

MASTEROPPGAVE

Masterstudium i sykepleie – klinisk forskning og fagutvikling

September 2019

Egenrapporterte symptomer og endotelfunksjon hos voksne med
myalgisk encefalomyelopati/kronisk utmattelsessyndrom.

Kari Sørland



OsloMet – storbyuniversitetet

Fakultet for helsevitenskap

Institutt for sykepleie og helsefremmende arbeid

Hovedveileder: Lis Ribu, OsloMet

Biveileder: Milada Cvancarova Småstuen, OsloMet

FORORD

Jeg vil gjerne benytte anledningen til å rette en stor takk til alle som har bidratt til dette masterprosjektet: Først og fremst til deltakerne i studien som ga av sin tid og sine krefter til prosjektet, og som bidro med innsikt og refleksjoner. Til Kavlifondet, som har bidratt med økonomisk støtte til dette prosjektet, som del av et uvurderlig og langsiktig samarbeid med forskningsgruppen for ME/CFS ved Haukeland Universitetssykehus. Til Kreftavdelingen ved HUS som la til rette for at jeg kunne kombinere masterstudiet med verdens beste jobb. Til Lis Ribu ved OsloMet, for faglige utfordringer og verdifulle diskusjoner, og Milada Cvancarova Småstuen for hjelp med statistikk og tolkning. Til Miriam Sandvik for grundig opplæring i undersøkelsesmetode og kontrollanalyser av FMD. Til brukerrådet ved forskningsgruppen for nyttige perspektiver. Til Sunniva Sæther for konstruktiv kritikk på et *helt* annet nivå. Til Bernt, Viktor og Ask for tålmodighet og oppmuntring på hjemmebane – og avslutningsvis en særlig takk til mine utmerkede kolleger i forskningsgruppen: Kine Alme, Kristin Risa, Ingrid Gurvin Rekeland, Olav Mella og ikke minst Øystein Fluge for konstruktive innspill, fruktbare diskusjoner og et ukuelig engasjement.

SAMMENDRAG

Egenrapporterte symptomer og endotelfunksjon hos pasienter med myalgisk encefalopati/kronisk utmattelsessyndrom.

Mennesker med myalgisk encefalopati/kronisk utmattelsessyndrom (ME/CFS) opplever mangelfull helsehjelp. Klinisk forskning kan bidra med kunnskap om symptomer og bakenforliggende årsaker, som igjen kan legge føringer for sykepleiepraksis og videre forskning.

Formålet med studien er å kartlegge endotelfunksjon hos voksne med ME/CFS og en eventuell sammenheng mellom endringer i selvrapporterte symptomer og endotelfunksjon over tid. Den er en tverrsnittsstudie av endotelfunksjon hos 40 ME/CFS-pasienter sammenlignet med friske frivillige, og en longitudinell undersøkelse av egenrapporterte symptomer og endotelfunksjon hos pasientene. Deltakerne hadde signifikant lavere endotelfunksjon enn friske ($p < 0.01$), men det var ingen påvisbar sammenheng mellom endring i symptomer og endotelfunksjon.

Kartlegging av de komplekse symptomene ved ME/CFS vanskeliggjøres av mangel på validerte, brukervennlige skjema for pasientrapportering av symptomer, og det er behov for metodeutvikling. Deltakelse i forskning kan utgjøre en fysisk og kognitiv belastning og medføre symptomforverring. Sykepleieren bør være bevisst pasientenes sårbarhet, og involvere brukere i vurdering av nytte og risiko.

Nøkkelord: Myalgisk encefalopati, kronisk utmattelsessyndrom, ME/CFS, egenrapporterte symptomer, endotelfunksjon, pasientrapporterte utfallsmål forskningsetikk, sårbare grupper, brukermedvirkning.

ABSTRACT

Self-reported symptoms and endothelial function in adults with myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome.

People with myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) report experiences of inadequate health care. Clinical research can produce knowledge on symptoms and causes, which could have consequences for future nursing practice.

The purpose of this study is to investigate endothelial function in adults with ME/CFS, and any association between symptom change and changes in endothelial function. This is a cross-sectional assessment of endothelial function in 40 ME/CFS patients compared to healthy controls, and a longitudinal study of changes in patient-reported symptoms and endothelial function. Patients had significantly reduced endothelial function compared to controls ($p < 0.01$), but we could not detect associations between changes in symptoms and endothelial function.

There is a lack of validated, user-friendly patient-report measures, and improved ME/CFS specific measures are needed. Participation in research may cause symptom exacerbation due to physical and cognitive exertion. Nurse researchers should be sensitive to participant vulnerability and involve patients in risk-benefit assessments.

Keywords: Myalgic encephalopathy, chronic fatigue syndrome, ME/CFS, patient-reported symptoms, endothelial function, patient-reported outcome measures, research ethics, vulnerable groups, patient and public involvement.

INNHold

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
ABSTRACT	4
INNHold	5
DEL 1: VITENSKAPELIG ARTIKKEL	7
Self-reported symptoms and endothelial function in adults with ME/CFS.....	7
Figures.....	28
Supplementary information.....	31
DEL 2: TEMATISK FORDYPNING	41
1.0 INNLEDNING	41
1.1. Oppgavens hensikt.....	42
1.2. Relevans for sykepleie og min rolle i prosjektet.....	42
1.3. Sykdomsbetegnelse og diagnosekriterier.....	44
2.0 PASIENTRAPPORTERTE SYMPTOMER VED ME/CFS	44
2.1 Skjema for symptomregistrering i studien.....	47
2.2 Et komplekst samspill.....	48
2.2.1 Symptomers dimensjoner.....	49
2.2.2 Faktorer som virker inn på symptomopplevelsen.....	52
2.3 Spørreskjema for måling av symptomer ved ME/CFS.....	53
3.0 ETISKE BETRAKTNINGER RUNDT FORSKNING PÅ MENNESKER MED ME/CFS ...58	
3.1. Moralsk balansekunst.....	58
3.2. En sårbar gruppe?.....	62
3.3. Brukermedvirkning.....	64
4.0 IMPLIKASJONER FOR PRAKSIS OG FORSKNING	66
5.0 AVSLUTNING	67
FORKORTELSER	68
REFERANSER	69
VEDLEGG	74

Vedlegg 1: Forfatterinstruksjoner fra BMJ Open.....	74
Vedlegg 2: Skjema for egenrapportering av symptomer ved baseline og symptomendring hver annen uke.....	78
Vedlegg 3: Godkjenninger fra REK og personvernombud.....	84
Vedlegg 4: Informasjonsskriv/samtykkeskjema.....	88
Vedlegg 5: SME-modellen.....	95

Self-reported symptoms and endothelial function in adults with Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome

Kari Sørland et. al.

[Bidragsyttere og veiledere vil bli oppgitt som medforfattere der det er relevant, i henhold til Vancouver-anbefalingene for medforfatterskap, når artikkelen er klargjort for innsending]

Abstract

Background

Individuals with ME/CFS suffer a range of debilitating symptoms, and patients have called for research efforts to further understanding of the underlying mechanisms. Dysfunction of the blood vessel endothelium has been suggested as a potential contributing factor.

Objectives

- To investigate endothelial function in ME/CFS patients compared to healthy individuals.
- To assess patients' self-reported symptoms and explore associations between symptom change and change in endothelial function over time.

Design

Substudy to the open-label phase II trial "CycloME". Cross-sectional design comparing endothelial function in patients at baseline to healthy individuals, combined with prospective, longitudinal assessments of symptoms and endothelial function in patients before and after medical intervention.

Setting

Haukeland University Hospital, Bergen, Norway.

Participants

Forty patients with mild-moderate to severe ME/CFS according to Canadian consensus criteria, aged 18-65.

Interventions

Six infusions of cyclophosphamide 600-700 mg/m² IV, 4 weeks apart.

Outcome measures

Patient-reported baseline occurrence and severity for 28 predefined symptoms and changes of said symptoms at 9-12 months. Endothelial function measured by Flow-Mediated Dilation (FMD) and Post-Occlusive Reactive Hyperemia (PORH) at baseline and after 12 months.

Results

Baseline FMD was significantly reduced in patients (median FMD 5.9%, range 0.5-13.1, n=35) compared to healthy individuals (FMD 7.7%, range 0.7-21, n=66) ($p=0.005$), as was PORH with patient score median 1331 p.u. (343-4334) versus healthy individuals 1886 p.u. (808-8158) ($p=0.003$). Prevailing symptoms were post-exertional malaise, fatigue, reduced daily function, need for rest, sleep disturbances and concentration difficulties. No significant associations were found between symptom severity and FMD/PORH at baseline or between symptom changes and FMD/PORH changes at 12 months.

Conclusions

ME/CFS was associated with reduced endothelial function, measured by FMD and PORH. Improvement or worsening of ME/CFS symptoms over time was not associated with changes in FMD or PORH.

Trial Registration

ClinicalTrials.gov: NCT02444091

Strengths and limitations of this study

Strengths:

- This is the first study to investigate possible associations between ME/CFS symptoms and endothelial function.
- We have used stringent inclusion criteria (Canadian consensus criteria) and well established protocols for assessment of endothelial function.

Limitations:

- Small sample size, no power calculation or sample size assessment was performed. Possible inclusion bias.
- Patient reported symptom scales were not validated.
- There was no control group for longitudinal assessments, nor were reference groups matched for age or gender.

Manuscript

Introduction

Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) is a disease that affects both children and adults and is associated with loss of function and very low health-related quality of life (1, 2). Patients present core symptoms such as post-exertional malaise (PEM), fatigue and lack of restitution from rest or sleep, accompanied by pain, cognitive and immunological symptoms and sensory hypersensitivity (3, 4). Prevalence of ME/CFS as diagnosed by the Canadian consensus criteria (4) is estimated in the United Kingdom at 0.1 to 0.2 per cent of the population (5). A report commissioned by the US Institute of Medicine concluded that ME/CFS is a serious, systemic disease with no known cause or cure, and that there is a great need for research to further understanding of the mechanisms behind the disease(6). In order to offer evidence-based nursing care, nurses are required to integrate clinical expertise, patient preferences and values and relevant research evidence in decisions about patient care (7, 8). In ME/CFS, however, the scarcity of research evidence means the mechanisms behind patients' symptoms are poorly understood (9). Lack of support, recognition and relevant care from health services are common patient complaints (10-12).

Symptoms frequently present following an event such as infection, physical trauma or exposure to environmental factors (4), and there is evidence of a genetic predisposition (13, 14). Research suggests the involvement of the immune system (15, 16), an impaired energy metabolism (17-19) and alterations in the gut microbiome (20). A possible biological mechanism contributing to the patients' complex range of symptoms including orthostatic intolerance and autonomic symptoms (6), is a dysfunction of the blood vessel endothelium, resulting in a lack of ability to fine-tune regulation of blood flow according to the metabolic demands of tissues (21). Endothelial cells make up the inner layer of the body's large and small blood vessels, and play a central part in the regulation of blood supply to tissues and organs (22). Non-invasive measures for endothelial function include flow-mediated dilation (FMD) of the large arteries (23) and post-occlusive reactive hyperemia (PORH) of the microcirculation (24). Research into blood vessel function in ME/CFS is very limited. A study by Newton and colleagues (21) showed reduced FMD and PORH in a group of ME/CFS

patients compared to healthy controls. However, with the exception of an unpublished, 2014 pilot study at Haukeland University Hospital, which found low values of FMD in a small cohort of ME/CFS patients (25), the findings from this study have never been confirmed – nor refuted – in other cohorts. A literature search did not reveal any longitudinal studies of endothelial function in ME/CFS, nor of any possible association between endothelial dysfunction and core ME/CFS symptoms. Following the pilot experience, studies of endothelial function were performed as substudies to two drug trials for patients with ME/CFS: a phase III trial of rituximab versus placebo (26) and a phase II trial of cyclophosphamide (27). This article reports the results from the endothelial function substudy of the cyclophosphamide trial.

In 2016, a novel grant call from the Norwegian Research Council invited patients, carers and clinicians to identify and prioritise research questions (28). Among 737 suggestions, 59% called for research into possible causes and disease mechanisms (29). In focus group interviews with participants in ME/CFS research, Lacerda et al. found that participants viewed biomedical research into disease mechanisms as a way of seeking coherence and making sense of their illness experience (12). The overall purpose of this study is to explore one possible contributing factor to the symptoms reported by ME/CFS patients, by means of assessing:

- 1) endothelial function (FMD and PORH) in a Norwegian cohort of ME/CFS patients compared with healthy individuals,
- 2) self-reported symptoms at baseline and symptom change from baseline to 12 months after treatment start with IV cyclophosphamide,
- 3) changes in FMD and PORH from baseline to 12 months, and possible associations between changes in symptom severity and changes in FMD/PORH over time.

Methods

Design

This study was performed as a substudy to the open-label phase II trial “*Cyclophosphamide in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)*” (27). The study has a cross-sectional design, comparing endothelial function in patients at baseline with healthy individuals. In addition, the study has a longitudinal element, which explores associations

between changes in symptom severity and changes in endothelial function for the patient group over time.

Setting

Patients were recruited from March to December 2015 at Haukeland University Hospital in Bergen, Norway. Baseline measurements were performed successively after inclusion in the clinical trial (March 2015-January 2016), followed by intervention with six infusions of cyclophosphamide IV four weeks apart. Measurements were then repeated 12 months after inclusion in the trial (March 2016-January 2017).

Patient inclusion

Patient group

The 40 patients included in this study were all enrolled in the open-label phase II clinical trial *Cyclophosphamide in ME/CFS* (27). Inclusion criteria were age 18 to 65, a confirmed ME/CFS diagnosis according to Canadian consensus criteria (4), disease duration of minimum two years, disease severity from mild-moderate to severe (excluding mild and very severe ME/CFS) and signed informed consent. Following the publication of previous intervention trials (30, 31), we received referrals from general practitioners and applications directly from patients, requesting evaluation for any future clinical trials. After a preliminary assessment of eligibility based on records of medical history and current disease severity, we performed a random selection among candidates who met the inclusion criteria. Candidates were invited to receive further information on the trial and this substudy, and subject to informed consent, they were screened according to protocol (27). Fifteen patients were recruited among previous trial participants (non-responders or responders with full or partial relapse) from trials with rituximab (30, 31).

Healthy individuals

Reference baseline values for FMD and PORH for healthy individuals were obtained from two other studies (32, 33) performed by the operators and using the same protocols for measurement of endothelial function as those employed in this study. The reference group for FMD consisted of 66 healthy controls participating in a study performed by M. Sandvik in women with preeclampsia (33), and the reference group for PORH consisted of 30 healthy volunteers examined by K. Sørland for an endothelial function substudy to the multi-centre

RCT *RituxME* (32). The FMD reference group was all-female, while the gender distribution of the PORH reference group was similar to that of the patient group. There were no significant differences between the patient and reference groups with regards to age, BMI, resting blood pressure or heart rate.

Intervention

Patients were scheduled to receive medical intervention with six intravenous infusions of cyclophosphamide (initial dosage of 600 mg/m², increased to 700 mg/m² for the following five infusions conditional on acceptable haematological toxicity). See Rekeland et al. (27) for details on the trial schedule and results.

Outcomes

Main outcomes were self-reported symptom scores at baseline, symptom change at 12 months, and measures of endothelial function (FMD and PORH) at baseline and at 12 months after inclusion in the trial. The repeated measures of endothelial function (and other clinical assessments, including an exercise test) were originally planned for 7-9 months after interventions, with an option to repeat measurements at 11-12 months. Based on feedback from the patients that they needed more time to recover after medical interventions, measurements at 7-9 months were cancelled.

Self-reported symptom scales

At baseline, patients recorded the severity of 28 individual symptoms commonly seen in ME/CFS, on a numerical rating scale of 1 to 10, where 1 denoted “not affected” and 10 “severely affected” by the symptom. The baseline questionnaire, developed by Fluge et al. for use in clinical trials (30, 31) included four fatigue-related items, four pain-related items, four items relating to cognitive difficulties and a list of 16 other symptoms including sleep disturbances, sensory difficulties and immunological, autonomous and neuroendocrine symptoms (Supplementary information). Patients also assessed their current function level expressed in percent (from 0 to 100%). Every two weeks during follow-up, patients completed a form to capture the relative change in each symptom from baseline to the time of recording. The scale for symptom change (Supplementary Information) was adapted from the Clinical Global Impression Scale which had previously been used in studies of ME/CFS (34), and has been employed in the follow-up of patients in previous clinical trials (26, 30, 31,

35). However, the symptom scales used in this study have not been validated. The scale for each symptom was 0 to 6, where 0 denoted major worsening, and 6 major improvement of the symptom compared to baseline. The score of 3 meant the symptom was unchanged from baseline. For each symptom, the mean score for the period nine to twelve months was calculated.

Measurement of FMD and PORH

Endothelial function was evaluated measuring flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery using a GE Vingmed ultrasound system (GE Vingmed, Vivid E9, GE, Horten, Norway) with a multifrequency linear probe, 6-13 MHz (M12L). During the same procedure, supplementary measurements of microvascular function (post-occlusive reactive hyperemia, PORH) were performed using a Periflux 5000 laser Doppler unit (Perimed, Stockholm). Measurements were performed according to a standardised protocol following guidelines from the International Brachial Artery Reactivity Task Force (23). Subject preparations and measurement procedures are described in detail in the enclosed study protocol (Supplementary Information). FMD results are expressed as diameter increase in mm and in per cent from baseline to time of maximum dilation. Maximum dilation after administration of sublingual nitroglycerin is also reported. PORH is expressed as the difference (area under the curve) of circulation in the skin during two minutes at baseline and the first two minutes after cuff deflation.

FMD and PORH measurements were performed and all FMD images analysed by the first author, who is a study nurse. M. Sandvik, a physician with experience from previous endothelial function studies, also analysed a randomly selected 10 % of the FMD measurements (n=10), one of which had questionable image quality and was excluded from analyses. Inter-observer variability for the remaining measurements was computed using a two-way mixed effects, absolute agreement, single measures model (36, 37). The intraclass correlation coefficient was excellent for measurements of baseline artery diameter (ICC=0.99) and good for FMD (ICC=0.77).

Sociodemographic and other variables

Before inclusion in the cyclophosphamide trial, participants were subject to a clinical exam/interview. Clinical variables reported are age, sex, disease severity and duration, BMI,

resting blood pressure and heart rate. Demographic data (family, educational and employment status) were collected from a modified DePaul questionnaire(38) completed at baseline. Mean steps per 24h were measured using a SenseWear® armband (39) in a home setting for 5-7 consecutive days.

Statistical analyses

Continuous variables were described with median and range, categorical with counts and percentages. Symptom scores were analysed using descriptive statistics. Due to a limited sample size and skewed distribution, all statistical comparisons were performed using non-parametric methods. Comparisons between groups (patient and reference groups) regarding baseline FMD and PORH were made using a Mann-Whitney test for independent samples. Possible associations between FMD and PORH and ME/CFS illness duration and severity were assessed with Kruskal-Wallis test. When analysing the patients only, paired Wilcoxon signed ranks tests were used to compare FMD and PORH results at baseline and repeated at 12 months, and also FMD and PORH results before and after a 2-day exercise test. Correlations between FMD and PORH values at baseline and between changes in FMD/PORH and changes in the self-reported severity of predominant symptoms (median score 7 or higher) from baseline to 12 months were computed using Spearman non-parametric correlation. The results are expressed as the correlation coefficient rho. P-values <0.05 were considered statistically significant and all tests were two-sided. We consider our study as exploratory so no correction for multiple testing was performed. All analyses were done using SPSS Statistics ver. 25 (IBM Corp., Armonk, NY) and Graphpad Prism ver. 8 (Graphpad Software, La Jolla, CA).

Ethics

The study *Cyclophosphamide in ME/CFS* including this substudy was approved by the Regional Committees for Medical and Health Research Ethics (2014/1672) in Norway. Candidates received information about the study in writing, in individual consultations with investigators (ØF, OM, IGR), where they were encouraged to bring a family member or friend for support, and in follow-up telephone consultations with the study nurse (KS). Participation was subject to signed informed consent. Ultrasound images (on CDs) and completed questionnaires were stored behind double locks, and data recorded in a secure

electronic case report system (Viedoc, PCG Clinical). All data were de-identified and the scrambling key stored in a dedicated area of the hospital's research server.

Results

Participant characteristics

Fifty individuals were invited to receive information about the clinical trial. Three did not wish to participate and seven did not meet the inclusion criteria. All forty trial participants consented to participation in the endothelial function substudy. A majority (78%) was female and young to middle aged, with a median age at baseline of 42.4 (range 21.5-61.1). Further details concerning the demographics and clinical characteristics of the included participants are listed in Table 1.

Table 1. Demographics and baseline clinical characteristics of study participants		
N=40		
	Median	Range
Age (years)	42.4	21.5-61.1
	n	%
Female sex	31	78
Marital status/family		
Single, widow/er, divorced	15	37.5
Married, registered partner, co-habiting	25	62.5
Have children	24	60
Highest level of completed education		
Primary or secondary education	17	42.5
University, college or higher university degree	23	57.5
Employment status		
Work part time, homemaker	7	17.5
Work assessment allowance, disability	33	82.5
ME/CFS severity		
Mild-moderate	14	35
Moderate	13	32.5
Moderate-severe	7	17.5
Severe	6	15
ME/CFS duration		
2-5 yrs	7	17.5
5-10 yrs	13	32.5
10-15 yrs	9	22.5
>15 yrs	11	27.5
	Median	Range
BMI	23.4	17.1-33.1
Mean steps per 24h	2944	568-9637
Self-reported function level, 0-100%	16	5-40
Systolic blood pressure, mmHg	120	88-160
Diastolic blood pressure, mmHg	77	55-96
Resting heart rate	68	42-113

Endothelial function measurements

➤ **Figure 1: Endothelial function at baseline**

All 40 trial participants attended endothelial function tests at baseline, but not all measurements were available for all participants. Individuals with missing data at one or both time points (n=6 for PORH, n=13 for FMD), due to withdrawals, non-compliance with preparations or inadequate image quality, were not included in the analyses for change from baseline to 12 months. Participants with missing data did not differ significantly with regards to age, sex, disease duration or severity from those with complete data. See table 2 for details.

Table 2 Measurements of blood vessel function at baseline and at 12 months			
A: ME/CFS group vs. healthy control group at baseline. Mann-Whitney U test for independent samples.			
FMD baseline. Median (range)	Healthy controls, n=66	ME/CFS, n=35	P-value
FMD, %	7.7 (0.7-21.0)	5.9 (0.5-13.1)	<0.01
Arterial diameter at rest, mm	3.01 (1.61-3.80)	3.0 (2.29-4.61)	0.34
Absolute increase in mm	0.23 (0.02-0.53)	0.20 (0.02-0.33)	0.01
Arterial diameter after nitroglycerin ¹ , mm	3.65 (2.03-4.82)	3.75 (2.90-5.80)	0.06
Increase in diameter after nitroglycerin ² , %	21.2 (8.4-40.1)	25.3 (11.2-42.4)	0.02
FMD/nitro ratio ³	0.37 (0.04-1.03)	0.23 (0.02-0.51)	<0.001
PORH baseline. Median (range)	Healthy controls, n=30	ME/CFS, n=39	P-value
PORH, perfusion units	1886 (808-8158)	1331 (343-4334)	<0.01
B: ME/CFS group at baseline vs. at 12 months. Only patients with values for both timepoints included. Wilcoxon signed ranks test			
FMD baseline vs 12 months. Median (range). n=27	ME/CFS baseline	ME/CFS 12 months	P-value
FMD, %	5.7 (0.5-13.1)	5.3 (0.2-15.4)	0.9
Arterial diameter at rest, mm	2.98 (2.29-4.47)	3.14 (2.38-4.61)	<0.01
Absolute increase in mm	0.19 (0.02-0.33)	0.18 (0.01-0.48)	0.85
Arterial diameter after nitroglycerin ¹ , mm	3.70 (2.90-5.30)	3.77 (2.91-5.38)	0.07
Increase in diameter after nitroglycerin ² , %	25.3 (11.2-42.4)	23.5 (11.6-35.6)	0.75
FMD/nitro ratio ³	0.23 (0.02-0.51)	0.22 (0.2-0.46)	0.75
PORH baseline vs. 12 months. Median (range). n=34	ME/CFS baseline	ME/CFS 12 months	P-value
PORH, perfusion units	1323 (343-4334)	1428 (387-4335)	0.18

¹: Maximum dilation after sublingual administration of nitroglycerin, absolute value. ²: Maximum dilation after sublingual administration of nitroglycerin, increase in per cent compared to baseline. ³: Ratio of FMD (in per cent) by maximum dilation after nitroglycerin (in per cent). *Missing data*: 2 patients withdrew from study before 12 months, one of whom also failed to complete measurements at baseline. 4 failed to complete measurements at 12 months, due to intercurrent illness or non-compliance with preparations. For FMD, a further 7 cases were excluded from comparative analyses due to inadequate FMD image quality at either time point.

