

# Utmattelse ved inflammatorisk tarmsykdom

**BAKGRUNN** Inflammatorisk tarmsykdom utgjøres i hovedsak av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Prevalensen av fatigue og assosiasjonen med forskjellige kofaktorer varierer i ulike studier. I denne artikkelen ønsker vi å beskrive omfanget av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom, de vanligste assosierte faktorene og behandling. Vi vil også omtale utfordringer ved fremtidig forskning på fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom.

**KUNNSKAPSRUNNLAG** Vi gjorde litteratursøk i databasene Ovid Medline og The Cochrane Library med kombinasjoner av søkeordene «inflammatory bowel diseases», «inflammatory bowel disease\*», «IBD», «crohn\*», «colitis», «fatigue», «fatigue manage» og «fatigue treat». Søket ble begrenset til artikler publisert i perioden 2000–15.

**RESULTATER** 28 av i alt 156 artikler ble inkludert. 13 ulike instrumenter for å måle fatigue og 11 mål på sykdomsaktivitet ble anvendt i de ulike studiene. Fatigue forekommer hyppigere hos dem som er rammet av inflammatorisk tarmsykdom (22–77 %) enn i normalbefolkningen (2–12 %). Aktiv sykdom og depresjon er assosiert med høyere grad av fatigue.

**FORTOLKNING** Fatigue er et betydelig problem ved inflammatorisk tarmsykdom, og forekomsten og mulige risikofaktorer varierer fordi det er benyttet ulike mål for grad av utmattelse/fatigue og sykdomsaktivitet i heterogene studiepopulasjoner.

Inflammatorisk tarmsykdom utgjøres i hovedsak av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom – begge kronisk inflammatoriske tilstander som ofte debuterer i tidlig voksen alder og har et forløp preget av perioder med aktiv sykdom og remisjon. Typiske symptomer er blodig diaré, magesmerter og vekttap (1).

Fatigue rapporteres som en vesentlig hel-seplage av mange i denne pasientgruppen (2). «Fatigue» kan defineres som en overveldende følelse av tretthet, utmattelse og manglende energi (3). Fenomenet er vanlig ved en rekke kronisk inflammatoriske sykdommer, det påvirker livskvaliteten (4) og reduserer i mange tilfeller arbeidsevnen (5).

Patogenesen bak tilstanden er kun delvis kjent. En ledende hypotese er at den er del av en evolusjonsmessig bevart forsvarsrespons utløst av akutt infeksjon eller inflammasjon (6). Responsen omfatter fatigue, initiativløshet og anoreksi og en passiv, tilbaketrukket atferd – såkalt sykdomsatferd. Hensikten med denne mekanismen er å sikre tilheling og rehabilitering ved sykdom (6).

Immunologiske mekanismer er de mest undersøkte årsaksfaktorene til slik sykdomsatferd. Betennelsesdrivende signalsubstanser (cytokiner) som interleukin-1 $\beta$  og tumornekrosefaktor- $\alpha$  aktiveres ved inflammasjon. Interleukin-1 $\beta$  er blitt knyttet til fatigue både i dyreforsøk og i humane studier (7). Tumornekrosefaktor- $\alpha$  kan også medvirke, ettersom medikamenter som blokkerer denne betennelsesfaktoren ser ut til å gi mindre fatigue ved revmatoid artritt og kanskje også ved inflammatorisk tarmsykdom (8). Utvikling og regulering av fatigue påvirkes også av genetiske og epigenetiske forhold (7).

En rekke andre faktorer, slik som smerte,

depresjon og sosiale forhold, kan modifisere eller forsterke opplevelsen av fatigue (7). Depresjon er den sterkeste prediktoren, men tilstanden forekommer også hos pasienter uten andre tilleggsplager (7).

Så langt er fatigue ved revmatiske sykdommer, kreft og ved kronisk utmattelses-syndrom/myalgisk encefalopati mest studert. I de senere år er det imidlertid publisert flere studier om fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom. Temaet opptar både pasienter og klinikere. Formålet med denne oversiktsartikkelen er derfor å beskrive forekomsten av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom, sammenfatte foreliggende kunnskap om sammenhengen mellom fatigue, sykdomsaktivitet og andre faktorer og redegjøre for behandling. Vi vil i tillegg omtale metoder for å registrere fatigue og foreslå forbedringspunkter for fremtidig forskning i feltet.

