

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marin Međugorac**

**Procjena kvalitete života bolesnika s upalnim  
bolestima crijeva na terapiji biološkim  
lijekovima**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

**Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za upalne bolesti crijeva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Željka Krznarića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.**

## Popis i objašnjenje kratica

ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, *hrv.* o protutijelima ovisna stanična citotoksičnost

ANA – antinuklearna protutijela

Anti-dsDNA – anti-double stranded DNA antibodies, *hrv.* protutijela protiv dvostruko zavijene DNK

ATI – anti-infliximab antibodies, *hrv.* protutijela protiv infliksimaba

CDAI - Crohn's disease activity index, *hrv.* indeks aktivnosti Crohnove bolesti

CDC – complement-dependent cytotoxicity, *hrv.* o komplementu ovisna citotoksičnost

Cmax – maksimalna koncentracija neke tvari

CRP – C-reaktivni protein

ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

HLA – human leukocyte antigens, *hrv.* sustav humanih leukocitnih antigena

HRQoL – health related quality of life, *hrv.* zdravstvena kvaliteta života

IBDQ – inflammatory bowel disease questionnaire, *hrv.* upitnik za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva

IFN- $\gamma$  – interferon  $\gamma$

IL (-1, -4, -5, -6, -10, -13) - interleukini

kDa - kilodalton

6-MP – 6-merkaptopurin

PPD – pročišćeni proteinski derivat

TACE – TNF- $\alpha$ - converting enzyme, *hrv.* TNF- $\alpha$  konvertirajući enzim

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$ , *hrv.* čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$

VAS – vizualna analogna skala

## Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod .....	1
3.1 Crohnova bolest .....	1
3.2 Ulcerozni kolitis .....	5
4. Primjena bioloških lijekova u liječenju upalnih bolesti crijeva .....	7
5. Procjena kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva .....	11
5.1 Vrste upitnika za procjenu kvalitete života .....	12
5.1.1 IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) .....	12
5.1.2 IBD-Control .....	13
6. Procjena kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva na terapiji biološkim lijekovima .....	16
6.1 Infliksimab i kvaliteta života .....	17
6.2 Adalimumab i kvaliteta života .....	19
6.3 Certolizumab i kvaliteta života .....	19
6.4 Natalizumab i kvaliteta života .....	20
7. Diskusija i zaključak .....	21
8. Zahvale .....	24
9. Literatura .....	25
10. Životopis .....	27
11. Prilog – primjer IBDQ upitnika prevedenog na hrvatski jezik .....	28

## 1. Sažetak

Procjena kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva na terapiji biološkim lijekovima

Marin Međugorac

Rad nas upoznaje s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom te osnovama primjene bioloških lijekova u liječenju upalnih bolesti crijeva. Osobita pozornost posvećena je primjeni upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva, s detaljnim osvrtom na IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). U diskusiji su analizirani recentni radovi koji govore o učinku bioloških lijekova na kvalitetu života bolesnika s upalnim bolestima crijeva.

**Ključne riječi:** upalne bolesti crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, biološki lijekovi, procjena kvalitete života

## **2. Summary**

Assessment of quality of life in patients with inflammatory bowel disease on therapy with biologics

Marin Međugorac

The thesis introduces us with Crohn's disease and ulcerative colitis and basics of the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease. Particular attention was given to the application of questionnaires for assessing the quality of life of patients with inflammatory bowel disease, with special emphasis on the IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). In the discussion were analyzed the recent works, which talk about the impact of biologics on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease.

**Key words:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, biologics, assessment of quality of life

### 3. Uvod

Upalne bolesti crijeva (engl. Inflammatory bowel disease – IBD) su kronične, upalne i idiopatske bolesti probavnog sustava, u koje ubrajamo Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis, nedeterminirani kolitis i mikroskopski kolitis.

#### 3.1 Crohnova bolest

Crohnova bolest (CB) je kronična upalna bolest probavnog sustava nepoznate etiologije. Ona može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, a najčešće zahvaća terminalni ileum (zato joj je drugi naziv terminalni ileitis). Incidencija bolesti u Hrvatskoj je 7/100.000 godišnje i pokazuje tendenciju porasta (Vucelić B i Čuković-Čavka S 2008). Uzrok Crohnove bolesti još je nepoznat, i ona je najvjerojatnije rezultat međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika.

Epidemiološke studije – etničke studije, studije familijarne agregacije i studije na blizancima, pokazuju da genetika igra veliku ulogu u nastanku CB. Crohnova bolest je češća u žena, bijelaca, pokazuje veću učestalost u određenim obiteljima, a postoji i velika konkordantnost među monozigotnim blizancima. Bolest se javlja između 15. i 30. godine. Postoji nekoliko genskih lokusa koji se dovode u vezu s nastankom CB, a prvi identificirani gen je NOD2/CARD15. Ovaj gen se nalazi na IBD1 lokusu 16. kromosoma. Produkt ovog gena je važan za prepoznavanje bakterijskog muramildipeptida (MDP) i može poticati sekreciju antimikrobijalnih peptida, npr. defenzina. U podlozi CB najvjerojatnije je mutiran gen NOD2, pa dolazi do pogrešnog prepoznavanja normalne crijevne mikroflore, što rezultira neadekvatnim imunološkim odgovorom i upalom u crijevnoj sluznici. Od ostalih skupina gena, u nastanku CB važni su i HLA sustav (DR5 DQ1 haplotip, DRB 0301

alel). Također je ustanovljeno da u osoba koje boluju od CB postoji abnormalna intestinalna epitelna propusnost za luminalne dijetalne i bakterijske proizvode, koji bivaju prerađeni od antigen prezentirajućih stanica i prezentirani T-limfocitima. Ovo generira nekontroliranu i prolongiranu upalu. Dakle, u patofiziologiji CB prevladava stanični, Th1 odgovor, u kojem se luče citokini TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i IL-12, rezultat čega je granulomatozna upala (Vucelić B i Čuković-Čavka S 2008).