Flow-mediated dilation (FMD)

At baseline, median FMD was significantly lower for ME patients compared to healthy women; 5.9% vs. 7.7%, $p=0.005$ (fig 1A, table 2). FMD <5% was present in 14 (40%) of the ME patients compared to 14 (21%) of the reference group. After administration of sublingual nitro-glycerine, maximum dilation compared to diameter at rest was higher in the ME group (25.3%) than the reference group (21.2%) ($p=0.02$).

Post-occlusive reactive hyperemia (PORH)

Median PORH at baseline was significantly lower for patients compared to healthy individuals; 1331 vs. 1886 perfusion units, $p=0.003$ (fig 1B, table 2). PORH <1000 p.u. was present in 11 (28%) of the ME group and only in one individual in the reference group (3.5%).

Relation to ME/CFS severity and duration

There were no statistically significant associations between ME/CFS severity and FMD or PORH or between disease duration and FMD or PORH (data not shown).

Correlation between FMD and PORH

There was no significant correlation between measured FMD and PORH in the patient group at baseline ($r=-0.12$, $p=0.47$) or between changes in FMD and PORH from baseline to 12 months ($r=0.12$, $p=0.53$).

Symptom assessments

- **Figure 2: Proportions of study participants affected by selected specific symptoms at baseline, and changes to frequent symptoms at 12 months**

Baseline symptom scores

Among the symptoms that achieved the highest median severity scores were the four fatigue-related items (Post-exertional exhaustion, Need for rest, Fatigue and Daily function) (Figure 2, panel A). Participants recorded a median score of 8 on a scale from 1 to 10 for all four fatigue variables, and these scores were consistently high. All 40 participants were considerably to severely affected (score of 7 or more) by the hallmark symptom Post-exertional exhaustion, while 36 (90%) scored 7 or more for Fatigue and Daily function, and 38 (95%) for Need for rest. Cognitive symptoms and sleep disturbances were other major

concerns (median scores 7 to 8), while pain, sensory sensitivities and disturbed body temperature were commonly reported symptoms. A wider range of severity scores for the latter symptoms reflected a variation in the participants' symptomatology. Figure 2, panel A shows the percentage of participants affected at all (score ≥ 2) and considerably to severely affected (score ≥ 7) by each symptom. Thirteen symptoms with a median severity of 7 or higher were included in correlation analyses for changes in symptom severity and endothelial function at 12 months.

Symptom change at 9-12 months

Patient-reported symptom change at 9-12 months reflected the clinical improvement rate of 55% reported in the cyclophosphamide in ME/CFS trial (27), but several patients also reported slight or moderate worsening of core symptoms. Figure 2, panel B shows proportion of participants reporting worsening or improvement of the 8 symptoms which affected them most at baseline.

Changes of endothelial function and association with symptom change

➤ **Figure 3. Changes of symptoms and endothelial function from baseline to 12 months**

Although 22 of the 40 patients reported clinical response, defined as moderate to major improvement of fatigue-related symptoms during the trial (27), our data did not reveal any statistically significant change in endothelial function (FMD or PORH) from baseline to 12 months (table 2, figures 3A and 3B). Furthermore, Spearman's correlation test showed no statistically significant associations between changes in FMD or PORH and improvement/deterioration of predominant symptoms from baseline to 12 months. Figure 3 illustrates the relation between change in fatigue and FMD (fig 3C) and PORH (fig 3D) change, respectively. The patterns for the remaining symptoms were similar (data not shown).

Discussion

This study is the first to investigate associations between ME/CFS symptoms and endothelial function and, and to describe the change in endothelial function before and after cyclophosphamide intervention in ME/CFS patients. The study participants reported a

considerable symptom burden at baseline, with consistently high scores for hallmark symptoms. Endothelial function measurements at baseline indicate that on a group level, the patients have a significantly reduced large and small vessel endothelial function compared to healthy individuals, in line with results from a previous study (21). Although more than half of the patients reported improvement of core symptoms during the study, we were unable to detect any correlations between symptom change and change in endothelial function from baseline to 12 months follow-up.

A strength of this study is the inclusion of well-characterized ME/CFS patients who fulfilled the Canadian consensus criteria. We have used two complementary methods to measure different aspects of endothelial function. Flow-mediated dilation (FMD) is the “gold-standard” method of endothelial function assessment (23), and the assessments have followed a well-established protocol. However, FMD is a challenging and operator dependent technique, which is subject to interpretive error. After images of suboptimal quality were excluded from analyses, inter-observer variability was good to excellent. The measurements of post-occlusive reactive hyperemia (PORH) by Doppler laser are less operator-dependent, but studies show varying reproducibility (38, 39). Assessments were well tolerated by the patients. One weakness of the study is a possible inclusion bias. The participants were recruited for the primary purpose of a clinical drug trial, which excluded patients with mild and very severe disease. The sample size is relatively small, and inclusion was based partly on self-referral and included participants from previous trials. Thus it is conceivable that we have included a particularly motivated group of patients, and it is uncertain to which degree the findings from this study are generalizable to the general ME/CFS population. Due to the exploratory nature of the study, no power calculation or sample size assessment was performed for the purpose of the endothelial function and symptom analyses, and the study may be underpowered to detect significant correlations. Moreover, the symptom scales used in this study have not been subject to validation. There is a need for validated disease-specific questionnaires that capture both the complex symptomatology of ME/CFS and changes in symptoms over time (40, 41). The study did not include a designated control group, but relied on endothelial function data from healthy individuals included as control groups for two other studies, one of which consisted of women only. This introduces a possible gender bias; however, when analysed separately, the

median FMD values for men and women in the ME group were identical. The level of physical activity of the healthy individuals was not recorded, and so we have not been able to control for the effects of a sedentary or active lifestyle.

In our study, there was no correlation between microvascular and brachial artery endothelial function. A poor or absent correlation between FMD and PORH has also been reported in other diseases (39, 42) and in healthy individuals (38, 43). This could be explained by the different mechanisms behind the two measures. While the vasodilator nitric oxide (NO) is the principal mediator of FMD (23, 44), PORH represents a more complex response which is believed to involve metabolic vasodilators, endothelial vasodilators, sensory nerves and myogenic response to shear stress (24, 45, 46). The possible mechanisms behind endothelial dysfunction in ME/CFS is not within the scope of this article, but will be discussed in more detail in the article reporting the results from the endothelial function substudy of the RituxME trial (32). While endothelial function measurements are of interest on a group level, in our data there is a broad overlap between patients and controls, as well as a lack of correlation with symptom severity. Further studies and validation would certainly be required if FMD or PORH testing of ME/CFS patients were to be applied in a clinical or diagnostic setting.

Besides the cardinal features of the illness, which include post-exertional malaise, fatigue, sleep disturbances and cognitive symptoms, secondary symptoms within the immune, autonomic, endocrine and pain domains are present but less prevalent in the patients. A review article by Jason et al. (47) argues for the subtyping of patients based on these symptom domains, as a possible strategy to counter the challenge of heterogeneity in ME/CFS studies. The sample size of this study is too small to reliably identify any relevant symptom clusters or subtypes in the data. The lack of correlation between symptom improvement and changes in endothelial function could imply that endothelial dysfunction is a clinical sign, rather than an underlying mechanism of the disease. The clinical significance of reduced endothelial function in ME/CFS is uncertain, however. The range and severity of symptoms reported in this study highlights the need to assess and monitor multiple symptoms rather than focusing solely on the patients' fatigue, both in research and in

clinical practice. Sensitivity to patient experience and preferences remains pivotal to nursing interventions and care.

Further research is required in order to reach firm conclusions on any possible associations between ME/CFS symptoms and endothelial function. The interpretation of the findings would have benefited from comparable longitudinal data on endothelial function in both ME/CFS patients and healthy individuals. Future studies should include sufficient sample sizes to perform robust statistical analyses, and should aim to integrate objective activity measures as a supplement to patient-reported outcome measures, in order to control for the effect of physical activity or inactivity. The exercise intolerance and resulting post-exertional malaise characteristic of this patient group make inclusion in clinical research challenging. The participants in our study expressed great motivation to participate in biomedical research, but suffered the limitations caused by exertion intolerance. Although the endothelial function assessments were generally well tolerated, the sum of tests, self-report measures and interventions in the project placed a strain on the more severely ill patients, and adjustments were made to the study protocol to allow more time for recovery. Careful planning of study design, including measures to prevent undue exertion, is essential when including ME/CFS patients in future intervention studies. There is a case to be made for increased user involvement and participatory research, to reconcile the need for new research with consideration for patient safety and study compliance. Also, a mixed methods approach could be useful in future trials of therapeutic interventions to explore the expectations and experiences of participants.

In conclusion, participants in this study suffer a considerable symptom burden with varying prevalence of symptoms accompanying the cardinal features of the illness. The study indicates that ME/CFS is associated with reduced endothelial function, both in large vessels assessed by FMD, and in small vessels by PORH. However, we were unable to detect any correlation between improvement or worsening of ME/CFS symptom severity over time with changes in FMD or PORH, and the clinical significance of endothelial dysfunction in these patients remains uncertain. Continued efforts in both basic and applied research are warranted to further understanding of symptoms and improve the knowledge base for evidence-based health care.

References

1. Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PloS one*. 2015;10(7):e0132421.
2. Nacul LC, Lacerda EM, Campion P, Pheby D, Drachler Mde L, Leite JC, et al. The functional status and well being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and their carers. *BMC public health*. 2011;11:402.
3. Brown AA, Jason LA. Validating a measure of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome symptomatology. *Fatigue*. 2014;2(3):132-52.
4. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003;11(1):7-115.
5. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Campion P, Molokhia M, Fayyaz S, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med*. 2011;9:91.
6. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue S. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015.
7. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare : a guide to best practice. 3rd ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
8. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996;312(7023):71-2.
9. Missailidis D, Annesley JA, Fisher PR. Pathological Mechanisms Underlying Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Diagnostics*. 2019;9:80.
10. Anderson VR, Jason LA, Hlavaty LE, Porter N, Cudia J. A review and meta-synthesis of qualitative studies on Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Patient Educ Counc*. 2012;86(2):147-55.
11. Stormorken E, Jason LA, Kirkevold M. Factors impacting the illness trajectory of post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences. *BMC Public Health*. 2017;17(1):952.
12. Lacerda EM, Kingdon CC, Butterworth J, Nacul L, McDermott C, Cliff JM. Hope, disappointment and perseverance: Reflections of people with Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Multiple Sclerosis participating in biomedical research. A qualitative focus group study. *Health Expect*. 2019;22(3):373-84.
13. Albright F, Light K, Light A, Bateman L, Cannon-Albright LA. Evidence for a heritable predisposition to Chronic Fatigue Syndrome. *BMC Neurol*. 2011;11:62-.
14. Schlauch KA, Khaiboullina SF, De Meirleir KL, Rawat S, Petereit J, Rizvanov AA, et al. Genome-wide association analysis identifies genetic variations in subjects with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Transl psychiatry*. 2016;6:e730.
15. Blomberg J, Gottfries C-G, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An Explanatory Model. *Front Immunol*. 2018;9:229-.
16. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun rev*. 2018;17(6):601-9.

17. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, et al. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI insight*. 2016;1(21):e89376.
18. Armstrong CW, McGregor NR, Lewis DP, Butt HL, Gooley PRJM. Metabolic profiling reveals anomalous energy metabolism and oxidative stress pathways in chronic fatigue syndrome patients. *Metabolomics*. 2015;11(6):1626-39.
19. Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L, et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *PNAS*. 2016;113(37):E5472-E80.
20. Giloteaux L, Goodrich JK, Walters WA, Levine SM, Ley RE, Hanson MR. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*. 2016;4(1):30.
21. Newton DJ, Kennedy G, Chan KK, Lang CC, Belch JJ, Khan F. Large and small artery endothelial dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):335-6.
22. Hajjar KA, Aird WC. The endothelium: A primer. In: Tirnauer JS, editor. *UpToDate*2019.
23. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
24. Yamamoto-Suganuma R, Aso Y. Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular disease in patients with Type 2 diabetes—a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry. *Diabet Med*. 2009;26(1):83-8.
25. Sandvik MK, Leirgul E, Fluge Ø. FMD in ME/CFS. A pilot study. 2014.
26. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, Thürmer H, Borchgrevink PC, Schäfer C, et al. B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2019;170:585-593.
27. Rekeland IG. Cyclophosphamide in ME/CFS. Article submitted for publication. 2019.
28. Behovsidentifisert forskning om CFS/ME. Administrativ sluttrapport og egenervering. . Norwegian Research Council; June 2019. Norwegian
29. Simonsen JW, editor *Erfaring med brukermedvirkning i Forskningsrådets helseprogrammer*. HelseOmsorg21-rådet; 2018; Oslo. Norwegian
30. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PloS one*. 2011;6(10):e26358.
31. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, et al. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PloS one*. 2015;10(7):e0129898.
32. Sandvik MK, Sørland, K. et al. Endothelial dysfunction in ME/CFS. 2019 (manuscript under preparation).
33. Sandvik MK, Leirgul E, Nygard O, Ueland PM, Berg A, Svarstad E, et al. Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):569.e1-.e10.
34. Blacker C, Greenwood DT, Wesnes KA, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(10):1195-204.

35. Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, et al. Immunoabsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PloS one*. 2018;13(3):e0193672.
36. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2016;15(2):155-63.
37. Hallgren KA. Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data: An Overview and Tutorial. *Tutor Quant Methods Psychol*. 2012;8(1):23-34.
38. Ibrahimi K, De Graaf Y, Draijer R, Jan Danser AH, Maassen VanDenBrink A, van den Meiracker AH. Reproducibility and agreement of different non-invasive methods of endothelial function assessment. *Microvasc res*. 2018;117:50-6.
39. Roustit M, Simmons GH, Baguet J-P, Carpentier P, Cracowski J-L. Discrepancy Between Simultaneous Digital Skin Microvascular and Brachial Artery Macrovascular Post-Occlusive Hyperemia in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1576-83.
40. Haywood KL, Staniszewska S, Chapman S. Quality and acceptability of patient-reported outcome measures used in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *Qual Life Res*. 2012;21(1):35-52.
41. Sunnquist M, Lazarus S, Jason LA. The development of a short form of the DePaul Symptom Questionnaire. *Rehabil Psychol*. 2019.
42. Fenton SAM, Sandoo A, Metsios GS, Duda JL, Kitas GD, Veldhuijzen van Zanten J. Sitting time is negatively related to microvascular endothelium-dependent function in rheumatoid arthritis. *Microvasc res*. 2018;117:57-60.
43. Hansell J, Henareh L, Agewall S, Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function – relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2004;24(6):317-22.
44. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Prev Cardiol*. 2011;18(6):775-89.
45. Babos L, Járai Z, Nemcsik J. Evaluation of microvascular reactivity with laser Doppler flowmetry in chronic kidney disease. *World J Nephrol*. 2013;2(3):77-83.
46. Cracowski JL, Roustit M. Current Methods to Assess Human Cutaneous Blood Flow: An Updated Focus on Laser-Based-Techniques. *Microcirculation*. 2016;23(5):337-44.
47. Jason LA, Zinn ML, Zinn MA. Myalgic Encephalomyelitis: Symptoms and Biomarkers. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(5):701-34.

Footnotes

Contributors

[Medforfatteres bidrag vil bli notert her etter at artikkelen er klargjort for innsending].

Funding

The study *Cyclophosphamide in ME/CFS* was supported by the Kavli Trust.

Competing interests

None declared

Ethics approval

The study *Cyclophosphamide in ME/CFS* including this substudy was approved by the Regional Committees for Medical and Health Research Ethics (2014/1672) in Norway.

Data sharing statement

De-identified participant data are available upon reasonable request to Øystein Fluge at postmottak@helse-bergen.no. Data reuse is permitted for research purposes subject to ethical approval.

Patient and Public Involvement Statement

Patients were not directly involved in the design or conduct of this study. Participants were asked to assess the burden of participation in the CycloME trial, and the protocol for a second part of the trial for severely ill patients was amended accordingly. After the conclusion of this study, a patient and carer advisory group has been established to guide future research. This group will contribute to dissemination of the results. Upon publication, study results will be made available to patients through a dedicated website (<https://helse-bergen.no/en/avdelinger/kreftbehandling-og-medisinsk-fysikk/research-and-development/mecfs-research>) and a participant newsletter.

Figure legends

Figure 1:

Baseline values for flow-mediated dilation and post-occlusive reactive hyperemia in patients and reference groups of healthy controls.

One healthy control outlier at 8158 p.u. is not shown, but is included in the analysis.

Figure 2, panel A: Proportion of study participants (n=40) who were affected by specific symptoms typically reported in ME/CFS. Self-report at baseline, scale from 1 (not affected) through 10 (severely affected). The figure shows percentage of patients affected (score ≥ 2 , blue bars) and considerably to severely affected (score ≥ 7 , red bars) by each symptom.

Panel B: Proportion of study participants who reported worsening or improvement at 9-12 months of the 8 symptoms most frequently reported at baseline. Symptoms were scored every two weeks on a scale of 0 to 6, and mean scores for the 3-month time period calculated. Change scores: 0-1.49 = moderate to major worsening, 1.5-2.49 = slight to moderate worsening, 2.5-3.49 = no change, 3.5-4.49 = slight to moderate improvement, 4.5-6 = moderate to major improvement.

Figure 3:

Panel A: Flow-mediated dilation at baseline and at 12 months.

Panel B: Post-occlusive reactive hyperemia at baseline and at 12 months.

Panel C: Y-axis: Self-reported change in fatigue severity compared to baseline, reported by patients every 2 weeks. Mean score for the period 9 to 12 months. Scale 0 to 6 where 0 = major worsening, 1 = moderate worsening, 2 = slight worsening, 3 = no change, 4 = slight improvement, 5 = moderate improvement and 6 = major improvement. X-axis: Flow-mediated dilation in per cent, 12-month value minus baseline value.

Panel D: Y-axis: Self-reported change in fatigue severity, as in panel C. X-axis: Post-occlusive reactive hyperemia in perfusion units, 12-month value minus baseline value.

Figures

Figure 1: FMD and PORH at baseline

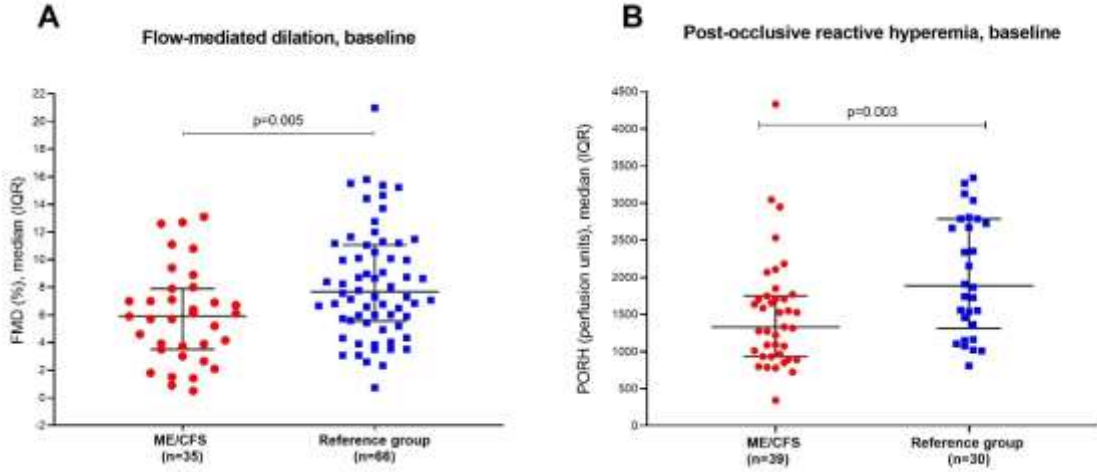


Figure 2: Symptom scores at baseline and 12 months

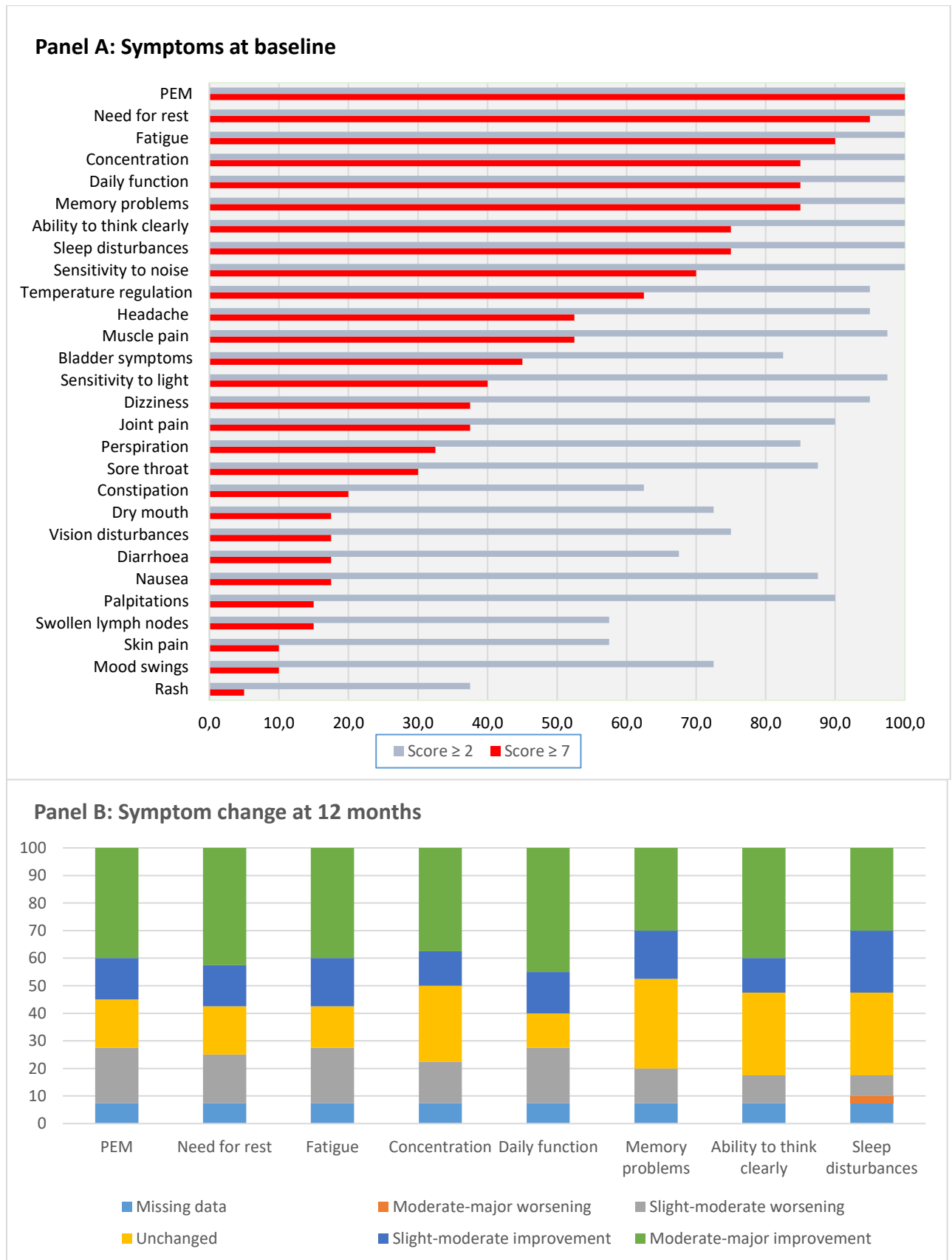
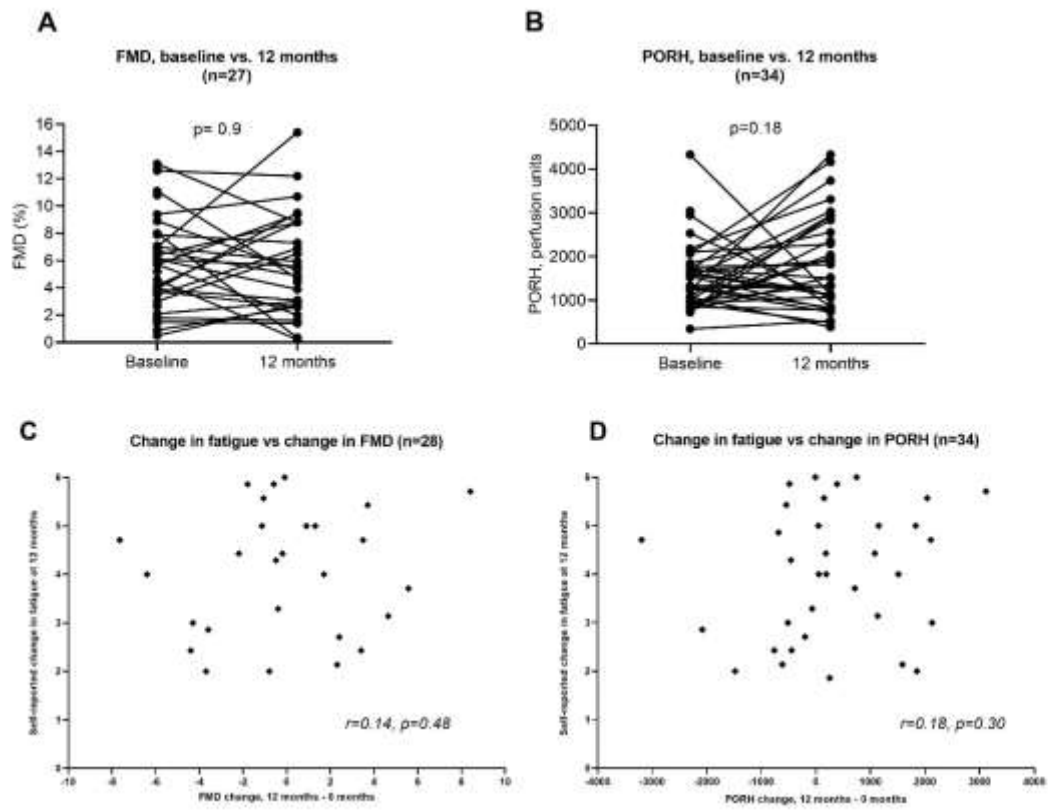



Figure 3: Changes in FMD, PORH and fatigue from baseline to 12 months

Supplementary information

1. Study protocol.....page 32
2. Patient-reported symptom measures.....page 35
 - Symptom self-report before treatment.....page 35
 - Symptom self-report every two weeks.....page 39

All documents are English translations of Norwegian-language originals.

