

# **Upplevelse och lindring av fatigue och gastrointestinala symtom**

**- hos patienter som genomgår strålbehandling**

**Sofie Jakobsson**



**GÖTEBORGS UNIVERSITET**

**2012**

ISBN 978-91-628-8507-6

© 2012 Sofie Jakobsson  
sofie.jakobsson@fhs.gu.se  
<http://hdl.handle.net/2077/29702>

Printed by Gothenburg, Sweden, 2012

## ABSTRACT

Cancer treatment, as radiotherapy, can give rise to new symptoms and exacerbate existing ones. Despite an extensive literature on cancer-related fatigue, there are still gaps in knowledge concerning its development and alleviation. The overall aim of this thesis was to explore symptom experiences and self-care activities during radiotherapy. Further, specifically in patients undergoing pelvic radiotherapy, to investigate the correlation between fatigue and signs of intestinal injury and to evaluate the feasibility and efficacy of an intervention aimed at alleviating fatigue and gastrointestinal symptoms.

All studies comprised adults with cancer undergoing radiotherapy with focus on patients undergoing pelvic radiotherapy in three out of four studies. Both qualitative and quantitative data collection and analysis was used through and within the studies. Grounded theory formed data collection and data analysis of the qualitative component in Paper I. The process of validating the Swedish version of the Revised Piper Fatigue Scale in Paper II included face validity, internal consistency, reliability and external and discriminative validity. Paper III and IV was performed on the basis that the development of fatigue rest upon a radiation-induced intestinal injury resulting in a cytokine induced inflammatory reaction, which in turn may elicit fatigue. In Paper III associations between fatigue and intestinal injury were analyzed. Paper IV contains a quasi-experimental pilot study. All patients were allocated to an intervention based on bovine colostrum to be taken daily during radiotherapy with the intent to address the intestinal injury by strengthening the mucosal barrier. Feasibility was the primary variable together with data on symptoms, intestinal injury and biomarkers for systemic inflammation. A historical comparison group (Paper III) was used to evaluate the effect of the intervention.

The result showed that living through pelvic radiotherapy can be understood as a process to maintain self-identity. The experiences and self-initiated activities which formed this process were understood to comprise of focusing on symptoms, getting cured and on self-image. Patients experienced several distressing symptoms comprised both situational and existential meaning. The validation of the Swedish version of the Revised Piper Fatigue Scale resulted in several modifications to the questionnaire. The internal consistency of the Swedish version of the questionnaire was different from that of the original version and the discriminative validity of the four subscales was not supported. The subscale of affective meaning needs further evaluation. A significant negative correlation was found between fatigue and epithelial atrophy in the intestine and a significant positive correlation was found between fatigue and diarrhea. These correlations imply a link between fatigue and intestinal injury. Signs of systemic inflammation were evident. In the interventional study, 56% adhered to the intervention. Feasibility was limited by smell, taste and consistency the preparation. The results indicated an alleviation of fatigue, diarrhea and nausea during pelvic radiotherapy.

*Keywords:* cancer-related fatigue, gastrointestinal symptoms, self-care activities, pelvic radiotherapy, bovine colostrum, Piper Fatigue Scale, symptom management

ISBN 978-91-628-8507-6

## ORIGINALARTIKLAR

Denna avhandling är baserad på följande artiklar:

- I Jakobsson S, Ekman T, Ahlberg K. Living through pelvic radiotherapy; a longitudinal mixed method study.  
*(Inskickad)*
- II Jakobsson S, Taft C, Östlund U, Ahlberg K. Performance of the Swedish version of the Revised Piper Fatigue Scale.  
*(Inskickad)*
- III Jakobsson S, Ahlberg K, Taft C, Ekman T (2010). Exploring a link between fatigue and intestinal injury during pelvic radiotherapy.  
*The Oncologist, 15(9), 1009-1015.*
- IV Jakobsson S, Taft C, Ahlberg K, Ekman T. A pilot study to evaluate the feasibility and efficacy of bovine colostrum to alleviate fatigue and gastrointestinal symptoms during pelvic radiotherapy.  
*(Inskickad)*

Förlaget har gett tillstånd till tryckning av artikel III.

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>INLEDNING</b>	9
<b>BAKGRUND</b>	11
Fatigue	11
Strålbehandling	13
Vårdvetenskapliga utgångspunkter	13
Lindra lidande	14
Upplevelse av sjukdom kontra tecken på sjukdom	15
Symtom	16
<b>TIDIGARE FORSKNING</b>	18
Fatigue vid cancersjukdom	18
Upplevelse av fatigue vid cancersjukdom	18
Orsaker till fatigue vid cancersjukdom	19
Lindring av fatigue vid cancersjukdom	21
Frågeformulär avsedda att mäta fatigue vid cancersjukdom	23
Gastrointestinala symtom	24
Kolostrum	26
<b>PROBLEMFÖRMULERING</b>	28
<b>ÖVERGRIPANDE SYFTE</b>	29
Specifika syften	29
<b>METOD</b>	30
Vetenskaplig ansats	30
Forskningsdesign	31
Studiepopulation	32
Inklusionskriterier	33
Exklusionskriterier	33
Deltagare	33
Plats för studierna	35
Intervention	36
Genomförande	36
Kärnkomponenten, studie I	36
Datainsamling	37
Dataanalys	37
Genomförande av studie I-IV	38
Datainsamling	38
Frågeformulär	38
Följsamhet och genomförande i studie IV	42
Biokemiska markörer	42
Kategorisering av öppna frågor	43
Statistiska analyser	43

<b>FORSKNINGSETISKA STÄLLNINGSTAGANDE</b>	45
<b>RESULTAT</b>	47
Att bibehålla sitt jag	47
Fokus på symtom	48
Fokus på att bli botade	48
Fokus på självbild	49
Förekomst av besvärande symtom	50
Fatigue	50
Gastrointestinala symtom	50
Specifika egenvårdsaktiviteter	51
Svenska Piper Fatigue Skalan	51
Innehållsvaliditet	51
Psykometrisk utvärdering	53
Fatigue i förhållande till tarmskada och systematisk inflammation	54
Kolostrum för att lindra fatigue och gastrointestinala symtom	55
Genomförande	55
Effekt	55
<b>RESULTATDISKUSSION</b>	57
Att bibehålla sitt jag under strålbehandling	57
Upplevelsen av besvärande symtom	58
Lindring av fatigue från patientens perspektiv	60
Kolostrum för att lindra fatigue och gastrointestinala symtom	62
Att mäta fatigue utifrån SPFS	64
Att tolka intensitet av fatigue	66
<b>METODOLOGISKA ÖVERVÄGANDEN</b>	67
Forskningsdesign	67
Interventionsstudien, studie IV	67
Deltagare	69
Tillförlitlighet, studie I	70
<b>SLUTSATSER</b>	71
<b>KLINISKA IMPLIKATIONER</b>	72
<b>FORTSATT FORSKNING</b>	73
<b>SUMMARY IN ENGLISH</b>	74
<b>TACK</b>	81
<b>REFERENSER</b>	83
<b>BILAGA 1, Svenska Piper Fatigue Skalan</b>	97
<b>DELARBETEN I-IV</b>	

## FÖRKORTNINGAR

AF	Allmän fatigue, subskalan <i>general fatigue</i> i MFI-20
EORTC QLQ C-30	European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire
GT	Grounded theory
Gy	Förkortning för enheten Gray som anger absorberad dos i vävnad vid strålbehandling
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory-20
RPFS	The Revised Piper Fatigue Scale
SI	Symbolisk interaktionism
SPFS	Svenska Piper Fatigue Skalan som är en svensk version av The Revised Piper Fatigue Scale

## BETYDELSE AV BENÄMNINGAR

Deltagare	De patienter som deltagit i genomförda studier
Fatigue vid cancersjukdom	Fatigue som upplevs i samband med en cancer diagnos och/eller behandling för cancersjukdom, jmf: eng <i>cancer-related fatigue</i>
Patient	Den som i något avseende lider och som bär på ohälsa och/eller ett hot mot hälsan (Eriksson, 1994)
Vårdare	Vårdgivare oavsett profession
Vårdåtgärder	Handling som syftar till att lindra lidande och/eller motverka ohälsa





## INLEDNING

Under 2010 diagnostiserades 55 000 nya fall av cancersjukdom i Sverige. Av dessa var det 45 000 som insjuknade i en cancersjukdom för första gången (Socialstyrelsen, 2011). De fem vanligaste cancersjukdomarna år 2010 var bröstcancer, prostatacancer, hudcancer, tjocktarmscancer och lungcancer. Den dominerande cancersjukdomen hos kvinnor är bröstcancer och hos män är prostatacancer är den vanligaste cancersjukdomen. Livmodercancer är den femte mest vanliga cancersjukdomen bland kvinnor. År 2010 insjuknade 1 350 kvinnor i Sverige (Socialstyrelsen, 2011). Totalt 250 av de som insjuknat år 2009 bodde i Västra sjukvårdsregionen (Socialstyrelsen, 2009). Livmodercancer är den vanligaste formen av gynekologisk cancer och drabbar framförallt kvinnor över 55 års ålder. Sjukdomen förekommer främst i åldrarna 60-74 år (Socialstyrelsen, 2011). Analcancer är en relativt sällsynt cancersjukdom och drabbar cirka 150 personer/år i Sverige. Av de som insjuknar är cirka 75% kvinnor (Socialstyrelsen, 2011). Medelåldern för insjuknande är 66 år.

De vanligaste behandlingsformerna mot cancersjukdom är operation, cytostatika-behandling och strålbehandling; behandlingsformer som oftast kombineras. Av de som insjuknar i cancersjukdom kommer cirka hälften att genomgå strålbehandling någon gång under sin sjukdomstid. Strålbehandling står för 30% av all bot av cancersjukdom och är en lokal behandling mot ett definierat område i kroppen beroende på var i kroppen cancersjukdomen är belägen. Patientgrupper med cancerformer såsom prostatacancer, gynekologisk cancer samt cancer i ändtarm eller analkanalen genomgår strålbehandling mot bäckenhålan som en del av deras primära behandling mot cancersjukdomen. Sett till dessa patientgrupper så genomgår cirka 2 800 personer/år i Sverige botande strålbehandling mot bäckenhålan. Denna avhandling fokuserar främst på två grupper av patienter med cancersjukdom som genomgår strålbehandling mot bäckenhålan, de med livmodercancer och de med analcancer.

Att drabbas av cancersjukdom innebär ett akut fysiskt, psykisk och socialt lidande då cancersjukdom utgör ett potentiellt existentiellt hot. Behandling mot cancersjukdom kan sedan i sin tur ge upphov till lidande genom att ge eller ytterligare förvärra en mängd symtom. Dessa kan upplevas som svåra och/eller besvärande både i samband med och flera år efter avslutad behandling. Detta innebär att den behandling som ges åstadkommer ett lidande utöver det att ha drabbats av cancersjukdom.

Fokus i denna avhandling ligger på upplevelsen och lindring av fatigue. Fatigue är ett vanligt förekommande och för många ett besvärande symtom vid behandling för cancersjukdom som kan påverka livskvalitet negativt. Patienter blir fysiskt, känslomässigt och psykiskt trötta och får svårigheter att initiera och utföra de aktiviteter de tidigare gjort (Hofman, Ryan, Figueroa-Moseley, Jean-Pierre & Morrow, 2007). Studier har visat att fatigue är vanligt förekommande i samband med strålbehandling mot bäckenhålan (Ahlberg, Ekman, & Gaston-Johansson, 2005a; Smets, Visser, Willems-Groot m.fl., 1998). Patienter som genomgår strålbehandling mot bäckenhålan upplever även symtom såsom diarré, buksmärtor och illamående (Ahlberg m.fl., 2005a; Guren m.fl., 2003) som är en direkt följd av en skada i tarmslemhinnan som uppkommer på grund av den strålbehandling som ges (Denham & Hauer-Jensen, 2002).

Tarmskadan kan i sin tur leda till seneffekter i tarmen som ger upphov till besvärande symtom lång tid efter behandling. Gastrointestinala symtom skapar lidande och begränsar det dagliga livet både under behandling (Abayomi, Kirwan & Hackett, 2009) och flera år efter avslutad behandling (Nout m.fl., 2011).

Då det saknas kunskap om hur fatigue till följd av strålbehandling mot bäckenhålan kan förebyggas och lindras på bästa sätt, finns risk för ett omotiverat lidande för en stor mängd patienter som genomgår behandling. Genom att som vårdare ta avstamp i att lindra patientens lidande och ge stöd för att bevara hälsa, är det av stor vikt att genom olika vårdåtgärder utforma en vård som förebygger och/eller lindrar besvärande symtom. Genom symtomlindring kan vårdare stödja patienten genom att minska de begränsningar i dagligt liv som symtomen kan innebära.

För att lindra det lidande som strålbehandling kan medföra finns det i denna avhandling en avsikt att utforska hur patienter som genomlever strålbehandling upplever och hanterar behandlingen. Vidare genom att studera fatigue och andra besvärande symtom såsom de gastrointestinala, tecken på tarmskada och en intervention med avsikt att lindra dessa symtom finns en förhoppning om att skapa kunskap som i förlängningen kan lindra lidande.

## BAKGRUND

### Fatigue

Ordet fatigue (ursprung från latin, *fatigare*, uttröttad) fanns i det svenska språket under 1700- och 1800-talet för att beskriva en kroppslig och utmattande ansträngning, strapats, trötthet eller leda (Holmgrene & Skalsky, 2006). Ordet har sedan försvunnit från det svenska språket och i dagsläget finns det inte något enskilt ord på svenska för fatigue. Patienter uttrycker fatigue som en ovanlig trötthet, svaghet och/eller kraftlöshet. Inom vårdvetenskap ses fatigue som ett besvärande symtom som kan inordnas från en känsla av trötthet till en känsla av utmattning som ger upphov till begränsningar i att fungera så som man önskar (Olson, 2007; Ream & Richardson, 1996).

Fatigue i bemärkelsen av att vara trött, kraftlös och/eller utmattad kan innebära något positivt för den som har hälsa. Hos den som upplever illabefinnande kan fatigue dock innebära en negativ upplevelse då upplevelsen inte alltid är kopplad till ökad aktivitet eller inte alltid lindras av vila (L. S. Aaronson m.fl., 1999; Glaus, Crow & Hammond, 1996). I en studie tillfrågades 961 personer med eller utan sjukdom samt med eller utan upplevelsen av fatigue om att värdera innebörden i fatigue utifrån givna adjektiv (Gielissen m.fl., 2007). De som upplevde illabefinnande och hög intensitet av fatigue rapporterade att fatigue innebar en känsla av frustration, utmattning och ångslan till skillnad från de som inte upplevde fatigue. Dessa förknippade istället fatigue med något som var behagligt, tillfälligt och avslappnande. I en studie av Gledhill (2005) fick patienter och friska personer berätta om sin upplevelse av fatigue. De friskas trötthet omfattade tunga ben, tunga ögonlock och ett behov av att ligga ner medan patienterna berättade om en trötthet som involverade hela kroppen. Patienternas trötthet innebar en känsla av svaghet vilket inte de friska relaterade sin fatigue till (Gledhill, 2005).

Fatigue kan upplevas i samband med cancerdiagnos, under cancerbehandling och flera år efter både diagnos och behandling (Ahlberg, Ekman, Gaston-Johansson & Mock, 2003). Fatigue är även ett vanligt och besvärande symtom vid andra sjukdomstillstånd såsom exempelvis hjärtsjukdom (Alsén, Brink, Brandström, Karlson & Persson, 2010; Falk, Patel, Swedberg & Ekman, 2009), Multiple Skleros (MacAllister & Krupp, 2005) och Reumatoid Artrit (Repping-Wuts, Uitterhoeve, Van Riel & Van Achterberg, 2008). I denna avhandling avses att undersöka fatigue i samband med behandling för cancersjukdom.

Under 1990-talet har flera definitioner av fatigue vid cancersjukdom presenterats och de flesta innefattar multidimensionaliteten i upplevelsen och att fatigue påverkar funktion samt att fatigue inte kan lindras med enbart vila (Mock m.fl., 2000; Piper, 1993; Ream & Richardson, 1996). Två definitioner som skiljer sig från de övriga definierar fatigue som en obalans mellan vad som krävs av en person och vad personen har för kapacitet och resurser för att utföra det hon eller han avser att göra (L. S. Aaronson m.fl., 1999; Smets, Visser, Garssen m.fl., 1998). Två systematiska metaanalyser har delat upp fatigue vid cancersjukdom i fatigue och energi (jmf eng: *vigor*). Uppdelningen omfattar att fatigue innebär en tröghet, trötthet, svaghet samt fysisk och

psykisk utmattning och ett behov av att vila. Energi i sin tur omfattar minskad fysisk och psykisk kraft och/eller energi och minskade nivåer av funktion (Kangas, Bovbjerg & Montgomery, 2008; Schmitz m.fl., 2005). Kangas m.fl. (2008) använder också det engelska begreppet *cancer related fatigue symptoms* vilket innebär att de ser fatigue som ett tillstånd som kan separeras i flera olika symtom.

I denna avhandling definieras fatigue vid cancersjukdom som:

*”a distressing persistent, subjective sense of physical, emotional and/or cognitive tiredness or exhaustion related to cancer or cancer treatment that is not proportional to recent activity and interferes with usual functioning”.*

(Berger m.fl., 2012)

Fritt översatt betyder ovanstående följande:

*”Fatigue ses som en besvärande, ihållande subjektiv känsla av fysisk, känslomässig och/eller kognitiv trötthet eller utmattning, relaterad till cancersjukdom och/eller dess behandling som inte står i relation till genomförd aktivitet och som hindrar vanlig funktion”.*

För att kunna bedöma och lindra fatigue vid cancersjukdom har det föreslagits en uppdelning i akut och kronisk fatigue. Akut fatigue ses som den fatigue som uppträder i samband med en behandlingsperiod och den kroniska upplevs av patienten som besvärande sex månader efter genomgången sjukdom eller behandling (Piper, 1993). Fatigue har olika utvecklingsmönster över tid beroende på vilken behandling patienten erhåller. I samband med cytostatikabehandling beskriver patienterna oftast en cyklisk upplevelse i förhållande till givna cytostatikabehandlingar (Berger, Lockhart & Agrawal, 2009). De som genomgår strålbehandling rapporterar en kontinuerligt ökande intensitet av fatigue under behandlingsperioden (Ahlberg, Ekman & Gaston-Johansson, 2005b; Purcell m.fl., 2010). Patienter beskriver hur upplevelsen av fatigue varierar över dagen eller över veckorna med plötsliga skillnader i graden av trötthet (Barsevick, Whitmer & Walker, 2001). Fatigue har visat sig vara ihållande lång tid efter behandling. Meeske m.fl. 2007 visade att 40% av 800 kvinnor, 2-5 år efter avslutad behandling rapporterade måttlig till svår grad av fatigue. Bower m.fl. (2006) kunde också visa i en longitudinell studie att 21% av 793 kvinnor som genomgått behandling för bröstcancer upplevde fatigue både 5 och 10 år efter behandling. Likaså visade Holzner m.fl. (2003) att 33% av 98 kvinnor som behandlats för livmodercancer upplevde fatigue flera år efter genomgången behandling.

För att bättre förstå upplevelsen av fatigue och för att kunna rikta vårdåtgärder har det nyligen föreslagits att det finns ett behov av att undersöka fatigue vid cancersjukdom utifrån olika subgrupper. Subgrupper kan tydliggöras utifrån exempelvis definition, svårighetsgrad, andra samvarierande symtom, bakomliggande fysiologiska orsaker eller innebörden i upplevelsen. Genom att tydliggöra subgrupper kan forskning kring fatigue tydliggöras och leda till att upplevelsen och dess bakomliggande mekanismer bättre förstås vilket i sin tur kan leda till mer specifika vårdåtgärder (Piper & Cella, 2010).

## **Strålbehandling**

Målet med strålbehandling är att eliminera makroskopiska eller mikroskopiska tumörer. Merparten av strålbehandling ges, ges med en avsikt att bota. Vid vissa cancerdiagnoser är strålbehandling den enda behandling som ges medan det vid andra diagnoser ges tillsammans med operation eller cytostatikabehandling. Strålbehandling ges oftast externt där en strålkälla riktas mot kroppen. Vid vissa tumörer används brakyterapi som innebär att en strålkälla placeras invid eller i en tumör för lokal in-värtes strålbehandling. I vissa fall ges strålbehandling under samma tidsperiod som cytostatikabehandling.

Strålbehandling ges i fraktioner vilket oftast innebär en behandling varje dag i en sammanhängande tidsperiod omfattande en till flera veckor. Patienter som skall genomgå strålbehandling kommer ofta till strålbehandlingsavdelningen för förberedande undersökningar en till två veckor innan behandlingen påbörjas. Förberedande undersökningar och strålbehandling sker oftast polikliniskt. Dagligen, i samband med behandlingen, möter patienten specialistutbildade sjuksköterskor vilka är de som genomför behandlingen och ansvarar för omvårdnaden av patienten. Patienten träffar även en läkare innan, under och i slutet av behandlingen.

Strålbehandling är en lokal behandling mot ett definierat område i kroppen. Ett behandlingsområde inkluderar oftast tumören och angränsande lymfkörtelstationer och därigenom också normal vävnad som finns i området. De tidiga och sena behandlingsrelaterade skadorna på normal vävnad som följer av behandlingen uppkommer inom dessa områden. De tidiga skadorna uppkommer vid första behandlingstillfället men upplevs oftast inte av patienten förrän efter cirka 10 dagar. Hur mycket skada som orsakas i det område som strålbehandlas är beroende på given dos vid varje behandling, totaldosen, hur stort fält på kroppen som strålbehandlas samt vilken typ av strålning som ges. Andra faktorer som ökar risken för tidiga och sena biverkningar är rökning, diabetes och samtidig cytostatikabehandling (Andreyev, 2007).

## **Vårdvetenskapliga utgångspunkter**

Inom vårdvetenskap, och således inom denna avhandling, är det centralt att utforska hur människan förhåller sig till ett hot mot sin hälsa samt hur man som sjuksköterska kan stödja den som uthärdar och lider (Morse, 1997). I denna avhandling ses människan, i detta fall patienten, som en person med själsliga egenskaper i form av känslor och tankar och som är beroende av en kropp. Människan är ett kroppsligt subjekt i vilken kropp och själ är sammanflätade. Kropp och själ kan inte separeras, de är en helhet (Edwards, 2001; Gadamer, 1997). Vidare antas människan finnas till och formas i ett kulturellt och socialt sammanhang innefattande fysiska, psykosociala och andliga miljöer. Människans medvetande är ett resultat av hennes historia och människans förståelse faller tillbaka på den specifika historia och kultur som skapat hennes medvetande (Gadamer, 1997). Människan är aktivt deltagande för att skapa förståelse och innebörd, har en egen vilja och gör val utifrån sitt sociala och kulturella sammanhang. Utifrån dessa utgångspunkter antas således att patienten, som genomlever strålbe-

handling, vara beroende av sin strålbehandlade kropp där strålbehandlingens effekter på kroppen också antas påverka känslor och tankar. I det sociala och kulturella sammanhang som den strålbehandlade patienten finns till, skapar patienten mening och gör olika val utifrån sin tolkning och förståelse av symtom och lidande.

### **Lindra lidande**

Sjuksköterskor vårdar människor som upplever förluster; förluster i förhållande till livet, relationer och sitt jag (Morse, 2000). Det finns inget lidande som bara är fysiskt utan lidandet är också psykiskt, socialt och känslomässigt (Morse, 2001). När en person drabbas av akut sjukdom eller trauma antar den drabbade olika förhållningssätt. Morse (1997) beskriver dessa sätt att förhålla sig i specifika stadier i teorin *Responding to Threats to Integrity of Self* (Tabell 1). Teorin är en utveckling av den så kallade *Illness Constellation Model* som ursprungligen utvecklades utifrån kunskapen om hur det är att leva med kroniskt illabefinnande (Morse & Johnson, 1991).

Morse beskriver att personer som lider av akut illabefinnande skiftar fram och tillbaka mellan att uthärda och att känslomässigt lida (Morse, 2001). I uthärdandet stänger personen av sig känslomässigt och gör vad som måste göras i nuet. Uthärdandet kan ha olika syften och med olika grad av intensitet kan en person uthärda för att överleva, för att leva eller uthärda för att dö (Morse & Carter, 1996). I det känslomässiga lidandet uppstår en reaktion av stor ledsamhet som kan vara svår att bära då det innefattar ett förhållningssätt gentemot dåtid och framtid. Morse (2000) beskriver skratt, skrik, fysisk aktivitet och ilska som sätt att lösgöra sig från uthärdandet medan personen som lider försöker mildra det känslomässiga lidandet genom distraktion, sömn, vila, mat och dryck. Enligt Morse med kolleger (2001) så behöver sjuksköterskor kunskap

**Tabell 1.** Teorin *Responding to Threats to Integrity of Self*

1	Vaksamhet	Personen ifråga blir misstänksam och uppmärksammar upplevda förändringar i sin kropp. Personen försöker bevara ett känslomässigt lugn.
2	Avbrott	Uthärdande för att överleva där personen kämpar för att inte tappa fotfästet och hålla sig kvar i livet.
3	Uthärdande	Fokusering och försök till att lära sig leva med den ohälsa personen drabbats av. Personen fokuserar på nuet och uthärdar för att leva.
4	Lidande	Ökad insikt om vad som skett i förhållande till dåtid och nutid vilket kan innebära känslomässiga utbrott och sorg. Personen fokuserar på att återfå sin kropp och sitt jag.
5	Lära sig leva med ett förändrat jag	En strävan att lära sig leva med ett förändrat jag då hotet från den akuta sjukdomen minskats och personen förhåller sig till den förändrade livssituationen.

Morse, J. (1997). Responding to threats to integrity of self. *Advances in Nursing Science*, 19(4), 21-36.



om dessa två stadier av uthärdande och känslomässigt lidande då de olika stadierna genererar olika sätt att vårda. Vårdåtgärder vid uthärdandet skall *förstärka* uthärdandet då det har en skyddande funktion. Personen skall ges utrymme, respekt, uppmuntran, tillgänglighet samt psykiskt stöd utan fysisk tröst. Empatin har ingen plats för en individ i uthärdandet enligt Morse (2000) då empatin kan initiera ett känslomässigt lidande som personen inte är redo för. Vårdåtgärder vid det känslomässiga lidandet skall *underlätta* för personen som lider och därigenom innefatta fysisk tröst, aktivt lyssnande med sympati, empati och medlidande. Samtliga vårdåtgärder har som mål att stödja personen att lära sig leva med sitt omformulerade jag som är sista stadiet i teorin *Responding to Threats to Integrity of Self* (Morse, 2000).

Dodd med kolleger (2001) uttrycker lindring av symtom som en pågående process där initierade vårdåtgärder eller egenvårdaktiviteter kan och bör förändras över tid. Vårdåtgärder för att lindra symtom skall anpassas utifrån patientens individuella karakteristika, patientens upplevelse av illabefinnande eller hälsa och utifrån den omgivningen eller det sammanhang som patienten befinner sig i. Målet är att förhindra, förebygga och lindra symtom genom olika vårdåtgärder tillsammans med den egenvård som patienter själv initierar (Dodd m.fl., 2001). Symtomlindring är en avsiktlig aktivitet som kan utföras av patienten och/eller vårdare och bygger på patientens upplevelse av sina symtom (Fu, LeMone & McDaniel, 2004). Varje person är den som har mest kunskap om sin hälsa och ohälsa och vill och kan ta ansvar för sin hälsa och vården av sig själv så långt det går (Orem, Taylor & Renpenning, 2001). Denna egenvård innefattar åtgärder som en person initierar och utför själv för att bibehålla liv, hälsa och välbefinnande.

### ***Upplevelse av sjukdom kontra tecken på sjukdom***

Det finns två sjukdomsbegrepp enligt Johannisson (2006); disease, den medicinska vetenskapens biologiska förklaring på sjukdom och illness, en erfarenhet av sjukdom som formar en personlig upplevelse som är innesluten i en berättelse. Illness, fortsatt benämnt som illabefinnande, är den personliga upplevelsen av symtom och lidande och refererar till hur en sjuk person, dess familj eller vidare socialt nätverk uppfattar, lever med och responderar på symtom och funktionsnedsättningar (Kleinman, 1988). Illabefinnande är alltid socialt konstruerat (Kleinman, 1988). Det finns normala sätt att vara sjuk på och det finns avvikande sätt. Kleinman menar att illabefinnande och sjukdom inte står i kontrast till varandra utan innefattar olika förklaringsmodeller för att förstå en människas illabefinnande. Förklaringsmodellen där patienten söker förklaring till sitt illabefinnande har ett inifrån-perspektiv medan vårdaren har ett utifrån-perspektiv och söker en patofysiologisk förklaring för en sjukdom (disease). Patientens förklaringsmodell ger en förståelse för den upplevda innebörden i det egna illabefinnande samt hur han eller hon tror sig kunna tillfriskna. I förhållande till illabefinnande och sjukdom kan en distinktion göras mellan symtom och tecken där Good och Delveccio Good (1981) menar att symtom är uttryck för en upplevelse som kommuniceras och tecken är fysiska abnormaliteter som kan mätas och observeras. Tecken är en indikation på sjukdom som kan upptäckas av individen själv eller av andra och är viktiga för att verifiera sjukdom, för att observera sjukdomsstatus och för att bekräfta effekten av given behandling (Dodd m.fl., 2001; Harver & Mahler, 1990; Kleinman, 1988).

## Symtom

Symtom som uttryck för ohälsa kan definieras som:

*“a subjective experience reflecting changes in the biopsychosocial functioning, sensations, or cognition of an individual”.*

(Dodd m.fl., 2001; Harver & Mahler, 1990)

Fritt översatt innebär ovanstående att symtom ses som:

*”en subjektiv upplevelse som speglar en förändring i en persons fysiska, psykiska och/eller sociala funktion, känsla och/eller uppfattning.”*

*Biopsykosocial* sammanför kroppen, jaget och samhället/kulturen personen lever i (Kleinman, 1988). Upplevelsen av symtom är personlig utifrån personens ohälsa och utifrån den omgivning eller sammanhang som personen befinner sig i. Demografiska och individuella karakteristika samt andra samtida sjukdomstillstånd är variabler som anses påverka personens upplevelse (Armstrong, 2003; Dodd m.fl., 2001; Lenz, Pugh, Milligan, Gift & Suppe, 1997). Upplevelsen av ett symtom, enligt Dodd med kolleger (2001), innefattar inte bara att en person uppfattar ett symtom utan personen gör en värdering av dess svårighetsgrad, orsak och behandlingsmöjligheter och värderar hur symtomet påverkar livet innan hon/han agerar.

Armstrong (2003) inkluderar ytterligare dimensioner i att uppleva ett symtom och definierar det som:

*”the perception of the frequencies, intensity, distress and meaning occurring as symptoms are produced and expressed”.* (s.602)

Denna definition inbegriper att upplevelsen av ett symtom innefattar uppfattningen om förekomst, intensitet, innebörd och besvär. Begreppsanalysen som ligger till grund för definitionen innefattade att symtomupplevelsen påverkas av demografiska variabler, sjukdomsrelaterade omständigheter och karakteristiska hos patienten såsom tidigare erfarenheter, känsla av sammanhang samt kunskap om sin hälsa och värderingar. Innebörden i upplevelsen påverkar patientens uppfattning om symtomet oavsett svårighetsgrad eller besvär i relation till symtomet. Armstrong (2003) menar att innebörden av ett symtom kan vara situationsbunden genom att ge begränsningar i dagligt liv. Innebörden kan också vara existentiell genom att innefatta en tolkning om sårbarhet och dödlighet. Även Haworth och Dluhy (2001) uttrycker att det krävs förståelse för den innebörd patienten ger en symtomupplevelse för att kunna bedöma och utvärdera en vårdåtgärd. Kleinman (1988) menar att för att förstå upplevd innebörd av ett symtom måste det finnas en förståelse för hur kropp och själ står i relation till varandra.



Lenz m.fl. (1997) ser besvär (jmf: eng *distress*) som en av fyra dimensioner i en symtomupplevelse tillsammans med förekomst och varaktighet, uppfattning och innebörd samt intensitet. McDaniel och Rhodes (1995) hävdar att besvär i förhållande till det symtom som upplevs tillsammans med förekomsten (frekvens, tidsperspektiv och svårighetsgrad) och innebörd bör utvärderas. De menar att graden av besvär är en värdering av den förändring i funktion eller känsla som symtomupplevelsen medför. Denna värdering är baserad på en tolkning av betydelsen av förändringen i den aktuella livssituation personen befinner sig i och besvär från symtom skall utvärderas separat från symtomförekomst. Detta innebär att besvär inte kan ses som en sammanslagning av svårighetsgraden av samtliga symtom som patienten upplever vid en och samma tidpunkt. Rapporterad intensitet av ett symtom står inte alltid i relation till upplevt besvär. I en studie av Tishelmann m.fl. (2005) framkom, då de jämförde intensitet av symtom med besvärsggrad mellan olika symtom, att de symtom som graderades som svårast inte var de symtom som upplevdes som mest besvärande. Likaså rapporterade kvinnor innan strålbehandling att de symtom som upplevdes med högst intensitet inte var de som orsakade mest besvär (Hofsø, Miaskowski, Bjordal, Cooper & Rustøen, 2012). Armstrong (2003) och Lentz m.fl. (1997) framhåller att symtom inte upplevs ett och ett utan flera symtom upplevs oftast samtidigt och symtomen kan förstärka varandra avseende svårighetsgrad eller besvärsggrad.