## Kunnskapsgrunnlag

Vi søkte i databasene Ovid Medline og The Cochrane Library med søkeordene «inflammatory bowel diseases», «inflammatory bowel disease\*», «IBD», «crohn\*», «colitis», «fatigue», «fatigue manage» og «fatigue treat» og kombinasjoner av disse. Søket ble avgrenset til engelskspråklige artikler som omfattet voksne pasienter og var publisert mellom 1.1. 2000 og 12.6. 2015. Oversiktsartikler og rene metodearbeider ble ekskludert. Vi fikk 164 treff etter søk på Ovid medline og 103 treff etter søk på The Cochrane Library. 21 artikler ble funnet i begge databasene, hvorav åtte var relevante. Artiklenes relevans ble vurdert ut fra tittel og sammendrag.

Begge forfatterne leste 35 artikler i fulltekst og gjennomgikk referanselistene. Tre

**Tore Grimstad**

tore.bjorn.grimstad@sus.no  
Gastroenterologisk seksjon  
Stavanger universitetssjukehus

**Katrine Brække Norheim**

Seksjon for klinisk immunologi  
Stavanger universitetssjukehus



Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

## HOVEDBUDSKAP

**Fatigue forekommer oftere hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom enn hos friske og er et betydelig problem**

**Aktiv sykdom og depresjon er ofte assosiert med fatigue**

**Årsakene til og behandlingen av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom er uavklart**

artikler ble inkludert fra eget litteraturarkiv. 21 artikler som omfattet prevalens av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom ble inkludert i tabell 1 (9–29). Tre kvalitative studier og fire rapporter som omhandlet behandling ble også inkludert i denne oversiktsartikkelen – totalt 28 artikler. For kvantitative artikler var utvelgelsen basert på pasientantall ( $n \geq 50$ ) og at sykdomsaktivitet var registrert.

### Måling av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom

Fatigue er et selvopplevd fenomen, og objektive mål (f.eks. øyeblinking eller skritt-lengde) korrelerer dårlig med en subjektiv angivelse (30). Tilstanden bør derfor måles med selvrapporing. Det eksisterer en rekke slike instrumenter, hvorav ett er nylig utviklet og sykdomsspesifikt for inflammatorisk tarmsykdom (31), mens de øvrige er generiske og kan brukes ved flere ulike tilstander.

Instrumentene kan videre deles inn etter antall dimensjoner av tilstanden – unidimensjonale instrumenter registrerer aspekter i én dimensjon, multidimensjonale instrumenter deler fatigue inn i for eksempel fysisk og mental eller kognitiv dimensjon (32).

#### Forekomst av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom

I 21 studier har man undersøkt forekomsten av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom. Studiepopulasjonene varierte betydelig, både i pasientantall (fra 52 (33) til 10 634 (16)), inkluderte sykdomsgrupper og om pasientene ble sammenliknet med kontrollpersoner (tab 1) (9–29). I flertallet var pasientene inkludert i en klinisk sammenheng, mens studien med flest deltakere besto av data fra et pasientregister og telefonintervjuer. Samme pasientutvalg var grunnlaget for tre artikler (21, 34, 35) – derfor er kun en av disse (21) med i oversiktstabellen (tab 1).

I syv av de 21 studiene ble det rapportert data for ulcerøs kolitt og Crohns sykdom separat. Forekomsten av fatigue syntes å være noe høyere ved Crohns sykdom (29–77 %) enn ved ulcerøs kolitt (22–69 %). I samtlige studier der det var inkludert friske kontrollpersoner eller gjort sammenligninger med normalbefolkningen var det økt forekomst av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom (tab 1) (9–29).

#### Sykdomsaktivitet

I 18 studier var sammenhengen mellom fatigue og sykdomsaktivitet undersøkt (tab 1), og 13 av disse var tverrsnittsstudier. I 12 av dem var det en (positiv) assosiasjon.