	Endothelial function in ME/CFS Cyclophosphamide part A/KTS-7-2015. EudraCT: 2014-004029-41		
	English translation: KS Aug. 2019.	Version: 2.0	Dckument date: 08.12.2014

ENDOTHELIAL FUNCTION IN ME/CFS

Flow-mediated Dilation (FMD)

A study has shown that ME/CFS patients have an endothelial dysfunction detected by a clinical assessment method measuring reactive vasodilation of the brachial artery after the application of a blood pressure cuff to the arm for 4-5 minutes (flow-mediated dilation, FMD). The same study showed a microvascular endothelial dysfunction measured by a test of post-occlusive reactive hyperemia (PORH) [1].

In collaboration with the department of cardiology at Haukeland University Hospital, we have performed endothelial function assessments by FMD in a total of 16 ME/CFS patients. Their mean FMD was 3.5%, and 5 out of 16 patients had an FMD of less than one per cent.

FMD in healthy women, using the same equipment and protocol in a study performed by the same two doctors, showed a mean FMD of 8.5%, and only one out of 66 healthy women had and FMD of less than two per cent. Thus, our preliminary data confirm the results from the above study [1].

Endothelial dysfunction is a risk factor for cardiovascular disease [2], and slightly to moderately reduced FMD is associated with autoimmune systemic diseases [3]. A slight to moderate association between FMD and depression is also described in some studies [4]. Endothelial function describes the ability of the endothelium to respond to external stimuli with local vasodilation. The main endothelium-dependent vasodilator is nitrogen oxide (NO). An increase in the blood flow through a vessel results in “shear stress” on the endothelium in the vessel walls. The shear stress affects the activity of endothelial nitrogen oxide synthase (eNOS), which in turn increases the production of NO from the substrate L-Arginine. Flow-mediated vasodilation in the brachial artery is the most widely used and validated method to measure endothelial function [5].


The preliminary data from our analyses in ME/CFS patients show a distinctly reduced FMD, and our hypothesis is that this could be a central finding which could impact on the patients’ symptoms.

Endothelial function assessments will be performed for patients included at Haukeland University Hospital for part A of the trial. FMD will be measured before intervention, and repeated during the time interval 7-9 months, with an option to repeat assessments at 11-12 months. We will record changes in endothelium-dependent dilation expressed as a change in per cent of the brachial artery diameter after a five-minute okklusjon (FMD).

We seek to answer the question if endothelial dysfunction assessed by FMD is related to the ME/CFS symptomatology or disease severity, and whether FMD changes favorably (increased FMD) in patients who experience a clinical response. FMD at baseline will be analysed for possible associations between FMD and disease severity, categorized as Mild/Moderate, Moderate, Moderate/Severe or Severe.

For participants in part B of the trial with Very Severe ME/CFS, who live near Bergen, participation in endothelial function assessments may be an option if transportation to the hospital is feasible.

Changes in FMD from baseline to 7-9 and/or 11-12 months after start of intervention will be recorded, and analyses of differences between responders and non-responders may be performed.

	Endothelial function in ME/CFS Cyclophosphamide part A/KTS-7-2015. EudraCT: 2014-004029-41		
	English translation: KS Aug. 2019.	Version: 2.0	Dokument date: 08.12.2014


FMD assessments are performed under standardised conditions. Guidelines for the method developed by The International Brachial Artery Reactivity Task Force [6] will be followed. Contestants should not be menstruating, and they should fast with regards to food, fluids (except water), tobacco and medicines for 8 hours before assessment. Depot medications should not be ingested during the last 24 hours. Measurements are performed at approximately the same time of day for all participants. The assessment room is quiet and dark, with a temperature of approx. 22° C. Pre-assessment the participant relaxes in a supine position on the examination table for at least ten minutes. A blood pressure cuff is placed on the right lower arm. The ultrasound examination is performed using a GE Vingmed (GE Vingmed, Vivid E9, GE, Horten, Norway) system, with a multi-frequency linear probe, 6-13 MHz (M12L). The brachial artery is imaged in the longitudinal plane above the antecubital fossa and a baseline rest image is acquired. The measurement area is indicated on the skin using a marker pen. The blood pressure cuff, which is positioned proximally on the forearm, distally to the transducer position, is inflated to 200 mmHg or at least 50 mm Hg above systolic pressure, for 5 minutes. Following deflation of the cuff, images are recorded continuously from the same area of the artery during the next 5 minutes. The diameter of the brachial artery is measured between the insides of the endothelium on the near and far walls of the artery. All measurements are performed during end diastole. Flow mediated dilation is measured at maximal dilation, and is expressed as a percentage of the baseline diameter. After 10 minutes rest, a dose of nitroglycerine spray (0.4 mg) is administered sublingually, and images of the brachial artery are recorded continuously for another 5 minutes. The maximal diameter is measured to assess endothelial independent vasodilation.

Microvascular endothelial function

Assessments of microvascular endothelial dysfunction will be performed for patients included at the Haukeland University Hospital, at baseline and repeated during the time interval 7-9 months after first intervention, with an option to repeat measurements after 11-12 months. The assessments will be performed at approximately the same time of day, and under the same standardised conditions as those applied to FMD assessments. Endothelial function will be estimated using a Periflux 5000 unit with laser doppler technology (Perimed, Stockholm), and we will assess post-occlusive reactive hyperaemia (PORH) in the skin [7]. PORH assessment is combined with the FMD assessment into one procedure. We will measure the skin circulation at baseline, inflate the blood pressure cuff to 200 mm Hg (or at least 50 mm Hg above systolic pressure) for 5 minutes, and finally, after cuff deflation, record the hyperaemia response during the first 2 minutes (expressed as area under the curve during 2 min. hyperaemia phase minus area under the curve during 2 min. baseline phase).

Responders and non-responders after cyclophosphamide infusions may be compared in terms of relation between microvascular endothelial function and clinical response with symptom change. Changes in microcirculation from baseline to follow-up after 7-9 months and/or 11-12 months after start intervention are recorded and analysed for differences between responders and non-responders.

As reference values are lacking in available literature, as part of the RituxME trial we have invited 30 healthy controls between the ages of 18-65 (3/4 female, with no known chronic disease) to undergo the assessment of microvascular endothelial function with Periflux 5000

	Endothelial function in ME/CFS Cyclophosphamide part A/KTS-7-2015. EudraCT: 2014-004029-41		
	English translation: KS Aug. 2019.	Version: 2.0	Dokument date: 08.12.2014

(PORH and iontophoretic application of acetylcholine). The purpose is to establish a reference material for analyses of microvascular endothelial function, and the controls will be subject to the same standardized conditions as outlined above. The controls will be recruited among staff and students at Haukeland University Hospital, and they will receive a separate information sheet and consent form. The results from this control group will also be used as reference values for patients in this substudy.

1. Newton DJ, Kennedy G, Chan KK, Lang CC, Belch JJ, et al. (2012) Large and small artery endothelial dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol* 154: 335-336.
2. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, et al. (2010) From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 9: 830-834.
3. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spano F, et al. (2012) Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis* 224: 309-317.
4. Cooper DC, Tomfohr LM, Milic MS, Natarajan L, Bardwell WA, et al. (2011) Depressed mood and flow-mediated dilation: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 73: 360-369.
5. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, et al. (1995) Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 74: 247-253.
6. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, et al. (2002) Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39: 257-265.
7. Roustit M, Cracowski JL (2012) Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation* 19: 47-64.

	Symptom self-report form before treatment. CycloME part A/KTS-7-2015.		
	Version: 1.0	Document date: 20.09.2014. English translation KS Aug 2019	

SYMPTOM SELF-REPORT FORM BEFORE TREATMENT

Study ID no:

Date:

This form is to be completed prior to first treatment only.

On the next page, please record your individual symptoms and to which degree these affect you prior to treatment.

We would like to record your baseline assessment to use as a basis for comparison for any changes in your symptoms.

Please grade each symptom on a scale from 1 to 10:

1: not affected, as before you were taken ill

2: barely affected

3: slightly affected

4: slightly to moderately affected

5: moderately affected

6: moderately to considerably affected

7: considerably affected

8: considerably affected

9: intensely affected

10: severely affected, severely ill

In the bottom box, please state your **“total function level”** expressed as a **percentage of a healthy state**, which equals 100% and represents your function level before you became ill with ME/CFS (please refer to the separate list of examples).

	Symptom self-report form before treatment. CycloME part A/KTS-7-2015.		
	Version: 1.0	Document date: 20.09.2014. English translation KS Aug 2019	

Please state the number (1 to 10) which best describes your condition during the last 3 months.

1: not affected,----- 5: moderately affected,----- 10: severely affected

(In the bottom box please state a percentage from 1 to 100 %)

	Before treatment
Completion date	
FATIGUE	
Fatigue	
Post-exertional malaise	
Need for rest	
Daily functioning	
PAIN	
Muscle pain	
Headache	
Joint pain	
Skin pain	
COGNITIVE	
Memory problems	
Concentration problems	
Reduced ability to think clearly	
Mood swings, melancholy	
OTHER SYMPTOMS	
Sleep disturbances	
Nausea	
Diarrhoea	
Constipation	
Dizziness	
Sensitivity to light	
Sensitivity to noise	
Visual disturbances	
Perspiration	
Palpitations	
Dry mouth	
Rash	
Tender lymph nodes	
Sore throat	
Disturbed body temperature	
Cold hands and feet	
HOW DO YOU RATE YOUR OVERALL CONDITION THE LAST 2 WEEKS (1 to 10)?	
HOW DO YOU RATE YOU "TOTAL FUNCTION LEVEL" (PERCENTAGE OF HEALTHY STATE, 0 to 100 %)?	

	Symptom self-report form before treatment. CycloME part A/KTS-7-2015.		
	Version: 1.0	Document date: 20.09.2014. English translation KS Aug 2019	

”Total function level” (0-100%); list of examples.

In your self-report folder you must document any changes to your symptoms once every two weeks throughout follow-up. You must compare the severity of your symptoms to your symptoms before you started treatment, on a scale from 0 to 6 (where 3= no change from baseline). On this scale you register subjectively how you perceive any change in each symptom compared to baseline (no change, slight, moderate or major change).

We also wish to record your assessment of your condition and function level compared to an entirely healthy state, i.e. your condition before you were taken ill with ME/CFS.

The scale for this assessment is 0 to 100 %, where 100 % = healthy, with no ME/CFS symptoms. You are required to register your total function level (in %) once every two weeks on the self-report form.

-A patient who is confined to bed or sofa all day, and who needs assistance for basic tasks, may have a function level of less than 5% of a healthy state.

-A patient who is mainly bedbound, perhaps capable of pottering about, and barely outside their home, may have a function level of between 5 and 10% of a healthy state.

-A patient who is mainly inactive, but can engage in light indoor activities for shorter periods, and may be capable of doing a round of shopping or short errands a couple of times a week, may have a function level of between 10 and 15% of a healthy state.

-A patient who engages in some activity, or can take short walks and participate in limited social activity, may have a function level of between 10 and 15% of a healthy state.

-A patient who can engage in e.g. study, leisure or work-related activities for one or two days per week, and can take light to moderate walks with no major restrictions, may have a function level of approx. 40% of a healthy state.

-A patient who engages socially with family most days, who can go on holidays, take walks, perhaps spend parts of the day studying, reading or working with a computer, may have a function level of 60 to 70% of a healthy state.

-A patient who experiences slight restrictions in their physical and social function level, but can otherwise in principle perform activities almost as in healthy state (but at a reduced rate/duration/pace), may have a function level of 80 to 90% of a healthy state.

-A person who is not affected by ME symptoms and feels entirely healthy will register 90 to 100%.

-A patient who has experienced no improvement or worsening, will register an unchanged function level throughout follow-up compared to baseline.

-A patient with a reduced function level will register lower percentages during follow-up than at baseline.


-A patient experiencing improvements will register higher percentages during follow-up than at baseline.

It is up to you to decide on the approximately right **percentage for your total function level, compared to a healthy state** (100%), both **at baseline and once every two weeks**, and record this in the bottom box of the self-report forms in your folder.

	Symptom self-report form before treatment. CycloME part A/KTS-7-2015.		
	Version: 1.0	Document date: 20.09.2014. English translation KS Aug 2019	

IF YOU WISH, YOU MAY ALSO DESCRIBE IN MORE DETAIL HOW YOU PERCEIVE YOUR SYMPTOMS:

Please also make notes of any medications you use (including herbal medicines and nutritional supplements):

	Self-report form every two weeks CycloME part A/KTS-7-2015.		
	Version: 1.0	Document date: 20.09.2014. English transl. KS Aug 2019	

SELF REPORT FORM FOR SYMPTOM CHANGE
EVERY TWO WEEKS THROUGHOUT TRIAL FOLLOW-UP

Study ID no:.....

This form must be filled in every two weeks from start of treatment throughout the trial follow-up period (at least 18 months)

On this form, we ask you to register any **changes** in your symptoms of Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), regularly **every second week**.

Please consider how you have experienced your condition over the last two weeks, always compared to before you started treatment (which equals the number 3).

SCALE

0	1	2	3	4	5	6
Major worsening	Moderate worsening	Slight worsening	No change	Slight improvement	Moderate improvement	Major improvement

In the bottom box you must also record your experience of your «total function level», expressed as a percentage of an entirely healthy state, i.e. your condition before you became ill with ME/CFS (please refer to separate sheet of examples in your folder).

	Self-report form every two weeks CycloME part A/KTS-7-2015.	
	Version: 1.0	Document date: 20.09.2014. English transl. KS Aug 2019

0: major worsening, **1:** moderate worsening, **2:** slight worsening, **3:** no change,
4: slight improvement, **5:** moderate improvement, **6:** major improvement

Time from treatment (WEEKS)	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Date									
FATIGUE									
Fatigue	3								
Post-exertional malaise	3								
Need for rest	3								
Daily functioning	3								
PAIN									
Muscle pain	3								
Headache	3								
Joint pain	3								
Skin pain	3								
COGNITIVE									
Memory problems	3								
Concentration problems	3								
Reduced ability to think clearly	3								
Unstable moods, melancholy	3								
OTHER SYMPTOMS									
Sleep disturbances	3								
Nausea	3								
Diarrhoea	3								
Constipation	3								
Dizziness	3								
Sensitivity to light	3								
Sensitivity to noise	3								
Visual disturbances	3								
Perspiration	3								
Palpitations	3								
Dry mouth	3								
Rash	3								
Tender lymph nodes	3								
Sore throat	3								
Urinary bladder dysfunction	3								
Disturbed body temperature	3								
Cold hands and feet	3								
HOW DO YOU RATE YOUR OVERALL CONDITION THE LAST 2 WEEKS (0 to 6)?	3								
HOW DO YOU RATE YOU "TOTAL FUNCTION LEVEL" (PERCENTAGE OF HEALTHY STATE, 0 to 100 %)?									

DEL 2: TEMATISK FORDYPNING

1. INNLEDNING

Denne masteroppgaven er skrevet som en vitenskapelig artikkel med tematisk fordypning. Den vitenskapelige artikkelen er skrevet med tanke på publisering i British Medical Journal Open, og utgjør del 1 av masteroppgaven. Artikkelen rapporterer resultater og konklusjoner fra en klinisk studie, hvor jeg har studert pasientrapporterte symptomer og gjort undersøkelser av blodårenes funksjon hos forskningsdeltakere med diagnosen myalgisk encefalomyelopati/kronisk tretthetssyndrom (ME/CFS). I den tematiske fordypningen ønsker jeg å fokusere på metodiske utfordringer jeg støtte på i arbeidet med studien, med håp om at erfaringene fra dette arbeidet kan komme til nytte ved videre forskning om og med denne pasientgruppen.

De internasjonale, yrkesetiske retningslinjene for sykepleiere slår fast at utøvelse av sykepleie skal bygge på de tre elementene i kunnskapsbasert praksis (International Council of Nurses [ICN], 2011). Kunnskapsbasert praksis integrerer forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert kunnskap og brukerkunnskap, og fordrer at sykepleieren kan søke opp og vurdere relevant, gjerne anvendt forskning, i lys av sin erfaring, i en spesifikk kontekst og i møte med den individuelle pasienten (Nortvedt, Jamtvedt, Graverholt, Nordheim, & Reinart, 2012, kap. 1). Masterprosjektet bygger på noen grunnleggende antagelser: At sykepleiere og andre helsearbeidere bør tilstrebe å yte kunnskapsbasert omsorg og behandling til pasienter med ME/CFS som til alle andre pasientgrupper, og at klinisk forskning er nødvendig for å oppnå et bedre kunnskapsgrunnlag og helsehjelp av høyere kvalitet.

Ifølge Dodd og kolleger (2001) starter hensiktsmessig symptomhåndtering med kartlegging av symptomene fra individets perspektiv, og egenrapportering anses som «gullstandarden» for vurdering av symptomer. Formålet med registrering av pasientrapporterte data kan være forskning, men i klinikken kan systematisk registrering også legge grunnlag for en bedre samtale mellom pasient og sykepleier og fange opp endringer i funksjonsnivå og symptomer (Meadows, 2011), noe som ellers kan være utfordrende hos pasienter med kroniske lidelser og sammensatte symptombilder. I denne studien var mangelen på validerte skjema for symptomregistrering en metodisk svakhet, og forskere har gjentatte ganger påpekt behovet for mer pålitelige og valide ME/CFS-spesifikke verktøy for symptomrapportering (Haywood, Staniszewska, & Chapman, 2012; Murdock et al., 2017).

Det å forske på og med mennesker med diagnosen ME/CFS fordrer varsomhet omkring de elementene Knut Erik Tranøy kaller den «fundamentale plattform for vår tids biomedisinske etikk»: Autonomi, integritet og informert samtykke (2005, s 42). Etersom mennesker med ME/CFS lider av nedsatt toleranse for fysisk og/eller kognitiv belastning (Jason, Zinn, & Zinn, 2015), kan deltakelse i studier tenkes å være en belastning som medfører forverring av pasientenes symptomer, på kortere eller lengre sikt. Dette kan medføre etiske dilemmaer ved inklusjon av ME/CFS-pasienter i klinisk forskning.

1.1 Oppgavens hensikt.

Formålet med fordypningsoppgaven er å utdype sentrale temaer som artikkelformatet ikke gir rom for. I denne oppgaven har jeg valgt å sette fokus på to metodiske problemstillinger som ble aktualisert gjennom arbeidet med denne studien, og som kan ha relevans for videre sykepleieforskning innenfor ME/CFS. Hensikten med oppgaven er 1) å diskutere anvendelse og utvikling av bedre verktøy for symptomregistrering ved ME/CFS og 2) å gjøre noen etiske refleksjoner omkring inklusjon av potensielt sårbare pasienter i biomedisinske studier på ME/CFS.

1.2 Relevans for sykepleie og min rolle i prosjektet.

I min rolle som studiekoordinator for en forskningsgruppe for ME/CFS ved et større universitetssykehus, møter jeg mange mennesker med denne sykdommen og deres pårørende, som ofte gir uttrykk for frustrasjon over mangel på tilgjengelig helsehjelp og behandling. En del forteller at de har hatt noe utbytte av mestringskurs med undervisning fra sykepleiere, sosionomer, fysioterapeuter og andre faggrupper, med fokus på aktivitetstilpasning, mindfulness og andre mestrings teknikker som kan gjøre sykdommen lettere å leve med. Generelt uttrykker pasientene allikevel et stort ønske om mer kunnskap omkring de kroppslige endringene som de opplever, og som det er vanskelig å få en forklaring på.

En rapport utført på oppdrag fra amerikanske Institute of Medicine (Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome [CDC-ME/CFS], 2015) konkluderte at ME/CFS er en alvorlig systemisk sykdom uten kjent årsak eller behandling, og at det er stort behov for forskning som kan gi økt forståelse for mekanismene bak sykdommen. I 2016 prøvde Norsk Forskningsråd ut en ny arbeidsform i prosjektet «Behovsidentifisert forskning om CFS/ME», hvor man inviterte publikum til å

komme med innspill om hvilke temaer man ønsket forskning på, og et brukerpanel til å vurdere relevansen av nye søknader (Simonsen, 2018). Prosjektet skapte mye engasjement, og av de 737 innspillene som ble mottatt fra pasienter, pårørende, behandlere og andre, omhandlet 59 % forskning på årsaker til sykdommen, mot 40 % som foreslo studier på mulig behandling (Nes, 2018). I kvalitative fokusgruppeintervjuer med forskningsdeltakere i biomedisinsk forskning om ME/CFS, kommer det også frem at deltakerne hadde forskning om årsaker til sykdommen som første prioritet – og grunnga dette med ønske om økt kunnskap, men også om å endre holdninger i samfunnet (Lacerda et al., 2019).

Å yte kunnskapsbasert sykepleie til denne pasientgruppen kan være utfordrende på grunn av mangelen på forskningsbasert kunnskap. Det kan være vanskelig å gi relevante råd om hvordan pasientene best kan håndtere sine symptomer, når vi mangler viten om hva symptomene skyldes og evidens for hvilke tiltak som hjelper. Er man i villrede, er det naturlig å søke kunnskap i en systematisk oversikt over kunnskapsgrunnlaget innen feltet. I Helsedirektoratets veileder til helse- og omsorgstjenestene om utredning, diagnostikk, rehabilitering, pleie og omsorg av pasienter med ME/CFS (Helsedirektoratet, 2014) understrekes det at det mangler robust forskningsbasert kunnskap for deler av anbefalingene, og man har derfor valgt å gi erfaringsbaserte eksempler fra praksis «med ønske om at det kan gi inspirasjon til praksisfeltet for å finne gode løsninger» (Helsedirektoratet, 2014, s 62). Kunnskap som er ervervet gjennom erfaring står sentralt i sykepleien (Nortvedt et al. 2012, s 18), men i veilederen (Helsedirektoratet, 2014, side 33-36) fremgår det at det er manglende konsensus for flere anbefalinger og praksiseksempler for pleie og omsorg.

