

6. IBD:tä sairastavien kipu

Pyri tunnistamaan ja huomioimaan keskusteluissa IBD:tä sairastavan kanssa uupumukseen yhteydessä olevat tekijät:

➤ **IBD:tä sairastavien kipu. (B)**

IBD:tä sairastavilla kipu oli yhteydessä uupumukseen siten, että tutkittavien välisessä vertailussa yhden pisteen lisäys kipupisteissä oli yhteydessä 0,78 pistettä korkeampaan uupumuspistemäärään (95 % CI 0,58–0,98).

Kanadalaisessa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa¹ (n = 247) tarkasteltiin uupumuksen yhteyttä masennus-, ahdistus- ja kipuoireiden esiintymiseen IBD:tä sairastavilla aikuisilla (ikä ≥ 18 v.). Tutkimusaineisto kerättiin neljässä mittauspisteessä validoiduilla kyselyillä sekä fyysisellä ja kognitiivisella arvioinnilla kolmen vuoden aikana. Uupumusta mitattiin Fatigue Impact Scale for Daily Use (DFIS) -mittarilla, jossa arvioitiin uupumuskokemuksen päivittäistä vaihtelua kahdeksalla kysymyksellä (4-portainen Likert-asteikko, kokonaispistemäärä 0–32). Masennus- ja ahdistusoireita arvoitiin Hospital Anxiety and Depression Scale (HASD) -mittarilla, jossa HASD-A-osa mittaa ahdistuneisuutta ja HASD-D masennusta. Molemmissa mittareissa on seitsemän kysymystä ja kokonaispisteet 0–21. Tässä tutkimuksessa kliinisesti merkittävänä pidettiin tulosta vähintään 11 pistettä. Kipua mitattiin Medical Outcomes Study Pain Effects Scale (PES) -mittarilla, jossa on kuusi kysymystä liittyen mielialaan, kävelykykyyn ja liikkumiseen, nukkumiseen, työhön kotona ja kodin ulkopuolella, harrastuksiin sekä elämästä nauttimiseen viimeisen neljän viikon aikana. Vastaukset kuvaavat tasoa, jolla kipu häiritsee eri toimintoja (5-portainen Likert-asteikko, kokonaispistemäärä 6–30, korkeampi pistemäärä kuvaa suurempaa kivun aiheuttamaa häiriötä). Lisäksi osallistujat täyttivät kyselyn, jolla kartoitettiin mahdollisia muita lääkärin diagnosoimia sairauksia. Monisairastavuus luokiteltiin vastausten perusteella luvuin 0, 1, 2 ja 3 tai enemmän. Sairauden aktiivisuutta arvioitiin Harvey Bradshaw Index -mittarilla Crohnin tautia sairastavilla ja Powell-Tuck Index -mittarilla haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla. Arvioinnin toteutti koulutettu tutkimushenkilöstö. Fyysistä toiminnallisuutta arvioitiin 25 minuutin kävelytestillä sekä Nine Hole Peg Test (NHPT) -testillä, jolla mitattiin sorminäppäryyttä. Kognition toimintaa arvioitiin Symbol Digit Modalities Test -testillä, joka tarkasteli tiedonkäsittelyn tehokkuutta ja työmuistia. Testistä käytettiin muunneltua versiota toisella ja neljännellä käynnillä harjoittelun vaikutusten vähentämiseksi. Aineisto analysoitiin kuvailevilla tilastollisilla menetelmillä sekä yleistetyllä lineaarisella mallinnuksella ja tarkastelemalla yleistettyjä ennusteyhtälöitä sekä osallistujakohtaisia ja osallistujien välisiä vaikutuksia keskiarvokeskityksillä.

Tutkimuksen menetelmällinen laatu: JBI 10/10

Sovellettavuus suosituksessa: Hyvä

IBD:tä sairastavilla nivelkivut olivat yhteydessä vakavaan uupumukseen (OR 2,1; 95 % CI 1,4–3,3; $p < 0,001$).