Erfarenheter, kultur och värderingar i samhället är olika faktorer som påverkar uttryck och innebörd. Alla samhällen och kulturer har sitt språk för vad som innefattas i hälsa och illabefinnande. Det finns en gemensam kod inom en kultur för hur symtom skall tolkas och uttryckas (Good & Good, 1981; Honkasalo, 1989). Personer som uttrycker symtom finns till i ett sammanhang och Martinez-Hernaez (2000) menar att symtom är budskap som ger andra tillgång till symtomets innebörd. Symtom kan inte förstås utan att ta med det kulturella sammanhanget (Kleinman, 1988; Martinez-Hernaez, 2000). Dock i ett vårdssammanhang har denna kunskap litet värde. I allmänhet är kulturell eller social information irrelevant, gällande diagnostik och ordinerade vårdåtgärder av vårdaren (Good & Good, 1981). Förekomst, intensitet och besvärsggrad varierar över tid och ett symtom måste värderas och uttryckas av den som upplever symtomet där den personens berättelse ligger till grund för undersökning, bedömning, vårdåtgärder och utvärdering. Den som upplever ett symtom, med eller utan en upplevelse av besvär, har tolkningsföreträde framför vårdaren om sitt tillstånd (Martinez-Hernaez, 2000).

## TIDIGARE FORSKNING

### Fatigue vid cancersjukdom

Det finns en stor mängd forskning publicerat om fatigue vid cancersjukdom. Denna forskning redovisas nedan i olika teman som omfattar upplevelse, orsaker, vårdåtgärder och frågeformulär avsedda att mäta fatigue. I sammanställningen har flera översiktsartiklar, systematiska översiktsartiklar och metaanalyser använts för att kunna ge en sammanställning av tidigare forskning gällande fatigue vid cancersjukdom.

### *Upplevelse av fatigue vid cancersjukdom*

Patienter med cancersjukdom beskriver fatigue utifrån fysiska, kognitiva och känslomässiga upplevelser (Glaus m.fl., 1996). I Glaus m.fl. studie innefattade beskrivningarna av kroppslig fatigue svaghet, extrem trötthet och behov av att vila. Vidare att inte kunna koncentrera sig och tänka klart samt att uppleva minskad motivation, minskad energi och vemod innefattas i den kognitiva och känslomässiga upplevelsen av trötthet. I en studie av Magnusson m.fl. (1999) beskrivs fatigue som en upplevelse med en känsla av tyngd och onormal svaghet i kroppen, minskad energi samt minskad förmåga till initiativ och koncentration. Patienterna beskrev sig vara slöa, apatiska, trötta och tröga. I en sammanställning över 26 kvalitativa studier publicerade under åren 1996-2007, vilka syftade till att beskriva patienters upplevelse av fatigue, fann Scott med kolleger (2011) att de kvalitativa studierna var små och oftast inte speglade uttrycket av fatigue utan istället speglades den påverkan fatigue gav i det dagliga livet. Patienterna i studierna beskrev ofta sin upplevelse av fatigue i form av metaforer. De mest frekventa orden som presenterades i studierna genom citat var *trött* och *minskad energinivå*. Glaus med medförfattare (1996) menar att svårigheten i att uttrycka sin upplevelse av fatigue eventuellt kan härledas till att det är en kombination av fysiska och känslomässiga upplevelser.

I en studie av Curt m.fl (2000) rapporterade patienter, som upplevde behandlingsrelaterad fatigue, att det var svårt att delta i sociala aktiviteter och att deras fysiska och kognitiva kapacitet påverkades av symtomet. Totalt 90% av deltagarna i denna studie rapporterade minskad känslomässig kontroll och 74% rapporterade att de kände sig isolerade. Fatigue används som en komponent i mätningar av hälsorelaterad livskvalitet (N. K. Aaronson m.fl., 1993) och har i studier visat sig ha en negativ påverkan på upplevd hälsorelaterad livskvalitet (Ahlberg m.fl., 2005a; Smets, Visser, Willems-Groot m.fl., 1998). Fatigue upplevs som besvärande då tröttheten innebar en minskning av fysisk aktivitet, lägre självkänsla, ett beroende av andra och svårigheter att upprätthålla sin roll socialt, i familj och i arbetsliv (Gledhill, 2005). Kvinnor som rapporterade fatigue flera år efter genomgången behandling hade signifikant lägre hälsorelaterad livskvalitet i jämförelse med kvinnor som inte rapporterade trötthet (Holzner m.fl., 2003).

De som upplever fatigue vid start av behandling är också de som rapporterar högst svårighetsgrad av fatigue under behandlingsperioden (Ahlberg m.fl., 2005a; Smets, Visser, Willems-Groot m.fl., 1998; Wielgus, Berger & Hertzog, 2009). I en studie av

Purcell m.fl. (2010) fann forskarna att olika dimensioner av fatigue predicerades av olika faktorer hos patienter som genomgick strålbehandling. Allmän och fysisk fatigue var associerad med minskat funktionsstatus, depression och minskad fysisk aktivitet. Reducerad aktivitet som en konsekvens av fatigue var associerad med depression och minskade dagliga aktiviteter. Slutligen var ökad mental fatigue associerad med depression, strålbehandling mot hjärnan samt sömnsvårigheter.

### **Orsaker till fatigue vid cancersjukdom**

De specifika mekanismerna bakom upplevelsen av fatigue är inte väl kända. The Integrated Fatigue Model (IFM- modellen) (Piper, Lindsey & Dodd, 1987) omfattar fysiologiska, behandlings, sociala och psykologiska faktorer som förklaringar till upplevelsen av fatigue. Dessa faktorer är inte lätta att separera från varandra och anses oftast tillsammans förklara upplevelsen av fatigue.

Demografiska och kliniska faktorer såsom diagnos, ålder, kön och sjukdomsstadier har angetts påverka upplevelsen av fatigue (Wagner & Cella, 2004). Många studier som hävdar demografiska variabler som predicerande för fatigue är tvärsnittsstudier vilket inte gör det möjligt att dra slutsatser från dem. I en longitudinell studie med 372 patienter kunde Hickok m.fl. (2005) visa att varken kön eller ålder predicerade svårighetsgrad av fatigue efter genomgången strålbehandling.

Det har föreslagits att ett symtom skall utvärderas och behandlas i kluster med andra symtom även om de inte delar samma etiologi (Dodd m.fl., 2005; Miaskowski, Dodd & Lee, 2004). Lenz med kolleger (1997) menar att det finns gemensamma nämnare mellan symtom, att symtom kan påverka varandra interaktivt och att en vårdåtgärd därigenom kan påverka flera symtom. Studier har visat samband mellan fatigue och smärta, depression, sömnsvårigheter och oro (Gaston-Johansson, Fall-Dickson, Bakos & Kennedy, 1999; Ryan m.fl., 2007). Beck med kolleger (2005) fann, då de undersökte det förvalda klustret med fatigue, smärta och sömnsvårigheter, att en ökning av något av dessa symtom stod i relation till en ökning av något av de andra symtomen. De kunde även visa att smärta direkt påverkar fatigue och att smärta indirekt påverkar fatigue genom sin påverkan på sömnsvårigheter. Vidare har det visats att intensiteten av fatigue korrelerar med ökande intensitet av gastrointestinala symtom (Ahlberg m.fl., 2005a; Wang m.fl., 2001). The National Comprehensive Cancer Network (Berger m.fl., 2012) som kontinuerligt utformar och uppdaterar riktlinjer för bedömning, lindring och utvärdering av fatigue uppmanar till att smärta, sömnsvårigheter, nutritionsproblem och oro är symtom som skall utvärderas och behandlas i samband med upplevelsen av fatigue.

Depression har i flera studier visat sig korrelera med fatigue vid cancersjukdom och anses vara en differentialdiagnos som behöver uteslutas (Brown & Kroenke, 2009). Efter en systematisk sammanställning av 59 studier som undersökte depression och nedstämdhet i förhållande till fatigue kunde forskarna konkludera att fatigue och depression samvarierar utan något kausalt samband. Flertalet av studierna var tvärsnittsstudier och heterogena avseende patientpopulationer och frågeformulär. Detta gjorde det omöjligt att konkludera om fatigue var en konsekvens av depression eller

en orsak till depression eller nedstämdhet (Brown & Kroenke, 2009). Redan 1998 visade Visser och Smets att fatigue och depression inte följde samma mönster över tiden för onkologisk behandling (Visser & Smets, 1998). Roscoe m.fl. (2005) visade i en randomiserad kontrollerad studie att antidepressiva mediciner minskade depression men inte fatigue vilket gjorde att de förkastade hypotesen om att fatigue uppstår på grund av låga serotonin nivåer.

Uppkomsten till fatigue, ur ett fysiologiskt perspektiv, beskrivs i litteraturen som vara orsakad av en reaktion perifert i kroppen och/eller en central reaktion (Ryan m.fl., 2007). Den perifera reaktionen sker i muskeln vilket ger minskad styrka och minskad förmåga till uthållighet. Detta refereras ofta till som muskelfatigue och är en effekt av muskelns minskade förmåga att dra ihop sig på grund av förändringar i muskelns energiproduktion, vilken behövs för att muskeln skall kunna arbeta. Forskare är oense om muskelfatigue enbart kan ses som en perifer reaktion då allt muskelarbete är influerat av centrala nervsystemet. Den centrala reaktionen syftar till en påverkan av cytokiner på centrala nervsystemet. Detta ger både fysiska och mentala konsekvenser för patienten omfattande svaghet, utmattning, nedsatt kognitiv funktion och fysisk påverkan med minskad förmåga till aktivitet (Ryan m.fl., 2007).

Studier som undersökt cytokiner i blodet visar skiftande resultat där vissa studier visar samband mellan fatigue och nivåer av cytokiner (Wang m.fl., 2008) och andra inte (Ahlberg, Ekman & Gaston-Johansson, 2004). Dock visade Schubert med kolleger (2007) i en översikt av 18 studier en korrelation mellan cytokinpåslag av interleukin 6 (IL-6) och interleukin 1ra (cytokin som binder till interleukin-1(IL-1)) och fatigue. IL-1 påverkar uppkomst av inflammationsmarkörer som akutfasproteiner men har också en direkt påverkan på hjärnan och sänker vakenhetsgraden. Wang m.fl. (2012) visade också att fatigue, vilket var det symptom som rapporterades som mest intensivt under behandling för gastrointestinala cancerformer (n=103), korrelerade med ökade serumnivåer av cytokinerna TNF-R1 och IL-6. IL-6 påverkar utvecklingen av akutfasproteiner som utvecklas som ett tecken på inflammation (Mölne & Wold, 2007). Att undersöka förhållandet mellan fatigue och cytokiner är dock förenat med svårigheter då påslaget av cytokiner ökar vid anemi, sömnsvårigheter, feber och malnutrition. Dessutom är nivåer av cytokiner svårt att mäta perifert i blodet då de cirkulerande cytokinerna i blodet inte motsvarar de nivåer som finns centralt i hjärnan.

Ytterligare fysiologiska förklaringar till fatigue inkluderar förändringar i den så kallade HPA-axeln som reglerar nivåerna av hormonet kortisol och är del av kroppens svar på stress. Cytokiner kan stimulera denna stressrelaterade funktion (Jager, Sleijfer & van der Rijt, 2008; Ryan m.fl., 2007). Detta innebär att ökat påslag av cytokiner under längre tid innebär minskad kortisol produktion vilket resulterar i fatigue, viktminskning, sömnsvårighet och humörsvängningar. I en tidig definition av fatigue angavs fatigue vara influerad av den biologiska 24-timmars dygnsrytm som omfattar förändringar över dygnet i nivåer av kortisol, melatonin, temperatur och cytokiner (Piper m.fl., 1987). Denna rytm är känslig för förändringar i ljus och mörker och för psykologiska faktorer såsom stress och nedstämdhet och anses fortfarande kunna vara en förklaring till fatigue vid cancer (Ryan m.fl., 2007).

### **Lindring av fatigue vid cancersjukdom**

I försök att lindra fatigue beskriver patienterna att de försöker spara energi genom att cykla istället för att gå och att utföra minskad fysisk aktivitet (Glaus m.fl., 1996). I Magnusson m.fl. studie (1999) beskrev patienter kognitiva egenvårdaktiviteter såsom läsning, lyssnande på musik och korsordslösning samtidigt som de också vilade och tog promenader. Två andra studier visar också att patienter vilar, sover och minskar ner på aktiviteter (Fitch, Mings & Lee, 2008; Williams m.fl., 2010) för att lindra upplevelsen av fatigue.

Fysisk aktivitet och/eller fysisk träning har visat sig ha en lindrande effekt på fatigue eller fatigue relaterade upplevelser såsom fysisk och psykisk energi (jmf: eng *vigor*) (Kangas m.fl., 2008). Flera av studierna som har undersökt fysisk aktivitet och/eller fysisk träning som intervention uttalar inga fatiguespecifika teorier gällande bakomliggande orsaker till fatigue och genom vilken mekanism den fysiska aktiviteten skall lindra upplevelsen av fatigue (Kangas m.fl., 2008). Den vanligaste hypotesen som beskrivs är att minskad fysisk aktivitet leder till en reduktion av muskelmassa och muskelstyrka vilket leder till minskad fysisk funktion. Al-Majid och Gray (2009) föreslår dock i sin modell över hur fatigue kan undersökas och behandlas, att fysisk träning även genom olika mekanismer reducerar cytokiner, psykisk stress samt sömnsvårigheter vilket leder till minskad fatigue.

En systematisk översikt över randomiserade kontrollerade studier (n=2083) som undersökte fysisk träning som behandling mot fatigue hos patienter med cancersjukdom under behandling påvisade att fysisk träning kan påverka fysisk funktion positivt (Cramp & Daniel, 2008). Författarna framhöll dock att effekterna av fysisk träning på upplevelsen av fatigue i ett bredare perspektiv är fortfarande oklart. Det krävs ytterligare forskning ex. vad gäller typ av fysisk träning, träningens intensitet och längd samt när den skall utföras (Cramp & Daniel, 2008; Duijts, Faber, Oldenburg, Van Beurden & Aaronson, 2011; Kangas m.fl., 2008). De första studierna som utfördes undersökte motionsbaserad fysisk träning men studier undersöker nu även motion i kombination med styrketräning. I Kangas m.fl. metaanalys (2008) visades att en kombination av fysisk träning minskade fatigue och ökade energin mer än en sort av fysisk aktivitet såsom promenader. Deras analys visade också att fysisk aktivitet hade bäst effekt under tiden för behandling i motsats till efter behandlingsperioden. Det finns en medvetenhet till svårigheten med att införa fysisk träning som vårdåtgärd beroende på den beteendeförändring i livsstil som kan komma att krävas av patienten. Utifrån Kangas (2008) kan en kombination av olika fysiska aktiviteter och/eller träning ses som lindrande för fatigue och ge ökad energi hos vuxna patienter med cancersjukdom under behandling.

Psykosociala vårdåtgärder som undersökts för att lindra fatigue omfattar utbildning, stöd, kognitiva beteendeterapier, energibesparande åtgärder samt komplementära vårdåtgärder såsom avslappning och yoga. Kangas m.fl. (2008) konkluderade att studier med psykosocial vårdåtgärd var mer välgjorda med intention-to-treat analyser och definierad fatigue i jämförelse med studier med fysisk aktivitet som intervention. Av de psykosociala vårdåtgärderna hade kognitiv beteendeterapi och stärkande

energikonserverande åtgärder bäst effekt för att lindra fatigue och öka energi medan utbildning hade liten effekt avseende att lindra fatigue och ge ökad energi. Purcell m.fl. (2011) visade ingen effekt av utbildning på upplevelsen av fatigue i sin randomiserad kontrollerad studie omfattande 110 patienter i samband med strålbehandling. Däremot visade de att interventionen positivt påverkade hur mycket och till vilken grad patienterna ägnade sig åt fysisk aktivitet. Kangas m.fl. (2008) konkluderade i genomförd metaanalys att psykosociala vårdåtgärder visade sig vara mest effektfulla för att minska fatigue och öka energi *efter* behandlingsperiodens avslut.

Förslaget att indela upplevelsen av fatigue i fatigue och i minskad energi (Kangas m.fl., 2008; Schmitz m.fl., 2005), är en del av en ständigt pågående diskussion kring definitionen av fatigue (Piper & Cella, 2010). I Kangas m.fl. (2008) metaanalys utvärderade 41 interventionsstudier, de flesta med psykosocial intervention, både effekt på fatigue och minskad energi. Av dessa 41 visade endast 8 studier att aktuell intervention gav en förbättring i både graden av fatigue och energinivå.

Vad det gäller farmakologiska interventioner har, enligt en Cochrane sammanställning, centralstimulantia visat sig kunna ha en eventuell effekt på fatigue vid cancersjukdom (Minton, Richardson, Sharpe, Hotopf & Stone, 2010). Cochrane sammanställningen konkluderade att det inte finns vetenskapliga bevis för några andra farmakologiska interventioner för fatigue vid cancersjukdom (Minton m.fl., 2010).

En stor randomiserad kontrollerad studie, 867 patienter, visade att centralstimulantia endast hjälpte de patienter som rapporterade fatigue över sju på en skala 0-10 (Jean-Pierre m.fl., 2010). Studier har visat att om anemi behandlas så blir patienter som genomgår cytostatikabehandling mindre trötta med ökad energi och ökad förmåga att utföra dagliga aktiviteter (Littlewood, Bajetta, Nortier, Vercammen & Rapoport, 2001).

Hinder för att symtom skall kunna lindras i klinisk praxis har undersökts, mest i relation till smärta i samband med cancersjukdom och utifrån patientens perspektiv (Dawson m.fl., 2005; Ward m.fl., 1993). Vad gäller fatigue visar studier att patienter inte rapporterar upplevelsen av fatigue till vårdare på grund av tron om att fatigue är oviktigt, svårt att behandla, oundvikligt (Stone m.fl., 2000) eller att man som patient inte vill ställa till med besvär (Borneman m.fl., 2007). Vårdare undersöker eller intervenserar inte mot fatigue på grund av osäkerhet om hur fatigue skall lindras (Vogelzang m.fl., 1997) eller på grund av en uppfattning om att andra symtom anses vara mer besvärande (Johnson, Kassner, Houser & Kutner, 2005) eller att andra symtom såsom ångest eller nutritionsproblem anses vara mer problematiska i den kliniska vardagen (Rustøen, Schjøllberg & Wahl, 2003).

Studier har visat att sjuksköterskor anser att fatigue är det mest frekvent förekommande symtomet hos patienter med cancersjukdom men att de behöver ytterligare kunskap och redskap för att kunna lindra fatigue (Knowles, Borthwick, McNamara, Miller & Leggot, 2000; Magnusson, Karlsson, Palmblad, Leitner & Paulson, 1997; Miller & Kearney, 2001). Senare litteratur har fortsatt lyft upp hinder för symtomlindring utifrån vårdares perspektiv och organisatoriska förhållanden (Jakobsson, Ekman,



& Ahlberg, 2008; Piper m.fl., 2008). Studier har visat att vårdare inte utför strukturerade bedömningar eller uppföljningar vilket medför att upplevelsen och eventuella interventioner inte utvärderas adekvat (Borneman m.fl., 2007; Jakobsson m.fl., 2008) likaså påverkar den egna förståelsen av innebörden i ett symtom såväl som förståelsen av den enskilda patienten processen att hjälpa patienten lindra symtom (Jakobsson m.fl., 2008). För att uppmärksamma, bedöma och lindra symtom behöver vårdare få organisatoriska förutsättningar att kunna skapa en relation till patienten (Jakobsson m.fl., 2008). I en stor europeisk undersökning undersöktes omfattningen av överensstämmelse mellan patienters rapporterade intensitet av symtom och vårdares uppfattning om patientens symtom (Laugsand m.fl., 2010). Studien omfattade 1933 patienter där både patienter och vårdare värderade intensiteten av de symtom patienterna upplevde. Vårdare underskattade symtomintensiteten hos i genomsnitt 10% av patienterna. Fatigue var ett av de symtom som underskattades mest vilket stärker insikten om att fatigue skall värderas och uttryckas av den som upplever symtomet.

### ***Frågeformulär avsedda att mäta fatigue vid cancersjukdom***

Det är förknippat med många svårigheter att utvärdera respektive studera fatigue i klinik och i vetenskapliga studier på grund av dess multidimensionella karaktär. Olika definitioner av fatigue har bidragit till olika metoder för att utvärdera upplevelsen av fatigue. Detta har inneburit en utveckling av ett stort antal frågeformulär. Endimensionella frågeformulär, exempelvis VAS-skala, inkluderar förekomst eller intensitet av fatigue medan de multidimensionella, exempelvis Multidimensional Fatigue Inventory-20, vill fånga intensiteten i olika dimensioner av fatigue. Fatigue finns också inkluderat som en subskala i frågeformulär som avser att utvärdera hälsorelaterad livskvalitet, exempelvis European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C-30) (Aronson m.fl., 1993) där subskalan för fatigue mäter fysisk fatigue (Knobel m.fl., 2003). Seyidova-Khoshknabi m.fl. (2011) identifierade 40 frågeformulär med avsikt att mäta fatigue vid cancersjukdom. Tre var endimensionella och 37 var multidimensionella. Flera av studierna där frågeformulären validerats, var tvärsnittsstudier, utan någon möjlighet att säga hur väl frågeformulären mäter fatigue över tid. Studien visade också att det var avsaknad av samtidig validitet i flertalet av studierna.

En forskargrupp (Barsevick m.fl., 2010) sammanfattar att bedömning och utvärdering av fatigue minst skall innehålla en fysisk dimension och sedan, beroende på primär endpoint, vara endimensionell eller multidimensionell. Sju karakteristika identifierades som kan ligga till grund för hur fatigue kan mätas i kliniska studier: subjektivt, obehagligt, fysiskt, besvärsggrad, nedsatt funktion, minskad kognitiv förmåga och varierande i förhållande till tid.

Det finns endast ett multidimensionellt frågeformulär, avsett att mäta fatigue vid cancersjukdom, som är översatt och validerat till svenska; Multidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20). MFI-20 är ursprungligen validerad för att mäta fatigue hos patienter i samband med strålbehandling (Smets, Garssen, Bonke & De Haes, 1995) där den också mest frekvent används. MFI-20 översattes till svenska och validerades år 2001 (Furst & Åhsberg, 2001). En större validering av det svenska frågeformuläret gjordes 2007 (Hagelin, Wengström, Runesdotter & Furst, 2007).

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) har inlett en validering av ett frågeformulär för att mäta fatigue multidimensionellt utifrån fysiska, känslomässiga och kognitiva dimensioner. Detta frågeformulär tas fram på olika språk, däribland svenska, och skall användas som en modul till EORTC:s livskvalitetsformulär EORTC QLQ-C30 (Weis m.fl., 2012). Initiala faser i valideringen innebar framtagande av frågor genom litteraturgranskning om fatigue och befintliga fatigueskalor samt expertutlåtande vilket genererade 15 frågor för modulen. Totalt 318 patienter med varierande diagnoser fick i kognitiva intervjuer kommentera på förståelse och betydelse av inkluderade frågor. Frågorna utvärderades även utifrån en multi-item response theory vilka tillsammans resulterade i kvarvarande 13 frågor. En större psykometrisk testning pågår.

The Revised Piper Fatigue Scale (RPFS) är förankrad i The Integrated Fatigue Model (IFM-modellen) (Piper m.fl., 1987) vilket anses vara en styrka i jämförelse med andra frågeformulär som multidimensionellt mäter fatigue (Wu & McSweeney, 2001). Frågeformuläret är översatt till grekiska (2006) och kinesiska (2003) och har översatts och psykometriskt testats för användande i Frankrike (2002), Brasilien (2006), Nederländerna (2006) och Italien (2010). RPFS översattes till svenska och kulturellt anpassades till svenska förhållanden 2007 (Östlund, Gustavsson & Furst) utan psykometrisk utvärdering. Översättningen och anpassningen innefattade forward-backward översättning med en efterföljande bedömning av ett multidisciplinärt team. En studie i denna avhandling avser att validera och psykometriskt utvärdera den svenska versionen av RPFS.

## **Gastrointestinala symtom**

Vid strålbehandling mot bäckenhålan finns det risk för skador på tarmen inklusive slutmuskeln. Strålbehandlingen ger även skador på normal vävnad i vagina, urinblåsa, lymfkörtlar, bäckenskelett samt benmärg. I denna avhandling studeras skadan som sker på tarmslemhinnan med dess efterföljande symtom då denna skada tros påverka upplevelsen av fatigue.

Skadan på tarmens slemhinna innebär bland annat att tarmepitelceller, enterocyter, skadas och dör (Denham & Hauer-Jensen, 2002). Citrullin är en aminosyra som produceras i enterocyterna i tunntarmens ytligaste skikt (Crenn, Messing & Cynober, 2008). Citrullin upptas från tarmen ut i blodcirkulationen där det i njurarna omvandlas till aminosyran arginin (Crenn m.fl., 2008). Koncentrationer av citrullin i plasma kan därav mätas och speglar funktionell enterocytmassa. Studier har visat att citrullin minskar under strålbehandling mot bäckenhålan, vilket ses som ett tecken på minskat antal enterocyter i tarmslemhinnan (Lutgens m.fl., 2004; Wedlake m.fl., 2008). Citrullin har använts som ett tecken på tarmskada även vid andra sjukdomstillstånd såsom HIV (Crenn m.fl., 2009), Crohns sjukdom (Papadia m.fl., 2007) samt celiaki (Crenn m.fl., 2003) där studierna visar ett samband mellan minskade citrullinnivåer och svårighetsgrad av tarmskada. Enterocyterna bildar, i en opåverkad tarmslemhinna, en tät barriär avsedd att stoppa bakterier, svamp och andra giftiga ämnen som finns i tarmen från att tränga igenom och komma ut i systemisk cirkulation. Studier har visat att vid strålbehandling mot bäckenhålan ökar den intestinala permeabiliteten (genom-



släppligheten) vilket möjliggör ett läckage av ämnen in i systemisk cirkulation (Pia de la Maza m.fl., 2001; Yeoh m.fl., 1993). Den skadade tarmslemhinnan gör också att absorptionen av gallsalter minskar och en ökad mängd gallsalter i tarmen bidrar till ökad peristaltik. Strålbehandling ger också en lokal inflammation i tarmslemhinnan (Angenete m.fl., 2009). Studier har visat att det finns ett samband mellan hur stor volym tarm som bestrålats och utvecklingen av enteritsymtom såsom diarré (Baglan m.fl., 2002).

Skadan på tarmen gör att patienter drabbas av symtom såsom diarré, illamående, buksmärtor och täta trängningar under behandling (Ahlberg m.fl., 2005a; Christman, Oakley & Cronin, 2001; Guren m.fl., 2003; Khalid m.fl., 2006). Dessa symtom uppkommer efter cirka 10-14 dagars behandling men kan uppkomma tidigare (Huang, Wang, Hsu & Sun, 2006). Patienter rapporterar att dessa symtom är som värst under de sista veckorna av behandling (Khalid m.fl., 2006). Ahlberg m.fl. (2005a) visade att 89% av patienter med livmodercancer rapporterade någon grad av diarré vid avslutad strålbehandling mot bäckenhålan. Liknande siffror vid slutet av strålbehandlingsperioden för frekvensen av diarré visade även Christman m.fl. (2001). Denna studie visade även ökning av urinträngningar och vaginala flytningar som främst förknippades med samtidig extern strålbehandling och brakyterapi.

Andreyev (2007) framhåller att skadan i tarmen som uppstår i samband med strålbehandling mot bäckenhålan ger seneffekter som kvarstår hos upp till 50% av patienterna efter avslutad behandling. Dessa seneffekter innefattas av bland annat en obalans av gallsalter, en bakteriell överväxt i tunntarmen, skador i tarmslemhinnan och ökad peristaltik (Andreyev, 2007; Yeoh m.fl., 1993). Seneffekterna ger upphov till gastrointestinala symtom vilket bekräftats i studier där det visats att diarré, trängningar och avföringsinkontinens kvarstår lång tid efter behandlingen hos en stor del av patienterna med påverkan på patienters hälsa och livskvalitet (Dunberger m.fl., 2010; Nout m.fl., 2011; Welzel, Hagele, Wenz & Mai, 2011). Dunberger m.fl. (2010) uppgav att 37% av 616 personer, som i genomsnitt fått strålbehandling mot bäckenhålan sju år tidigare, rapporterade diarré minst en gång/vecka. Studien visade också att det fanns en korrelation mellan förekomsten av diarré och snabba avföringsträngningar med läckage. Totalt 83% av de som rapporterade diarré varje dag rapporterade snabba avföringsträngningar med läckage. Olopade m.fl. (2005) visade, då de validerade frågeformulär för att mäta gastrointestinala symtom, att sammanlagt 39% av alla patienter i studien var avföringsinkontinenta och 23% rapporterade att inkontinensen förändrade deras livsstil. Patienter med gynekologiska och kolorektala tumörer som genomgått behandling två till tre år tidigare, rapporterade högre svårighetsgrad av symtom efter behandling än de som behandlades för urologiska tumörer.

Det finns ett visat samband mellan de akuta symtom patienter upplever under strålbehandling och utvecklingen av kroniska besvär från tarmen (Heemsbergen, Peeters, Koper, Hoogeman & Lebesque, 2006; Vargas m.fl., 2005; Weiss, Hirnle, Arnold-Bofinger, Hess & Bamberg, 1999) där måttlig till svår diarré under behandling gav högre grad av symtom upp till fyra år efter avslutad behandling. Dessa sena symtom är en direkt konsekvens av akut vävnadsskada under strålbehandling som så småningom leder till seneffekter efter en symtomfri period (Wedlake m.fl., 2010). Studien

visade att det var graden av symtom under hela strålbehandlingsperioden som var predicerande för sena symtom ett år efter behandling, till skillnad från akuta toppar av symtom som inte hade något samband med upplevda symtom ett år efter behandling.

Både i samband med och efter strålbehandling initierar patienter flera restriktioner i kosthållning som till exempel att äta mindre och minska intaget av fiber, frukt och grönsaker (Abayomi, Kirwan, Hackett & Bagnall, 2005). Dunberger m.fl. (2010) visade att flera år efter behandling mot bäckenhålan håller flertalet en kosthållning där man avväger vad man skall äta och äter mindre för att undvika diarré. Kvinnor som genomgått strålbehandling på grund av livmoderhalscancer berättade om fysiska, psykologiska och sociala begränsningar i livet på grund av diarré, avföringsläckage, gaser och buksmärtor (Abayomi m.fl., 2005). Kvinnorna berättade om känslor av skam, rädsla och ensamhet. De kände sig ensamma och isolerade sig socialt. Sammanlagt 13% av 86 kvinnor i en senare studie rapporterade en känsla av skam stora delar av tiden i samband med gastrointestinala symtom, flera år efter behandling (Abayomi m.fl., 2009).

I försök att lindra akuta gastrointestinala symtom under strålbehandling har forskare i studier försökt minska skadan på tarmslemhinnan genom olika interventioner. McGough med kolleger (2004) konkluderade i en litteraturgranskning över nutritionsinterventioner att elementära dieter eller dieter med låg fetthalt alternativt låg fiberhalt kan minska graden av gastrointestinala symtom. I två randomiserade studier med elementär diet respektive en diet med låg eller måttligt fettintag kunde emellertid ingen minskad grad av gastrointestinala symtom visas under behandling eller ett år efter behandling (McGough m.fl., 2008; Wedlake m.fl., 2012). En studie med syfte att med antiinflammatoriska läkemedel lindra gastrointestinala symtom fick avbrytas då det gav högre förekomst och högre svårighetsgrad av diarré och buksmärtor (Martenson m.fl., 1996). En studie med Sandostatin, med eftersträvan att minska tarmperistaltiken och minska uttömning av galla i tarmen, minskade inte frekvensen diarré (Martenson m.fl., 2008). Effekten av att tillföra aminosyran glutamin för att stödja tarmslemhinnans tillväxt och funktion visade ingen signifikant skillnad mellan grupper avseende frekvensen av diarré (Kozelsky m.fl., 2003).

## **Kolostrum**

Kolostrum är den första mjölken som däggdjur producerar under de första dyggen efter partus. Mjölken innehåller stora mängder immunoglobuliner, tillväxtfaktorer, vitaminer, mineraler för att ge näring och därigenom stimulera tillväxt. Kolostrum ger ett skydd mot infektioner genom att ge det nyfödda däggdjuret tillskott av immunoglobuliner fram till det att den egna produktionen kommit igång. Bovint kolostrum är den mjölk som nötkreatur producerar och utsöndrar under de första dyggen i samband med kalvning. Kalven föds utan antikroppar och är beroende av att få antikroppar genom mjölken som skydd mot infektioner. Kolostrum från kor innehåller främst immunoglobulin G (IgG), men också sekretorisk immunoglobulin A (sIgA) och immunoglobulin M (IgM) (Hurley & Theil, 2011). Halten av immunoglobuliner

är som högst de första 24 timmarna efter kalvning (Elfstrand, 2000). Det finns ett överflöd av kolostrum under detta första dygn då kalven behöver cirka två liter av de åtta till tio liter som kon producerar.

