både fra pasientjournaler på Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), (PVO 0302), SLE database (Virusinfeksjoners innvirkning på sykdommen SLE, REK 2015/1400) og pasientopplysninger og fra generell revmatologisk biobank ved UiT, Norges arktiske universitet (Norsk datatilsyn 15/00465-2). Informasjon om pasientene er innsamlet ved polikliniske undersøkelser i perioden mai 2014 til november 2016. Opplysninger om studiedeltakerne ble samlet inn av erfaren kliniker (vedlegg 4), og blodprøver ble analysert ved laboratoriet tilhørende UNN.

Studiepopulasjonen består av SLE pasienter som oppfyller ACR97 klassifikasjonskriterier (18, 19), alder ≥ 18 år og som har gitt skriftlig samtykke til å delta i studier på revmatologiske sykdommer som er godkjent av REK. Eksklusjonskriterier fra studien er pasienter med alder < 18 år, eller har andre alvorlige sykdommer som kan påvirke immunsystemet som f.eks. aktiv kreft.

2.2 VARIABLER

Biokjemiske og immunologiske analyser ble tolket ut fra referanseområder til laboratoriet ved UNN. aCL og β -2GPI antistoffer målinger inkluderte IgG, IgA og IgM isotyper, ved 1 eller flere positive tester (over referansenivå)– ble aCL eller β -2 GPI registrert som positiv.

Følgende medikamenter hos pasientene ble registrert; HCQ i anbefalte doser, GC (>2,5 mg/døgn), immunsuppresiva inkluderte behandling med legemidlene mykofenolatmofetil, azatioprin eller metotrexat. I tillegg ble det registrert om pasientene benyttet antihypertensiva og antikoagulantia.

Fatigue er selvrapportert fra pasient.

2.4 LITTERATURGRUNNLAG

For å finne relevante artikler har jeg i hovedsak brukt en bibliografisk søkestrategi i MEDLINES søkemotor Pubmed. Følgende søkeord ble brukt: «SLE, lupus, treatment, hydroxychloroquine, DMARDs, prevalence, epidemiology, Norway, classification criteria, ACR, SLICC, disease activity, diagnosis, antiphospholipid antibodies, aCL, β GP1, fatigue, tiredness ». Ordene ble brukt alene eller i kombinasjon med hverandre.

Som kunnskapsgrunnlag for sykdommen Systemisk lupus har jeg brukt *Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS. Systemic lupus erythematosus: a companion to Rheumatology. 1st ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007, Gran JT. Innføring i klinisk revmatologi. Oslo: Gyldendal akademisk; 2009 og Gran JT. Kompendium for assistentleger i revmatologi. Oslo: Revmatologisk avdeling, Rikshospitalet; 2012.*

2.5 STATISTISKE ANALYSER

Statistiske analyser er utført med statistikkprogrammet SPSS (v.25.0) med kji-kvadrat test, og på grunn av lave tall ble Fisher`s exact test benyttet. I tillegg ble det anvendt uavhengig T-test. Signifikansnivå er satt til $p < 0,05$ i alle analyser. Dataene blir uttrykt som gjennomsnittet \pm standardavvik, median, eller tall (prosent, %). Odds ratio (OR) er ansett som statistisk signifikant når konfidensintervallet (KI) for 95% ikke inkluderer verdien 1.

3 RESULTATER

42 deltagere ble inkludert i studien basert på SLE diagnose og innsamlet data fra kliniker. Av disse var 37 (88%) kvinner og 5 (12%) menn. 18 av 42 pasienter (42,9%) rapporterte fatigue, av disse var 17 (94,4%) kvinner og 1 (5,6%) menn (tabell 1). Gjennomsnittsalderen var 48,62 år (standardavvik (SD) 15,740) [20-73] i hele gruppen. Gjennomsnittsalder hos pasienter med fatigue var 49,89 år (SD 14,600) [22 -72], og pasienter uten fatigue 47,67 år (SD 16,789) [20-73]. Forskjellen i gjennomsnittsalder i gruppene var ikke signifikant ($p= 0,656$).

Gjennomsnittlig sykdomsvarighet ved datainnsamling var 12 år (SD 12,304) [0-46]. Gruppen med rapportert fatigue hadde en gjennomsnittlig sykdomsvarighet på 11,05 år (SD 11,127) [0-35], mens gruppen uten fatigue hadde 13 år (SD 13,292) [0-46]. Det var ingen signifikant forskjell i sykdomsvarighet mellom gruppene ($p= 0,705$) (Tabell 1).

Det var ingen signifikante forskjeller i organmanifestasjoner mellom gruppene, med unntak av CNS affeksjon og fatigue ($p<0,0001$).

Tabell 1; Demografi hos pasienter med SLE inkludert i studien.

	Totalt (n=42)	Fatigue (n=18)	Ikke-fatigue (n=24)	p-verdi
Kvinner/menn n (%)	37 (88,1)	17 (94,4)	20 (83,3)	0,371
Menn, n (%)	5 (11,9)	1(5,6)	4(16,7)	0,371
Alder (år), gj.snitt	48,6	49,8	47,7	0,656
Diagnose (år), gj.snitt	12,3	11,0	13,0	0,705
Organaffeksjon, n (%)				
Hud	14(33,3)	6(33,3)	8(33,3)	1,000
Artritt	1(2,4)	0(0)	1(4,2)	1,000
Nyre	6(14,3)	2 (11,1)	4 (16,7)	0,685
CNS*	23 (54,8)	18(100)	5(20,8)	<0,001

**Inkluderer symptomer som epileptiske anfall, depresjon, fatigue, hodepine m.m.*

Det var ingen signifikante forskjeller i medikamentell behandling mellom gruppene med og uten fatigue. Totalt 28 pasienter (66,7%) ble behandlet med hydroksyklorokin, 77,8% av de med fatigue brukte HCQ, mot 41,7% av de uten fatigue. Forskjellen var ikke signifikant

($p=0,321$). Det var heller ingen signifikant forskjell ved bruk av glukokortikoider, antikoagulansia, antihypertensiva eller andre immunsuppresiver. 5 (11,9%) av pasientene benyttet ingen av overnevnte medikamenter, 4 uten rapportert fatigue og 1 med rapportert fatigue. Forskjellen var ikke signifikant ($p = 0,379$). (Tabell 2).

Tabell 2 Pågående medikamentell behandling n (%)

	Totalt (n=42)	Fatigue (n=18)	Ikke-fatigue (n=24)	P-verdi
Glukokortikoider	16 (38,1)	4 (22,2)	12 (50,0)	0,109
Hydroksyklorokin	28 (66,7)	14 (77,8)	14(41,7)	0,321
Immunsuppresiva	17 (40,5)	5 (27,8)	12 (50,0)	0,208
Antikoagulansia	13 (31,0)	6 (33,3)	7 (29,2)	1,0
Antihypertensiva	18 (42,9)	8(44,4)	10 (41,7)	1,0
Ingen medikamenter	5 (11,9)	1 (5,6)	4 (16,7)	0,379

Ingen av de undersøkte blodprøvene viste signifikante forskjeller mellom gruppene (tabell 3). Gjennomsnittlig hemoglobin var 13,49 g/dl (SD 1,33) [10,4 – 15,7], kun 4 pasienter hadde hemoglobinnivåer utenfor referansegrenser (11,5 g/dl hos kvinner, og 13,0 hos menn). 2 pasienter i gruppen med fatigue hadde lavere enn referanseverdier og 2 pasienter i gruppen uten fatigue, uten noen signifikant forskjell mellom gruppene ($p = 1,000$).

Tabell 3 Laboratorieverdier, median

	Totalt (n=42)	Fatigue (n=18)	Ikke-fatigue (n=24)	P-verdi
Hemoglobin, g/dl	13,7	13,7	13,5	0,876
Senkning (SR) mm/time	13,0	12,5	13,0	0,299
Leukocytter, $10^9/L$	6,2	4,7	6,2	0,057
Lymfocytt prosent	26,5	31,0	21,5	0,160
Trombocytter, $10^9/L$	266,9	258,0	256,5	0,880
Kreatinin, mmol/L	74,1	63,0	70,0	0,106
Lavt komplement (n, (%))	7(16,7)	2 (11,1)	5 (20,8)	0,678

*Lavt komplement registrert ved lavt C3 og C4.