Alankomaalaisessa poikkileikkaustutkimuksessa² tarkasteltiin työstä poissaolon, työn tuottavuuden, uupumuksen ja terveyteen liittyvän elämänlaadun heikkenemistä ennustavia tekijöitä työssä käyvillä aikuisilla ($n = 510$), joilla oli tulehduksellinen suolistosairaus. Tutkimuksessa arvioitiin työstä poissa- ja läsnäoloa sekä työn tuottavuuden heikentymistä Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) -mittarilla (tarkastellaan edeltävän viikon ajalta, poissaolo ≥ 50 % työajasta kuvaa vakavaa poissaolon määrää / työn tuottavuuden menetystä), uupumusta Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) -mittarilla, 20 osa-aluetta, kokonaispisteet asteikolla 20–100, jossa 100 kuvaa vaikeaa uupumusta), terveyteen liittyvää elämänlaatua Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ) -mittarilla (10 osa-aluetta, kokonaispisteiden asteikko 10–70, jossa 70 kuvaa parhaaksi koettua terveydentilaa), sairauden aktiivisuutta Simple Clinical Colitis Activity Index (p-SCCAI) -mittarilla (koliitti aktiivinen, kun arvo > 4) sekä HBI-mittarilla (Crohnin tauti aktiivinen, kun arvo > 4). Tutkimuksen aineisto kerättiin verkkokyselyllä sekä sähköisistä potilasasiakirjoista. Aineisto analysoitiin kuvailevin tilastollisin menetelmin, χ^2 -testillä, Fisherin tarkalla testillä, t-testillä, Mann-Whitney U-testillä, logistisella regressioanalyysillä, Pearsonin ja Spearmanin korrealaatiotesteillä sekä monimuuttuja-analyysillä.

Tutkimuksen menetelmällinen laatu: JBI 7/8, puute kriteerissä 7

Sovellettavuus suosituksessa: Hyvä

Uupumusta kokeneilla ($n = 924$) IBD:tä sairastavilla esiintyi useammin korkeita kipuarvion pistemääriä (> 5 p) verrattuna niihin, joilla ei ollut uupumusta ($n = 780$): nivelkivut (43,4 % vs. 17,6 %; $p < 0,001$); vatsakivut (52,1 % vs. 16,0 %; $p < 0,001$). Nivelkipu (> 5 p) oli yhteydessä uupumukseen (OR 1,52; 95 % CI 1,12–2,07; $p < 0,001$) ja vakavaan uupumuksen (> 7 p; OR 1,45; 95 % CI 1,09–1,93; $p = 0,01$). Vatsakipu (> 5 p) oli yhteydessä uupumukseen (OR 1,78; 95 % CI 1,29–2,45; $p < 0,001$) ja vakavaan uupumuksen (> 7 p; OR 1,79; 95 % CI 1,30–2,47; $p < 0,001$).

Ranskalais-belgialaisessa poikkileikkaustutkimuksessa³ tarkasteltiin uupumukseen liittyviä tekijöitä IBD:tä sairastavilla aikuisilla ($n = 1\,740$). Tutkimuksessa arvioitiin osallistujien uupumusta ja sairauteen liittyviä rajoitteita IBD-Disk-mittarilla (10 osa-aluetta, arvio VAS asteikolla 0–10, jossa arvot > 5 kuvaavat merkittävää kuormitusta/rajoitetta osa-alueella; uupumus määritellään vakavaksi, kun pisteet > 7). Tutkimuksen aineisto kerättiin kyselyllä ja potilastietojärjestelmistä. Aineisto analysoitiin kuvailevin tilastollisin menetelmin, Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimella, yhden muuttujan analyysillä, χ^2 -testillä, logistisella regressiomallilla ja monimuuttuja-analyysillä.

Tutkimuksen menetelmällinen laatu: JBI 5/7, puutteet kriteereissä 1 ja 7, kriteeri 3 N/A

Sovellettavuus suosituksessa: Hyvä

Crohnin tautia sairastavilla ja uupumusta kokevilla oli enemmän vatsakipua (56,3 % vs. 28,2 %; $p < 0,0001$), selkäkipua (18,1 % vs. 3,5 %; $p < 0,0001$) ja nivelkipuja (24,7 % vs. 4,3 %; $p = 0,0001$) kuin niillä, jotka eivät kokeneet uupumusta. Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla ja uupumusta kokevilla oli enemmän vatsakipua (39,3 % vs. 19,2 %; $p = 0,0001$), selkäkipua (16,3 % vs. 3,3 %; $p = 0,0001$) ja nivelkipuja (17,2 % vs. 2,8 %; $p = 0,0001$) kuin niillä, jotka eivät kokeneet uupumusta. Vatsakipu oli yhteydessä uupumukseen sekä Crohnin tautia sairastavilla ($n = 792$; OR 2,29; 95 % CI 1,45–3,60; $p = 0,001$) että haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla ($n = 875$; OR 2,01; 95 % CI 1,31–3,10; $p = 0,001$)