I en metaanalyse over kvalitative studier om ME/CFS fant (Anderson, Jason, Hlavaty, Porter, & Cudia (2012). at opplevelser av manglende støtte fra helsevesenet var svært vanlig i denne pasientgruppen. Pasientene forteller om konfliktfylte møter med leger og annet helsepersonell, hvor de opplever å bli møtt med skepsis og mangel på anerkjennelse, bagatellisering av symptomer og årsaksforklaringer som de selv ikke kjenner seg igjen i. Ifølge Anderson et al kan konflikter mellom helsepersonell og pasient kan utgjøre en barriere som gjør det vanskelig å gi og motta helsehjelp. Også i en nyere norsk studie nevnes bagatellisering av symptomer, lite hjelpsomme råd og mangel på relevant hjelp som faktorer som har negativ innvirkning på pasientenes sykdomsforløp (Stormorken, Jason, & Kirkevold, 2017a). Økt kunnskap om pasientenes symptomer og hvilke faktorer som virker inn på symptomutviklingen er etter min mening vesentlig for å kunne gi et mer helhetlig helsetilbud til denne pasientgruppen.

Rollen som studiesykepleier i et tverrfaglig forskningsteam innebærer flere dimensjoner, klassifisert av Castro og kolleger (2011) som Koordinering og kontinuitet, Klinisk praksis, Beskyttelse av forskningsdeltakere, Gjennomføring av studie og Vitenskapelige bidrag (Castro et al., 2011). I dette prosjektet har jeg i min rolle som studiesykepleier deltatt i informasjon, inklusjon og oppfølging av studiedeltakere, og har også utført selvstendig forskning i form av planlegging og gjennomføring av en delstudie, inklusiv innhenting og analyse av pasientrapporterte data, gjennomføring og analyser av undersøkelser med ultralyd og laser-Doppler, samt utarbeidelse av en vitenskapelig artikkel.

1.3 Sykdomsbetegnelse og diagnosekriterier

Når man ønsker å studere pasienter med ME/CFS, må man gjøre noen metodiske valg i et felt hvor mye er uavklart og omdiskutert. Det finnes flere alternative navn på tilstanden, blant dem myalgisk encefalomyelopati, kronisk utmattelsessyndrom, post-infeksiøst utmattelsessyndrom og *systemic exertion intolerance disease*. Videre foreligger det over 20 forskjellige definisjoner og diagnosekriterier (Brurberg, Fonhus, Larun, Flottorp, & Malterud, 2014; Haney et al., 2015). De ulike definisjonene identifiserer alt fra pasientgrupper som lider av utmattelse/fatigue som isolert symptom, til pasienter med et sammensatt sykdomsbilde som medfører et omfattende funksjonstap (Haney et al., 2015). Heterogene pasientkohorter gjør det vanskelig å sammenligne og sammenfatte resultater fra tidligere forskning (CDC-ME/CFS, 2015; Nacul, Lacerda, Kingdon, Curran, & Bowman, 2017), og det er utfordrende å vurdere overførbarheten av forskning til klinisk sykepleiepraksis. Det er ingen internasjonal konsensus for hvilke kriterier som best definerer pasientgruppen, men Helsedirektoratet (2014, s 19-22) gir en pragmatisk anbefaling om at man i Norge bruker ett av to diagnosesett for voksne: Fukuda-kriteriene (Fukuda et al., 1994) eller Canadakriteriene (Carruthers et al., 2003). I min oppgave bruker jeg betegnelsen «ME/CFS» om sykdommen, og i både studie og fordypningsoppgave forholder jeg meg til symptombildet som omfattes av Canadakriteriene. Canadakriteriene ble også brukt som inklusjonskriterier i studien, og er beskrevet i Figur A, side 47.

2.0. PASIENTRAPPORTERTE SYMPTOMER VED ME/CFS

I studien var det behov for å kartlegge pasientenes symptomer og registrere hvordan disse endret seg over tid. For å systematisere slik informasjon finnes det et stort utvalg generiske og sykdomsspesifikke spørreskjema til bruk i klinikk og forskning, med fokus på ulike dimensjoner som symptomer, livskvalitet, helse, velvære, behandlingseffekt, funksjonsnivå og pasienttilfredshet (Meadows, 2011; Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre, 2019). Når man i en studie ønsker å måle et fenomen – som for eksempel symptomer ved ME/CFS – er det sterkt anbefalt å bruke måleverktøy som er vurdert for validitet og reliabilitet (Johannessen, Christoffersen, & Tufte, 2016, s 262-263; Polit & Beck, 2017, kap. 14). Polit og Beck vektlegger også at måleegenskapene ved f.eks. et symptomskjema bør vurderes for både punktmålinger og måling av endring over tid.

I en valideringsartikkel oppsummerer Murdock et al. (2017) at det er metodiske problemer ved mange av skjemaene som har vært brukt til pasientrapportering i studier på ME/CFS. Blant problemene er det kanskje mest grunnleggende manglende data på begrepsvaliditet, som defineres av Johannessen et al (2016) som hvorvidt de dataene som hentes inn er gode representasjoner av det fenomenet skjemaene har som hensikt å måle (Johannessen et al., 2016, s 67).

I forskningsprosjektet som denne oppgaven bygger på, ønsket vi å vite i hvilken grad deltakerne ble plaget av typiske symptomer på ME/CFS, og i hvilken grad de opplevde bedring eller forverring av de samme symptomene gjennom studieperioden. Vi ønsket å kartlegge symptomer som inkluderes i de kanadiske diagnosekriteriene (Carruthers et al., 2003), som også fungerte som inklusjonskriterier for studien. Canada-kriteriene er sammenfattet i Figur A. Ved oppstart av den kliniske studien i 2015, lyktes det ikke forskningsteamet å identifisere noe validert spørreskjema for rapportering av alvorlighetsgrad av hele spekteret av symptomer ved ME/CFS og endring av disse symptomene over tid. Derfor ble et lokalt utviklet verktøy for egenrapporterte symptomer tatt i bruk.

Canadakriteriene (2003)

Hovedkriterier (alle skal være oppfylt)

- Utømmelse (fysisk og psykisk) som reduserer aktivitetsnivået med 50 % eller mer
- Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse og/eller utømmelse med lang restitusjonstid (24 timer eller mer)
- Søvnforstyrrelser, forstyrret døgnrytme, problemer med innsoving, forstyrret søvnlengde og – mønster
- Smerte, muskel-/leddsmerter, ofte migrerende, hodepine av ny karakter

Tilleggsriterier

- Nevrologiske/kognitive utfall. To eller flere av følgende symptomer
 - Forvirret
 - Svekket konsentrasjon og korttidshukommelse
 - Desorientert
 - Vansker med å bearbeide informasjon
 - Problemer med å kategorisere informasjon og finne ord
 - Sanseforstyrrelser
- Minst ett symptom fra to av følgende kategorier
 - Nevroendokrine utfall (forstyrret termostabilitet, intoleranse for ekstrem hete/kulde, markert vektendring, tap av adaptasjonsevne, forverring av symptomer ved stress/belastninger)
 - Autonome utfall (blodtrykksfall, hjertebank, ørhet, ekstrem blekhet, kvalme og irritabel tarm, blæreforstyrrelser, skjelvninger, kortpustethet ved anstrengelser)
 - Immunologiske utfall (ømme lymfeknuter, sår hals, influensafølelse, generell sykdomsfølelse, overfølsomhet for mat, medisiner og/eller kjemikalier)
- Sykdommen vedvarer i minst 6 måneder. Den har vanligvis en klar identifiserbar begynnelse, selv om den kan være gradvis. En foreløpig diagnose kan være mulig tidligere. Tre måneders sykdomsforløp er tilstrekkelig for å stille diagnosen hos barn.
- Det er et lite antall pasienter som ikke har smerter eller søvnproblemer, men ingen annen diagnose passer unntatt CFS/ME. Diagnosen CFS/ME kan overveies hvis denne pasientgruppen har fått kronisk utømmelse etter en infeksjon.

Ekklusjonskriterier

Pågående sykdomsprosesser, inkludert primære psykiatriske lidelser og rusmisbruk, som kan forklare de fleste symptomene på utømmelse, primære søvnforstyrrelser, smerte og kognitive forstyrrelser, utelukker diagnosen kronisk utømmelsessyndrom.

Kilde: Helsedirektoratet (2014). Nasjonal veileder. Pasienter med CFS/ME: Utredning, diagnostikk, behandling, rehabilitering, pleie og omsorg.

Figur A: Canadakriteriene

2.1 Skjema for symptomregistrering i studien.

Kartleggingsverktøyet «Egenrapportering ved baseline/Egenrapportering hver annen uke» har blitt benyttet av Fluge, Mella et al. ved 4 kliniske intervensjonsstudier (Fluge et al., 2011; Fluge et al., 2019; Fluge et al., 2015; Rekeland, 2019), og er nå også tatt i bruk i tysk versjon ved tilsvarende studier ved Charitè Hospital i Berlin (Scheibenbogen et al., 2018). Det er utviklet med bakgrunn i de kanadiske diagnosekriteriene og tilpasset med tanke på relevans og brukervennlighet etter tilbakemeldinger fra brukere. Verktøyet er todelt, og består av ett skjema for baseline og ett for oppfølging. 28 spesifiserte symptomer kartlegges. Skjemaene er vedlagt oppgaven (vedlegg 2).

Baselineskjemaet bygger på numeric rating scale-prinsippet, hvor hvert symptom angis med alvorlighetsgrad fra 1 til 10, hvor 1 er «ingen plager» og 10 er «uttalte plager, svært syk». I tillegg oppgir pasienten sitt funksjonsnivå på en skala fra 0 til 100 %, hvor 100 % svarer til frisk tilstand, som pasienten var før han/hun ble syk. Pasienten får en liste med eksempler som hjelp til å angi funksjonsnivået. Oppfølgingskjema har fokus på eventuell endring av symptomene over tid, og fylles ut av pasienten hver 14. dag gjennom hele studieperioden. Dette for å kunne tidfeste endringer i symptombildet med større nøyaktighet. Dette skjemaet er en tilpasset versjon av the Clinical Global Impression Scale, som tidligere har vært brukt ved kliniske studier innenfor en rekke symptomdiagnoser, deriblant CFS/ME, men ikke er validert for denne diagnosen (Blacker et al., 2004). For hvert symptom angir pasienten i skjemaet «Egenrapportering hver annen. uke) om det har vært bedring, forverring eller ingen endring sammenlignet med baseline. Svarene angis på en skala fra 0 til 6, som indikerer følgende verdier: 0 = betydelig forverring, 1 = moderat forverring, 2 = lett forverring, 3 = ingen endring, 4 = lett bedring, 5 = moderat bedring, 6 = betydelig bedring. Basert på disse verdiene kan det regnes ut gjennomsnittsverdier over lengre perioder for enkeltsymptomer eller symptomgrupper – som «fatigue score» basert på fire utmattelsesrelaterte punkter. I tillegg oppgir pasienten også her sitt funksjonsnivå fra 0 til 100 % for hvert rapporteringstidspunkt.

Det har dessverre ikke vært gjennomført valideringsstudier med verktøyet, og det foreligger dermed ikke dokumentasjon for at skjemaene måler endringer i symptomer på en pålitelig og gyldig måte. Dette er en svakhet ved studien. Tilbakemeldingen fra deltakere er at baselineskjemaet er forståelig og enkelt å bruke, men at det kan være vanskelig å tallfeste den subjektive opplevelsen av symptomer og funksjonsnivå. Vi kan heller ikke være sikre på at deltakerne legger samme betydning i begreper som «utmattelse», «søvnforstyrrelser» eller

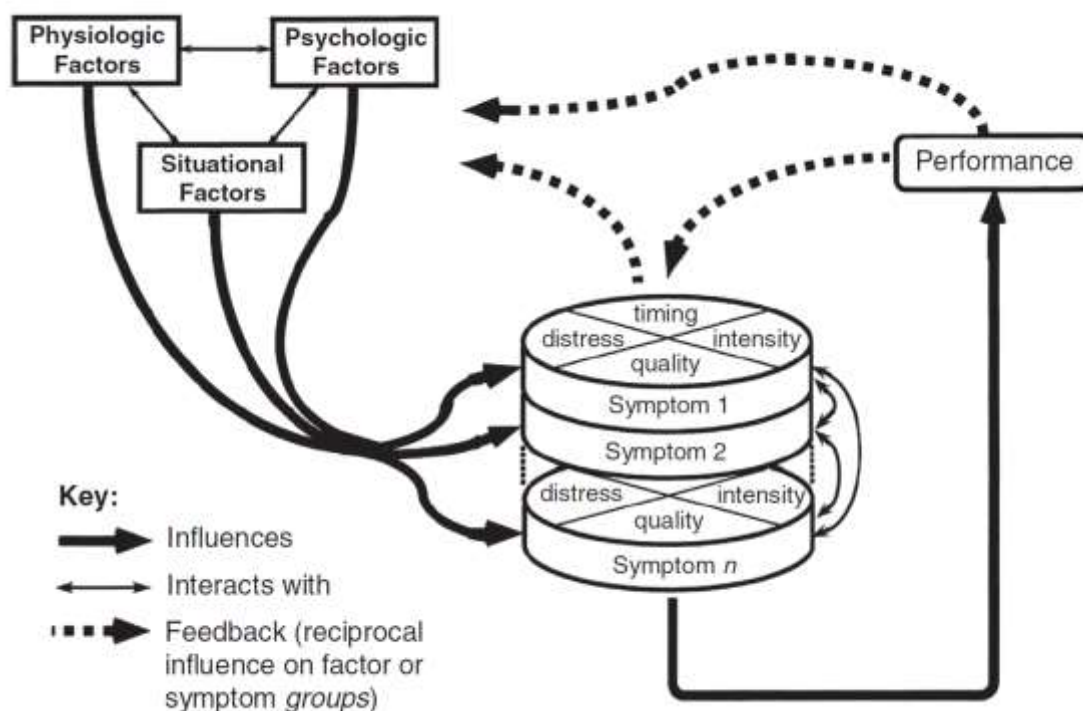
«hjertebank». Deltakere påpeker også at for del 2 av skjemaet kan det være utfordrende å huske tilbake til baseline når man er kommet langt ut i studieforløpet, og bruk av skjemaene i en longitudinell studie som denne innebærer en risiko for recall bias. Målinger av endringer i studien er også utsatt for «takeffekter», som ifølge Murdock et al. (2017) er et problem ved mange skjema som måler bl.a. fenomenet fatigue. En deltaker som har doblet sitt funksjonsnivå fra 20 til 40 vil trolig score dette som en 6 for betydelig bedring, men dersom hun påfølgende igjen dobler funksjonsnivået til 80, kan det fremdeles kun scores som en 6, og man går dermed glipp av nyanser i rapporteringen. Skalaen for absolutt funksjonsnivå (fra 0 til 100) gir viktig supplerende informasjon om omfanget av endringen.

Symptomer er subjektive, og kan være vanskelig å operasjonalisere slik at vi er sikker på at vi måler det vi tror vi måler. Polit og Beck (2017 s 309-311, kap 15) understreker viktigheten av å innhente et solid teoretisk og/eller empirisk kunnskapsgrunnlag for å konseptualisere begrepene som skal inngå i et skjema. Hva er det vi ønsker å vite noe om? Hvilke symptomer er viktige for pasienten, og for studiens problemstilling? Hvilke dimensjoner ved symptomene ønsker vi å måle, og hvordan designer vi spørsmål som kan belyse dem? For å oppfylle kravene til en ME/CFS-diagnose etter Canada-kriteriene, må pasienten lide av samtlige fire hovedsymptomer – utmattelse, anstrengelsesrelatert utmattelse/sykdomsfølelse, søvnforstyrrelser og smerter, samt minst to kognitive/nevrologiske utfall og minst ett symptom fra to av de tre kategoriene immunologiske, nevroendokrine og autonome utfall (Carruthers et al., 2003). Pasientenes opplevelse av sykdommen kan altså ikke forstås ut fra ett enkelt symptom, som for eksempel fatigue. I den videre diskusjonen har jeg valgt å trekke inn «the theory of unpleasant symptoms», som er en teoretisk modell for å forstå og studere multiple symptomer på samme tid (Lenz & Pugh, 2014).

2.2 Et komplekst samspill.

Som det fremgår av artikkelens Figur 1, lider pasienter med ME/CFS av en rekke plagsomme og til dels invaliderende symptomer; noen kjernesymptomer, som opptrer med høy alvorlighetsgrad hos en overveldende majoritet, samt en variert sammensetning av tilleggs-symptomer. Ved å betrakte symptomene i lys av teorien om ubehagelige symptomer (Lenz & Pugh, 2014; Lenz, Pugh, Milligan, Gift, & Suppe, 1997), kan man få et overblikk over kompleksiteten i symptombildet, og plassere symptomene i kontekst med både fysiologiske, psykologiske og situasjonsbestemte faktorer. Teorien er utviklet ut fra en forståelse av at symptomer ikke opptrer i et tomrom, men at individuelle symptomer og

clustre av symptomer inngår i et komplekst samspill med hverandre, med faktorer som virker inn på symptomopplevelsen og med konsekvenser for pasientenes fysiske og kognitive funksjon (Lenz & Pugh, 2014, 178-181). Teorien om ubehagelige symptomer er illustrert i figur B.



Figur B: Ubehagelige symptomer. Fra Lenz, Pugh, Milligan, Gift & Suppe (1997).

Konseptene *symptomers dimensjoner* og *faktorer som virker inn på symptomopplevelsen* kan være nyttige for å vurdere å hvilke elementer som kan ha betydning ved måling av symptomer på ME/CFS.

2.2.1 Symptomers dimensjoner

Symptomer defineres av Lenz og Pugh (2014) som subjektivt opplevde indikatorer for endring av normal funksjon (s. 171). Symptomer er «røde flagg» som varsler om trusler mot helsen, men inkluderer ikke objektive tegn på sykdom som kan observeres eller måles, men ikke oppleves av pasienten selv. Symptomer manifesterer seg i flere variable og målbare dimensjoner; de varierer i intensitet, timing, kvalitet og grad av lidelse («distress»). *Intensitet* viser til alvorlighetsgrad eller styrke av symptomet, f.eks. smerte klassifisert på en VAS-skala fra 0 til 10. *Timing* handler om varighet, frekvens, om symptomet er akutt, sporadisk eller kronisk, og hvordan det eventuelt kan knyttes i tid til spesifikke aktiviteter. *Kvalitet*

reflekteres gjerne i hvilke ord pasienten bruker for å beskrive symptomet – er smerten for eksempel brennende, sviende, murrende, pulserende? Dimensjonen *lidelse* angir i hvilken grad personen som opplever symptomet, er plaget av det. Generelt henger dette sammen med intensiteten, men lidelsen kan også påvirkes av andre faktorer, ikke minst hvilken *mening* pasienten tillegger symptomet. Når flere symptomer opptrer sammen, oppleves de som betydelig mer plagsomme enn hvert symptom sett under ett, og enkelte symptomer kan virke som katalysatorer for andre symptomer (Lenz & Pugh, 2014, s 19).

Ved ME/CFS står *utmattelse* eller fatigue sentralt i sykdomsbildet, og kan gi seg uttrykk som generalisert fysisk eller psykisk utmattelse med påfølgende funksjonsnedsettelse (Carruthers et al., 2003). I tillegg til den generelle utmattelsen er *anstrengelsesutløst utmattelse og/eller sykdomsfølelse* (post-exertional malaise, PEM) generelt ansett som et kardinalsymptom ved sykdommen. PEM medfører tap av utholdenhet og rask fysisk og kognitiv tretthet, forverring av både utmattelse og andre symptomer etter fysisk eller mental anstrengelse og en unormalt lang restitusjonstid (Jason et al., 2015). *Søvnforstyrrelser* er det tredje hovedkriteriet i Canadakriteriene, og oppgis ofte av pasienter som svært belastende og tett knyttet til den generelle utmattelsen (Carruthers et al., 2003). Mange sliter også med døgnrytmeforstyrrelser, insomnia eller forstyrret søvnmønster (Helsedirektoratet, 2014). *Smerte* inngår som det fjerde obligatoriske symptomet. Pasienter rapporterer varierende grad av hodepine, ledd- og muskelsmerter og mer spesifikke smertetilstander (Carruthers et al., 2003; Jason et al., 2015). Ved baseline oppga samtlige deltakere i vår studie betydelige plager (score på minimum 7 på en skala fra 1-10) og en median symptomscore på 8 for alle fire hovedsymptomer.

I kategorien *kognitive symptomer* rapporterte alle 40 deltakere plager med konsentrasjonsvansker, nedsatt korttidshukommelse og evne til å tenke klart. 34 av 40 deltakere rapporterte betydelige plager med konsentrasjon og hukommelse. Kognitive symptomer forverres ofte ved lys, lyd og belastning, og kan gjøre det vanskelig for pasientene å fungere i sosiale sammenhenger. 30 av de 40 opplevde betydelig nedsatt evne til å tenke klart, eller «hjernetåke» som en del pasienter beskriver det som. Kognitive vansker ved ME/CFS kan også gi seg uttrykk i ordletingsvansker og problemer med å inngå i lengre samtaler (Jason et al., 2015).

Under tillegskriterier fordrer Canadakriteriene kartlegging av en rekke symptomer som typisk rapporteres i større eller mindre grad av pasienter med ME/CFS. Symptomlisten inkluderer sanseforstyrrelser, nevroendokrine utfall som f.eks. forstyrret termostabilitet, autonome utfall som blodtrykksfall, hjertebank og svimmelhet, samt immunologiske utfall

som sår hals og ømme lymfeknuder (Carruthers et al., 2003). Det er ikke forventet at en pasient lider under samtlige tilleggs-symptomer, men det er vanlig at pasientene rapporterer en rekke slike plager (Jason et al., 2015). Dette reflekteres også i data fra vår studie, hvor pasientene rapporterte en rekke tilleggs-symptomer, men av varierende alvorlighetsgrad. For eksempel registrerte 40 deltakere at de led under økt sensitivitet for lyd i noen grad, og 28 i betydelig grad. Tilsvarende rapportere 39 noen grad og 16 betydelig grad av lysfølsomhet, og 35 noen grad/7 betydelig grad av kvalme. En omfattende gjennomgang av tidligere forskning (CDC-ME/CFS, 2015) konkluderte med at det foreløpig ikke er pålitelig grunnlag for å definere undergrupper av ME/CFS ut fra forskjellige sammensetninger av symptomer, eller symptomclustre. Utvalget i denne studien var for lite til å kunne gjennomføre statistiske clusteranalyser.

Teorien om ubehagelige symptomer (Lenz & Pugh, 1997) forutsetter at hvert symptom har fire karakteristika: intensitet, timing, kvalitet og lidelse. Etersom symptomene per definisjon er subjektiv opplevd, vil det også være variasjoner mellom pasientenes opplevelse av disse dimensjonene. For at en person kan diagnostiseres med ME/CFS ut fra Canadakriteriene, stilles det allikevel krav til tidshorisonter: tilstanden må ha vart i minimum 6 måneder, og restitusjonstiden etter anstrengelse må være 24 timer eller mer (Carruthers et al., 2003). Målingen av symptomer i denne studien er operasjonalisert til kun å omfatte én dimensjon: symptomets alvorlighetsgrad, som nok kan forstås som en sammenfatning av intensitet og lidelse. Dette er uttrykk for en forenkling og kvantifisering av et komplekst fenomen. En slik en-dimensjonell karakterisering muliggjør statistisk analyse av endring i symptomenes alvorlighetsgrad, men fanger ikke opp hverken kvaliteten av symptomet eller tidsaspektet, og gir derfor en begrenset forståelse av pasientens symptomopplevelse. Ifølge Lenz og Pugh (2014, s 18) er kvalitative metoder ofte verdifulle for å beskrive kvaliteten av symptomopplevelsen, og selv om det er mest informativt å vurdere alle fire dimensjoner av symptomer, kan måling av en, to eller tre dimensjoner være både valid og informativt (Lenz & Pugh, 2014, s 10). Studiens formål blir styrende for hvilke dimensjoner det er relevant å fokusere på.