Det var ingen signifikant forskjell i påviste antistoffer; ANA eller anti-ds DNA. 5 (11,9%) pasienter hadde antistoffer mot β -2-glykoprotein, 3(16,7%) av de med fatigue og 2 (8,3%) uten fatigue. Forskjellen var ikke signifikant ($p=0,636$). 7 (16,7%) av pasientene med SLE hadde positiv anticardiolipin antistoffer, med en signifikant forskjell mellom de med og uten fatigue ($p = 0,031$) (Tabell 4). Odds ratio for fatigue ved positiv aCL var 11,500 (KI 95% 1,238 – 105,851).

Tabell 4 Antistoffer n (%)

	Totalt (n=42)	Fatigue (n=18)	Ikke-fatigue (n=24)	P-verdi
Positiv ANA/CTD screen	28(66,7)	12 (66,7)	16 (66,7)	1,000
Positiv Anti-dsDNA	7 (16,7)	1 (5,6)	6 (25,0)	0,104
Positiv-anticardiolipin antistoffer	7(16,7)	6 (33,3)	1 (4,2)	0,031
Positiv β -2-glykoprotein antistoffer	5 (11,9)	3 (16,7)	2 (8,3)	0,636

**Positiv test på aCL og β 2GP1 antistoffer inkluderer IgA, IgG eller IgM positive prøver.*

Gjennomsnittlig SLEDAI score var 5,25 (SD 4,695) [0-20], gjennomsnittlig SLEDAI hos de med fatigue var 4,76 og 5,61 hos de uten fatigue. Forskjellen i SLEDAI mellom gruppene var ikke signifikant ($p=0,581$). (Tabell 5).

Tabell 5 SLEDAI n =40 n (%)

	Totalt (n=42)	Fatigue (n=18)	Ikke-fatigue (n=24)	p-verdi
Gj.snitt	5,25	4,76	5,61	0,581
<6	22 (55)	10 (58,8)	12 (52,2)	
$\geq 6 - 9$	12 (30)	5 (29,4)	7(30,4)	
≥ 10	6(15)	2 (11,8)	4 (17,2)	

4 DISKUSJON

Denne tversnittanalysen på 42 SLE pasienter viste ingen forskjell i behandling med HCQ hos SLE pasienter med og uten fatigue. Vi fant derimot en signifikant sammenheng mellom positiv aCL og SLE pasienter med fatigue.

42,9 % av studiedeltakerne rapporterte fatigue som et symptom, dette er noe lavere enn hva prevalensen til fatigue er observert i andre studier (22, 39, 41, 43). Fatigue kan være et fluktuerende symptom hos pasienter med SLE, og pasientene kan ha opplevd fatigue tidligere i sykdomsforløpet.

Vi så ingen forskjell i alder, kjønn eller diagnosevarighet hos de med eller uten fatigue. 5 menn var inkludert i studien og 38 kvinner, dette gjenspeiler fordelingen av kjønn vist i tidligere epidemiologisk studie i Norge av Lerang et al (6). Kun 1 mann rapporterte fatigue, noe som gjør at man ikke kan ta hensyn til kjønnets betydning.

4.1 SYKDOMSAKTIVITET OG FATIGUE

Studiegruppen hadde en relativt lav sykdomsaktivitet vurdert med SLEDAI, med en gjennomsnittlig score på 5,21. Det var ingen signifikant forskjell i sykdomsaktivitet mellom gruppene, noe som også er vist i flere andre studier (44, 46, 48).

Ulike studier bruker ulike scoringssystem for sykdomsaktivitet som vekter organaffeksjoner ulikt, og dette kan forklare hvorfor noen studier har funnet en assosiasjon mellom sykdomsaktivitet og fatigue. Ved litteraturgjennomgang av Cleanthous et al fra 2012 fremkommer det at ingen nylige studier som har funnet sammenheng mellom sykdomsaktivitet og fatigue har benyttet SLEDAI ikke ble funnet sammenheng med fatigue (22). Fatigue er en betydelig prediktor for livskvaliteten hos SLE pasienter, og man kan også argumentere for at det burde inkluderes i vurdering av sykdomsaktiviteten.

Vi fant heller ingen sammenheng mellom SLE pasienter med og uten fatigue når det gjelder organaffeksjoner ved hud, ledd eller nyre. Det var en signifikant forskjell i CNS affeksjon, men i registreringsskjemaet som ble brukt (vedlegg 4), ble fatigue registrert som CNS affeksjon og en forskjell her vil derfor forklares av dobbeltregistrering.

4.2 MEDIKAMENTELL BEHANDLING OG FATIGUE

Det var ingen signifikant forskjell i den medikamentelle behandlingen av SLE pasienter med eller uten fatigue. En høy andel av pasientene i denne studien behandles med HCQ noe som samsvarer med EULAR anbefalingene for behandling av SLE fra 2019 (15). En betydelig høyere prosent av de med rapportert fatigue ble behandlet med HCQ enn de uten fatigue, forskjellen var derimot ikke statistisk signifikant. Det er i dag klinisk praksis å behandle SLE pasienter som opplever fatigue med HCQ.

Tidligere studier deriblant Tench et al har også vist at behandling med HCQ er hyppigere hos SLE pasienter med fatigue (39). En hypotetisk mulighet er at pasienter med økt sykdomsaktivitet har en økt grad av fatigue som gjør at man starter behandling med HCQ. Dette ser man derimot ikke med andre immunsuppresiva, noe om gjør hypotesen mindre sannsynlig. Der er heller ikke noen signifikante forskjeller i rapportert fatigue hos de som ikke benytter noen av overnevnte medikamenter.

4.3 BIOKJEMISKE VERDIER OG FATIGUE

Pasientene som rapporterte fatigue hadde ingen signifikante forskjeller ved de biokjemiske prøvene som er undersøkt i studien inklusiv; hemoglobin, senkning, leukocytter, trombocytter, lymfocytter (%) eller komplement faktorene C3 og C4. Det var heller ingen forskjell i påviste autoantistoffer; ANA og ant-ds-DNA antistoffer mellom gruppene med SLE pasienter med eller uten rapportert fatigue.

Kronisk anemi kan forekomme ved SLE. I denne gruppen var det kun 4 stykker som hadde hemoglobin nivåer under referanseområde, laveste Hemoglobin målt var 10,4g/dl. Dette er ikke lavt nok til forklare fatigue hos pasientene, noe som også har blitt vist i studien til Tench et al (39).

4.4 ANTIFOSFOLIPIDER OG FATIGUE

En signifikant større andel av pasientene med fatigue hadde positive anticardiolipin antistoffer (IgM eller IgG eller IgA) i forhold til gruppen uten fatigue. I tillegg fant vi en signifikant økt risiko for fatigue dersom pasienten hadde positiv aCL. Omdal et al fant derimot i 2002 ingen assosiasjon mellom fatigue og antifosfolipidene aCL eller β 2-GPI hos

SLE pasienter i Nord-Norge, men han undersøkte ikke IgA aCL eller IgA β 2-GPI fordi testene ikke var tilgjengelig i 2002 (50).

Antifosfolipider antistoffer har tidligere vært linket til neuropsykiatrisk systemisk lupus erythematosus (NPSLE), spesielt gjennom induksjon av trombose som kan forårsake fokale manifestasjoner i hjernen. Denne pro-trombotiske effekten forklarte derimot ikke relasjonen til aPL med diffus NPSLE i studien til Faria et al (49). Det har blitt vist at autoantistoffer, og antifosfolipider gjennom deres interaksjon med endoteliale celler, kan indusere blod hjernebarriere (BBB) dysfunksjon, samt ha en synergisk effekt med andre antistoffer (49). BBB er essensiell barriere som kontrollerer transporten av molekyler på innsiden av sentral nervesystemet (CNS), og opprettholder en antiinflammatorisk tilstand. Enkelte studier har vist at kronisk forhøyede nivåer av aCL (IgG og IgA) i serum kan gi subtil forringelse av kognitiv funksjon hos pasienter med SLE (52, 53). Harboe et al fant i 2008 at fatigue var assosiert med cerebrale forandringer i hvit substans (54).