Baserat på sammansättning av immunoglobuliner, främst sIgA, kan kolostrum antas skydda tarmslemhinnan hos människan (Playford, Macdonald & Johnson, 2000). Sekretoriskt IgA (sIgA) utgör en viktig komponent i den normala slemhinnebarriären i tarmen. Det bildas lokalt av plasmaceller, utsöndras till ett slemlager på ytan av slemhinnan och syftar till att skölja bort och binda ämnen som är skadliga för kroppen. Sekretoriskt IgA binder till bakterier och toxiner och begränsar dessa ämnens förmåga att vandra genom tarmväggen och ut i systemcirkulationen. I en liten randomiserad studie visades att peroralt IgA (IgA från serum) reducerade ökningen av intestinal permeabilitet under tiden för intensiv cytostatikabehandling (Johansson & Ekman, 1999). Kolostrum visade sig i en studie reducera ökningen av intestinal permeabilitet som icke-inflammatoriska läkemedel ger upphov till (Playford m.fl., 2001). Vidare har behandling med kolostrum reducerat gastrointestinala symtom och fatigue orsakade av andra bakomliggande orsaker såsom diarré i samband med AIDS (Floren, Chinenye, Elfstrand, Hagman & Ihse, 2006; Kaducu, Okia, Upenyho, Elfstrand & Floren, 2011). Bovint kolostrum är kommersiellt tillgängligt och säljs i flera länder, däribland Sverige, som kosttillskott.

Sammanfattningsvis visar beskrivet kunskapsläge samt klinisk erfarenhet att strålbehandling som ges i samband med cancersjukdom skapar lidande i samband med och efter avslutad behandling. Fatigue och gastrointestinala symtom är frekvent förekommande under strålbehandling mot bäckenhålan. Både fatigue och gastrointestinala symtom kan upplevas många år efter strålbehandling då de fortsatt orsakar patienten lidande. De gastrointestinala symtomen uppstår på grund av tarmskada relaterad till given strålbehandling. De specifika orsakerna bakom upplevelsen av fatigue är inte väl kända vilket försvårar utvecklingen av evidensbaserade vårdåtgärder för hur fatigue skall lindras vid strålbehandling mot bäckenhålan.

## PROBLEMFÖRMULERING

Trots att kunskapsnivån ökat om patienters upplevelser av fatigue och gastrointestinala symtom under strålbehandling och specifikt under strålbehandling mot bäckenhålan, fortsätter patienter att rapportera hög förekomst och intensitet av upplevda symtom. Detta kan härledas till att det inte föreligger några specifikt riktade vårdåtgärder vid behandlingen för att förebygga utvecklingen av dessa symtom och därigenom lindra det lidande som strålbehandlingen kan ge upphov till. Brist på vårdåtgärder för att lindra fatigue beror delvis på brist på kunskap vad gäller faktorer som specifikt kan påverka upplevelsen av fatigue under tiden för behandling. För att kunna lindra lidandet, genom att initiera och utvärdera olika symtomlindrande vårdåtgärder, behövs en förståelse för hur det är att genomleva behandlingen samt hur patienter förhåller sig till och lindrar de symtom och begränsningar i dagligt liv som behandlingen för med sig. Validerade frågeformulär är en förutsättning för att få kunskap om, tolka och värdera den upplevelse av fatigue som patienter rapporterar i samband med behandling och interventioner. Validerade frågeformulär är också en förutsättning för att kunna jämföra studier internationellt.

## ÖVERGRIPANDE SYFTE

Avhandlingens övergripande syfte var att studera upplevelsen av symtom och egenvårdsaktiviteter i samband med strålbehandling. Vidare i samband med strålbehandling mot bäckenhålan; undersöka samband mellan fatigue och strålbehandlingsrelaterad tarmskada samt undersöka genomförbarhet och effekt av en intervention baserad på kolostrum för att lindra fatigue och gastrointestinala symtom.

### Specifika syften

- Syftet med studie I var att utforska upplevelsen av att genomleva strålbehandling mot bäckenhålan med fokus på upplevelse av symtom och egenvårdsaktiviteter.
- Syftet med studie II var att utvärdera de psykometriska egenskaperna av den svenska versionen av The Revised Piper Fatigue Scale.
- Syftet med studie III var att undersöka om intensitet av fatigue korrelerar med tecken på tarmskada, mätt som citrullin i plasma och grad av diarré, i samband med strålbehandling mot bäckenhålan.
- Syftet med studie IV var att, i samband med strålbehandling mot bäckenhålan, utvärdera följsamheten till och genomförbarhet av en intervention bestående av ett kosttillskott baserat på kolostrum. Vidare att undersöka om denna vårdåtgärd lindrade intensiteten av fatigue och gastrointestinala symtom.

## METOD

### Vetenskaplig ansats

Avhandlingen i sin helhet har en övervägande deduktiv ansats. Avstamp tas dock utifrån en induktiv ansats i form av symbolisk interaktionism. Den personliga upplevelsen av symtom respektive kunskapen om objektiva tecken (i detta fall tecken på tarmskada och systemisk inflammation) representerar två skilda kunskapsarenor vilka båda är representerade i denna avhandling. Kunskap om både symtom och tecken är verkliga och meningsfulla i vården av patienter som genomlever behandling för cancersjukdom för att kunna förebygga och/eller lindra symtom. Som ett led i att dels undersöka symtom och tecken samt dels utvärdera ett frågeformulär och en intervention, används flera olika forskningsmetoder. Både kvalitativa och kvantitativa metoder är använda i de olika studierna men också inom ramen för en och samma studie, utifrån en blandad metodansats (jmf eng: mixed method research) (studie I och IV). Denna ansats omfattar användandet av både kvalitativa och kvantitativa data som tillsammans skall fördjupa beskrivning och förståelse av det som avses skapa kunskap om (Morse, 2003). För att kunna utvärdera olika aspekter av validitet i förhållande till den svenska versionen av Revised Piper Fatigue Scale (SPFS) bestod data i studie II av både kvantitativa och kvalitativa data vilken gav kunskaper om upplevelsen av fatigue samt metodologiska kunskaper om dess psykometriska egenskaper.

För den induktiva ansatsen i studie I användes Grounded Theory (GT) (Glaser & Strauss, 1967). GT som metod har en induktiv start med att formulera hypoteser utifrån insamlade empiriska data. Senare i datainsamling och analys omfattar metoden deduktion; att utifrån de uppkomna hypoteserna dra specifika slutsatser (Patton, 2002). Detta leder till ett abduktivt resonemang genom datainsamling och analys (Charmaz, 2006). GT har rötter i symbolisk interaktionism (SI). SI som forskningsansats innebär ett intresse för den mening som upplevs av och mellan de personer som finns i en specifik kontext. De första filosofiska tankarna bakom SI förmedlades av George Herbert Mead under 1900-talets första hälft. SI utvecklades, gavs sitt namn och diskuterades vidare som forskningsansats av Herbert Blumer (1969). SI:s grundantagande är att människan är en social varelse som agerar aktivt utifrån den mening saker och upplevelser har för henne. Hur människan agerar är ett gensvar till hur hon tolkar världen och vilken mening hon ger saker. I agerandet ligger handlande, tänkande och känslor. Den mening människan ger saker och upplevelser skapas i interaktion med andra och är en produkt av en tolkning som konstant förändras. Genom tolkning formas ny innebörd och nya sätt att agera. Det finns ingen innebörd i saker i sig själva utan innebörden som människan ger saker är en konstruktion utifrån egen tolkning av vad det är. Förmimmelser och upplevelser ändras kontinuerligt beroende på den tolkning människan gör av den värld hon befinner sig i. Genom att vi delar symboler såsom språk, gester och känslor så delar vi våra innebörder mellan oss vilket gör att människan konstant tolkar och delar sin egen innebörd med någon annan och på det sättet utvecklar den egen innebörd. Inom SI hävdas att människan har en fri vilja i sitt agerande, men begränsas av sin historia samt sociala och kulturella normer (Charon, 2010).

Studie III och IV vilar på hypotesen att upplevelsen av fatigue påverkas av den tarmskada som uppstår på grund av strålbehandling. Hypotesen faller in under en så kallad cytokin-immunologisk förklaringsmodell (Cleeland m.fl., 2003) där fatigue-upplevelsen ses som en konsekvens av ett systemiskt inflammationstillstånd i kroppen. Den skada som uppstår på tarmens slemhinna i samband med strålbehandling mot bäckenhålan möjliggör translokation av luminalt förekommande bakterier, svampar och andra proinflammatoriska substanser genom tarmväggen och ut i systemisk cirkulation. Denna translokation av substanser ger upphov till en ökad bildning av cytokiner och ett inflammationstillstånd i kroppen vilket resulterar i en upplevelse av fatigue. Som stöd för hypotesen har intestinal permeabilitet visat sig öka under tiden för strålbehandling vilket är ett tecken på en skada i tarmslemhinnan som möjliggör translokation (Pia de la Maza m.fl., 2001; Yeoh m.fl., 1993). Vidare har tidigare studier visat att ökningen i intensiteten av fatigue korrelerar med en ökande intensitet av gastrointestinala symtom (Ahlberg m.fl., 2005a; Wang m.fl., 2001) vilket stödjer ett eventuellt samband mellan fatigue och tarmskada.

## Forskningsdesign

Studie I/III och IV är prospektiva studier där patienterna har följts under tiden för strålbehandling. Studie II är en tvärsnittsstudie (Tabell 2). Studie I:s design innefattades av en kvalitativ kärnkomponent och kvantitativa tilläggskomponent, så kallad samtidig KVAL+kvan design, utifrån en blandad metodansats (Morse, Niehaus, Wolfe & Wilkins, 2006). De kvalitativa data gavs företräde i metodologiska övervägande vid datainsamling, analys och trovärdighet i förhållande till resultaten. De kvantitativa data inkluderades för att ge en fördjupad beskrivning av upplevda symtom och egenvårdsaktiviteter vid strålbehandling mot bäckenhålan samt för att ge underlag för fortsatta studier. Kvalitativa och kvantitativa data insamlades samtidigt under tiden för behandling och en integrering av data skedde i förståelsen av hur det var att genomleva strålbehandling.

**Tabell 2.** Design och metod för samtliga studier

	Studie I	Studie II	Studie III	Studie IV
Antal patienter	29	29 + 15 + 196	29	27
Design	Explorativ Prospektiv	Beskrivande Tvärsnittsstudier	Korrelation Prospektiv	Kvasi-experimentell Prospektiv
Huvudsakliga variabler	Upplevelse av behandling Besvärande symtom Egenvårdsaktiviteter	Fatigue	Fatigue Tarmskada Systemiskt inflammationstillstånd	Fatigue, Diarré, Illamående Tarmskada Systemiskt inflammationstillstånd
Datainsamling	Samtidiga öppna intervjuer och strukturerade intervjuer utifrån frågeformulär	Strukturerade intervjuer följt av frågeformulär via post	Strukturerade intervjuer utifrån frågeformulär samt blodprover	Frågeformulär och blodprover samt semistrukturerade intervjuer
Tidpunkter för datainsamling	Baseline, efter 3 och 5 veckors behandling	Efter 4-5 veckors behandling	Baseline, efter 3 och 5 veckors behandling	Baseline, efter 3 och 5 veckors behandling
Frågeformulär	MFI-20 EORTC QLQ-C30	SPFS MFI-20	MFI-20 EORTC QLQ-C30 CTC 3.0	MFI-20 EORTC QLQ-C30
Analys	Grounded Theory Beskrivande statistik Friedmans test Wilcoxon signed rank test	Beskrivande statistik Psykometri	Beskrivande statistik Friedmans test Wilcoxon signed rank test Envägs ANOVA-parat t-test Spearman's rank order correlation	Beskrivande statistik Friedmans test Wilcoxon signed rank test Envägs ANOVA- Bonferroni justering



Interventionsstudien, studie IV, utfördes som en pilotstudie med en kvasi-experimentell design vilket innebär en studie av en intervention utan randomisering (Polit & Beck, 2012). För att utvärdera effekt av interventionen användes en historisk jämförelsegrupp vilka kom att innefatta patienterna i studie III. Utifrån en blandad metodansats innefattade designen av studie IV en samtidig KVAN+kval design (kvantitativ kärnkomponent och kvalitativ tilläggskomponent) där de kvantitativa data gavs företräde. Kvalitativa data inkluderades för att kunna utvärdera interventionen i förhållande till genomförbarhet.

## Studiepopulation

Samtliga studier innefattade vuxna med cancersjukdom. Två patientgrupper som erhåller strålbehandling mot bäckenhålan, patienter med livmodercancer respektive patienter med analcancer, formade urvalet för studie I, III och IV. Valet av dessa patientgrupper baserades på följande:

- De är bland de grupper som rapporterar mest gastrointestinala symtom vid strålbehandling mot bäckenhålan (Khalid m.fl., 2006).
- Den externa strålbehandlingen hade initialt samma tidslängd (46 Gy under cirka 5 veckor) för de båda patientgrupperna.
- Strålbehandlingsområdet för båda patientgrupperna involverade stora mängder tarm.
- Ingen av patientgrupperna erhöll samtidig cytostatikabehandling som kunde påverka upplevelsen av fatigue.

Innan kvinnor med livmoderscancer genomgår strålbehandling genomgår kvinnorna operation då livmoder, äggstocksledare och äggstockar avlägsnas. Beroende på grad av spridning till vagina, livmoderhals och lymfkörtlar eller djup infiltration i myometriet beslutas sedan om behovet av extern strålbehandling samt brakyterapi i vagina för att minimera risken för återfall. Kvinnor med livmodercancer i stadium II och III genomgår cytostatikabehandling före eller efter genomförd strålbehandling.

Den kurativa behandlingen vid analcancer består av extern strålbehandling mot bäckenhålan och lymfkörtlar i ljumskar. Beroende på sjukdomens utbredning (stadium) rekommenderas en del av patienterna cytostatikabehandling innan strålbehandling medan vissa erhåller strålbehandling som enda kurativa behandling. Ett fåtal patienter behöver opereras efter genomgången strålbehandling på grund av kvarvarande tumör.

I studie II valdes en stor varians av patientgrupper som genomgick kurativt syftande strålbehandling under 5 veckor eller mer för att kunna utvärdera SPFS psykometriskt.

För att kunna visa på en korrelation mellan fatigue och tarmskada (studie III) beräknades en stickprovsstorlek på 26 patienter vara nödvändig för att kunna upptäcka en stor effektstorlek (korrelationskoefficient  $\geq 0.50$ ) med power på 80% och en signifikansnivå på 0.05. Trettio patienter ämnades inkluderas med hänsyn till eventuellt avhopp.



### **Inklusionskriterier**

I tre av avhandlingens delstudier (I, III och IV) inkluderades patienter med livmodercancer, stadium I, II och III, som postoperativt skulle genomgå extern strålbehandling (2 Gy dagligen upp till 46 Gy) under fem veckor. Vidare inkluderades patienter med lokaliserad alternativt lokalt avancerad analcancer som skulle genomgå extern strålbehandling (2 Gy dagligen upp till 46 Gy) under fem veckor. Om partiell eller komplett remission bedömdes skulle patienter med analcancer fortsätta med extern strålbehandling ytterligare två veckor (slutdos 66 Gy). Patienterna skulle vara över 18 år samt kunna läsa och förstå svenska och förstå studiens syfte och innehåll.

I delstudie II inkluderades patienter med nydiagnostiserad cancersjukdom som pre- eller postoperativt, med eller utan samtidig cytostatikabehandling, skulle genomgå strålbehandling mot bröstet, bröstkorg, bäckenhåla eller huvud/hals regionen dagligen i fem till sju veckor. Patienterna skulle vara över 18 år samt kunna läsa och förstå svenska.

### **Exklusionskriterier**

I delstudie IV exkluderades patienter med WHO performance status  $\geq 3$ , diagnostiserad mjölkproteinallergi och/eller diagnostiserad laktosintolerans, Ulcerös Colit, Morbus Crohn, psykisk sjukdom och/eller tillstånd som förhindrade förståelsen av studiens syfte och innehåll eller en oförmåga att inta kosttillskottet. Exkluderingen utifrån WHO performance status innebar att patienter som enbart klarade begränsad egenvård eller ingen egenvård alls samt behövde vara sängliggande mer än halva tiden av dagen exkluderades.

### **Deltagare**

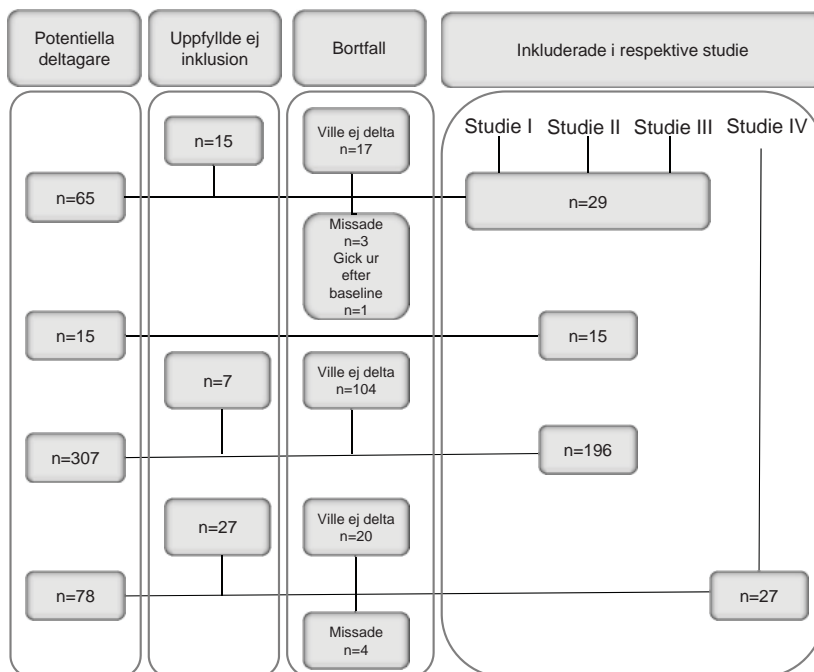
Figur 1 ger en översikt över potentiella deltagare, bortfall och inkluderade deltagare i respektive studie. Som ses i figuren utgick deltagare i de tre olika stegen i valideringen av SPFS från tre olika screeningsfaser. Tabell 3 ger en översikt över demografin av deltagare.

#### *Studie I, III*

Sammanlagt 65 patienter screenades konsekutivt för inklusion under ett år. Femton av de 65 uppfyllde inte inklusionskriterierna. Totalt 17 valde att inte delta och tre missades, vilket innebar att 30 accepterade att delta. Av dessa var det en som valde att hoppa av studien efter baseline datainsamling. Av de återstående 29 så hade 19 livmodercancer och 10 analcancer. Alla deltagare var kvinnor. Medianåldern var 64 år (49-85 år). Alla patienter fick en daglig fraktion på 1.8–2.0 Gy upp till en dos på 46 Gy.

#### *Studie II*

Ovanstående patientgrupp omfattande 29 kvinnor var också de som först utvärderade SPFS i intervjuer för att utvärdera *face validity*, se figur 1. Då många oklarheter avseende förståelse och relevans återstod efter dessa intervjuer genomfördes en översättningsprocess efter vilken frågeformuläret utvärderades i ytterligare intervjuer med tio kvinnor och fem män (medianålder 65 år, 45-76 år). Dessa 15 deltagare genomgick



**Figur 1.** Översikt över potentiella och inkluderade deltagare i samtliga studier.

**Tabell 3.** Demografi över deltagarna i samtliga studier

	I, III	II*	IV
Totalt (n)	29	196	27
Kvinnor	29	133	25
Män	-	63	2
Ålder (år)			
Median	64	65	66
Min-Max	49-85	35-87	51-86
Område för strålbehandling (n)			
Bäckenhålan	29	56	27
Bröst	-	109	-
Huvud/hals	-	22	-
Thorax	-	9	-

\*avseende den del av studien som omfattade en psykometrisk utvärdering

strålbehandling på grund av varierande diagnoser och fick således strålbehandling mot olika delar av kroppen, alla med en kurativ intention. För den psykometriska utvärderingen av SPFS screenades 307 patienter under tre månader. Sju av dessa exkluderades då de inte förstod svenska. Sammanlagt 196 personer mellan 35-87 år (medianålder 65 år) valde att delta vilket innebar en svarsfrekvens på 65%. Totalt 68% av deltagarna var kvinnor och 32% var män. Deltagarna hade varierande cancerdiagnoser och hade genomgått minst 4 veckors kurativ strålbehandling. Tjugofyra stycken som valde att besvara frågeformulären via internet och 172 returnerade frågeformulär via post.

#### *Studie IV*

Totalt 78 patienter screenades under tretton månader. Tjugosju exkluderades i förhållande till inklusions- och exklusionskriterierna. Fyra missades. Sammanlagt 20 personer valde att inte delta och de 27 patienterna som valde att delta erhöll strålbehandling upp till 42 Gy (n=1), 44 Gy (n=1), 46 Gy (n=25). Gruppen deltagare bestod av två män och 25 kvinnor där 17 hade livmodercancer och 10 hade analcancer (medianåldern 66 år, 51-86 år).

#### **Plats för studierna**

Samtliga studier genomfördes inom verksamhet onkologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Sjukhuset är ett lokalt, regionalt och universitetssjukhus som omfattar högspecialiserad vård och behandling inom onkologi. Vid strålbehandlingsenheten vårdas cirka 2 800 patienter årligen. Deltagarna i studierna hade genomgått utredning och fått sin diagnos samt genomgått eventuell operation vid sitt hemortssjukhus inom Västra Götalandsregionen eller vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Patienterna som genomgått utredning och operation vid sitt hemortssjukhus remitterades till verksamhet onkologi för fortsatt onkologisk vård och behandling. För kompletterande undersökningar samt eventuell cytostatikabehandling inför strålbehandlingen, vårdades patienterna primärt på en vårdavdelning för att sedan erhålla strålbehandling på strålbehandlingsenheten.

Studie II genomfördes vid strålbehandlingsenheten vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset samt vid strålbehandlingsenheten vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. Karolinska Universitetssjukhuset fungerar också som ett högspecialiserat sjukhus som bedriver både lokal och regional vård. Den onkologiska kliniken vid sjukhuset är Sveriges största onkologiska klinik och på strålbehandlingsenheten vårdas årligen 6 000 patienter.

För att öka inklusionstakten utvidgades studie IV till att även inkludera patienter med livmodercancer som vårdades på en onkologisk enhet för gynekologisk cancer vid Skånes Universitetssjukhus i Lund, vilket är ett lokalt regionalt sjukhus med upptagningsområde södra Sverige. Patienter vårdades primärt på en vårdavdelning i samband med utredning och eventuell cytostatikabehandling för att sedan erhålla poliklinisk strålbehandling på strålbehandlingsenheten.

## Intervention

Interventionen i studie IV bestod av ett pulver (Oncare®, Coloplus), baserat på kolostrum, som skulle intas morgon och kväll under tiden för strålbehandlingen. Pulvret innehöll kolostrum (40%), risflingor (15%), socker (5%) och bananflingor (40%). Kolostrum är syrastabil vilket innebär att den kan passera magsäcken och ta sig hela vägen ner till tarmen (Hurley & Theil, 2011). Ris- och bananflingor tillsattes för att ytterligare skydda kolostrumet från den sura miljön i magsäcken samt befrämja långsammare tarmpassage. Socker tillsattes för att förhöja smaken. Pulvret rördes ut i vatten innan intag och deltagarna tillredde och åt det i hemmet.

Oncare är fritt från gluten och innehåller 3 gram laktos/50 gram vilket motsvarar laktosmängden i cirka 1 dl gräddglass. Mängden 50 gram Oncare innehåller 190 kilokalorier. Åtta gram, av totalt 16 gram proteiner/50 gram, motsvaras av immunoglobuliner varav 1 gram är IgA. Dosen av IgA i interventionen baserade sig på den dagliga sekretionen av IgA i mag-tarmkanalen (Jonard m.fl., 1984). I den hypotesgrundande studien (Johansson & Ekman, 1999) gavs 3,7 g IgA vilket förhindrade genomsläppligheten i tarmväggen men Playford med kolleger (2001) visade att betydligt lägre doser gav skydd mot den tarmskada som icke-inflammatoriska läkemedel ger upphov till. Frekvensen av diarré och fatigue minskade med en preparation som innehöll 0,74 g IgA/dag (Floren m.fl., 2006; Kaducu m.fl., 2011). Det fanns inga andra studier att basera lämplig dos på. Beslut togs därför att vid studiestart rekommendera en dosering som motsvarar en daglig tillförd mängd på 2 g IgA. Skulle patienten behöva minska dosen under studien var det således troligt att en lägre dos också skulle ge ett skydd.

## Genomförande

Samtliga deltagare som vårdades vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset informerades muntligt och skriftligt av samma forskare (samliga studier). De deltagare i studie IV som vårdades vid Skånes Universitetssjukhus informerades muntligt och skriftligt av sjuksköterskor vid den vårdande avdelningen. I den psykometriska utvärderingen i studie II skedde all information om studien och datainsamling utan personlig kontakt mellan deltagare och forskare.

## Kärnkomponenten, studie I

Kärnkomponenten i studie I består av data insamlad och analyserad enligt Grounded Theory (GT) som först beskrevs av Glaser och Strauss (1967). GT ansågs som lämplig forskningsmetod i förhållande till forskningsfrågan där ambitionen var att kvalitativt utforska processerna i upplevelsen av att genomleva strålbehandling mot bäckenhålan. GT syftar till att studera processer och generera teorier från empirin genom den data som insamlats och fokuserar på innebörden händelser har för människor och vad i dessa händelser som ger innebörd. Målet blir att generera sannolikhetsbaserade teorier om människors handlande. Inom GT bygger forskaren upp teorier istället för att bekräfta teorier. GT syftar till att komma fram till en kärnkategori (jmf eng. *core category*) som skall förklara det studerade. Teorierna skall vara skapade i det sammanhang som de senare skall användas i (Glaser & Strauss, 1967). För att kunna

tolka och förstå de processer som skapar innebörd behöver forskaren interagera med personerna ifråga och försöka se saker från deras synvinkel (Blumer, 1969). Sedan den ursprungliga beskrivningen av metoden, har olika inriktningar av metoden introducerats och använts. I denna studie appliceras GT utifrån en konstruktivistisk ansats som har ett innebördsorienterat fokus (Charmaz, 2006). Människan påverkas av den sociala världen och den upplevda innebörden måste delas med andra och konstant modifieras genom interaktionen med andra (Charmaz, 2006). Enligt konstruktivismen anses att forskaren inte kan stå vid sidan av det studerade utan forskaren konstruerar en tolkning av den studerade världen, inte en exakt sanning (Charmaz, 2006). Inom den konstruktivistiska inriktningen skall forskaren förhålla sig distanserad till litteraturen men ha en generell ide om problemet, förförståelsen skall inte få grumla teorin (Charmaz, 2006).

### ***Datainsamling***

För att utforska upplevelsen av att genomleva strålbehandling, upplevda symtom och specifika egenvårdaktiviteter genomfördes öppna intervjuer med deltagarna. Intervjun utgick från två frågor: ”Hur är det att genomgå denna behandling?” samt ”Vilka var dina tankar och känslor då du skulle starta din behandling?” Dessa frågor följde samtliga intervjuer samtidigt som frågor lades till avseende förhållningssätt och initierade egenvårdaktiviteter för att lindra besvärande symtom. Samtidig datainsamling och dataanalys skapade en växande förståelse för deltagarnas förhållningssätt. Intervjuer genomfördes tills dess att en mättnad uppfattades gällande de kategorier och den teori som skapats under dataanalysen. Intervjuerna varade mellan 20 till 60 minuter med en mediantid på 35 minuter. Alla utom en spelades in och genomfördes av en och samma forskare. Strävan i designen var att genomföra retrospektiva intervjuer och valet av olika tidpunkter styrdes av att deltagarnas preferens. En intervju genomfördes en vecka efter start av behandling, 11 intervjuer genomfördes då den externa strålbehandlingen var slut, två intervjuer genomfördes två veckor efter avslutad extern strålbehandling och en intervju en månad efter avslutad extern strålbehandling. Alla intervjuer genomfördes i enskilt rum på sjukhuset.

### ***Dataanalys***

Data från de öppna intervjuerna samt fältanteckningar insamlade i samband med de strukturerade intervjuerna utgjorde underlaget för dataanalys enligt GT. Dataanalys enligt GT börjar med beskrivning av data som sedan kategoriseras innan det sker en övergång till teoribildning. Texterna från varje intervju, som var ordagrant nedskrivna, lästes i sin helhet. Initiala konkreta koder togs fram ur texten i en mer detaljerad läsning. Under fortsatt datainsamling inleddes en analys från textnära koder till mer abstrakta koder och kategorier (Charmaz, 2006). Nyanser av och förutsättningar för konstruerade kategorier eftersöktes i fortlöpande datainsamling genom att lyfta vad som kommit fram i tidigare intervjuer samt intervjua patienter med olika åldrar och varierande grad av besvär på grund av upplevda symtom. Analysen innefattades av en kontinuerlig, inte linjär, process mellan texter, koder på olika abstraktionsnivåer och kategorier. En kärnkategori konstruerades bestående av samtliga kategorier som avspeglade processen av att genomleva strålbehandling mot bäckenhålan med fokus på upplevda symtom och initierade egenvårdaktiviteter.

## Genomförande av studie I-IV

### **Datainsamling**

All datainsamling i studierna I, III och IV skedde på sjukhus i samband med deltagarnas dagliga strålbehandling. De patienter som följdes prospektivt besvarade frågeformulär vid start av extern strålbehandling, efter cirka tre veckors behandling (vid 30 Gy) samt efter fem veckors behandling (vid 46 Gy). Patienter med analcancer som genomgick strålbehandling upp till 66 Gy besvarade även frågeformulären när strålbehandlingen var avslutad. För datainsamling i studie I, III genomfördes strukturerade intervjuer med frågeformulären som intervjuguide. Varje fråga och svar lästes för patienten. Patienten hade ett frågeformulär framför sig och besvarade frågan. I interventionsstudien (studie IV) besvarade patienterna frågeformulären själva i hemmet.

Innan den psykometriska utvärderingen av SPFS genomfördes strukturerade intervjuer för att utvärdera förståelse och innehåll (studie II). De strukturerade intervjuerna med två olika patientgrupper utfördes före och efter en översättningsprocess där 22 strukturerade påståenden (inte de öppna frågorna) översattes från engelska till svenska av två specialutbildade onkologisjuksköterskor, kliniskt aktiva och väl insatta i symtomet fatigue. Översättningen tillbaka från svenska till engelska utfördes av en forskare, med engelska som modersmål (Wild m.fl., 2005). För den psykometriska utvärderingen skickades frågeformulär ut till varje patient då patienten genomgått 4-5 veckor av strålbehandling. Deltagarna kunde välja mellan att besvara frågeformulären genom att skicka in sina besvarade formulär i bifogat svarskuvert eller genom att besvara frågeformulären via internet. En påminnelse skickades ut till de deltagare som inte besvarade första utskicket inom tio dagar.

### **Frågeformulär**

Deltagare i alla studier fick rapportera grad av fatigue (intensitet, besvär) och olika dimensioner av fatigue. Diarré, illamående och buksmärter rapporterades i förhållande till frekvens och intensitet i studie I, III och IV. Anledningen till valda frågeformulär var att de var validerade, väl använda och mätte förekomst och intensitet. För att studera besvärande symptom, fysisk träning/aktivitet samt specifika egenvårdsaktiviteter formulerades öppna frågor, se separata avsnitt.

#### *The Multidimensional Fatigue Inventory-20, studie I-IV*

The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) användes i samtliga studier för att mäta upplevelsen av fatigue. MFI-20 togs fram genom en granskning av befintlig litteratur och intervjuer med patienter (Smets m.fl., 1995). MFI-20 mäter fem dimensioner av fatigue med fyra påstående vardera: *allmän fatigue*, *fysisk fatigue*, *reducerad aktivitet*, *reducerad motivation* och *mental fatigue* (Tabell 4). Tidsperspektivet berör de senaste dagarna och påståenden graderas utifrån en så kallad likertskala från ja, det stämmer till nej, det stämmer inte. Varje subskala kan ge mellan 4 och 20 poäng där högre värde indikerar högre grad av fatigue. När MFI-20 utvecklades visades Cronbach's alpha värde mellan 0.77-0.84 (Smets m.fl., 1995). De fem dimensionerna i frågeformuläret stärktes i en konfirmatorisk faktoranalys (Smets, Garsen, Cull & De

**Tabell 4.** Subskalor och påstående i The Multidimensional Fatigue Inventory-20

Subskala	Påstående
Allmän fatigue	Jag känner mig i form Jag känner mig trött Jag är utvilad Jag blir lätt trött
Fysisk fatigue	Kroppsligt känner jag mig i stånd att göra väldigt lite Kroppsligt orkar jag mycket Kroppsligt känner jag mig i dålig form Kroppsligt känner jag mig i utmärkt form
Reducerad aktivitet	Jag känner mig mycket aktiv Jag tycker att jag hinner med mycket på en dag Jag får väldigt lite gjort under en dag Jag får inte mycket gjort
Reducerad motivation	Jag har lust att göra massa trevliga saker Jag fasar för att behöva göra något Jag har massor av planer Jag har ingen lust att göra något
Mental fatigue	När jag gör något kan jag koncentrera mig på det Jag har lätt för att koncentrera mig Jag använder mycket kraft för att koncentrera mig på saker Mina tankar far lätt iväg

Haes, 1996). MFI-20 är validerat i svenska förhållanden för olika grupper av patienter med cancersjukdom utan eller under behandling samt friska frivilliga där instrumentet visade bra reliabilitet och validitet (Furst & Åhsberg, 2001; Hagelin m.fl., 2007). Hagelin m.fl. (2007) visade Cronbach's alpha värde på >0.70 inom de olika subskalorna.

