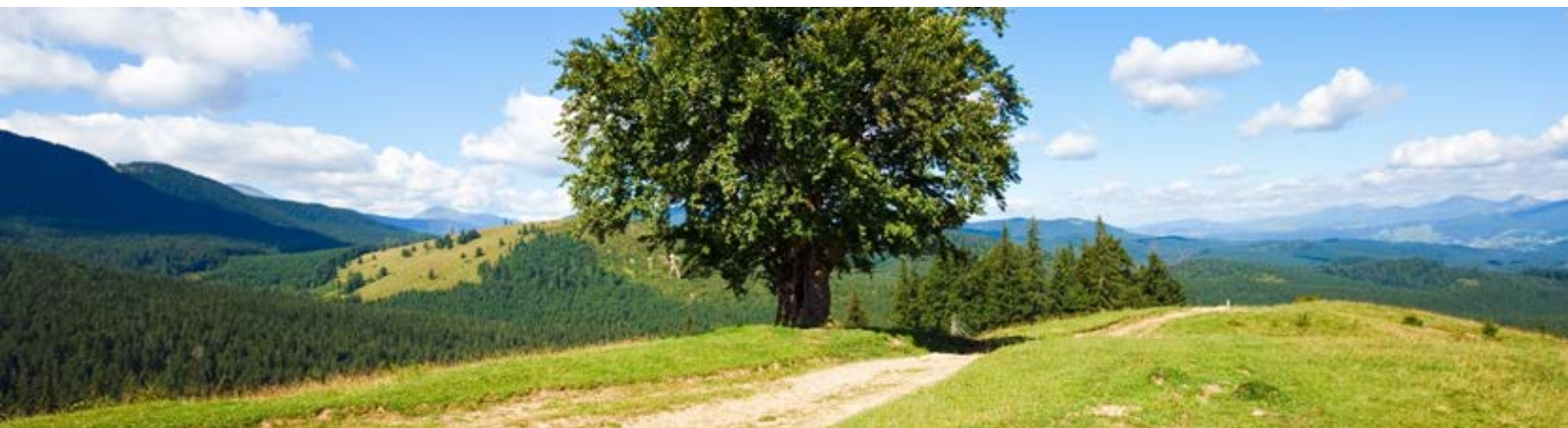


Utvikling og gjennomførbarhetsanalyse av et integrert medisinsk rehabiliteringsprogram (Integrated Medical Care Rehabilitation, IMCR) for pasienter med helseplager som fortsetter etter at de har fjernet amalgam

En gjennomførbarhets pilotstudie

Frauke Musial





Uit / NORGES ARKTISKE
UNIVERSITET

Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin – NAFKAM
Institutt for samfunnsmedisin, Det helsevitenskapelige fakultet,
UIT Norges arktiske universitet

Epost: nafkam@helesefak.uit.no Internett: www.nafkam.no Tlf.: 47 77 64 66 50

Tittel: Utvikling og gjennomførbarhetsanalyse av et integrert medisinsk rehabiliteringsprogram (Integrated Medical Care Rehabilitation, IMCR) for pasienter med helseplager som fortsetter etter at de har fjernet amalgam

Undertittel: En gjennomførbarhets pilotstudie

Oppdragsgiver: Helsedirektoratet

Prosjektperiode: 1. juni 2012 til 31. oktober 2016

Prosjektleder: Frauke Musial

Forfatter: Frauke Musial

Professor innen helsetjenesteforskning – alternativ behandling
Forskningsleder NAFKAM
Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin,
NAFKAM
Institutt for samfunnsmedisin,
Det helsevitenskapelige fakultet
UiT, Norges arktiske universitet
9037 Tromsø

Dato: 31. oktober 2016

Innhold

Sammendrag	6
Bakgrunn: Et integrert medisinsk rehabiliteringsprogram (Integrated Medical Care Rehabilitation, IMCR) for pasienter med helseplager som fortsetter etter at de har fjernet amalgam	7
Problemet med amalgamfyllinger og tilskrevne helseplager	7
Utvikling av det sykdomsmestrende programmet (Illness Coping Program, ICP), en gruppebasert intervensjon	8
Den individualiserte behandlingskomponenten	8
Brukermedvirkning	9
Det "integrerte medisinske rehabiliteringsprogrammet"	10
Utfordringene ved IMCR-programmet	11
Gjennomførbarhetsvurdering av IMCR-programmet	12
Mål og hensikter	12
Metoder	13
Deltakere og settinger	13
Intervensjoner	13
Den generelle utformingen av behandlingsprogrammet	13
Det sykdomsmestrende programmet (Illness Coping Program, ICP)	15
iCAM (individualiserte CAM-behandlinger)	16
Organisering av IMCR-programmet i Oslo-området	16
Resultatmål	17
Studieresultater	17
Gjennomførbarhets resultater	18
Statistikk	19
Etikk	19
Resultater	20
Rekruttering og deltakelse	20
Sosiodemografi	21
Resultater relatert til intervensjonen	22
Forventning	22
Symptommønster	22
Livskvalitet	23
Psykisk helse	24
Gjennomførbarhetsresultater	25
Deltakernes tilfredshet med rehabiliteringsprogrammet	25
Deltakernes erfaring med programmet	26

Aksept av vilkårene for randomisering	26
Diskusjon	27
Gjennomførbarheten av IMCR-programmet	27
Studiemål i IMCR-programmet.....	27
Konklusjon	28
Anbefaling	28
Sluttbemerkninger.....	30
Referanser	31
Liste over forkortelser	33
Liste over tabeller	34
Liste over figurer	35
Takk til alle som har deltatt.....	36

Sammendrag

Denne rapporten presenterer resultatene av en gjennomførbarhets studie som ble utført fra 2012 til 2016. Studien undersøker et nyutviklet intervensjonsprogram for pasienter med amalgambetingede helseplager, der plagene fortsatte etter at de fikk fjernet amalgamet. Programmet bestod av et livsstilorientert gruppeprogram og et individualisert program, der studiedeltakerne kunne velge mellom seks forskjellige terapityper ("kinesiologi", "refleksologi", "homøopati", "øreakupunktur og akupunktur", "healing" og "fysioterapi") ved hjelp av kuponger. Disse terapiene ble utledet fra en undersøkelse blant medlemmer av målgruppen og ble valgt i henhold til prinsippet om "bruk"- "sikkerhet"- "nytte". Det er lagt særlig vekt på pasientmedvirkning og pasientansvarlighet i denne studien. Hovedbehandlerne, som ledet gruppene i gruppeprogrammet, var opplært i hvordan de skulle bruke den håndboken som var utviklet for dette programmet på et to uker langt opplæringskurs. Opplæringen av behandlere og legene fokuserte særlig på utvikling av en ikke-ledende, aksepterende, ikke-pedagogisk metode. Hovedmålet med gruppeprogrammet var å hjelpe pasientene med å samle erfaringer, gjenvinne kompetanse og kontroll, føle seg sikre på egne valg og stole på seg selv som eksperter på egen situasjon.

Studien ble gjennomført på tre ulike studiesteder i Oslo-regionen. I alt n=18 deltakere, hovedsakelig kvinner, fullførte studien. Det administrative og organisasjonsmessige arbeidet var en betydelig utfordring, men alle stedene gjennomførte studien på en vellykket måte. Resultatene av studien indikerer at IMCR-behandling er mulig, og studiedeltakerne var fornøyde med studien og opplevde en overføringsverdi fra programmet til sitt dagligliv. Selve studieresultatene, hovedsakelig symptombelastning og livskvalitet, må tolkes med forsiktighet siden dette ikke var noen effektstudie. Når studien evalueres med behørig forsiktighet, indikerer resultatene en reduksjon av symptombelastningen og økt livskvalitet.

Konklusjonen er at behandlingsprogrammet var stabilt på de ulike studiestedene og ble gjennomført på en vellykket måte. Programmet hadde høy aksept i målgruppen, og resultatene indikerer at en pilotstudie med sikte på effekten av intervensjonen kan anbefales. En slik studie bør omfatte flere pasientgrupper med lignende symptom mønstre og med en lignende utfordring som ikke har noen tilgjengelig kur i dag.

Bakgrunn: Et integrert medisinsk rehabiliteringsprogram (Integrated Medical Care Rehabilitation, IMCR) for pasienter med helseplager som fortsetter etter at de har fjernet amalgam

Problemet med amalgamfyllinger og tilskrevne helseplager

Så mange som 5 % til 8 % av deltakerne i en representativ undersøkelse av den voksne befolkningen i Norge (n=2000 deltakere) trodde de hadde amalgaminduserte helseproblemer. Hos 8 % av deltakerne som hadde fjernet amalgamfyllingene (av i alt 43 %), var motivasjonen for å fjerne dem knyttet til helseplager som ble tilskrevet amalgam (1). Dermed har helseplager som er tilskrevet amalgam, vært et stridsspørsmål i Norge i mange tiår, selv om amalgam vanligvis betraktes som et sikkert tannfyllingsmateriale. Som en følge av en generell bekymring for miljøpåvirkningene fra kvikksølv, ble amalgam forbudt å bruke i Norge i 2008. Frem til nå er det fremdeles omstridt om kvikksølveksponering fra dentalt amalgam kan føre til kroniske helseplager.

Ifølge litteraturen er tretthet/utmattelse, svimmelhet, psykiske symptomer (konsentrasjons- og hukommelsesforstyrrelser, angst, irritabilitet, rastløshet, depresjoner), smerter (muskler, ledd, nakke og skuldre, tenner/kjeve/ansiktssmerter; hodepine), mage-tarmrelaterte funksjonssymptomer (f.eks. forstoppelse, diaré, oppsvulmethet), hevelser i munnen, metallsmak og mottakelighet for infeksjoner (2-11) de vanligste symptomene som tilskrives dentalt amalgam. Disse funnene ble bekreftet i en undersøkelse som ble gjennomført i forbindelse med den studien som ble presentert her (se vedlegg I: Kristoffersen et al. Manuskript akseptert i «The Open Dentistry Journal»).

I 1990 ble det grunnlagt en tannpasientforening (Forbundet Tenner og Helse, FTH) i Norge, som blant annet hadde som mål å utvikle et behandlings- og rehabiliteringsprogram for pasienter som hadde skadevirkninger etter tannbehandling (12, 13). Som følge av dette iverksatte Helse- og omsorgsdepartementet et samarbeidsprosjekt for behandling av pasienter der det forelå mistanke om bivirkninger av tannfyllingsmaterialer ("Samarbeidsprosjekt mellom tannhelsetjenesten og helsetjenesten om utprøvende behandling ved mistanke om bivirkninger av odontologiske biomaterialer"), som ble gjennomført i regi av Helsedirektoratet. Målet med prosjektet var å hjelpe pasienter med helseplager som ble tilskrevet amalgam, og å bedre dissers helse og livskvalitet.

En del av samarbeidsprosjektet var å utvikle et rehabiliteringsprogram for pasienter som har fått fjernet amalgamfyllingene sine, men som fremdeles opplevde helseplager. Rapporten som presenteres her, beskriver resultatene av dette behandlingsprosjektet, det "integrerte medisinske programmet" ("integrated medical care rehabilitation", IMCR) for pasienter med helseplager som fortsatte etter at de hadde fjernet amalgam.

Det å lage et slikt behandlingsprogram for pasienter som har fått fjernet amalgamfyllingene, men fremdeles opplever helseplager, var en stor utfordring av flere grunner, særlig: i) Frem til i dag finnes det ingen god patofysiologisk forklaring på amalgamrelaterte helseplager, og selv om mange pasienter opplever lettelse i symptomene etter at amalgam er fjernet, er det et vesentlig antall som ikke gjør det. ii) Det finnes ingen kausativ behandling, og derfor ingen tilgjengelig kur, særlig for de pasientene som fortsetter å oppleve symptomer etter at amalgamet er fjernet.

Utvikling av det sykdomsmestrende programmet (Illness Coping Program, ICP), en gruppebasert intervensjon

De vanligste plagene som tilskrives amalgamfyllinger, f.eks. utmattelse og tretthet, smerter i muskler og ledd, mage-tarmsymptomer, smaksforstyrrelser og symptomer i øre/nese/hals (14) forekommer også ved andre kroniske, svekkende sykdommer, f.eks. kronisk tretthetssyndrom og fibromyalgi. Pasientene som lider av fibromyalgi, har ofte symptomer på omfattende muskel-skjelettsmerter, tretthet, søvnløshet og svekket fysisk og psykologisk livskvalitet (15, 16).