Od okolišnih čimbenika rizika za razvoj Crohnove bolesti jedini sigurni čimbenik rizika za razvoj CB je pušenje, a ono je pak zaštitni čimbenik za nastanak ulceroznog kolitisa. Ostali okolišni čimbenici koji se dovode u vezu s nastankom CB su rani prekid dojenja, pasivno pušenje, higijena, infekcije (*Mycobacterium paratuberculosis*, virus ospica, virus rubeole, cjepivo protiv ospica), rafinirani šećeri, margarin, kvasac, čokolada, coca-cola.

Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio crijeva, od usne šupljine do anusa. U 30-40 % slučajeva izolirano zahvaća tanko crijevo, u 40-50 % postoji ileokolitis, a u 15-25 % izolirani kolitis. Najčešće dakle zahvaća tanko crijevo, a u tankom crijevu najčešća je lokalizacija terminalni ileum.

Patološke značajke Crohnove bolesti dijele se na crijevne i izvancrijevne. Najvažnije promjene u crijevima su kriptalni apscesi, aftozne promjene, granulomi, transmuralnost upale i diskontinuiranost upalnih žarišta. Kriptalna upala i kriptalni apscesi su najranija promjena u CB. Upala zahvaća stijenku crijeva cijelom debljinom stijenke (transmuralno), ali segmentalno, u diskontinuitetu (skip lesions). Između afti i ulceracija se nalazi upalno nepromijenjena, normalna sluznica. Transmuralnost upale dovodi do nastanka fistula među crijevnim vijugama (enteroenteralne), kao i između crijeva i mokraćnog mjehura ili rodnice (enterovezikalne odnosno rektovaginalne), a



fistule se mogu otvarati na kožu (enterokutane). Transmuralnost upale uzrok je i nastanku striktura i stenoza crijevnih vijuga. Moguć je i nastanak intraabdominalnih apscesa. Također, kao komplikacija Crohnove bolesti može nastati perianalna bolest, koju karakterizira prisutnost perianalnih fistula, fisura, apscesa i analne stenozе.

Od izvancrijevnih, ekstraintestinalnih (EIM) manifestacija bolesti mogu se pojaviti artralgiје/periferni artritis, nodozni eritem, pioderma gangrenosum, episkleritis. Ove komplikacije koreliraju sa stupnjem upalne aktivnosti. Ostale ekstraintestinalne manifestacije, kao ankilozantni spondilitis (enteropatska seronegativna spondiloartropatija), uveitis i primarni sklerozirajući kolangitis, kojima je zajedničko da su povezane s HLA sustavom, ne koreliraju sa stupnjem upalne aktivnosti.

Simptomi Crohnove bolesti su kronični proljev, bolovi u trbuhu i gubitak tjelesne mase. U djece su simptomi zaostatak u rastu, odgođeni pubertet i povremeni nejasni febrilitet. Kad CB zahvaća terminalni ileum, mjesto gdje se apsorbira vitamin B12, može zbog poremećene apsorpcije nastati megaloblastična anemija. Terminalni ileum mjesto je gdje se reapsorbiraju soli žučnih kiselina, pa zbog poremećaja ovog procesa mogu nastati steatoreja i gubitak u mastima topljivih vitamina (A, D, E i K) sa svim posljedicama. Ako je zahvaćen jejunum, nastaje malapsorpcijski sindrom.

Klinički indeksi su instrumenti u obliku upitnika koji služe za procjenu težine bolesti i stupnja upalne aktivnosti. Postoji više indeksa koji se koriste za procjenu CB, a u najširoj je uporabi CDAI (Crohn's Disease Activity Index).

Diferencijalna dijagnoza bolesti veoma je široka. Bolesti čija klinička slika može oponašati sliku CB su infekcije probavne cijevi (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Mycobacterium tuberculosis*), ishemija crijeva, maligne

bolesti (adenokarcinom, karcinoid), pseudomembranozni enterokolitis, postiradijacijski kolitis, divertikulitis, celijakija, upala slijepog crijeva. Stoga se dijagnoza Crohnove bolesti temelji na analizi kliničke slike, laboratorijskih vrijednosti upalnih parametara, endoskopije, radioloških pretraga i patohistološkog nalaza bioptata crijeva.

U aktivnoj bolesti nalazimo povišenu sedimentaciju eritrocita, CRP i povišen fibrinogen. U krvnoj slici se najčešće vidi anemija, leukocitoza i trombocitoza. Hipoalbuminemija i porast jetrenih enzima rezultat su toksemije odnosno gubitka albumina u stolici. Za isključenje specifičnih bakterijskih uzročnika bolesti probavne cijevi važno je uraditi koprokulturu, a isto tako treba pregledati stolicu na parazite.

Endoskopski je važno pregledati čitavu probavnu cijev, dakle ona uključuje kolonoskopiju, ezofagogastroduodenoskopiju i u slučaju negativne pasaže tankog crijeva enteroskopiju ili endoskopiju kapsulom. Endoskopija je kontraindicirana u akutnoj bolesti, toksičnom megakolonu i u bolesnika s radiološki dokazanim brojnim fistulama. ERCP je indiciran pri sumnji na primarni sklerozirajući kolangitis.

Radiološke pretrage kojima se služimo u dijagnosticiranju CB su nativna snimka abdomena za isključenje ileusa, toksičnog megakolona i perforacije crijeva; irigografija, koja je osobito značajna kad se debelo crijevo ne može pregledati kolonoskopijom zbog stenoze; i konačno pasaža tankog crijeva. UZV se koristi za procjenu proširenosti bolesti na mokraćni i bilijarni sustav, CT je važan za isključenje abdominalnih apscesa, a MR za dokaz perianalne bolesti.

Crohnova bolest liječi se medikamentozno i kirurški. Od lijekova koriste se aminosalicilati (mesalazin, sulfasalazin), kortikosteroidi, imunomodulatori (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, ciklosporin), antibiotici (metronidazol, ciprofloksacin) i

u novije vrijeme, biološki lijekovi (infliksimab). Aminosalicilati i kortikosteroidi koriste se za indukciju remisije, a imunomodulatori za održavanje remisije.