*European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire, studie I, III och IV*

European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) är ett formulär med 30 frågor avsett att mäta hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med cancersjukdom (Aaronson m.fl., 1993). Det inkluderar symtomskalor för fatigue (fysisk fatigue (Knobel m.fl., 2003)), illamående/kräkning, diarré, smärta, dålig aptit, sömnsvårigheter, andfäddhet och förstoppning. Vidare innehåller EORTC QLQ-C30 frågor avseende fysisk, roll, kognitiv, känslomässig och social funktion samt eventuella ekonomiska svårigheter. Svartalternativen för symtom- och funktionsskalorna innefattar en gradering från inte alls, lite, en hel del till mycket, med ett tidsspänn på en vecka tillbaka i tiden. Globalt hälsostatus/hälsorelaterad livskvalitet formar en subskala som är formulerad i två frågor med en sjugradig svarsskala från mycket dålig till utmärkt. Graderingarna från respektive subskala kan omvandlas till en skala från 0-100 där högre värde indikerar ökad svårighetsgrad av symtom. Vid globalt hälsostatus och funktion indikerar högre värde bättre hälsorelaterad livskvalitet och bättre funktion. Enligt Osoba m.fl. (1998) kan kliniskt meningsfulla förändringar av hälsorelaterad livskvalitet anges utifrån 0-100 skalan där 5-10 poängs förändring motsvarar liten förändring av hälsorelaterad livskvalitet, en förändring mellan 10-20 poäng en måttlig förändring och en förändring på över 20 poäng kan anses motsvara en stor förändring av hälsorelaterad livskvalitet.



### *The Revised Piper Fatigue Scale*

Studie II avsåg att validera den svensköversatta och kulturellt anpassade versionen (Östlund m.fl., 2007) av The Revised Piper Fatigue Scale (RPFS) (Piper m.fl., 1998). RPFS har en teoretisk förankring i *The Integrated Fatigue Model* (IFM) vars definition av fatigue grundar sig i att det finns en skillnad i upplevelsen av fatigue mellan patienter och friska personer. Modellen utvecklades utifrån nedanstående definition (Piper, 1993):

*“a subjective feeling of tiredness that is influenced by circadian rhythm; it can vary in unpleasantness, duration and intensity. When acute, fatigue serves a protective function when it is excessive or chronic its function is unknown”*  
(s. 220)

Utifrån IFM-modellen med dess definition av fatigue, tillgänglig litteratur samt egen klinisk erfarenhet utformade en forskargrupp frågor och designade två instrument för att mäta den subjektiva upplevelsen av fatigue. Dessa första frågeformulär fick kritik för att vara för långa, oklara och identiska. År 1998 bestämde forskarna sig för att endast vidareutveckla det instrument som skulle användas under tiden för onkologisk behandling. Subskalorna och antalet frågor i frågeformuläret reducerades med hjälp av experter som bedömde relevansen av subskalorna och det reviderade frågeformuläret fick heta *The Revised Piper Fatigue Scale* (RPFS). Den psykometriska testningen innefattade en explorativ faktoranalys baserad på 382 svar från patienter med bröstcancer som avslutat kurativ behandling (Piper m.fl., 1998). Forskarna fann en lösning med fem faktorer. Den ena faktorn hade bara två frågor som gällde egenvård vilka inte ansågs relevanta av forskargruppen. Dessa frågor uteslöts liksom åtta andra frågor som inte gav upphov till någon faktor. Den återstående lösningen med fyra faktorer formades utifrån 4 kriterier; korrelationer inom subskalorna mellan 0.30-0.70, minst fem frågor under varje subskala, Cronbach's alfa värde >0.90 för respektive subskala och hela skalan samt inga könsspecifika frågor. Åtta frågor uppfyllde inte dessa kriterier utan uteslöts. Det återstod 22 frågor med fyra subskalor som bestod av frågor som hade faktorladdningar på 0.54-0.95. Cronbach's alfa för subskalorna låg på >0.92, för hela instrumentet 0.97.

De fyra subskalorna inkluderar påverkan på *beteende/svårighetsgrad, känslomässig innebörd, sensorisk påverkan, påverkan på kognition och humör* (Tabell 5). Svarsalternativ anges utifrån en skala 0-10. För att sammanställa resultat skall poängen från varje fråga under varje subskala läggas samman och delas med antalet frågor i subskalan. Medelvärde av totalpoängen på hela instrumentet kan även räknas samman. Frågeformuläret består också av fem öppna frågor. Här får patienten besvara hur länge han eller hon känt sig trött, vad som bidrar till tröttheten och vad hon/han gör för att minska trötthet. I en ytterligare fråga kan patienten beskriva upplevd trötthet samt beskriva om det just nu förekommer några andra symtom. Dessa frågor skall analyseras och redovisas utanför det värde som kan räknas fram för varje subskala eller för hela frågeformuläret.

Översättningen och den kulturella anpassningen av RPFS (Östlund m.fl. 2007) inkluderade översättning efter vilken tio patienter med cancersjukdom intervjuades för att utvärdera innehållsvaliditet. Därefter gjordes en revidering av ett multidisciplinärt



**Tabell 5.** Subskalor och påstående i The Revised Piper Fatigue Scale, svensk version\*

Subskala	Fråga/Påstående	
Beteende/svårighetsgrad	Hur mycket störs:	Hur besvärad är du av tröttheten? ... din förmåga till daglig sysselsättning av tröttheten? ... ditt sociala umgänge av tröttheten? ... din sexuella aktivitet av tröttheten?
	På det hela taget, hur mycket stör...	... tröttheten dina möjligheter att delta i aktiviteter du tycker om? Hur skulle du beskriva svårighetsgraden av den trötthet du känner?
Känslomässig innebörd	I vilken utsträckning skulle du beskriva den trötthet du känner som	Behaglig/Obehaglig Hanterbar/Ohanterbar Skyddande/Nedbrytande Positiv/Negativ Normal/Onormal
Sensorisk påverkan	I vilken utsträckning känner du dig	Stark/Svag Pigg/Sömnig Vital/Håglös Utvilad/Trött Energisk/Kraftlös
Kognition/humör	I vilken utsträckning känner du dig	Tålmodig/Otålig Avslappnad/Spänd Upprymd/Nedstämd
	I vilken utsträckning känner du att	Du kan koncentrera dig/Inte kan koncentrera dig Du kan minnas/Inte kan minnas Du kan tänka klart/Inte kan tänka klart

\*Översättning och kulturell anpassning av Östlund m.fl. 2007.

team. Anpassningen ledde till att socialt umgänge valdes istället för vänner (friends) och daglig sysselsättning valdes istället för arbete (work). Vid sista revideringen ändrades fyra av frågorna/påståenden. Trots problem vid intervjuerna av påståendet *skyddande/nedbrytande* behölls frågan som den först var formulerad.

### *Common Criteria Toxicity for Adverse events 3.0*

För att undersöka svårighetsgrad av de gastrointestinala symtom som uppkommer vid strålbehandling användes även Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0 (CTCAE) avseende diarré, illamående och smärta. Graderingen enligt CTCAE för diarré innefattar: grad 1= mindre än 4 diarréer/dag, grad 2= 4-6 diarréer/dag och grad 3 mer än 7 diarréer/dag. Illamående graderas; grad 1= aptitlöshet, grad 2= intaget av mat minskat utan betydande påverkan på vikten, grad 3= otillräckligt matintag. Grad 4 vad gäller både diarré och illamående innebär livshotande konsekvenser. Smärta graderas; 1= mild smärta som inte påverkar funktion, grad 2= måttlig smärta, grad 3= svår smärta som påverkar funktion och förmåga att ta hand om sig själv och grad 4 refererar till en handikappande smärta.

### *Besvärande symtom*

I en öppen fråga i studie I och studie IV ombads patienterna ange eventuellt andra förekommande symtom som inte efterfrågades i frågeformulären; ”Har du något annat symtom eller problem som jag inte frågat dig om?” Då det visade sig i studie I att stor andel av patienterna rapporterade trängningar och läckage av avföring samt urinträngningar fick deltagarna i studie IV dessa frågor i tillägg. Deltagarna ombads även ange vilket/vilka symtom som orsakade mest besvär samt varför dessa symtom var de mest besvärande. Två frågor från SPFS rörde svårighetsgrad och besvärsgrad av upplevd trötthet graderat på en skala från 0-10, från mycket lätt till mycket svår (studie I, III och IV). Svaren grupperades utifrån; 1-3 mild, 4-6 måttlig och 7-10 svår besvärsgrad (Berger m.fl., 2012).

### *Specifika egenvårdsaktiviteter*

Från RPFS användes frågan om vad patienten gjorde för att minska sin trötthet (studie I, II och IV). I studie I och IV ombads även deltagarna att beskriva eventuella egenvårdsaktiviteter för att lindra diarré genom frågan ”På det hela taget, hur gör du för att bäst minska din diarré?” Denna fråga formulerades såsom frågan om egenvårdsaktiviteter avseende fatigue i SPFS. Då fysisk aktivitet är en aktuell vårdåtgärd för att lindra fatigue fick deltagarna i studie I och IV uppge i strukturerade frågor vilken, hur ofta och med vilken intensitet fysisk träning alternativt fysisk aktivitet de ägnade sig åt (WHO, 2010). Deltagarna i studie I fick även besvara frågor om vilka och hur mycket medicinering de använde för mage och tarm samt om de tog några andra tillskott.

### **Följsamhet och genomförbarhet i studie IV**

Samtliga patienter förde daglig dokumentation över tagna doser av interventionen. Denna dokumentation gjordes i en dagbok som även innehöll information om lagring, dosering och tillredning av pulvret samt utrymme för kommentarer och/eller funderingar kring interventionen. För att utvärdera följsamhet, upplevelse, svårigheter och eventuella uppkomna biverkningar av interventionen genomfördes en säkerhetskontroll efter 12 inkluderade patienter. Samtliga patienter följdes noggrant avseende ovanstående faktorer. För att ytterligare undersöka genomförbarhet och följsamhet till interventionen intervjuades patienterna vid interventionens slut i en semistrukturerad intervju utifrån en intervjuguide (Polit & Beck, 2012). Intervjuguiden innehöll frågor gällande svårigheter och möjligheter med interventionen gällande beredning och dagligt intag samt vad som hjälpt deltagarna att fullfölja eller inte fullfölja behandlingen.

### **Biokemiska markörer**

#### *Blodprover, studie III och IV*

Nivåer av hemoglobin analyserades för att påvisa eventuell anemi. C-Reaktiv Protein (CRP), albumin, haptoglobin, orosomukoid och  $\alpha_1$ -antitrypsin användes som markörer för att påvisa inflammation. Citrullin analyserades som ett tecken på den skada som uppstår i tunntarmens slemhinna beroende på strålbehandling. Citrullin produceras från aminosyran glutamin i enterocyterna som finns i tunntarmens slemhinna varför glutamin också analyserades.

### **Kategorisering av öppna frågor**

Kvalitativa svar från öppna frågor gällande besvärande symtom, bidragande orsaker till fatigue och egenvårdaktiviteter för fatigue och diarré sorterades i kategorier beroende på vad de uttryckte. Frekvenser beräknades av antalet patienter som angivit en viss kategori. Denna kategorisering och beräkning gjordes även av svaren i den semi-strukturerade intervjun i studie IV gällande följsamhet och genomförbarhet.

### **Statistiska analyser**

Samtliga variabler i alla studier beskrevs deskriptivt (medelvärde, median, standardavvikelse, kvartilavstånd). Analyser för jämförelse över tid genomfördes med hjälp av både icke-parametriska och parametriska statistiska metoder. Icke-parametriska statistiska metoder användes i analyser av symtom och variabler för hälsorelaterad livskvalitet på grund av snedfördelad data och små patientgrupper. För att testa förändringar över tid i förekomst och intensitet användes Friedmans test följt av parvisa jämförelser mellan de olika mätpunkterna med Wilcoxon signed rank test. Förändring över tid i biokemiska markörer analyserades parametriskt med upprepade mätningar av envägs-ANOVA följt av parat t-test utifrån antagandet om att data var normaldistriberad (studie III, IV). För att utvärdera biokemiska markörer i interventionsstudien användes upprepade mätningar med envägs-ANOVA inklusive Bonferroni-justering i syfte att förhindra masssignifikans och typ1-fel (studie IV).

Alla tester var tvåsidiga med 5% signifikansnivå. Kvantitativa analyser i samtliga studier utfördes i SPSS version 17 och 19 (SPSS, Inc., Chicago, Ill, USA).

I studie II där de psykometriska egenskaperna i SPFS utvärderades användes initialt deskriptiv statistik för att undersöka fördelningen av svarsalternativen. De psykometriska analyserna innefattades av metoder för att undersöka reliabilitet, struktur, begreppsvaliditet samt extern validitet. Uträkningar av totalvärde och subskalvärde följde givna anvisningar från RPFS (Piper, m.fl., 1998). Respondenter som angett att de inte var trötta (n=30) inkluderades inte i de psykometriska analyserna. Svar från de öppna frågorna (fråga 1b samt 24-27) inkluderades inte i den psykometriska analysen på grund av deras kvalitativa karaktär. Ett missat svarsalternativ ersattes med medelvärdet för aktuell subskala om endast en fråga utelämnats, annars betraktades respondenten som ”missing” för aktuell subskala.

Intern konsistens som ett test för reliabilitet, ett sammanfattande mått på hur väl de ingående variablerna korrelerar med varandra, undersöktes med Cronbach's alfa. En koefficient  $>0.70$  ansågs som tillfredställande för en god intern reliabilitet (Nunnally & Bernstein, 1994). En explorativ faktoranalys, Principal Axis Factoring Analys med direkt oblimin rotation, kom att vara basen för att undersöka begreppsvaliditeten i SPFS. Denna metod valdes då det underlättade jämförelser med tidigare faktoranalytiska resultat då samma metod hade använts av utvecklaren vid valideringen av RPFS (Piper m.fl., 1998) samt använts i tidigare valideringsstudier av RPFS i andra länder (Giacalone m.fl., 2010; Gledhill, Rodary, Mahe & Laizet, 2002; Mota, Pimenta &

Piper, 2009). En direkt oblimin rotation lämpar sig för data med hög korrelation inom varje subskala. För att bedöma förutsättningar för att göra en faktoranalys utfördes ett Kaiser-Meyer-Olkin test ( $>0.6$ ) samt Bartlett's test of sphericity ( $p < .05$ ). Extraktionen av antalet faktorer bestämdes av ett egenvärde på  $>1$  (Kaisers kriteriet) och Cattels scree test. Konvergent-diskriminativ validitet av SPFS undersöktes med hjälp av multi-trait analys (Hays, Hayashi, Carson & Ware, 1988). Konvergent validitet testades genom att undersöka korrelationer mellan påståenden inom en subskala efter justering för överlappning. Korrelationskoefficient på över 0.40 ansågs tillfredställande. Diskriminativ validitet ansågs uppfyllt om varje påstående korrelerade högre med egen subskala än till andra subskalor.

Samtidig validitet analyserades genom att korrelera subskalor och totalvärde i SPFS med subskalorna i MFI-20 genom Pearson korrelationstest. För att utvärdera SPFS:s möjlighet att diskriminera mellan grupper undersöktes skillnader i medelvärde mellan grupper av patienter som utifrån hypoteser ansågs uppleva olika intensitet av fatigue (Cronbach & Meehl, 1955). Dessa hypoteser baserade sig på fynd som tidigare har rapporterats i litteraturen. Således, de patienter som genomgick strålbehandling mot bröstet förväntades rapportera lägst intensitet av fatigue i motsats till andra patientgrupper i studien (Smets m.fl., 1996; Smets, Visser, Willems-Groot m.fl., 1998) och de som genomgått eller genomgick cytostatikabehandling samtidigt som strålbehandling skulle rapportera högre grad av fatigue (Piper & Cella, 2010). Statistiska skillnader mellan grupperna testades med Mann-Whitney U test. En signifikansnivå på 5% applicerades.

Subskalan allmän fatigue (MFI-20) valdes som den korrelerande variabeln med plasma citrullin då påståendena i denna subskala är allmänna samt användes av Ahlberg m.fl. (2005a) vid korrelation med andra symtom. Styrkan i sambanden värderades enligt Cohen's kriteriet för värdering av effektstorlekar (Cohen, 1988) där effektstorlek mellan 0-0.5 anses som liten, 0.5-0.8 som måttlig och  $>0.8$  anses som en stor effektstorlek. Sambandet mellan allmän fatigue och citrullin i plasma analyserades vid baseline och efter 3 och 5 veckors behandling med icke-parametriska Spearman's rangkorrelation. Partiell korrelation utfördes mellan allmän fatigue och citrullin i plasma för att kontrollera för andra potentiella variabler som kunde påverka fatigue inkluderande sömnsvårigheter, smärta och känslomässig funktion (EORTC QLQ-C30). Eventuellt samband mellan fatigue och diarré undersöktes med Spearman's rangkorrelation (studie III).

För att utvärdera förändringar i symtom och biokemiska markörer inom grupper under tiden för interventionen gjordes analyser på variabler från samtliga i gruppen som deltagit i interventionen oavsett om de fullföljde ordinerad doseringen eller inte. Subgruppsanalyser gjordes också där den totala gruppen delades i två grupper beroende på om patienten hade fullföljt behandlingen eller inte. De som fullföljde ordinerad dosering under 70% av tiden ansågs ha fullföljt interventionen (studie IV). Effekten av interventionen på upplevelsen av fatigue utvärderades med subskalan AF i MFI-20. En tvåpoängsförändring i upplevelsen av allmän fatigue användes i interventionsstudien för att spegla minsta kliniska betydelsefulla förändringen mellan baseline och avslutad behandling (Purcell, Fleming, Bennett, Burmeister & Haines, 2010) (studie IV).

## FORSKNINGSETISKA STÄLLNINGSTAGANDE

I Helsingforsdeklarationen (2008) finns det fastställt etiska bestämmelser gällande forskning som avser människor. Dessa innefattas av att alla studiedeltagare skall skyddas från skada, både fysisk och känslomässig, har rätt till autonomi och har rätt till informerat samtycke. Dessa bestämmelser ligger till grund för design och genomförande av samtliga studier i denna avhandling. Regionala Etikprövningsnämnden i Göteborg har godkänt genomförandet av samtliga studier (dnr 009-08, dnr 603-09 samt dnr 618-10). Efter förfrågan gjorde Läkemedelsverket en bedömning att interventionsstudien inte omfattades av definitionen av en klinisk läkemedelsprövning. Ansökningar (datainspektion, etikprövningsnämnd och läkemedelsverket) och datainsamling skedde i samarbete med Klinisk Prövningsenhet vid verksamhet onkologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset för att säkerställa att studierna genomfördes enligt Good Clinical Practice. All data i studierna har behandlats konfidentiellt och anmälan om uppförande av personregister gällande studiernas deltagare har gjorts i enlighet med personuppgiftslagen. Deltagarnas medverkan i studierna I, III och IV har journalförts.

Samtliga deltagare har gett skriftligt informerat samtycke om att delta i respektive studie. De som besvarade frågeformulär via internet i studie II fick godkänna ett informerat samtycke elektroniskt innan de kom vidare till att besvara frågeformulären. Initialt screenades potentiella deltagare för studie I i samverkan med vårdenhetscheferna på två vårdavdelningar. Namn och personnummer gavs ut till forskaren för att möjliggöra kontakt med potentiella deltagare. Dock ändrades proceduren för screening inför studie II varefter forskaren fick direkt tillgång till ankomna remisser till strålbehandlingsavdelningen/arna. Information som då togs fram var namn, personnummer, diagnos, lokalisering av strålbehandling, samt att patienten skulle erhålla kurativt syftande behandling.

Förfrågan om deltagande i en studie kan upplevas som intrång i patientens privata sfär. Frågan om deltagande skedde för de första nio deltagarna i samband med att deltagarna vårdades på vårdavdelning innan start av strålbehandling. Dessa tillfällen upplevdes av forskaren som stressande för de potentiella deltagarna med undersökningar, läkarsamtal och ovisshet om framtida behandling vilket gjorde att proceduren för tillfrågande ändrades. För de resterande deltagare skickades skriftlig information om studien ut via post tillsammans med ett foljebrev med information och kontaktuppgifter till forskaren samt meddelande om att de skulle bli uppringda under de närmsta dagarna. Beroende på var deltagarna bodde samt deras preferenser om mötestid träffades deltagaren och forskaren antingen i patientens hem eller på sjukhuset för ytterligare information, informerat samtycke samt eventuell första datainsamling. Forskarens ambition var att ge patienterna utrymme för att säga nej till deltagande i studierna, vilket till viss del också tros avspeglats i det stora antalet patienter som sa nej till deltagande.

Den information som skickades ut vid tillfrågande om deltagande i studie II var adresserat från huvudcentrat vilket skapade oklarheter för vissa tillfrågade som vårdades på annan ort. Av 300 tillfrågade så var det åtta stycken från det andra centrat som aktivt

meddelade att de inte ville vara med i studien och ville att deras uppgifter skulle tas bort ur eventuella register. En av dessa åtta var upprörd och upplevde att vårdare som vårdade henne inte var informerade om studien och hon upplevde att hennes integritet var kränkt då uppgifter ”läckt” från hennes vårdare till annat centra. Svarsfrekvensen i studien var acceptabel, 65%, men det kan inte utelutas att andra kan ha blivit kränkta av förfrågan.

Tankar kan väckas angående patientens sjukdom och situation i samband med deltagande i en studie. Att få berätta om sin situation och upplevelse i samband med cancersjukdom kan dock också leda till minskad oro. Vårdarna på avdelningarna där deltagarna vårdats under strålbehandlingen har informerats om studierna. Detta bland annat för att de skulle förstå vikten av att avsätta tid för samtal gällande frågor och funderingar som kunde väckas på grund av deltagande. Denna möjlighet för samtal har inte utnyttjats av någon patient i någon av studierna enligt uppgift. Många deltagare uttryckte en trygghet i att träffa forskaren upprepade gånger under tiden för strålbehandlingen. Dock har forskaren varit medveten om den maktstruktur som kan existera i en intervjusituation (Kvale, 2006) med en forskare som ställer frågor i en miljö som inte är deltagarens. Utifrån detta har forskaren varit vaksam och ödmjuk i intervjusituationerna för att för att motverka upplevelsen av att vara i underläge som deltagare.

I genomförandet av interventionsstudien fokuserades på genomförbarhet och följsamhet till interventionen. Det kunde upplevas som pressande att behöva äta Oncare under fem veckors tid. Det framgick i studiens anvisningar att det var en rekommenderad mängd och att dosen kunde modifieras om man upplevde dosen för krävande. Deltagarna uppmanades att lämna idéer och funderingar kring interventionen. Deltagarna erhöll även sedvanlig vård avseende lindring av upplevda symtom. Det fanns inga negativa biverkningar att vänta av interventionen. Ett deltagande i studien kunde innebära ytterligare behandling av diarré och fatigue vilket kunde påverka deltagarna positivt. Vid riskgenomgången efter 12 inkluderade deltagare jämfördes graden av symtom hos deltagarna i studien för att utesluta att interventionen orsakade mer trötthet och/eller diarré genom interventionen även om detta aldrig bedömdes vara en risk. Den primära effektvariabeln låg efter fem veckors strålbehandling (46 Gy). De deltagare som skulle genomgå ytterligare två veckors behandling fick bestämma själv om de ville fortsätta med Oncare vilket tre av deltagare gjorde. Att de andra fem inte ville fortsätta tolkades som att deltagarna upplevde att det fanns utrymme i studien för att avbryta och säga nej till fortsatt deltagande.

Interventionen tillhandahölls kostnadsfritt och utan förbehåll av Coloplus AB, Malmö Sverige. Innan interventionsstudien genomfördes (2010) skrevs ett avtal mellan Coloplus AB och docent Tor Ekman innefattande att Tor Ekman äger data och resultat från studien. År 2011 blev Tor Ekman oavlönad medlem i styrelsen i Coloplus AB.

Studierna bedömdes kunna generera kunskap som kan medföra ett framtida bättre omhändertagande av aktuella patientgrupper. Nyttan ansågs överväga riskerna för skada i samtliga studier.



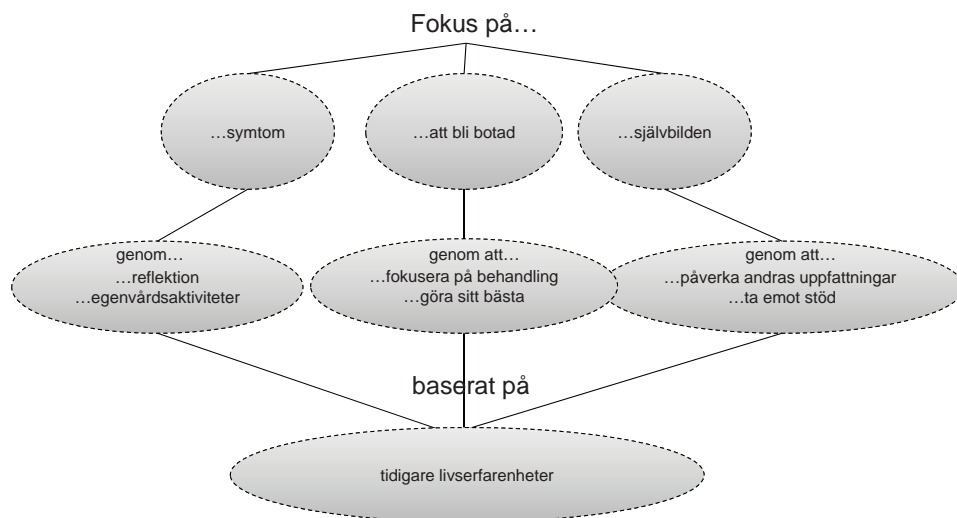
## RESULTAT

Resultatet presenteras i två olika delar i förhållande till delsyftena. Studie I och II redovisas tillsammans utifrån upplevelsen av att genomleva strålbehandling samt kvalitativa och kvantitativa aspekter på upplevelse av symtom, egenvårdsaktiviteter samt den psykometriska utvärderingen av SPFS. Studie III och IV redovisas tillsammans utifrån antagen hypotes om tarmskada med efterföljande systemisk inflammation som orsak till fatigue samt undersökt intervention för att lindra fatigue och gastrointestinala symtom.

### Att bibehålla sitt jag

Analysen i studie I resulterade i en kärnkategori som innefattar en strävan att genomleva behandlingen med ett bibehållet jag, såsom den person man var innan man fick sin cancerdiagnos. Denna kärnkategori skapades utifrån förståelsen om en process bestående av olika förhållningssätt med mål att uppnå denna strävan, se figur 2. Genom att fokusera på upplevda symtom, fokusera på att bli botad och fokusera på sin självbild strävade patienterna efter att bibehålla sitt jag och på det sättet kunde de leva för att överleva. Denna fokusering skapade förutsättningar för överlevnad både kroppsligt och för jaget. Tidigare livserfarenheter påverkade patienternas förhållningssätt. Ur tidigare livserfarenheter fann de styrka och guidning till hur de skulle förhålla sig till andra, hur de skulle ta hand om sin kropp och/eller hur de skulle förhålla sig i krisen de genomlevde. De tidigare erfarenheterna som patienterna relaterade till beskrevs också som negativa och hämmande, till exempel om en närstående drabbats av liknande sjukdom med negativa upplevelser.

Avseende hälsorelaterad livskvalitet (EORTC QLQ C-30) rapporterade patienterna signifikant minskning ( $p < 0.05$ ) av fysisk samt social funktion och globalt hälsostatus



Figur 2. Processen i strävan att bibehålla sitt jag



under tiden för behandling. Utifrån kliniskt signifikanta förändringar enligt Osoba m.fl. (1998) genomgick 15 av 27 patienter behandlingen med en stor negativ förändring av livskvaliteten, fyra rapporterade måttlig negativ förändring och tre genomgick behandlingen med oförändrad livskvalitet. Fem patienter rapporterade en ökning av hälsorelaterad livskvalitet, dock rapporterade samtliga av dessa hälsorelaterad livskvalitet på <50 (skala 0-100) vid början av behandling. Den känslomässiga funktionen ökade under tiden för behandling, dock inte signifikant. Rollfunktionen visade en icke-signifikant minskning över tiden för behandling.

### ***Fokus på symtom***

Patienter uttryckte hur de stor del av tiden, ibland större delen av dagen, var upptagna med att reflektera över och lindra uppkomna symtom. De reflekterade i relation till tidigare livserfarenheter och försökte sätta symtomen i relation till den behandling de genomlevde. De reflekterade över symtomen, vidtog åtgärder, reflekterade igen och vidtog samma eller nya åtgärder. Efter tre veckors strålbehandling mot bäckenhålan samt vid slutet av behandlingen rapporterade 60% respektive 40% av patienterna att de var mest besvärade av diarré, illamående, aptitlöshet och/eller buksmärter. Fatigue rapporterades som det andra mest besvärande symtomet av flera patienter. Totalt 40% av patienterna rapporterade kluster av fatigue och olika gastrointestinala symtom som mest besvärande både efter tre veckors behandling och vid slutet av behandlingen. Dessa symtom innebar sociala begränsningar. Diarré med kort eller ingen förvarning gjorde att patienter sa nej till sociala aktiviteter. Det hindrade fysisk aktivitet och de kände sig tvingade att vara hemma i närheten av en toalett. Flera av patienterna vågade inte ge sig ut för att göra ärenden eller gå på längre promenader. För att lindra upplevelsen av fatigue rapporterade patienter att de tog det lugnt i förebyggande syfte vilket fick sociala konsekvenser.

Patienter gav uttryck för att de kände sig starka i själen men kroppen var svag. Hur patienter kände sig kroppsligt hade betydelse för hur frisk eller sjuk man kände sig. Att inte ha ont, att bara ha ont på ett ställe i kroppen, att känna sig pigg i kropp och själ och inte ha besvärande symtom gjorde att de kunde känna sig starkare. Den påtagliga kroppsliga påverkan av alla symtom ingav en känsla av att kroppen inte skulle hålla för alla påfrestningar som symtomen innebar. Kroppen upplevdes fysiskt gammal och utmattad. Vissa uttryckte att man inte kände igen sig själv längre utan kände sig oföretagsam och beroende av andras hjälp. Smärta gav också en kroppslig påverkan. Efter fem veckors behandling upplevde majoriteten av patienter med analcancer att smärtan från hudreaktionerna i strålområdet var det mest besvärande symtomet. Det gjorde ont, patienter hade problem med att sitta och gå på grund av smärtan och toalettbesök var förknippade med oro och smärta. Under tiden för behandling uppgavs även avföringsträngningar och inkontinens som besvärande symtom tillsammans med urinträngningar.

### ***Fokus på att bli botad***

För att överleva var patienter tvungen att fokusera på behandlingen. Några deltagare uttryckte att vid tiden för cancerbeskedet står man utan egna resurser att bekämpa det som drabbat en. Patienter upplevde sig vara helt i händerna på andra och beroende av att erhålla en botande behandling för att överleva. Att få behandling hade högsta prio-

ritet och andra saker i livet fick tillfälligt stå åt sidan. De äldsta deltagarna uttryckte att de önskade att diskutera behandlingen utförligare i förhållande till sin ålder men övervägde aldrig att inte genomgå behandling. Det var svårt att förutse vad det egentligen skulle innebära att genomgå strålbehandling. Några uttryckte att de var oroliga då behandlingen startade medan andra fokuserade på att de nu skulle bli botade och de försökte medvetet inte lägga energi på att vara oroliga. Låg intensitet av upplevda symtom vid behandlingsstart ökade tillförsikten till att bli botad. En tro på bot, som förstärktes av hoppfulla kommentarer från vårdare, hjälpte patienter att uthärda behandlingstiden.

Att leva dag för dag blev ett sätt att förhålla sig till tiden för behandling och några satte upp mål som de sedan förhöll sig till, exempelvis att ha klarat av en veckas behandling, nått hälften eller att ytterligare en dag hade passerat. Att leva dag för dag gjorde det möjligt att vara följsam till förändringar i behandlingen och vara följsam till förändringar för hur man kände sig. Många uttryckte att de helst ville att tiden bara skulle rinna iväg. Samtidigt fanns det patienter som uppskattade dagar de inte fick behandling för då fick de chans att vila ut. Kroppen läkte och de mådde bättre, vilket ingav hopp om tillfrisknande efter behandling. Patienter såg ett eget personligt ansvar i att behandlingen skulle kunna genomföras enligt planering. Att genomgå behandling innebar ett egenansvar och de uttryckte att de inte bara kunde förvänta sig att allt löste sig av sig själv. Patienterna försökte aktivt vara positiva, följsamma till förändringar i behandlingen och uttryckte en tacksamhet över den behandling och vård de erhöll. Det beskrevs också att de aktivt förhöll sig till sina närstående utifrån deras önskemål så att de närstående skulle må så bra som möjligt. Detta yttrade sig som att patienter exempelvis vilade för att de närstående tyckte det eller behöll information för sig själv för att skydda närstående.