Videre er stressrelaterte eller depressive symptomer også vanlige ved disse syndromene (17-20), og de ser ut til å være relevante for sykdomsforløpet (21, 22). Som følge av ofte utilfredsstillende resultater av konvensjonell behandling er bruken av komplementære og integrative metoder som hjerne-kropp-medisin (Mind-Body medicine), supplementer, akupunktur, massasje og forskjellige ernæringsrelaterte behandlinger vanlige blant fibromyalgipasienter. Dessuten har de vitenskapelige bevisene for disse behandlingene økt i det siste tiåret. Følgelig anbefaler evidensbaserte retningslinjer for behandling av fibromyalgi multimodale, tverrfaglige behandlingsmetoder som omfatter medisiner, mosjon, hvile, stressmestring, pasientopplæring og atferdsterapi (15, 16, 23).

Som følge av likhetene i symptom mønstrene ble det utviklet et behandlingsprogram i analogi for pasienter med helseplager tilskrevet amalgam. Intervensjonen bestod av et strukturert gruppeprogram basert på metoder for hjerne-kropp-medisin (sykdomsmestrende program, ICP). Det sykdomsmestrende programmet bestod av 12 moduler, hver på én dag (24) (se vedlegg II: von Scheidt et al. 2015 (24)).

Den individualiserte behandlingskomponenten

Mange av pasientene med helseplager tilskrevet til amalgam melder om god erfaring med behandlinger med komplementær og alternativ medisin (Complementary and Alternative Medicine, CAM) (25) (se vedlegg III: Kristoffersen et al. 2016; BMC Complementary and Alternative Medicine). Siden et viktig prinsipp og en hjørnestein i denne studien var pasientmedvirkning, ble resultatene av undersøkelsen i målgruppen, nemlig pasienter som hadde fått fjernet amalgamfyllingene sine, men som likevel opplevde helseplager som de tilskrev de tidligere amalgamfyllingene, brukt for å integrere pasientenes preferanser i intervensjonen. Dermed ble flere behandlinger i CAM-spekteret, som pasientene fritt kunne velge blant, integrert som en del av rehabiliteringsprogrammet. En individualisert behandlingsdel, der deltakerne fikk 12 kuponger som de skulle bruke i de 12 ukene ICP varte, og som de kunne bruke til å velge blant flere CAM-behandlinger (iCAM), ble utviklet. Denne prosedyren tok sikte på å ta hensyn til pasientpreferanser på et prinsipielt grunnlag (undersøkelse i målgruppen) og på individuelt grunnlag (selvvalgte intervensjoner).

Prosessen med å velge behandlinger på grunnlag av resultatene av undersøkelsen fulgte et forhåndsbestemt prinsipp som tok sikte på å evaluere CAM-behandlingene i henhold til prinsippet om "bruk-sikkerhet-nytte" ("use-safety-benefit", USB-prinsippet) (se vedlegg IV: Musial et al. Manuskript under vurdering ved «BMC Complementary and Alternative Medicine»). På denne måten var hensikten å verne pasientsikkerheten i en situasjon der behandlingene er i omfattende bruk selv om det er lite vitenskapelig holdbar informasjon tilgjengelig.

Brukermedvirkning

Det spesielle fokuset i IMCR-studien på brukermedvirkning hadde grunnlag i norske helsestrategiske dokumenter, "samhandlingsreformen"(26) som legger vekt på pasientmedvirkning. Den prinsipielle forståelsen som dannet grunnlaget for samhandlingsreformen, er at "... Pasienter som deltar i planleggingen og overvåkingen av sin helse, er bedre i stand til å mobilisere egne ressurser. Dette kan øke utsiktene for gode resultater" (27). I tillegg het det at: "Spørsmålet om pasientmedvirkning, enten det gjelder å bygge direkte beslutningskompetanse eller andre former for medvirkning eller innflytelse, gjør seg gjeldende på to nivåer:

- deltakelse fra pasienten i eget forebyggings-, behandlings-, rehabiliterings- og omsorgsopplegg
- deltakelse fra pasient- og brukerorganisasjoner i prosesser på systemnivå. Det vil si i utvikling og utforminger av systemer og overordnede beslutninger, som gir rammene".

.....» (Samhandlingsreform, kapittel 5: Pasientrolle og pasientforløp; side 47, (27).

Brukermedvirkning var en hjørnestein i dette prosjektet og utformingen av selve intervensjonen samt med hensyn til prosessene som utviklet programmet. Brukermedvirkning ble integrert på tre nivåer:

- System
- Populasjon
- Pasient/deltaker

Systemnivå: FTH spilte en aktiv rolle i i) å gå inn for samarbeidsprosjektet ("Samarbeidsprosjekt mellom tannhelsetjenesten og helsetjenesten om utprøvede behandling ved mistanke om bivirkninger av odontologiske biomaterialer") og var ii) involvert og ble rådspurt helt fra begynnelsen av og gjennom hele prosjektet.

Populasjonsnivå: Den individualiserte behandlingsdelen av IMCR-programmet, iCAM, ble direkte utviklet fra en undersøkelse gjennomført i målgruppene. Undersøkelsen ble utviklet og gjennomført i samarbeid med FTH.

Pasient-/deltakernivå: Innen iCAM ble pasientene gitt et budsjett bestående av kuponger som de kunne bruke for å sette sammen sitt eget behandlingsprogram. De begrensningene som ble satt, var valget av behandlinger som var tilgjengelige som del av iCAM, og den individuelle rådgivningen fra doktoren i programmet. Denne rådgivningen fokuserte på sikkerhetsspørsmålene i tilknytning til helsetilstanden til den enkelte, slik det da var fokusert på pasientsikkerhet. Derfor skulle programlegene gi råd relatert til sikkerhetsspørsmål for den enkelte om hvilke behandlinger av de tilgjengelige som **ikke skulle brukes**. Imidlertid fikk programlegene beskjed om ikke å gi råd om hvilke behandlinger som pasientene skulle velge med hensyn til symptom mønsteret. Innen ICP-delen av programmet var det viktig å beholde en ikke-ledende, aksepterende og ikke-pedagogisk metode, for dette skulle hjelpe deltakerne til å foreta egne valg og få egne erfaringer og dermed gjenvinne en følelse av kontroll (se ytterligere beskrivelse nedenfor).

Det “integreerte medisinske rehabiliteringsprogrammet”

Det ble lagt særlig vekt på pasientmedvirkning og pasientansvarlighet i denne studien og intervensjonen (28). Hovedbehandlerne, som ledet ICP-gruppene, fikk opplæring i hvordan de skulle bruke ICP-håndboken (se vedlegg II: von Scheidt et al., 2015 (24) i løpet av et to uker langt opplæringskurs. Opplæringen av behandlere og legene fokuserte særlig på utvikling av en ikke-ledende, aksepterende, ikke-pedagogisk metode. Hovedmålet med ICP var å hjelpe pasientene med å samle erfaringer, gjenvinne kompetanse og kontroll, føle seg sikre på egne valg og stole på seg selv som eksperter på egen situasjon. Behandlerne fikk beskjed om å unngå å gi anvisninger, og i stedet å hjelpe pasientene med å finne og utvikle egne løsninger. Den ikke-ledende metoden ble utvidet til den individualiserte delen av programmet ved at pasientene fritt kunne velge å bruke “budsjettet” på 12 behandlingsskupper på den gruppen behandlinger som var tilgjengelige i programmet.

Strategien med å kombinere ICP med en individualisert, symptomorientert behandlingsmetode ble forventet å ha den fordelen at ICP skulle “fjernes” fra den store symptombelastningen til deltakerne. Målet med ICP var å hjelpe pasientene med å finne positive og støttende elementer i livet i en situasjon der mange opplever store begrensninger i tilknytning til symptomene sine. Det var forventet at muligheten til å behandle det individuelle symptommønsteret gjennom iCAM-delen av programmet ville gjøre det lettere å dreie fokus vekk fra symptomene og sykdommer og mot de støttende elementene i livet innen ICP.

Dessuten ga IMCR-metoden rom for en fornuftig bruk av ressurser siden ICP-delen av programmet var utviklet spesifikt for denne studien, men som hovedsakelig var generisk, noe som betyr at ICP prinsipielt og med små justeringer kan brukes av alle grupper med kronisk syke pasienter. Samtidig gjør integrasjonen av iCAM-delen det mulig med spesifikke justeringer for forskjellige grupper pasienter med forskjellige symptommønstre og er ikke begrenset til CAM-behandlinger. I situasjoner der det er vitenskapelig bevis for effekten av en spesifikk intervensjon, ville den opplagte anbefalingen være å kombinere ICP med den individualiserte behandlingsmetoden for beste praksis. Men i situasjoner der det ikke finnes noen evidensbasert spesifikk intervensjon, ble det ansett for mulig å gjennomføre en undersøkelse i målgruppen og bygging av en individualisert behandlingsspakke i samsvar med USB-metoden. Målet med utviklingen av ICP var å kunne tilby en intervensjon som kunne leveres med samme kvalitet under mange forskjellige omstendigheter og under varierende forhold. Dermed krevdes det en høy grad av standardisering av ICP og en kvalitetssikring som var helt urokkelig.

Tabell 1 oppsummerer rammene for IMCR-programmet. I tillegg til å gjennomføre en undersøkelse for å velge iCAM-behandlingene, ble brukermedvirkning implementert i ICP og ved å bruke kuponkonseptet for iCAM. Det er prinsipielt mulig å bruke en individualisert konvensjonell medisinsk metode innen rammene av IMCR. I den situasjonen er brukermedvirkningen i den individualiserte delen mest sannsynlig begrenset, men en slik individualisert intervensjon bør da være basert på vitenskapelige beviser.

Tabell 1: Ramme for IMCR-programmet

IMCR-program		
hovedmål / fokus	ressurser	symptomer
setting	gruppe	individuelle
hensikt	generisk	symptom- / sykdomsspesifikke
iverksetting	ICP	iCAM
vitenskapelig bevist, gitt	ja	nei (prinsipielt mulig, sykdomsavhengig)
mål-/brukergruppe generert	nei	ja
deltakermedvirkning	ja	ja, ved bruk av kuponger

Utfordringene ved IMCR-programmet

Den spesielle utfordringen med oppbyggingen av IMCR-programmet var at det bare delvis kunne basere seg på vitenskapelige beviser siden det praktisk talt ikke finnes vitenskapelige beviser for vellykket intervensjon for denne spesielle pasientgruppen (pasienter med helseplager tilskrevet amalgam etter at har fått fjernet alle fyllingene). Dessuten førte følgene av iverksettingen av pasientmedvirkning via iCAM-delen av programmet uunngåelig til en situasjon der pasientenes preferanser ikke var basert på vitenskapelige beviser. Utover det var programmet i seg selv svært komplekst og involverte mange forskjellige grupper med behandlere og annet personell på tre ulike steder i Oslo-området. Dermed viste planlegging av intervensjonen og studiens utforming at dette var en kompleks, multimodal intervensjon som involverte mange forskjellige profesjoner. Den var delvis basert på pasientpreferanser uten erfaring med hvordan man skulle iverksette studiedeltakernes eget valg av behandling. I tillegg skulle pasientene ha tilgang til et senter som ikke var for langt unna der de bodde, og dette førte til opprettelse av tre svært forskjellige studiesteder i Oslo-regionen. Når det ble tatt hensyn til alt dette, ble det avgjort at den nylig utviklede intervensjonen i tillegg til utfordrende studieforhold gjorde det umulig å gjennomføre en klinisk studie på dette tidspunktet.

Når det gjelder nyutviklede, komplekse intervensjoner, anbefaler det britiske legetilsynet British Medical Council en iterativ prosess med bruk av såkalte "gjennomførbarhets studier" eller "avantgardestudier". Anbefalingene til British Medical Council legger vekt på de iterative egenskapene ved pilotmetoden med hensyn til utviklingsprosessene, mulighetsanalyser og pilotstudier, evaluering og implementering (29). Derfor ble det besluttet å gjennomføre en pilotstudie for å evaluere om IMCR-programmet i det hele tatt kunne gjennomføres.