Når man ser på samspillet mellom symptomene, er kjernesymptomet anstrengelsesutløst sykdomsfølelse (post-exertional malaise, PEM) særlig interessant. PEM utløses av fysisk eller kognitiv anstrengelse og er kategorisert som et symptom, men det kan kanskje bedre beskrives som en katalysator for økt intensitet av andre symptomer, som fatigue, smerte, sensitivitet for sanseintrykk, kvalme, temperaturstigning etc. Dette kjernesymptomet er fokus for økt forskningsinteresse, og det har vært gjort forsøk på å utvikle

egne kartleggingsverktøy for PEM (Keech et al., 2015). Ved kartlegging av en pasients PEM vil det være av interesse å undersøke både symptomforverringens karakter eller kvalitet, og timing – hvor ofte og hvor lenge pasienten opplever PEM, og hvor lang tid etter en eventuell belastning symptomforverring oppstår.

2.2.2. Faktorer som virker inn på symptomopplevelsen

Lenz et al. (1997) legger vekt på at symptomopplevelsen er påvirkelig, og at både fysiologiske, psykologiske og situasjonsbestemte faktorer spiller inn. Disse faktorene utgjør dermed relevant bakgrunnskunnskap. I klinisk sykepleiepraksis kan man ved å kartlegge de innvirkende faktorene få en mer komplett forståelse av pasientens situasjon og hvilke sykepleietiltak som kan være relevante for den enkelte. I forskningssammenheng utgjør de samme faktorene mulige kilder til bias; noen, som sosial støtte eller opplevd mening er vanskelige å registrere, men andre, som kjønn eller komorbiditet kan kvantifiseres og kontrolleres for. Det er også verdt å merke seg at både fysiologiske, psykologiske og situasjonsbestemte faktorer kan virke inn på et menneskes sårbarhet og medføre krav til økt varsomhet ved inklusjon i forskning. Dette kommer jeg tilbake til i kapittel 3.

Blant fysiologiske faktorer som kan tenkes å spille inn på symptomene, er grunnsykdommen ME/CFS en vesentlig faktor. Forskning har vist evidens for en genetisk predisposisjon og fysiologiske endringer i en rekke organer og systemer, men det er uavklart hvordan disse endringene spiller inn på pasientenes symptomer (Missailidis, Annesley, & Fisher, 2019). Av relevans for dette prosjektet er hypotesen om at endringer i endotelet i pasientenes blodårer virker inn på regulering av blodomløp og dermed bidrar til pasientenes omfattende symptomer (Jason et al., 2015; Newton et al., 2012). Pasientens alder og sykdommens alvorlighetsgrad og varighet vil kunne spille inn på aktivitetsnivå, fysisk form og ernæringstilstand, som igjen kan innvirke på symptomenes karakter. Terapeutisk, medikamentell og annen behandling kan gi både virkninger og bivirkninger (Lenz & Pugh, 2014, s 11).

Psykologiske faktorer som kan ha innvirkning på symptomopplevelse kan inkludere personens sinnstilstand og eventuelle komorbiditet i form av depresjon eller angst, men også graden av usikkerhet omkring symptomene og deres betydning (Lenz & Pugh, 2014, s 12). I en kvalitativ studie av forskningsdeltakere med ME/CFS og MS ga deltakerne uttrykk for at det å ha en diagnose som opplevdes som «uavklart» utgjorde en ekstra belastning og ga opphav til bekymringer om egen psykisk helse (Lacerda et al., 2019).

Det eksterne miljøet påvirker direkte på en del av symptomene; blant annet er mange pasienter sensitive for lyd og lys (Carruthers et al., 2003). Andre eksempler på situasjonsbestemte faktorer som kan ha relevans er arbeidsstatus, sosial støtte og tilgang til helsehjelp.

I vår studie er endringer av symptomer relatert til én potensiell fysiologisk påvirkende faktor, nemlig deltakerens endotelfunksjon. Kandidater med betydelig komorbiditet ble ekskludert fra deltakelse, og i analysene har jeg kontrollert for kjønn, sykdommens alvorlighetsgrad og varighet. Som vist over, kan deltakernes symptomopplevelse være påvirket av en rekke andre faktorer, som ikke ble undersøkt i denne studien. Vår studie gir derfor ikke grunnlag for å trekke konklusjoner om andre fysiologiske, psykologiske eller situasjonsbestemte påvirkende faktorer ved ME/CFS.

2.3 Spørreskjema for måling av symptomer ved ME/CFS

Dersom det ikke lykkes å identifisere et verktøy som måler de fenomene man ønsker å måle, kan det ifølge Polit og Beck (2017, s 333) være et alternativ å tilpasse et eksisterende verktøy heller enn å skape et nytt fra bunnen. Uansett er det relevant å ha en god oversikt over hvilke verktøy som finnes, og hvilke styrker og svakheter som er identifisert. Generelt muliggjør generiske skjema sammenligning med andre pasientgrupper og normalbefolkning, mens sykdomsspesifikke skjema er laget for å fange opp elementer som er relevante for en spesifikk pasientgruppe. Ifølge Meadows (2011) har sykdomsspesifikke skjema også større klinisk relevans og er mer sensitive for klinisk signifikante endringer hos pasienten.

For å finne litteratur om spørreskjema som er spesifikt relatert til ME/CFS, søkte jeg i Cinahl og Medline (Ovid) på søkeordene Fatigue Syndrome, Chronic AND (Patient-reported Outcomes OR Surveys and Questionnaires OR Questionnaires), og begrenset søket til All Adult; Peer Reviewed; Published Date: 2009-2020. Søket ble begrenset til systematiske oversikter. Etter gjennomlesning av sammendrag av 10 oversiktsartikler satt jeg tilbake med 2 systematiske oversikter om symptomskjema til bruk hos voksne med ME/CFS. For å fange opp nyere litteratur etter 2014, søkte jeg på de samme søkeordene for enkeltartikler fra 2015 til 2020 og leste gjennom referanselister, og identifiserte slik fem artikler av nyere dato om symptomregistrering ved ME/CFS. Tabell A oppsummerer hovedkonklusjoner fra de 7 artiklene. Artikler fra studier som tar i bruk verktøyet «Egenrapportering av symptomer ved baseline/ hver annen uke», som er beskrevet under kap. 2.1, er ikke inkludert i denne oversikten.

Tabell A: Artikler som omhandler skjema for kartlegging av symptomer til bruk ved ME/CFS

Forfatter (år)	Land	Hensikt	Design	Utvalg	Skjema/måleverktøy (symptomsspesifikke i uthevet skrift)	Konklusjon
Haywood et al (2012)	UK	Vurdere kvalitet, brukervennlighet av måleverktøy til bruk ved ME/CFS	Review	137 artikler om 77 skjema	11 CFS/ME-spesifikke , 55 domene-spesifikke, 11 generiske skjema	Med unntak av Short Form-36, var det ingen eller ufullstendig evidens for måleegenskaper og brukervennlighet for samtlige skjema.
Hardcastle et al. (2014)	AUS	Vurdere skalaer til bruk ved måling av alvorlighetsgrad av ME/CFS i primærhelsetjenesten, med tanke på subgruppering i klinikk og forskning.	Review	7 skjema	Fatigue Severity Scale (FSS) CFS Disability Scale (CDS) FibroFatigue Scale ME/CFS Fatigue Types Questionnaire (MFTQ) Sickness Impact Profile (SIP) Sheehan Disability Scale (SDS) Karnofsky Performance scale (KPS)	Forfatterne anbefaler bruk av FSS, SIP eller FibroFatigue Scale for å måle alvorlighetsgrad av sykdommen, kombinert med anerkjente skalaer for måling av funksjon, som KPS eller SDS. Ingen anbefalinger om måling av symptombildet.
Jason et al. (2015)	USA	Vurdere test-retest reliabilitet av DePaul Symptom Questionnaire (DSQ)	Test-retest	ME/CFS: n=26 Kontroll: n=25	DePaul Symptom Questionnaire (DSQ)	DSQ viser god til utmerket test-retest-reliabilitet (vurdert ved Pearsons korr.koeffisient og Cohens kappas)
Keech et al (2015)	AUS	Utvikle og validere skjema for måling av symptomforverring etter anstrengelse (PEM)	Fokusgruppe-intervju + valideringsstudie	Fokusgruppe: n= 19 Validering: n=21+23	Fatigue and Energy Scale	FES fanger opp fysiske og kognitive komponenter ved fatigue etter anstrengelse, og kan være nyttig i studier med fokus på symptomforverring etter anstrengelse. Trenger ytterligere validering.

Murdock et al. (2017)	USA	Sammenligne tre verktøy for måling av fatigue ved ME/CFS	Valideringsstudie	ME/CFS: n=240 Kontroll: n=88	Multidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20); general & fatigue subscale RAND Short Form-36 (SF-36); role of physical health DePaul Symptom Questionnaire	MFI-20 og SF-36 viste usikker eller uakseptabel indre konsistens og problematiske tak-effekter. DSQ ble vurdert med høy klinisk nytteverdi; utmerket indre reliabilitet, ingen tak-effekt og evne til å skille mellom pasienter og kontroller.
Jason et al. (2018)	USA	Beskrive utvikling av flere versjoner av DSQ	Perspektiv-artikkel		DePaul Symptom Questionnaire (DSQ), DSQ-Short Form, DePaul Pediatric Questionnaire	DSQ har gode psykometriske måleegenskaper mhp. test-retest reliabilitet, sensitivitet/spesifisitet, begreps- og kriterievaliditet.
Sunnquist et al. (2019)	USA	Utvikle en kortversjon av DePaul Symptom Questionnaire	Analyse av symptomers prevalens og evne til å diskriminere mellom ME/CFS og friske/andre kronisk syke	ME/CFS: n=1291 Kontroller: Friske n=47/ Multippel sklerose n=135	DePaul Symptom Questionnaire, DePaul Symptom Questionnaire-Short Form (DSQ-SF)	DSQ-Short Form inneholder 14 utvalgte spørsmål fra DSQ. DSQ-SF vurderes med god begreps-og diskriminant validitet og 87% spesifisitet ift. Canada-kriteriene. DSQ-SF er mer brukervennlig enn DSQ og foreslås til bruk ved gjentatte målinger/endringsmåling. Ytterligere validering er påkrevet.

Generelt bekrefter denne litteraturgjennomgangen inntrykket av at det finnes mange generiske og domenespesifikke skjema som har vært benyttet i studier på ME/CFS, men at de er ufullstendig validert for bruk i denne pasientgruppen. Blant 73 skjema som ble vurdert av Haywood et al i 2012, hadde 8 spesifikt fokus på symptomer ved ME/CFS:

- Activity Restriction Index
- CDC CFS Symptom Inventory
- CFS Activities and Participation Questionnaire (kun nederlandsk).
- CFS Checklist
- CFS Symptom Checklist
- CFS Symptom List
- CFS Symptom Rating Scale
- CFS Symptom Severity Measure
- Daily Record Form – Modified
- Illness Management Questionnaire
- Illness Representations Questionnaire

Alle disse 8 hadde mangelfull evidens for både validitet, reliabilitet og responsivitet, og det forelå ingen informasjon om brukervennlighet eller brukermedvirkning i utvikling eller evaluering av skjemaene (Haywood et al., 2012). I den nyere litteraturen er det ett verktøy som skiller seg ut: DePaul Symptom Questionnaire (DSQ), som ble utviklet for å operasjonalisere de kanadiske diagnostiske kriteriene, og benyttes gjerne som ledd i utredningen ved mistanke om ME/CFS (Jason & Sunnquist, 2018). DSQ er et svært omfattende skjema som ikke kun har fokus på enkeltsymptomer som fatigue eller smerte, men undersøker både alvorlighetsgrad og tidsdimensjon ved et bredt spekter av symptomer, i tillegg til sykdomshistorie, funksjonsnivå, pasientens fortolkning av symptomene og komorbide tilstander. Det inkorporer altså flere av de sentrale konseptene i teorien om ubehagelige symptomer: fokus på multiple symptomer, flere dimensjoner ved symptomene og faktorer som kan virke inn på symptomopplevelsen. DSQ finnes også i validert, norsk oversettelse (Strand et al., 2016). Skjemaets måleegenskaper er dokumentert i flere artikler, og det kommer godt ut i undersøkelser av validitet og reliabilitet (Jason et al., 2015; Murdock et al., 2017).

Det ser ikke ut til at DePaul Symptom Questionnaire er vurdert for endringsresponsivitet. Det kan skyldes skjemaets praktiske egenskaper: det består av 99 punkter og anslått tidsbruk for utfylling er 30-50 minutter. Ifølge Sunnquist, Lazarus og Jason

(2019) tilsier tilbakemeldinger fra klinikere og pasienter at DSQ kan være utfordrende for alvorlig syke pasienter å fylle ut, og er lite egnet for gjentatte registreringer for å følge opp svingninger eller endringer i symptom bildet. I vår studie ble dette skjemaet derfor ikke vurdert som egnet for fortløpende egenrapportering av symptomer, men det ble tatt i bruk av legene i inklusjonsprosessen, som verktøy for å bekrefte ME/CFS-diagnose etter Canada-kriteriene, og for å innhente data om demografiske og kliniske variabler. I 2019 rapporterer Sunnquist et al. derfor utvikling av en forkortet versjon, DSQ-Short Form, med 14 punkter. Skjemaet er tenkt å brukes til screening, symptomrapportering og vurdering av behandlingsrespons i kliniske studier – gjerne som et supplement til en grundigere kartlegging ved det opprinnelige DSQ. Skjemaet er helt nytt og derfor foreløpig lite utprøvd, men har vært gjenstand for grundig teoretisk grunnarbeid. Både ved validering av dette verktøyet og ved utvikling av eventuelle nye skjema for symptomregistrering, bør man i større grad enn tidligere involvere målgruppen for å sikre at verktøyene er forståelige og brukervennlige og oppleves som relevante for pasientene.

3.0 ETISKE BETRAKTNINGER RUNDT FORSKNING PÅ MENNESKER MED ME/CFS

I dette kapitlet vil jeg diskutere etiske vurderinger ved inklusjon av mennesker med ME/CFS i forskningsstudier som medfører fysisk eller kognitiv belastning, og som dermed innebærer en risiko for symptomforverring hos den enkelte. Som refleksjonsverktøy under arbeidet med denne problemstillingen har jeg brukt SME-modellen, en etisk refleksjonsmodell fra Senter for Medisinsk Etikk ved Universitetet i Oslo (Heggestad, 2018, s 68-77). Som bakgrunns litteratur har jeg gjort et pragmatisk utvalg av litteratur om klinisk etikk (Heggestad, 2018; Slettebø, 2013; Tranøy, 2005) og forskningsetikk (Baune, 2003; Ruyter, 2003; Ruyter, Førde, & Solbakk, 2014). Jeg har også lagt vekt på retningslinjene i Helsinki-deklarasjonen (2001, 2013). Det er lite litteratur om hvordan deltakelse i forskning påvirker ME/CFS-pasienter, om deres egen opplevelse av å delta i forskning eller etiske aspekter ved inklusjon av disse pasientene i forskning. Et litteratursøk i MedLine og Cinahl, søkeord Fatigue Syndrome, Chronic AND (Research Subjects OR Researcher-Subject Relations OR Research Ethics), identifiserte kun én relevant artikkel, som omhandlet fokusgruppeintervjuer med mennesker med ME/CFS eller multippel sklerose som hadde deltatt i biomedisinsk forskning (Lacerda et al., 2019). Denne artikkelen utforsket betydningen av forskning for pasientene, og deres motivasjon for å delta i studier. Blant funnene var at deltakerne så deltakelse i studier som en måte å søke sammenheng og mening i sin egen sykdomsopplevelse, og at forskning ga håp om en bedre fremtid.

3.1 Moralsk balansekunst.

I forskning som i klinisk praksis reguleres sykepleie av lovbestemmelser og retningslinjer, som inkorporerer elementer fra både plikt- og konsekvensetikk. I pliktetikken er normer og regler styrende for hvilke handlinger som er etisk riktige, men i konsekvensetisk tenkning er den riktige handlingen den som gir best mulig resultat for flest mulig mennesker (Childress, 2010; s 96-98, Heggestad, 2018, s 86-94). Både plikt- og konsekvensetiske prinsipper innvirker på de etiske vurderinger vi gjør som helsepersonell. Plikt og konsekvens er ikke nødvendigvis motsetninger, og plikter grunnis ofte i konsekvenser (Tranøy, 2005, kap. 4). Dette reflekteres i sykepleiernes yrkesetiske retningslinjer (ICN, 2011), som er formet som en rekke påbud eller plikter. Ifølge retningslinjenes punkt 1.1 *skal* sykepleie bygge på «forskning, erfaringsbasert kompetanse

og brukerkunnskap», altså de tre grunnelementene i kunnskapsbasert praksis (Nortvedt et al., 2012, s 16). Dette illustrerer en bred faglig enighet om at en slik sykepleiepraksis gir bedre konsekvenser, i form av bedre resultater for pasienten.

Tranøy snakker om «moralsk balansekunst» og behovet for «moralsk kreativitet» (2005, s 73-74) når vi står i en situasjon hvor ulike etiske prinsipper må veies mot hverandre, og alle handlingsalternativer kan medføre ubehagelige konsekvenser. De fire prinsippene autonomi, ikke-skade, velgjørenhet og rettferdighet står sentralt i klinisk etikk (Heggestad, 2018; s 26-29, Slettebø, 2013, kap. 4). Disse prinsippene kan virke gjensidig forsterkende, men det er ikke uvanlig at de kommer i konflikt med hverandre (Heggestad, 2018, s 27, Tranøy, 2005, s 62-66). Ved inklusjon av pasienter med ME/CFS i forskning, kan de etiske prinsippene komme i konflikt. For eksempel kan forskernes ønske om å frembringe kunnskap (velgjørenhet) og pasienters ønske om å bidra til ny viten (autonomi), komme i konflikt med ikke-skade-prinsippet – hvis forskningsdeltakeren opplever symptomforverring som konsekvens av studieprosedyrer. Tilsvarende kan det å ekskludere pasienter fra forskning for å beskytte dem (ikke-skade), hindre både forsker og pasient i å være til nytte for pasientgruppen (velgjørenhet) og bidra til et mer likeverdig behandlingstilbud (rettferdighet).

Ifølge Tranøy (2005, s 62-64) har helsepersonell bruk for overordnede prinsipper for å sikre at våre handlinger er etisk riktige, selv når vi er motiverte av et ønske om å gjøre godt. Tranøy påpeker videre at medisinsk forsknings historie har mange eksempler på overgrep mot enkeltmennesker som har vært begrunnet i hensynet til fellesskapet. Noen av de mest alvorlige eksemplene på slike overgrep fant sted i konsentrasjonsleirer under andre verdenskrig (Ruyter et al., 2014, s 197-201). Helsinkideklarasjonen (Verdens legeförening, 2013) slår fast at samfunnets og vitenskapens ønske om ny kunnskap aldri kan forsvare at enkeltmennesker utsettes for unødig risiko. Helsepersonell har plikt til å «verne om forsøkspersonens liv, helse, privatliv og verdighet» (pkt. 10), men samtidig understrekes det at «Medisinske fremskritt er basert på forskning som i siste instans må bygge på eksperimenter med mennesker» (pkt. 4). Tranøy argumenterer for at det også i den kliniske etikken er nødvendig med rasjonalitet og konsistens: «Det er dårlig sammenheng i det om vi sier *nei* til å bruke mennesker som forsøkspersoner samtidig som vi ønsker oss stadig nye medisinske fremskritt» (Tranøy, 2005, s. 78).

Alle forskningsprosjekter som involverer mennesker, kan medføre en grad av risiko (Polit & Beck, 2017, s 142) – uavhengig av om det dreier seg om fokusgruppeintervjuer, fysiske intervensjoner eller medisintutprøving. Hvis man overhodet ikke kan utsette

mennesker for risiko eller ubehag i forskning, er det ikke vanskelig å forestille seg at konsekvensene i siste ende blir svakere evidens, dårligere grunnlag for kliniske beslutninger, og i siste ende pleie og behandling av lavere kvalitet. Ved å legge dette premisset til grunn, blir det riktige spørsmålet ikke *om* det er riktig å inkludere mennesker i klinisk forskning, men *hvem* det er riktig å inkludere, og i hvilken kontekst. En omhyggelig vurdering av det enkelte forskningsprosjektet må innebære en avveining av risiko og fordeler med prosjektet, noe som kan illustreres ved følgende eksempel.

Deltakerne i min studie ble rekruttert som en del av prosjektet «Cyclofosamid ved ME/CFS». I tillegg til hovedstudien med utprøving av medikamentell behandling og min studie med måling av endotelfunksjon, ble deltakerne tilbudt deltakelse i en kardiopulmonær belastningstest med ergometersykkel. Figur C illustrerer gjennomføring av undersøkelser i de to delstudiene. Ved en kardiopulmonær belastningstest sykler deltakerne på ergometersykkel med stigende motstand til de når anaerob terskel (etter typisk 10-12 minutter), og det måles kontinuerlig puls og respiratorisk gassutveksling. Treningstesten gjennomføres to dager etter hverandre, slik at man kan måle effekten av gjentatt fysisk belastning. Normalt vil en frisk person oppleve en viss treningseffekt og prestere likt eller bedre på dag to; mennesker med ME/CFS presterer generelt dårligere andre dag, på alle parametre. Dette er unikt i ME/CFS og ses ikke ved andre kroniske sykdommer (Stevens, Snell, Stevens, Keller, & VanNess, 2018). Disse forsøkene, i kombinasjon med andre undersøkelser, kan tenkes å inneholde viktige ledetråder til sentrale fenomener ved ME/CFS; om hva som skjer når pasientene anstrenger seg utover sin tålegrense, og hva det er som utløser symptomforverring (Lien et al., 2019). Deltakelse i sykkeltesten var ikke obligatorisk, og deltakere ble kun inkludert i denne delstudien dersom de hadde mild-moderat eller moderat sykdom, og dersom både deltaker og inkluderende lege vurderte at dette var forsvarlig. Allikevel rapporterte flere til dels kraftig symptomforverring i dager til uker etter sykkeltesten, og 7 av 22 deltakere som hadde deltatt på sykkeltesten ved oppstart av studien, takket nei til å gjenta testene etter 12 måneder.

Sykkeltesten har ikke betydning for konklusjonene i min studie, men er her tatt med som et eksempel på hvordan studiedeltakelse kan utfordre ikke skade-prinsippet. Mindre krevende undersøkelser er forbundet med mindre risiko for deltaker – men bare belastningen ved å reise til og fra sykehuset kan være utfordrende nok for mange.



Figur C1: Måling av endotelfunksjon.

Ill.foto: Kristin Risa



Figur C2: Kardiopulmonær belastningstest

Ill.foto: Kristin Risa

3.2 En sårbar gruppe?

I sykepleiernes etiske retningslinjer slås det fast at sykepleiere i sin yrkesutøvelse skal «bidra aktivt for å imøtekomme sårbare gruppers særskilte behov» (ICN, 2011, pkt. 6.2). Begrepet *sårbarhet* er omdiskutert og defineres på ulikt vis. I dagligtale refererer begrepet gjerne til «en manglende evne til å tåle påkjenning og stress som kan føre til skader og tap» (Aven, 2016). En tradisjon innenfor den europeiske bioetikken fokuserer på sårbarhet som et universelt trekk ved det å være menneske (Solbakk, 2014), men i forskningssammenheng regnes en gruppe gjerne som sårbar «fordi det er spesiell grunn til å mistenke at individene som inngår i gruppen, kan ha særskilte utfordringer forbundet med å gi fritt informert samtykke til at forskning utføres på dem» (Solbakk, 2014). 2001-versjonen av Helsinkideklarasjonen vektla beskyttelse av sårbare grupper og enkeltpersoner ved inklusjon i medisinsk forskning, og definerte sårbare personer som «økonomiske eller medisinsk vanskeligstilte personer» samt

(...) personer som ikke selv kan gi, eller nekter å gi samtykke, personer som kan utsettes for press til å gi samtykke, personer som ikke selv har noen fordel av forskningen og personer som inkluderes i forskning kombinert med behandling (Verdens legeförening, 2001, pkt. 8).