### 3.2 Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je kronična upalna bolest crijeva koja zahvaća debelo crijevo šireći se u kontinuitetu od rektuma prema oralno. Incidencija ulceroznog kolitisa se kreće od 0,6 do 24,5 na 100.000 stanovnika godišnje i veća je u industrijaliziranim zemljama (Vucelić B i Čuković-Čavka S 2008). Bolest se javlja u dobnoj skupini od 20 do 40 godina, a zabilježena je i veća pojavnost od 60 do 80 godina. Nešto je češća u muškaraca.

Kao i Crohnova bolest, i ulcerozni kolitis nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika koje rezultira poremećenim imunološkim odgovorom. Pušenje je zaštitni čimbenik za razvoj ulceroznog kolitisa, čije se povoljno djelovanje objašnjava pojačanim izlučivanjem sluzi koja ima zaštitnu ulogu. Genetski čimbenici imaju također važnu ulogu u nastanku ulceroznog kolitisa. Bolest je poligenska, a predispoziciju za razvoj ulceroznog kolitisa znače i haplotipovi DRB1-0103 i DR-12 iz sustava HLA. U razvoju bolesti posebno je važan Th2, humoralni tip imunskog odgovora.

Za razliku od Crohnove bolesti, upala je ograničena na sluznicu i u manjoj mjeri podsluznicu. Osnovni patološki znakovi ulceroznog kolitisa su hiperemija, granuliranost, vulnerabilnost sa spontanim ili kontaktnim krvarenjem i ulceracije sluznice. Sluznica između ulkusa uvijek je upalno promijenjena. U kasnijoj fazi bolesti sluznica je ravna i blijeda, dolazi do skraćivanja crijeva, pojavljuju se pseudopolipi kao odraz cijeljenja ulkusa, koji mogu prethoditi karcinomu, a u komplikacije uz navedeno ubrajamo i toksični megakolon i perforaciju.

Glavni simptomi ulceroznog kolitisa su rektalno krvarenje, odnosno pojava krvi u stolici, tenezmi i urgencija, tj. „lažni pozivi“, proljev i bolovi u trbuhu. I kod ulceroznog kolitisa može doći do ekstraintestinalnih manifestacija poput perifernog artritisa, nodoznog eritema, pioderme gangrenosum i episkleritisa. Ulcerozni kolitis može biti udružen s drugim bolestima povezanim s HLA sustavom, kao što su ankilozantni spondilitis i sakroileitis, uveitis i primarni sklerozirajući kolangitis.

Za procjenu aktivnosti bolesti služimo se kliničkim indeksima, koji uzimaju u obzir simptome i upalne parametre. Budući da ne postoji test koji bi sa sigurnošću dijagnosticirao ulcerozni kolitis, koristimo se, kao i u dijagnosticiranju Crohnove bolesti kombinacijom dijagnostičkih postupaka. Dijagnoza se, osim na temelju kliničke slike, donosi i pomoću laboratorijskih vrijednosti upalnih parametara (CRP, SE, fibrinogen, trombociti), endoskopijom, irigografijom, a pomažu i UZV, MSCT, MR, ERCP.

Ulcerozni kolitis liječi se medikamentno ili kirurški. Lijekovi koji se koriste su aminosalicilati (mesalazin, sulfasalazin), kortikosteroidi, imunomodulatori (ciklosporin, azatioprin) i biološki lijekovi. Distalnu bolest (proktitis, proktosigmoiditis) liječimo topički (čepići, klizme), a ekstenzivniju bolest oralnom ili parenteralnom terapijom.

Upalne bolesti crijeva su kronične bolesti koje karakterizira relapsno-remitirajući ili kontinuirani tijek. Kao takve, one utječu na kvalitetu života, odnosno na njezinu fizičku, psihičku i socijalnu sastavnicu. Zadaća je ovog diplomskog rada, temeljem članaka iz medicinske literature, istražiti postoji li utjecaj bioloških lijekova na kvalitetu života bolesnika s upalnim bolestima crijeva.

#### 4. Primjena bioloških lijekova u liječenju upalnih bolesti crijeva

Biološki lijekovi su najnoviji lijekovi koji se primjenjuju u nizu bolesti autoimunosne etiologije, pa tako i u upalnim bolestima crijeva. Većinom se služimo njima kod bolesti refrakternih na standardnu terapiju kortikosteroidima i imunosupresivima. Kortikosteroidi se koriste za indukciju remisije bolesti, ali dugoročno nisu djelotvorni, a imaju i brojne nuspojave. Imunosupresivi (azatioprin, 6-MP, metotreksat) su lijekovi za održavanje remisije, ali oni su djelotvorni za oko polovicu bolesnika rezistentnih ili ovisnih o kortikosteroidima.

Klinička istraživanja su pokazala, da koristeći standardnu terapiju, samo 42% bolesnika koji boluju od Crohnove bolesti je nakon dvije godine bez simptoma, 12% ih je nakon deset godina bez simptoma, 10% ima kontinuiranu aktivnu bolest nakon dvije godine, a 1% nakon deset godina. Relaps ili kontinuirano aktivna bolest katkada zahtijeva kirurško liječenje, ali resekcija međutim ne zaustavlja progresiju Crohnove bolesti. Uzimanje imunosupresiva i u ranijim fazama bolesti čini se nema utjecaja na kasnije smanjenje učestalosti resekcije crijeva (Rutgeerts P *et al.* 2006).

Standardna terapija u liječenju ulceroznog kolitisa kortikosteroidima i imunosupresivima (ciklosporin, azatioprin, 6-MP) također je uspješna u liječenju samo dijela pacijenata. Kod ostatka pacijenata često je neizbježna proktokolektomija s ileoanalnom anastomozom, zahvat koji ima svoje komplikacije kao npr. pouchitis.

Zbog svega navedenoga, javlja se potreba za novim lijekovima koji mogu bolje modificirati tijek bolesti. Biološki lijekovi tu pronalaze svoje mjesto. Biokemijski gledano, riječ je o humanim ili kimeričnim monoklonskim protutijelima sastavljenima samo od ljudskih ili od ljudskih i mišjih lanaca, koja su usmjerena na molekule koje

igraju važnu ulogu u kaskadi upalnih zbivanja. Te molekule zovu se citokini, a među njima najpoznatiji su interleukini, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  (Altwegg R i Vincent R 2014).