Sammenhengen mellom antifosfolipider og fatigue er lite undersøkt, og det er ingen kjente patogene mekanismer for dette. Muligens kan effekten på BBB være en av årsaksmekanisme bak fatigue.

4.5 SVAKHETER VED STUDIEN OG MULIGE FEILKILDER

Denne studien har et relativt lite antall pasienter. Grunnet et lite datagrunnlag i studien kan det være statistiske type II feil. Et lite utvalg kan overestimere effektstørrelsen som negativt kan påvirke sannsynligheten for at statistisk signifikante funn gjenspeiler sann effekt. Ved statistisk beregning var det brede KI intervaller som også kan være grunnet et lite utvalg.

Informasjon om pasientenes klinikk er fylt ut av erfarne klinikere og baserer seg på klinisk undersøkelse ved et gitt tidspunkt. En feilkilde er at fatigue er blitt registrert som CNS affeksjon på tidlige versjoner av pasientskjema, og ført til en dobbeltregistrering som gjør at vi ikke kan si noe om forskjeller i CNS affeksjon ved fatigue. Det er også en svakhet at fatigue ikke er gradert ved hjelp av scoringsskjema i denne studien som ikke gir oss mulighet til å knytte variablene opp til grader av fatigue. I tillegg kan fatigue kan oppfattes forskjellig hos klinikere og pasienter.

At Omdal et al fra 2002 ikke fant noen sammenheng mellom aCL og fatigue i tidligere studie ved pasienter i samme region, noe som også samsvarer med andre studier gjør at man må vurdere om sammenhengen mellom fatigue og aPL isotypene IgM og IgG i denne oppgaven er reell (50).

Ved denne studien er det også en rekke aspekter som det ikke er tatt høyde for. Det er ikke registrert komorbiditet eller demografiske variabler som utdanning, yrke, bosted, opprinnelse eller familiesituasjon da dette er faktorer som også kan ha innvirkning på fatigue. Det er tidligere vist i flere studier at komorbiditet som angst og depresjon er assosiert med fatigue (39, 43, 45, 46).

5 KONKLUSJON

Denne studien på 42 SLE pasienter viste ingen signifikant forskjell i medikamentell behandling hos SLE pasienter med eller uten fatigue. Vi fant derimot en signifikant sammenheng mellom aCL og fatigue. Betydningen og patofysiologien bak denne sammenhengen er ikke helt kartlagt.

Det behøves ytterligere studier for å bekrefte denne sammenhengen mellom aCL og fatigue hos SLE pasienter, spesielt gjelder det isotypen IgA som ikke er undersøkt tidligere. I tillegg bør korrelasjon mellom grad av fatigue og titer av aPL undersøkes.

At vi ikke fant større forskjeller mellom SLE pasienter med og uten fatigue kan være grunnet at etiologien til fatigue i større grad er psykososialt eller demografisk betinget.

6 REFERANSER

1. Parham P, Janeway C. The immune system. Fourth edition. ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2015. 1 volume (various pagings) p.
2. Gran JT. Innføring i klinisk revmatologi. Oslo: Gyldendal akademisk; 2009.
3. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110-21.
4. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-18.
5. Gran JT. Kompendium for assistentleger i revmatologi. Oslo: Revmatologisk avdeling, Rikshospitalet; 2012 2012.
6. Lerang K, Gilboe I, Garen T, Thelle DS, Gran JT. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. *Lupus*. 2012;21(12):1362-9.
7. Falasinnu T, Chaichian Y, Bass MB, Simard JF. The Representation of Gender and Race/Ethnic Groups in Randomized Clinical Trials of Individuals with Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(4):20.
8. Nossent JC, Raymond WD, Eilertsen GO. Increased von Willebrand factor levels in patients with systemic lupus erythematosus reflect inflammation rather than increased propensity for platelet activation. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000162.
9. Eilertsen GO, Becker-Merok A, Nossent JC. The influence of the 1997 updated classification criteria for systemic lupus erythematosus: epidemiology, disease presentation, and patient management. *J Rheumatol*. 2009;36(3):552-9.
10. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:14-9.
11. Rose NR. The Autoimmune Diseases. 4 ed. USA: Elsevier academic press; 2006.
12. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384(9957):1878-88.
13. Amoroso A, Mitterhofer AP, Del Porto F, Garzia P, Ferri GM, Galluzzo S, et al. Antibodies to anionic phospholipids and anti-beta2-GPI: association with thrombosis and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol*. 2003;64(2):265-73.
14. Andreeva H, Seip M, Koycheva S. Live Birth Pregnancy Outcome after First In Vitro Fertilization Treatment in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus and Isolated High Positive IgA Anti-beta2glycoprotein I Antibodies: A Case Report. *Open Med (Wars)*. 2017;12:12-8.
15. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019.
16. van Os GM, Urbanus RT, Agar C, Meijers JC, de Groot PG. Antiphospholipid syndrome. Current insights into laboratory diagnosis and pathophysiology. *Hamostaseologie*. 2010;30(3):139-43.
17. Aberle T, Bourn RL, Chen H, Roberts VC, Guthridge JM, Bean K, et al. Use of SLICC criteria in a large, diverse lupus registry enables SLE classification of a subset of ACR-designated subjects with incomplete lupus. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000176.
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
19. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.

20. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
21. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-40.
22. Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg DA, Newman SP. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2012;21(5):465-76.
23. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(5):685-708.
24. Touma Z, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Development and initial validation of the systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index 50. *J Rheumatol.* 2011;38(2):275-84.
25. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-91.
26. Mohamed A, Chen Y, Wu H, Liao J, Cheng B, Lu Q. Therapeutic advances in the treatment of SLE. *Int Immunopharmacol.* 2019;72:218-23.
27. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205.
28. Spinelli FR, Moscarelli E, Ceccarelli F, Miranda F, Perricone C, Truglia S, et al. Treating lupus patients with antimalarials: analysis of safety profile in a single-center cohort. *Lupus.* 2018;27(10):1616-23.
29. L1.5.1.1 Klorokin/hydroksyklorokin Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2016 [cited 2019. 04.25]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.5.1.1/Klorokin/hydroksyklorokin>.
30. L18.1.2. Mykofenolat Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2017 [cited 2019. 04.25]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L18.1.2/Mykofenolat>.
31. L18.1.1 Azatioprin Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2017 [cited 2019. 04.25]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L18.1.1/Azatioprin>.
32. Marcondes F, Scheinberg M. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: An evidence based review of its place in therapy. *Autoimmun Rev.* 2018;17(2):103-7.
33. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):154-63.
34. Viktil KK. Norsk revmatologisk forening, Rituximab infusjon: Den norske legeforening; 2006 [updated 27.03.2019; cited 2019. 05.27]. Available from: <https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-revmatologisk-forening/Pasientinformasjon/pasientinformasjon-om-legemidler/rituximab/>.
35. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2004;3(6):423-53.

36. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Avina-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):608-16.
37. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus*. 2014;23(14):1546-52.
38. Almedhed K, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Health-related quality of life in systemic lupus erythematosus and its association with disease and work disability. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):58-62.
39. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(11):1249-54.
40. Campbell Jr. R, Cooper GS, Gilkeson GS. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: Mortality risk and quality of life early in the course of disease. *Arthritis Care & Research*. 2008;59(4):458-64.
41. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):363-75.
42. Sterling K, Gallop K, Swinburn P, Flood E, French A, Al Sawah S, et al. Patient-reported fatigue and its impact on patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(2):124-32.
43. Arnaud L, Gavand PE, Voll R, Schwarting A, Maurier F, Blaison G, et al. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2018.
44. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, Barnes EV, Kilbourn KM, Richards HB. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1699-705.
45. Iaboni A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB, Moldofsky H. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2453-7.
46. Bruce IN, Mak VC, Hallett DC, Gladman DD, Urowitz MB. Factors associated with fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(6):379-81.
47. Taylor J, Skan J, Erb N, Carruthers D, Bowman S, Gordon C, et al. Lupus patients with fatigue-is there a link with fibromyalgia syndrome? *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(6):620-3.
48. Mattsson M, Moller B, Lundberg I, Gard G, Bostrom C. Reliability and validity of the Fatigue Severity Scale in Swedish for patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(4):269-77.
49. Faria R, Goncalves J, Dias R. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Involvement: Towards a Tailored Approach to Our Patients? *Rambam Maimonides Med J*. 2017;8(1).
50. Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Husby G. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. *J Rheumatol*. 2002;29(3):482-6.
51. O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):204-15.

52. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):728-34.
53. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):735-41.
54. Harboe E, Greve OJ, Beyer M, Goransson LG, Tjensvoll AB, Maroni S, et al. Fatigue is associated with cerebral white matter hyperintensities in patients with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(2):199-201.

7 VEDLEGG

VEDLEGG 1 ACR KLASSIFIKASJONSKRITERIER REVIDERT 1997

SLE klassifikasjonskriterier ACR 1997: diagnosen SLE ved ≥ 4 kriterier

1. Sommerfugl utslett
2. Discoid lupus utslett
3. Fotosensitivitet
4. Slimhinner i munn, nese eller svelg
5. Polyartritt
6. CNS affeksjon, epilepsi eller psykose
7. Serositt – pleuritt, perikarditt eller endokarditt
8. Nefropati – proteinuri $> 0,5$ g døgnet og/eller cellylindere eller kornete sylindere
9. Hematologiske forstyrrelser – hemolytisk anemi, og/eller trombocytopeni, leukopeni eller lymfopeni
10. Immunologiske forstyrrelser – anti-DNA antistoffer eller anti-Sm antistoffer antifosfolipider.
- 11. Antinukleært antistoff (ANA).**

(18, 19).

VEDLEGG 2 SLICC KLASSIFIKASJONSKRITERIER FOR SLE REVIDERT I 2012

Kliniske og immunologiske kriterier ved SLICC klassifikasjonskriterier. *Pasienten på ha ≥ 4 kriterier. Må oppfylle ≥ 1 klinisk og ≥ 1 immunologisk eller biopsiverifisert lupusnefritt i kombinasjon med positiv ANA eller anti-ds DNA antistoffer.*

Kliniske kriterier

1. Akutt kutan lupus
2. Kronisk kutan lupus
3. Orale ulcera
4. Alopeci – arr uten hårvekst
5. Synovitt i min 2 ledd
6. Serositt
7. Nyreaffeksjon
8. Nevrologisk affeksjon
9. Hemolytisk anemi
10. Lymfopeni
- 11. Trombocytopeni**

Immunologiske kriterier

1. ANA positiv
2. Anti-dsDNA Ab
3. Anti-sm Ab
4. Antifosfolipid Ab
5. Lave komplement
6. Positiv direkte Coombs test uten hemolytisk anemi.

(20)

VEDLEGG 3 SLEDAI

SLEDAI			
(Enter weight in SLEDAI. Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 10 days)			
Study No.:	Patient name:	Visit date:	
		day	month
			ye ar
Weight	SCORE	Descriptor	Definition
8	_____	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	_____	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behaviour. Exclude uraemia and drug causes.
8	_____	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increase or decrease psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	_____	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoïd bodies, retinal hemorrhages, serous exudates or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes
8	_____	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	_____	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	_____	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	_____	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	_____	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling or effusion).
4	_____	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	_____	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	_____	Hematuria	> 5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	_____	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours
4	_____	Pyuria	>5 with blood cells/high power field. Exclude infection.
2	_____	Rash	Inflammatory type rash.
2	_____	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	_____	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	_____	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	_____	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	_____	Low complement	Decrease in CH50, C3 or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	_____	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	_____	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	_____	Thrombocytopenia	<100,000 platelets / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.
1	_____	Leukopenia	<3,000 white blood cells / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.
TOTAL SCORE		_____	

VEDLEGG 4 SKJEMA FOR PASIENTOPPLYSNINGER

Virus og DNase 1 – studie på SLE pasienter

Revmatologisk avd. UNN Opplysninger og funn ved dagens dato	Pasient:	
Dato:		
Når ble SLE diagnosen stilt (ca)?		
Tidligere nyreaffeksjon:	Ja: <input type="checkbox"/>	Nei: <input type="checkbox"/>
Faste medikamenter:	Plaqenil: Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	Prednisolon dose/døgn:
	Imurel: Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	BT-med navn:
	Cell cept: Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	BT-med navn:
	Albyl-E Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	Andre imm. supp. navn:
	Marevan: Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	Andre imm. supp. navn:
BT:		
Hud: Orale sår/ discoid utslett sommerfugl exanthem	Ja: <input type="checkbox"/>	Nei: <input type="checkbox"/>
Artritt:	Ja: <input type="checkbox"/>	Nei: <input type="checkbox"/>
Nåværende nyreaffeksjon:	Ja: <input type="checkbox"/>	Nei: <input type="checkbox"/>
Fatigue	Ja: <input type="checkbox"/>	Nei: <input type="checkbox"/>
Depresjon/angst	Ja: <input type="checkbox"/>	Nei: <input type="checkbox"/>
Hodepine	Ja: <input type="checkbox"/>	Nei: <input type="checkbox"/>
Annet aktuelt:		
Studieprøver:	Studie: 1726 BAFF Studie: 6022 BAFF urin (stix, mikro, kreat, protein, mikroalb.)	
Blodprøver:	Liste 1 CTD screen (ANA) Antifosfolipid syndrom	Kvantitering IgG, IgA, IgM C3 og C4 kvantitering