### ***Fokus på självbild***

Genom att fokusera på att bli sedd av andra som den person man ville vara och var innan cancerdiagnosen, strävade patienter efter att behålla sin självbild. Patienter berättade att de ville vara frisk i andras ögon och att de inte ville att andra skulle tycka synd om dem på grund av den situation de nu befann sig i. Det beskrevs som att de aktivt försökte vara sig själva och agera som de brukade. Detta för att andra inte skulle kunna forma en felaktig bild över att de nu agerade annorlunda. Stigmatiseringen om att cancersjukdom är lika med döden gjorde att patienter ibland inte berättade för andra vilken sjukdom de hade drabbats av. Många kände sig obekväma med att använda ordet cancer och det fanns de patienter som valde att aldrig uttrycka ordet. Vissa uttalade att de hade berättat så fort som möjligt för många närstående för att de inte skulle fantisera ihop en bild över situationen. Andra väntade med att berätta för de ville ha så mycket information som möjligt innan de berättade för andra. Vissa tankar och funderingar behöll patienter för sig själva eller skrev ner då tankarna ansågs för skrämmande och morbida att berätta för någon annan. Patienterna uttryckte en rädsla för att anses som konstig som hade dessa funderingar och att det skulle förändra den bild man upplevde att andra hade av en själv.

Det var viktigt att känna stöd i andra för att kunna fokusera på sig själv. Stöd upplevdes från närstående, från medpatienter som också fick behandling eller från vårdare.

Närstående stöttade och hjälpte till genom att vara närvarande, skicka kort och hjälpa till i hemmet. Medpatienter ansågs i vissa fall ha större förståelse för vad man gick igenom och det var tryggt att dela upplevelser från behandlingen, att skratta och få tiden att gå. Vårdare ansågs som stöttande när de var glada och bekräftade deltagarnas upplevelser samt när de småpratade och genom gester förmedlade stöttning. Många uttryckte att de var trygga i händerna på vårdarna som ansågs vara experter på cancer-sjukdom och dess behandling, dock uttalades att vårdarna var upptagna och inte alltid bekräftande vilket upplevdes som en barriär i den korta dagliga kommunikationen.

Att ha genomlevt behandlingen gjorde vissa stolta och gav dem styrka. Vissa uttryckte att de var övertygade om att erfarenheten skulle komma att förändra dem som personer i det att de nu skulle bli mer empatiska, tänka på innehållet i livet och hur de förhöll sig till andra människor. Prövningen av att ha genomgått denna kris och behandling var nu en del av dem. Några uttryckte att de aktivt skulle prata om och ta till sig det de upplevt, medan andra valde att hålla sig mer distanserade till vad de upplevt.

## **Förekomst av besvärande symtom**

### ***Fatigue***

Fatigue ökade signifikant ( $p < 0.001$ ) i samtliga subskalor i MFI-20 utom mental fatigue under tiden för strålbehandling mot bäckenhålan (studie I). Det fanns också en signifikant ökning ( $p < 0.001$ ) i graderad svårighetsgrad utifrån skala 0-10 (md=0 vid baseline till md=7 vid avslut). Vid slutet av strålbehandlingen rapporterade 54% av patienterna svår fatigue ( $\geq 7$ ). Patienterna rapporterade också en signifikant ökning i besvär av fatigue (md=0 vid baseline till md=6 vid avslut) (studie I). Fyrtiosex procent av patienterna rapporterade mycket besvär ( $\geq 7$ ) i relation till upplevd fatigue vid slutet av behandlingen. Detta var en ökning från 18% som rapporterade mycket besvär vid start av behandling (studie I). Fyrtioåtta procent av 163 patienter i valideringsstudien rapporterade svår trötthet ( $\geq 7$ ) (studie II). Två patienter i studie I genomlevde strålbehandling mot bäckenhålan utan att rapportera fatigue. Sammanlagt 30 av 196 deltagare (15%) rapporterade att de inte upplevde någon trötthet (studie II).

### ***Gastrointestinala symtom***

Patienterna i studie I rapporterade en statistisk signifikant ökning ( $p < 0.001$ ) av diarré, illamående och minskad aptit under tiden för behandling mot bäckenhålan (EORTC QLQ-C30) (studie I). Den största ökningen av illamående, dålig aptit och diarré sågs under de tre första veckornas behandling. Frekvensen av diarré mätt med CTCAE visade att 57% rapporterade upp till 4 diarréer/dag, 29% 4-6 diarréer/dag och 7% rapporterade 7 eller fler diarréer/dag efter 3 veckors behandling. Andra behandlingsrelaterade symtom som patienterna rapporterade vid slutet av behandlingen var avförings-trängningar ofta i kombination med inkontinens ( $n=13$ ), klåda vid anus ( $n=2$ ) samt ökade urinträngningar ( $n=12$ ).

Smärta ökade signifikant ( $p < 0.001$ ) under hela behandlingsperioden. De som genomlevde strålbehandling för livmodercancer rapporterade buksmärta i samband med diarré och patienter med analcancer rapporterade framförallt smärta från anus och

hudreaktioner på grund av strålbehandlingen. Svår smärta enligt grad 3 (CTCAE) rapporterades av 28% av patienterna, vid slutet av behandlingen. Hälften av dessa hade livmodercancer och hälften hade analcancer. Grad 3 enligt CTCAE-skalan innebär svår smärta som påverkar funktion och förmåga att ta hand om sig själv.

### **Specifika egenvårdsaktiviteter**

Den vanligaste egenvårdsaktiviteten för att lindra fatigue vara att vila. Totalt 43% av de som rapporterade fatigue i studie II vilade. Den näst mest använda aktiviteten var att promenera (24%) och ökad nattsömn (16%). Övriga aktiviteter som 10% eller färre ägnade sig åt var exempelvis att vistas i naturen, fysisk träning eller gå ner i arbetstid.

Ovanstående aktiviteter att vistas i naturen, promenera och ökad nattsömn rapporterades även av de som deltog i studie I och IV. Dock var vila den vanligaste egenvårdsaktiviteten sammanlagt 82% respektive 71% av dessa patienter vilade. I studie IV rapporterade 20% socialt umgänge som lindrande åtgärd för fatigue vilket ingen i studie I gjorde. Åtta procent i studie IV rapporterade att de tog det lugnt i förebyggande syfte till skillnad från 42% av patienterna i studie I.

För att lindra diarré och buksmärta som uppstod i samband med diarré, testade patienterna i studie I olika kosthållning. Kosthållningen varierade från person till person och från tidpunkt till tidpunkt. Kosthållningen kunde inkludera avhållsamhet till vissa ingredienser såsom kaffe, bröd och grönsaker samt att de åt stoppande kost och prioriterade kokt mat (38%) men även att inte äta någonting alls eller äta mindre portioner (23%). Trots insikten om att mycket diarré och reducerat dryck- och matintaget inte var bra för kroppen blev det en strategi att inte äta eller äta mindre och i vissa fall inte dricka för att undvika diarré. Läkemedel för att förhindra diarré var den strategi som rapporterades främst för att lindra de gastrointestinala symtomen vilket 22 av 25 använde sig av vid slutet av behandlingen (studie I). Dock varierade användandet från en till sex tabletter/dygn. På grund av rädsla för att bli förstoppad togs läkemedel för att lindra diarré och illamående sporadiskt.

### **Svenska Piper Fatigue Skalan**

#### ***Innehållsvaliditet***

Baserat på intervjuerna för innehållsvaliditet gjordes flertalet ändringar i SPFS. Samtliga ändringar visas i tabell 6. Tidsramen för upplevelsen av fatigue ändrades från *idag* till *senaste veckan* då flera av deltagarna uttryckte att upplevelsen varierade över dygnets timmar och över dagarna i veckan, vilket gjorde att *idag* som svarsalternativ inte var relevant. *Kroppsligen* lades till påståendet *stark/svag* för att klargöra att detta påstående syftade till fysisk styrka. Svarsalternativet *inte relevant*, lades till fråga fem, till vilken grad tröttheten stör sexuell aktivitet, då flera deltagare i intervjuerna inte fann denna fråga relevant på grund av att sexuell aktivitet inte var en del av livet eller så ville deltagarna inte uppge information kring sexuell aktivitet. Frågeformulärets tidigare utformning förutsatte att respondenten upplever fatigue med en instruktion om att använda svarsalternativet 0 för alla påstående om man inte upplever fatigue. Deltagarna i intervjuerna uttryckte att de inte förstod relevansen av 0 i förhållande till

**Tabell 6.** Genomförda ändringar för att förbättra förståelse och utformning av SPFS

Första intervjutillfälle		
<u>RPFS</u>	<u>SPFS</u>	<u>Anledning</u>
Sexuell aktivitet	<i>Inte relevant</i> lades till som svarsalternativ	Relevans
Stark/svag	Fysiskt stark/svag	Förståelse
Översättning och kulturell anpassning		
<i>1. Efter översättningen</i>		
<u>RPFS</u>	<u>SPFS</u>	<u>Anledning</u>
Skyddande- nedbrytande	Uppbyggande- Nedbrytande	Relevans
Normal/onormal	Vanlig/Ovanlig	Förståelse
Upprymd/Nedstämd	Glad/Nedstämd	Relevans
<i>2. Efter kognitiva intervjuer</i>		
<u>RPFS</u>	<u>SPFS</u>	<u>Anledning</u>
	Instruktioner till de som inte är trötta	Effektivitet
Skala 0-10	Skala 1-10	Effektivitet
För närvarande	Senaste veckan	Relevans

RPFS: The Revised Piper Fatigue Scale. SPFS: Svenska Piper Fatigue skalan

påståenden formulerade som motsatspar. Detta föranledde att samtliga svarsalternativ i SPFS ändrades till att omfatta 1-10 istället för 0-10 tillsammans med ett tillägg av en inledande fråga ”Hur skulle du beskriva din trötthet?”, svarsalternativ 1-10 (ingen trötthet till extremt trött). Vid svar ”ingen trötthet” på denna fråga kunde övriga frågor avstås från att besvaras.

Flera av påståenden i subskalan känslomässig innebörd ansågs inte relevanta och skapade oförståelse. Flera deltagare uttryckte att påståendet *positiv/negativ* i förhållande till trötthet inte var relevant då trötthet aldrig ansågs som något positivt. Likaså ansågs inte *skyddande/nedbrytande* som relevant, framförallt inte ordet skyddande. Deltagarna i de kognitiva intervjuerna fann inget alternativ från översättningen som fullgoda alternativ till vad detta påstående avsåg. Inför den psykometriska valideringen valdes motsatsparet *uppbyggande/nedbrytande*. *Normalt/onormalt* skapade oförståelse då deltagare förklarade att känslan var onormal men det var normalt att vara trött i samband med en behandling för cancersjukdom. Detta påstående ändrades efter översättningen till *vanlig/ovanlig* vilket fungerade väl i de kognitiva intervjuerna. *Upprymd/nedstämd* skapade oklarheter då båda polerna ansågs som negativa. Upprymd ansågs av vissa vara en negativ icke eftersträvansvärd upplevelse vilken förknippades med en känsla som kunde upplevas i förhållande till specifika situationer. Efter översättningen ändrades detta motsatspar till *glad/nedstämd* vilket fungerade i de kognitiva intervjuerna.

## **Psykometrisk utvärdering**

### *Intern struktur*

De flesta patienter i den psykometriska utvärderingen besvarade samtliga frågor i SPFS. Totalt 15 lämnade ett påstående obesvarat vilket kunde ersättas med medelvärdet från aktuell subskala. Fem patienter besvarade inte 40-60% av frågorna. Totalvärde kunde inte beräknas för 16 deltagare då de utelämnat för stor del frågorna. Subskalan känslomässig innebörd hade flest obesvarade påståenden då 14 deltagare valde att inte besvara majoriteten av dessa. Totalt 10 av dessa 14 valde att endast besvara *hanterbar/ohanterbar* i den subskalan. Svartalernativet inte relevant i förhållande till sexuell aktivitet användes av 36% av deltagarna.

Cronbach's alfa för totalvärdet av SPFS var 0.98 och mellan 0.93-0.97 för de olika subskalorna. För subskalorna i MFI-20 låg Cronbach's alfa mellan 0.83-0.94. Multi-trait analysen styrkte den interna validiteten av frågeformuläret utifrån fyra dimensioner. Korrelationer mellan frågor inom subskalorna varierade mellan 0.77-0.95. Två påstående, *hanterbar/ohanterbar* samt *avslappnad/spänd* korrelerade högre med en annan subskala än den egna även om denna korrelation inte var signifikant högre. Den explorativa faktoranalysen genererade tre faktorer i motsats till originalets fyra dimensioner (Tabell 7). Dessa tre faktorer förklarade 74% av variansen i upplevelsen av fatigue. En faktor bestod av påståenden inom beteende/svårighetsgrad och känslomässig innebörd samt ett påstående från den sensoriska subskalan (*utvilad/trött*). En faktor inkluderade de kognitiva frågorna och den sista faktorn inkluderade påstående gällande humör samt resterande påstående från sensoriska subskalan. Cronbach's alfa värde för de tre faktorerna låg mellan 0.95-0.97.

### *Extern validitet*

Totalvärdet och samtliga subskalorna i SPFS, utom kognition/humör, hade högst korrelation med allmän fatigue i MFI-20. Subskalan kognition/humör korrelerade med mental fatigue ( $r=0.71$ ) i MFI-20. Den sensoriska subskalan korrelerade högre än någon annan subskala i SPFS med fysisk fatigue, reducerad aktivitet och reducerad motivation. De 30 patienterna som svarade ingen trötthet i SPFS rapporterade medianvärde på 5-5.5 för de olika subskalorna i MFI-20. Frågan "Hur skulle du beskriva din trötthet?" som lades till för att diskriminera ut de som inte upplevde fatigue visade hög korrelation med totalvärdet av SPFS ( $n=150$ ,  $r=0.84$ ).

Avseende diskriminativ validitet var det ingen signifikant skillnad i medianvärde mellan patienter med bröstcancer och övriga diagnosgrupper utifrån SPFS:s subskalar eller totalvärde. Av de 166 patienter som rapporterade fatigue genomgick 34% ( $n=57$ ) cytostatikabehandling före eller i samband med strålbehandlingen. SPFS diskriminerade inte mellan den grupp som genomgått eller genomgick samtidig cytostatikabehandling och de som enbart genomgick strålbehandling. Subskalan fysisk fatigue i MFI-20 diskriminerade mellan grupperna då det fanns signifikanta skillnader ( $p<0.05$ ) i graden av fysisk fatigue (FF: Md=17 vs 15).



**Tabell 7.** Faktorladdningar utifrån Principal Axis Faktoranalys med Oblimin rotation

Fråga	SPFS	Orginal subskalor i RPFS	Faktorer i SPFS (74% av variansen)		
			I 61.1%	II 7.6%	III 5.3%
2	Besvär av tröttheten	Beteende	<b>0.92</b>		
3	Stör dagliga aktiviteter		<b>0.90</b>		
4	Stör sociala aktiviteter		<b>0.85</b>		
5	Stör sexuell aktivitet		<b>0.64</b>		
6	Stör aktiviteter du tycker om		<b>0.96</b>		
7	Beskriva svårighetsgrad		<b>0.99</b>		
8	Behaglig - Obehaglig	Känslomässig innebörd	<b>0.72</b>		
9	Hanterbar - Ohanterbar		<b>0.74</b>		
10	Uppbyggande - Nedbrytande		<b>0.65</b>		
11	Positiv - Negativ		<b>0.55</b>		
12	Vanlig - Ovanlig		<b>0.54</b>		
13	Kroppsligen stark - svag	Sensorisk	0.40		<b>0.42</b>
14	Pigg - Sömnig		0.43		<b>0.51</b>
15	Vital- Håglös		0.37		<b>0.48</b>
16	Utvilad - Trött		<b>0.55</b>		0.45
17	Energisk - Kraftlös		0.38		<b>0.58</b>
18	Tålmodig - Otålig	Kognition/humör			<b>0.64</b>
19	Spänd - Avslappnad				<b>0.74</b>
20	Glad - Nedstämd				<b>0.70</b>
21	Kan koncentrera sig			<b>0.51</b>	0.33
22	Kan komma ihåg			<b>0.90</b>	
23	Kan tänka klart			<b>0.84</b>	

Förkortning av SPFS: Svensk version av The Revised Piper Fatigue Scale

## Fatigue i förhållande till tarmskada och systemisk inflammation

I förhållande till hypotesen om fatigue som en konsekvens av en systemisk inflammation beroende på behandlingsrelaterad skada i tarmslemhinnan, undersöktes om intensitet av fatigue korrelerade med tecken på tarmskada. Fatigue utvärderades utifrån subskalan allmän fatigue (AF) (MFI-20). Tecken på tarmskadan undersöktes utifrån nivåer av aminosyran citrullin och intensitet av diarré. AF ökade signifikant ( $p < 0.001$ ) tillsammans med graden av diarré ( $p < 0.001$ ). Citrullin minskade signifikant ( $p < 0.001$ ) under tiden för behandling. Det fanns en negativ korrelation mellan AF och citrullin ( $r = -0.40$ ;  $p < 0.05$ ) efter tre veckors behandling samt ett signifikant samband mellan AF och diarré genom en positiv korrelation ( $r = 0.75$ ;  $p < 0.001$ ) efter tre veckors behandling. För att ytterligare undersöka sambandet mellan fatigue och citrullin kategoriserades patienterna i grupper utifrån hög eller låg intensitet av fatigue (brytningsgräns 12 i AF) och höga, måttliga eller låga nivåer av citrullin (Crenn m.fl., 2003). Alla med lägst nivåer av citrullin ( $< 20 \mu\text{mol/l}$ ) rapporterade AF intensitet på över 12. Fler patienter med låg intensitet av fatigue hade höga nivåer av citrullin. I förhållande till systemisk inflammation så fanns det en signifikant ökning respektive minskning i alla biokemiska markörer för inflammation hos deltagarna vilket indikerar ett låggradigt inflammationstillstånd (Mölne & Wold, 2007). AF korrelerade med biomarkören haptoglobin efter tre veckors behandling ( $r = 0.40$ ;  $p < 0.05$ ) och vid slutet av behandlingen ( $r = 0.46$ ;  $p < 0.05$ ).



## **Kolostrum för att lindra fatigue och gastrointestinala symtom**

### ***Genomförandet***

Femton deltagare (56%) fullföljde interventionen med Oncare under tiden för strålbehandling mot bäckenhålan. Genomsnittslängden för interventionen var 35 dagar (30-37 dagar). Efter 12 inkluderade patienter togs beslut om att halvera mängden av interventionen till 25 gram, morgon och kväll. Åtta av de 12 deltagarna upplevde att de blev för mätta av den initiala mängden vilket gjorde att de reducerade övrig kost. Två av de 12 initialt inkluderade patienterna hade exkluderats på grund av mycket diarré. Då den initiala mängden innehöll stora mängder IgA jämfört med andra studier kunde mängden halveras för att öka följsamheten och intaget av annan mat utan att riskera att minimera effekten. Dosreduktionen innebar också en minimering av risken att orsaka diarré med interventionen. Efter dosreduktionen beslutades att följa övriga patienter med en extra datainsamling vid 16 Gy gällande diarré. Dosreduktionen innebar att resterande patienter inte reducerade sin vanliga kost men reduktionen ökade inte följsamheten. Av de 12 som inte fullföljde interventionen, oberoende av dos, var det två deltagare som avbröt på grund av illamående (efter baseline), en avbröt på grund av sociala problem (efter 25 dagar) och tre stycken på grund av mycket diarré och illamående (efter 10, 18 respektive 19 dagar).

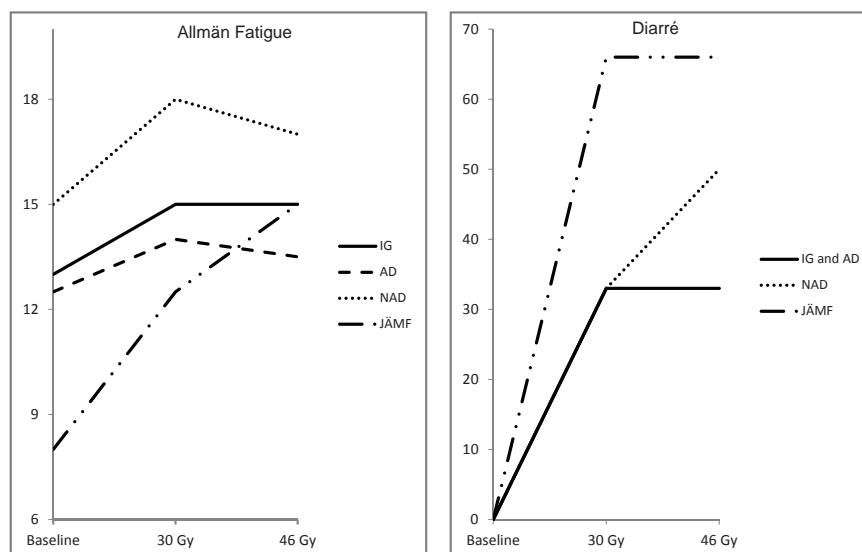
Av de övriga sex deltagare som inte fullföljde interventionen tog vissa interventionen sporadiskt under hela behandlingsperioden medan andra kunde upprätthålla en följsamhet i cirka 14 dagar. I de semistrukturerade intervjuerna som genomfördes med 19 av de 27 deltagarna rapporterade patienter om smaksättningar som till varierande grad lyckades. Det största hindret för att fullfölja interventionen var att samtliga deltagare, förutom två, upplevde smak, lukt och konsistens av tillredningen som negativ. Endast två patienter upplevde att interventionen stört deras matrutiner. Tretton av de 19 uttalade att de hade tilltro till interventionen. Anledningar till tilltron var att intervention var baserad på en naturlig produkt och/eller att deltagarna trodde på matens betydelse för att må bra. Sju stycken påtalade att de bestämt sig för att genomgå interventionen. Andra faktorer som bidrog till att man genomförde interventionen var att se den som en del av behandlingen och/eller gjort den till en del av den vanliga matrutinen.

### ***Effekt***

Interventionsgruppen samt de som fullföljde interventionen hade ingen ökad intensitet av AF under behandling (Figur 3), däremot var det en signifikant ökning i den historiska jämförelsegruppen. Patienter som inte fullföljde interventionen rapporterade högre intensitet av AF vid start av behandling. Vid slutet av strålbehandlingen var det 17% som rapporterade att de var i högsta grad besvärade av upplevd fatigue (7 eller mer på en skala 0-10). I den historiska jämförelsegruppen (studie I) rapporterade 46% att de i högsta grad var besvärade av fatigue vid slutet av behandlingen. Utifrån ett tröskelvärde på 2 som minsta betydelsefulla kliniska förändring i upplevd intensitet av allmän fatigue under behandlingsperioden (Purcell, Fleming, Bennett, Burmeister m.fl., 2010) visade det sig att 54% av interventionsgruppen rapporterade ingen sådan klinisk förändring. Motsvarande siffra i den historiska jämförelsegruppen var 30%.

Interventionsgruppens rapportering av intensitet av diarré visade på en signifikant ökning över tiden för behandlingen ( $p < 0.01$ ). Den historiska jämförelsegruppen hade också en ökad intensitet av diarré under tiden för behandling (Figur 3). Numeriskt hade interventionsgruppen en mindre ökning av diarré (33% vs 66% ökning). Fyrtio procent av interventionsgruppen rapporterade en hel del eller mycket diarré vid slutet av behandlingsperioden till skillnad från 53% av patienterna i den historiska jämförelsegruppen. Patienterna i interventionsgruppen rapporterade en signifikant ökning av illamående ( $p < 0.001$ ) vilket även den historiska jämförelsegruppen gjorde. Subgruppsanalysen visade att de som fullföljde interventionen rapporterade ingen signifikant ökning av illamående.

I förhållande till hypotesen om sambandet mellan fatigue och systemisk inflammation som en konsekvens av tarmskada uppvisade interventionsgruppen inte någon signifikant ökning av  $\alpha_1$ -antitrypsin. Patienter som fullföljde interventionen hade inte någon signifikant ökning av vare sig  $\alpha_1$ -antitrypsin eller orosmucoïd. Övriga inflammationsmarkörer visade signifikanta förändringar även om markörerna ökade inom gränserna för normalvärde. Citrullin, som tecken på tarmskada, minskade signifikant ( $p < 0.005$ ) under tiden för interventionen.



**Figur 3.** Förändring i allmän fatigue och diarre i samband med strålbehandling mot bäckenhålan. (Allmän fatigue subskala i MFI-20. Diarré utifrån en fråga i EORTC QLQ-C30. IG= interventionsgruppen (n=23), AD= den grupp som fullföljde interventionen (n=14), NAD= den grupp som inte fullföljde interventionen (n=9), JÄMF= historisk jämförelsegrupp (n=26)).

## RESULTATDISKUSSION

Avhandlingens resultat fokuserar på de mest besvärande symtomen ur patientens perspektiv. Studie III och IV är studier inom translationell forskning där forskningen utgår från patientens hälsotillstånd och genom en kombination av grundforskning och klinisk vårdforskning syftar till att lindra patientens lidande. Fatigue har hittills undersökts som en del av ett symptomkluster tillsammans med smärta, depression och sömnsvårigheter (Kirkova, Aktas, Walsh & Davis, 2011). Till dags datum har inga studier genomförts med fokus på upplevelsen eller lindring av ett kluster innefattande fatigue och gastrointestinala symtom. Styrkan i interventionen utgörs av en tydlig förankring i en fatiguespecifik teori med en fysiologisk förklaring till upplevelsen av fatigue samtidigt som interventionen syftade till att *förebygga* upplevelsen av fatigue i motsats till att lindra ett redan uppkommit symtom. Genom valideringen av SPFS blev det möjligt att utforska delar av innebörden i upplevelsen av fatigue samt utvärdera frågeformulärets förmåga att mäta olika dimensioner av fatigue.

### Att bibehålla sitt jag under strålbehandling

Kärnkomponenten som skapades för att få förståelse för processen att genomleva strålbehandling kom att bestå av en strävan att bibehålla sitt jag. Resultatet tolkas inte bara spegla hur det var att leva under behandling utan gav också en bild över att vara drabbad av en livshotande sjukdom och hamna i en tidigare okänd situation, utan redskap för hur man skall förhålla sig. Att lägga fokus på symtom, bot och självbild tolkades som en nödvändighet för att bibehålla sitt jag och därigenom överleva men också för att kunna fortsätta leva. I en studie av Lally (2010) intervjuades kvinnor om upplevelser innan start av behandling för cancersjukdom. Det centrala i upplevelsen tolkades vara att kvinnorna redan innan behandling upplevde ett hot mot sin självbild vilket de förhöll sig till genom att få kontroll över situationen, skapa mening och förhålla sig till ett förändrat jag. Genomförd studie bekräftar att patienterna fortsätter förhålla sig till sin självbild under tiden för behandling. Under behandling framkom det dock inte att man såg och förhöll sig till ett förändrat jag utan att fokus låg på ett bibehållet jag vilket kan förklaras av att fokuseringen på att bli botad och de behandlingsrelaterade symtomen tog överhand. Fokus på här och nu har även visats i en annan studie av Richer och Ezer (2002), där patienter intervjuades i samband med cytotatikabehandling. Som i studie I visade även Lallys studie på betydelsen av tidigare livserfarenheter för att hantera den situation man befinner sig i men att man vid det initiala beskedet om cancersjukdom står man utan egna resurser för att kunna förhålla sig till den situation som uppkommit.

Från resultatet kan paralleller dras till Morse m.fl. teori gällande förhållningssätt vid upplevelse av illabefinnande. Utifrån teorin *Responding to Threats to Integrity of Self* konkluderas att det inte finns en linjär process från steg 1 till steg 5 som beskrivs i teorin (Morse, 1997). Exempelvis kan den initiala vaksamheten i teorin ses genom hela behandlingen då patienter visar vaksamhet till kroppen inte bara när sjukdomen bryter ut utan också fortsatt genom hela behandlingsperioden. Utifrån denna teori tolkas det som att patienter som genomlever strålbehandling uthärdar för att leva även

om resultatet inte visar en strikt linje mellan att uthärda för att överleva och uthärda för att leva (Morse, 2001). Deltagarna visar både att de fokuserar på sig själva (uthärda för att överleva) och att de håller fast vid dag för dag (uthärda för att leva). Ett uthärdande som utifrån tidigare studie kan ses redan innan start av behandling då patienter försöker undvika situationer som berör känslomässigt (Lally, 2010).

Den känslomässiga funktionen *ökade* under behandlingen (innebär en minskning i oro, irritation och nedstämdhet utifrån EORTC QLQ-C30). Stiegelis m.fl. (2004) konkluderade utifrån en sammanställning av 45 studier som undersökt psykisk funktion under tiden för strålbehandling att det fanns en stor varians i rapporterad oro innan, under och efter behandling. Dock kunde de konkludera att de flesta studier som var med i sammanställningen visade en minskning av oro i samband med behandlingsperioden. Åtta av 29 (28%) deltagare i studie I uttryckte oro som det mest besvärande symtomet vid behandlingens start medan andra uttryckte att de aktivt bestämt sig för att inte vara oroliga utan fokusera på behandlingen. I en studie av Hofsö m.fl. (2012) visade det sig att oro var ett av de fem främst rapporterade symtomen, innan start av strålbehandling bland kvinnor med bröstcancer, men var inte ett av de fem främsta symtomen som orsakade besvär. Utifrån resultatet tolkas ökningen av känslomässig funktion under tiden för strålbehandling som ett uttryck för att hoppet om överlevnad och ett bibehållet jag stärktes då behandlingen nu var genomförd.

Utifrån resultatet i studie I konkluderas också att patienterna rapporterade sämre social- och rollfunktion vid start av behandling jämfört med en svensk normalpopulation men i enlighet med tidigare studier (Ahlberg m.fl., 2005b). Detta innebär att trots att det inte fanns någon signifikant minskning i rollfunktion så fanns det en påverkan redan vid start av behandling. De övriga funktionsskalorna vid baseline motsvarade värdena rapporterade av en normalpopulation i Sverige (Derogar, Van der Schaaf & Lagergren, 2012). Kognitiv funktion påverkades inte under behandling.

Totalt 19 av de 29 patienterna i studie I rapporterade klinisk signifikant negativ förändring i livskvalitet (måttlig till stor förändring i global livskvalitet, >10 poäng i EORTC QLQ-C30). Medianvärdet för livskvaliteten var lägre vid start av behandling i jämförelse med medelvärdet för livskvalitet hos en normalpopulation av kvinnor i åldern 60-69 år (Derogar m.fl., 2012). Indelningen för att visa förändring i upplevd hälsorelaterad livskvalitet baserar sig på förändringsvärde framtagna av Osoba m.fl. (1998). Vid granskning av 80 RCT studier som använt sig av EORTC QLQ-C30 visade det sig att 38% av studierna använt sig av denna indelning för att rapportera klinisk signifikant förändring (Cocks, King, Velikova, Fayers & Brown, 2008). Merparten av dessa studier använde en förändring på >10 poäng som motsvarande en klinisk relevant förändring.

### **Upplevelsen av besvärande symtom**

Gastrointestinala symtom tillsammans med fatigue ökade signifikant ( $p < 0.001$ ) i samband med strålbehandling mot bäckenhålan, en ökning som visats i tidigare studier (Ahlberg m.fl., 2005a; Guren m.fl., 2003; Nout m.fl., 2009). Vad studien ytterligare

kunde visa var att de gastrointestinala symtomen upplevdes av flertalet deltagare som mest besvärande på grund av inskränkning i socialt liv och påtaglig kroppslig påverkan. Besvär relaterat till fatigue ökade också signifikant från start till avslut av behandling ( $p < 0.001$ ) och rapporterades av flera patienter som det andra mest besvärande symtomet. Utifrån Armstrongs (2003) definition av situationsbunden och existentiell innebörd, som en del av upplevelsen av ett symtom, tolkas innebörden patienterna gav de mest besvärande symtomen att innehålla båda aspekterna. Med konsekvensen att hålla sig i närheten av en toalett på grund av diarré och att vara återhållsam med aktiviteter som ett förhållningssätt till fatigue innebar symtomen sociala begränsningar. Den existentiella innebörden förstås i relation till den kroppsliga påverkan som ingav en känsla av att kroppen, som upplevdes fysiskt gammal och utmattad, inte skulle hålla för alla påfrestningar som behandlingen innebar. I en vidare tolkning utifrån de öppna intervjuerna förstås denna existentiella innebörd som ett hot mot ett bibehållet jag som kom att utgöra kärnkomponenten i förståelsen av hur patienter kan förhålla sig till att genomleva strålbehandling mot bäckenhålan.

Intervjuerna för att validera innehållet i SPFS gav utökad förståelse för innebörden i upplevelsen av fatigue under strålbehandling. Ändringen av påståenden avseende kroppsligen *stark/svag* och *glad/nedstämd* fungerade väl då dessa påståenden orsakade mindre än 2% missade värde i den psykometriska utvärderingen. I intervjuerna var det flertalet deltagare som inte kunde relatera fatigue till något som var positivt eller skyddande. Trots ändringarna av adjektiv i subskalan för känslomässig innebörd, baserat på vad som framkom i intervjuerna, var det ett systematiskt bortfall i subskalan vid den psykometriska utvärderingen. Den bristande relevansen av påståenden var uppenbar i ett systematiskt bortfall där majoriteten av påståendena (*behaglig/obehaglig*, *uppbyggande/nedbrytande*, *positiv/negativ*, *vanlig/ovanlig*) lämnades obesvarade även om påståendet hanterbar/ohanterbar besvarades. Även i valideringsprocessen av den holländska versionen av RPFS var positiv/negativ det påstående som hade mest (11%) bortfall (Dagnelie m.fl., 2006). Eventuellt kan denna bristande relevans ställas i förhållande till att det finns en gemensam kod i ett samhälle för hur symtom skall tolkas och uttryckas (Kleinman, 1988; Martinez-Hernández, 2000). Den upplevda bristen på relevans kan vara ett uttryck för att det i svensk kultur inte ses som positivt att vara trött utan vad som förväntas är prestation och produktivitet. Denna förväntan kan i sin tur påverka att upplevelsen av fatigue inte ses som positiv vilket också kan påverka den grad av besvär som upplevs i förhållande till symtomet.