Monikansallisessa poikkileikkaustutkimuksessa⁴ tarkasteltiin uupumuksen esiintyvyyttä ja sen yhteyttä sairauden aktiivisuuteen ja IBD:tä sairastavien raportoihin terveyteen liittyviin tuloksiin haavaista paksusuolitulehdusta ($n = 1\,057$) tai Crohnin tautia ($n = 1\,228$) sairastavilla ($n = 2\,285$). Aineisto kerättiin Rankassa, Saksassa, Italiassa, Espanjassa, Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja Yhdysvalloissa gastroenterologien täyttämistä potilastietolomakkeista ja kyselyillä. Sairauden aktiivisuus mitattiin haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla Mayo-pisteillä ja Crohnin tautia sairastavilla Crohnin taudin aktiivisuusindeksillä (CDAI). Työkykyä mitattiin Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) -kyselyllä, jossa kokonaispisteet ilmoitetaan prosentiosuuksina. IBD:tä sairastavien elämänlaatua mitattiin Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ) -kyselyllä, joka sisältää kymmenen kysymystä neljällä osa-alueella (kokonaispisteiden asteikko 10–70, korkeammat pisteet osoittavat parempaa elämänlaatua). Kipua ja unihäiriöitä arvioitiin numeerisilla asteikoilla (vastausten arviointi asteikolla 0–10, jossa 0 = ei lainkaan, 10 = äärimmäinen). Aineisto analysoitiin t-testillä, Fisherin tarkalla testillä ja χ^2 -testillä sekä logistisella regressioanalyysillä. Tutkimukseen osallistuneiden keski-ikä oli 40 vuotta (SD 14,7), miehiä oli 51,7 % ($n = 423$), sairaus oli remissiossa 51,5 %:lla ($n = 421$), sairauden vaikeusaste oli lievä 52,4 %:lla ($n = 429$), kohtalainen 45,8 %:lla ($n = 375$) ja vaikea 1,7 %:lla ($n = 14$).

Tutkimuksen menetelmällinen laatu: JBI 4/8, puutteet kriteereissä 1, 3, 6 ja 7

Sovellettavuus suosituksessa: Hyvä

Vatsakipu oli yhteydessä remissiossa olevien IBD:tä sairastavien uupumukseen ($p < 0,001$). Tutkimukseen osallistuneista 51 %:lla ($n = 56$) oli vatsakipua (t-pisteet: md 48; range 33–58). Tutkimukseen osallistuneista 60 % ($n = 65$) raportoi uupumusta (md 53; range 42–60).

Italialaisessa poikkileikkaustutkimuksessa⁵ selvitettiin gastrointestinaalisten oireiden vaikutusta psykososiaalisiin muutoksiin remissiossa olevilla IBD:tä sairastavilla. Tutkimukseen osallistui 109 polikliinisessä hoidossa olevaa IBD:tä sairastavaa (ikä md 50 v; 42–59 v; Crohnin tauti 29 %; $n = 32$, haavainen paksusuolitulehdus 71 %; $n = 78$). Tutkimukseen osallistuneista oli miehiä 62 % ($n = 69$). Sairauden aktiivisuus varmistettiin Crohnin tautia sairastavilla Harvey Bradshaw index (HBI) -mittarilla (remission raja < 5) ja haavaisessa paksusuolitulehduksessa Mayo score- mittarilla (remission raja < 2). Tutkimuksessa tarkasteltiin uupumusta, unihäiriöitä, masennus- ja ahdistusoireita sekä tyytyväisyyttä sosiaalisiin rooleihin, kivun aiheuttamaa toiminnanvajautta ja fyysistä toimintakykyä. Ruoansulatuskanavan oireita ja elämänlaatua