VEDLEGG 5-11 KUNNSKAPSEVALUERINGER

Referanse: Lerang KG, T; Thelle, D. S; Gran J. T. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population- based. Cohort study Lupus 2014: 1546-52.		Design: Kohortestudie	
		Dokumentasjonsnivå	IIb
		GRADE	Moderat anbefaling
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Måle systemisk lupus erythematosus (SLE) sin påvirkning på «years of potential life lost» (YPLL) før 60år, undersøke dødsårsaker i en SLE populasjonsbasert kohortstudie, og sammenligne disse med den øvrige populasjonen.	Datagrunnlag/ rekrutering: n= 325. Pasientene ble innhentet fra flere kilder; sykehusjournaler fra inneliggende og polikliniske pasienter ved sykehus og privatpraktiserende revmatologer i Oslo, pasienter inkludert i SLE kohorten til Diakonhjemmet sykehus etablert i 1995, Norwegian Systemic connective tissue disease and Vasculitis Registry (NOSVAR), og pasienter registrert med SLE som dødsårsak i Dødsårsaksregisteret (men ingen ble inkl via dødsregisteret). Kun «inception cases». 127 stk (fulgt siden diagnosetidspunkt) ble brukt for kalkulering av overlevelse.	5- og 10 års overlevelse var henholdsvis 94,5% og 90%, noe som var en signifikant reduksjon ift kontrollgruppen/. Median sykdomsvarighet ved død tidspunktet var 13,5 for kvinnelige pasienter og 7,0 år for menn. SMR for SLE sammenlignet med kontrollene var 3.0 (95% CI 2,2 – 3,8). Den høyeste SMR for kvinnelige pasienter var i aldersgruppen 16-39 år. Av de som døde var median alder 63 (kvinner 64, menn 59) år for SLE pasienter, mot 77 år i kontrollgruppen (p< 0,001). Femti (10/34 menn og 40/292 kvinner) døde i studieperioden, samt 90 av kontrollene (12/170 menn og 78/1460 kvinner). Av de 50 SLE pasientene som døde i perioden var 20 av de før og 30 stk etter 10 år med diagnosen. Den hyppigste bidragende faktoren til død både før og etter 10 års hyppighet var kardiovaskulær sykdom (CVD). SLE pasientene hadde en årlig YPLL rate på 115,6 per 1000 pasienter under 60 år mot 12,4 per 1000 i kontroll populasjonen. SLE pasientene hadde en 10x høyere rate av YPLL60 sammenlignet med kontrollgruppen.	Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja, matched for alder, kjønn og etnisitet. Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/ befolkningsgruppe? ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Alle bosatt i Osloområdet m/SLE. Var studien prospektiv? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ideelt skulle det vært flere dødsfall hos LSE pasientene, spesielt menn. Grunnet sjeldnere sykdom i denne gruppen – mangler data. Er det utført frafallsanalyser? Ja Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. Oppfølgingstid 10 år. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Mangler data. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ukjent, trolig nei. Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: Omfattende identifisering av SLE pasienter i regionen, inkludering av pasienter i et tidlig stadie av sykdommen. Svakhet: funnene bygger på et relativt lite antall dødsfall (spesielt hos menn), ingen sikker analytisk formel for enkel kalkulering av standardfeil og KI for YPLL, tidvis mangelfull informasjon i dødsattestene. Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja; tidligere beskrevet høyere mortalitet ved SLE enn hos friske populasjoner.
Konklusjon	Inklusjonskriterier: ≥ 4 av ACR97 kriterier, ≥ 16 år, bosatt i Oslo i tidsrommet 1999-2009, Kontrollgruppe: tilfeldig tildelt fem kontroll-individer for hver pasient, bosatte i Oslo og matchet for fødselsår, kjønn og foreldrenes etnisitet (def. foreldrenes opprinnelsesland, norsk dersom en av foreldrene var norsk). Totalt 1630 kontroller.		
Studien demonstrerer at YPLL gir nyttig tilleggsinformasjon om prognose ved SLE som et supplement til tradisjonelle metoder for mortalitetsmål.	Variabler: Tidspunkt for dødsfall og dødsårsak for SLE pasienter og kontroller ble hentet fra dødsårsaksregisteret, og statistisk sentralbyrå, SSB		
Land			
Norge			
År data innsamling	Statistiske analyser Overlevelse, standard mortlitsrate (SMR), YPLL60, og dødsårsak ble undersøkt og sammenlignet med sammenlignbar kontrollpopulasjon. Analysen inkluderte underliggende, umiddelbare og bidragende dødsårsaker.		
1999-2009			

Referanse: Lerang K, Gilboe I, Garen T, Thelle DS, Gran JT. <i>High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway</i> . Lupus. 2012;21(12):1362-9.		Design: Pasientserie	
		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Identifisere alle pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) bosatt i Oslo i perioden 1999-2008, og esitmere insidens og prevalens av SLE ift alder, kjønn og etnisitet. Samt sammenligne tallene med andre studier i Nord Europa.	Datagrunnlag/ rekrutering: Pasienter ble identifisert fra 5 kilder; databaser til sykehus i Oslo (5stk), pasienter inkludert i SLE-kohorten til Diakonhjemmet (etbl i 1995), Norweguan systemic Tissue Disease and Vasculites registry (NOSVAR) ved Oslo universitetsykehus, tall fra privatpraktiserende revmatologer, samt pasienter fra dødsregisteret med SLE som dødsårsak. Populasjons tall fra Oslo i henhold til år, alder og etnisitet ble hentet fra Statistic Norway, SSB.	116 pasienter ble diagnostisert med SLE i løpet av 9.års perioden som gir en årlig insidens på 3,0 per 100 000 (95% KI 2,4 – 3,5). Av 116 var 101 kvinner og 15 menn. Hos kvinner så man et bimodalt mønster i aldersspesifikk insidens med første topp i aldersgruppen 16-19 år (8,1 95% KI 2,1-14) og en topp i aldersgruppen 50-59 (5,9 (95% KI 3,0- 8,7). Kvinner i aldersgruppen 16-39 hadde en signifikant høyere insidens sammenlignet med kvinner eldre enn 60 år. Hos menn så man en insidenstopp på 1,82 (95% KI 0,2-3,4) mellom 50 og 59år. Totalt 238 pasienter oppfylte 4 eller flere kriterier var bosatt i studieområdet 1.januar.2008 (214 kvinner, 24 menn). Median alder ved diagnose var 32år (range 9-83). Den totale prevalensen per 100.000 1.januar.2008 var 52,8 (95% KI 45,2 – 58,4) med 91,0 (95%KI 78,8 -103,1) for kvinner og 10,7 (95% KI 6,4 – 15,0) for menn. Topp prevalensen for kvinnelige pasienter var i aldersgruppen 60-69 år (153,2 (95% KI 103,2-203,2)), og for mannlige pasienter i aldersgruppen 45-66 år (19,3 (95% KI 8,1-29,8)) Prevalensen i den etniske norske populasjonen var 52,0 (95% KI 44,7-59,9), 35.5 (95% CI 17.6–53.5) hos europeiske immigranter, 59.7 (95% CI 38.0–81.5) hos aldersjustert Asian populasjon og 307.0 (95% CI 75.4–538.7) hos aldersjusterte utenlands	Sjekkliste: Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Ja. Tatt høyde for ulik etnisitet, eller norske voksne satsborgere. Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja Er svarprosenten høy nok? ja Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Ukjent. Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? 9 års innsamling og oppfølging gir et godt grunnlag for å estimere prevalens og insidens. Men er for kort til å si noe om t.ex sykdomsutvikling, etnisitet og miljømessige faktorer. Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ja Var registreringen av data prospektiv? Ja Hva diskuterer forfatterne som. Styrke: Omfattende søk etter pasienter, insidenstall studert over flere år, og pålitelig konsensustall i Norge. Svakhet: Sannsynligheten for manglende data, spesielt hos mildere former av SLE, til tross for omfattende datainnhenting. Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Nei, ingen til nå påvisbare gener eller sikkert påviste miljømessige faktorer.
Konklusjon	Inklusjonskriterier: voksne ≤ 16 år bosatt i Oslo, ≤ 4 ACR97. Variabler: Alder, alder ved diagnose, kjønn, etnisitet (satt som foreldrenes fødested (en norsk forelder =norsk)), populasjonstall oslo (ssb), dødstidspunkt, dødsårsak.		
Funnene indikerer en høyere prevalens hos nordmenn sammenlignet med kaukasiere i Danmark og England. Høyere prevalens hos innflyttere krever videre studier.	Statistiske metoder Den årlige insidensraten og punktprevalensen er rapportert per 100000 med risiko. Alders standardisering ble gjort av direkt metode av standardisering med europeisk avstamning i Oslo som standardpopulasjon.		
Land			
Norge			
År data innsamling			
1999-2008			

Table 2 Ethnic- and age-specific prevalence of systemic lupus erythematosus (SLE) per 100,000 at risk, 1 January 2008

Age Group	All*		European		Asian + Turkish	
	n	rate	n	rate	n	rate
16-19	4	18.1	3	18.0	1	25.5
20-29	33	35.0	20	26.6	7	51.9
30-39	52	48.2	41	46.2	9	70.6
40-49	54	69.6	33	52.4	8	80.8
50-59	49	79.0	46	83.8	3	57.6
60-69	40	87.2	38	88.7	0	
70-79	11	41.9	11	43.5	0	
80-89	2	10.2	2	10.4	0	
90+	2	48.2	2	48.7	0	
ALL	238	51.8	196	50.3	28	57.7
Age standardized**						59.7

ALL: crude rate.

*All: European descendants, Asians+Turkish, adopted, African, South/Central American.