TNF- $\alpha$  je ključni proinflamatorni citokin u Crohnovoj bolesti, ali i drugim bolestima autoimunosne etiologije, kao što su reumatoidni artritis, seronegativne spondiloartropatije i psorijaza. TNF je u prvoj fazi svog nastanka transmembranski protein od 26 kDa, a izlučuje se kao topljivi protein od 17 kDa nakon cijepanja unutarstaničnih lanaca metaloproteinazama TACE (TNF- $\alpha$  converting enzymes) (Guo Y *et al.* 2013). Nakon izlučivanja iz stanica, TNF formira trimere koji se vežu za receptore p55 TNFR1 i p75 TNFR2. Njega proizvode aktivirani makrofagi i T-limfociti, a on sam stimulira proizvodnju drugih proinflamatornih citokina, kao IL-1 i IL-6, reaktanata akutne faze, metaloproteinaza, pomaže migraciju leukocita stimulirajući ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnim stanicama i sprječava apoptozu upalnih stanica. U biopsijama sluznice crijeva i u stolici pacijenata s upalnim bolestima crijeva nađena je povećana količina TNF- $\alpha$  (Rutgeerts P *et al.* 2006).

Biološki lijekovi interferiraju s citokinima vežući se izravno na njih ili na njihove receptore. No, izgleda da svoj učinak ostvaruju ponajprije indukcijom apoptoze T-limfocita i monocita (Rutgeerts P *et al.* 2006). Tako oni zaustavljaju kaskadu upalnih reakcija. Među biološkim lijekovima najpoznatiji su i najviše se koriste protutijela protiv TNF- $\alpha$  (čimbenik tumorske nekroze), a u tu grupu ubrajamo infliksimab, etanercept i adalimumab.

Infliksimab je kimerično monoklonsko protutijelo IgG1 protiv TNF- $\alpha$ , sastavljeno od konstantnih ljudskih i varijabilnih mišjih lanaca. Pokazao se djelotvornim i za indukciju i za održavanje remisije. Infliksimab se primjenjuje u dozi od 5 mg/kg TT u infuziji tijekom 2h, shema primjene je 0, 2, 6 tjedana, potom svakih 8

tjedana. Farmakokinetiku infliksimaba karakterizira poluvrijeme raspada 10 dana, a  $C_{max}$  je 118  $\mu\text{g}$  pri terapijskoj dozi od 5 mg/kg iv. Nakon 12 tjedana od infuzije, infliksimab je nemjerljiv u plazmi. Učinak infliksimaba procjenjuje se padom CRP-a i IL-6 nakon 2 tjedna od primjene (De Boer MD *et al.* 2012).

Mehanizam djelovanja infliksimaba još uvijek nije jasan. Za razliku od etanercepta (p75 receptor) i onercepta (p55 receptor), koji svoj učinak ostvaruju neutralizacijom topljivog TNF- $\alpha$ , čini se da je glavni mehanizam djelovanja infliksimaba i adalimumaba indukcija apoptoze upalnih stanica koje na svojoj mebrani imaju eksprimiran TNF- $\alpha$ . Apoptoza se najvjerojatnije ostvaruje mehanizmom ADCC (o protutijelima ovisna stanična citotoksičnost) ili CDC (o komplementu ovisna citotoksičnost) (Rutgeerts P *et al.* 2006).

Kao što je već spomenuto, biološki lijekovi se koriste u terapiji kod refrakternih luminalnih i fistulirajućih oblika Crohnove bolesti. Koriste se i u liječenju ulceroznog kolitisa, ali ipak s manjim uspjehom. Naime, u podlozi Crohnove bolesti je Th1 tip, stanični tip imunološke reakcije koji posreduju citokini IL-12, IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$ . S druge strane, imunološku reakciju kod ulceroznog kolitisa karakterizira Th2, humoralni tip odgovora, u kojem se više izlučuju IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13, a manje je izražen TNF- $\alpha$ . Time se i objašnjava manja učinkovitost anti-TNF lijekova na ulcerozni kolitis.

Biološki lijekovi koriste se i kod upalnih bolesti crijeva s ekstraintestinalnim manifestacijama. Infliksimab je učinkovit u liječenju kožnih promjena (nodozni eritem, pioderma gangrenozum), bolesti očiju (skleritis, episkleritis i uveitis), bolesti zglobova (artralgijske, artritis, ankilozantni spondilitis i sakroileitis), a čini se da jedino nema utjecaja na poboljšanje primarnog sklerozirajućeg kolangitisa.

No, problem kod primjene biološke terapije je stvaranje protutijela na lijekove (ATI). Protutijela interferirajući s infliksimabom, sprječavaju njegov terapijski učinak. Stvaranje protutijela na biološke lijekove smanjuje se kad se oni kombiniraju s imunosupresivima (azatioprin, metotreksat, 6-merkaptopurin). Uz paralelnu imunosupresiju, prediktori boljeg odgovora na biološke lijekove su povišen CRP, bolest koja zahvaća samo debelo crijevo, bolest bez razvoja striktura, a bolesnici nepušači također imaju veće izgleda za uspjeh terapije (Guo Y *et al.* 2013).

U nuspojave bioloških lijekova ubrajaju se one povezane s razvojem protutijela na biološke lijekove, a to su infuzijska reakcija i serumska bolest. Također kao posljedica inhibicije upalnih molekula, izostaju potrebne imunološke reakcije, pa se mogu razviti oportunističke infekcije, poglavito infekcije respiratornog sustava (pneumonija), histoplazmoza, abdominalni apsces, celulitis, sepsa i aktivacija latentne tuberkuloze. Stoga se preporučuje prije uzimanja infliksimaba provesti probir na latentnu tuberkulozu koristeći PPD test i rentgen pluća. Ako se ustanovi da ona postoji, pacijenti dva tjedna prije terapije infliksimabom dobivaju profilaktički izonijazid i piridoksin. Infliksimab može pogoršati kongestivno srčano zatajenje, opisani su i slučajevi epileptičkih napada, optičkog neuritisa, demijelinizirajuće bolesti mozga poput multiple skleroze, a može biti uzrokom lupusa induciranog lijekovima jer dovodi do produkcije ANA i anti-dsDNA protutijela. Uporaba infliksimaba u trudnoći je sigurna. Infliksimab je veliko protutijelo koje ne prolazi hemato-placentarnu barijeru u prva dva trimestra. Nije uočen povećan broj komplikacija u trudnoći i peripartalnom razdoblju, kao ni povećan broj kongenitalnih malformacija ni utjecaj na laktaciju. Moguća vrlo ozbiljna posljedica uzimanja bioloških lijekova je tumorogeneza, poglavito nastanak limfoma, ali za siguran dokaz postojanja ovog uzročno-posljedičnog slijeda potreban je svakako dulji vremenski period. Za sada se može



reći da nije dokazana veća smrtnost pacijenata na biološkoj terapiji u odnosu na one na standardnoj terapiji.