I forskningsmiljøer er begrepet omdiskutert, og kritikken består ifølge Solbakk (2014) blant annet i at det ikke finnes klare kriterier for sårbarhet, og at sårbarhetsbegrepet kan virke både stigmatiserende og ekskluderende. Baune (2003 s 148-152) fremhever at man ved å ekskludere sårbare grupper fra forskning, risikerer at det ikke frembringes kunnskap som kan gi disse gruppene et bedre helsetilbud. Siste versjon av Helsinki-deklarasjonen synes å ha tatt denne diskusjonen opp i seg, og fokuset er i mindre grad på *hvem* som skal defineres som sårbar, og i større grad på hvilke betingelser som skal være på plass for at man *kan* forske på sårbare grupper:

Medisinsk forskning som omfatter deltakelse av en sårbar gruppe er bare berettiget dersom forskningen er en respons på helsebehov eller prioriteringer i denne gruppen og forskningen ikke kan utføres i en ikke-sårbar gruppe. I tillegg bør denne gruppen ha fordel av den kunnskap, praksis eller de tiltak som kommer ut av forskningen (Verdens legeförening, 2013, pkt. 20).

Det er ikke vanskelig å argumentere for at mennesker med ME/CFS kan betegnes som «medisinsk vanskeligstilte» – med en uviss prognose og begrensede alternativer for oppfølging og behandling rapporterer mange pasienter et konfliktfylt og vanskelig forhold til helsevesenet (Anderson et al., 2012; Stormorken et al., 2017a; Stormorken, Jason, & Kirkevold, 2017b). I ME-foreningens brukerundersøkelse fra 2012 svarte kun 1 av 5 deltakere at de opplevde å få tilstrekkelig og kompetent oppfølging fra helsevesenet (Bringsli, Gilje, & Wold, 2013), noe som står i kontrast til at respondentene hadde prøvd i gjennomsnitt 7 forskjellige behandlingstilbud, både innenfor det etablerte helsevesenet og mer alternative tilnærminger (Bringsli et al., 2013). Som konsekvens kan disse pasientene bli sårbare for press, og det kan tenkes at noen velger å delta i forskning bare for å få en viss tilgang til helsevesenet; ikke minst dersom det dreier seg om forskning som innebærer utprøvende behandling. Med tanke på en mer kontekstuell forståelse av sårbarhet, kan en pasient med ME/CFS ha varierende grad av funksjonsnedsettelse. En svært alvorlig syk pasient som er fullstendig avhengig av hjelp fra andre, må nok forstås som mer sårbar enn de med mer moderat sykdom. Som studiesykepleier er det viktig å være bevisst denne problemstillingen, og kartlegge en potensiell studiedeltakers sårbarhet og motivasjon for å delta i forskningen.

En annen gruppe som nevnes som potensielt sårbar, er «personer som ikke selv har noen fordel av forskningen» (Verdens legeforening, 2001, pkt 8). Ethiske retningslinjer skiller gjerne mellom terapeutisk og ikke-terapeutisk forskning (Tranøy, 2005, s 72); terapeutisk forskning, som for eksempel utprøving av en ny intervensjon eller medisin, innebærer at pasienten kan oppleve direkte nytte av deltakelsen i forskningsprosjektet. Derimot innebærer ikke-terapeutisk forskning ikke umiddelbare fordeler for studiedeltakerne. Her er formålet å frembringe ny kunnskap som ikke nødvendigvis kan omsettes i terapeutiske tiltak, som for eksempel i studiene med kardiopulmonær belastningstest som er beskrevet over, og man vil akseptere mindre risiko for ubehag og skade i en avveining av nytte og risiko i slike studier (Tranøy, 2005, s 72).

Et viktig element som denne todelingen kanskje ikke tar hensyn til, er at det å delta i forskning og bidra utvikling av ny kunnskap i seg selv kan ha verdi for menneskene som deltar. Forskningsdeltakere er ikke nødvendigvis motivert av egen vinning eller opplevd press fra andre, men kan like gjerne delta ut fra en opplevd etisk forpliktelse eller følelse av empowerment og mestring (Cox & McDonald, 2013). Lacerda og kolleger (2019) fant at forskningsdeltakere med ME/CFS var motiverte av et håp om å finne svar og mening, men

også av et ønske om å vinne respekt og selvrespekt, og å gjøre en forskjell – selv om ens bidrag kun utgjør en liten del av forskningen. Lacerda siterer en deltaker i denne studien, som uttrykker at: “I feel really honoured to take part in this. This to me seems like a big deal, that each of those little squares on that grid, one of them was me.” (Lacerda et al., 2019, s. 381.

Når sykepleiere ifølge de yrkesetiske retningslinjene (ICN, 2011), er forpliktet til å «bidra aktivt for å imøtekomme sårbare gruppers særskilte behov» (pkt. 6.2) og utøve sykepleie «som fremmer helse og forebygger sykdom» (pkt. 2.1), vil dette i noen tilfeller innebære å beskytte pasienter mot belastningen ved å delta i en studie, og i andre tilfeller å fremme forskning som kan komme de sårbare gruppene til gode. Videre fremmer sykepleieren «pasientens mulighet til å ta selvstendige avgjørelser» (pkt. 2.4), noe som understreker viktigheten av grundig og tilrettelagt informasjon som gir deltakeren et reelt grunnlag for å ta beslutninger om deltakelse i studie. Sykepleierens plikt til å understøtte «håp, mestring og livsmot hos pasienten» (pkt. 2.2) og respektere «pasientens rett til selv å foreta valg» (pkt. 2.5) kan, i en studiekontekst, også ivaretas ved å involvere pasienter i forskningen i form av systematisk brukermedvirkning.

3.3 Brukermedvirkning

Brukermedvirkning i forskning kan fremme både brukerkunnskap og forskningskunnskap ved å inkludere brukernes synspunkter i forskningsprosessen. Kravet om økt brukermedvirkning i helseforskning har sin bakgrunn i en demokratiserings-tankegang hvor maktforholdet mellom forsker og forskningsobjekt utjevnes, men også i en høyreliberalistisk ideologi som ser pasienten som forbruker og har fokus på effektivisering og kvalitetssikring (Beresford, 2013). På et mer pragmatisk nivå begrunnes inkludering av brukere med at dette medfører forskning av høyere kvalitet (Austvoll-Dahlgren, 2013; Beresford, 2013) som har relevans for de gruppene som studeres (Lacerda, Kingdon, Bowman, & Nacul, 2018; Lacerda et al., 2019). Pasienter og brukere kan involveres på ulike plan, fra identifisering av forskningsfokus, design, planlegging og gjennomføring av studier og informasjonarbeid med spredning av resultater fra studien (Beresford, 2013). Med tanke på terapeutiske og ikke-terapeutiske forsøk som beskrevet i denne oppgaven, kan involvering av brukernes egne erfaringer i design, planlegging og gjennomføring av prosjekter tenkes å forebygge risiko og skade. Brukerrepresentanter kan vurdere nytte og risiko i samråd med det tverrfaglige forskerteamet, og komme til en felles beslutning om risikoen er akseptabel, om det eventuelt er særlige grupper pasienter som bør ekskluderes fra deltakelse, om

studieprosedyrene kan gjøres mindre belastende ved hjelp av bedre eller annerledes tilrettelegging og oppfølging. Brukerne kan også gi innspill til og evaluere informasjonsmateriell og prosedyrer for informert samtykke for å sikre at potensielle deltakere får informasjon som er forståelig, grundig og tilrettelagt for sine behov, slik at de kan ta en informert beslutning om eventuell deltakelse. En pasient med svekket konsentrasjon og korttidshukommelse kan for eksempel ha bruk for å hvile underveis i informasjonssamtalen, og kan ha nytte av å ha med en pårørende som kan ta notater og stille spørsmål.

En mulig modell for hvordan man kan jobbe med brukermedvirkning i forskning, finner man ved Forskningsgruppen for ME/CFS ved London School of Hygiene and Tropical Medicine, som inngikk samarbeid med pasientorganisasjoner og støttegrupper i opprettelsen av en nasjonal forskningsbiobank (Lacerda et al., 2018). Forskere, klinikere, pasienter, pårørende og representanter fra organisasjoner inngikk i prosjektets styringsgruppe fra start, og fokusgruppeintervjuer med pasienter og arbeidsgrupper med fageksperter ga kunnskapsgrunnlag og la føringer for praktisk gjennomføring av prøvetaking med hjemmebesøk og monitorering, og for prioritering av prøver til ulike forskningsprosjekter (Lacerda et al., 2018). Fra et slikt prosjekt kan man tydelig se at økt brukermedvirkning fordeler makt fra forsker til pasient og pårørende. Det er allikevel viktig å anerkjenne at brukermedvirkning ikke fratår forskere for ansvar. Helsinkideklarasjonen slår helt klart fast at ansvaret for beskyttelse av forsøkspersonen i studien i siste ende alltid påhviler forskeren, ikke deltakeren selv (Verdens legeförening, 2013, pkt. 9)

4.0 IMPLIKASJONER FOR SYKEPLEIEFORSKNING OG –PRAKSIS

Som vist i diskusjonen i kapittel 3, fordrer forskningsetiske retningslinjer at forskning som inkluderer mennesker med ME/CFS må begrunnes i helsebehov hos pasientgruppen, og det må kunne sannsynliggjøres at forskningen kommer mennesker med ME/CFS til gode – direkte i form av terapeutisk intervensjon, eller i form av kunnskap som kan omsettes i bedre pleie og behandling for gruppen som helhet. Både sykepleieforskere og studiesykepleiere bør være bevisst pasientens sårbarhet og ivareta dennes interesser ved inklusjon i forskningsprosjekter. Ved hjelp av økt brukermedvirkning kan mennesker med ME/CFS selv involveres i vurderinger om hvilken forskning som er relevant for gruppen og i avveininger av nytte og risiko, og de kan bidra til bedre tilrettelegging og dermed forebygge risiko og skade. Aktiv deltakelse fra brukere er også ønskelig i videre utvikling av gode verktøy for måling av symptomer til både forskning og klinisk praksis. Pålitelige, brukervennlige og endringssensitive skjema kan være relevante hjelpemidler til bruk ved oppfølging av pasienter med ME/CFS i poliklinikk eller i hjemmesykepleie.

Videre klinisk forskning og fagutvikling innenfor ME/CFS er nødvendig for å oppnå et bedre kunnskapsgrunnlag for pleie og omsorg til disse pasientene. I påvente av nye forskningsfunn, når man står i en praksis-situasjon hvor forskningskunnskapen er mangelfull, er det grunn til å vektlegge brukerkunnskapen desto høyere. Sykepleiere og annet helsepersonell bør møte pasientene med tillit og respekt, og tilstrebe å bruke pasientenes individuelle erfaringer som en ressurs. Man må også være bevisst på at pasientens enkeltsymptomer – som fatigue eller smerte – ikke opptrer i et vakuum. Kartlegging av pasientens komplekse symptomer kan suppleres med en gjennomgang av fysiologiske, psykologiske og situasjonsbestemte faktorer som spiller inn hos den enkelte. Symptommodellen fra teorien om ubehagelige symptomer er en mulig ramme for dette arbeidet, og kan også oppmuntre til kreativ tenkning omkring symptomhåndtering. En logisk konsekvens av en slik multi-faktoriell tankegang, er at man ser behovet for å iverksette flere parallelle tiltak for å redusere de negative konsekvensene symptomene har for pasienten. I et tverrfaglig samarbeid kan sykepleiere, leger, fysioterapeuter og psykologer bidra med supplerende tiltak for f.eks. å lindre smerte, behandle underliggende patologi, støtte opp om hensiktsmessig regulering av fysisk aktivitet og gi støtte og rådgivning med tanke på mestring og mening. De forskjellige tilnærmingene ekskluderer hverandre ikke, men kan støtte opp om en helhetlig behandling og pleie.

5.0 AVSLUTNING

Ifølge Helsinki-deklarasjonen (Verdens legeförening, 2013, pkt. 36) har forskere en etisk forpliktelse til å publisere både positive, negative og inkonklusive funn. Vår studie bekrefter tidligere funn av en signifikant lavere endotelfunksjon hos pasienter sammenlignet med friske ($p < 0,01$), men det kunne ikke påvises noen sammenheng mellom endring i symptomer og endring i endotelfunksjon. Selv om den kliniske betydningen av resultatene i denne studien er usikker, kan de utgjøre en liten brikke i et større puslespill, og forhåpentlig tilføre kunnskap som andre kan bygge videre på. Men det er også læringspotensiale i en kritisk tilnærming til egne metodiske valg, og refleksjoner omkring erfaringer fra denne studien kan være til nytte for å øke kvaliteten av fremtidig forskning. Helt konkret vil lærdommen fra dette prosjektet denne høsten bli integrert i en ny studie som har til formål å vurdere og utvikle nye endepunkter for kliniske studier om ME/CFS. Studien gjennomføres i samråd med forskningsgruppens brukerutvalg – som ble opprettet i 2019 for å sikre at pasient- og pårørendeperspektivet er ivaretatt ved all videre forskning.

FORKORTELSER

CFS	Chronic Fatigue Syndrome; kronisk utmattelsessyndrom
ME	Myalgic Encephalopathy; myalgisk encefalomyelopati
PEM	Post-Exertional Malaise; sykdomsfølelse etter anstrengelse
FMD	Flow-mediert dilatasjon
PORH	Post-okklusiv reaktiv hyperemi
DSQ	DePaul Symptom Questionnaire
DSQ-SF	DePaul Symptom Questionnaire – Short Form

REFERANSER

- Anderson, V. R., Jason, L. A., Hlavaty, L. E., Porter, N., & Cudia, J. (2012). A review and meta-synthesis of qualitative studies on Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Patient Education and Counseling*, 86(2), 147-155. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pec.2011.04.016>
- Austvoll-Dahlgren, A. (2013). Pasientmedvirkning - hvorfor? *Tidsskriftet den norske legeforening*, 16(133), 1726-1728. doi:10.4045/tidsskr.13.0533
- Aven, T. (2016). Sårbarhet. I *Store norske leksikon*. Hentet 1. august 2019 fra <https://snl.no/sårbarhet>.
- Baune, Ø. (2003). Fra retningslinjer til institusjonalisering: Rolle, status og utfordring for de regionale forskningsetiske komiteene for medisin. I K. W. Ruyter (Red.), *Forskningsetikk* (pp. 132-161). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Beresford, P. (2013). From 'other' to involved: user involvement in research: an emerging paradigm. *Nordic Social Work Research*, 3(2), 1-10. doi:10.1080/2156857X.2013.835138
- Blacker, C., Greenwood, D. T., Wesnes, K. A., & et al. (2004). Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, 292(10), 1195-1204. doi:10.1001/jama.292.10.1195
- Bringsli, G. J., Gilje, A., & Wold, B. K. G. (2013). *ME-syke i Norge - fortsatt bortgjemt?* Oslo: Norges ME-forening. Hentet fra: <http://www.me-foreningen.info/wp-content/uploads/2016/09/ME-foreningens-Brukerundersøkelse-ME-syke-i-Norge-Fortsatt-bortgjemt-12-mai-2013.pdf>
- Brurberg, K. G., Fonhus, M. S., Larun, L., Flottorp, S., & Malterud, K. (2014). Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open*, 4(2), e003973.
- Carruthers, B. M., Jain, A. K., De Meirleir, K. L., Peterson, D. L., Klimas, N. G., Lerner, A. M., . . . van de Sande, M. I. (2003). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 11(1), 7-115. doi:10.1300/J092v11n01_02
- Castro, K., Bevans, M., Miller-Davis, C., Cusack, G., Loscalzo, F., Matlock, A. M., . . . Hastings, C. (2011). Validating the clinical research nursing domain of practice. *Oncol Nurs Forum*, 38(2), E72-E80. doi:10.1188/11.ONF.E72-E80
- Childress, J. (2010). A principle-based approach. I H. S. Kuhse, P. (Red.), *Companion to bioethics*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. (2015). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington (DC): National Academies Collection.

- Cox, S. M., & McDonald, M. (2013). Ethics is for human subjects too: Participant perspectives on responsibility in health research. *Social Science & Medicine*, 98, 224.
- Dodd, M., Janson, S., Facione, N., Faucett, J., Froelicher, E. S., Humphreys, J., . . . Taylor, D. (2001). Advancing the science of symptom management. *J Adv Nurs*, 33(5), 668-676. doi:10.1046/j.1365-2648.2001.01697.
- Fluge, Ø., Bruland, O., Risa, K., Storstein, A., Kristoffersen, E. K., Sapkota, D., . . . Mella, O. (2011). Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One*, 6(10), e26358. doi:10.1371/journal.pone.0026358
- Fluge, Ø., Rekeland, I. G., Lien, K., Thürmer, H., Borchgrevink, P. C., Schäfer, C., . . . Mella, O. (2019). B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, 170, 585-593. doi:10.7326/m18-1451
- Fluge, Ø., Risa, K., Lunde, S., Alme, K., Rekeland, I. G., Sapkota, D., . . . Mella, O. (2015). B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS One*, 10(7), e0129898. doi:10.1371/journal.pone.0129898
- Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., & et al. (1994). The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Annals of Internal Medicine*, 121(12), 953-959. doi:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
- Haney, E., Smith, M. E. B., McDonagh, M., Pappas, M., Daeges, M., Wasson, N., & Nelson, H. D. (2015). Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of Internal Medicine*, 162(12), 834-840. doi:10.7326/M15-0443
- Hardcastle, S. L., Brenu, E. W., Johnston, S., Staines, D., & Marshall-Gradisnik, S. (2014). Severity Scales for Use in Primary Health Care to Assess Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *Health Care for Women International*, 37(6), 671-686.
- Haywood, K. L., Staniszevska, S., & Chapman, S. (2012). Quality and acceptability of patient-reported outcome measures used in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *Quality of Life Research*, 21(1), 35-52. doi:10.1007/s11136-011-9921-8
- Heggestad, A. K. T. (2018). *Etikk i klinisk sjukepleie*. Oslo: Samlaget.
- Helsedirektoratet. (2014). *Nasjonal veileder : pasienter med CFS/ME : utredning, diagnostikk, behandling, rehabilitering, pleie og omsorg*. Oslo: Helsedirektoratet.

- International Council of Nurses [ICN]. (2011). *Yrkesetiske retningslinjer for sykepleiere*. Oslo: Norsk Sykepleierforbund
- Jason, L. A., So, S., Brown, A. A., Sunnquist, M., & Evans, M. (2015). Test–retest reliability of the DePaul Symptom Questionnaire. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 3(1), 16-32. doi:10.1080/21641846.2014.978110
- Jason, L. A. & Sunnquist, M. (2018). The Development of the DePaul Symptom Questionnaire: Original, Expanded, Brief, and Pediatric Versions. *Frontiers in pediatrics*, 6, 330-330. doi:10.3389/fped.2018.00330
- Jason, L. A., Zinn, M. L., & Zinn, M. A. (2015). Myalgic Encephalomyelitis: Symptoms and Biomarkers. *Current Neuropharmacology*, 13(5), 701-734.
- Johannessen, A., Christoffersen, L., & Tufte, P. A. (2016). *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode* (5. utg.). Oslo: Abstrakt.
- Keech, A., Sandler, C. X., Vollmer-Conna, U., Cvejic, E., Lloyd, A. R., & Barry, B. K. (2015). Capturing the post-exertional exacerbation of fatigue following physical and cognitive challenge in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*, 79(6), 537-549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.08.008>
- Lacerda, E. M., Kingdon, C. C., Bowman, E. W., & Nacul, L. (2018). Using a participatory approach to develop and implement the UK ME/CFS Biobank. *Fatigue : biomedicine, health & behavior*, 6(1), 1-4. doi:10.1080/21641846.2018.1396021
- Lacerda, E. M., Kingdon, C. C., Butterworth, J., Nacul, L., McDermott, C., & Cliff, J. M. (2019). Hope, disappointment and perseverance: Reflections of people with Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Multiple Sclerosis participating in biomedical research. A qualitative focus group study. *Health Expectations*, 22(3), 373-384. doi:10.1111/hex.12857
- Lenz, E. R., & Pugh, L. C. (2014). The Theory of Unpleasant Symptoms. I M. J. Smith & P. R. Liehr (Red.), *Middle range theory for nursing* (3. utg.). New York: Springer Pub. Co.
- Lenz, E. R., Pugh, L. C., Milligan, R. A., Gift, A., & Suppe, F. (1997). The Middle-Range Theory of Unpleasant Symptoms: An Update. *Advances in Nursing Science* 19(3), 14-27.
- Lien, K., Johansen, B., Veierød, M., S. Haslestad, A., Bøhn, S., N. Melsom, M., . . . O. Iversen, P. (2019). Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiological Reports*, 7(11), e14138. doi:10.14814/phy2.14138.
- Meadows, K. A. (2011). Patient-reported outcome measures: an overview. *British Journal of Community Nursing*, 16(3), 146-151. doi:10.12968/bjcn.2011.16.3.146

- Missailidis, D., Annesley, J. A., & Fisher, P. R. (2019). Pathological Mechanisms Underlying Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Diagnostics*, 9, 80. doi:10.3390/diagnostics9030080
- Murdock, K. W., Wang, X. S., Shi, Q., Cleeland, C. S., Fagundes, C. P., & Vernon, S. D. (2017). The utility of patient-reported outcome measures among patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Qual Life Res*, 26(4), 913-921. doi:10.1007/s11136-016-1406-3
- Nacul, L. C., Lacerda, E. M., Kingdon, C. C., Curran, H., & Bowman, E. W. (2017). How have selection bias and disease misclassification undermined the validity of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome studies? *Journal of Health Psychology*, 24(12), 1765-1769. doi:10.1177/1359105317695803.
- Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. (2019). Pasientrapporterte data Hentet fra <https://www.kvalitetsregistre.no/pasientrapporterte-data>
- Nes, M. K. (2018). Brukermedvirkning og erfaringer med brukerpanel i utlysning av forskningsprosjekter. Presentasjon fra Kunnskapskommunekonferansen 2018, Bergen. Hentet 1. august 2019 fra: https://www.bergen.kommune.no/bk/multimedia/archive/00332/Mari_Kristine_Nes_332926a.pptx
- Newton, D. J., Kennedy, G., Chan, K. K., Lang, C. C., Belch, J. J., & Khan, F. (2012). Large and small artery endothelial dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol*, 154(3), 335-336. doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.030
- Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B., Nordheim, L. V., & Reinart, L. M. (2012). *Jobb kunnskapsbasert! : en arbeidsbok* (2. utg. ed.). Oslo: Akribe.
- Polit, D. F., & Beck, C. T. (2017). *Nursing Research : generating and assessing evidence for nursing practice* (10th ed. ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Rekeland, I. G., Fosså, A., Lande, A., Ktoridou-Valen, I., Sørland, K., Holsen, M., ...Fluge, Ø. (2019). Cyclophosphamide in ME/CFS. Manuskript innsendt for publisering.
- Ruyter, K. W (Red.). (2003). *Forskningsetikk : beskyttelse av enkeltpersoner og samfunn*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Ruyter, K. W., Førde, R., & Solbakk, J. H. (2014). *Medisinsk og helsefaglig etikk* (3. utg.). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Scheibenbogen, C., Loebel, M., Freitag, H., Krueger, A., Bauer, S., Antelmann, M., . . . Grabowski, P. (2018). Immunoabsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One*, 13(3), e0193672. doi:10.1371/journal.pone.0193672

- Simonsen, J. W. (2018). *Erfaring med brukermedvirkning i Forskningsrådets helseprogrammer*. Presentasjon i HelseOmsorg21-rådet, Oslo. Hentet fra <https://www.helseomsorg21.no/contentassets/8d92a6f885624f7fa8e2af001eabf222/pdf/17092018/vedleggitreferatfraradsmote17.9.20180418.pdf>
- Slettebø, Å. (2013). *Sykepleie og etikk* (6. utg. ed.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Solbakk, J. H. (2014). Sårbare grupper. *Forskning på bestemte grupper*. Retrieved from <https://www.etikkom.no/FBIB/Temaer/Forskning-pa-bestemte-grupper/Sarbare-grupper/>
- Stevens, S., Snell, C., Stevens, J., Keller, B., & VanNess, J. M. (2018). Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in pediatrics*, 6, 242-242. doi:10.3389/fped.2018.00242
- Stormorken, E., Jason, L. A., & Kirkevold, M. (2017a). Factors impacting the illness trajectory of post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences. *BMC Public Health*, 17(1), 952. doi:10.1186/s12889-017-4968-2
- Stormorken, E., Jason, L. A., & Kirkevold, M. (2017b). From good health to illness with post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences of the illness trajectory. *BMC Fam Pract*, 18(1), 49. doi:10.1186/s12875-017-0614-4
- Strand, E. B., Lillestøl, K., Jason, L. A., Tveito, K., Diep, L. M., Valla, S. S., . . . Dammen, T. (2016). Comparing the DePaul Symptom Questionnaire with physician assessments: a preliminary study. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 4(1), 52-62. doi:10.1080/21641846.2015.1126026
- Sunnquist, M., Lazarus, S., & Jason, L. A. (2019). The development of a short form of the DePaul Symptom Questionnaire. *Rehabil Psychol*. doi:10.1037/rep0000285
- Tranøy, K. E. (2005). *Medisinsk etikk i vår tid* (4. utg.). Bergen: Fagbokforl.
- Verdens legeförening. (2001). Helsinkideklarasjonen fra Verdens legeförening; etiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 121(6), 752-753.
- Verdens legeförening. (2013). Helsinkideklarasjonen om etiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker. Norsk uoffisiell oversettelse. Retrieved from <https://docplayer.me/36556757-Verdens-legeförening-wma-helsinkideklarasjonen-om-etiske-prinsipper-for-medisinsk-forskning-som-omfatter-mennesker-norsk-uoffisiell-oversettelse.html>

Vedlegg 1: Forfatterinstruksjoner fra BMJ Open

Hentet fra https://bmjopen.bmj.com/pages/authors/#submission_guidelines

Submission guidelines

Please review the below article type specifications including the required article lengths, illustrations, table limits and reference counts. The word count excludes the title page, abstract, tables, acknowledgements, contributions and references. Manuscripts should be as succinct as possible.