**Age standardized to European descendant population in Oslo.

Referanse: Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. <i>Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients.</i> Medicine (Baltimore). 2003;82(5):299-308.		Design: Pasientserie	
		Dokumentasjonsnivå	IIb
		GRADE	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Vurdere frekvensen og karakteristikkene til hovedårsakene til morbiditet og mortalitet etter 10 års oppfølging og sammenligning av frekvensen av tidlige manifestasjoner i denne kohorten med frekvensen av manifestasjoner som oppsto senere i utviklingen av sykdommen.	Datagrunnlag/ rekrutering: 1000 pasienter ble inkludert i studien fra 12 universitetssentre med betydeligerfaring i håndtering av SLE pasienter, i 7 europeiske land. Inklusjonskriterier: ≥4 ACR-82 kriterier. Oppfølging: Pasientene ble systematisk fulgt opp av de samme legene ved respektive sykehus i 10 år mellom 1990-2000. 195 (19,5%) falt fra ila studien. Utfall: Overlevelsestid ble definert som intervall tiden fra en pasient kom inn i studien inntil død eller tapt kontakt. Variabler: alder ved start av symptomer, alder ved diagnose, alder ved protokoll, initiale manifestasjoner, tidl manifestasjoner, laboratoriske verdier, prospektive kliniske manifestasjoner, behandling, dødsårsak. Statistiske metoder: Chi-square og Fisher exact test ble brukt for å analysere kvalitative forskjeller. Overlevelses sannsynlighet ble kalkulert i følge Kaplan-Meier lifttetime analysemetode.	Totalt inkludere studien 908 (92,8%) kvinner og 92 (9,2%) menn (kvinner: menn 10:1), 971 (97,1%) hvite pasienter og 19 (1,9%) svarte pasienter, og 10 (1%) andre raser. Gj. alder ved studiestart var 37 ± 14 år [12-82] Hovedfunn: Totalt presenterte 481 (48,1%) pasienter 1 eller flere episoder med artritt i løpet av 10 års perioden, 311(31,1%) sommerfuglutslett, 279(29,7%) aktiv nefropati, 229 (22,9%) fotosensitivitet, 194 (19,4%) neurologisk involvering, 166 (16,6%) feber, 163 (16,3) reynaud fenomen, 160 (16%) serositt (pleuritt og/eller perikarditt), 134 (13,4%) trombocytopeni og 92 (9,2%) trombose. Ved sammenlikning av prevalenser av kliniske manifestasjoner de 5 første årene etter diagnose, og ila de neste 5 årene ble funnet at de fleste manifestasjonene var mer frekvent i løpet av de 5 første årene med diagnosen; artritt (41.3% in the initial 5 yr versus 28.6% in the ensuing 5 yr), malar rash (26.4% versus 17.1%), photosensitivity (18.7% versus 13.3%), subacute cutaneous lesions (4.6% versus 2.5%), active nephropathy (22.2% versus 6.8%), serositis (12.9% versus 6.2%), feber (13.9% versus 7.4%), Raynaud phenomenon (13.2% versus 8.9%) thrombosis (7.2% versus 4.9%) og myosititt (4% versus 1.3%) 68 pasienter døde ila 10 årsperioden (6,8%). Dødsårsaker aktiv SLE 26,5 %, trombose 26,5% og infeksjoner 25%. Aktiv SLE og infeksjoner var hyppigere dødsårsaker de første 5 år, mot trombose de følgende 5 år. Overlevelses sannsynlighet 92% ved 10 år. En lavere overlevelsessannsynlighet hos de med nefropati i starten av sykdomsforløpet (88% vs 94%).	Sjekkliste: Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Ja Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Ja Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja Er svarprosenten høy nok? Ja Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Ja Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Ja Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ja Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorenes fordeling beskrevet? Ja, sammenlignet 1.halvdel mot siste halvdel. Var registreringen av data prospektiv? Ja Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: Erfarne klinikere, og nøye gjennomgang av definisjonen til alle variablene før start. Svakhet: Ulike universitetssentre i studien kan ha ulike behandlingsregimer/anbefalinger. Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja
Konklusjon	De fleste av SLE inflammatoriske manifestasjoner vises å være mindre vanlig etter en lang tids utvikling av sykdommen, sannsynligvis reflekterer dette at terapien så vell som den progressive remisjon av sykdommen hos mange pasienter. Samtidig blir en mer prominent rolle til trombotiske hendelser synlig, påvirker både morbiditeten og mortaliteten i SLE.		
Land	7 europeiske land. Spania, United Kingdom (UK), Tyrkia, Polen, Italia, Norge, Belgia.		
År data innsamling	1990-2000		

Referanse: Sterling K, Gallop K, Swinburn P, Flood E, French A, Al Sawah S, et al. Patient-reported fatigue and its impact on patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2014;23(2):124-32.		Design: Kvalitativ studie	
		Dokumentasjonsnivå	IV
		GRADE	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Formålet med denne studien var å bedre forstå hvordan pasientene beskriver fatigue og påvirkningen fra dette symptomet på deres liv i en kohorte av SLE pasienter fra US ved bruk av en til en intervjuer for å fasilitere en bedre måling av fatigue og evaluere ny behandling for SLE.</p>	<p>Rekrutering deltakere/datagrunnlag: 22 pasienter under poliklinisk behandling ble rekruttert ved to kliniske forskningsentre i US (Verginia og Alebama).</p> <p>Inklusjonskriterier; ≥18 år, positiv ANA, eller anti-dsDNA.</p> <p>Eksklusjonskriterier: medikamentkrevende aktiv lupus nefritt (LN) eller CNS involvering, tidligere behandlet med B-celle terapi, komobriditet som muligens kan interferere med resultatene til studien, eller deltakere i kliniske forsøk (ved datainnsamling eller ıla av de 30 seneste dagene).</p> <p>Intervju metode: En til en semi-strukturerte intervjuer basert på intervjumal utviklet av forfatterne basert på litteratur. Intervjuer inkluderte også kognitiv debriefing av pasient rapportert outcome instrument. Intervjuene ble tatt opp og notert. 10% av transkripsjonen var dobbelt kodet av en sekundær internforsker (SH), samt en tredje internforsker (PS) mottok kodingen og fanget opp evt kodediskrepans.</p> <p>Statistiske analyser: Data anaylsert vha tematiske analyser. Analyser ble fasilitert ved bruk av kvalitativ analyse software.</p>	<p>Resultatene indikerte at 21 av 22 pasienter opplevde fatigue pga SLE. Pasientene rapporterte at fatigue var variabel både i frekvens og alvorlighet. Fatigue ble beskrevet a ha påvirkning på multiple aspekter pasientens liv; emosjonelt, kognetivt, arbeid, daglige aktiviteter, sosialt og familiært.</p> <p>Ved spørsmål om symptomer opplevd var fatigue og tretthet. (tiredness) spontant nevnt hos de fleste (11 fatigue, 8 tretthet). Av de resterende 3, svarte 2 ja ved spesifikt spm, den tredje hadde aldri opplevd fartigue eller tretthet. Beskrivelsene av fatigue og «tierdness» var liknende med t.ex « worn out», lack of energy», «not wanting to do anythinhg», m.fl.</p> <p>De fleste nevnte spontant at fatigue begrenset eller hindret de fra aktiviteter som husarbeid, hagearbeid, matlaging, handling, og selvpleie. I tillegg nevnte flertallet at dette gikk ut over relasjoner privat, og evne til å arbeide. En av pasientene hadde stoppet å arbeide pga grad av fatigue, mens andre nevnte at de enten hadde reduserte arbeidstimer eller fravær.</p> <p>Varierende frekvens, noen hadde regelmessig fatigue, andre kronisk. Lengden og alvorligheten på fatigue episoder varierte også både individuelt og blant pasientene</p>	<p>Sjekkliste kvalitativ studie</p> <p>Er formålet med studien klart formulert? Ja</p> <p>Er kvalitativ metode hensiktsmessig for å få svar på problemstillingen? Ja</p> <p>Er studiedesignet hensiktsmessig for å få svar på problemstillingen? Ja,</p> <p>Er utvalget hensiktsmessig for å besvare problemstillingen? Nei, lite utvalg – burde også ha med andre psykiske lidelser som angst depresjon som eksklusjonskriterier.</p> <p>Ble dataene samlet inn på en slik måte at problemstillingen ble besvar? Ja</p> <p>Går det klart frem hvordan analysen ble gjennomført? Er fortolkningen av data forståelig, tydelig og rimelig? Ja</p> <p>Ble det redegjort for bakgrunnsforhold som kan ha påvirket fortolkningen av data? Ja</p> <p>Er det gjort forsøk på å underbygge funnene? Ja, henviser til liknende kvalitative studier.</p> <p>Er etiske forhold vurdert? Ja</p> <p>Kommer det klart frem hva som er hovedfunnene i undersøkelsen? Ja</p> <p>Hvor nyttige er funnene fra denne studien?</p> <p>En del. Forteller noe om hvordan fatigue påvirker livet til SLE pasientene, og trender blant studiepopulasjonen.</p>
Konklusjon			
Fatigue ble beskrevet å ha en innvirkning på multiple aspekter til pasientens liv; emosjonelt, kognitivt, arbeid, daglige aktiviteter, «leisure» aktiviteter, sosialt og familiært. Forståelse av hvordan pasienter med SLE beskriver symptomet fatigue og hvordan det påvirker deres liv er nøkkelen til bedre forståelse av hvordan man kan måle fatigue i kliniske studier ved vurdering av nye SLE medikamenter.			
Land			
USA			
År data innsamling			
Uklart, artikkel sendt til publisering dec 2012.			