U budućnosti se očekuje otkriće većeg broja bioloških lijekova, a cilj je da se oni primjenjuju peroralno, što je mnogo ugodnije za pacijenta od parenteralne primjene, a istraživači se nadaju da će uspjeti smanjiti imunogeničnost lijeka i njegove nuspojave (Altwegg R i Vincent T 2014).

## **5. Procjena kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva**

Kvaliteta života nova je sintagma u procjeni ishoda liječenja neke bolesti. Za procjenu uspjeha u liječenju neke bolesti osim objektivnog kliničkog nalaza važno je uzeti u obzir i subjektivni doživljaj bolesnika. Da bi se to postiglo, treba razviti posebne instrumente za procjenu kvalitete života. To su u prvom redu upitnici koje ispunjavaju sami pacijenti. Upitnici mogu biti opći, i tada se mogu koristiti kod širokog spektra bolesti, što znači da sadrže pitanja koja se odnose na opće stanje bolesnika. Druga vrsta upitnika su specifični, koji sadrže pitanja koja se odnose prvenstveno na probleme u vezi neke određene bolesti.

U slučaju upalnih bolesti crijeva, postoji više vrsta upitnika, a oni koji su bolest-specifični imaju težište na simptomima koji muče ove bolesnike, a to su funkcija probavnog sustava i bol u truhu. Također su važna pitanja i ona koja se tiču psihosocijalnog stanja ovih pacijenata, jer svaka bolest, a posebno kronične

zasigurno utječu na psihičko i socijalno funkcioniranje ljudi (Gray WN *et al.* 2011). Stoga ovakvi upitnici za procjenu kvalitete života moraju biti sveobuhvatni.

Oni međutim još uvijek nemaju primjenu u svakodnevnom radu s pacijentima kakvu bi trebali imati. Važno je reći da mogu biti korisni pacijentima, jer su raznovrsni klinički indeksi koji mjere upalnu aktivnost bolesti često u kontradikciji sa subjektivnim stanjem pacijenta. No, ovakvi upitnici mogu biti od pomoći i liječnicima, npr. u odluci promjene terapijskog pristupa.

## 5.1 Vrste upitnika za procjenu kvalitete života

### 5.1.1 IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)

U širokoj je primjeni IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), upitnik za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Ovaj upitnik sastoji se od 32 pitanja, a svako pitanje nudi sedam mogućih odgovora. Pitanja se odnose na simptome od strane probavnog sustava, opće simptome, emocionalni status i socijalno funkcioniranje. Pokazalo se da je ovaj upitnik vrijedan i pouzdan, tako što se, među ostalim i usporedila njegova vrijednost s vrijednošću kliničkoga pregleda i CDAI (Crohn's Disease Activity Index) (Verissimo R 2008). Za potrebe ovog diplomskog rada, u prilogu se nalazi primjer IBDQ upitnika prevedenog na hrvatski jezik.

Unatoč spoznaji o važnosti procjene kvalitete života, ona ipak nije zaživjela u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stječe se dojam, da kliničari gaje određeno nepovjerenje prema prihvaćanju procjene kvalitete života u svome radu, koja bi im pomogla procijeniti ishod liječenja, skupa sa laboratorijskim podacima i endoskopskim nalazom. Zapravo, kvaliteta života bi trebala biti cilj svakog liječenja, a

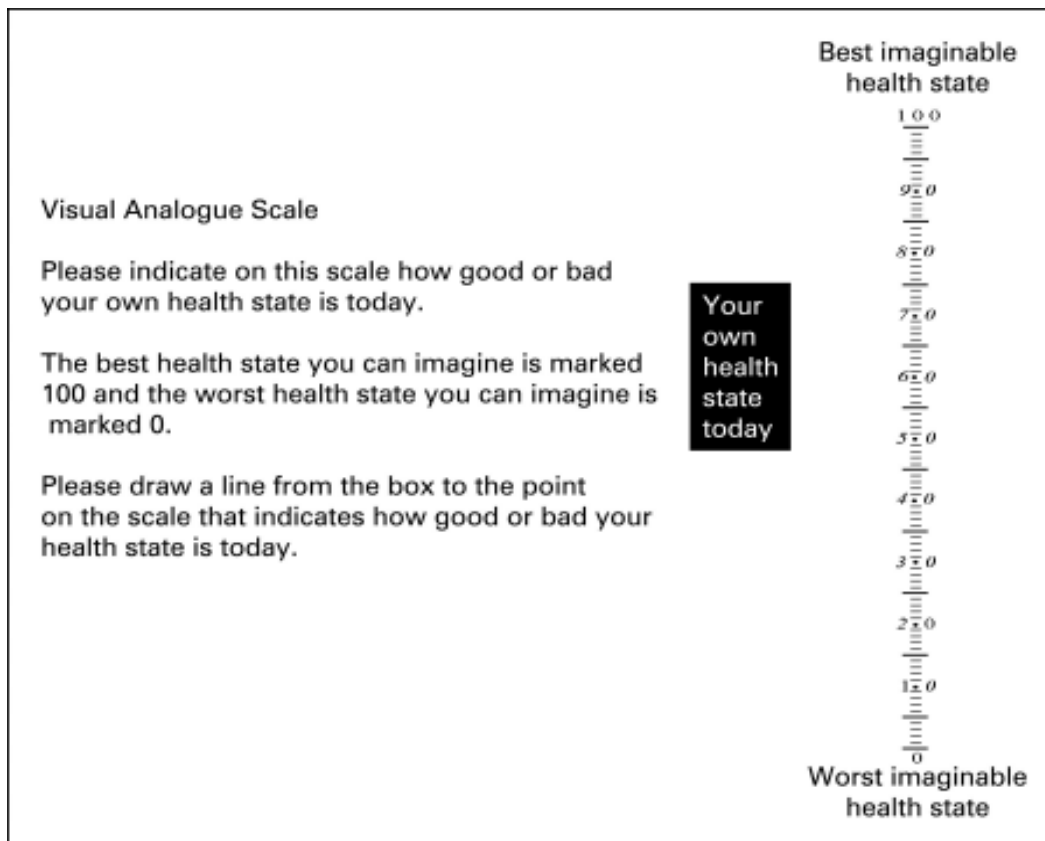
pogotovo liječenja kronične bolesti. Kao što je već spomenuto, indeksi aktivnosti u uporabi za upalne bolesti crijeva, često su kontradiktorni pacijentovom doživljaju zdravstvenog stanja. S druge strane, indeksi kvalitete života, dokazali su se pouzdanima i povezanima sa pacijentovim doživljajem zdravlja, a manje su u uporabi. Laboratorijski podatci i fiziološke reakcije, iako bitne, nisu toliko važne samom pacijentu. Njemu su na prvom mjestu simptomi bolesti, funkcionalna sposobnost, problemi afektivne prirode, koje klinički indeksi ne uzimaju u obzir. Zadaća je indeksa kvalitete života ustanoviti i psihosocijalne probleme, ali i bilježiti evoluciju bolesti, pa i biti putokaz u pronalasku alternativnih terapijskih doseg. No, zbog nepovjerenja, neadekvatnosti ili nedostupnosti u pravom trenutku, ovakva informacija se rijetko uzima u obzir u donošenju odluka od strane liječnika.