Gjennomførbarhetsvurdering av IMCR-programmet

Uttrykkene “pilotstudie”, “gjennomførbarhets studie” og “gjennomførbarhets pilotstudie ” blandes ofte sammen og skilles ikke klart nok. Pilotstudier er generelt sett svært like hovedstudien og ifølge (30) er pilotstudie en miniatyrversjon av hovedstudien, som skal teste om komponentene i hovedstudiene er i harmoni. Pilotstudier kan gjennomføres når konseptet med hovedstudien er klart og fokuset ligger på prosessene dens (f.eks. at rekruttering, randomisering, behandling og mulig oppfølging går greit). Gjennomførbarhets studier er miniatyrstudier som gjennomføres før en hovedstudie og noen ganger også før en pilotstudie er planlagt. De brukes for å beregne viktige parametere som er påkrevd for å utforme hovedstudien, f.eks. tilgjengelig pasientpopulasjon, sannsynligheten for at pasientene er villige til å delta i den kliniske studien (31), sannsynligheten for at pasientene er villige til randomisering, vilkårene for å avtale randomisering (venteliste, kontroll uten behandling, andre behandlingsforhold osv.), potensielle modifikasjoner for utforming av en klinisk studie og kvalifikasjonskriterier for å styrke rekrutteringen, kompatibiliteten ved de kliniske medisinske behandlingene og vurderingene med de gjeldende omsorgsmønstrene, studiestedets kapasitet, forskningsinfrastruktur, personell, lovfestede krav og tidslinjer, antatte antall rekrutterte pasienter, standardavvik fra resultatmålet, som trengs for å beregne utvalgets størrelse, oppfølgingsantall, antall som gjennomfører/oppfyllingsrater osv. Pilotstudier er et nyttig verktøy for å identifisere og unngå trusler mot implementering av en større studie og anbefales sterkt for komplekse intervensjoner (29).

Ifølge Arain et al (30) kan gjennomførbarhets studier for randomiserte kontrollerte studier kanskje ikke selv være randomisert. Videre vil ikke gjennomførbarhets studier evaluere eller foreta en statistisk analyse av interesserresultatet (30, 31). Imidlertid kan det å gjennomføre en mulighetsstudie som et første skritt bidra til å identifisere og unngå trusler mot implementering av en større studie. Forsinkelser av studiestarten og pasientrekruttering er de viktigste årsakene til kostnadsoverskridelser i kliniske studier. En riktig utformet og fullført gjennomførbarhets studie kan gi en omfattende vurdering av de spesifikke utfordringene ved en klinisk studie.

Mål og hensikter

Dermed var den primære hensikten med studien som presenteres her, å undersøke muligheten for å gjennomføre IMCR-programmet for pasienter med helseproblemer tilskrevet amalgam etter at de hadde fjernet amalgam. Fokus ble satt på mulighetene for å gjennomføre den nyutviklede intervensjonen, som i stor grad var basert på brukermedvirkning. Dermed ble hovedmålet for denne gjennomførbarhets pilotstudie lagt på aksept av og tilfredshet med intervensjonen i målgruppen, muligheten for å implementere rutiner og prosesser, anvendeligheten av resultatmålene og de forventede rekrutteringsantallene og inklusjonsprosedyrene. Det ble brukt både kvantitative og kvalitative metoder. Resultatene av den integrerte kliniske undersøkelsen blir en del av denne rapporten, men er ikke hovedfokuset i studien.

Metoder

Deltakere og settinger

Rekrutteringen startet i januar 2014, intervensjonsdelen av studien startet i mars 2014, programmet varte i 3 måneder (12 gruppemøter, én dag per uke) til begynnelsen av juni 2014, og det var et siste gruppemøte tre måneder etter det 12. gruppemøtet. Det ble valgt tre forskjellige studiesteder, som var strategisk plassert i Oslo-regionen. Målet var å øke tilgjengeligheten og redusere reisetiden for studiedeltakerne. Og med hensyn til undersøkelse av muligheten for å gjennomføre behandlingsprogrammet, ble det valgt tre studiesteder, som oppfylte de grunnleggende kravene med tanke på fasiliteter, men som hadde svært ulik organisasjonsstruktur. Siden målet var å undersøke om intervensjonen fungerte under svært forskjellige organisasjonsforhold, varierte studiestedene i størrelse, organisasjonsmessig og administrativ struktur og tilgjengeligheten alternativbehandlere. Noen sentre hadde en stor majoritet av fast ansatte alternative utøvere, mens andre måtte samarbeide med selvstendige alternativbehandlere, for å tilby de intervensjonene som var nødvendige for de individualiserte behandlingsskikkene i iCAM-delen av intervensjonen.

Inklusjonskriteriene var: Forskningspopulasjonen skulle være fastboende personer i Norge og være mellom 20 og 70 år gamle, og de skulle kunne oppfylle protokollen. Studiedeltakerne skulle ha fått fjernet alle amalgamfyllinger i tennene (undersøkelse foretatt av studietannlegen), og de skulle fremdeles ha helseplager som ikke forsvant etter at amalgamfyllingene var fjernet. Disse helseplagene skulle ha fortsatt i minst 12 måneder siden den siste amalgamfyllingen hadde blitt fjernet, og det skulle ikke være noen biologisk/medisinsk forklaring på helseplagene. Dessuten skulle deltakerne være villige og motiverte til å delta i IMCR-programmet slik det var beskrevet. Eksklusjonskriteriene var: pågående kreft, alvorlig hjerte-lungesykdom, nevrologisk eller psykisk sykdom eller psykisk utviklingshemming (undersøkelse foretatt av studielege), livstruende sykdommer, tannforhold som krevde behandling før deltakelse i programmet (undersøkelse foretatt av studietannlege). Pasientene ble rekruttert til å delta i studien gjennom invitasjoner som ble sendt til medlemmene av FTH, og gjennom andre kilder, f.eks. gjennom jungeltelegrafene og en avisannonse i Oslo-regionen.

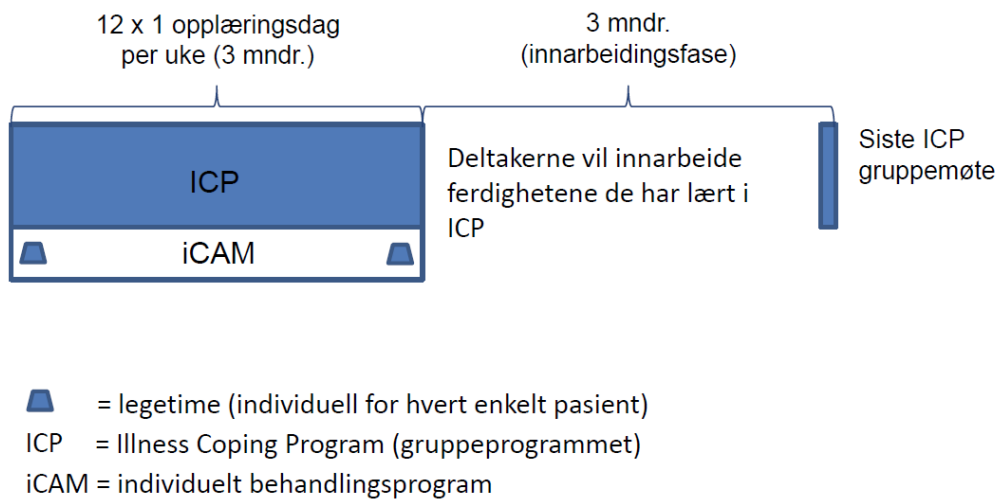
Motivasjonen for å delta i et program som fokuserte på endring av livsstilen ble sjekket via et omfattende, halvstandardisert telefonintervju før inklusjon av deltakeren i rekrutteringsprosedyrene (se figur 4, CONSORT flytdiagram). Etter telefonintervjuet ble potensielle deltakere undersøkt av en studietannlege i samsvar med en predefinert sjekklister, og hvis de oppfylte de dentale inklusjonskriteriene, gjennomgikk deltakerne en standardundersøkelse foretatt av studielegen.

Intervensjoner

Den generelle utformingen av behandlingsprogrammet

Som beskrevet ovenfor bestod IMCR-programmet av to kjernedeler, et gruppeprogram, ICP, med fokus på endringer av livsstil, og en individualisert del, iCAM, der pasientene kunne velge CAM-behandlinger fra den undersøkelsen som var gjennomført. ICP bestod av 12 møter, som ble holdt én gang i uken og varte en hel dag (for detaljert beskrivelse av ICP-intervensjonene se vedlegg II: (24). Slutten på den innledende behandlingsfasen (3 måneder)

ble fulgt av en ny 3-månedersperiode før det siste møtet i gruppen. Denne midlertidige organiseringen ble antatt å være kritisk siden deltakerne skulle ha en periode der de kunne etablere de tiltenkte atferdsendringene, og der de kunne identifisere utfordringer for og trusler mot gjennomføring. Disse potensielle problemene kunne da diskuteres i det siste ICP-gruppemøtet. Figur 1 viser utformingen av programmet for én gruppe. Merk at det var tre grupper med tre forskjellige grupper med leger på tre forskjellige sentre i Oslo-området.



Figur 1: Strukturen i IMCR-programmet for én gruppe.

Hver dag av gruppemøtene bestod av elementer med informasjon, ernæring, mosjon, hvile og forskjellige emner om hvordan man skulle takle psykososiale utfordringer. Figur 2 viser en oversikt over de 12 ukene.

Illness coping program (ICP)												
day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
60 min	General information on the program	Reflection of weekly practice										
45 min	Exercise Yoga / physical activity											
15 min	Break											
60 min	Information on individual CAM therapies by a medical doctor with CAM expertise	General health information / education / self help strategies health effects of exercise, relaxation, nutrition, physical therapies & manual therapies as self help procedures										
60 min	Nutrition & "good food experience" Cooking class, preparation of "bits & bites", partly health food catering											
15 min	Break											
90 min	Education & behavioral strategies ICP											
	Expectations / goals											
45 min	Relaxation											

Figur 2: Oversikt over de 12 gruppe-møtene

For å illustrere konseptet ville en studiedeltaker ha følgende timeplan på dag 8:

Tabell 2: Eksempel på dag 8 av programmet

Modul 8	
tid	aktivitet
60 min	Gjennomgang av forrige uke
15 min	Pause
60 min	Selvhjelpsstrategier
45 min	Mosjon (f.eks. spasertur i naturer, yoga)
15 min	Pause
60 min	Ernæring (informasjon, matlaging, lage et måltid sammen osv.)
15 min	Pause
90 min	Hvordan håndtere vanskelige følelser
45 min	Avspenning og oppmerksomt nærvær

Det sykdomsmestrende programmet (Illness Coping Program, ICP)

Gruppeprogrammet, ICP, omfattet elementer som gjaldt informasjon, opplæring, mosjon, avspenning og symptomorienterte selvhjelpsstrategier (se vedlegg II: (24)). Det ble lagt spesiell vekt på stressmestring og ernæring. Hovedmålet var å sette pasientene i stand til å ta kontroll over egen situasjon og øke evnen til å mestre symptomer.

Utvikling av håndbok for gruppeledere

Håndboken for de 12 gruppemøtene ble organisert i 12 moduler. I tillegg inneholdt håndboken generelt materiale som delvis var informasjon (f.eks. om ernæring) og delvis anvisninger om selvhjelpsmetoder, f.eks. massasje, samt fysiske øvelser og avspenningsøvelser. Lydfiler for avspenningsøvelsene ble levert ut og er nå tilgjengelige via et spesielt nettsted på Internett (se vedlegg II: (24)). Hver modul ble strukturert på følgende måte: 1) trinnvise anvisninger for gruppeledere, 2) materiale som var nødvendig for dagen (PowerPoint, papir og blyant osv.) 3) materiale som skulle deles ut til deltakerne. Håndboken ble utviklet i 2014.

Opplæring av gruppelederne

Hovedbehandlerne ble opplært i hvordan håndboken skulle brukes på et to uker langt opplæringskurs. Behandlerne fikk beskjed om ikke å gi anvisninger, men om å hjelpe pasientene med å finne og utvikle løsninger de selv følte seg komfortabelt med. Betydelige flere behandlere enn de tre gruppelederne fikk opplæring fordi det ble ansett som viktig å ha en viss gruppestørrelse til opplæring av gruppelederne, og det burde påses at hvis en gruppeleder skulle falle fra under den pågående studien, var det mulig å rekruttere nye blant flere andre med samme opplæring. Under opplæringen "spilte" deltakerne først rollen til en pasientgruppe under ledelse av en erfaren gruppeleder, arbeidsleder og instruktør. Deretter gikk gruppen tilbake til et metanivå og diskuterte modulen, deltakernes erfaringer med den og forventede problemer, mens de prøvde å gjennomføre møtet som gruppeledere selv. Opplæringen fant sted i 2014. De to opplæringsperiodene på en uke hver fant sted med ca. tre måneders mellomrom. Det ble forventet at de fremtidige gruppelederne skulle bruke denne

tiden til å implementere innholdet i programmet i sine daglige rutiner og på denne måten selv erfare hvor enkel eller vanskelig denne prosessen var.