selvitettiin GI-PROMIS[®]-asteikolla ja psykososiaalisia oireita PROMIS[®]-asteikolla (8 kysymystä/osa-alue, 5-portainen Likert-asteikko, jossa 1 = ei lainkaan ja 5 = erittäin paljon; kivun häiritsevyyden arvioinnissa mukana myös 0 = ei kipua). Mittarit pisteytettiin normalisoidulla t-pistemäärällä (keskimäärin 50, SD 10) ja oireiden esiintymisen rajana pidettiin arvoa vähintään 50 pistettä (fyysisen toimintakyvyn kohdalla poikkeavasti < 50 viittasi ongelmaan). Aineisto analysoitiin kuvailevilla tilastollisilla menetelmillä, Mann–Whitneyn U-testillä, Fisherin eksaktilla testillä sekä lineaarisella regressioanalyysillä.

Tutkimuksen menetelmällinen laatu: JBI 8/8

Sovellettavuus suosituksessa: Hyvä

Kommentti: Tutkimuksessa tehdyn lineaarisen regressioanalyysin yksityiskohtaisia tuloksia kuvataan liiteaineistossa, jota ei ollut saatavilla.

Remissiossa olevilla IBD:tä sairastavilla uupumus oli yhteydessä vatsakipuun ($\beta = 0,242$; $p < 0,001$).

Alankomaalaisessa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa⁶ (n = 559) tarkasteltiin kliinisten, elämäntapoihin liittyvien ja psykososiaalisten tekijöiden yhteyttä vatsakivun ilmaantuvuuteen IBD:tä sairastavilla aikuisilla, joilla sairaus oli remissiossa. Aineisto kerättiin kahdessa sairaalassa 18 kuukauden aikana. Sairauden remissiossa olo varmistettiin tutkimuksen alussa (ulosteen kalprotektiini alle 150 mikrogrammaa/g) ja aktiivisen sairausvaiheen vuoksi tutkimuksesta poissuljettiin 130 osallistujaa. Aineiston keräyksessä käytettiin etäseurantatyökalua (myIBDCoach), joka on tarkoitettu IBD:tä sairastavien voiminnan seurantaan osana kliinistä hoitoa. Osallistujat (n = 429) täyttivät sairauden aktiivisuutta, sairauteen yhteydessä olevia tekijöitä kuten elämänlaatua, elämäntapoja ja psykososiaalisia tekijöitä kartoittavia kyselyitä työkalun avulla 1–3 kuukauden välein. Osallistujat jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan, esiintyikö heillä vatsakipua (IBDremPain+, n = 198) vai ei (IBDremPain-, n = 231) perustuen Food and Drug Administration (FDA) suositukseen, jossa ≥ 3 pistettä 11-pisteen numeerisella mitta-asteikolla pidetään kliinisesti merkittävänä kipuna. Yleistä hyvinvointia mitattiin 11-pisteen numeerisella mitta-asteikolla. Psykososiaalisia muuttujia mitattiin PROM-mittarilla, joka sisälsi yhden kysymyksen jokaisesta mielenkiinnon kohteena olevasta osa-alueesta. Ahdistus- ja masennusoireita kartoitettiin 5-portaisella Likert-asteikoilla, joissa korkeampi tulos merkitsi usein esiintyviä ahdistus- tai masennusoireita. Myös uupumusta mitattiin tässä tutkimuksessa 11-pisteen numeerisella mitta-asteikolla, jossa 10 tarkoitti äärimmäistä uupumusta. Stresikokemusta mitattiin 10-pisteen numeerisella mitta-asteikolla. Merkittävien elämäntapahtumien esiintymistä kysyttiin kyllä/ei kysymyksellä. Aineisto analysoitiin kuvailevilla tilastollisilla menetelmillä ja yhden muuttujan mallinnuksella sekä monimuuttujamallinnuksella.

Tutkimuksen menetelmällinen laatu: JBI 7/10, puutteet kriteereissä 1, 5 ja 7

Sovellettavuus suosituksessa: Hyvä

IBD:tä sairastavilla selkäkipu oli yhteydessä lisääntyneeseen uupumukseen (B = 1,9; 95 % CI 0,7–3,2; p < 0,01) ja uupumuksen todennäköisyyteen (OR 2,69; 95 % CI 1,46–4,96).