Referanse: Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. <i>The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus</i> . Rheumatology (Oxford). 2000;39(11):1249-54.		Design: Tverrsnittstudie	
		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Vurdere prevalens og assosiasjoner til fatigue ved systemisk lupus erythematosus (SLE).	Rekrutering deltakere/ datagrunnlag: 120 polikliniske pasienter ved <i>Connective Tissue Disease Clinic in The Rheumatology Department of St Barthelomew's and The London NHS trust</i> .	Hovedfunn: Prevalens: abnormal fatigue var rapportert av 97 (81%) pasienter, og 71 (60%) rapporterte dårlig søvnkvalitet. Fatigue korrelerte negativt ved all måling av funksjonsevne. Fatigue scoring var opp til 33% høyere hos pasienter med aktiv sykdom (SLAM ≥ 3) enn hos pasienter med inaktiv sykdom (SLAM < 3) ($p < 0,05$). Det var signifikant korrelasjon mellom fatigue og sykdomsaktivitet, søvnkvalitet, angst og depresjon. Pasienter med hydroxychloroquine hadde signifikant høyere fatigueskoring enn de som ikke tok HCQ, samme ved prednisolon. Det var ingen signifikant korrelasjon mellom hemoglobin og fatigue. Hos de pasientene der det forelå thyroideaprøver fra siste 6 mnd, fant de heller ingen korrelasjon.	Er problemstillingen i studien klart formulert? Ja Er en prevalensstudie en velegnet metode for å besvare problemstillingen/spørsmålet? Ja Er befolkningen (populasjonen) som utvalget er tatt fra, klart definert? Nei Blir utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte? Ja Er det gjort rede for om respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert? Ikke aktuelt Er svarprosenten høy nok? Kommer ikke frem. Bruker studien målemetoder som er pålitelige (valide) for det man ønsker å måle? Ja Er datainnsamlingen standardisert? Ja Er dataanalysen standardisert? Ja Hva er resultatet i denne studien? 81% av pasientene hadde fatigue, signifikant korrelasjon mellom fatigue og sykdomsaktivitet, søvnkvalitet, angst og depresjon. Kan resultatene skyldes tilfeldigheter? Ja – kan være en gruppe med høyere fatigue enn resten av SLE pasienten. Kan resultatene overføres til praksis? Ja Sammenfaller resultatene i denne studien med resultatene i andre tilgjengelige studier? Ja, men flere studier har også funnet at det ikke er assosiasjon mellom sykdomsaktivitet og fatigue. Hva mener forfatterne av artikkelen er; Svakheter: Ikke diskutert. Styrker: relativt nydiagnostiserte pasienter, i en ung aldersgruppe.
Konklusjon	Inklusjonskriterier: Oppfylte ≥ 4 ACR-kriterier. Ekklusjonskriterier: Variabler: Selv-rapportert fatigue målt ved Fatigue Severity Score (FSS), the Chalder Fatigue scale (CFS) og visual analogue scale (VAS). Sykdomsaktivitet (SLAM), søvnkvalitet (Pittsburgh Sleep Quality Index), livskvalitet, angst (HAD), og depresjon (HAD)		
Fatigue er en vanlig plage hos pasienter med SLE og er assosiert med minsket funksjonsevne. Bortsett fra å behandle grunnlidelsen, kan det også være nyttig å behandle stemningslidelser og insomnia for å redusere fatigue og bedre livskvaliteten.			
Land	Statistiske metoder: Non-parametric tests. Korrelasjon analyse ved bruk av Spearman's rank correlation coefficient.		
England.			
År data innsamling			
Kommer ikke frem, sendt til publisering 1999.			

Referanse: Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, Barnes EV, Kilbourn KM, Richards HB. <i>Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support.</i> J Rheumatol. 2005;32(9):1699-705.		Design: Tverrsnittstudie	
		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Undersøke forhold mellom smerte, depresjon, fatigue og sykdomsaktivitet hos pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE).</p>	<p>Rekrutering deltakere/ datagrunnlag: 127 polikliniske pasienter ved University of Florida Autoimmune Disease Center Clinic ble rekruttert til studien ved konsultasjoner.</p> <p>Inklusjonskriterier: kvinne ≥ 18 år, gode engelsk språk og leseferdigheter, minimum utdanningsnivå over 8th grade, Eksklusjonskriterier: kognitive, emosjonelle eller fysiske problemer som kan påvirke samtykke. Menn grunnet et liten gruppe.</p> <p>Datainnsamling: Deltakeren kompletterte klinikerens undersøkelse/spørsmål med selvskrevene spørsmål. Demografiske data ble hentet på deltakerne.</p> <p>Variabler: Fatigue (VAS 0-100), smerte (VAS 0-100), depresjon (BDI score), sosial støtte (perceived social support scale), og sykdomsaktivitet (SLEDAI).</p> <p>Statistiske metoder: unvariante descriptive statistikker. t-test, ANCOVA.</p>	<p>Hovedfunn: VAS for fatigue, smerteintensitet, depresjon, angst, sinne og forvirring fant at fatigue totalt var det høyest rated symptomet. Fatigue var rangeret signifikant høyere enn alle andre symptomer vurdert, inkludert angst (t (123) =5,50, p <0,001).</p> <p>Ingen signifikant forskjell ble funnet for fatigue scoring mellom deltakere som fikk vs. ikke fikk kortikosteroider, antimalarias eller cytotoxice agenter. Deltakere som brukte NSAIDs rapporterte signifikant høyere nivåer av fatigue (t (110) -2,18, p =0,032) enn de som ikke brukte.</p> <p>Ingen signifikante forskjeller ble funnet for fatigue, smerte, SLEDAI, eller mottatt sosial støtte mellom deltakere som fikk versus ikke fikk antidepressiva og/eller benzodiazepiner.</p> <p>Fatigue var moderat assosiert med smerteintensitet (r=0,43, p <0,001) og depresjon (r =0,48, p <0,001). Hverken fatigue eller stemnings forstyrrelser var signifikant assosiert med sykdomsaktivitet; men smerte hadde en svak korrelasjon med sykdomsaktivitet.</p> <p>Smerte, depresjon (p < 0,001) og mottatt sosial støtte (p < 0,05) var signifikante prediktorer for fatigue.</p>	<p>Er problemstillingen i studien klart formulert? Ja</p> <p>Er en prevalensstudie en velegnet metode for å besvare problemstillingen/spørsmålet? Ja</p> <p>Er befolkningen (populasjonen) som utvalget er tatt fra, klart definert? Ja</p> <p>Blir utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte? Ja</p> <p>Er det gjort rede for om respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert? Ja</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Har ikke inkl hvor mange som ble spurt.</p> <p>Bruker studien målemetoder som er pålitelige (valide) for det man ønsker å måle? Ja</p> <p>Er datainnsamlingen standardisert? Ja</p> <p>Er dataanalysen standardisert?</p> <p>Hva er resultatet i denne studien? Assosiasjon mellom psykososiale forhold og fatigue hos SLE pasienter. Kan resultatene skyldes tilfeldigheter? Tror ikke det.</p> <p>Kan resultatene overføres til praksis? Ja</p> <p>Sammenfaller resultatene i denne studien med resultatene i andre tilgjengelige studier? Ja, men flere studier har også funnet at det er assosiasjon mellom sykdomsaktivitet og fatigue.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som;</p> <p>Svakheter: Strenge inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier kan lage bias. Store SD, reflekterer en stor heterogenitet.</p> <p>Styrker: inklusjon/eksklusjonskriterier økte reliabiliteten til resultatene ved å redusere faktorer som kan forvrengte resultatene.</p>
Konklusjon	<p>Resultatene legger vekt på viktigheten av depresjon, smerte og mottatt sosial støtte i å forutsi fatigue hos pasienter med SLE. I kontrast virker ikke sykdomsaktivitet målt i SLEDAI å ha påvirke fatigue. Forståelse av effekten til psykososiale faktorer på fatigue hos SLE pasienter kan forbedre pasient utfall gjennom psykososiale intervensjoner rettet mot å redusere smerte og øke mestringsevne og sosial støtte.</p>		
Land	USA		
År data innsamling	Akseptert for publisering 2005		