Opplæringskurset som ble gjennomført for gruppelederne / hovedbehandlerne skal forstås som en integrert del av ICP. ICP skulle ikke gjennomføres av en person som ikke hadde fått spesialopplæring i bruken av programmet. En slik situasjon ville bli ansett som en stor trussel mot kvaliteten på gjennomføring av ICP-programmet.

iCAM (individualiserte CAM-behandlinger)

Som beskrevet over bruker mange pasienter med helseplager tilskrevet amalgam behandlinger fra CAM-menyen. Resultatene av undersøkelsen i målgruppen ble brukt til å utvikle den individualiserte behandlingsdelen, iCAM. Et utvalg behandlinger utledet fra undersøkelsen ble tatt i bruk som del av rehabiliteringsprogrammet. Deltakerne fikk 12 kuponger som de skulle bruke i de 12 ukene ICP varte, og som de kunne bruke til fritt å velge blant flere CAM-behandlinger.

Valg av behandlinger for iCAM

Utvalget av behandlingene var basert på resultatene av undersøkelsen som ble gjennomført i 2012. Undersøkelsen omfattet en liste over 26 forskjellige behandlinger. I alt n=324 deltakere besvarte spørsmålene om bruken av terapeutiske intervensjoner hovedsakelig basert på komplementær og alternativ medisin. Utvalgprosessen fulgte et forhåndsbestemt prinsipp som tok sikte på å evaluere behandlingene i samsvar med prinsippet "bruk-sikkerhet-nytte" ("use-safety-benefit" (USB) for å sørge for pasientsikkerheten (se vedlegg IV: Musial et al. Manuscript under review at BMC Complementary and Alternative Medicine). Behandlingene som kom best fra utvalgsprosessen, var "supplementer anbefalt av en behandler", "spesialkost", "urter", som ble tatt i bruk i ernæringsdelen av programmet, og "kinesiologi", "refleksologi", "homøopati", "øreakupunktur og akupunktur", "healing" og "fysioterapi". Kuponger kunne brukes for den sistnevnte gruppen av CAM-behandlinger.

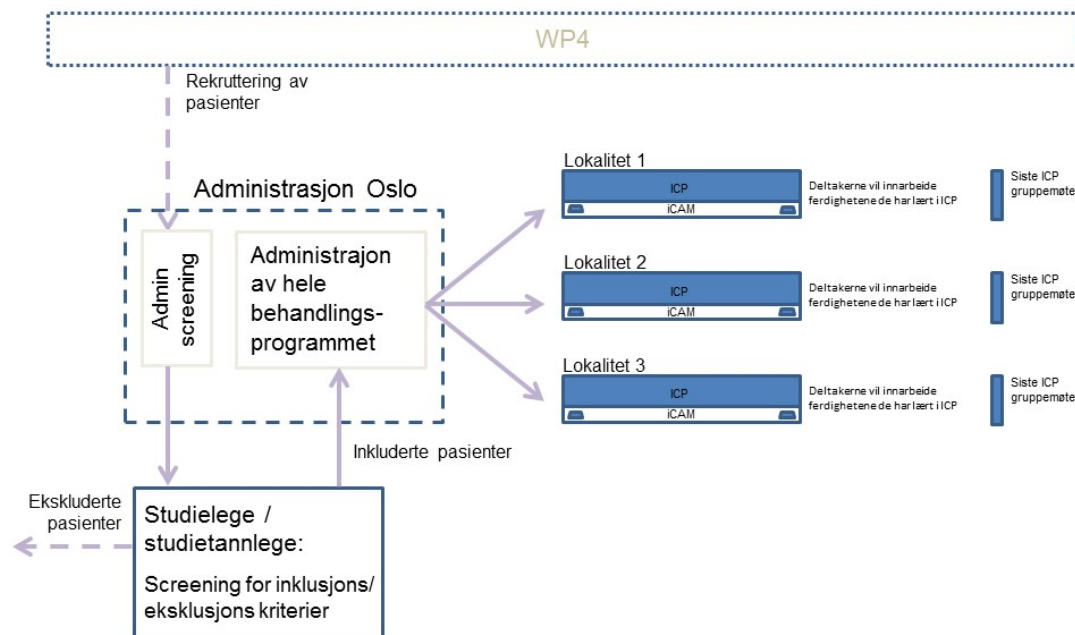
Vern av sikkerheten i iCAM

Pasienter fikk informasjon hentet fra NIFABs nettsted i form av utskrifter om de tilgjengelige CAM-behandlingene, som omfattet en del om vitenskapelige beviser og potensielle farer (<http://www.nifab.no/behandlingsformer>). Dessuten fikk alle pasientene rådgivning av en lege i begynnelsen og slutten av programmet (pasientene hadde blitt sjekket for eksklusjonskriterier før de ble med i studien). Denne rådgivningen var begrenset til sikkerhetsspørsmål fordi legene ikke skulle anbefale behandlinger for den effekten de hadde, men de skulle sjekke om det var potensielle spesielle risikoer forbundet med den enkelte pasienten og veilede dem ifølge det. Legen som foretok rådgivningen, var tilgjengelig for deltakerne gjennom studien hvis det skulle oppstå bivirkninger.

Organisering av IMCR-programmet i Oslo-området

Sentralorganisasjonen med ansvar for rekruttering, kontrakter, administrasjon osv. var plassert på NAFKAM i Tromsø. Men den komplekse organiseringen av rekrutteringsprosedyrene (se figur 3), samt organisering og administrasjon av de tre sentrene, gjorde det nødvendig med studiekontor nr. 2 i Oslo. Dermed ble rekruttering av pasienter til studien og utsilingsprosedyrene administrert på NAFKAM. Pasienter som gjenstod etter

telefonintervjuer, ble så sendt til studiekontoret i Oslo for ytterligere undersøkelser ved studietannlegen og studielegen (se også figur 4: CONSORT-flytskjema).



Figur 3: Oversikt over organisasjons-strukturen i IMCR-studien

Resultatmål

Studieresultater

Forventninger

Det er svært viktig å dokumentere forventningene til effekten av intervensjonen fordi de sannsynligvis vil påvirke studieresultatene. Det er dermed tilrådelig å bruke dem som en mulig kovarians i en statistisk analyse. Forventningene ble målt ved baseline (gjennomsnitt på en skala fra 0="ikke i det hele tatt" til 10=helt riktig) med to enkle spørsmål: "Jeg forventer at helseproblemene vil bli mindre etter behandling" og "Jeg ville anbefalt denne behandlingen til venner og familie".

Symptomer

Det ble brukt flere spørreskjemaer om symptomer: MYMOP, GBB-24 og Munich Amalgam Checklist. Bare MYMOP og GBB ble besvart i tilstrekkelig grad. GBB-24 ber om vurdering av en rekke symptomer fra 0 til 4. Man skal angi hvor plagsomme symptomene er, og 4 er den mest plagsomme situasjonen. I MYMOP (32, 33) skal pasientene selv definere to symptomer som de opplever å være mest plagsomme. Symptomenes alvorlighetsgrad vurderes på en skala fra 0 til 6. Det neste spørsmålet handler om hvor mye situasjonen hadde en uheldig påvirkning på en aktivitet som er relevant for pasienten. Det fjerde spørsmålet handler om hvor mye situasjonen hadde en uheldig påvirkning på pasientens velvære. Begge skalaene

vurderes også på en skala fra 0 til 6. Når det gjelder MYMOP, er det viktig å huske at lave verdier indikerer en gunstig situasjon for pasienten.

Livskvalitet

Målene for livskvalitet inkluderte SF-36, som er et av de mest veletablerte og utførlige verktøyene som finnes, og Cantril-stigen, et svært enkelt spørreskjema med tre spørsmål. SF-36 gir en detaljert helseprofil på grunnlag av åtte helsemål samt summeringsskårer for fysisk og psykisk helse (34). Det består av 36 spørsmål som skal besvares på en 5-punkts Likert-skala. Høyere skårer indikerer økt funksjonsevne.

Cantril-stigen har en 10-delt skala – “stige”, der man vurderer hvordan livet oppfattes i øyeblikket, hvordan det var for 12 måneder siden, og hvordan det vil bli om 12 måneder. “Man kan tenke seg en stige med trinn nummerert fra null nederst til ti øverst. Vi kan si at det øverste trinnet på stigen representerer det best mulige livet for deg, mens det nederste trinnet på stigen representerer det verst mulige livet for deg. Hvis det øverste trinnet er 10 og det nederste trinnet er 0, på hvilket trinn på stigen føler du personlig at du står i øyeblikket?” Følgelig vil en høyere skåre gjenspeile større tilfredshet med livet (35).

Psykisk helse

Når det gjelder psykiske helseproblemer, ble det valgt tester som er i vanlig bruk, og som anses å være relevante for denne gruppen pasienter, som ofte har en flere år lang sykdomshistorie. Med hensyn til de dataene som presenteres her, ble ikke gjennomsnitt- og variansmål vurdert som informative. De spørsmålene som er av interesse i denne studien, var heller om studiedeltakerne har kliniske avvik fra normen. Derfor ble studiedeltakerne klassifisert i samsvar med de foreslåtte skjæringspunktene.

Whiteley-indeksen eller -testen måler helseangst og -bekymringer i form av et spørreskjema i 14 deler med en 5-punkts Likert-skala. Det omtales noen ganger som hypokondriindeksen. Generelt sett betyr det at jo høyere Whiteley-indeksen er, desto større helseangst og flere helsebekymringer har folk. Personer uten helseangst har vanligvis en skåre på 21 +/- 7 (14 til 28), mens pasienter med hypokondri har en skåre på rundt 44 +/- 11 (32 til 55). Den høyeste skåren er 70, den laveste 14.

Sykehusangst- og depresjonsskalaen (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) blir vanligvis brukt som et screeningverktøy for å bestemme angst- og depresjonsnivået hos en person eller pasient (36, 37). HADS er en 14-delt skala med en 4-punkts Likert-skala. Syv av delene gjelder angst og syv gjelder depresjon. En summeringsskåre beregnes for hver av skalaene, og verdier fra 0 til 7 anses som normale, fra 8 til 10 som på grensen av det unormale og fra 11 til 21 som klinisk relevante.

Gjennomførbarhets resultater

Deltakernes tilfredshet med programmet

Et av de viktigste gjennomførbarhetsresultater var pasienttilfredsheten med intervensjonen. På post 1, noe som betyr rett etter intervensjonen, og på post 2, 3 måneder senere, ble studiedeltakerne – på en skala fra 0 (svært misfornøyd) til 5 (svært fornøyd) – spurt om hvor fornøyd de var med intervensjonen. På post 2, som betyr helt på slutten av programmet, ble dessuten deltakerne igjen spurt på en visuell analog skala (VAS), med en vurderingsskala fra

0 (ikke i det hele tatt) til 10 (helt enig) om de ville anbefale programmet til venner og familiemedlemmer. I tillegg ble deltakerne på samme måte spurt om de ville anbefale programmet for andre pasienter, og om sin livskvalitet ("Har livskvaliteten din endret seg i løpet av programmet?") på en VAS-vurderingsskala fra 0 (verre) til 10 (bedre).

Deltakernes erfaring med intervensjonen

I tillegg ble det stilt fire åpne spørsmål om erfaringene med programmet etter at den siste behandlingsrunden var slutt:

1. Hvordan opplevde du programmet?
2. Har du tatt noe fra programmet med inn i hverdagen? Hvis ja beskriv dette her.
3. Har livet ditt (hverdagen din) forandret seg på noen måte etter at du startet med programmet? Hvis ja beskriv dette her.
4. Hvordan opplevde du kroppen din og symptomene dine under og etter programmet?

Disse spørsmålene ble analysert med kvalitativ metode (systematisk tekstkondensering), og et manuskript om resultatene er for tiden under gjennomgang i et vitenskapelig tidsskrift (se vedlegg V: Alræk et al. Manuscript under review with Research in Complementary Medicine). Målet med denne kvalitative delen var å finne ut om intensjonene med ICP ble avspeilet på en gyldig måte i deltakernes dagligliv etter intervensjonen.

Aksept av vilkårene for randomisering

Mangel på deltakelse i en studie og mangel på evne til å gjennomføre studiens vilkår kan utgjøre en stor trussel mot en klinisk studie, siden de fører til en høy frafallsrate. Et av de store problemene relatert til gjennomføringen er villigheten til å akseptere kontrollvilkårene i en studie. Derfor var et av målene med gjennomførbarhets analysen å undersøke hvilken type kontroll gruppe som studiedeltakerne anså for å være akseptable. Vi spurte om følgende vilkår var akseptable / ikke akseptable: Venteliste for kontrollgruppen, bare gruppeprogrammet, bare den individualiserte behandlingspakken, ingen behandling eller standard medisinsk omsorg.