Norjalaisessa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa⁷ tarkasteltiin selkärankareuman ja aksiaalisen spondyloartriitin sekä nivel- ja selkäkipujen yhteyttä IBD:tä sairastavien koettuun elämänlaatuun ja uupumukseen 20 vuoden aikana sairauden diagnosoinnin jälkeen. Aineistona käytettiin laajemman IBSEN-tutkimuksen aineistoa, jonka muodostivat neljän maakunnan alueella kaikki, joille oli diagnosoitu tulehduksellinen suolistosairaus tammikuusta 1990 joulukuuhun 1993 (n = 756, Crohnin tauti n = 237, haavainen paksusuolitulehdus n = 519). Merkittävin osa kadosta seuranta-aikana johtui osallistujien menehtymisestä. Tämän osatutkimuksen aineistoon (n = 441) sisältyivät viiden vuoden kohdalla toteutettu laaja reumatologinen arvio (n = 365) sekä 20 vuoden kohdalla kerätty kyselyaineisto (n = 441). Selkärankareuman ja aksiaalisen spondyloartriitin tunnistamisessa käytettiin Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) -kriteeristöä. Diagnosointi perustui kumulatiiviseen tietoon viiden vuoden kohdalla toteutetusta arviosta ja tutkimuksen lopussa toteutetusta kyselystä. Elämänlaatua mitattiin norjalaisella versiolla Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (N-IBDQ) -mittarista (32 kysymystä, 7-pisteen Likert-asteikko, kokonaispistemäärä 32–224) sekä 36 kysymyksen lyhennetyllä Short Form Health Survey (SF-36) -mittarilla. Uupumusta mitattiin Fatigue Questionnaire (FQ) -mittarilla (11 kysymystä, Likert-asteikko 0–3, kokonaispistemäärä 0–33), jossa krooniseksi uupumukseksi luokiteltiin vähintään neljä pistettä vähintään kuuden kuukauden ajan. Sairauden aktiivisuutta arvioitiin osallistujien kyselyssä ilmoittamien oireiden perusteella. Aineisto analysoitiin kuvailevilla tilastollisilla menetelmillä sekä yhden ja usean muuttujan lineaarisilla ja logistisilla regressiomallinnuksilla

Tutkimuksen menetelmällinen laatu: JBI 9/11, puutteet kriteereissä 6 ja 10

Sovellettavuus suosituksessa: Hyvä

Crohnin tautia sairastavilla vatsakipu oli yhteydessä uupumukseen sekä lievänä (OR 2,37; 95 % CI 1,50–3,76; p < 0,001) että kohtalaisena tai vaikeana (OR 2,52; 95 % CI 1,37–4,63; p = 0,003).

Yhdysvaltalaisessa havainnoivassa poikkileikkaustutkimuksessa⁸ selvitettiin Crohnin tautia (CD) tai haavaista paksusuolitulehdusta (UC) sairastavien uupumuksen esiintyvyyttä sekä pyrittiin tunnistamaan kliiniset ja taudin aktiivisuusmittarit sekä oireet, jotka liittyivät itsenäisesti uupumukseen. Tutkimuksen kohderyhmänä olivat aikuiset (≥ 18 v.), joilla oli äskettäin diagnosoitu tai aiemmin todettu Crohnin tauti (n = 903) tai haavainen paksusuolitulehdus (n = 443). Uupumuksen esiintymistä mitattiin yksittäisellä monivalintakysymyksellä: ”Oletko viimeisen viikon aikana kokenut seuraavia oireita?”. Sairauden aktiivisuutta mitattiin Crohnin taudissa lyhyellä Crohn’s Disease Activity Index (sCDAI) -mittarilla ja haavaisessa paksusuolitulehduksessa Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) -mittarilla (6- ja 9-portaikoon asteikot, pisteytys 0–3, molemmissa suurempi luku kuvaa vaikeampaa