### 5.1.2 IBD-Control

IBD-Control je primjer upitnika koji omogućuje brzu i jednostavnu procjenu kontrole bolesti iz pacijentove perspektive. On je upravo i nastao u suradnji s pacijentima u Ujedinjenom Kraljevstvu (Bodger K *et al.* 2013), koji su dali svoje mišljenje o tome koja pitanja u vezi poimanja kontrole bolesti upitnik treba sadržavati.

Ispunjavanjem standardiziranog upitnika pacijent sam procjenjuje vlastiti funkcionalni status i opće osjećanje. Dobra kontrola bolesti podrazumijeva odsutnost utjecaja bolesti na svakodnevne aktivnosti, energiju, vitalnost, san, raspoloženje, odsutnost boli i nelagode, dakle utjecaj bolesti na psihičko, socijalno i emocionalno funkcioniranje. Ovaj upitnik također sadrži i pitanja koja se odnose na terapiju, a to su učinkovitost, zadovoljstvo izborom terapije, mogućnost kućnog liječenja i zabrinutost oko nuspojava.

Upitnik se sastoji od četiri grupe po 13 pitanja i VAS (vizualna analogna skala, *Slika 1.*). Posebno je važno definirati bolesnike u fazi remisije, bez simptoma bolesti. U tome je još jedna vrijednost ovog upitnika, jer otkrivanjem pacijenata u remisiji može pomoći rasterećivanju dnevnih bolnica. Naime, te pacijente je moguće telefonskim ili video-konzultacijama uputiti u daljni tijek liječenja i praćenja. Prihvatljivost ovog upitnika mjerena je vremenom ispunjavanja upitnika, a pouzdanost usporedbom s UK-IBD-QoL, EuroQol, bolničkom skalom anksioznosti i depresije, kliničkim pregledom i kliničkim indeksima Harvey-Bradshaw Indeks za Crohnovu bolest i Simple Clinical Colitis Activity Indeks za ulcerozni kolitis. IBD-Control je brzi, pouzdani i osjetljivi instrument za procjenu kontrole bolesti iz pacijentove perspektive. U odnosu na neke druge upitnike, vrlo je jednostavan za razumijevanje i ispunjavanje. U konačnici, takav upitnik treba imati primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi.



*Slika 1.* Vizualna analogna skala koja se koristi u EuroQol (EQ)-5D upitniku  
 Objasnjenje: na ljestvici od 100 mm ispitanici procjenjuju zdravstveno stanje od 0 (najgore moguće) do 100 (najbolje moguće). Izvor: <http://www.euroqol.org>

## **6. Procjena kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva na terapiji biološkim lijekovima**

Vrlo zanimljiv pregledni članak o utjecaju bioloških lijekova na zdravstvenu kvalitetu života pacijenata sa upalnim bolestima crijeva napisali su znanstvenici Laurant Vogelaar, Adrian van't Spijker i C Janneke van der Woude iz Rotterdama, a objavljen je u časopisu *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2009. godine.

Tragali su za znanstvenim člancima na elektroničkoj bazi podataka MEDLINE, koristeći se ključnim riječima (MeSH) koji se odnose na ovu temu. Pritom su uključili randomizirane, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirane studije primjene bioloških lijekova (infliksimaba, adalimumaba, certolizumaba i natalizumaba) u liječenju upalnih bolesti crijeva; a studije su zdravstvenu kvalitetu života (Health-Related Quality of Life – HRQoL) procjenjivale temeljem upitnika IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) i SF-36 (Short Form Health Survey).

Kao što je objašnjeno u prethodnom poglavlju, IBDQ upitnik je bolest-specifični upitnik, koji sadrži 32 pitanja koja se odnose na četiri aspekta ishoda liječenja bolesti, a to su probavni simptomi bolesti, sustavni simptomi, emocionalni status i socijalno funkcioniranje. Ukupan broj bodova kreće se od 32 (vrlo loša kvaliteta života) do 224 (jako dobra kvaliteta života). Pacijenti u remisiji imaju ukupan zbroj bodova 170 i više. Promjena od 16 bodova u ukupnom zbroju definirana je kao minimum poboljšanja kvalitete života koji je klinički značajan.