Statistikk

Siden studien var planlagt som en gjennomførbarhets pilotstudie med mål om å undersøke gjennomførbarheten og aksepten av et nyutviklet intervensjonsprogram og å undersøke rutinene som krevdes for en klinisk pilotstudie, presenteres dataene på en rent beskrivende måte og må forstås på denne bakgrunnen. Dataene blir bare presentert hvis minst 50 % ($\geq n=9$) av deltakerne besvarte spørsmålene.

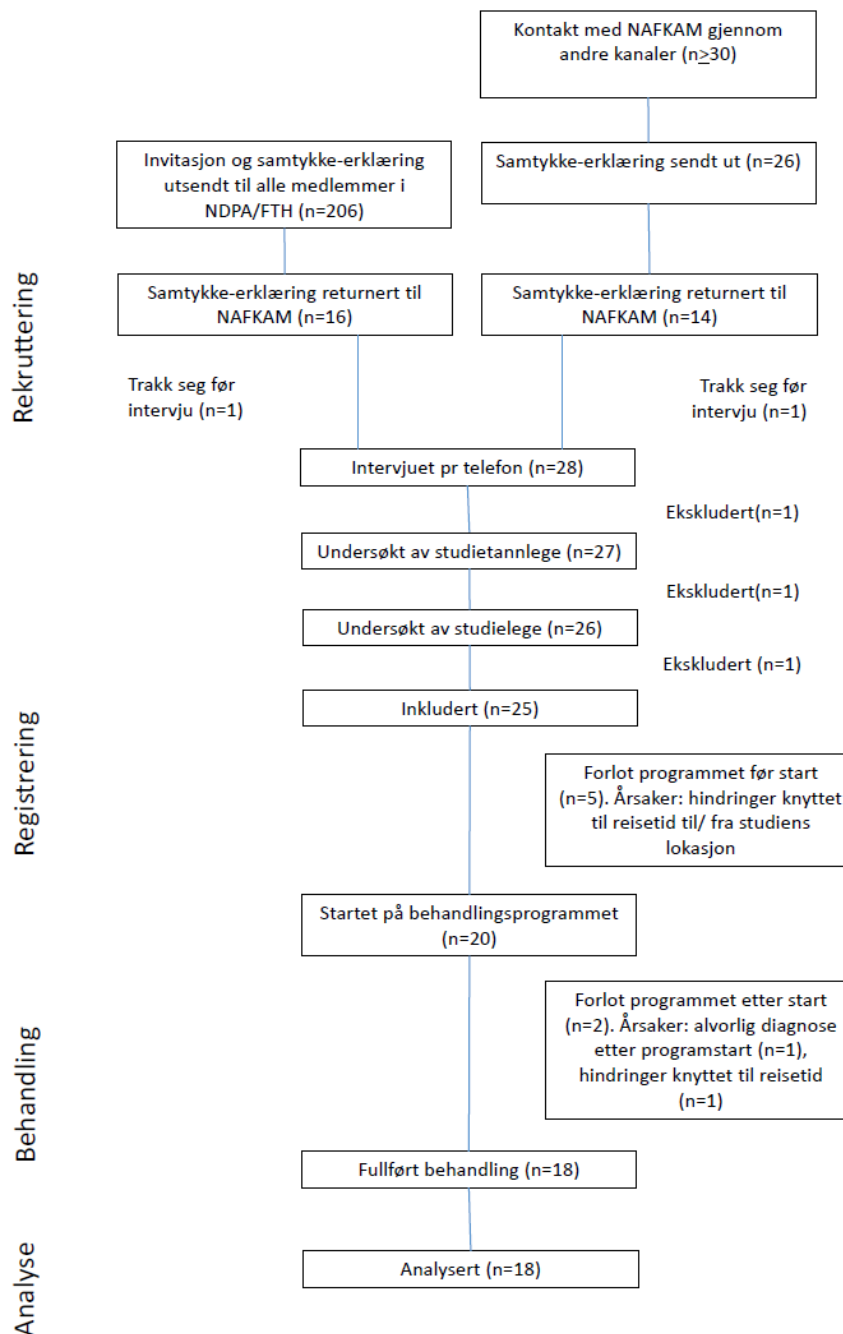
Etikk

Den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) vurderte studien (REK-referanse 2012/2135) og fant at det ikke krevdes etisk godkjenning fordi prosjektet ikke ble ansett for å være et medisinsk og helsereelatert forskningsprosjekt som er i tråd med helseforskningsloven. Derfor ble studien registrert i Datatilsynet (NSD) (NSD-referanse 34974). Skriftlig informert samtykke ble innhentet fra studiedeltakerne. Studien ble registrert i ClinicalTrials.gov. (ClinicalTrials.gov Identifikator: NCT02081664).

Resultater

Rekruttering og deltakelse

I alt n=25 av de potensielle deltakerne som ble undersøkt, var kvalifisert for studien og ble tatt med. Av disse n=5 falt fra av praktiske grunner. Hovedårsaken var at det var for komplisert å komme frem til et av de tre studiestedene. Etter at de ble med i programmet, falt n=2 deltakere fra. Én deltaker ble diagnostisert med kreft, den andre måtte reise i to timer for å nå studiestedet og ga opp (se figur 4). Av de gjenværende n=18 deltakerne var n=13 kvinner (gjennomsnittsalder på 57,3 år) og n=5 menn (gjennomsnittsalder på 40,4 år).



Figur 4: CONSORT flytskjema for rekrutterings- og studiefaser.

Sosiodemografi

Betydelig flere kvinner enn menn deltok i studien. Den store majoriteten av deltakerne har en universitetsgrad. Av n=14 deltakere som var villige til å besvare detaljerte spørsmål om egen arbeidssituasjon, viste det seg at n=5 var i arbeid og n=9 var uten arbeid av mange forskjellige grunner (sykemelding, uføretrygd, pensjon og annet).

Tabell 3. Deltakernes grunnleggende egenskaper. På grunn av det lille utvalget data er dataene slått sammen for kjønn.

Sosiodemografi		(n) eller gjennomsnitt ± SD
Kjønn	Kvinner	13
	Menn	5
Alder	Kvinner	57,31 (±8,23)
	Menn	40,4 (±9,92)
Utdannelse (hele utvalget)		
	Videregående skole	3
	Høyskole	1
	Universitet, lavere grad	6
	Universitet, høyere grad	8
Sivil status (n=17)		
	Gift	6
	Samboer	2
	Ugift	6
	Skilt	3
I arbeid (n=14)		
	Ja	5
	Nei	9

Resultater relatert til intervensjonen

Forventning

Med skårer på en skala fra 0 til 10 på nesten 8 hadde studiedeltakerne store forventninger til effekten av intervensjonen.

Tabell 4: Forventninger til effekten av intervensjonene på studiedeltakerne

Forventninger	
(gjennomsnitt på en skala fra 0="ikke i det hele tatt" til 10=helt riktig)	
Jeg forventer at helseplagene blir mindre etter behandling (n=17)	7,79 ($\pm 1,8$)
Jeg ville ha anbefalt denne behandlingen til venner og familie (n=16)	7,8 ($\pm 1,8$)

Symptommønster

Alle symptomrelaterte skårer gikk ned fra baseline rett etter programmet med en lett økning mot post 2. For GBB-24 tilsvarer forskjellen fra baseline til post 1 en reduksjon på 28,32 % og 25,67 % til post 2. Samtidig blir aktiviteten mindre forstyrret av symptomer på post 1 og enda mindre på post 2. Den samme trenden kan ses for velværeskalaen, der velværet øker på post 1 og enda mer på post 2. Endring i symptombelastningen for MYMOP symptom 1 fra baseline til post 1 er 35 % og fra baseline til post 2 er den 25,6 %. Antallet for MYMOP symptom 2 er 21,2 % (post 1) og 15,5 % (post 2). Forskjellen i skåren for punktet MYMOP aktivitet tilsvarer en forbedring på 26 % fra baseline til post 1 og en forbedring på 36,8 % fra baseline til post 2. Velværet økte med henholdsvis 22,85 % og 28,57 % (det er viktig å huske at lavere verdier i skårer indikerer en forbedring).

Tabell 5: Resultater av de symptomrelaterte spørreskjemaene MYMOP og GBB-24.

Skala (n)	Baseline (gj.snitt \pm SD)	Post 1 (gj.snitt \pm SD)	Post 2 (gj.snitt \pm SD)
GBB-24 sum.skåre (n=14)	40,36 \pm 15,17	28,93 \pm 19,93	30,00 \pm 18,49
MYMOP symptom 1 (n=17)	4,00 \pm 1,28	2,59 \pm 1,58	2,94 \pm 1,35
MYMOP symptom 2 (n=16)	3,31 \pm 1,45	2,63 \pm 1,50	2,75 \pm 1,48
MYMOP aktivitet (n=14)	3,93 \pm 1,49	2,93 \pm 1,59	2,29 \pm 1,27
MYMOP velvære (n=16)	3,44 \pm 1,32	2,63 \pm 1,54	2,56 \pm 1,31

Livskvalitet

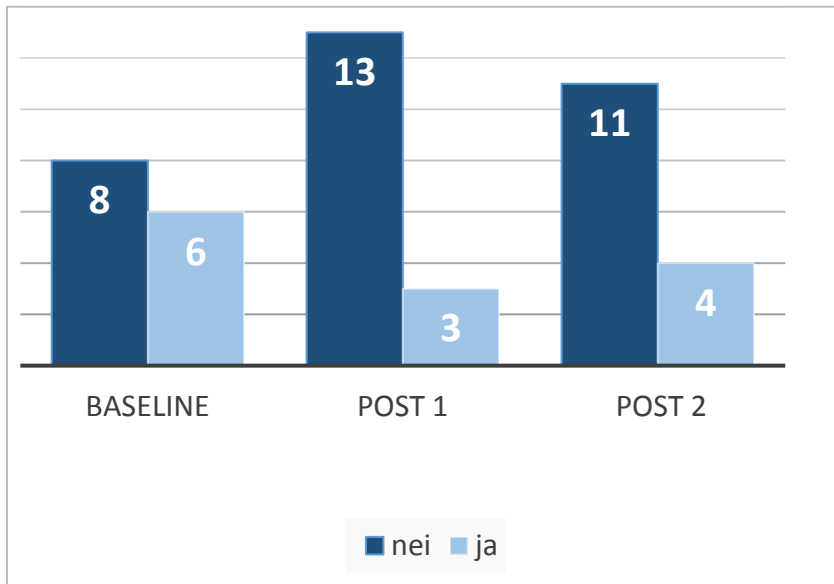
SF-36 viste økte skårer fra baseline til post 1 og post 2 på alle delskalaer. Noen ganger økte skårene ytterligere mellom post 1 og post 2. En økt skåre indikerer en bedre livskvalitet i denne dimensjonen. Cantril-stigen viste samme trend ved at det var en økning i hvor fornøyd studiedeltakerne er med livet sitt fra baseline til post 1 og post 2. På et beskrivende grunnlag viste studiedeltakerne en økning i livskvalitet som holdt seg fra post 1 til post 2.