Flertallet inkluderte pasienter med både aktiv og inaktiv sykdom (remisjon), mens tre studier (27–29) kun inkluderte pasienter

i remisjon. I én studie var sykdomsaktivitet assosiert med fatigue ved Crohns sykdom, men ikke ved ulcerøs kolitt (10).

#### Andre faktorer assosiert med fatigue

Depresjon forekommer oftere hos personer med inflammatorisk tarmsykdom enn i normalbefolkningen (36) og var den hyppigst påviste assosiasjonen til fatigue i vår samling av artikler. I fire studier (9, 10, 13, 28) hadde man vurdert depresjon i forhold til fatigue, og i alle var det en signifikant positiv assosiasjon. Andre undersøkte faktorer var tett knyttet opp mot depresjon, slik som sykdomsrelaterte bekymringer, angst, stress og psykososiale forhold (13, 15, 19, 21, 34).

Anemi, i hvert fall av alvorlig grad, er en kjent årsak til fatigue ved andre tilstander. I vårt materiale var hemoglobinnivå/anemi assosiert med fatigue i fire av studiene (14, 18, 21, 24), mens det i åtte (9, 11, 15, 17, 19, 20, 26, 27) ikke ble påvist noen slik sammenheng.

#### Livskvalitet og fatigue

Tre kvalitative studier (33, 37, 38) med totalt 84 pasienter omhandlet betydningen av fatigue for livskvaliteten. Samtlige konkluderte med at tilstanden innebærer dårligere livskvalitet.

#### Behandling av fatigue

Vi fant ingen medikamentstudier der endring i tilstanden var primært endepunkt. I tre studier der man vurderte effekten av TNF-hemmere ved Crohns sykdom var fatigue sekundært endepunkt (8, 39, 40).

En var enkeltblindet og inkluderte 14 pasienter som fikk placebo i 14 dager, etterfulgt av infliksimab. Placebogruppen fikk et forbigående, signifikant fall i fatiguenivå, mens pasientene som fikk aktivt medikament så ut til å oppnå varig reduksjon (8).

Lichtenstein og medarbeidere fant at signifikant flere som fikk infliksimab ( $n = 82$ ) enn placebo ( $n = 23$ ) fikk økt energi (39).

I den tredje studien var det et signifikant fall i fatiguenivå hos dem som responderte på fire ukers induksjonsterapi med adalimumab ( $n = 499$ ) og en signifikant forskjell når det gjaldt grad av fatigue etter ett års behandling mellom gruppen som kun fikk induksjonsterapi ( $n = 168$ ) og gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling ( $n = 324$ ) (40).

Psykoterapi har vært anvendt som ikke-medikamentell behandling ved inflammatorisk tarmsykdom og fatigue (41). 98 pasienter med Crohns sykdom i remisjon, men med betydelig grad av fatigue ble inkludert. Forfatterne konkluderer med at psykoterapi har en positiv effekt på grad av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom, men at effekten ser ut til å forsvinne etter avsluttet behandling.

### Diskusjon

Det er økende interesse for fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom: I perioden 2000–10 ble det publisert fire studier om temaet, sammenliknet med 17 i perioden 2011–15.

#### Instrumenter

Hele 13 ulike instrumenter for å måle fatigue ble identifisert ved denne gjennomgangen. Ett instrument spesifikt for inflammatorisk tarmsykdom er publisert, men erfaringene ved bruk av dette er foreløpig begrenset (31). Noen verktøy registrerer symptomer som kan påvirkes av sykdomsaktivitet eller depresjon. Dermed kan det oppstå en falsk sammenheng, fordi de samme symptomene kan gi økt skår både for fatigue og sykdomsaktivitet. Instrumentene har varierende tidsaspekt for symptomer og grenseverdier, noe som gjør datasammenligning vanskelig. De administreres i tillegg ulikt. Det er ikke sikkert at en pasient vil svare det samme i et telefonintervju som på en skriftlig skala under veiledning av helsepersonell.

Unidimensjonale instrumenter er enkle å bruke i klinisk praksis, men gir begrenset informasjon. Multidimensjonale instrumenter kan gi et bedre totalbilde, men er mer komplisert både å bruke og å tolke, og er mer tidkrevende. Sykdomsspesifikke skjemaer for måling av fatigue er validert for den enkelte tilstand og tar dermed høyde for sykdomsspesifikke faktorer, men resultatene kan ikke sammenlignes på tvers av ulike tilstander.