tautia). Lisäksi taudin aktiivisuutta arvioitiin lääkärin yleisellä arviolla (The Physician's Global Assessment, PGA). Tutkimukseen kerättiin tietoja ulostamistiheydestä, vatsakivuista, verisestä ulosteesta, ulosteen karkailusta, yöllisestä ulostamisesta, kiireellisyydestä, yleisestä hyvinvoinnista ja masennusoireista. Crohnin tautia sairastavista 431 raportoi uupumusta, ja 472:lla ei ollut uupumusta. Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista 181 raportoi uupumusta, ja 262 ei ollut uupumusta. Aineisto analysoitiin kuvailevilla tilastollisilla analyyseilla, ei-parametrisilla ja parametrisilla testeillä, ristiintaulukoinnilla ja monimuuttujaisella logistisella regressioanalyysillä. Lisäksi käytettiin taaksepäin suuntautuvaa muuttujavalintaa Akaiken informaatiokriteerillä (AIC).

Tutkimuksen menetelmällinen laatu: JBI 6/8, puutteet kriteereissä 1 ja 7

Sovellettavuus suosituksessa: Hyvä

Lähteet:

1. Bernstein CN, Fisk JD, Dolovich C, Hitchon CA, Graff LA, El-Gabalawy R, Lix LM, Bolton JM, Patten SB, Marrie RA. Understanding predictors of fatigue over time in persons with Inflammatory Bowel Disease: the importance of depressive and anxiety symptoms. *The American Journal of Gastroenterology* 2024; 119: 922-929. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002630.
2. van Gennep S, Evers SW, Rietdijk ST, Gielen ME, de Boer NKH, Gecse KB, Ponsioen CIJ, Duijvestein M, D'Haens GR, de Boer AGEM, Löwenberg M. High disease burden drives indirect costs in employed inflammatory bowel disease patients: The WORK-IBD study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2021; 27: 352-363. DOI: 10.1093/ibd/izaa082.
3. Amiot A, Chaibi S, Bouhnik Y, Serrero M, Filippi J, Roblin X, Bourrier A, Bouguen G, Franchimont D, Savoye G, Buisson A, Louis E, Nancey S, Abitbol V, Reimund J-M, DeWit O, Vuitton L, Mathieu N, Peyrin-Biroulet L, Gilletta C, Allez M, Viennot S, Le Berre C, Dib N, Brixì H, Painchart C, Plastaras L, Altwegg R, Fumery M, Caillo L, ym. Prevalence and determinants of fatigue in patients with IBD: A cross-sectional survey from the GETAID. *Journal of Crohn's and Colitis* 2023; 17: 1418-1425. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad060.
4. Ragueiro M, Hunter T, Lukanova R, Shan M, Wild R, Knight H, Bannikoppa P, Naegeli AN. Burden of fatigue among patients with ulcerative colitis and crohn's disease: results from a global survey of patients and gastroenterologists. *Advances in Therapy* 2023; 40: 474-488. DOI: 10.1007/s12325-022-02364-2.
5. Mancina RM, Pagnotta R, Pagliuso C, Albi V, Bruno D, Garieri P, Doldo P, Spagnuolo R. Gastrointestinal symptoms of and psychosocial changes in Inflammatory Bowel Disease: a nursing-led cross-sectional study of patients in clinical remission. *Medicina* 2020; 56: 45. DOI: 10.3390/medicina56010045.
6. Janssen LM, Rezazadeh Ardabili A, Romberg-Camps MJL, Winkens B, van den Broek RJ, Hulst J, Verwijs HJA, Keszthelyi D, Jonkers DMAE, van Bodegraven AA, Pierik MJ, Mujagic Z. Abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease in remission: A prospective study on contributing factors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2023; 58: 1041-1051. DOI: 10.1111/apt.17718.

7. Ossum AM, Palm Ø, Cvancarova M, Bernklev T, Jahnsen J, Moum B , Høivik ML. The Impact of spondyloarthritis and joint symptoms on health-related quality of life and fatigue in IBD patients. Results from a population-based inception cohort (20-year follow-up in the ibsen study). *Inflammatory Bowel Diseases* 2020; 26: 114-124. DOI: 10.1093/ibd/izz105.
8. Gibble TH, Shan M, Zhou X, Naegeli AN, Dubey S , Lewis JD. Association of fatigue with disease activity and clinical manifestations in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: an observational cross-sectional study in the United States. *Current Medical Research and Opinion* 2024; 40: 1537-1544. DOI: 10.1080/03007995.2024.2380733.