For further support when making your submission please refer to the resources available on the [BMJ Author Hub](#). Here you will find information on [writing and formatting](#) your research through to the [peer review process](#) and [promoting your paper](#). You may also wish to use the language editing and translation services provided by [BMJ Author Services](#).

If your article is accepted you can take advantage of [BMJ's partnership with Kudos](#), a free service to help you maximise your article's reach.

- [Research](#)
- [Protocol](#)
- [Cohort profile](#)
- [Communication](#)
- [Rapid response](#)
- [Supplement](#)

Research

Research submissions should have a clear, justified research question.

We strongly encourage you to register your study. Prospective registration is mandatory for any clinical trials. Acceptable registries for trials are clinicaltrials.gov along with those listed [here](#). We recommend [Prospero](#) for registration of systematic reviews.

All articles should include the following:

- **The article title should include the research question and the study design.** Titles should not declare the results of the study.
- **A structured abstract** (max. 300 words) including all the following where appropriate (please note that for RCTs there is a specific [CONSORT extension for abstracts](#)):
 - **objectives:** clear statement of main study aim and major hypothesis/research question
 - **design:** e.g. prospective, randomised, blinded, case control
 - **setting:** level of care e.g. primary, secondary; number of participating centres. Generalise; don't use the name of a specific centre, but give geographical location if important
 - **participants:** numbers entering and completing the study; sex and ethnic group if appropriate. Clear definitions of selection, entry and exclusion criteria
 - **interventions:** what, how, when and how long (this can be deleted if there were no interventions)
 - **primary and secondary outcome measures:** planned (i.e. in the protocol) and those finally measured (if different, explain why) – for quantitative studies only

- **results:** main results with (for quantitative studies) 95% confidence intervals and, where appropriate, the exact level of statistical significance and the number need to treat/harm. Whenever possible, state absolute rather than relative risks
- **conclusions:** primary conclusions and their implications, suggest areas for further research if appropriate. Do not go beyond the data in the article
- **where applicable, trial registration:** registry and number (for clinical trials and, if available, for observational studies and systematic reviews)
- **An Article Summary, placed after the abstract, consisting of the heading ‘Strengths and limitations of this study’,** and containing up to five short bullet points, no longer than one sentence each, that relate specifically to the methods. They should not include the results of the study.
- **The original protocol for the study,** as a supplementary file.
- **A funding statement,** preferably worded as follows. Either: ‘This work was supported by [name of funder] grant number [xxx]’ or ‘This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors’. You must ensure that the full, correct details of your funder(s) and any relevant grant numbers are included.
- **A competing interests statement.** See the [BMJ Author Hub](#) for details on what to include as competing interests.
- **Articles should list each author’s contribution individually at the end;** this section may also include contributors who do not qualify as authors. Please visit the [ICMJE](#) website for more information on authorship.
- **Any checklist and flow diagram for the appropriate reporting statement,** e.g. STROBE (see below).
- **A patient consent form:** any article that contains personal medical information about an identifiable living individual requires the patient’s explicit consent before we can publish it. We will need the patient to sign our [consent form](#), which requires the patient to have read the article. This form is available in multiple languages.
- **A data sharing statement,** such as: “Technical appendix, statistical code, and dataset available from the Dryad repository, DOI: [include DOI for dataset here].
- **Word count,** we recommend your article does not exceed 4000 words, with up to five figures and tables. This is flexible, but exceeding this will impact upon the paper’s ‘readability’. Authors are encouraged to submit figures and images in colour – there are no colour charges. We require that you upload your figures as separate files rather than embedding them in the manuscript.
- **Supplementary and raw data** can be placed online alongside the article although we prefer raw data to be made publicly available and linked to in a suitable repository (e.g. Dryad, FigShare). We may request that you separate out some material into supplementary data files to make the main manuscript clearer for readers.

We also recommend, but do not insist, that the discussion section is no longer than five paragraphs and follows this overall structure (you do not need to use these as subheadings): a statement of the principal findings; strengths and weaknesses of the study; strengths and weaknesses in relation to other studies, discussing important differences in results; the meaning of the study: possible explanations and implications for clinicians and policymakers; and unanswered questions and future research.

At upload you will be asked to choose one general subject area that applies to your article – it will be published under this banner on the main table of contents. You will also be asked to select further subject headings to be used for the ‘Browse by topic’ section, and specific keywords for help with identifying reviewers.

Following the lead of The BMJ and its [patient partnership strategy](#), *BMJ Open* is encouraging active patient involvement in setting the research agenda. As such, we require authors of Research Articles to add a Patient and Public Involvement statement in the Methods section. Please see more details [above](#).

...

Reporting patient and public involvement in research

BMJ encourages active patient and public involvement in clinical research as part of its patient and public partnership strategy. To support co-production of research we request that authors provide a Patient and Public Involvement statement in the methods section of their papers, under the subheading 'Patient and public involvement'.

We appreciate that patient and public involvement is relatively new and may not be feasible or appropriate for all papers. We therefore continue to consider papers where patients were not involved. Please note that this practice is only applicable for Research Articles, Study Protocols, and Cohort Profiles.

The Patient and Public Involvement statement should provide a brief response to the following questions, tailored as appropriate for the study design reported ([please find example statements here](#)):

- At what stage in the research process were patients/the public first involved in the research and how?
- How were the research question(s) and outcome measures developed and informed by their priorities, experience, and preferences?
- How were patients/the public involved in the design of this study?
- How were they involved in the recruitment to and conduct of the study?
- Were they asked to assess the burden of the intervention and time required to participate in the research?
- How were (or will) they be involved in your plans to disseminate the study results to participants and relevant wider patient communities (e.g. by choosing what information/results to share, when, and in what format)?

If patients were not involved please state this.


In addition to considering the points above we advise authors to look at guidance for best reporting of patient and public involvement as set out in the [GRIPP2 reporting checklist](#).

If the Patient and Public Involvement statement is missing in the submitted manuscript we will request that authors provide it.

Data Sharing

BMJ Open adheres to BMJ's Tier 2 data policy. We strongly *encourage* that data generated by your research that supports your article be made available as soon as possible, wherever legally and ethically possible. We also *require* data from clinical trials to be made available upon reasonable request. To adhere to [ICMJE guidelines](#), we *require* that a data sharing plan must be included with trial registration for clinical trials that begin enrolling participants on or after 1st January 2019. Changes to the plan must be noted in the Data Availability Statement and updated in the registry record. All research articles must contain a Data

Availability Statement. For more information and FAQs, please see BMJ's full [Data Sharing Policy](#) page.

	Egenrapportering av symptomer før behandling. Cyclofosamid del A/KTS-7-2015. EudraCT:			
	StudieIDnr.:	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 20.09.2014	

Vedlegg 2: Skjema for egenrapportering av symptomer ved baseline og symptomendring hver annen uke

EGENRAPPORTERING AV SYMPTOMER FØR BEHANDLING

StudieID-nr:

Dette skjema skal kun fylles ut før behandling.

På neste side vil vi du skal registrere de enkelte symptomene og i hvilken grad du plages av disse, før behandling.

Vi vil registrere utgangspunktet slik at vi kan sammenlikne evt. endringer mot dette.

Symptomene graderes fra 1 – 10, der skalaen er fordelt slik:

- 1: helt frisk, slik du var før du ble syk**
- 2: minimale plager/ minimal reduksjon
- 3: lette plager/ lett reduksjon
- 4: lette til moderate plager/ lett til moderat reduksjon
- 5: moderate plager/ moderat reduksjon**
- 6: moderate til betydelige plager/ reduksjon
- 7: betydelige plager/ reduksjon
- 8: betydelige til omfattende plager/reduksjon
- 9: omfattende plager/ omfattende reduksjon
- 10: uttalte plager, svært syk**

I den nederste rubrikken skal du fylle inn hvordan du opplever ditt ”**totale funksjonsnivå**” som prosent av en helt frisk tilstand, som da er 100 % og tilsvarer slik det var før du fikk ME/CFS-sykdommen (se eget ark med eksempler).

	Egenrapportering av symptomer før behandling. Cyclofosamid del A/KTS-7-2015. EudraCT:			
	StudielDnr.:	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 20.09.2014	

Prøv å finne tallet (1-10) som best beskriver tilstanden siste 3 mnd.

1: ingen symptom,----- 5: moderate plager,----- 10: uttalte plager

	Før behandling
Dato utfylt	
UTMATTELSE	
Utmattelse	
Utmattelse etter anstrengelser	
Behov for hvile	
Funksjon i daglige oppgaver	
SMERTER	
Muskelsmerter	
Hodepine	
Leddsmert	
Hudsmert	
KOGNITIVE	
Hukommelsesproblemer	
Konsentrasjonsvansker	
Evne til å tenke klart	
Ustabil stemningsleie, nedfor	
ANDRE SYMPTOMER	
Søvnforstyrrelser	
Kvalme	
Diare	
Forstoppelse	
Svimmelhet	
Lysømfintlighet	
Lydømfintlighet	
Synsforstyrrelser	
Svetteing	
Hjertebank	
Munntørrhet	
Utslett	
Lymfeknuteforstørrelse	
Sår hals	
Vannlatingsforstyrrelser	
Forstyrret kroppstemperatur	
Kalde hender og føtter	
HVORDAN HAR DU OPPLEVD SYKDOMMEN SOM HELHET SISTE 3 MND (1-10)	
HVORDAN VIL DU ANGI DITT ”TOTALE FUNKSJONSnivå” SOM % AV HELT FRISK TILSTAND (angi prosent)	

I den nederste rubrikken skal du fylle inn et prosent-tall.

”Totalt funksjonsnivå” (0-100 %). Eksempler på prosentangivelse.

	Egenrapportering av symptomer før behandling. Cyclofosamid del A/KTS-7-2015. EudraCT:		
	StudielDnr.:	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 20.09.2014

I permen for egenrapportering fører du endring av symptomene hver annen uke i hele oppfølgingen. Her skal du hele tiden sammenlikne mot status slik det var før oppstart, på en skala fra 0 - 6 (der 3 er uendret fra utgangspunktet). På denne skala registrerer du subjektivt hvordan du har opplevd endringen for de ulike symptomene i forhold til utgangspunktet (uendret, lett, moderat, betydelig endring).

Vi ønsker også å registrere hvordan du opplever din tilstand og ditt funksjonsnivå sammenliknet med en helt frisk tilstand slik det var før du fikk ME-sykdommen.

Skala for denne registreringen blir da 0 – 100 %, der 100 % betyr helt frisk uten noen ME/CFS-symptomer. Slik prosentangivelse av totalt funksjonsnivå skal føres en gang hver annen uke på egenrapporteringsskjema.

-En pasient som er nærmest helt i ro i seng eller sofa hele dagen, og som må ha hjelp til enkle gjøremål, vil ha et funksjonsnivå som er kun < 5 % av helt frisk tilstand.

-En pasient som er nesten helt i ro og bare så vidt rusler litt inne, og kanskje så vidt utenfor huset vil kanskje ha et funksjonsnivå før behandling som er mellom 5 og 10 % av helt frisk tilstand.

-En pasient som for det meste er i ro, men kan være litt aktiv inne deler av dagene, og kanskje et par ganger i uken så vidt kan ta en handletur eller enkle korte gjøremål, har gjerne et funksjonsnivå som er 10-15% av en helt frisk tilstand.

-En pasient som er i noe aktivitet, eller kan gå litt turer og være sosialt litt aktiv vil kanskje ha et funksjonsnivå som er mellom 20 og 25 % av helt frisk tilstand.

-En pasient som kan være noe aktiv med f.eks. studier, hobbyer, eller arbeidsoppgaver en eller to dager per uke, og går lette til moderate turer uten store problemer har kanskje et funksjonsnivå som er cirka 40 % av helt frisk tilstand.

-En pasient som er aktiv sosialt med familie de fleste dagene, som kan være med på ferie, gå turer, kanskje studere, lese eller arbeide med data deler av dagene, vil kanskje ha et funksjonsnivå som er 60-70% av helt frisk.

-En pasient som har lette begrensninger i fysisk og sosialt funksjonsnivå, men ellers i prinsippet kan utføre aktivitet nesten som i en frisk tilstand (men i lavere mengde/varighet/tempo), kan oppfattes å ha totalt funksjonsnivå på 80-90 % av frisk tilstand.

-En som ikke merker noe til ME-symptomene og føler seg helt frisk vil således registrere 90-100 %.

-En pasient som ikke har hatt bedring eller forverring vil ha uendret verdi for funksjonsnivå før behandling og i oppfølgingen.

-En pasient som har fått et forverret funksjonsnivå vil registrere lavere %-verdi i oppfølgingen, enn før oppstart.

-En pasient som opplever en bedring, vil registrere høyere %-verdi i oppfølgingen enn før oppstart. Du må selv prøve å finne hva du mener er omtrent riktig **prosentangivelse for det "totale funksjonsnivå", sammenliknet med helt frisk tilstand** (100 %), både **før oppstart, og ved registrering en gang hver annen uke**, i henhold til egenrapporteringsskjema i permen (nederste rubrikk i skjema for fortløpende registrering).

	Egenrapportering av symptomer før behandling. Cyclofosamid del A/KTS-7-2015. EudraCT:			
	StudielDnr.:	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 20.09.2014	

HVIS DU ØNSKER DET, KAN DU I TILLEGG BESKRIVE MED ORD HVORDAN DU OPPLEVER SYKDOMMEN:

Noter også eventuelle medisiner du bruker (også naturpreparater og kosttilskudd):

	Egenrapportering hver annen uke Cyclofosamid delA/ KTS-7-2015. EudraCT:			
	StudieIDnr.:	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 20.09.2014	

EGENRAPPORTERING AV ME/CFS SYMPTOMER
HVER ANNEN UKE I HELE STUDIEPERIODEN

StudieID-nr:.....

Dette skjema skal fylles ut hver annen uke fra start av behandlingen, i hele studieperioden (minst 12 mnd)

På dette skjema vil vi at du skal registrere eventuell **endring** i de ulike symptomene du har som ledd i ditt kroniske utmattelsessyndrom (ME/CFS), ved fortløpende registrering **hver annen uke**.

Ta utgangspunkt i hvordan du har opplevd tilstanden siste 2 uker, hele tiden sammenliknet mot slik det var før du fikk behandlingen (som svarer til tallet 3).

SKALA

0	1	2	3	4	5	6
Betydelig forverring	Moderat forverring	Lett forverring	Uendret	Lett bedring	Moderat bedring	Betydelig bedring

I den nederste rubrikken på skjema skal du i tillegg fylle inn hvordan du opplever ditt "totale funksjonsnivå" som prosent av en helt frisk tilstand, som da er 100 % og tilsvarer slik det var før du fikk ME/CFS-sykdommen (se eget ark med eksempler i permen).

Husk at du hver annen uke (til minst 12 mnd.) hele tiden skal sammenlikne (skala 0-6) med slik sykdommen var i tiden FØR du startet i studien

	Egenrapportering hver annen uke Cyclofosamid delA/ KTS-7-2015. EudraCT:		
	StudieIDnr.:	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 20.09.2014

0: betydelig forverring, **1:** moderat forverring, **2:** lett forverring,
3: uendret, **4:** lett bedring, **5:** moderat bedring, **6:** betydelig bedring

Tid fra behandling (UKER)	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Dato utfyllt									
UTMATTELSE									
Utmattelse	3								
Utmattelse etter anstrengelser	3								
Behov for hvile	3								
Funksjon i daglige oppgaver	3								
SMERTER									
Muskelsmerter	3								
Hodepine	3								
Leddsmerter	3								
Hudmerter	3								
KOGNITIVE									
Hukommelsesproblemer	3								
Konsentrasjonsvansker	3								
Evne til å tenke klart	3								
Ustabil stemningsleie, nedfor	3								
ANDRE SYMPTOMER									
Søvnforstyrrelser	3								
Kvalme	3								
Diare	3								
Forstoppelse	3								
Svimmelhet	3								
Lysømfintlighet	3								
Lydømfintlighet	3								
Synsforstyrrelser	3								
Svetting	3								
Hjertebank	3								
Munntørhet	3								
Utslett	3								
Lymfeknuteforstørrelse	3								
Sår hals	3								
Vannlatingsforstyrrelser	3								
Forstyrret kroppstemperatur	3								
Kalde hender og føtter									
HVORDAN HAR DU OPPLEVD SYKDOMMEN SOM HELHET SISTE 2 UKER (skala 0-6)	3								
HVORDAN VIL DU ANGI DITT "TOTALE FUNKSJONSNIVÅ" SOM % AV HELT FRISK TILSTAND (angi prosent, 0-100)									

Husk at du hver annen uke (til minst 12 mnd.) hele tiden skal sammenlikne (skala 0-6) med slik sykdommen var i tiden FØR du startet i studien

Vedlegg 3: Godkjenninger fra REK og personvernombud



Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK nord			07.11.2014	2014/1672/REK nord
			Deres dato:	Deres referanse:
				2014-004029-41

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Oystein Fluge
Avd for kreftbehandling og medisinsk fysikk

2014/1672 Cyclofosfamid ved myalgisk encefalopati/ kronisk utmattelsessyndrom (ME/CFS)

Forskningsansvarlig : Haukeland Universitetssykehus
Prosjektleder: Oystein Fluge

Prosjektleders prosjekttomtale:

Hensikten med studien er å undersøke om cyclofosfamid-infusjoner gitt hver fjerde uke er assosiert med klinisk signifikante responser og akseptable bivirkninger hos ME/CFS-pasienter, og om slik behandling evt. er gjennomførbar hos pasienter med alvorlig og svært alvorlig ME/CFS. Det primære endepunktet vil være basert på pasientenes egenrapportering av symptomutvikling. Søknaden omhandler del A: en åpen fase II-studie for inntil 30 pasienter med ME/CFS (ikke mild grad) med seks infusjoner cyclofosfamid hver fjerde uke, 12 mnd oppfølging. Dersom minst 40% responsrate i del A, så del B: en deskriptiv studie med inntil 20 pasienter med alvorlig og svært alvorlig ME/CFS, med samme behandlingsopplegg, men der oppfølging og intervensjon utføres i samarbeid med helsetjenester nær pasientenes hjemsted.

Vurdering:

Beskrivelse

Prosjektet gjelder utprøvningsfase 2 (terapeutisk utprøving) av cyclofosfamid på ME pasienter. Studien er en legemiddelstudie som også skal godkjennes av legemiddelverket. REK har hatt tidligere "faser" av prosjekter til behandling.

Komiteen har ingen innvendinger til prosjektet.

Unntatt offentlighet

Det er søkt unntak fra offentlig innsyn hjemmel i Forvaltningslovens paragraf 13 med følgende begrunnelse: "Helse Bergen ved Bergen Teknologioverføring (BTO) ønsker at søknaden unntas offentlighet i 2 mnd fordi man ønsker å undersøke mulighet for patentering og kommersialisering av behandlingsprinsippet "Cyclofosfamid ved ME/CFS". Det søkes om unntak for hele protokollen med beskrivelse av behandlingsprinsippet.

Sekretariatet har hatt kontakt med prosjektleder som forklarer at man ønsker 2 måneders utsatt offentlighet regnet fra studiens godkjenning slik at man får tid til å undersøke eventuelle patentmuligheter. Etter helseforskningsloven § 45, kan komiteen innvilge slik utsatt offentlighet i forbindelse med patent, konkurranse eller forskningsmessige interesser. Med bakgrunn i at søknaden om utsatt offentlighet gjelder en forholdsvis kort periode og før prosjektoppstart (prosjektoppstart skal være 1.1.2015), anses dette å være en liten begrensning i den alminnelige innsynsrett.

Besøksadresse:
MH-bygget UiT Norges arktiske
universitet 9037 Tromsø

Telefon: 77646140
E-post: rek-nord@asp.uit.no
Web: <http://helseforskning.etikk.com/>

All post og e-post som inngår i
saksbehandlingen, bes adressert til REK
nord og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to
the Regional Ethics Committee, REK
nord, not to individual staff

Komiteen godkjenner utsatt offentlighet for hele prosjektet. Utsettelsen gjelder i 2 måneder fra godkjenningen av studien.

Vedtak:

Med hjemmel i helseforskningsloven § 2 og § 9, samt forskningsetikkloven § 4 godkjennes prosjektet. Prosjektet er gitt utsatt offentlighet jf. helseforskningsloven § 45 i 2 måneder fra godkjenningen av studien.

Sluttmelding og søknad om prosjektendring

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK nord på eget skjema senest 15.05.2019, jf. hfl. § 12. Prosjektleder skal sende søknad om prosjektendring til REK nord dersom det skal gjøres vesentlige endringer i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, jf. hfl. § 11.

Klageadgang

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningsloven § 28 flg. Klagen sendes til REK nord. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK nord, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Med vennlig hilsen

May Britt Rossvoll
sekretariatsleder

Olav Mella
 Haukeland universitetssjukehus
 Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk
 olav.mella@helse-bergen.no

Deres ref:	Vår ref:	Saksbehandler	BERGEN,
	2015/577	Øystein Svindland, tlf. 55975558	16.01.2015

Cyclofosfamid ved myalgisk encefalopati/kronisk utmattelsessyndrom - tilråding

Viser til innsendt melding om behandling av helse- og personopplysninger i forbindelse med forskningsprosjektet «Cyclofosfamid ved myalgisk encefalopati/kronisk utmattelsessyndrom». Det følgende er en formell tilråding fra personvernombudet. Forutsetningene nedenfor må være oppfylt før innsamlingen av opplysningene/databehandlingen kan begynne.

Det noteres at prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK, ref. 2014/1672). Formålet med prosjektet er å foreta en terapeutisk utprøving (fase 2) av cyclofosfamid på ME-pasienter. Øyvind Fluge står oppført som prosjektleder. Personvernombudet har vurdert det til at den planlagte databehandlingen omfatter utlevering av helse- og personopplysninger til eksternt virksomhet, og er meldepliktig til personvernombudet i henhold til personopplysningsloven § 33 og personopplysningsforskriften § 7-27.

Personvernombudet tilrår at utleveringen kan gjennomføres under forutsetning av følgende:


1. Behandling av helse- og personopplysningene og biobankmateriale skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen, og som er godkjent av REK og ev. andre instanser.
2. Tilgangen til opplysningene skjer i overensstemmelse med taushetspliktbestemmelsene.
3. Utleveringen må skje på godkjent måte.
4. Data og biobankmateriale slettes/destrueres eller anonymiseres (ved at krysslisten slettes) iht. REKs vedtak. Når formålet med databehandlingen er oppfylt sendes melding om bekreftet sletting til personvernombudet.
5. Dersom formålet med databehandlingen endres, må personvernombudet informeres om dette.