Tabell 6: Resultater av de livskvalitetsrelaterte spørreskjemaene SF 36 og Cantril-stigen

Skala (n)	Baseline (gj.snitt ± SD)	Post 1 (gj.snitt ± SD)	Post 2 (gj.snitt ± SD)
Cantril-stige "akkurat nå" (n=16)	5,63 ± 1,93	6,38 ± 2,45	6,25 ± 2,05
Cantril-stige "for 12 mnd. siden" (n=16)	5,94 ± 1,69	5,19 ± 1,68	4,87 ± 2,0
Cantril-stige "om 12 mnd." (n=16)	8,19 ± 1,22	8,56 ± 1,50	8,31 ± 1,62
SF-36 Fysisk funksjon (n=13)	44,24 ± 9,27	46,84 ± 10,09	48,61 ± 7,73
SF-36 Rolle fysisk (n=15)	34,49 ± 10,47	39,87 ± 12,87	42,49 ± 10,95
SF-36 Kroppssmerter (n=17)	38,35 ± 8,23	41,16 ± 11,53	41,56 ± 10,27
SF-36 Gen. helseopfatning (n=17)	39,64 ± 13,37	43,96 ± 12,84	44,66 ± 13,62
SF-36 Vitalitet (n=15)	37,11 ± 11,27	41,89 ± 15,27	43,35 ± 14,17
SF-36 Sosial funksjon (n=16)	34,01 ± 14,66	40,15 ± 15,75	41,17 ± 14,62
SF-36 Rolle emosjonell (n=15)	44,0 ± 12,04	46,29 ± 10,6	46,29 ± 10,68
SF-36 Psykisk helse (n=16)	41,67 ± 12,75	48,02 ± 12,06	47,90 ± 12,23
SF-36 Skåre fysisk komponent (n=10)	38,54 ± 10,95	41,78 ± 11,13	44,28 ± 9,52
SF-36 Skåre psykisk komponent (n=10)	40,73 ± 13,96	47,00 ± 13,29	45,11 ± 14,08

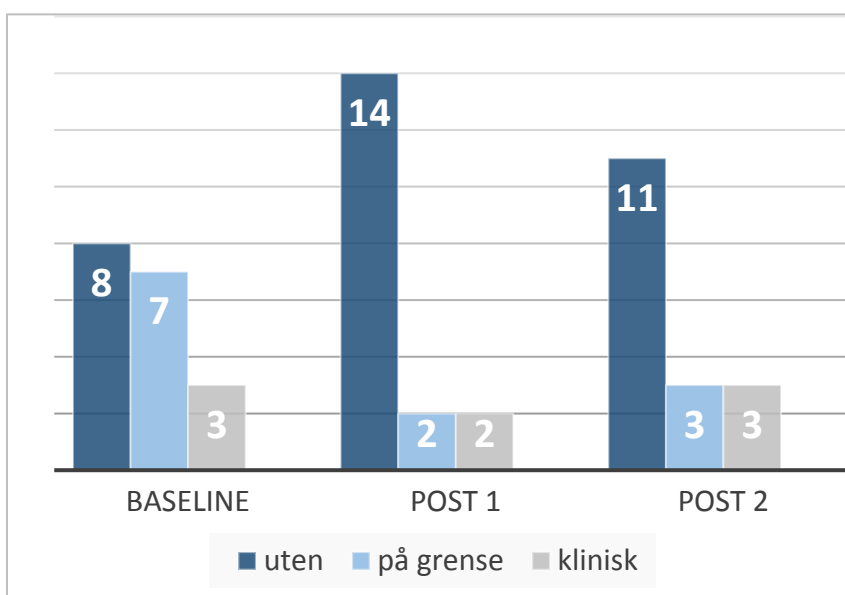
Psykisk helse

Figur 5 viser at nesten halvparten av pasientene som besvarte spørreskjemaet, rapporterte om angst i tilknytning til klinisk helse (6 av 14). Disse tallene gikk ned etter programmet til 3 av 16 på post 1 og 4 av 15 på post 2. Dette resultatet viser at klinisk relevante helsebekymringer sannsynligvis ikke er et trekk, men noe som kan endres ved en intervensjon (figur 5).



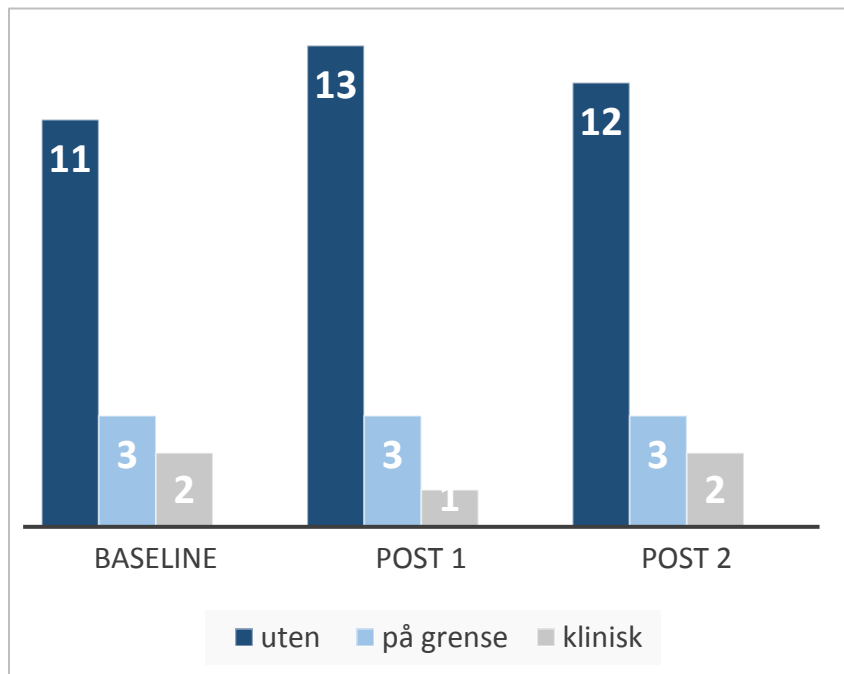
Figur 5: Studiedeltakere klassifisert etter Whitely-indeksen. De mørkeblå søylene viser antall pasienter uten helseangst, de lyseblå søylene viser antall deltakere med relevant helseangst. Antallet tilsvarer det absolutte antall deltakere.

Når det gjelder klinisk angst, ble antall studiedeltakere uten klinisk angst eller grensetilfeller endret fra n=8 ved baseline til n=14 på post 1 og n=11 på post 2. Endringen var relatert til det faktum at studiedeltakerne i grenseland for klinisk angst fikk mindre angst. Deltakere som led av klinisk relevant angst hadde ingen nytte av intervensjonen (figur 6).



Figur 6: Studiedeltakere klassifisert etter HADS angstskaala. De mørkeblå søylene viser antall pasienter uten angst, de lyseblå søylene viser antall deltakere i grenseland for klinisk angst, og de grå søylene viser antall pasienter med åpenbar klinisk angst. Antallet tilsvarer det absolutte antall deltakere.

Antall studiedeltakere uten borderline eller klinisk depresjon ble endret fra n=11 ved baseline til n=13 på post 1 og n=12 på post 2. Depresjon var generelt sett ikke så vanlig som man kunne ha antatt med tanke på at dette var personer som hadde hatt kroniske symptomer i mange år (figur 7).

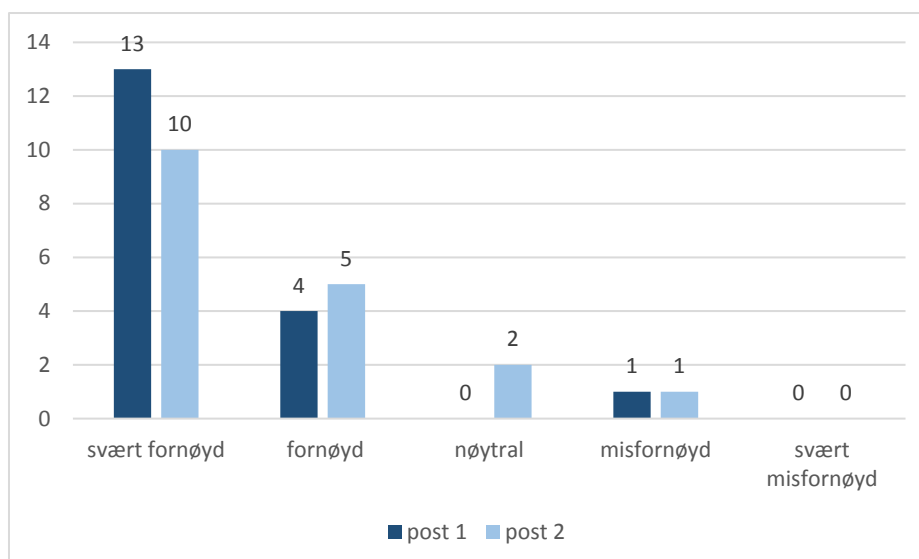


Figur 7: Studiedeltakere klassifisert etter HADS depresjonsskala. De mørkeblå søylene viser antall pasienter uten depressive symptomer, de lyseblå søylene viser antall deltakere i grenseland for depressive symptomer, og de grå søylene viser antall pasienter med åpenbar kliniske depressive symptomer. Antallet tilsvarer det absolute antall deltakere.

Gjennomførbarhetsresultater

Deltakernes tilfredshet med rehabiliteringsprogrammet

De fleste av deltakerne var fornøyde med programmet (figur 8). På post 1 var n=17 (95 %) svært fornøyde eller fornøyde og tre måneder senere, etter en periode uten gruppemøter og intervensjoner, svarte fremdeles n=15 (83 %) på samme måten.



Figur 8: Deltakernes tilfredshet med IMCR-programmet. Antallet over søylene viser antall pasienter med den spesielle vurderingen (totalt n=18).

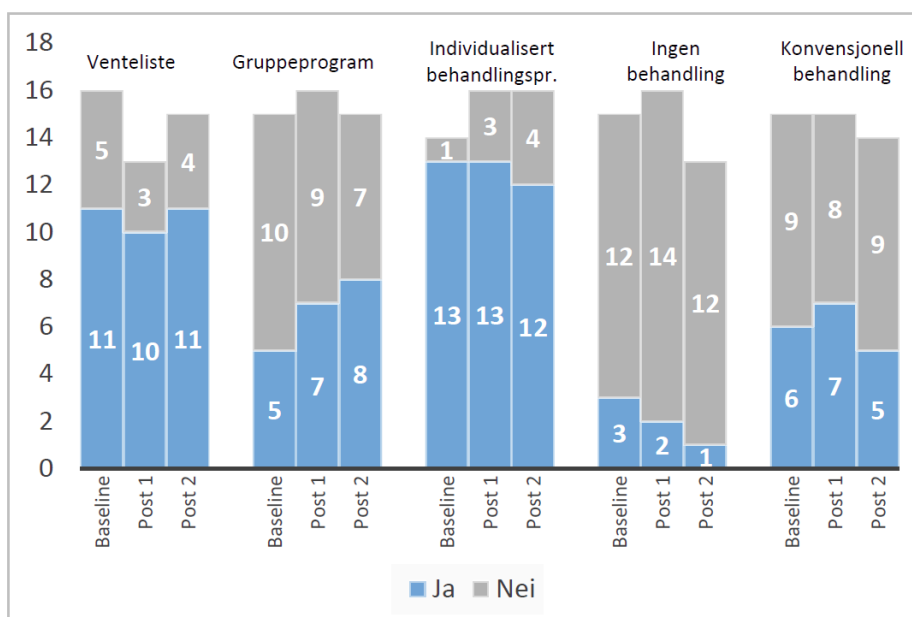
På post 2, som betyr helt på slutten programmet, ble dessuten deltakerne igjen spurt på en visuell analog skala (VAS), med en vurderingsskala fra 0 (ikke i det hele tatt) til 10 (helt enig), om de ville anbefale programmet til venner og familiemedlemmer, og de svarte med $7,8 \pm 2,66$ ($n=18$). Verdien står seg bra mot $7,8 \pm 1,8$ ($n=16$) ved baseline. På post 2 ble deltakerne også spurt på samme måte om de ville anbefale programmet for andre pasienter. Svaret var gjennomsnittlig $8,34 \pm 2,18$ ($n=17$). Da deltakerne ble spurt globalt om livskvaliteten sin ("Har livskvaliteten din endret seg i løpet av programmet?" på en VAS vurderingsskala fra 0 (verre) til 10 (bedre), var svaret i gjennomsnitt $7,26 \pm 1,88$ ($n=18$).

Deltakernes erfaring med programmet

I tillegg ble det stilt fire åpne spørsmål om erfaringene med programmet etter at den siste behandlingsrunden var slutt og analysert med kvalitativ metode (systematisk tekstkondensering). De fleste deltakerne var svært fornøyd med programmet og satte pris på det ressursorienterte fokuset på programmet. Mange av dem syntes at det hadde gitt dem en rekke verktøy for bedre å takle livets hverdagsutfordringer. Etter at opplæringen var fullført, integrerte mange deltakere hvile- og pusteøvelser i den daglige rutinen. Data fra denne kvalitative studien antyder at et program med flere modaliteter som livsstilsråd, komplementære behandlinger, hvileøvelser og stressmestringsverktøy er gunstig for kronisk syke pasienter med helseplager som tilskrives amalgam. Utover det konkluderer vi med at IMCR-programmet kan være nyttig for kronisk syke pasienter med en lignende symptomprofil. Et manuskript som beskriver alle resultatene er nå under vurdering i et vitenskapelig tidsskrift, "Research in Complementary Medicine" (se vedlegg V: Alræk et al. Manuscript under review with Research in Complementary Medicine). Disse erfaringene med programmet gjenspeiles også i deltakernes rapporter, som ble utgitt i FTH sitt medlemsblad "Tenner og Helse" (se vedlegg VI og VII).