Motsatsparet *skyddande/nedbrytande* orsakade diskussioner redan under första översättningen av SPFS (Östlund m.fl., 2007). Orden medförde fortsatt oförståelse under intervjuerna i studie II. Inför den psykometriska utvärderingen ändrades påstående skyddande till uppbyggande. Påståendet korrelerade väl inom egen subskala och med totalvärdet av SPFS men lämnades obesvarad av 16 patienter. I en studie av Gielissens m.fl. (2007) ströks adjektivet *skyddande* vid valideringen av ett frågeformulär som genom adjektiv avsåg att beskriva upplevelsen av trötthet. Skyddande valdes av minde än 10% av de 961 respondenterna, som utgjordes av både patienter och friska personer. I studien av Gielissen (2007) samt vid utformningen av den ursprungliga Piper Fatigue skalan (Piper m.fl., 1989) var det experter och vårdare, inte patienter,

som valde vilka påståenden som skulle ingå i respektive frågeformulär. En ytterligare förklaring till valet av adjektivet skyddande i RPFS är att skyddande var en del av definitionen av fatigue som låg som grund för IFM-modellen (Piper m.fl., 1987) utifrån vilken RPFS utvecklades.

Som konklusion utifrån valideringen av SPFS kan relevansen av inkluderade påståenden, framför allt påståendet *skyddande/uppbyggande/nedbrytande* i subskalan för känslomässig innebörd ifrågasättas. Det behövs fler studier som undersöker innebörden i upplevelsen av fatigue såsom patienten upplever symtomet. Inte minst i relation till Scott m.fl. (2011) metaanalys där det visade sig att kvalitativa studier om fatigue framförallt beskrev konsekvenserna av upplevelsen, istället för innebörden i upplevelsen.

### **Lindring av fatigue från patientens perspektiv**

Patienter i studie I rapporterade inaktivitet och begränsade sociala aktiviteter, dels som en strategi för att lindra fatigue men även som en konsekvens av oförutsägbara diarréer och uttalad smärta från hudreaktioner i samband med strålbehandlingen mot anus. I studie I och studie IV angav 82% respektive 71% av deltagarna att de vilade för att lindra upplevelsen av fatigue. I studie II där flera diagnosgrupper, utan eventuell problematik i relation till diarré och hudreaktioner ingick, var det vila som angavs av 43% som en egenvårdsaktivitet för att lindra av fatigue. I förhållande till självtröstande åtgärder för att fly känslomässigt lidande tar Morse upp vila och ökad sömn tillsammans med distraktion (Morse, 2000), åtgärder som patienter rapporterade i genomförda studier och som även visats i andra studier (Fitch m.fl., 2008; Williams m.fl., 2010). Utifrån Morses konklusioner samt resultatet om uthärdandet som ett förhållningssätt under strålbehandling konkluderas att vila kan ha andra viktiga funktioner än att lindra upplevelsen av fatigue. Vilan kan också tolkas vara en självtröstande egenvårdsaktivitet för att lindra uthärdandet.

I förhållande till det stora antalet patienter som använder vila som egenvårdsaktivitet blir det intressant att diskutera fysisk träning som intervention för att lindra fatigue. I studie I rapporterade samtliga patienter en minskning i fysisk aktivitet och träning på grund av fatigue och snabbt påkommande trängningar för avföring. Ingen utövade fysisk träning vid slutet av behandlingen. Rapporterade hudreaktioner, diarré och fatigue försvårade fysisk aktivitet för denna patientgrupp. Morse (2000) ser även fysisk aktivitet som en självtröstande och frigörande åtgärd från lidande och uthärdande. Utifrån hennes resonemang kan fysisk träning antas lindra lidandet av illabefinnande och därigenom lindras intensiteten och/eller besvärsggraden av fatigue som upplevs, vilket skulle göra fysisk aktivitet till en intervention som också lindrar något annat än bara fatigue.

Kunskapen om det stora antalet patienter som vilar och tidigare forskning om fysisk träning som intervention, samt det faktum att flertalet studier som syftar till att lindra fatigue genomförs utan antagande eller teorier kring vad i träningen det är som ger



en minskad intensitet av fatigue (Kangas m.fl., 2008), väcker nya forskningsfrågor: Är vila och/eller fysisk träning ett frigörande från uthärdandet vilket lindrar upplevelsen av fatigue (Morse, 2000)? Förändras innebörden i fatigue från negativ till positiv genom fysisk träning vilket gör att upplevelsen av fatigue minskar (Adamsen m.fl., 2003)? Lindrar fysisk träning fatigue vid cancersjukdom då träningen reducerar cytokiner, reducerar psykisk stress samt sömnsvårigheter (Al-Majid & Gray, 2009)?

Patienter i studie I uttryckte att de inte ville att andra skulle tycka synd om dem och enligt Morse (2000) har empatin ingen plats för en individ i uthärdandet då empatin kan initiera ett känslomässigt lidande som individen inte är redo för. Vårdåtgärder vid uthärdandet skall förstärka uthärdandet då det har en skyddande funktion. Patienterna i studien uttryckte att de uppskattade tal och gester från vårdgivare som var uppmuntrande. Att skratta är enligt Morse (2000) också ett frigörande i uthärdandet. Flera patienter uttryckte att de tyckte om att vårdgivare var glada och att man kunde skratta med medpatienter. Morse (2001) beskriver att det är i det känslomässiga lidandet som patienten har ett behov av att prata och ventilera tankar men utifrån resultatet så visar patienterna behov av att prata och reflektera även i det som tolkade som ett uthärdande. Vissa gjorde det med medpatienter, vissa skrev och vissa upplevde det hjälpsamt att reflektera och berätta i samband med studien. Resultatet stärker betydelsen av att träffa andra som delar samma erfarenhet, som sitter i samma båt (Ahlberg & Nordner, 2006).

Detta avhandlingsprojekt täcker inte in de vårdåtgärder som initierats av vårdare under tiden för behandling men det var uppenbart att patientens val av egenvårdsaktiviteter vilade i hög grad på egen förståelse av situationen och egna sätt att förhålla sig. Patienten var i stor grad lämnade i att själv söka förståelse för sina upplevelser och hur dessa skulle lindras. I intervjuerna i studie I framkom det att det var en stor variation i vilka vårdåtgärder som initierades, när och vilka läkemedel som sattes in för exempelvis smärta och vem i det multidisciplinära vårdteamet patienter fick träffa. Resultatet visade att deltagarna lade mycket energi på att försöka lindra symtom, försök som många gånger inte lyckades. Resultatet i studie I stödjer antagande om att varje person har viljan att vårda sig själv (Orem m.fl., 2001).

Det visade sig även att i viljan att vårda sig själv reflekterade patienter över egna erfarenheter i förhållande till genomgången behandling och tidigare livserfarenheter. Dock visar resultatet att patienter i högsta grad är besvärade av symtom och dess konsekvenser. Utifrån det konkluderas att patienter är i behov av en mer systematisk, proaktiv symtomlindring. Inte minst i relation till resultatet från studie I där 28% av patienterna rapporterade svår smärta och 53% rapporterade måttlig till svår diarré och 54% rapporterade svår fatigue efter fem veckors behandling. De mest besvärade symtomen skapar lidande och är energitagande för patienten som hela tiden behöver förhålla sig till symtomen. Genom att intervensera mot symtom kan vårdgivare hjälpa patienterna att fokusera på att överleva och leva och öka hoppet om att ”kroppen kommer att hålla” för den behandling den utsätts för, vilket eventuellt kan främja strävan om ett bibehållit jag.



## Kolostrum för att lindra fatigue och gastrointestinala symtom

Tillredningens lukt, smak och konsistens försvårade följsamheten till interventionen vilket behöver åtgärdas innan fortsatta studier initieras. Trots en genomförd dosreduktion ökade inte följsamheten. En faktor som kan ha påverkat följsamheten till interventionen var att de som inte fullföljde interventionen rapporterade högre grad av intensitet av fatigue vid start av behandling i jämförelse med de som fullföljde. När de behandlingsrelaterade symtomen blev uppenbara för patienten var det svårt att upprätthålla en motivation till att fortsätta med interventionen. Vid framställning av Oncare beslutades att inte smaksätta pulvret med kolostrum för att undvika att deltagarna skulle tröttna på vald smak.

Patienterna i den totala interventionsgruppen rapporterade högre grad av MFI-20 allmän fatigue vid start av behandling än jämförelsegruppen. Jämförelsegruppens grad av fatigue var relativt låg. I tre av fem MFI-subskalor hade de lägre värden än vad som tidigare rapporterats för patienter med liknande cancerdiagnoser (Ahlberg m.fl., 2005a; Smets, Visser, Willems-Groot m.fl., 1998) och deras medianvärde i EORTC QLQ-C30 fatigue var lägre jämfört med en svensk normalpopulation (Derogar m.fl., 2012). Skillnaden i fatigue mellan interventionsgruppen och jämförelsegruppen kan till liten del möjligen förklaras av att 10% fler i interventionsgruppen hade genomgått cytostatikabehandling innan interventionen. Hur som helst innebär skillnaden en konservativ start till nackdel för interventionsgruppen. Trots denna nackdel visade studiens resultat att intensiteten av fatigue inte ökade för dem som fullföljde interventionen och var inte högre vid slutet av behandlingen än hos dem i jämförelsegruppen eller jämfört med tidigare studier utan intervention (Ahlberg m.fl., 2005a; Smets, Visser, Willems-Groot m.fl., 1998).

För att ytterligare förstå och tolka upplevelsen av fatigue över tid kan det vara av vikt att visa på kliniska betydelsefulla förändringar istället för att enbart ha tillit till statistiska signifikanta skillnader. Den tvåpoängsförändring i allmän fatigue som användes som den minsta kliniska betydelsefulla förändring mellan start och avslutad behandling, var baserad på Purcell m.fl. (2010). De mätte intensitet av fatigue hos patienter, främst kvinnor, med medelålder 61 år som genomgick strålbehandling. Genom att jämföra värde från subskalorna i MFI-20 med värde från fyra kliniskt baserade kriterier behandling, aktivitetsnivå, performance status och hälsorelaterad livskvalitet, fastställdes minsta kliniska betydelsefulla förändring utifrån MFI-20. Utifrån de kriterier som mätte en behandlingsrelaterad faktor och aktivitetsnivå motsvarade en tvåpoängsskillnad i AF minsta kliniska betydelsefulla förändring över i genomsnitt 30 dagars strålbehandling. Resultatet i interventionsstudien visade att 54% av deltagarna i interventionsstudien rapporterade ingen klinisk betydelsefull förändring i jämförelse mot 30% av patienterna i jämförelsegruppen. Resultatet visade också att mindre antal patienter i interventionsgruppen var besvärade av fatigue vid slutet av strålbehandlingen.

Ökningen av diarré var inte lika kraftig i interventionsgruppen som i den historiska jämförelsegruppen och inte heller lika kraftig som ökningen visad i tidigare studier (Ahlberg m.fl., 2005a). Studiens resultat visar också att ett mindre antal patienter

rapporterade en hel del eller mycket diarré vid behandlingens slut. Tre patienter exkluderades från interventionen på grund av mycket diarré (3/3) och mycket illamående (2/3), två innan och en efter dosreduktionen. Efter 12 inkluderade patienter gjordes en dosreduktion delvis för att förhindra att interventionen inte orsakade mer diarré istället för att lindra diarré. I jämförelse med den historiska jämförelsegruppen så var det inte fler i interventionsgruppen som hade mycket diarré vid datainsamlingen efter tre veckors behandling. En av patienterna med mycket diarré hade diabetes vilket kan vara en bakomliggande orsak till ökad diarré under strålbehandling mot bäckenhålan (Andreyev, 2007).

Det var en signifikant ökning av illamående i interventionsgruppen precis som i den historiska jämförelsegruppen. Vid slutet av behandling var det emellertid ingen i interventionsgruppen som rapporterade mycket illamående. De som fullföljde interventionen hade ingen ökning av illamående under behandlingen. Kolostrum kan hypotetiskt ha en hämmande verkan på serotoninfrisättning från tarmslemhinnan som är en orsak till illamående under strålbehandling.

Utifrån dessa preliminära resultat konkluderas att en intervention baserad på kolostrum kan lindra fatigue och gastrointestinala symtom under strålbehandling mot bäckenhålan. Konklusionen baseras på att ett större antal patienter i interventionsgruppen hade ingen klinisk betydelsefull förändring i allmän fatigue i jämförelse med den historiska jämförelsegruppen, samt att mindre antalet patienter i interventionsgruppen rapporterade högre intensitet av diarré och illamående.

Interventionen baseras på en hypotes om en fysiologisk förklaring till upplevelsen av fatigue i samband med strålbehandling mot bäckenhålan, vilken formade en grund för fördjupad förståelse och en möjlig lindring av fatigue under denna behandling. Hypotesen bygger på att fatigue orsakas av en systemisk inflammation som i sin tur baseras på en skadad tarmslemhinna som uppstår i samband med strålbehandling (Denham & Hauer-Jensen, 2002). Den negativa korrelationen mellan fatigue och citrullin ( $r=-.40$ ,  $p<0.05$ ) tillsammans med korrelationen mellan fatigue och diarré ( $r=.75$ ,  $p<0.001$ ) i studie III styrker hypotesen om ett samband mellan fatigue och tarmskada vid bäckenbestrålning. Inga studier har tidigare undersökt detta samband.

De minskade nivåerna av aminosyran citrullin, som ett tecken på tarmskada, framkom i både studie III och IV. Denna minskning har visats i tidigare studier i samband med strålbehandling mot bäckenhålan (Lutgens m.fl., 2004; Wedlake m.fl., 2008) och citrullin anses som en tillförlitlig markör för tarmskada (Onal m.fl., 2011). Resultatet i studie III och IV visade att nivåerna av glutamin var oförändrade. Detta innebär att minskningen av citrullin inte kan förklaras av en brist på glutamin utan att enterocyterna, där omvandlingen från glutamin till citrullin sker, har minskat i antal och/eller funktion. Nivåerna av citrullin påverkades inte av interventionen, vilket inte var förväntat då kolostrumets funktion är att stärka tarmslemhinnebarriären.

Resultatet i studie III visade att patienterna hade tecken på låggradig systemisk inflammation med signifikanta ökningarna i orosmucoid, haptoglobin och  $\alpha_2$ -antitrypsin tillsammans med en minskning i albumin. I studien visades också en korrelation

mellan fatigue och haptoglobin vid tre veckors behandling och vid slutet av behandlingen ( $r=.46, p<0.05$  respektive  $r=.40, p<0.05$ ). Denna korrelation tillsammans med tidigare studier som visat korrelationer mellan fatigue och biomarkörer för inflammation (Schubert m.fl., 2007; Wang m.fl., 2012) stödjer hypotesen om en systemisk inflammation som en tänkbar orsak till upplevelsen av fatigue. Även om resultatet visade att i  $\alpha_1$ -antitrypsin inte ökade signifikant i interventionsgruppen och att det inte fanns någon signifikant ökning i orosmucoïd eller i  $\alpha_1$ -antitrypsin hos de som fullföljde interventionen fanns det en påvisad signifikant ökning/minskning i andra inflammationsmarkörer, vilket indikerar ett systemiskt inflammationstillstånd. Vidare i förhållande till hypotesen finns det inte visat att den låggradiga inflammationen som påvisades i studie III är ett tecken på ökad permeabilitet i tarmen. Dock har tidigare forskning visat på ökad permeabilitet i samband med strålbehandling mot bäckenhålan (Pia de la Maza m.fl., 2001; Yeoh m.fl., 1993). Sammanfattningsvis kan ingen konklusion dras, baserat på interventionsstudien, om att interventionen baserad på kolostrum har bidragit till en minskning i den intestinala permeabiliteten och därigenom bidragit till minskad systemisk inflammation.

### Att mäta fatigue utifrån SPFS

Många av de förändringar som gjordes i SPFS, baserat på översättning och kulturell anpassning, visade sig fungera väl i den psykometriska utvärderingen. Inte relevant som svarsalternativ till fråga 5 om sexuell aktivitet användes av 36% av deltagarna. Användandet av svarsalternativet var inte relaterat till ålder, kön eller svårighetsgrad av fatigue däremot valde fler patienter som genomgick strålbehandling mot thorax eller bäckenhålan detta svarsalternativ. Svarsalternativet har rekommenderats av forskaren bakom RPFS (Mota m.fl., 2009) och har även lagts till i den kinesiska versionen av frågeformuläret (So, Dodgson & Tai, 2003). För att undvika missade svar till denna fråga konkluderas detta vara ett bra svarsalternativ. Den inledande frågan, "Hur skulle du beskriva din trötthet?", som lades till SPFS diskriminerade ut den grupp av deltagare som inte upplevde någon fatigue då resultatet visar att dessa 30 patienter rapporterade låga medianvärden i samtliga subskalor i MFI-20. Tillägget av frågan medförde att SPFS inte bara vänder sig till de som upplever fatigue, vilket RPFS tidigare kritiserats för (Wu & McSweeney, 2001).

Multi-trait analysen stödde den interna strukturen av SPFS utifrån de fyra dimensionerna i RPFS. Två påstående visade sig korrelera högre, dock inte signifikant högre, med en annan subskala än den egna. *Hanterbar/ohanterbar* korrelerade högre med beteende/svårighetgrad än den egna subskala avseende känslomässig innebörd. *Avslappnad/spänd* korrelerade högre med sensoriska subskalan istället för kognitiva/humör. Detta kan förklaras med att *hanterbar/ohanterbar* relaterades till en fysisk påverkan och att *avslappnad/spänd* relaterades till en fysisk *avslappning/spändhet* till skillnad från en psykisk påverkan. Multi-trait analysen utfördes på de ursprungliga fyra dimensionerna trots att faktoranalysen genererade tre faktorer. För att göra det möjligt att jämföra resultatet mellan olika versioner av RPFS modifierades inte strukturen på frågeformuläret inför analysen.

Faktoranalysen stödde inte originalets fyra dimensioner, men var däremot identisk med den faktoranalys som framkom i den italienska psykometriska undersökningen av RPFS (Giacalone m.fl., 2010). Detta kan tolkas som beroende av ett kulturellt fenomen där den känslomässiga innebörden inte är en egen faktor utan är en värdering av de begränsningar i beteende som fatigue rapporteras ge upphov till. Tidigare faktoranalyser har gett andra kombinationer av de ursprungliga dimensionerna. I den brasilianska valideringen genererades en trefaktorlösning där en faktor bestod av den sensoriska skalan tillsammans med subskalan för kognition/humör (Mota m.fl., 2009). I den franska valideringen (Gledhill m.fl., 2002) erhöles en faktoranalys med fem faktorer där beteende/svårighetsgrad, sensoriska och känslomässig innebörd behölls i de ursprungliga faktorerna men påstående gällande humör och kognition delade sig i två olika faktorer vilket även genomförd faktoranalys i studie II resulterade i. Dessa olika fynd för den interna strukturen försvårar jämförelser internationellt.

Den samtidiga validiteten i SPFS i förhållande till MFI-20 var bra och i likhet med valideringen i Nederländerna (Dagnelie m.fl., 2006). Samtidig validitet styrktes genom att subskalor och totalvärde från SPFS visade måttliga och höga korrelationer med subskalorna i MFI-20. Totalvärdet korrelerade högst med allmän fatigue vilket också visades i den holländska valideringen av RPFS (Dagnelie m.fl., 2006). Samtliga subskalor i SPFS, utom kognition/humör, korrelerade högst med allmän fatigue och inte mot de mer fatiguespecifika subskalorna i MFI-20. Detta kan eventuellt förklaras av att de inkluderade påståendena i den sensoriska subskalan, såsom kroppslig stark/svag, pigg/sömnig, vital/håglös, utvilad/trött och energisk/kraftlös, motsvarar tillstånd som står i relation till subskalorna i MFI-20 som mäter allmän och fysisk fatigue tillsammans med reducerad motivation och aktivitet. Den kognitiva/humör skalan korrelerade som väntat högst med mental fatigue i MFI-20. Den höga korrelationen mellan allmän fatigue och totalpoängen i SPFS stärker användandet av subskalan som variabel för korrelation mellan fatigue och tarmskada i studie III samt som variabel för utvärdering av interventionen i studie IV.

Det visade sig att SPFS inte diskriminerade mellan olika patientgrupper som antogs uppleva olika intensitet av fatigue. I den holländska valideringen av RPFS så kunde forskare visa en diskriminering mellan patienter med bröstcancer och patienter med lungcancer där de med lungcancer rapporterade signifikant högre intensitet av fatigue (Dagnelie m.fl., 2006). För lågt antal patienter som genomgick strålbehandling mot thorax förhindrade denna jämförelse i genomförd studie. Även i Mota m.fl. (2009) valideringsstudie diskriminerade inte RPFS utifrån de antaganden som gjordes om skillnader i intensitet av fatigue mellan patienter och närstående som vårdade en sjuk person i hemmet. Författarna kunde inte avgöra om detta berodde på att frågeformuläret inte kan diskriminera mellan grupper eller om det var så att närstående upplevde hög intensitet av fatigue.

Fördelarna med en svensk version av RPFS som den sågs innan valideringen var att en svensk version skulle öka möjligheten till jämförelser mellan studier internationellt, det mäter besvärsgard, undersöker känslomässig innebörd och har vedertagna

brytningsgränser för intensiteten av fatigue. RPFS består dessutom av en rad öppna frågor som omfattar vad patienten tror bidrar till upplevelsen av fatigue samt vilka egenvårdsaktiviteter som initieras. Sammanfattningsvis konkluderas dock att instrumentets validitet kan ifrågasättas avseende intern struktur och förmåga att diskriminera mellan grupper. Subskalan för känslomässig innebörd behöver studeras närmare. SPFS behöver dessutom utvärderas longitudinellt. Dock skall det framhållas att genom att använda SPFS i mätningar av fatigue vid cancersjukdom så mäts också besvär i förhållande till upplevd fatigue samt ges en möjlighet att studera patientens egen förklaring/uppfattning om vad som orsakar fatigue och vad patienter själva gör för att lindra fatigue.

### **Att tolka intensitet av fatigue**

Att upprätta så kallade brytningsgränser kan hjälpa till för att förstå och tolka intensiteten av fatigue i forskningsstudier samt kunna avgöra när en intervention skall introduceras och hur interventionen skall utvärderas. Det finns ingen konsensus rörande vilken brytningsgräns som skall appliceras för att tolka intensiteten av fatigue mätt utifrån MFI-20.

I studie III valdes en brytningsgräns på 12 i AF baserat på de strukturerade intervjuer som genomfördes med deltagarna i studien. Deltagarna förde ett resonemang då de besvarade frågorna i MFI-20 där de gjorde gällande att en mittenposition, stämmer eller stämmer inte, valdes för att markera att man ibland upplevde trötthet och ibland inte. De som var trötta valde svarsalternativ högre upp på skalan. Brytningsgränsen 12 tolkades i studie III som representativ för en gräns mellan låg och hög intensitet av fatigue. I studie II bekräftades denna brytningsgräns i och med att de som rapporterade ingen trötthet i SPFS hade medianvärde på 5.5 och ingen av dessa 30 hade värde över 12 i subskalan AF. Tolv som brytningsgräns valdes också vid en studie om fatigue efter hjärtinfarkt då denna gräns motsvarade medianen av fatigue i undersökt population (Alsén m.fl., 2010). Holzner m.fl. (2003) använde 12 som ett brytningsvärde för fatigue utifrån subskalan AF då de undersökte fatigue och dess relation till livskvalitet flera år efter behandling för livmodercancer. De valde 12 då det värdet representerade medelvärdet av AF + 1 SD i en normal population.

Brytningsgränserna 4 och 7 i förhållande till en VAS skala, och som också appliceras i förhållande till RPFS, är brytningsgränser som rekommenderas för när interventioner skall introduceras (Berger m.fl., 2012). Värde över 4 anses vara gränsen för måttlig fatigue medan över 7 anses vara svår fatigue. Meeske m.fl. (2007) visade i sin studie, där man undersökte brytningsgränsen för fatigue i RPFS genom att jämföra data med SF-36 (där etablerad brytningsgräns för fatigue finns), att värdet 4 i RPFS motsvarade ett brytningsvärde för när patienter kan anses uppleva fatigue.

## METODOLOGISKA ÖVERVÄGANDEN

Kriterier för att bedöma kvaliteten på och tillförlitligheten till de resultat som presenteras skiljer sig i innehåll och terminologi utifrån de olika ansatserna i inkluderade studier (Polit & Beck, 2012). De deduktiva kriterierna omfattar validitet och reliabilitet medan man utifrån en induktiv ansats utvärderar tillförlitligheten utifrån begrepp såsom trovärdighet och överförbarhet. Olika metodologiska övervägande i genomförd forskning diskuteras nedan.

### Forskningsdesign

Den explorativa designen utifrån en blandad metodansats (Morse, 2003) har bidragit till ökad kunskap samt skapat grund för fortsatta studier. Den blandade metodansatsen gjorde det möjligt att belysa potentiella möjligheter och problem utifrån antagen hypotes och genomförd intervention. Den prospektiva designen med många möten mellan forskare och deltagare, tillsammans med de retrospektiva intervjuer i studie I, gjorde det möjligt att erhålla kunskap om processen av att genomleva strålbehandling samtidigt som den skapade en förståelse för upplevelse och besvär av symtom inför interventionsstudien. Den prospektiva designen har frambringat den nya mening och förståelse som patienterna själva kommit fram till över tid samtidigt som de var mitt uppe i behandlingen. Dåtid och nutid sammanflätas och ger en ny förståelse för upplevelser och handlande. De kognitiva intervjuerna, som en del av valideringen av SPFS, ökade förståelsen för upplevelsen av fatigue och tjänade som grund för revideringen av den tidigare versionen av frågeformuläret. Designen i studie I, III gav möjligheten att undersöka både symtom och tecken och eventuella samband dess emellan.

Studie I, III som utgick från samma patienter genomfördes samtidigt vilket innebar att patienterna fick information om en studie som skulle kunna upplevas som krävande med intervjuer, frågeformulär och blodprover. Detta kan ha påverkat beslutet om att inte gå med i studien och som i förlängningen påverkade vilka patienter som deltog i de kvalitativa intervjuerna.

### Interventionsstudien, studie IV

Interventionsstudien genomfördes som en pilotstudie då denna intervention inte var provad på patienter i samband med strålbehandling och kunskap saknades om genomförbarhet i förhållande till beredningsform, tid för interventionen och dos. Den initiala utmaningen med att genomföra pilotstudien visade sig bestå i svårigheten att informera om en icke-prövad vårdåtgärd utan att inge förhoppningar om effekt samtidigt som man som forskare vill inge en motivation till deltagande. Under studiens genomförande diskuterades kontinuerligt deltagarnas upplevelser och symtom i förhållande till interventionen. Studiens design med strukturerade intervjuer förstärkte konklusioner gällande följsamhet. Designen för studien innefattade även en säkerhetskontroll efter 12 patienter för utvärdering av upplevda symtom och interventio-



nens genomförande. Undersökande forskare var också den forskare som tillhandahöll interventionen vilket anses som en styrka i denna tidiga utvärdering. Inga analyser gjordes under tiden för datainsamling, förutom säkerhetskontrollen vid 12 patienter.

I en pilotstudie är det relevant att diskutera styrkor och svagheter i interventionen för att kunna gå vidare med kliniska studier. Det är också viktigt att i en intervention som syftar till att lindra symtom ge en pragmatisk infallsvinkel utöver att diskutera effekt. Oavsett om effekt kan visas eller inte måste den pragmatiska infallsvinkeln i att kunna implementera en intervention diskuteras och utvärderas i tidigt skede (Polit & Beck, 2010). Styrkan i interventionen är den teoretiska referensramen bakom kolostrums effekt i tarmen. RE-AIM formar ett ramverk för att vidare utvärdera interventionsstudier (Glasgow, 2006). Utvärderingen utifrån detta ramverk i förhållande till genomförd interventionsstudie visas i tabell 8. Utifrån denna analys kan det konkluderas att interventionens effekt behöver utvärderas ytterligare. Interventionen är riktad och inte resurskrävande. De negativa aspekterna innefattar beredningsformen samt att de med högre grad av fatigue kan behöva ytterligare stöd för att fullfölja interventionen.

Designen i projektet med en historisk jämförelsegrupp ökade förståelsen av resultatet i interventionsstudien (Polit & Beck, 2012) trots att det var en studie i tidig fas utan powerberäkning eller randomisering som en förutsättning för att utvärdera effekt av given intervention. Användandet av en historisk jämförelsegrupp innebär svårigheter

**Tabell 8.** Utvärdering av Campio-F utifrån RE-AIM modellen

	<b>Campio-F</b>	<b>Inför fortsatta studier</b>
Vem nås? (eng: Reach)	<p>Patienter med lägre grad av fatigue fullföljde interventionen.</p> <p>Majoriteten i urvalet var kvinnor.</p> <p>Patienter som var mer motiverade fullföljde interventionen</p>	<p>Patienter med högre grad av fatigue behöver mer stöd</p> <p>Interventionen behöver utvärderas för män</p> <p>Identifiera dem som behöver mer stöd för att fullfölja</p>
Effekt (eng: Effectiveness)	<p>Studien indikerar effekt på fatigue, illamående och diarre</p> <p>Dosreducering skedde</p>	<p>Effekten och dos behöver verifieras ytterligare</p>
Införande (eng: Adoption)	<p>Näringsdrycker finns redan i klinisk praxis, med denna intervention blir vårdåtgärden mer riktad</p> <p>Flertalet patienter hade tilltro till interventionen</p>	
Implementering (eng: Implementation)	<p>Interventionen är inte resurskrävande</p>	
Bibehållighet (eng: Maintenance)	<p>Beredningsformen försvårade för patienterna att fullfölja interventionen</p> <p>Interventionen är inte resurskrävande</p>	<p>Beredningsformen behöver utvecklas</p>

Glasgow, R. E. (2006). RE-AIMing research for application: ways to improve evidence for family medicine. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 19(1), 11-19.



då antagandet om identiska grupper är satt ur spel då faktorer i miljö och/eller vård kan ha förändrats mellan tiden för studierna. I aktuella studier gick det ett år mellan insamling av data för jämförelsegruppen avslutades och insamling av data för interventionsgruppen påbörjades. Vad som styrker designen är att studierna till största del genomfördes vid samma klinik och att, till vår kännedom, inga nya vårdåtgärder initierats för att lindra aktuella symtom. Dock introducerades intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT) för patienter med analcancer under tiden för interventionen vilket innebär att 4 av 10 patienterna fick behandling enligt denna teknik. Denna strålbehandling genomgick enbart en patient i den historiska jämförelsegruppen. IMRT gör det möjligt att till högre grad än med traditionell strålbehandling skona frisk vävnad från given strålning.

## Deltagare

Studie I, III och IV innefattade endast två patientgrupper, patienter med livmodercancer och patienter med analcancer, vilket kan anses som en styrka då de utgör en homogen grupp utifrån att de delar upplevelsen av att genomleva samma strålbehandling. Patienter med analcancer är underrepresenterade i tidigare studier. Flera av studierna som undersökt symtom och livskvalitet hos patienter med analcancer speglar patienter som genomgick behandling för 10-tals år sedan (Allal, Sprangers, Laurencet, Reymond & Kurtz, 1999; Jephcott, Paltiel & Hay, 2004). Genom studierna i denna avhandling representeras denna grupp av patienter också.

Det är en överrepresentation av kvinnor i samtliga studier vilket speglar inkluderade diagnosgrupper. Studier har visat att kvinnor rapporterar symtom, däribland fatigue, i högre grad än män (Derogar m.fl., 2012; Lerdal, Wahl, Rustøen, Hanestad & Moum, 2005). Orsaken kan vara att kvinnor rapporterar symtom mer sanningsenligt eller faktiskt upplever mer symtom än män. Separata analyser gjordes inte för män och kvinnor på grund av för få inkluderade patienter och därmed kan vi inte uttala oss om huruvida könsskillnader förekom eller om resultatet påverkades av dominansen av kvinnor i studien.

Designen av valideringsstudien med intervjuer i två skilda delar samt det stora antalet deltagare i den psykometriska utvärderingen gav ett bra underlag för bedömningen av frågeformulärets utformning och psykometriska egenskaper då 8-10 personer/fråga anses vara ett bra underlag för en psykometrisk utvärdering. Bara 12% valde att besvara SPFS via internet vilket var färre än förväntat. Alternativet att skicka in frågeformulären via post var förmodligen lättare då alla utskick gjordes via post.