Vennlig hilsen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Øystein Svindland', with a long horizontal stroke extending to the right.

Øystein Svindland
Personvernombud

Kopi til: Øystein Fluge

	Pasientinformasjon: Cyclofosfamid ved ME/CFS/ KTS-7-2015, del A. EudraCT: 2014-004029-41		
	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 21.09.2014	Side 88
StudieID-nr.:			

Vedlegg 4: Informasjonsskriv/samtykkeskjema

Forespørsel om deltagelse i klinisk studie med legemidlet cyclofosfamid ved kronisk utmattelsessyndrom/ME

Bakgrunn og hensikt

Du har tidligere gjennom legeundersøkelse fått påvist kronisk utmattelsessyndrom/ME (heretter forkortet ME). Vi ønsker å gi deg mer detaljert kunnskap om en studie vi ønsker å gjennomføre, slik at du på et godt grunnlag kan ta stilling til om du ønsker å delta i medikamentutprøvingen.

Grunnen for å prøve ut medikamentet cyclofosfamid er antagelsen om at overaktivitet i kroppens immunsystem er en viktig faktor i sykdomsbildet, i hvert fall hos en undergruppe av ME-pasienter. Cyclofosfamid er en cellegift som også gir immundempende effekt. Medikamentets eksakte virkningsmekanisme er ikke kjent, selv om det har vært i klinisk bruk i mange tiår, mest i behandling av ulike kreftsykdommer, men også ved en del autoimmune sykdommer og da spesielt tilstander med betennelse i blodåreveggen (vaskulitter).


Ved Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, har vi utført flere studier med bruk av rituximab (Mabthera®) som demper en spesifikk del av immunsystemet (B-lymfocytter). Disse studiene viser at rituximab har effekt på symptomene hos en undergruppe av ME-pasienter. Cirka en tredel av pasientene har ingen sikker effekt av rituximab.

Vi har det siste året hatt kontakt med to pasienter med ME som har fått brystkreft, og som har fått cyclofosfamid som en del av tilleggsbehandlingen etter operasjon. De har rapportert betydelig innvirkning på ME-sykdommen av slik tilleggsbehandling. Vi tror cyclofosfamid har vært det mest aktive medikamentet med hensyn til bedring av ME-symptomene. Vi har derfor behandlet noen pilotpasienter, der tre har mottatt til sammen 6 cyclofosfamid-infusjoner med 4 ukers mellomrom. Disse tre pasientene har erfart bedring av ME-symptomene, hos to betydelig og én mer moderat. I tillegg fikk en pasient med langvarig og svært alvorlig ME to kurer med cyclofosfamid uten signifikant sykdomspåvirkning. Ingen av pilotpasientene har hatt bivirkninger utover lett kvalme inntil et par døgn etter infusjon. Fordi noen pasienter ikke har effekt av rituximab på sykdommen og noen kan utvikle allergi eller antistoffer mot medikamentet, er det viktig å finne andre medikamenter som kan bedre forløpet ved denne ofte alvorlige sykdommen. På bakgrunn av positiv piloterfaring og medikamentets gode toleranse når det gis på kjente indikasjoner, ønsker vi nå å gjøre en studie for å bedømme effekt, toleranse og gjennomførbarhet i en større gruppe av ME-pasienter.

Studiens design

Studien utgår fra Kreftavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus.

Studien gjennomføres som en åpen fase II-studie, det vil si at det ikke er en placebogruppe, og alle som deltar vil få aktiv medisin (cyclofosfamid).

	Pasientinformasjon: Cyclofosfamid ved ME/CFS/ KTS-7-2015, del A. EudraCT: 2014-004029-41		
	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 21.09.2014	Side 89
StudieID-nr.:			

For å delta i studien, må du være mellom 18 og 65 år, være diagnostisert med en mild/moderat, moderat eller alvorlig grad av ME, og ha hatt symptomer på ME i minst 2 år. Mild eller svært alvorlig grad av ME skal ikke inkluderes i studien.

Du må oppfylle de såkalte "Kanada-kriteriene" for sykdommen og vurderes til å kunne gjennomføre studien. Andre sykdommer som kan være årsak til symptomene må utelukkes, og du kan ikke ha hatt tidligere kreftsykdom eller fått systemisk behandling med immundempende midler. Graviditet utelukker deltagelse i studien og det må benyttes sikker prevensjon før oppstart av behandling og de første 12 måneder etter siste behandling, dvs. de første 1½ år etter start av behandling. Kvinner som ammer kan heller ikke delta i studien.

I studiens del A vil inntil 30 pasienter med ME inkluderes for behandling. Alle deltakere vil bli innkalt til legeundersøkelse og blodprøver som tar sikte på å utelukke tilstander som hindrer deltagelse i studien. Dersom legeundersøkelse og blodprøver er tilfredsstillende, vil du bli tilbudt poliklinisk behandling ved Haukeland Universitetssykehus, der Klinisk Forskningspost vil stå for mye av den praktiske gjennomføringen.

Medisinen cyclofosfamid gis som en intravenøs infusjon. Infusjonene forløper over 15 minutter og du får intravenøst 500 ml saltvann før og 500 ml saltvann etter infusjonen, til sammen cirka 1 time. Sykepleier vil være til stede.


Det gis infusjoner med fire ukers mellomrom (+/- 4 dager, slik at neste infusjon gis 25-33 dager etter den foregående). Noen ganger kan det vært behov for utsettelse, i så tilfelle forskyves oppsettet. Det tas sikte på til sammen 6 infusjoner (ved cirka 0, 4, 8, 12, 16 og 20 uker), der du altså må møte hver fjerde uke for blodprøve, samtale og behandling. Noen av disse kontrollene vil forestås av lege, noen av sykepleier.

Etter avsluttet forløp på 6 infusjoner kommer du til kontroll hos lege etter cirka 24 uker (6 mnd.), deretter etter 9 mnd. og 12 mnd. Den formelle oppfølgingen i studien er da slutt, men vi vil likevel ha kontakt med deg videre for å høre om det videre forløp for sykdommen.

Det er ønskelig at det ikke startes med andre medisiner (inkludert naturpreparater) eller behandlinger som kan påvirke symptomene ved ME i observasjonsperioden (dvs. i minst 12 måneder fra starten av behandlingen), uten at det er avklart med studieansvarlig lege. Medisiner for andre oppståtte sykdommer kan benyttes når det er nødvendig, etter vurdering av lege. Alle medikamenter du bruker ved start av behandlingen og endringer i medisiner underveis vil bli registrert.

Dersom du bestemmer deg for ikke å delta i studien, vil du bli fulgt opp etter vanlige retningslinjer av din primærlege.

Studien innebærer at du må føre en registrering av symptomutviklingen din hver annen uke i hele studieperioden (12 mnd) med henblikk på sykdomssymptomer og eventuelle bivirkninger av behandlingen. Det skal i tillegg gjennomføres en 7-døgns dataregistrering av all din fysiske aktivitet ved bruk av et lite armbånd (Sensewear) satt på overarmen din (se nedenfor).

	Pasientinformasjon: Cyclofosfamid ved ME/CFS/ KTS-7-2015, del A. EudraCT: 2014-004029-41		
	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 21.09.2014	Side 90
StudieID-nr.:			

Mulige fordeler, ulemper og bivirkninger

Fordelen ved deltagelse i studien er at du kan få tilgang på en behandling som kan vise seg å bedre sykdomsopplevelse og andre symptomer sykdommen gir. Du vil også bidra til økt kunnskap om sykdommen og vil derved kunne hjelpe andre pasienter i fremtiden.

Cyclofosfamid er et velkjent medikament brukt særlig i behandlingen av ulike kreftformer samt ved en del autoimmune tilstander. Lave til moderate doser cyclofosfamid som blir benyttet i denne studien, brukes også ved andre immunsykdommer, slik som reumatoid artritt (leddgikt), SLE (lupus), dermatomyositt, pemphigus, Wegeners granulomatose og andre utbredte betennelser i karsystemet, samt ved multippel sklerose (MS).

Cyclofosfamid hører til gruppen kjemoterapi (cellegift), der bivirkningsprofilen er godt kjent fra behandlingen av kreftsykdommer og av autoimmune sykdommer.

Før du bestemmer deg for deltagelse i studien, er det viktig at du og legen diskuterer mulige bivirkninger nøye.


De hyppigste bivirkninger vil være lettgradig kvalme hos noen, oftest kortvarig 1-2 døgn og der kvalmestillende tabletter ofte har god effekt. Det er relativt lave doser som gis, og vanligvis vil det ikke tilkomme påvirkning av blodverdier (hvite blodlegemer, blodplater) eller vesentlig håravfall. For å sikre mot håravfall har imidlertid pasienten på en hette som kjøler hodebunnen under behandlingen. Etter de to første kurene tas en blodprøve etter 10-14 dager for å sikre at det ikke er vesentlig påvirkning av blodverdier (hvite blodlegemer, blodplater). Dersom du opplever feber, økt sykdomsfølelse eller sterkt forverret allmenntilstand, skal du ta kontakt med studiekoordinator på dagtid, og studielege på kvelds- og nattetid, slik at innleggelse kan vurderes og eventuelt organiseres.

Det oppstår svært sjelden akutte allergiske reaksjoner under cyclofosfamidinfusjoner, men vanlige forholdsregler vil bli fulgt.

Cyclofosfamid kan føre til problemer med fertilitet (problemer med å få barn) under og en tid etter gjennomført behandling, og kan også provosere frem en tidlig overgangsalder. Dette siste skjer særlig hos kvinner etter 35-årsalderen. I en studie med gjennomsnittsalder på 31 år ble det oppgitt at 13% fikk fremskyndet overgangsalderen.

Det er viktig at man ikke blir gravid i studieperioden og de påfølgende 12 måneder etter siste infusjon, fordi cyclofosfamid kan skade fosterutviklingen. Menn kan også få redusert sædkvalitet ved bruk av cyclofosfamid, men oftest forbigående ved de aktuelle dosene. Likevel vil menn i aktuell alder som skal inkluderes i studien få tilbud om nedfrysning av sæd før oppstart.

Cyclofosfamid kan påføre varige skader i arvestoffet i kroppens celler og teoretisk utløse kreftsykdom eller beinmargsskade, noe som ble observert tidligere etter bruk av medikamentet som tabletter gitt kontinuerlig over måneder og med en høy totaldose (ofte 50-100 gram). Slike alvorlige bivirkninger vil være svært sjeldne ved bruk av intravenøse infusjoner med lav totaldose av medikamentet (6-9 gram, avhengig av kroppsvekten). I en studie med 350 pasienter med multippel sklerose ble det ikke funnet øket risiko for kreft i forhold til risikoen i den generelle befolkningen.

	Pasientinformasjon: Cyclofosfamid ved ME/CFS/ KTS-7-2015, del A. EudraCT: 2014-004029-41		
	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 21.09.2014	Side 91
StudielD-nr.:			

Siden cyclofosfamid ikke tidligere har vært brukt mot ME, med unntak av våre pilotpasienter, kjenner vi fortsatt ikke nøyaktig mulige bivirkninger ved bruk av cyclofosfamid hos pasienter med ME.

Det vil være en lav, men ikke neglisjerbar risiko for alvorlige bivirkninger av behandlingen. For din eventuelle deltagelse i studien må da en slik risiko veies opp mot hvordan du opplever ME-sykdommen og hvordan sykdommen påvirker din livskvalitet og livssituasjon.

Noen undersøkelser som vil bli utført i studien

Aktivitetsregistrering

Studien innebærer at du må føre en registrering (fylle ut et skjema) av symptomutviklingen din hver annen uke i hele studieperioden (12 mnd.) med henblikk på sykdomssymptomer og eventuelle bivirkninger av behandlingen. Det skal i tillegg gjennomføres en aktivitetsregistrering ved bruk av en lite armbånd (Sensewear) satt på overarmen din. Dette armbåndet registrerer fysisk aktivitet i 7 sammenhengende døgn før første infusjon og gjentas i tidsintervallet mellom 7 og 9 mnd. etter første infusjon, evt. også etter 11-12 mnd.

Undersøkelse av blodårefunksjon

Det er tidligere påvist at ME-pasienter kan ha redusert funksjon i blodåreveggene (endotel-dysfunksjon målt som nedsatt Flow-Mediated Dilation, FMD) slik at mekanismen for å regulere gjennomblødning av kroppens organer ikke fungerer som den skal, noe vi tror kan bidra til flere av de symptomene ME-pasienter har. Hensikten med undersøkelsen er å undersøke om det er en sammenheng mellom graden av FMD-nedsettelse og alvorlighetsgraden av sykdommen, og om FMD vil endres i gunstig retning ved bedring av ME-symptomene etter cyclofosfamid-behandling.


FMD er en måling av hvordan blodårene på armen regulerer blodgjennomstrømningen til armen, rett etter at en blodtrykks-mansjett som har redusert blodtilførselen i 5 minutter, slippes opp. Diameteren på en stor blodåre (arterie) nederst på overarmen måles med ultralyd før og etter blodtrykksmansjetten blåses opp og holdes slik i 5 min., og så etter tilførsel av et blodåreutvidende stoff (nitroglycerin) under tungen. FMD-undersøkelsen vil bli utført før første infusjon, og gjentatt 7-9 mnd. etter første infusjon, evt. også etter 11-12 mnd.

Det vil også bli utført undersøkelse av mikrosirkulasjon i huden på underarmen, ved hjelp av lasermåling. Vi vil måle blodsirkulasjon i huden før og etter reduksjon av blodtilførsel med en blodtrykksmansjett. Denne undersøkelsen utføres parallelt med måling av FMD. Videre vil vi måle hvordan blodsirkulasjonen i huden påvirkes av et signalstoff, acetylcholin, som tilføres huden ved hjelp av en særlig elektrode med en svak elektrisk strøm (0,2 mA/minutt).

Undersøkelsen gir lite ubehag, utover press på armen fra blodtrykksmansjett i 5 min., samt at noen pasienter kan oppleve litt press i hodet eller hodepine kort etter de har tatt nitroglycerin.

Noen praktiske opplysninger om undersøkelse av blodkarfunksjon

Hvis du er gravid, har født i løpet av de siste 6 måneder eller ammer, kan du ikke delta hverken i den kliniske studien eller delta ved denne undersøkelsen av blodårefunksjon. Når endotelfunksjon skal måles må du ikke ha noen pågående infeksjon i kroppen under undersøkelsen. Etter en behandlingstrengende infeksjon, influensa, eller etter vaksinetaking, bør det ha gått minst to uker før måling. Hvis noe av dette kommer i konflikt med timen du har fått, vennligst ta kontakt for en ny time.

	Pasientinformasjon: Cyclofosfamid ved ME/CFS/ KTS-7-2015, del A. EudraCT: 2014-004029-41		
	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 21.09.2014	Side 92
StudielD-nr.:			

Du må ikke ha menstruasjon under undersøkelsen. Hvis du skulle få menstruasjon på et uventet tidspunkt slik at det sammenfaller med timen du har fått, vennligst ta kontakt for en ny time.

Vi vil helst at du skal møte fastende til undersøkelsen, det vil si at du ikke kan spise frokost før du kommer. Hvis du har fått time på ettermiddagen, kan du spise en lett/mager frokost, men det bør være 6-8 timer siden sist du spiste når vi gjør undersøkelsen.

Du må unngå fettrik mat siste 24 timer før undersøkelsen (sjokolade, kaker, boller, fete sauser o.l.). Unngå røyking, snus, kaffe og te på undersøkelsesdagen.

Hvis du bruker medisiner eller vitamintilskudd om morgenen, unngå å ta disse om det er mulig. Hvis du er i tvil eller tror du bør ta dem som vanlig, ta kontakt med studiekoordinator. Det er også lurt om du unngår trening dagen før undersøkelsen.

Ergospirometri-undersøkelse

Denne undersøkelsen er tiltenkt pasienter med mild/moderat og moderat ME, kanskje også pasienter med moderat/alvorlig ME, som selv mener at de kan gjennomføre arbeidsbelastning på en ergometersykkel to påfølgende dager, uten at dette medfører at sykdommen forverres i betydelig grad over flere uker.


Vi vil registrere oksygenopptak ved maksimal arbeidsbelastning, og oksygenopptak og arbeidskapasitet ved anaerob terskel. Anaerob terskel kan beskrives som en overgang der muskulaturen begynner å lage melkesyre fordi man ikke får nok oksygen i cellene (overgang fra aerobt til anaerobt stoffskifte). Det blir benyttet ergometersykkel med gradvis økende motstand/belastning og med forventet oppnådd maksimal belastning innen 8-12 min.

Bakgrunnen for undersøkelsen er at forskning viser at de fleste ME-pasienter har lavere arbeidskapasitet dagene etter en maksimal belastning. Dag 2 er belastningen som skal til før musklene starter å produsere melkesyre ofte lavere enn dag 1, noe som karakteriserer ME til forskjell fra andre sykdommer.

For å bestemme oksygenopptak og arbeidsbelastning skal det under testen måles gassutveksling (oksygen og karbondioksyd i utåndingsluften), oksygenopptaket i kroppen og puls. Du har da på en maske som du puster i under testen. Slik arbeidsbelastning med identisk oppsett utføres to påfølgende dager, før oppstart i studien, og gjentatt i tidsrommet 7-9 mnd. etter første infusjon, evt. også etter 11-12 mnd.

Målsetningen med undersøkelsen er å kartlegge om pasientene som får cyclofosfamid og erfarer respons får et bedret oksygenopptak ved maksimal belastning, og bedret oksygenopptak og arbeidskapasitet ved anaerob terskelverdi, dag 2 av testen, i tidsrommet 7-9 og i tidsrommet 11-12 mnd. sammenliknet med tilsvarende før oppstart av behandling.

Undersøkelsen vil kunne gi deg tilleggsinformasjon om sykdommen din, noe som kan få betydning dersom delstudien viser sammenheng mellom respons etter behandling med medikamentet cyclofosfamid og eventuell avbedring av oksygenopptak og arbeidskapasitet. Ulempen er at mange ME-pasienter kan erfare symptomforverring etter arbeidsbelastning. Derfor er det bare pasienter uten alvorlig grad av ME, og som selv mener de vil tåle en slik belastning, som vil bli forespurt om deltakelse i ergospirometri undersøkelsen. En lett til moderat symptomforverring kan forventes, og derfor skal det være minst tre uker fra du gjennomfører ergospirometritest til du starter behandling med infusjoner av cyclofosfamid i studien. Skulle du få en forverring av symptomene utover 2-3 uker, vil oppstart av infusjoner i hovedstudien kunne utsettes ytterligere noen uker i tid til du igjen er i din vanlige tilstand og kan starte infusjonene.

	Pasientinformasjon: Cyclofosfamid ved ME/CFS/ KTS-7-2015, del A. EudraCT: 2014-004029-41		
	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 21.09.2014	Side 93
StudielD-nr.:			

Personvern og forskningsbiobank

Prøvene tatt av deg, og informasjonen som registreres om deg, skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil i forskningssammenheng bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Listen som kan koble ditt navn til koden vil kun bli oppbevart på studiestedet og bare personell med ansvar for studien har tilgang til denne. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Sletting av opplysninger og prøver vil skje 15 år etter at sluttrapporten for studien foreligger.

Skulle du i forløpet av studien ønske å trekke deg fra studien, vil informasjon og materiale innhentet frem til tidspunktet du trekker deg være en del av studiematerialet. Blodprøvene og eventuelt andre prøver tatt i forbindelse med studien vil bli lagret i en godkjent forskningsbiobank, og det forutsettes at du ved deltagelse i studien også gir samtykke til at det biologiske materialet inngår i biobanken, og at informasjonen utledet fra dette materialet blir brukt til studieformål. Biobankens navn er *Medikamentell intervensjon ved kronisk tretthetssyndrom*. Studieleder Olav Mella er ansvarshavende for biobanken, som er lokalisert ved Avd. for kreftbehandling og medisinsk fysikk på Haukeland Universitetssjukehus. Materialet i denne studien vil brukes blant annet til genetiske analyser av hvite blodlegemer i relasjon til sykdommen ME. Hensikten med disse og andre analyser er å finne årsaker til sykdommen ved å registrere hvilke gener som er aktivisert når sykdommen gir symptomer, og hvordan dette endrer seg hvis behandlingen påvirker symptombildet. Disse analysene vil i første omgang ikke ha konsekvens for den enkelte pasient, men forhåpentligvis hjelpe til med å finne enda bedre behandling for pasienter med ME i fremtiden.

Vi gjør oppmerksom på at statlige kontrollmyndigheter vil kunne ha behov for å sjekke at opplysninger gitt i studien stemmer med opplysninger i din journal for å kontrollere studiens kvalitet. Alle opplysninger vil bli behandlet konfidensielt.

Innsynsrett og oppbevaring av materiale


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

Finansiering

Studien og biobanken er finansiert av Kreftavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus, og gaver fra privatpersoner og firma gitt til forskningsgruppen ved Haukeland Universitetssykehus. Kavlifondet har bevilget en 50% sykepleierstilling i 12 mnd til praktisk gjennomføring studien. Kavlifondet er også en viktig bidragsyter for til analyser av biobankmaterialet. Studien gjennomføres helt uten støtte fra legemiddelindustrien.

Forsikring

Du er forsikret i henhold til Lov om produktansvar i Legemiddelforsikringen.

	Pasientinformasjon: Cyclofosfamid ved ME/CFS/ KTS-7-2015, del A. EudraCT: 2014-004029-41		
	Versjon: 1.0	Dokumentdato: 21.09.2014	Side 94
StudieID-nr.:			

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke deg fra studien uten at det får konsekvenser for din videre behandling. Du undertegner samtykkeerklæringen dersom du ønsker å delta.

Ytterligere informasjon om studien

Har du spørsmål til studien, ta kontakt med studiekoordinator Kari Sørland (tlf. 55970439), Øystein Fluge (Tlf. 55972010) eller Klinisk Forskningspost, Haukeland Universitetssykehus (Tlf. 55972890).

Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Vedlegg 5: SME-modellen

Er det riktig å inkludere pasienter med ME/CFS i forskningsstudier som medfører risiko for fysisk eller kognitiv belastning?

Hva er fakta i saken?	Hvem er berørte parter og hva er deres syn?	Hvilke verdier/teorier aktualiseres?	Hvilke lover/retningslinjer aktualiseres?	Hvilke handlingsalternativer finnes?
<p>Pasienter med ME/CFS har nedsatt toleranse for fysisk og kognitiv belastning. Deltakelse i forskningsprosjekt kan medføre anstrengelsesutløst forverring av symptomene. Vi mangler kunnskap om sykdommen, og helsetilbudet til pasientene er mangelfullt. Forskning er et gode for samfunnet og pasientene som gruppe, men er det riktig å utsette enkeltindividet for belastning som kan gi symptomforverring på kortere eller lengre sikt?</p>	<p>Pasientforeninger ønsker mer forskning både på behandling og sykdomsmekanismer.</p> <p>Vi vet lite om pasienter vegrer seg mot å delta i prosjekter som de frykter kan forverre symptomene. Generelt er det stor interesse for deltakelse i forskning, også blant alvorlig syke.</p> <p>Leger og sykepleiere har interesse av mer forskningskunnskap, men har også ansvar for å beskytte sårbare mennesker.</p>	<p>Fremme liv og helse.</p> <p>Beskyttelse av sårbare grupper/ individer.</p> <p>Kunnskapsbasert praksis.</p> <p>Pliktetikk vs. konsekvensetikk</p> <p>Autonomi.</p> <p>Ikke gjøre skade.</p> <p>Pasientens beste/velgjørenhet.</p>	<p>Helsinki-deklarasjonen</p> <p>Sykepleieetiske retningslinjer</p> <p>Helseforskningsloven</p>	<p>Ekskludere sårbare pasienter fra forskning for å beskytte enkeltmennesket.</p> <p>Inkludere sårbare pasienter i forskning for å få økt kunnskap – som kan omsettes i bedre behandling, pleie og omsorg.</p> <p>Økt brukermedvirkning. Vektlegge pasientperspektivet, vurdere risiko og nytte i samråd med pasienter. Involvere brukere i design og gjennomføring av studier.</p>