SF-36 je bolest-nespecifični upitnik koji se također dosta koristi za procjenu kvalitete života u bolesnika s IBD-om. On je sastavljen od 8 skala (fizičko funkcioniranje, tjelesna bol, opće zdravlje, vitalnost, socijalno funkcioniranje,

emocionalno stanje i mentalno zdravlje). Svaka skala je u rasponu od 0 do 100, s tim da veći broj znači bolju kvalitetu života. Ovdje je promjena od 3 do 5 bodova definirana kao značajna. Iz ovih 8 skala izvedu se dva zbroja, jedan koji se odnosi na fizičku komponentu, a drugi na mentalnu komponentu bolesti.

Ovaj članak je u svoj pregled uključio 8 studija o biološkim lijekovima infliksimabu, adalimumabu, certolizumabu i natalizumabu. U Republici Hrvatskoj, od navedena četiri lijeka, registrirani su infliksimab i adalimumab. Uz ova dva lijeka, opisat ćemo međunarodna iskustva s certolizumabom i natalizumabom.

#### 6.1 Infliksimab i kvaliteta života

Prve dvije studije, ACT 1 i 2 (Active Ulcerative Colitis Trials 1 and 2) i ACCENT ( Crohnova bolest) istražuju učinak infliksimaba na kvalitetu života. ACT 1 i 2 uspoređuju liječenje infliksimabom od 5 mg/kg i 10 mg/kg s placebo. U oba slučaja, kvaliteta života temeljena na upitnicima IBDQ i SF-36 je značajno bolja u skupini bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na pacijente koji su primali placebo. Ispitanici koji su primali 10 mg/kg infliksimaba nisu imali bolju kvalitetu života u odnosu na one koji su primali 5 mg/kg, odnosno ona je bila slična. Poboljšanje kvalitete života posebno se odrazilo na probavne simptome i socijalno funkcioniranje.

ACCENT I studija uspoređivala je tri modaliteta liječenja, infuziju 5 mg/kg infliksimaba sa nastavkom liječenja placebo, infuziju 5 mg/kg infliksimaba sa nastavkom liječenja infliksimabom u istoj dozi i infuziju 5 mg/kg infliksimaba s nastavkom liječenja s 10 mg/kg infliksimaba. U sve tri grupe ispitanika kvaliteta života temeljena na upitniku IBDQ se poboljšala tijekom studije. Ali, poboljšanje kvalitete

života koja je procjenjivana 10, 30 i 54 tjedan bilo je zamjetnije u skupinama ispitanika liječenih s infliksimabom i nakon inicijalne doze. Probavni i sustavni simptomi posebno su se poboljšali. Kvaliteta života procjenjena SF-36 upitnikom u 54 tjednu također je poboljšana u sve tri grupe.

U prethodno navedenim studijama o utjecaju infliksimaba na kvalitetu života, učinak se procjenjuje nakon duljeg vremenskog razdoblja. Postavlja se stoga pitanje kada nastupa učinak infliksimaba na smanjenje upale i poboljšanje kvalitete života. U studiji koja je proučavala učinak infliksimaba na pedijatrijskim pacijentima s upalnim bolestima crijeva (De Boer M *et al.* 2012) na terapiji biološkim lijekovima, tragalo se za odgovorom kada nastupa učinak infliksimaba na smanjenje upalnih parametara (CRP-a), povećanje koncentracije hormona u krvi (IGF-1, FSH, LH, TSH, estradiol, testosteron) i poboljšanje kvalitete života mjereno upitnikom IMPACT-III i „apetit-VAS“. Hormoni su mjereni zato što se radi o specifičnoj, mladoj populaciji. Kronična upalna bolest crijeva kod djece rezultira usporenjem rasta i zastojem puberteta. Rezultati su pokazali da je razina CRP-a kao odraz smanjenja upale kod ispitanika sa simptomima pala već 2. dan. Kvaliteta života ukupno, kao i pojedini segmenti (probavne smetnje, emocionalni status i socijalno funkcioniranje) mjereni IMPACT-III upitnikom, pokazali su poboljšanje već nakon 2 tjedna u grupi ispitanika sa simptomima bolesti. S druge strane, nisu zabilježene promjene hormona u odnosu na početni nivo. Asimptomatski ispitanici nisu zabilježili značajnije sniženje CRP-a i poboljšanje kvalitete života, što se dijelom objašnjava nižim PCDAI scoreom i nešto nižim vrijednostima CRP-a na početku ispitivanja.



## 6.2 Adalimumab i kvaliteta života

CHARM studija bavi se učinkom adalimumaba na kvalitetu života, s posebnim naglaskom na umor. U ovoj studiji, ispitanici su bili podijeljeni u tri grupe. Svaka od njih liječenje je započela s 80 mg adalimumaba, a nakon 2 tjedna ispitanici su dobili 40 mg. U 4. tjednu jedna grupa je nastavila sa 40 mg svaki drugi tjedan u vremenskom razdoblju od 1 godine, druga grupa je primala 40 mg svaki tjedan godinu dana, a treća grupa je nastavila liječenje od 4. tjedna placebo. Indukcija adalimumabom već je pokazala poboljšanje kvalitete života. IBDQ je pokazao značajno poboljšanje kvalitete života u obje grupe koje su primale adalimumab godinu dana, bez razlike među grupama. Za poboljšanje kvalitete života posebno se značajnim pokazalo poboljšanje sustavnih simptoma i socijalnog funkcioniranja. Upitnik SF-36 pokazao je da je poboljšanje kvalitete života ispitanika koji su adalimumab dobili svaki drugi tjedan veće od onih koji su nastavili liječenje placebo. Ispitanici koji su adalimumab dobivali svaki tjedan nisu značajno poboljšali kvalitetu života u odnosu na placebo-grupu. Obje grupe koje su u kontinuitetu liječene adalimumabom prijavile su da su manje osjećale umor nego prije.