Interventionsstudien var i huvudsak designad för att utvärdera genomförbarhet av interventionen. På grund av avsaknaden av powerberäkning och det låga antalet inkluderade deltagare utan randomisering kan ingen konklusion göras om effekten av kolostrum som intervention. Det låga antalet patienter ökar risken för typ I-fel vilket innebär risk att dra slutsatser om en effekt som inte finns. Studien får istället ses som vägledande inför planeringen av fortsatta studier. Det låga antalet patienter i interventionsstudien skall sättas i förhållande till ett etiskt ställningstagande att i en

experimentell pilotstudie endast låta ett litet antal patienter genomföra interventionen för att kunna utvärdera genomförbarhet. Detta innebär en avvägning mellan möjligheten att få ett resultat som kan byggas vidare på, i förhållande till att undvika att utsätta deltagarna för onödig belastning. För att korrigera för typ I fel i förhållande till de biokemiska markörerna i interventionsstudien användes Bonferroni post hoc test.

Ingen övre åldersgräns sattes för deltagande i studierna även om det kunde skapa bortfall. De deltagare som deltog i studie I och III var signifikant yngre än de som avstod deltagande. I studie II valde 53% av de i ålderguppen 71-80 år att inte delta till skillnad mot 30% i de andra åldergrupperna. Denna relativt låga representation av äldre deltagare begränsar möjligheten att generalisera resultatet till denna åldersgrupp. Bortfallet av patienter förklaras också till hög grad av minskad ork att vara med i en studie (studie I, III och IV).

Till skillnaden från bortfallsproblematiken där för studien lämpliga deltagare inte deltar och därmed medför bias till studien, bestämmer man i förväg genom inklusions- och exklusionskriterier, vilka personer som studien avser utifrån studiens syfte, men också i förhållande till resurser och lämplighet att delta. Av praktiska skäl förväntades samtliga deltagare tala och förstå svenska. Vidare exkluderades personer med psykisk sjukdom och/eller tillstånd som förhindrade förståelsen av studiens syfte och innehåll. En patient för studie I och III samt sju patienter för studie II exkluderades på grund av att de inte förstod svenska. En patient för studie I, III och fyra patienter för studie IV exkluderades på grund av kognitiv svikt.

### **Tillförlitlighet, studie I**

Tillförlitligheten till resultatet i studie I kan bedömas utifrån trovärdighet (Charmaz, 2006; Lincoln & Guba, 1985), överförbarhet och pålitlighet (Lincoln & Guba, 1985). Tillförlitligheten av resultatet diskuteras främst utifrån Lincoln och Guba (1985) då Charmaz kriterier användbarhet, originalitet, och logiskt resultat upplevs som mer pragmatiska infallsvinklar till tillförlitlighet. Enligt Lincoln och Guba (1985) anses trovärdigheten vara det viktigaste kriteriet för tillförlitlighet. De upprepade mötena med intervjuer mellan forskare och deltagare, stärker trovärdigheten till teorin om ett bibehållet jag då mötena skapade möjlighet för rik data i förhållande till studiens syfte. Trovärdigheten till skapad teori förstärktes även genom användandet av en blandad metodansats där intervjuer gav kunskap om begränsningar och möjligheter i att genomleva strålbehandling medan frågeformulären gav kunskap om besvär och begränsningar i förhållande till upplevelser av symtom och hälsorelaterad livskvalitet. Pålitligheten till resultatet förstärktes genom samtidig datainsamling och dataanalys. Skapat resultat som beskriver processen om strävan att bibehålla sitt jag i samband med strålbehandling mot bäckenhålan kan överföras till andra patientgrupper med cancersjukdom som genomlever kurativ behandling då framtagna teori inte bara relaterar till ett förhållningssätt för hur det kan vara att genomleva en behandling utan också relaterar till att vara drabbad av cancer.

## SLUTSATSER

Slutsatser från avhandlingen kan sammanfattas i följande punkter:

- Att genomleva strålbehandling mot bäckenhålan kan innebära ett uthärdande för att bibehålla sitt jag. Förutsättningar för att bibehålla sitt jag innefattas av att fokusera på symtom, att fokusera på att bli botad och fokusera på sin självbild genom att använda sig av tidigare livserfarenheter. Patienter uthärdar behandling för att överleva och fortsätta leva.
- Att genomleva strålbehandling mot bäckenhålan innebär en negativ påverkan på hälsorelaterad livskvalitet vad gäller globalt hälsostatus samt social och fysisk funktion. Den emotionella funktionen ökar under strålbehandling mot bäckenhålan vilket tolkas som ett tecken på att genomlevd behandling skapat förutsättning för ett bibehållet jag.
- De behandlingsrelaterade symtomen såsom diarré, smärta och illamående skapar mest besvär för patienter som genomlever strålbehandling mot bäckenhålan då dessa symtom ger både situationsbundna och existentiella innebörder.
- Vila rapporteras som den vanligaste specifika egenvårdaktiviteten för att lindra fatigue vid strålbehandling. Intag av läkemedel och koständringar är de vanligaste specifika egenvårdaktiviteterna för att lindra gastrointestinala symtom.
- Valideringen av SPFS har förbättrat förståelsen av innebörden i upplevelsen av fatigue. Påståenden inom subskalan för känslomässig innebörd behöver utvärderas ytterligare.
- Den interna strukturen i SPFS skiljer sig från strukturen i den ursprungliga RPFS vilket försvårar internationella jämförelser. SPFS förmåga att diskriminera mellan grupper behöver utvärderas ytterligare.
- Det finns ett samband mellan tarmskada och fatigue vid strålbehandling mot bäckenhålan. Patienter som erhåller strålbehandling mot bäckenhålan uppvisar ett samtidigt låggradigt inflammationstillstånd.
- Genomförbarheten av en intervention baserad på peroralt intag av kolostrum, försvårades på grund av beredningsformen.
- En intervention baserad på peroralt intag av kolostrum med stora mängder immunoglobuliner, testad i en pilotstudie, indikerar lindring av fatigue och gastrointestinala symtom i samband med strålbehandling mot bäckenhålan.

## KLINISKA IMPLIKATIONER

Resultaten från inkluderade studier kan öka förståelsen och kunskapen hos vårdgivare för vad det kan innebära att genomleva en behandling för cancersjukdom. Utifrån resultatet om att patienter uthärdar behandlingen i strävan om ett bibehållet jag kan patienters förhållningssätt och upplevelse av behandling och symtom förstås i ett bredare perspektiv. Resultatet i denna avhandling kan sammanfattas i ett antal kliniska implikationer som föreslås appliceras i vården av patienter:

- Vårdare bör utgå från patientens berättelse om tidigare livserfarenheter då det påverkar patientens sätt att förhålla sig till den situation han eller hon befinner sig i. Genom att rikta uppmärksamhet mot patientens tidigare livserfarenheter kan patientens förhållningssätt stärkas och val av egenvårdsaktiviteter riktas.
- Gastrointestinala symtom och behandlingsrelaterad smärta är de mest besvärande symtomen vid strålbehandling mot bäckenhålan och skall därför prioriteras vid undersökning och intervention.
- Sambandet mellan fatigue och diarré skall tas hänsyn till vid initiering och utvärdering av vårdåtgärder.
- Vårdåtgärder skall initieras och utvärderas systematiskt för att tydligare stödja patienten med att lindra besvärande symtom. Detta gäller till exempel vid utvärdering av insatta vårdåtgärder samt vid val och effekt av egenvårdsaktiviteter som patienten själv initierar.
- En intervention baserad på kolostrum kan vara en möjlig framtida vårdåtgärd för att lindra de mest besvärande symtomen under strålbehandling mot bäckenhålan.

## FORTSATT FORSKNING

Utförda studier ger upphov till ytterligare frågeställningar och flera infallsvinklar till fortsatt forskning. Resultaten visar att undersökta patientgrupper är i behov av lindrande vårdåtgärder där kolostrum visat sig vara en potentiell sådan. Kolostrum som intervention behöver dock undersökas vidare. För att kunna göra det behöver beredningsformen ändras för att godtas av ett större antal patienter. Utvärderingen av den kolostrumbaserade interventionen behöver omfattas av en randomiserad kontrollerad studie för att utvärdera effekt. Hypotesen om systemisk inflammation som en orsak till upplevelsen av fatigue behöver också undersökas ytterligare. Ett annat forskningsområde är vilans funktion och innebörd i förhållande till uthärdandet och fatigue. Valieringen av SPFS visar att den känslomässiga innebörden i subskalan och i upplevelsen av fatigue behöver utvärderas ytterligare. Detsamma gäller för SPFS förmåga att diskriminera mellan grupper med olika intensitet av fatigue.

## SUMMARY IN ENGLISH

### *Experience and alleviation of fatigue and gastrointestinal symptoms in patients undergoing radiotherapy*

#### **Introduction**

A cancer diagnosis brings physical, psychological and social suffering as the cancer disease is perceived as a potential existential threat. Cancer treatment can worsen the situation as the treatments create new symptoms and exacerbate existing ones. This thesis focuses on the experience and alleviation of distressing symptoms and the initiation of self-care activities in patients undergoing radiotherapy with curative intention. Of the four studies included, three cover patients undergoing pelvic radiotherapy.

Despite an extensive literature on cancer-related fatigue, there are still gaps in our knowledge concerning its development and alleviation. Most interventional studies on cancer-related fatigue have focused on evaluating measures aimed at alleviating the symptom itself without consideration of an underlying physiological cause. As yet there are no evidence-based interventions to prevent and/or alleviate fatigue specifically during pelvic radiotherapy. The radiotherapy-induced gastrointestinal symptoms experienced by patients during pelvic radiotherapy includes diarrhea, abdominal pain and fecal incontinence. These symptoms can persist and affect quality of life several years after treatment. The lack of evidence-based interventions is clear from patients' ongoing reports, in several studies, of the intensity and duration of both fatigue and gastrointestinal symptoms.

The Revised Piper Fatigue Scale is one of the most widely-used instruments to assess fatigue. This instrument is multidimensional and assesses fatigue from four dimensions; behavioral/severity, affective meaning, sensory and cognitive/mood. To enable cross-cultural comparisons of research results, it is important that standardized assessment instruments be applied and that such instruments have documented validity and reliability in the countries in which they are used. The Revised Piper Fatigue Scale was translated and culturally adapted into Swedish in 2007, though without psychometric evaluation. Given the above, it seemed important to conduct a full investigation of the validity of the instrument to additionally address the experience of fatigue.

#### **Aim**

The overall aim of this thesis was to explore symptom experiences and self-care activities during radiotherapy. A further aim, specifically in patients undergoing pelvic radiotherapy, was to investigate the correlation between fatigue and signs of intestinal injury and to evaluate the feasibility and efficacy of an intervention aimed at alleviating fatigue and gastrointestinal symptoms.

The thesis is based on four studies with specific aims:

- The first study aimed to explore the experience of living through pelvic radiotherapy with focus on the experience of distressing symptoms and the self-care activities initiated.
- The second study aimed to reexamine and refine the Swedish version of the Revised Piper Fatigue Scale (SPFS) and to evaluate its psychometric properties.
- The third study aimed to investigate whether the intensity of fatigue during pelvic radiotherapy was correlated with intestinal injury, as assessed by plasma citrulline and the severity of diarrhea.
- The fourth study aimed to evaluate the feasibility and efficacy of a bovine colostrum preparation to alleviate fatigue and gastrointestinal symptoms during pelvic radiotherapy.

## **Methods and data analysis**

The studies adhered to the Declaration of Helsinki and were approved by the ethical board of the University of Gothenburg. Patients included in the studies were given written and oral information about the study and all signed an informed consent form before data collection. All patients were cared for in out-patients radiotherapy clinics at university hospitals.

### ***Study I***

This prospective study included a total of 29 women undergoing pelvic radiotherapy, 19 with uterine cancer and 10 with anal cancer. The design included a qualitative core component together with a supplemental quantitative dataset. In relation to this approach and to the chosen design, data collection entailed both open interviews and structured interviews based on questionnaires. Fifteen of the women were interviewed in open interviews, the majority being performed at the end of treatment. The interviews focused on the respondents' stories and follow-up questions were asked about how they handled living through the treatment. Questionnaires to assess the symptoms experienced, health-related quality of life and self-care activities were answered by all 29 patients in structured interviews before, during and at the end of treatment. Grounded Theory formed data collection and data analysis of the core component. Changes over time in intensity and distress of symptoms, functional subscales and global health status/quality of life were analyzed with the non-parametric Friedman test followed by the Wilcoxon signed rank test, because of skewed distributions of the data.

### ***Study II***

The process of validating the SPFS included three steps within a cross-sectional design: an initial reexamination of the translated version, a new translation and cultural



adaption and finally a psychometric evaluation among patients undergoing radiotherapy at two university hospitals in Sweden. Since face validity interviews with the 29 patients included in Study 1 had indicated irrelevance and problems with understanding some of the questionnaire items, a new translation and cultural adaption were performed. This step included a forward/back translation and after reconciliations the instrument was evaluated in structured interviews with another 15 patients undergoing radiotherapy. Data for the psychometric evaluation were gathered from 196 patients (65% response rate) who had undergone 4-5 weeks of radiotherapy for different cancer diagnoses. To evaluate external validity of the SPFS, the respondents also completed the Multidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20). The internal item-to-scale structure of the instrument was assessed with regard to convergent-discriminant validity and reliability through multitrait analysis. Principal axis factoring analysis with direct oblimin rotation was used to examine the dimensionality. Discriminative validity was examined in known-groups analyses where scores of the SPFS were calculated and compared using Mann-Whitney U test.

### ***Study III***

As a starting point for investigating physiological causes of fatigue, it was hypothesized that the development of fatigue during pelvic radiotherapy could be affected by a radiation-induced intestinal injury promoting translocation of bacteria and other proinflammatory luminal components into systemic circulation, resulting in a cytokine induced inflammatory reaction, which in turn may elicit fatigue. The primary variables for this study were general fatigue, diarrhea and plasma citrulline. Plasma citrulline concentration (as a sign of intestinal injury) and acute-phase proteins (as signs of systemic inflammation) were analyzed. Fatigue and diarrhea were assessed using self-report questionnaires. The 29 women included in Study I, all undergoing pelvic radiotherapy for anal- or uterine cancer were prospectively followed. All variables were measured before start of radiotherapy, after three weeks of treatment and after five weeks of treatment. Associations between general fatigue and plasma citrulline and diarrhea were analyzed with Spearman's rank order correlation. Changes over time in intensity of symptoms were analyzed with the non-parametric Friedman's test followed by the Wilcoxon signed rank test. Changes in biochemical parameters were analyzed with parametric one-way ANOVA followed by a paired-samples t-test. The strength of the relationship between two variables was interpreted according to Cohen's criteria for interpreting effect sizes.

### ***Study IV***

This quasi-experimental pilot study was performed among 27 patients (25 women and 2 men) undergoing five weeks of pelvic radiotherapy. All patients were allocated to an intervention based on bovine colostrum to be taken during the weeks of radiotherapy. The intervention was a freeze-dried powder to be dissolved in water and eaten twice daily. The intent of the intervention was to address the intestinal injury caused by the radiotherapy by strengthening the mucosal barrier, and so the initial prescription of colostrum corresponded to the total amount of immunoglobulin A produced daily in the intestine. Feasibility was the primary variable for the study as the intervention which was evaluated by means of patients' self-reports in the form of diary entries. In

addition, the first twelve patients were closely monitored to detect any problems, difficulties and possible side effects of the preparation. Individual interviews including open-ended questions were performed with patients at the end of the intervention, in order to assess feasibility issues. Data including symptoms, plasma citrulline as a biomarker for intestinal injury and biomarkers for systemic inflammation were collected pretreatment, after three weeks and after five weeks of treatment. Patients included in Study I and III were used as a historical comparison group to evaluate the effect of the intervention. Primary analyses were conducted with all patients in the intervention group analyzed together. Efficacy subset analyses were also performed, using two groups: patients who fully adhered to the intervention and those who took the intervention only sporadically. Within-group differences in symptoms over the three measurement points were analyzed with the Friedman test and subsequent pair wise comparisons were tested using the Wilcoxon signed rank test. Prospective changes in biochemical variables were analyzed with repeated measures ANOVA (Bonferroni post hoc test).

## Results

### Study I

*Being able to maintain self-identity* was seen as the main process in living through treatment. The experiences and self-initiated activities which formed this process were understood to comprise three categories which co-varied during treatment: *focusing on symptoms*, *focusing on getting cured* and *focusing on self-image*. The prerequisite conditions of previous life experiences influenced and guided the patients through this unfamiliar period, prompting them to relate and act on experiences from the whole spectrum of life. Affected physical, role and social functioning were all evident, as well as decreased global health status/quality of life. The radiotherapy treatment contributed to several physical symptoms and its consequent impact on the body was evident. Pain, diarrhea, nausea and fatigue increased significantly during the whole treatment period.

To be able to make sense of these physical symptom experiences, the respondents constantly reflected over the origin and timing of their symptoms in relation to ongoing treatment and previous life experiences. After five weeks of treatment, gastrointestinal symptoms were ranked as the most distressing symptom, together with pain from the skin reaction and anal pain. Fatigue was reported by most respondents as the second most distressing symptom after three and five weeks of treatment. Being socially limited and having a highly affected body were the most common reasons for experiencing symptoms as distressing.

Self-care activities to alleviate distressful symptoms rested upon personal preferences. Many subsequently made an active decision to fight for survival after the diagnosis, which then served as a means for them to survive. Undergoing treatment was the respondents' highest priority and other things in life were put on hold. Many felt a personal responsibility to actively contribute to the successful completion of the treatment by trying to be positive and grateful. The respondents also did their best to act in the best interest of their significant others. They expressed that the hope of

being cured from cancer made the duration of treatment easier to bear. To endure this period in life, the respondents emphasized the need for support from others such as significant others, other individuals undergoing cancer treatment and caregivers. The respondents were conscious of their own actions and manners in different social situations as they tried to act like their former selves as much as possible.

### ***Study II***

Several modifications to the SPFS were made on the basis of the interviews. Most of the changes were related to the subscale of affective meaning, where the wording of several items was changed to increase relevance and understanding. The timeframe and response scale were change. To design the questionnaire to not only address those being fatigued, one question was added at the beginning of the questionnaire. "Not applicable" was added as a response alternative for the item regarding sexual activity. Most patients completed all SPFS items in the subsequent psychometric evaluation, though 16 of the 196 did not have computable SPFS total scores. Of the respondents, 30 reported no fatigue. Most of the changes made on the basis of the interviews functioned well in the psychometric evaluation, though the subscale of affective meaning continued to cause most missing values.

Results from the multi-trait analyses showed that all items-subscales conceptualized in the original RPFS met the criteria for satisfactory convergent-discriminant validity, corroborating the internal validity of the instrument. The factor analysis suggested a three-factor solution with the subscales of behavioural/severity and affective meaning joined together. The mood/cognition subscale was split in half, with the mood joining the sensory subscale and cognition forming its own factor. For concurrent validation, the strongest correlations were between the MFI-20 general fatigue and total score and all SPFS subscales, except cognition/mood which correlated most strongly with the MFI-20 mental fatigue subscale. Analysis for discriminative validity showed no significant difference in intensity of fatigue between hypothesized known-group based on diagnosis or concomitant chemotherapy.

### ***Study III***

There was a significant increase in general fatigue during the pelvic radiotherapy. From baseline to five weeks of treatment the number of patients with scores of 12 or more on MFI-20 general fatigue increased from 7 to 22. Scores on diarrhea also increased significantly during treatment. Citrulline as a measure for intestinal injury decreased significantly between baseline and five weeks of treatment. There were significant increases in markers of systemic inflammation and albumin decreased significantly. After three weeks of treatment, a significant moderate negative correlation was found between general fatigue and epithelial atrophy in the intestine as assessed by plasma citrulline concentrations after controlling for sleep disturbance, pain and emotional functioning. A strong positive correlation was found between general fatigue and intensity of diarrhea at three-weeks of treatment.

#### **Study IV**

The patients reported negative reactions to the preparation's taste, smell and consistency, as well as a negative sense of fullness. In addition excessive diarrhea and nausea were reported by two of the first 12 included patients. Taken together, these factors prompted us to reduce the dose of the intervention by half, in hope that this dose reduction could improve adherence without compromising the effect. Reducing the dose also minimized the risk of causing more diarrheas. However, the dose reduction did not enhance adherence and altogether 15 of the 27 patients (56%) completed the intervention according to the defined adherence. There were various reasons for divergence from the protocol, including nausea and diarrhea. A majority of those that did not adhere followed the prescribed dosages for two weeks but thereafter took the doses more sporadically.

There was no statistically significant increase in general fatigue over the course of treatment in either the intervention group (IG) or the subgroup that adhered to protocol (AD); however, a significant increase was noted in the comparison group. Moreover, more patients in the IG showed no clinically important increases in MFI-20 general fatigue (>2 points) between baseline and 46 Gy than in the comparison group. Furthermore, fewer patients in the IG reported distress from fatigue than those in the comparison group. Both the IG and the comparison group showed statistically significant increases, but in numerical terms the increases in the IG and AD were less than in the comparison group between baseline and end of treatment. "Quite a bit" or "very much" diarrhea at the end of treatment was reported by fewer patients in the IG versus in the comparison group. The IG reported a significant increase in nausea whereas no significant increase in nausea was seen in the subgroup of patients that adhered to the intervention. There was a significant increase in all biomarkers for systemic inflammation except for serum  $\alpha_1$ -antitrypsin in the IG and for serum  $\alpha_1$ -antitrypsin and serum-orosomucoid in the AD whereas all biomarkers increased in the comparison group. Plasma citrulline, an indicator of intestinal injury, decreased in both the IG and the comparison group.

#### **Conclusions**

The results can help caregivers of this patient population gain a better understanding of the struggle to endure during pelvic radiotherapy. Living through pelvic radiotherapy was understood as a struggle to maintain self-identity. The patients endured treatment to survive and continue to live. They experienced several distressing symptoms which implied social limitations and a sense that the body would not hold up. Their emotional functioning increased which is interpreted as a sign of having lived through treatment which shaped the conditions for a maintained self-identity.

The gastrointestinal symptoms and pain were considered the most distressing symptoms as they comprised both situational and existential meaning. Taking a rest was the most common specific self-care activity to alleviate fatigue and medication and

changes in diet were the most frequent activities to alleviate gastrointestinal symptoms. The self-care activities were highly dependent on personal preference, which resulted in a trial-and-error situation. Caregivers should be more proactive in alleviating distressing symptoms, and thereby prevent this need for trial and error.

The validation of the Swedish version of the Revised Piper Fatigue Scale has enhanced our understanding of the meaning in experiencing fatigue, though the subscale of affective meaning still needs to be further explored. The internal consistency of the Swedish version of the questionnaire is different from that of the original version, which inhibits cross-cultural comparisons. Furthermore, as the discriminative validity of the four subscales was poor it needs further evaluation.

The correlation found between fatigue and plasma citrulline and diarrhea implies a link between fatigue and intestinal injury. Low-grade inflammatory states were found in patients undergoing pelvic radiotherapy. These signs served as a rationale for an intervention with bovine colostrum to strengthen the mucosal barrier and thereby prevent the development of fatigue and gastrointestinal symptoms. A pilot study showed that the feasibility of this intervention was limited by the preparation and that the most fatigued patients did not adhere to the intervention. The evidence for a lessened systematic inflammation was inconclusive. However, the results of the pilot study indicated an alleviation of fatigue, diarrhea and nausea.

## TACK

För att kunna genomföra ett avhandlingsarbete behövs mycket inspiration, stöd och uppmuntran. Det finns många att tacka.

Jag vill inleda med att uttrycka min tacksamhet till *alla patienter* jag mött och som delat med sig av sin tid och sina erfarenheter. Utan er hade inget av detta varit möjligt.

Jag vill också uttrycka min tacksamhet till *Institutionen för Vårdvetenskap och Hälsa* vid Göteborgs Universitet där jag fått förutsättningar att genomföra denna avhandling. Tack till professor *Inger Ekman*, för att du initialt var min huvudhandledare och ledde in mig på forskarutbildningen.

Inom *Verksamhet Onkologi* vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset gavs jag förutsättningar för att genomföra merparten av studierna vilket jag också är tacksam för.

Under tiden för avhandlingsarbetet har jag mött många forskare som på olika sätt stöttat och inspirerat mig. Jag vill uttrycka min tacksamhet till min huvudhandledare *Karin Ahlberg* som introducerade mig till forskning genom att vägleda och handleda mig igenom en magisterexamen, ytterligare forskningsprojekt och till slut väglett mig in på och genom hela forskarutbildningen. Din entusiasm och optimism är stärkande. Tack för att du delat dina kunskaper med mig och att du visat obegränsat engagemang under alla år.

Tack till dig *Tor Ekman*, som varit min bihandledare. Tack för att du fann en plats för mig i ditt forskningsprojekt. Tack för allt du grunnat över och de inspirerande telefonsamtalen när du ringt och sagt ”Jag har en idé”. Din handledning har verkligen varit värdefull.

Min andra bihandledare *Charles Taft*, Tack för att du guidat mig och delgett mig dina tankar om bland annat symtom, livskvalitet och statistik. Du har varit oerhört stötande alltid med ett leende, en öppen dörr och tid.

Professor *Ingegerd Bergbom*, Tack för att du delat med dig av din visdom och vägledning i tematik, metodik och etik både innan och under forskarutbildning, en vägledning med både allvar och humor.

Tack till *Anna Forsberg* för din hängivenhet till forskning och ditt engagemang i mig och mitt avhandlingsarbete precis när jag behövde det.

Tack till *Ulrika Östlund* för att du så frikostigt bjudit på dina erfarenheter som forskare, dina kunskaper om fatigue och dina ögon på kappan.

Jag vill också passa på att tacka *Agnes Wold* och *Barbara Piper* som delat med sig av sina kunskaper och tagit sig tid för att diskutera med en novis doktorand.

Tack också till er som konkret hjälpt mig med datainsamling och översättningar i avhandlingsarbetet. Tack till *Anki Delin-Eriksson* och *Ulrica Langegård* i Göteborg, Tack till *Alexandra Rönnängsgård* och *Maria Bjurberg* i Lund och Tack till *Micaela van Aller* i Stockholm.

Det har varit så givande att ha andra doktorander i sin närhet, någon att diskutera med, någon att skratta med, någon som exakt förstår och vet att livet som doktorand är ett liv med höga toppar och djupa dalar. *Malin, Åsa, Susanne, Veronika, Anna, Håkan, Lotta*; härligt att dela denna tid med er.

*Till alla mina kolleger på avd 53*: Tack för visad vänskap och för att *just ni* har varit mitt ankare i klinik. Tack för era skratt och genuina omtänksamhet om mig. Tack till *Helene Svensson* som utan förbehåll hjälpt mig med regelverk, bestämmelser och datainsamling.

Tack till all *släkt* och alla *vänner* som stöttat under denna tid. Tack för god mat, umgänge och glada tillrop.

*Stefan* utan dig hade det inte gått, Tack för att du med sådan självklarhet stöttat mig i denna utmaning. Tack till *min pärla, min prins och min skatt*, utan er hade inget i livet gått.

Billdal, augusti 2012  
*Sofie Jakobsson*

---

Studierna inkluderade i avhandlingen har möjliggjorts med hjälp av ekonomiska bidrag från Svensk sjuksköterskeförening, Capio forskningsstiftelse, Jubileumsklinikens forskningsfond mot cancer samt från Cancer- och Trafikskadades riksförbund.



## REFERENSER

- Aaronson, L. S., Teel, C. S., Cassmeyer, V., Neuberger, G. B., Pallikkathayil, L., Pierce, J., Press, A. N., Williams, P. D., & Wingate, A. (1999). Defining and measuring fatigue. *Image--the Journal of Nursing Scholarship*, 31(1), 45-50.
- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., De Haes, J. C., & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365-376.
- Abayomi, J., Kirwan, J., & Hackett, A. (2009). The prevalence of chronic radiation enteritis following radiotherapy for cervical or endometrial cancer and its impact on quality of life. *European Journal of Oncology Nursing*, 13(4), 262-267.
- Abayomi, J., Kirwan, J., Hackett, A., & Bagnall, G. (2005). A study to investigate women's experiences of radiation enteritis following radiotherapy for cervical cancer. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 18(5), 353-363.
- Adamsen, L., Midtgaard, J., Rorth, M., Borregaard, N., Andersen, C., Quist, M., Møller, T., Zacho, M., Madsen, J., & Knutsen, L. (2003). Feasibility, physical capacity, and health benefits of a multidimensional exercise program for cancer patients undergoing chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 11(11), 707-716.
- Ahlberg, K., Ekman, T., & Gaston-Johansson, F. (2004). Levels of fatigue compared to levels of cytokines and hemoglobin during pelvic radiotherapy: a pilot study. *Biological Research for Nursing*, 5(3), 203-210.
- Ahlberg, K., Ekman, T., & Gaston-Johansson, F. (2005a). The experience of fatigue, other symptoms and global quality of life during radiotherapy for uterine cancer. *International Journal of Nursing Studies*, 42(4), 377-386.
- Ahlberg, K., Ekman, T., & Gaston-Johansson, F. (2005b). Fatigue, psychological distress, coping resources, and functional status during radiotherapy for uterine cancer. *Oncology Nursing Forum*, 32(3), 633-640.
- Ahlberg, K., Ekman, T., Gaston-Johansson, F., & Mock, V. (2003). Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet*, 362(9384), 640-650.
- Ahlberg, K., & Nordner, A. (2006). The importance of participation in support groups for women with ovarian cancer. *Oncology Nursing Forum*, 33(4), E53-61.
- Al-Majid, S., & Gray, D. P. (2009). A biobehavioral model for the study of exercise interventions in cancer-related fatigue. *Biological Research for Nursing*, 10(4), 381-391.
- Allal, A. S., Sprangers, M. A., Laurencet, F., Reymond, M. A., & Kurtz, J. M. (1999). Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 80(10), 1588-1594.
- Alsén, P., Brink, E., Brandström, Y., Karlson, B. W., & Persson, L. O. (2010). Fatigue after myocardial infarction: relationships with indices of emotional distress, and sociodemographic and clinical variables. *International Journal of Nursing Practice*, 16(4), 326-334.

- Andreyev, J. (2007). Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *The Lancet Oncology*, 8(11), 1007-1017.
- Angenete, E., Öresland, T., Falk, P., Breimer, M., Hultborn, R., & Ivarsson, M. L. (2009). Preoperative radiotherapy and extracellular matrix remodeling in rectal mucosa and tumour matrix metalloproteinases and plasminogen components. *Acta Oncologica*, 48(8), 1144-1151.
- Armstrong, T. S. (2003). Symptoms experience: a concept analysis. *Oncology Nursing Forum*, 30(4), 601-606.
- Baglan, K. L., Frazier, R. C., Yan, D., Huang, R. R., Martinez, A. A., & Robertson, J. M. (2002). The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 52(1), 176-183.
- Barsevick, A. M., Cleeland, C. S., Manning, D. C., O'Mara, A. M., Reeve, B. B., Scott, J. A., & Sloan, J. A. (2010). ASCPRO recommendations for the assessment of fatigue as an outcome in clinical trials. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(6), 1086-1099.
- Barsevick, A. M., Whitmer, K., & Walker, L. (2001). In their own words: using the common sense model to analyze patient descriptions of cancer-related fatigue. *Oncology Nursing Forum*, 28(9), 1363-1369.
- Beck, S. L., Dudley, W. N., & Barsevick, A. (2005). Pain, sleep disturbance, and fatigue in patients with cancer: using a mediation model to test a symptom cluster. *Oncology Nursing Forum*, 32(3), E48-E55.
- Berger, A. M., Lockhart, K., & Agrawal, S. (2009). Variability of patterns of fatigue and quality of life over time based on different breast cancer adjuvant chemotherapy regimens. *Oncology Nursing Forum*, 36(5), 563-570.
- Berger, A. M., Pickar Abernethy, A., Atkinson, A., Barsevick, A., Breitbart, W., Cella, D., Cimprich, B., & Cleeland, C. (2012). The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cancer-related fatigue *Version 1*. Hämtad 26 januari, 2012 från <http://www.nccn.org>.
- Blumer, H. (1969). *Symbolic Interactionism: Perspective and Method*. Englewood Cliffs, N.J. : Prentice-Hall, cop.
- Borneman, T., Piper, B., Sun, V. C., Koczywas, M., Uman, G., & Ferrell, B. (2007). Implementing the Fatigue Guidelines at one NCCN member institution: process and outcomes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 5(10), 1092-1101.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Bernaards, C., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*, 106(4), 751-758.
- Brown, L. F., & Kroenke, K. (2009). Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics*, 50(5), 440-447.
- Charmaz, K. (2006). *Constructing grounded theory: a practical guide through qualitative analysis*. London: SAGE.
- Charon, J. (2010). *Symbolic interactionism. An Introduction, An Interpretation, An Integration*. (10th Ed.). Boston: Pearsons Education Inc Prentice Hall.