Aksept av vilkårene for randomisering

Responsen på «standard medisinsk omsorg» som kontrollgruppe er vanskelige å tolke siden vi fikk tilbakemelding om at pasientene hadde svært ulike meninger om hva som var ment med "standard medisinsk omsorg". Generelt sett fant studiedeltakerne den «individualiserte behandlingen» og «ventelistekontrollen» mest akseptabel.



Figur 9: Aksept av randomisering for eventuelle kontrollgrupper

Diskusjon

Gjennomførbarheten av IMCR-programmet

Forholdene var utmerket på alle de tre studiestedene, noe som ikke nødvendigvis var forventet siden alle stedene var svært forskjellige i sin struktur. Det var ingen tap av deltakere på grunn av studiesteder eller deres kapasitet. Dette funnet ble bekreftet av den uvanlig store tilfredsheten hos studiedeltakerne: Den store majoriteten av pasientene var fornøyde eller svært fornøyde med programmet. Dessuten ble dette funnet avspeilet i rapportene om studien i medlemsbladet til pasientorganisasjonen FTH (se vedlegg VI og VII).

Pasientene satte pris på det ressursorienterte fokuset i programmet, og mange meldte at de kunne implementere deler av programmet i dagliglivet og hverdagsrutinene. De fant at det verktøyet som ICP fremskaffet, var nyttig for å takle utfordringene i livet på en bedre måte. De deltakende pasientene understreket selv den mulige store påvirkningen og relevansen som IMCR-programmet kunne ha for kronisk syke pasienter med en lignende symptomprofil.

I motsetning til den positive holdningen mange deltakere hadde til programmet var gjennomføringen av spørreskjemaet utilstrekkelig og tapet ved oppfølging i spørreskjemaet var betydelig. Heller ikke pasienter som kom til alle møtene, fylte ut alle spørreskjemaene godt nok. Én grunn til dette var sannsynlig det store antallet resultatmål. Dermed må klare rutiner for å sikre at studievilkårene overholdes, implementeres i en eventuell oppfølgingsstudie.

Dessuten viste det seg at de 12 møtene var vanskelige å få til med hensyn til ferietider. Som resultat av det ble programmet forkortet og er nå tilgjengelig i en versjon med 10 moduler.

Antall pasienter som ble rekruttert var betydelig lavere enn forventet. Det er mange og sammensatte grunner til det. Den viktigste var sannsynligvis problemer i forbindelse med reisetid. Selv om de tre studiestedene var strategisk fordelt i Oslo-området, var reisetiden til det nærmeste stedet noen ganger mer enn to timer unna, noe som er uakseptabelt for mennesker som er kronisk syke.

Randomisering og spørsmålet om kontrollgrupper var et problem i diskusjonene med målgruppen for denne studien og deres representanter. Derfor var et av målene med denne studien å undersøke hva slags kontrollbetingelser som ville være akseptable for deltakerne i en potensiell kontrollert klinisk studie. Da studiedeltakerne ble spurt om hva slags kontrollbetingelser de ville synes var akseptable med hensyn til en kontrollert klinisk studie, fant pasientene randomisering til en ventelistekontroll eller iCAM-delen av programmet mest akseptabel. Alternativene med at en gruppe ikke skulle få behandling eller standard medisinsk omsorg, eller bare gruppeprogrammet ble ikke foretrukket.

Studiemål i IMCR-programmet

Det er viktig å huske at denne studien ble utformet som en gjennomførbarhets studie og ikke som en studie av klinisk effektivitet. Dermed må resultatene som er relatert til intervensjon, tolkes med forsiktighet siden det ikke var noen kontrollgruppe i denne gjennomførbarhets pilotstudie (se over når det gjelder grunner til det). Derfor må dataene som presenteres, bare tolkes beskrivende. Men når det gjelder spørsmålet om det er tilrådelig å fortsette å undersøke IMCR-programmet, er det relevant å evaluere om resultatene av det som er relatert til

intervensjon, peker mot en potensiell effekt i en kontrollert, muligens randomisert klinisk studie.

Resultatene forteller at alle symptomrelaterte skårer gikk ned fra baseline umiddelbart etter programmet. For symptom 1 av MYMOP var denne endringen fra baseline til post 1 på 35 %, og for GBB var den 28,32 %. Forskjellen var litt mindre fra baseline til 3 måneder etter programmet siden symptomskårene økte noe fra post 1 til post 2. Samtidig rapporterte studiedeltakerne at symptomene forårsaket mindre forstyrrelser i de daglige aktivitetene på post 1 og enda mindre på post 2 mens velværet samtidig økte på post 1 og fortsatte å øke på post 2. Generelt sett anses en forskjell på mer enn 30 % på en 10-punkts VAS-skala som klinisk relevant (38).

Hvis alle tolkninger er vanskelige å foreta, og hvis strukturen i studien ikke muliggjør signifikant testing, indikerer mønsteret i resultatene at intervensjonen virkelig hadde en begrenset, men gunstig påvirkning på symptombelastningen. Hovedresultatet er imidlertid at pasientene følte seg mindre forstyrret av symptomene sine etter intervensjonen. Symptomene syntes å ha mindre påvirkning på pasientenes daglige aktiviteter og deres velvære. Dette funnet samsvarer godt med at studiedeltakerne viste en økning i livskvaliteten målt med SF-36 og Cantril-stigen. Selv om denne økningen må tolkes med forsiktighet, er det ikke desto mindre interessant at denne effekten varte fra rett etter intervensjonen til tre måneder etter at programmet var slutt.

Depresjon var generelt sett ikke så vanlig som man kunne ha antatt med tanke på at deltakerne var personer som hadde hatt kroniske symptomer i mange år. Dette fenomenet skyldtes kanskje den intense screeningprosedyren på begynnelsen av rekrutteringsfasen. Likevel rapporterte nesten halvparten av pasientene om klinisk helseangst før intervensjonen mens de fleste av pasientene viste normale verdier etter intervensjonen. Hvis dette funnet kan gjentas i en bekreftende studie, kan det indikere at klinisk relevante helseplager sannsynligvis ikke er et trekk, men at de kan dempes av en intervensjon. En lignende trend var synlig for klinisk angst målt med HADS. Studiedeltakerne med borderlineangst viste ingen indikasjon på angst etter intervensjonen. Men deltakere med klinisk relevant angst hadde ingen nytte av intervensjonen og bør ekskluderes i fremtidige studier med den samme intervensjonen. For de pasientene er en behandlingsmetode som går rett løs på angsten, sannsynligvis mer egnet.

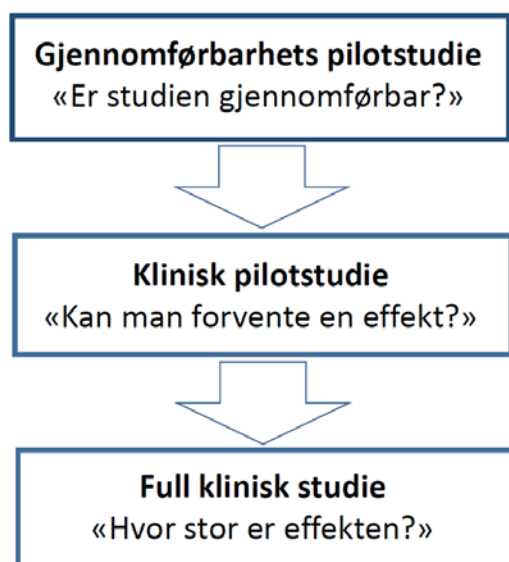
Konklusjon

Gjennomføringen av IMCR-programmet er mulig, og aksepten i målgruppen var høy. Programmet var gyldig med hensyn til intensjon, og selv om det organisasjonsmessige og administrative arbeidet var betydelig, ble programmet implementert på en vellykket måte på alle de tre studiestedene. Konklusjonen er at implementeringen av IMCR var vellykket under varierende studieforhold. Den beskrivende dataanalysen av studieresultatene indikerer at intervensjonen har potensial til å endre symptom mønstrene og påvirke livskvaliteten på en positiv måte. Kvalitative data indikerer at programmet hadde overføringspotensial og -verdi til studiedeltakernes daglige rutiner.

Anbefaling

Som utførlig omtalt i innledningen er ofte pilotstudier svært like hovedstudien (30) og kan gjennomføres når konseptet med hovedstudien er klart og fokuset ligger på prosessene dens (f.eks. at rekruttering, randomisering, behandling og mulig oppfølging går greit). Typisk nok

kalles denne type pilotstudier “ gjennomførbarhets studier ”, og de stiller spørsmål om en slik studie eller intervensjon/behandling er prinsipielt mulig. De gjennomføres ofte før en hovedstudie eller før en klinisk pilotstudie planlegges. Pilotstudier er et nyttig verktøy for å identifisere og unngå trusler mot implementering av en større studie og anbefales sterkt for komplekse intervensjoner (29).



Figur 10: Faser i pilotstudier for en full klinisk studie

Resultatene av denne gjennomførbarhets pilotstudie er oppmuntrende i og med at implementering av IMCR-programmet var mulig og ikke avhengig av studiesteder. Aksepten i målgruppen var høy, og målgruppen anbefalte selv å fortsette programmet som et tilbud til seg selv, men også for andre kronisk syke grupper av pasienter (se vedlegg V, VI og VII). Det er imidlertid viktig å huske at denne studien ikke var utformet for å besvare spørsmålet om en klinisk effekt kan finnes, selv om de kliniske resultatene støtter forventningen om at IMCR-programmet er gunstig for pasienter med kroniske helseplager.

Dermed er anbefalingen å fortsette å undersøke IMCR-programmet og gjennomføre en klinisk pilotstudie som er klart utformet for spørsmålet om en klinisk effekt kan forventes i en stor, bekreftende studie (se figur 10). Kliniske pilotstudier blir ofte gjennomført, analysert og tolket som bekreftende studier, selv om denne metoden ikke er egnet (30, 31). Den riktige statistiske metoden ville være en metode med en separasjonstest, som tar sikte på å finne en indikasjon på at videre undersøkelser kan rettferdiggjøres eller ikke. Den type spørsmål er det riktige spørsmålet å stille i de tidlige fasene av en undersøkelse, der både budsjett- og sikkerhetsmessige hensyn taler for et lite utvalg (39).

Siden strukturen i IMCR-programmet delvis er generisk (ICP), kan det lett tilpasses andre pasientgrupper. Dermed anbefales det at den kliniske pilotstudien bør inkludere andre pasientgrupper med lignende kroniske helseplager og en lignende symptombelastning, f.eks. irritable tarm-syndrom eller fibromyalgi, i tillegg til pasienter med helseplager tilskrevet amalgam. For noen av pasientmålgruppene foreligger det betydelige vitenskapelige beviser for å lage en individualisert behandlingspakke, slik at det ikke ville være nødvendig å gjennomføre en undersøkelse for å gi et utvalg egnede behandlinger (15, 16, 23).

Et større antall forskjellige målgrupper ville gi flere studiesteder. Det anbefales at reisetiden for deltakerne bør være betydelig mindre enn en time med tanke på at mange deltakere slet med tretthet. Hvis studien skulle gjennomføres i Oslo-området, kan den eksisterende kompetansen brukes til å redusere implementeringskostnadene. Studiepersonellet kan organiseres i roterende lag som betjener forskjellige steder på forskjellige dager av uken. På denne måten kan implementeringskostnadene bli betydelig redusert og den eksisterende ekspertisen kunne brukes effektivt. I tillegg ville bruk av et mindre antall team gjøre intervensjonen mer ensartet. Det kan evalueres om en slik pilotstudie kan og bør gjennomføres i samarbeid med f.eks. kommunale myndigheter som NAV.

Sluttbemerkninger

Planlegging, utvikling, implementering og gjennomføring av IMCR-studien involverte et uvanlig høyt antall yrkesgrupper med forskjellig ekspertise og ulike kvalifikasjoner. Dette hadde sammenheng med at det var en vitenskaplig studie, men det skyldtes også at intervensjonen var nyutviklet og måtte implementeres for første gang. Flere forskingsinstitusjoner og studiesteder deltok, og sist, men ikke minst, FTH og dets representanter samt studiedeltakerne selv. På slutten av dette prosjektet er hovedkonklusjonen at de fleste personene og organisasjonene, og ikke minst, studiedeltakerne, har opplevd denne studien som en suksess.