Det finnes ingen gullstandard for måling av fatigue, men et enkelt generisk instrument som har vært brukt ved flere inflammatoriske sykdommer er Fatigue Visual Analog Scale (42). Multidimensional Fatigue Inventory er validert og mer omfattende og ble hyppigst benyttet i vår oversikt (43). Begge skjemaene er oversatt til norsk.

#### Fatigue og sykdomsaktivitet

I et flertall av studiene fant man en sammenheng mellom fatigue og grad av sykdomsaktivitet, først og fremst i skillet mellom aktiv sykdom og remisjon (10, 12, 13, 15, 17–19, 22, 24, 26). 40 % av pasienter i remisjon rapporterte fatigue, noe som betyr at flere faktorer enn sykdomsaktivitet er av betydning (20, 24).

Flere av målene for sykdomsaktivitet er unøyaktige, og det er dårlig sammenheng mellom symptomskår og endoskopisk grad av inflammasjon (44). Subjektive mål av sykdomsaktivitet (avføringstrang, abdominalsmerter og allmenntilstand) (45, 46) vil kunne bidra til at en samtidig funksjonell tarmlidelse (irritabel tarm-syndrom) gjør at sykdomsaktiviteten vil bli overestimert. Samtidig irritabel tarm-syndrom foreligger hos om lag en tredel av pasientene med inflammatorisk tarmsykdom (47).

I kun fire studier (9, 11, 14, 27) var et objek-

**Tabell 1** Prevalens av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom. BFI = Brief Fatigue inventory, D-FIS = Daily fatigue impact scale, FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FIS = Fatigue Impact Scale, FQ = Fatigue Questionnaire, FSS = Fatigue Severity Scale, fVAS = Fatigue Visual Analog Scale, GSCL = Giessen Subjective Complaints List, PFS = Piper Fatigue Scale, PROMIS = Patient Reported Outcome, !.A. = ikke angitt

Førsteforfatter (referanse)	Antall deltagere		Instrument	Prevalens av fatigue (%)			Økt grad av fatigue sammenlignet med friske kontrollpersoner	Fatigue assosiert med aktiv inflammatorisk tarmsykdom
	Inflammatorisk tarmsykdom	Friske kontrollpersoner		Ulcerøs kolitt	Crohns sykdom	Inflammatorisk tarmsykdom		
Kappelman [16]	10 634		PROMIS				Ja	Ja
Lesage [23]	930	1 494	MFI-20			50		Nei
Romberg-Camps [24]	707		MFI-20	69/36 <sup>1</sup>	77/38 <sup>1</sup>			Ja
Singh [22]	704		Selvrapportert	33	54			Ja
Opheim [12]	428		5-item FSS	33	43			Ja
Bager [17]	425		MFI-20			44		Ja
Graff [19]	318		MFI			72/30 <sup>1</sup>		Ja
Graff [15]	312		MFI					Ja
van Langenberg [13]	294	85	FIS	47	57		Ja	Ja
Goldenberg [11]	277		MFI			45		I.A.
Cohen [10]	220		FACIT-F	22	30			Ja (CD), nei (UC)
Tinsley [18]	209		FACIT-F					Ja
Rømkens [20]	172	50	PFS			64	Ja	Nei
Jelsness-Jørgensen [21]	140	2 287	FQ	22	29		Ja	Nei
Yoo [14]	128	92	FACIT-F, BFI				Ja	Nei
Casellas [27]	115		D-FIS					I.A.
Grimstad [9]	81	67	FSS, fVAS	42	48		Ja	Nei
Banovic [29]	81		MFI			52		Nei
Minderhoud [26]	80	67	MFI	40			Ja	Ja
Häuser [25]	77	1943	GSCL				Ja	I.A.
Banovic [28]	52		MFI-20					Ja

<sup>1</sup> Det er oppgitt separate tall for fatigue i aktiv sykdom/remisjon

tivt mål for inflammasjon (endoskopisk gradering) inkludert. Vår oppfatning er at objektive mål for tarminflammasjon, som nivå av fekal kalprotektin eller endoskopisk gradering, er bedre egnet til å evaluere sykdomsaktivitet.