- Christman, N. J., Oakley, M. G., & Cronin, S. N. (2001). Developing and using preparatory information for women undergoing radiation therapy for cervical or uterine cancer. *Oncology Nursing Forum*, 28(1), 93-98.
- Cleeland, C. S., Bennett, G. J., Dantzer, R., Dougherty, P. M., Dunn, A. J., Meyers, C. A., Miller, A. H., Payne, R., Reuben, J. M., Wang, X. S., & Lee, B. N. (2003). Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*, 97(11), 2919-2925.
- Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., Fayers, P. M., & Brown, J. M. (2008). Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *European Journal of Cancer*, 44(13), 1793-1798.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural sciences* (2nd Ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Cramp, F., & Daniel, J. (2008). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane database of systematic reviews*(2), CD006145.
- Crenn, P., De Truchis, P., Neveux, N., Galperine, T., Cynober, L., & Melchior, J. C. (2009). Plasma citrulline is a biomarker of enterocyte mass and an indicator of parenteral nutrition in HIV-infected patients. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(3), 587-594.
- Crenn, P., Messing, B., & Cynober, L. (2008). Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clinical Nutrition*, 27(3), 328-339.
- Crenn, P., Vahedi, K., Lavergne-Slove, A., Cynober, L., Matuchansky, C., & Messing, B. (2003). Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology*, 124(5), 1210-1219.
- Cronbach, L. J., & Meehl, P. E. (1955). Construct validity in psychological tests. *Psychological Bulletin*, 52(4), 281-302.
- Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., Johnson, D. H., Miaskowski, C., Scherr, S. L., Portenoy, R. K., & Vogelzang, N. J. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The Oncologist*, 5(5), 353-360.
- Dagnelie, P. C., Pijls-Johannesma, M. C., Pijpe, A., Boumans, B. J., Skrabanja, A. T., Lambin, P., & Kempen, G. I. (2006). Psychometric properties of the revised Piper Fatigue Scale in Dutch cancer patients were satisfactory. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59(6), 642-649.
- Dawson, R., Sellers, D., Spross, J., Jablonski, E., Hoyer, D., & Solomon, M. (2005). Do Patients' Beliefs Act as Barriers to Effective Pain Management Behaviors and Outcomes in Patients With Cancer-Related or Noncancer-Related Pain? *Oncology Nursing Forum*, 32(2), 363-374.
- Denham, J. W., & Hauer-Jensen, M. (2002). The radiotherapeutic injury-a complex 'wound'. *Radiotherapy and Oncology*, 63(2), 129-145.
- Derogar, M., Van der Schaaf, M., & Lagergren, P. (2012). Reference values for the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire in a random sample of the Swedish population. *Acta Oncologica*, 51(1), 10-16.

- Dodd, M., Cho, M. H., Cooper, B., Miaskowski, C., Lee, K. A., & Bank, K. (2005). Advancing our knowledge of symptom clusters. *The Journal of Supportive Oncology*, 3(6 Suppl 4), 30-31.
- Dodd, M., Janson, S., Facione, N., Faucett, J., Froelicher, E. S., Humphreys, J., Lee, K., Miaskowski, C., Puntillo, K., Rankin, S., & Taylor, D. (2001). Advancing the science of symptom management. *Journal of Advanced Nursing*, 33(5), 668-676.
- Duijts, S. F., Faber, M. M., Oldenburg, H. S., Van Beurden, M., & Aaronson, N. K. (2011). Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors-a meta-analysis. *Psycho-oncology*, 20(2), 115-126.
- Dunberger, G., Lind, H., Steineck, G., Waldenstrom, A. C., Nyberg, T., Al-Abany, M., Nyberg, U., & Avall-Lundqvist, E. (2010). Fecal incontinence affecting quality of life and social functioning among long-term gynecological cancer survivors. *International Journal of Gynecological Cancer*, 20(3), 449-460.
- Edwards, S. D. (2001). *Philosophy of Nursing*. Basingstoke: Palgrave.
- Elfstrand, L. (2000). *Immunoglobulins and transforming growth factor  $\beta$ 2 in bovine colostrum and derived products*. MSc, Lund universitet, Lund.
- Eriksson, K. (1994). *Den lidande människan*. Stockholm: Liber.
- Falk, K., Patel, H., Swedberg, K., & Ekman, I. (2009). Fatigue in patients with chronic heart failure - a burden associated with emotional and symptom distress. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 8(2), 91-96.
- Fitch, M. I., Mings, D., & Lee, A. (2008). Exploring patient experiences and self-initiated strategies for living with cancer-related fatigue. *Canadian Oncology Nursing Journal* 18(3), 124-140.
- Floren, C. H., Chinenye, S., Elfstrand, L., Hagman, C., & Ihse, I. (2006). ColoPlus, a new product based on bovine colostrum, alleviates HIV-associated diarrhoea. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(6), 682-686.
- Fu, M. R., LeMone, P., & McDaniel, R. W. (2004). An integrated approach to an analysis of symptom management in patients with cancer. *Oncology Nursing Forum*, 31(1), 65-70.
- Furst, C. J., & Åhsberg, E. (2001). Dimensions of fatigue during radiotherapy. An application of the Multidimensional Fatigue Inventory. *Supportive Care in Cancer*, 9(5), 355-360.
- Gadamer, H.-G. (1997). *Sanning och metod*. Göteborg: Daidalos.
- Gaston-Johansson, F., Fall-Dickson, J. M., Bakos, A. B., & Kennedy, M. J. (1999). Fatigue, pain, and depression in pre-autotransplant breast cancer patients. *Cancer Practice*, 7(5), 240-247.
- Giacalone, A., Polesel, J., De Paoli, A., Colussi, A. M., Sartor, I., Talamini, R., & Tirelli, U. (2010). Assessing cancer-related fatigue: the psychometric properties of the Revised Piper Fatigue Scale in Italian cancer inpatients. *Supportive Care in Cancer*, 18(9), 1191-1197.
- Gielissen, M. F., Knoop, H., Servaes, P., Kalkman, J. S., Huibers, M. J., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2007). Differences in the experience of fatigue in patients and

- healthy controls: patients' descriptions. *Health and Quality of Life Outcomes*, 5, 36. DOI:10.1186/1477-7525-5-36.
- Glaser, B. G., & Strauss, A. L. (1967). *The Discovery of Grounded Theory: Strategies for Qualitative Research*. New York: Aldine de Gruyter.
- Glasgow, R. E. (2006). RE-AIMing research for application: ways to improve evidence for family medicine. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 19(1), 11-19.
- Glaus, A., Crow, R., & Hammond, S. (1996). A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Supportive Care in Cancer*, 4(2), 82-96.
- Gledhill, J. (2005). A qualitative study of the characteristics and representation of fatigue in a French speaking population of cancer patients and healthy subjects. *European Journal of Oncology Nursing*, 9(4), 294-312; discussion 313-294.
- Gledhill, J., Rodary, C., Mahe, C., & Laizet, C. (2002). [French validation of the revised Piper Fatigue Scale]. *Recherche en soins infirmiers*, (68), 50-65.
- Good, B., & Good, D. (1981). The Meaning of Symptoms: a Cultural Hermeneutic Model for Clinical Practice. In L. Eisenberg & A. Kleinman (Eds.), *The relevance of social science for medicine*. Dordrecht, Holland: Reidel Publishing Company.
- Guren, M. G., Dueland, S., Skovlund, E., Fossa, S. D., Poulsen, J. P., & Tveit, K. M. (2003). Quality of life during radiotherapy for rectal cancer. *European Journal of Cancer*, 39(5), 587-594.
- Hagelin, C. L., Wengström, Y., Runesdotter, S., & Furst, C. J. (2007). The psychometric properties of the Swedish Multidimensional Fatigue Inventory MFI-20 in four different populations. *Acta Oncologica*, 46(1), 97-104.
- Harver, A., & Mahler, D. A. (1990). The Symptom of Dyspnea. In D. A. Mahler (Ed.), *Dyspnea*. New York: Futura, Mount Kisco.
- Haworth, S. K., & Dluhy, N. M. (2001). Holistic symptom management: modelling the interaction phase. *Journal of Advanced Nursing*, 36(2), 302-310.
- Hays, R. D., Hayashi, T., Carson, H., & Ware, J. E. (1988). *User's guide to multi-trait analysis Program (MAP)*. Santa Monica, California: Rand Corporation.
- Heemsbergen, W. D., Peeters, S. T., Koper, P. C., Hoogeman, M. S., & Lebesque, J. V. (2006). Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 66(1), 3-10.
- Hickok, J. T., Roscoe, J. A., Morrow, G. R., Mustian, K., Okunieff, P., & Bole, C. W. (2005). Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer*, 104(8), 1772-1778.
- Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The Oncologist*, 12 Suppl 1, 4-10.
- Hofsø, K., Miaskowski, C., Bjordal, K., Cooper, B. A., & Rustøen, T. (2012). Previous chemotherapy influences the symptom experience and quality of life of women with breast cancer prior to radiation therapy. *Cancer Nursing*, 35(3), 167-177.

- Holmgren, L., & Skalsky, M. (2006). *Fatigue - en begreppsanalys*. Kandidatuppsats. Institutionen för vårdvetenskap och hälsa. Göteborg.
- Holzner, B., Kemmler, G., Meraner, V., Maislinger, A., Kopp, M., Bodner, T., Nguyen-Van-Tam, D., Zeimet, A. G., Fleischhacker, W. W., & Sperner-Unterwieser, B. (2003). Fatigue in ovarian carcinoma patients: a neglected issue? *Cancer*, *97*(6), 1564-1572.
- Honkasalo, M. L. (1989). Symptoms, signs and medical semiotics. *Psychiatria Fennica*, *20*, 119-128.
- Huang, E. Y., Wang, C. J., Hsu, H. C., & Sun, L. M. (2006). Characteristics and predictive factors of early-onset diarrhoea during pelvic irradiation. *The British Journal of Radiology*, *79*(941), 419-424.
- Hurley, W. L., & Theil, P. K. (2011). Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*, *3*(4), 442-474.
- Jager, A., Sleijfer, S., & van der Rijt, C. C. (2008). The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *European Journal of Cancer*, *44*(2), 175-181.
- Jakobsson, S., Ekman, T., & Ahlberg, K. (2008). Components that influence assessment and management of cancer-related symptoms: an interdisciplinary perspective. *Oncology Nursing Forum*, *35*(4), 691-698.
- Jean-Pierre, P., Morrow, G. R., Roscoe, J. A., Heckler, C., Mohile, S., Janelins, M., Peppone, L., Hemstad, A., Esparaz, B. T., & Hopkins, J. O. (2010). A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer*, *116*(14), 3513-3520.
- Jephcott, C. R., Paltiel, C., & Hay, J. (2004). Quality of life after non-surgical treatment of anal carcinoma: a case control study of long-term survivors. *Clinical Oncology*, *16*(8), 530-535.
- Johannisson, K. (2006). Hur skapas en diagnos? Ett historiskt perspektiv In G. Hallerstedt (Red.), *Diagnosens makt. Om kunskap, pengar och lidande*. Göteborg: Daidalos.
- Johansson, J. E., & Ekman, T. (1999). Gut mucosa barrier preservation by orally administered IgA-IgG to patients undergoing bone marrow transplantation: a randomised pilot study. *Bone Marrow Transplantation*, *24*(1), 35-39.
- Johnson, D. C., Kassner, C. T., Houser, J., & Kutner, J. S. (2005). Barriers to effective symptom management in hospice. *Journal of Pain and Symptom Management*, *29*(1), 69-79.
- Jonard, P. P., Rambaud, J. C., Dive, C., Vaerman, J. P., Galian, A., & Delacroix, D. L. (1984). Secretion of immunoglobulins and plasma proteins from the jejunal mucosa. Transport rate and origin of polymeric immunoglobulin A. *The Journal of Clinical Investigation*, *74*(2), 525-535.
- Kaducu, F. O., Okia, S. A., Upenyitho, G., Elfstrand, L., & Floren, C. H. (2011). Effect of bovine colostrum-based food supplement in the treatment of HIV-associated diarrhea in Northern Uganda: a randomized controlled trial. *Indian Journal of Gastroenterology*, *30*(6), 270-276.



- Kangas, M., Bovbjerg, D. H., & Montgomery, G. H. (2008). Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychological Bulletin, 134*(5), 700-741.
- Khalid, U., McGough, C., Hackett, C., Blake, P., Harrington, K. J., Khoo, V. S., Tait, D., Norman, A. R., & Andreyev, H. J. (2006). A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 64*(5), 1432-1441.
- Kirkova, J., Aktas, A., Walsh, D., & Davis, M. P. (2011). Cancer symptom clusters: clinical and research methodology. *Journal of Palliative Medicine, 14*(10), 1149-1166.
- Kleinman, A. (1988). *The Illness Narratives Suffering, Healing & The Human Condition*. USA: Basic Books.
- Knobel, H., Loge, J. H., Brenne, E., Fayers, P., Hjermstad, M. J., & Kaasa, S. (2003). The validity of EORTC QLQ-C30 fatigue scale in advanced cancer patients and cancer survivors. *Palliative Medicine, 17*(8), 664-672.
- Knowles, G., Borthwick, D., McNamara, S., Miller, M., & Leggot, L. (2000). Survey of nurses' assessment of cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer Care, 9*(2), 105-113.
- Kozelsky, T. F., Meyers, G. E., Sloan, J. A., Shanahan, T. G., Dick, S. J., Moore, R. L., Engeler, G. P., Frank, A. R., McKone, T. K., Urias, R. E., Pilepich, M. V., Novotny, P. J., & Martenson, J. A. (2003). Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology, 21*(9), 1669-1674.
- Kvale, S. (2006). Dominance Through Interviews and Dialogues. *Qualitative Inquiry, 12*(3), 480-500.
- Lally, R. M. (2010). Acclimating to breast cancer: a process of maintaining self-integrity in the pretreatment period. *Cancer Nursing, 33*(4), 268-279.
- Laugsand, E. A., Sprangers, M. A., Bjordal, K., Skorpen, F., Kaasa, S., & Klepstad, P. (2010). Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study. *Health and Quality of Life Outcomes, 8*, 104. DOI: 10.1186/1477-7525-8-104.
- 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.
- Lerdal, A., Wahl, A., Rustøen, T., Hanestad, B. R., & Moum, T. (2005). Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. *Scandinavian Journal of Public Health, 33*(2), 123-130.
- Lincoln, Y. S., & Guba, E. G. (1985). *Naturalistic Inquiry*. Beverly Hills, Calif.: Sage.
- Littlewood, T. J., Bajetta, E., Nortier, J. W., Vercaemmen, E., & Rapoport, B. (2001). Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology 19*(11), 2865-2874.



- Lutgens, L. C., Deutz, N., Granzier-Peeters, M., Beets-Tan, R., De Ruyscher, D., Gueulette, J., Cleutjens, J., Berger, M., Wouters, B., Von Meyenfeldt, M., & Lambin, P. (2004). Plasma citrulline concentration: a surrogate end point for radiation-induced mucosal atrophy of the small bowel. A feasibility study in 23 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *60*(1), 275-285.
- MacAllister, W. S., & Krupp, L. B. (2005). Multiple sclerosis-related fatigue. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, *16*(2), 483-502.
- Magnusson, K., Karlsson, E., Palmblad, C., Leitner, C., & Paulson, A. (1997). Swedish nurses' estimation of fatigue as a symptom in cancer patients--report of a questionnaire. *European Journal of Cancer Care*, *6*(3), 186-191.
- Magnusson, K., Möller, A., Ekman, T., & Wallgren, A. (1999). A qualitative study to explore the experience of fatigue in cancer patients. *European Journal of Cancer Care*, *8*(4), 224-232.
- Martenson, J. A., Halyard, M. Y., Sloan, J. A., Proulx, G. M., Miller, R. C., Deming, R. L., Dick, S. J., Johnson, H. A., Tai, T. H., Zhu, A. W., Keit, J., Stien, K. J., & Atherton, P. J. (2008). Phase III, double-blind study of depot octreotide versus placebo in the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: results of North Central Cancer Treatment Group N00CA. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(32), 5248-5253.
- Martenson, J. A., Hyland, G., Moertel, C. G., Mailliard, J. A., O'Fallon, J. R., Collins, R. T., Morton, R. F., Tewfik, H. H., Moore, R. L., Frank, A. R., Urias, R. E., & Deming, R. L. (1996). Olsalazine is contraindicated during pelvic radiation therapy: results of a double-blind, randomized clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *35*(2), 299-303.
- Martinez- Hernández, A. (2000). *What's behind The Symptom: on Psychiatric Observation and Anthropological Understanding*. Amsterdam: Harwood Academic.
- McDaniel, R. W., & Rhodes, V. A. (1995). Symptom Experience. *II*(4), 232-234.
- McGough, C., Baldwin, C., Frost, G., & Andreyev, H. J. (2004). Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *British Journal of Cancer*, *90*(12), 2278-2287.
- McGough, C., Wedlake, L., Baldwin, C., Hackett, C., Norman, A. R., Blake, P., Harrington, K., Tait, D., Khoo, V., Frost, G., & Andreyev, H. J. (2008). Clinical trial: normal diet vs. partial replacement with oral E028 formula for the prevention of gastrointestinal toxicity in cancer patients undergoing pelvic radiotherapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *27*(11), 1132-1139.
- Meeske, K., Smith, A. W., Alfano, C. M., McGregor, B. A., McTiernan, A., Baumgartner, K. B., Malone, K. E., Reeve, B. B., Ballard-Barbash, R., & Bernstein, L. (2007). Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Quality of Life Research*, *16*(6), 947-960.
- Miaskowski, C., Dodd, M., & Lee, K. (2004). Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (32), 17-21.
- Miller, M., & Kearney, N. (2001). Nurses' knowledge and attitudes towards cancer-related fatigue. *European Journal of Oncology Nursing*, *5*(4), 208-217; discussion 218-220.

- Minton, O., Richardson, A., Sharpe, M., Hotopf, M., & Stone, P. (2010). Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD006704.
- Mock, V., Atkinson, A., Barsevick, A., Cella, D., Cimprich, B., Cleeland, C., Donnelly, J., Eisenberger, M. A., Escalante, C., Hinds, P., Jacobsen, P. B., Kaldor, P., Knight, S. J., Peterman, A., Piper, B., Rugo, H., Sabbatini, P., & Stahl, C. (2000). NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology*, *14*(11A), 151-161.
- Morse, J. M. (1997). Responding to threats to integrity of self. *Advances in Nursing Science*, *19*(4), 21-36.
- Morse, J. M. (2000). Responding to the cues of suffering. *Health Care for Women International*, *21*(1), 1-9.
- Morse, J. M. (2001). Toward a praxis theory of suffering. *Advances in Nursing Science*, *24*(1), 47-59.
- Morse, J. M. (2003). Principles of mixed methods and multimethod research design. In A. Tashakkori & C. Teddlie (Eds.), *Handbook of Mixed Methods in Social & Behavioral Research*. Thousand Oaks, Calif.: SAGE Publications.
- Morse, J. M., & Carter, B. (1996). The essence of enduring and expressions of suffering: the reformulation of self. *Scholarly Inquiry for Nursing Practice*, *10*(1), 43-60; discussion 61-74.
- Morse, J. M., & Johnson, J. L. (1991). Towards a Theory of Illness. The Illness Constellation Model. In J. Morse & J. Johnson (Eds.), *The Illness Experience; Dimensions of Suffering*. Newbury Park, California.: Sage.
- Morse, J. M., Niehaus, L., Wolfe, R., & Wilkins, S. (2006). The role of the theoretical drive in maintaining validity in mixed-method research. *Qualitative Research in Psychology*, *3*, 279-291.
- Mota, D., Pimenta, C., & Piper, B. (2009). Fatigue in Brazilian cancer patients, caregivers, and nursing students: a psychometric validation study of the Piper Fatigue Scale-Revised. *Supportive Care in Cancer*, *17*(6), 645-652.
- Mölne, J., & Wold, A. (2007). *Inflammation*. Stockholm: Liber.
- Nout, R. A., Putter, H., Jurgenliemk-Schulz, I. M., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C., van der Steen-Banasik, E. M., Mens, J. W., Slot, A., Stenfert Kroese, M. C., Nijman, H. W., Van de Poll-Franse, L. V., & Creutzberg, C. L. (2012). Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *European Journal of Cancer*, *48*(11), 1638-1648.
- Nout, R. A., Putter, H., Jurgenliemk-Schulz, I. M., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C., van der Steen-Banasik, E. M., Mens, J. W., Slot, A., Stenfert Kroese, M. C., Van Bunningen, B. N., Smit, V. T., Nijman, H. W., van den Tol, P. P., & Creutzberg, C. L. (2009). Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(21), 3547-3556.
- Nunnally, J., & Bernstein, I. (1994). *Psychometric Theory*. 3 ed. New York: McGraw-Hill Publishing Company.

- Olopade, F. A., Norman, A., Blake, P., Dearnaley, D. P., Harrington, K. J., Khoo, V., Tait, D., Hackett, C., & Andreyev, H. J. (2005). A modified Inflammatory Bowel Disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are simple ways to identify patients with significant gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *British Journal of Cancer*, *92*(9), 1663-1670.
- Olson, K. (2007). A new way of thinking about fatigue: a reconceptualization. *Oncology Nursing Forum*, *34*(1), 93-99.
- Onal, C., Kotek, A., Unal, B., Arslan, G., Yavuz, A., Topkan, E., & Yavuz, M. (2011). Plasma citrulline levels predict intestinal toxicity in patients treated with pelvic radiotherapy. *Acta Oncologica*, *50*(8), 1167-1174.
- Orem, D., Taylor, S., & Renpenning, K. (2001). *Nursing: Concepts of Practice*. St. Louis, Mo: Mosby.
- Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., & Pater, J. (1998). Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology* *16*(1), 139-144.
- Papadia, C., Sherwood, R. A., Kalantzis, C., Wallis, K., Volta, U., Fiorini, E., & Forbes, A. (2007). Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. *American Journal of Gastroenterology*, *102*(7), 1474-1482.
- Patton, M. (2002). *Qualitative Research & Evaluation Methods*. London: Sage Publications Ltd.
- Pia de la Maza, M., Gotteland, M., Ramirez, C., Araya, M., Yudin, T., Bunout, D., & Hirsch, S. (2001). Acute nutritional and intestinal changes after pelvic radiation. *Journal of the American College of Nutrition*, *20*(6), 637-642.
- Piper, B. (1993). Fatigue. In V. K. Carrieri & A. M. Lindsey (Eds.), *Pathophysiological Phenomena in Nursing: Human Responses to Illness*. Philadelphia: W.B. Saunders.
- Piper, B., Borneman, T., Sun, V. C., Koczywas, M., Uman, G., Ferrell, B., & James, R. L. (2008). Cancer-related fatigue: role of oncology nurses in translating National Comprehensive Cancer Network assessment guidelines into practice. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *12*(5 Suppl), 37-47.
- Piper, B., & Cella, D. (2010). Cancer-related fatigue: definitions and clinical subtypes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *8*(8), 958-966.
- Piper, B., Dibble, S. L., Dodd, M., Weiss, M. C., Slaughter, R. E., & Paul, S. M. (1998). The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, *25*(4), 677-684.
- Piper, B., Lindsey, A., Dodd, M., Ferketich, S., Paul, S., & Weller, S. (1989). The Development of an Instrument to Measure the Subjective Dimension of Fatigue. In S. Funk, S. Tornquist, M. Champagne & R. Wiese (Eds.), *Key Aspects of Comfort: Management of pain, fatigue, and nausea*. New York: Springer.
- Piper, B., Lindsey, A. M., & Dodd, M. (1987). Fatigue mechanisms in cancer patients: developing nursing theory. *Oncology Nursing Forum*, *14*(6), 17-23.
- Playford, R. J., MacDonald, C. E., Calnan, D. P., Floyd, D. N., Podas, T., Johnson, W., Wicks, A. C., Bashir, O., & Marchbank, T. (2001). Co-administration of the health food sup-

- plement, bovine colostrum, reduces the acute non-steroidal anti-inflammatory drug-induced increase in intestinal permeability. *Clinical Science*, 100(6), 627-633.
- Playford, R. J., Macdonald, C. E., & Johnson, W. S. (2000). Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 5-14.
- Polit, D., & Beck, C. (2010). Generalization in quantitative and qualitative research: myths and strategies. *International Journal of Nursing Studies*, 47(11), 1451-1458.
- Polit, D., & Beck, C. (2012). *Nursing Research. Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice*. China: Lippincott Williams & Wilkins.
- Purcell, A., Fleming, J., Bennett, S., Burmeister, B., & Haines, T. (2010). Determining the minimal clinically important difference criteria for the Multidimensional Fatigue Inventory in a radiotherapy population. *Supportive Care in Cancer* 18(3), 307-315.
- Purcell, A., Fleming, J., Bennett, S., McGuane, K., Burmeister, B., & Haines, T. (2010). A multidimensional examination of correlates of fatigue during radiotherapy. *Cancer*, 116(2), 529-537.
- Purcell, A., Fleming, J., Burmeister, B., Bennett, S., & Haines, T. (2011). Is education an effective management strategy for reducing cancer-related fatigue? *Supportive Care in Cancer*, 19(9), 1429-1439.
- Ream, E., & Richardson, A. (1996). Fatigue: a concept analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 33(5), 519-529.
- Repping-Wuts, H., Uitterhoeve, R., Van Riel, P., & Van Achterberg, T. (2008). Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): a qualitative study. *International Journal of Nursing Studies*, 45(7), 995-1002.
- Richer, M. C., & Ezer, H. (2002). Living in it, living with it, and moving on: dimensions of meaning during chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 29(1), 113-119.
- Roscoe, J. A., Morrow, G. R., Hickok, J. T., Mustian, K. M., Griggs, J. J., Matteson, S. E., Bushunow, P., Qazi, R., & Smith, B. (2005). Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 89(3), 243-249.
- Rustøen, T., Schjølberg, T. K., & Wahl, A. K. (2003). What areas of cancer care do Norwegian nurses experience as problems? *Journal of Advanced Nursing*, 41(4), 342-350.
- Ryan, J. L., Carroll, J. K., Ryan, E. P., Mustian, K. M., Fiscella, K., & Morrow, G. R. (2007). Mechanisms of cancer-related fatigue. *The Oncologist*, 12 Suppl 1, 22-34.
- Schmitz, K. H., Holtzman, J., Courneya, K. S., Masse, L. C., Duval, S., & Kane, R. (2005). Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 14(7), 1588-1595.
- Schubert, C., Hong, S., Natarajan, L., Mills, P. J., & Dimsdale, J. E. (2007). The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(4), 413-427.
- Scott, J. A., Lasch, K. E., Barsevick, A. M., & Piant-Louis, E. (2011). Patients' experiences with cancer-related fatigue: a review and synthesis of qualitative research. *Oncology Nursing Forum*, 38(3), E191-203.

- Seyidova-Khoshknabi, D., Davis, M. P., & Walsh, D. (2011). Review article: a systematic review of cancer-related fatigue measurement questionnaires. *The American Journal of Hospice & Palliative Care*, 28(2), 119-129.
- Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39(3), 315-325.
- Smets, E. M., Garssen, B., Cull, A., & De Haes, J. C. (1996). Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *British Journal of Cancer*, 73(2), 241-245.
- Smets, E. M., Visser, M. R., Garssen, B., Frijda, N. H., Oosterveld, P., & De Haes, J. C. (1998). Understanding the level of fatigue in cancer patients undergoing radiotherapy. *Journal of Psychosomatic Research*, 45(3), 277-293.
- Smets, E. M., Visser, M. R., Willems-Groot, A. F., Garssen, B., Oldenburger, F., Van Tienhoven, G., & De Haes, J. C. (1998). Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. *British Journal of Cancer*, 78(7), 899-906.
- So, W. K., Dodgson, J., & Tai, J. W. (2003). Fatigue and quality of life among Chinese patients with hematologic malignancy after bone marrow transplantation. *Cancer Nursing*, 26(3), 211-219.
- Socialstyrelsen. (2009). *Cancer i Siffror 2009*. Stockholm: Socialstyrelsen.
- Socialstyrelsen. (2011). *Cancer Incidence in Sweden 2010*. Stockholm: Socialstyrelsen.
- Stiegelis, H. E., Ranchor, A. V., & Sanderman, R. (2004). Psychological functioning in cancer patients treated with radiotherapy. *Patient Education and Counseling*, 52(2), 131-141.
- Stone, P., Richardson, A., Ream, E., Smith, A. G., Kerr, D. J., & Kearney, N. (2000). Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. Cancer Fatigue Forum. *Annals of Oncology*, 11(8), 971-975.
- Tishelman, C., Degner, L. F., Rudman, A., Bertilsson, K., Bond, R., Broberger, E., Doukkali, E., & Levealhti, H. (2005). Symptoms in patients with lung carcinoma: distinguishing distress from intensity. *Cancer*, 104(9), 2013-2021.
- Wagner, L. I., & Cella, D. (2004). Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *British Journal of Cancer*, 91(5), 822-828.
- Wang, X. S., Janjan, N. A., Guo, H., Johnson, B. A., Engstrom, M. C., Crane, C. H., Mendoza, T. R., & Cleeland, C. S. (2001). Fatigue during preoperative chemoradiation for resectable rectal cancer. *Cancer*, 92(6 Suppl), 1725-1732.
- Wang, X. S., Shi, Q., Williams, L. A., Cleeland, C. S., Mobley, G. M., Reuben, J. M., Lee, B. N., & Giralt, S. A. (2008). Serum interleukin-6 predicts the development of multiple symptoms at nadir of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 113(8), 2102-2109.
- Wang, X. S., Williams, L. A., Krishnan, S., Liao, Z., Liu, P., Mao, L., Shi, Q., Mobley, G. M., Woodruff, J. F., & Cleeland, C. S. (2012). Serum sTNF-R1, IL-6, and the development of fatigue in patients with gastrointestinal cancer undergoing chemoradiation therapy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(5), 699-705.



- Ward, S. E., Goldberg, N., Miller-McCauley, V., Mueller, C., Nolan, A., Pawlik-Plank, D., Robbins, A., Stormoen, D., & Weissman, D. E. (1993). Patient-related barriers to management of cancer pain. *Pain*, 52(3), 319-324.
- Vargas, C., Martinez, A., Kestin, L. L., Yan, D., Grills, I., Brabbins, D. S., Lockman, D. M., Liang, J., Gustafson, G. S., Chen, P. Y., Vicini, F. A., & Wong, J. W. (2005). Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 62(5), 1297-1308.
- Wedlake, L. J., McGough, C., Hackett, C., Thomas, K., Blake, P., Harrington, K., Tait, D., Khoo, V., Dearnaley, D., & Andreyev, J. (2008). Can biological markers act as non-invasive, sensitive indicators of radiation-induced effects in the gastrointestinal mucosa? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27(10), 980-987.
- Wedlake, L. J., McGough, C., Shaw, C., Klopper, T., Thomas, K., Lalji, A., Dearnaley, D. P., Blake, P., Tait, D., Khoo, V. S., & Andreyev, J. (2012). Clinical trial: efficacy of a low or modified fat diet for the prevention of gastrointestinal toxicity in patients receiving radiotherapy treatment for pelvic malignancies. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 25(3), 247-259.
- Wedlake, L. J., Thomas, K., Lalji, A., Blake, P., Khoo, V. S., Tait, D., & Andreyev, J. (2010). Predicting late effects of pelvic radiotherapy: is there a better approach? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 78(4), 1163-1170.
- Weis, J., Arraras, J. I., Conroy, T., Efficace, F., Fleissner, C., Gorog, A., Hammerlid, E., Holzner, B., Jones, L., Lanceley, A., Singer, S., Wirtz, M., Flechtner, H., & Bottomley, A. (2012). Development of an EORTC quality of life phase III module measuring cancer-related fatigue (EORTC QLQ-FA13). *Psycho-Oncology*, DOI: 10.1002/pon.3092.
- Weiss, E., Hirnle, P., Arnold-Bofinger, H., Hess, C. F., & Bamberg, M. (1999). Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. *Radiotherapy and Oncology*, 53(1), 37-44.
- Welzel, G., Hagele, V., Wenz, F., & Mai, S. K. (2011). Quality of life outcomes in patients with anal cancer after combined radiochemotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 187(3), 175-182.
- WHO. (2010). Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization. Hämtad 20 Augusti, 2012 från <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/index.html>.
- Wielgus, K. K., Berger, A. M., & Hertzog, M. (2009). Predictors of fatigue 30 days after completing anthracycline plus taxane adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 36(1), 38-48.
- Wild, D., Grove, A., Martin, M., Eremenco, S., McElroy, S., Verjee-Lorenz, A., & Erikson, P. (2005). Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value in Health*, 8(2), 94-104.
- Williams, P. D., Balabagno, A. O., Manahan, L., Piamjariyakul, U., Ranallo, L., Laurente, C. M., Cajucom, L., Guela, D., Kimbrough, M., & Williams, A. R. (2010). Symptom monitoring and self-care practices among Filipino cancer patients. *Cancer Nursing*, 33(1), 37-46.

- Visser, M. R., & Smets, E. M. (1998). Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Supportive Care in Cancer*, 6(2), 101-108.
- Vogelzang, N. J., Breitbart, W., Cella, D., Curt, G. A., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., Johnson, D. H., Scherr, S. L., & Portenoy, R. K. (1997). Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Seminars in Hematology*, 34(3 Suppl 2), 4-12.
- World Medical Association. (2008). Declaration of Helsinki. Ethical Principles for medical research involving human subjects. Hämtad 10 April, 2012 från <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
- Wu, H. S., & McSweeney, M. (2001). Measurement of fatigue in people with cancer. *Oncology Nursing Forum*, 28(9), 1371-1384.
- Yeoh, E., Horowitz, M., Russo, A., Muecke, T., Robb, T., Maddox, A., & Chatterton, B. (1993). Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *American Journal of Medicine*, 95(4), 397-406.
- Östlund, U., Gustavsson, P., & Furst, C. J. (2007). Translation and cultural adaptation of the Piper Fatigue Scale for use in Sweden. *European Journal of Oncology Nursing*, 11(2), 133-140.