Ikke alt var perfekt, og det er mange, svært konkrete anbefalinger om hvordan rutinene og prosedyrene kan forbedres ved en eventuell ny studie. Men det så ut til å være en felles forståelse for at alle som var på med på denne studien, var opptatt av å bidra på en tvers igjennom profesjonell måte og med all den ekspertisen som kunne skaffes. Dessuten var studiedeltakerne sterkt engasjert i intervensjonen og var delvis villige til å bruke store anstrengelser på å delta (f.eks. i form av reisetider på over 2 timer!).

Denne eksepsjonelle innsatsen kan faktisk innebære en trussel mot fremtidige studier siden det er umulig å utelukke at noen av resultatene er mer relatert til det imponerende høye engasjementet til personellet og deltakerne i IMCR-studien enn til selve intervensjonen. Som oppsummering på slutten av IMCR-studien er det imidlertid bare å si at dette fenomenet er høyt verdsatt!

Referanser

1. Norheim AJ, Ramstad S. Oppfatninger av opplevde sammenhenger mellom amalgam og helse i den norske befolkningen [Perceived associations between amalgam and health in the Norwegian population]. NAFKAM Skriftserie nr 2 Tromsø: Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin - NAFKAM, UiT, Norges Arktiske Universitet. 2006.
2. Bjerner B, Hjelm H. Sjuk av amalgam? [Illness of amalgam] LEK-studien Dalarna. Falun, Sweden Landstinget Dalarna; 1994.
3. Engel P. Beobachtungen über die Gesundheit vor und nach Amalgamentfernung. Schweiz Monatsschr Zahnmed. 1998;108(8):811-4.
4. Godfrey ME, Campbell N. Confirmation of mercury retention and toxicity using 2,3-Dimercapto-1-Propane-Sulphonic Acid Sodium Salt (DMPS). J Advance Med. 1994;7(1):19-30.
5. Melchart D, Vogt S, Köhler W, Streng A, Weidenhammer W, Kremers L, et al. Treatment of Health Complaints Attributed to Amalgam. Journal of Dental Research. 2008;87(4):349-53.
6. Lichtenberg H. Elimination of symptoms by removal of dental amalgam from mercury poisoned patients as compared with a control group of average patients J Orthomol Med. 1993;8(3):145-8.
7. Lengacher CA, Bennett MP, Kip KE, Gonzalez L, et al. Relief of Symptoms, Side Effects, and Psychological Distress Through Use of Complementary and Alternative Medicine in Women With Breast Cancer. Oncology Nursing Forum. 2006;33(1):97-104.
8. Lindh U, Hudecek R, Danersund A, Eriksson SAL. Removal of dental amalgam and other metal alloys supported by antioxidant therapy alleviates symptoms and improves quality of life in patients with amalgam-associated ill health. Neuroendocrinol Lett. 2002;23(5-6):459-82.
9. Redhe O. Sjuk av amalgam (Sick from amalgam). Falun, Sweden: R Dental AB; 1991.
10. Zamm AV. Removal of dental mercury: often an effective treatment for the very sensitive patient. J Orthomol Med. 1990;5(3):138-42.
11. Kidd RF. Results of dental amalgam removal and mercury detoxification using DMPS and neural therapy. Altern Ther Health Med. 2000;6(4):49-55.
12. Forbundets vedtekter for 2004 [The Association bylaws for 2004] Oslo: Forbundet tenner og helse [The Norwegian dental patient association]; 2004 [Available from: <http://www.tenneroghelse.no/default.asp?page=17&article=13>].
13. LOV-2003-06-27-64 Lov om alternativ behandling av sykdom mv; English Act relating to the alternative treatment of disease, illness, etc, Helse- og omsorgsdepartementet, 2002-2003 Sess. (2003).
14. Vamnes JS, Lygre GB, Gronningsaeter AG, Gjerdet NR. Four years of clinical experience with an adverse reaction unit for dental biomaterials. Community Dent Oral Epidemiol. 2004;32(2):150-7.
15. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco J, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(4):536-41.
16. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. Eur J Pain. 2010;14(1):5-10.
17. Chambers D, Bagnall A-M, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. Journal of the Royal Society of Medicine. 2006;99(10):506-20.
18. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. JAMA. 2004;292(19):2388-95.
19. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med. 1994;121(12):953-9.
20. A report of the CFS/ME Working Group. London: Department of Health; 2002.

21. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1420-9.
22. Häuser W, Schmutzer G, Brähler E, Glaesmer H. A cluster within the continuum of biopsychosocial distress can be labeled “fibromyalgia syndrome”—evidence from a representative German population survey. *The Journal of rheumatology.* 2009;36(12):2806-12.
23. Langhorst J, Hauser W, Bernardy K, Lucius H, Settan M, Winkelmann A, et al. [Complementary and alternative therapies for fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. *Schmerz.* 2012;26(3):311-7.
24. von Scheidt C, Brusset S, Michalsen A, Alræk T, Drageset BJ, Musial F. IMCR-studien – et helseprogram med egeninnsats. Håndbok for gruppeledere [The IMCR study - a health program with individual efforts. Handbook for group leaders]. Tromsø, Norway: National reseach center in complementary and alternative medicine; 2015.
25. Kristoffersen AE, Musial F, Hamre HJ, Bjorkman L, Stub T, Salamonsen A, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with health complaints attributed to former dental amalgam fillings. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:22.
26. The Coordination Reform. Proper treatment – at the right place and right time. Oslo: Norwegian ministry of health and care services; 2012. Contract No.: St.meld. nr. 47.
27. Patient's Role in Health Care - relationship to participation. The Coordination Reform Proper treatment – at the right place and right time. 47. Oslo: Norwegian ministry of health and care services; 2012. p. 51.
28. Musial F. Patients as Active Partners in Research - a Fashionable Phrase or a Fundamental Paradigm Shift? *Forsch Komplementmed.* 2015;22(4):224-5.
29. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud.* 2013;50(5):587-92.
30. Arain M, Campbell MJ, Cooper CL, Lancaster GA. What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:67.
31. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, et al. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:1.
32. Paterson C, Britten N. In pursuit of patient-centred outcomes: a qualitative evaluation of the 'Measure Yourself Medical Outcome Profile'. *J Health Serv Res Policy.* 2000;5(1):27-36.
33. Paterson C. Measuring outcomes in primary care: a patient generated measure, MYMOP, compared with the SF-36 health survey. *BMJ.* 1996;312(7037):1016-20.
34. McHorney CA, Ware JE Jr. Construction and validation of an alternate form general mental health scale for the Medical Outcomes Study Short-Form 36-Item Health Survey. *Med Care.* 1995;33(1):15-28.
35. Murdaugh C, Moneyham L, Jackson K, Phillips K, Tavakoli A. Predictors of quality of life in HIV-infected rural women: psychometric test of the chronic illness quality of life ladder. *Qual Life Res.* 2006;15(5):777-89.
36. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
37. Dzata GD, Wyckoff JH, Confer AW. Immunopotential of cattle vaccinated with a soluble *Brucella abortus* antigen with low LPS content: an analysis of cellular and humoral immune responses. *Vet Microbiol.* 1991;29(1):15-26.
38. Turner JA, Turk DC. The significance of clinical significance. *Editorial Pain.* 2008;137:467-8.
39. Aickin M. Separation Tests for Early-Phase Complementary and Alternative Medicine Comparative Trials. *Evid Based Integrative Med* 2004;1(4): 225-31.

Liste over forkortelser

IMCR	Integrated Medical Care Rehabilitation (integrert medisinsk rehabilitering)
FTH	Forbundet Tenner og Helse
ICP	Illness Coping Program (sykdomsmestringsprogram)
CAM	Complementary and Alternative Medicine (komplementær og alternativ medisin)
iCAM	individualized CAM therapies (individualiserte CAM-behandlinger)
USB	Use Safety Benefit (bruk, sikkerhet, nytte)
SD	Standard deviation

Liste over tabeller

Tabell 1: Ramme for IMCR-programmet	11
Tabell 2: Eksempel på dag 8 av programmet	15
Tabell 3: Deltakernes grunnleggende egenskaper. På grunn av det lille utvalget er dataene slått sammen for kjønn	21
Tabell 4: Forventninger til effekten av intervensjonene på studiedeltakerne	22
Tabell 5: Resultater av de symptomrelaterte spørreskjemaene MYMOP og GBB-24	22
Tabell 6: Resultater av de livskvalitetsrelaterte spørreskjemaene SF 36 og Cantril-stigen	23

Liste over figurer

Figur 1: Strukturen i IMCR-programmet for én gruppe.	14
Figur 2: Oversikt over de 12 gruppemøtene	14
Figur 3: Oversikt over organisasjonsstrukturen i IMCR-studien	17
Figur 4: CONSORT flytskjema for rekrutterings- og studiefaser.	20
Figur 5: Studiedeltakere klassifisert etter Whitely-indeksen. De mørkeblå søylene viser antall pasienter uten helseangst, de lyseblå søylene viser antall deltakere med relevant helseangst. Antallet tilsvarer det absolutte antall deltakere.	24
Figur 6: Studiedeltakere klassifisert etter HADS angstskala. De mørkeblå søylene viser antall pasienter uten angst, de lyseblå søylene viser antall deltakere i grenseland for klinisk angst, og de grå søylene viser antall pasienter med åpenbar klinisk angst. Antallet tilsvarer det absolutte antall deltakere.	24
Figur 7: Studiedeltakere klassifisert etter HADS depresjonsskala. De mørkeblå søylene viser antall pasienter uten depressive symptomer, de lyseblå søylene viser antall deltakere i grenseland for depressive symptomer, og de grå søylene viser antall pasienter med åpenbare kliniske depressive symptomer. Antallet tilsvarer det absolutte antall deltakere.	25
Figur 8: Deltakernes tilfredshet med IMCR-programmet. Antallet over søylene viser antall pasienter med den spesielle vurderingen (alt n=18).	25
Figur 9: Aksept av randomisering for eventuelle kontrollvilkår	27
Figur 10: Faser i pilotstudier for en full klinisk studie	29

Takk til alle som har deltatt

Takk til alle de forskjellige yrkesutøverne og bidragsyterne til dette arbeidet for deres engasjement og innsats for studien....

Studiedeltakere for stort engasjement og deltakelse i studien.

Forskerne

Harald J. Hamre, ph.d. (professor, Institute for Applied Epistemology and Medical Methodology, the University of Witten/Herdecke, Freiburg, Tyskland)

Lars Björkman, ph.d. (professor, forskningsleder ved Uni Research Helse, leder for Bivirkningsgruppen, forsker I ved Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer, Bergen).

Terje Alræk, ph.d., professor ved Høyskole Kristiania, seniorforsker, NAFKAM

Christel von Scheidt, M.S., leder for Mind Body Medisin ved Immanuel Krankenhaus, Berlin

Andreas Michalsen, lege, ph.d., professor, klinisk naturmedisin Universitätsmedizin Berlin

Vinjar Fønnebø, ph.d., professor, direktør NAFKAM

Agnete Kristoffersen, ph.d., seniorforsker, NAFKAM

Trine Stub, ph.d., seniorforsker, NAFKAM

Anita Salamonsem, ph.d., NAFKAM

Samarbeidspartnere

Stig Brusset (lege) og team, Regnbuen helsesenter, Lierskogen

Audun Myskja (lege ph.d.) og team, Senter for livshjelp, Ski

Randall Sexton (lege ph.d.) og team, Heggeli helhetsmedisin, Oslo

Forbundet Tenner og Helse (FTH)

Liljan Smith Aandahl (tidligere seniorrådgiver i Helsedirektoratet, avdeling omsorg og tannhelse) som var sentral i utviklingen av prosjektet for mennesker med mistanke om bivirkninger av amalgam, som denne studien er en del av.

Gruppelederne

Karin Jansen, Regnbuen helsesenter; Karen von der Starre, Heggeli helhetsmedisin; Kristin Wang, Senter for livshjelp.

De andre ICP-instruktørene

iCAM-behandlerne

Studietannlegen

Inger-Lise Mathiesen (tannlege)

De administrative og tekniske samarbeidspartnerne

Brit J. Drageset, B.Sc. Rådgiver NAFKAM; Inger Lise Pettersen, Regnbuen helsesenter; Annette D-S. Marcussen, Heggeli helhetsmedisin; Reidun Stadven, Senter for livshjelp; Kari Riddervold, NAFKAM; Solveig Johansson, NAFKAM; Åsa Sohlén, NAFKAM, for utrettelig praktisk bistand.

Helsedirektoratet