#### Fatigue og andre faktorer

Fysisk fatigue eller tap av energi er et av kriteriene for alvorlig depressiv episode (48). Sammenhengen mellom fatigue og depressive symptomer kan derfor til dels skyldes overlappende symptomatologi.

Den variable sammenhengen mellom

anemi og fatigue i vår artikkeloversikt kan skyldes at anemien må være betydelig for å bidra målbart til fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom.

Samtidig irritable tarm-syndrom knyttes til økt grad av fatigue hos pasienter i remisjon (47). Endret søvnmonster kan ha betydning. Søvnvansker kan henge sammen med depresjon eller være sekundært til smerter og diaré nattetid. Redusert søvnkvalitet bidrar til utmattelse og nedsatt energi, men det er viktig å være klar over at fatigue ikke er det samme som søvnighet.

#### Fremtidige studier av fatigue

Det er behov for studier som beskriver forløpet av fatigue over tid. I en oppfølgingsstudie som gikk over to år, fant man at fatigue er et vedvarende problem (15). Registrering av depressive symptomer er av interesse. Det er også viktig å undersøke betydningen av andre faktorer enn alder, psykososiale forhold og medikasjon – for eksempel smerte og vitamin D-mangel.

Hovedutfordringen ved fatigue i denne pasientgruppen er, foruten å tilstrebe sykdomsremisjon, de begrensede behandlings-

alternativene. Selv om løsningsorientert psykoterapi kan ha effekt på kort sikt, og biologisk behandling ser ut til å ha effekt hos en del, savner fortsatt et stort antall pasienter et effektivt behandlingstilbud.

### Konklusjon

Fatigue er et betydelig problem hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Aktiv sykdom og depresjon er de faktorene som oftest er assosiert med dette. Det er ønskelig med en standardisert måling av fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom.

Økt viten om patofysiologiske mekanismer ved fatigue kan gi grunnlag for nye behandlingsalternativer, noe som er særlig viktig for pasienter med høy grad av fatigue uten aktiv tarminflammasjon.

*Vi takker Elisabeth Hundstad Molland ved Fagbiblioteket, Stavanger universitetssjukehus, for oppsett av litteratursøkene til denne artikkelen.*

### Tore Grimstad (f. 1968)

er spesialist i indremedisin og fordøyelsessykdommer, overlege og postdoktor.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt bidrag fra Abbvie, Tillotts Pharma og Ferring Pharmaceuticals.

### Katrine Brække Norheim (f. 1977)

er lege i spesialisering i indremedisin, konstituert overlege og postdoktor.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Litteratur

- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641–57.
- Casati J, Toner BB, de Rooy EC et al. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: a review of emerging themes. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 26–31.
- Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 456–60.
- Norton C, Czuber-Dochan W, Bassett P et al. Assessing fatigue in inflammatory bowel disease: comparison of three fatigue scales. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 203–11.
- Flensner G, Landtblom A-M, Söderhamn O et al. Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2013; 13: 224.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46–56.
- Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1009–18.
- Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. Crohn's disease, fatigue, and infliximab: is there a role for cytokines in the pathogenesis of fatigue? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2089–93.
- Grimstad T, Norheim KB, Isaksen K et al. Fatigue in Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis* 2015; 9: 725–30.
- Cohen BL, Zoëga H, Shah SA et al. Fatigue is highly associated with poor health-related quality of life, disability and depression in newly-diagnosed patients with inflammatory bowel disease, independent of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 811–22.
- Goldenberg BA, Graff LA, Clara I et al. Is iron deficiency in the absence of anemia associated with fatigue in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1392–7.
- Opheim R, Fagermoen MS, Bernklev T et al. Fatigue interference with daily living among patients with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2014; 23: 707–17.
- van Langenberg DR, Gibson PR. Factors associated with physical and cognitive fatigue in patients with Crohn's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 115–25.
- Yoo S, Jung YS, Park JH et al. Fatigue severity and factors associated with high fatigue levels in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2014; 8: 148–53.
- Graff LA, Clara I, Walker JR et al. Changes in fatigue over 2 years are associated with activity of inflammatory bowel disease and psychological factors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1140–6.
- Kappelman MD, Long MD, Martin C et al. Evaluation of the patient-reported outcomes measurement information system in a large cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1315–23.e2.
- Bager P, Befrits R, Wikman O et al. Fatigue in out-patients with inflammatory bowel disease is common and multifactorial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 133–41.
- Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR et al. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1328–36.
- Graff LA, Vincent N, Walker JR et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1882–9.
- Römken TE, van Vugt-van Pinxteren MW, Nagen-gast FM et al. High prevalence of fatigue in inflammatory bowel disease: A case control study. *J Crohn's Colitis* 2011; 5: 332–7.
- Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Henriksen M et al. Chronic fatigue is more prevalent in patients with inflammatory bowel disease than in healthy controls. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1564–72.
- Singh S, Blanchard A, Walker JR et al. Common symptoms and stressors among individuals with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 769–75.
- Lesage AC, Hagège H, Tucut G et al. Results of a national survey on quality of life in inflammatory bowel diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 117–24.
- Romberg-Camps MJ, Bol Y, Dagnelie PC et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: results from a population-based study in the Netherlands: the IBD-South Limburg cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2137–47.
- Häuser W, Stallmach A, Kocalevent RD et al. Biopsychosocial predictors of fatigue in quiescent and mild ulcerative colitis – an explorative study. *Psychosoc Med* 2005; 2: Doc07.
- Minderhoud IM, Oldenburg B, van Dam PS et al. High prevalence of fatigue in quiescent inflammatory bowel disease is not related to adrenocortical insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1088–93.
- Casellas F, Barreiro de Acosta M, Iglesias M et al. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 762–9.
- Banovic I, Gilbert D, Cosnes J. Crohn's disease and fatigue: constancy and co-variations of activity of the disease, depression, anxiety and subjective quality of life. *Psychol Health Med* 2010; 15: 394–405.
- Banovic I, Gilbert D, Jebrane A et al. Personality and fatigue perception in a sample of IBD outpatients in remission: a preliminary study. *J Crohn's Colitis* 2012; 6: 571–7.
- Christodoulou C. The assessment and measurement of fatigue. I: DeLuca J, red. *Fatigue as a window to the brain*. Cambridge: The MIT Press 2005: 19–37.
- Czuber-Dochan W, Norton C, Bassett P et al. Development and psychometric testing of inflammatory bowel disease fatigue (IBD-F) patient self-assessment scale. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 1398–406.
- Smets EM, Garssen B, Bonke B et al. The Multi-dimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315–25.
- Beck A, Bager P, Jensen PE et al. How fatigue is experienced and handled by female outpatients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 153818.
- Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Henriksen M et al. Chronic fatigue is associated with increased disease-related worries and concerns in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 445–52.
- Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Henriksen M et al. Chronic fatigue is associated with impaired health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 106–14.
- Tribbick D, Salzberg M, Ftanou M et al. Prevalence of mental health disorders in inflammatory bowel disease: an Australian outpatient cohort. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 197–204.
- Devlen J, Beusterien K, Yen L et al. The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 545–52.
- Czuber-Dochan W, Dibley LB, Terry H et al. The experience of fatigue in people with inflammatory bowel disease: an exploratory study. *J Adv Nurs* 2013; 69: 1987–99.
- Lichtenstein GR, Bala M, Han C et al. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 237–43.
- Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3132–41.
- Vogelaar L, van't Spijker A, Timman R et al. Fatigue management in patients with IBD: a randomized controlled trial. *Bd* 2014; 63: 911–8.
- Wolfe F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *J Rheumatol* 2004; 31: 1896–902.
- Smets EM, Garssen B, Bonke B et al. The Multi-dimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315–25.
- Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1101–21.e1, 13.
- Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE et al. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43: 29–32.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
- Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Moum B. Fatigue and disease-related worries among inflammatory bowel disease patients in remission; is it a reflection of coexisting IBS-like symptoms? A short report. *J Psychosom Res* 2012; 73: 469–72.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-V). Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013.

*Mottatt 12.2. 2016, første revisjon innsendt 30.5. 2016, godkjent 24.8. 2016. Redaktør: Ragnhild Ørstavik.*