Referanse: Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Husby G. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. J Rheumatol. 2002;29(3):482-6.		Design: Tverrsnittstudie																																		
		Dokumentasjonsnivå	IIb																																	
		GRADE	Middels																																	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																	
Fastslå om fatigue hos pasienter med systemisk lupus erythematosus er assosiert med nivåer av serum cytokiner, antifosfolipid antistoffer (aPL) eller andre sykdoms trekk.	Rekrutering deltakere/ datagrunnlag: Journaler fra polikliniske og inneliggende pasienter med SLE ved universitetssykehuset i Nord Norge, UNN. Inklusjonskriterier SLE diagnose, ACR82 kriterier. Samtykke.	Hovedfunn 79% av pasientene rapporterte fatigue. Ingen assosiasjoner mellom fatigue og sosiodemografiske variabler, behandling, sykdomsaktivitet (SLEDAI), cerebrale infarkter, serum cytokiner, aCL eller β 2GPI antistoffer, eller noen rutine hematologisk, biokjemisk eller immunologisk test. <i>Table 2. Selected qualitative variables in 57 patients with systemic lupus erythematosus.</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Normal (%)</th> <th>Abnormal (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anti-dsDNA</td> <td>36 (63.2)</td> <td>21 (36.8)</td> </tr> <tr> <td>C3 [0.84–2.15 g/l]</td> <td>41 (71.9)</td> <td>16 (28.1)</td> </tr> <tr> <td>C4 [0.08–0.33 g/l]</td> <td>52 (91.2)</td> <td>5 (8.8)</td> </tr> <tr> <td>aCL IgG [$<$ 30 GPL]</td> <td>51 (89.5)</td> <td>6 (10.5)</td> </tr> <tr> <td>aCL IgM [$<$ 30 MPL]</td> <td>54 (94.7)</td> <td>3 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>Anti-β_2-GPI IgG [$<$ 7 U/ml]</td> <td>22 (38.6)</td> <td>35 (61.4)</td> </tr> <tr> <td>Anti-β_2-GPI IgM [$<$ 7 U/ml]</td> <td>43 (75.4)</td> <td>14 (24.6)</td> </tr> <tr> <td>Cerebral infarcts, MRI [No. of subjects = 52]</td> <td>43 (82.7)</td> <td>9 (17.3)</td> </tr> <tr> <td>Stroke, clinical findings</td> <td>52 (91)</td> <td>5 (9)</td> </tr> <tr> <td>Peripheral neuropathy [No. of subjects = 51]</td> <td>37 (73)</td> <td>14 (27)</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	Normal (%)	Abnormal (%)	Anti-dsDNA	36 (63.2)	21 (36.8)	C3 [0.84–2.15 g/l]	41 (71.9)	16 (28.1)	C4 [0.08–0.33 g/l]	52 (91.2)	5 (8.8)	aCL IgG [$<$ 30 GPL]	51 (89.5)	6 (10.5)	aCL IgM [$<$ 30 MPL]	54 (94.7)	3 (5.3)	Anti- β_2 -GPI IgG [$<$ 7 U/ml]	22 (38.6)	35 (61.4)	Anti- β_2 -GPI IgM [$<$ 7 U/ml]	43 (75.4)	14 (24.6)	Cerebral infarcts, MRI [No. of subjects = 52]	43 (82.7)	9 (17.3)	Stroke, clinical findings	52 (91)	5 (9)	Peripheral neuropathy [No. of subjects = 51]	37 (73)	14 (27)	Er problemstillingen i studien klart formulert? Ja Er en prevalensstudie en velegnet metode for å besvare problemstillingen/spørsmålet? Ja Er befolkningen (populasjonen) som utvalget er tatt fra, klart definert? Ja Blir utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte? Ja Er det gjort rede for om respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert? Ja Er svarprosenten høy nok? Ja Bruker studien målemetoder som er pålitelige (valide) for det man ønsker å måle? Ja Er datainnsamlingen standardisert? Ja Er dataanalysen standardisert? Ja Hva er resultatet i denne studien? Ingen signifikante assosiasjoner med undersøkte variabler Kan resultatene skyldes tilfeldigheter? Et lite utvalg av pasienter, men nei. Kan resultatene overføres til praksis? Ja Sammenfaller resultatene i denne studien med resultatene i andre tilgjengelige studier? Ja Hva mener forfatterne av artikkelen er; Svakheter: <i>ikke diskutert</i> Styrker: <i>ikke diskutert</i>
Variable	Normal (%)	Abnormal (%)																																		
Anti-dsDNA	36 (63.2)	21 (36.8)																																		
C3 [0.84–2.15 g/l]	41 (71.9)	16 (28.1)																																		
C4 [0.08–0.33 g/l]	52 (91.2)	5 (8.8)																																		
aCL IgG [$<$ 30 GPL]	51 (89.5)	6 (10.5)																																		
aCL IgM [$<$ 30 MPL]	54 (94.7)	3 (5.3)																																		
Anti- β_2 -GPI IgG [$<$ 7 U/ml]	22 (38.6)	35 (61.4)																																		
Anti- β_2 -GPI IgM [$<$ 7 U/ml]	43 (75.4)	14 (24.6)																																		
Cerebral infarcts, MRI [No. of subjects = 52]	43 (82.7)	9 (17.3)																																		
Stroke, clinical findings	52 (91)	5 (9)																																		
Peripheral neuropathy [No. of subjects = 51]	37 (73)	14 (27)																																		
Konklusjon Fatigue er et vanlig fenomen hos pasienter med SLE. Det er ingen assosiasjon med sykdomsaktivitet eller andre markører på sykdom eller inflammasjon. Fatigue er et komplekst fenomen, og cytokin involvering i hjernevev som ikke er reflektert av cytokin konsentrasjoner i serum. Kan ikke utelukkes i denne studien. Alternativt kan psykososiale faktorer være en dominant prediktor for fatigue hos pasienter med SLE.	Ekklusjonskriterier Fremkommer ikke. Variabler Generell og neurologisk. Undersøkelse, SLEDAI, Fatigue Severity Scale (FSS), MRI undersøkelser. Rutine hematologiske, biokjemiske og immunologiske tester inklusiv diabetes og thyroidea prøver. Statistiske metoder: Uavhengig t test (2tailed)	Det var ingen forskjell i FSS mellom pasienter med og uten cerebrale infarkter observert på MRI, eller mellom de med og uten kliniske tegn på cerebrale infarkt. CNS affeksjon regnet som en gruppe hadde ikke høyere fatigue scoringer enn de uten CNS affeksjon.																																		
Land																																				
Norge																																				
År data innsamling																																				
1979-1995																																				