## 6.3 Certolizumab i kvaliteta života

Tri studije proučavale su utjecaj certolizumaba na kvalitetu života. U prvoj studiji ispitanici su dobivali 100mg, 200mg, 400 mg ili placebo u tjednima 0, 4 i 8. Kvaliteta života mjerena je upitnikom IBDQ tijekom tri mjeseca. Analiza je usmjerena na usporedbu doze od 400 mg s placebo, jer se pokazalo u prijašnjim studijama da je ona najdjelotvornija. I u ovoj studiji kvaliteta života više se poboljšala u grupi koja je primala certolizumab, s posebnim naglaskom na poboljšanje emocionalnog stanja i

sustavnih simptoma bolesti. U studiji PRECISE 1, koja se također bavi učinkom certolizumaba na kvalitetu života mjerenu upitnikom IBDQ, ispitanici su dobivali certolizumab ili placebo u tjednima 0, 2, 4, a potom svaka 4 tjedna do tjedna 26. I ovdje se pokazalo, da je kvaliteta života bolja u grupi koja je dobivala certolizumab. PRECISE 2 studija imala je nešto drukčiji protokol. Nakon indukcijske terapije certolizumabom od 400 mg u tjednima 0, 2 i 4, jedna grupa je od 6. tjedna nastavila sa certolizumabom svaka četiri tjedna, a druga s placebo. Ispitivanje je trajalo 24 tjedna. Procjena kvalitete života u tjednima 0, 6, 16 i 26 pokazala je značajnije poboljšanje u grupi koja je nastavila primati certolizumab.

#### 6.4 Natalizumab i kvaliteta života

Natalizumab je lijek koji je registriran jedino u SAD-u za liječenje Crohnove bolesti. Prva studija je ispitala učinak kombinacije infliksimaba od 5 mg/kg (tjedni 0, 2 i 6) i natalizumaba od 300 mg (tjedni 0, 4 i 8) u odnosu na kombinaciju infliksimaba i placeba. Pokazalo se da obje kombinacije imaju sličan učinak na poboljšanje kvalitete života mjerene IBDQ upitnikom. Studija ENACT-2 istražuje učinak monoterapije natalizumabom na kvalitetu života. Ispitanici su dobivali natalizumab od 300 mg svaka 4 tjedna u periodu od 48 tjedana. Druga grupa dobivala je placebo. Pokazalo se, da je kvaliteta života mjerena IBDQ i SF-36 upitnikom i ovaj put značajnije poboljšana kod ispitanika koji su dobili natalizumab u odnosu na placebo-ispitanike, s posebnim učinkom na probavne smetnje i socijalno funkcioniranje.

## 7. Diskusija i zaključak

Upalne bolesti crijeva su kronične bolesti koje imaju velik utjecaj na kvalitetu života. Pored simptoma bolesti, na pad kvalitete života utječu i psihološki problemi (anksioznost, depresija, agresivnost, razdražljivost) i problemi društvenog funkcioniranja, posebno teškoće na radnom mjestu. Bolest je dugotrajna i neizvjesna, što dodatno opterećuje bolesnika. Zbog toga je on loše suradljiv. Loša kvaliteta života bolesnika dovodi do češćih posjeta liječniku, većeg broja testova i dijagnostičkih postupaka, češćih hospitalizacija, a na kraju i većih troškova liječenja. Dosadašnja terapija kortikosteroidima, imunosupresivima i aminosalicilatima nije se pokazala djelotvornom u održavanju kvalitete života, jer ipak ne može potpuno zaustaviti progresiju bolesti, a uz to ima i nuspojave. Zbog toga pred medicinom stoji izazov otkrivanja novih lijekova koji ipak mogu poboljšati kvalitetu života. Tu spadaju biološki lijekovi.

U prethodno navedenim studijama, dokazano je da svi biološki lijekovi poboljšavaju kvalitetu života. Ipak, postoje razlike. Adalimumab, natalizumab i certolizumab su poboljšali kvalitetu života do remisije ( $\geq 170$  bodova prema IBDQ), dok je jedino infliksimab poboljšao kvalitetu života, ali ne do stadija remisije. Razlog postojanja razlika u utjecaju na kvalitetu života među različitim biološkim lijekovima nije jasan. Možda je jedan od uzroka razlikama i način primjene lijekova. Infliksimab se daje intravenski, certolizumab i adalimumab subkutano, a natalizumab, koji je pokazao najbolje rezultate, intravenski.

No, preference pacijenata prema načinu davanja lijekova se razlikuju. I zato nije začuđujuće, da je u jednom istraživanju o tome kako pacijenti s upalnim

bolestima crijeva žele dobivati biološku terapiju (Allen PB *et al.* 2010), a izbor je bio infliksimab ili adalimumab, većina pacijenata (42%) odabrala infliksimab. Kao razlog zašto smatraju infliksimab boljim izborom, naveli su da ne žele sami sebi davati injekcije, da žele rjeđe dobivati injekcije i da im je dobivati infliksimab u bolničkim ambulantomama jednostavno udobnije. Infliksimab se kao što je spomenuto, dobiva svakih 8 tjedana intravenski u bolničkim ambulantomama. S druge strane, adalimumab se daje svaka 2 tjedna subkutano. Zato je adalimumab moguće samo-injicirati kod kuće. Upravo je to i bio jedan od razloga zbog kojih se dio ispitanika (24%) u ovom istraživanju odlučio za adalimumab, uz to da ne moraju ići u bolnicu između redovnih pregleda i što je subkutani način davanja jednostavniji od intravenskog. Ali, za samo-injiciranje adalimumaba, pacijent i članovi njegove obitelji moraju biti dobro izvježbani.

Uključiti pacijenta u donošenje odluke o načinu davanja bioloških lijekova može poboljšati suradljivost i uspješnost terapijskog postupka. Pacijenti će imati volje sudjelovati u donošenju odluka o načinu davanja lijekova samo kada im se prezentiraju različite metode. Tako će infliksimab biti bolji izbor onim pacijentima koji su slabo suradljivi, a adalimumab onima sa većom autonomijom.

Drugo moguće objašnjenje različitog učinka navedena četiri biološka lijeka na kvalitetu života je raznolikost ispitanika u svakoj od studija. Naime, CDAI score na početku ispitivanja, kao i početni IBDQ i SF-36 bili su niži u studiji ENACT 2 koja je ispitivala učinak natalizumaba, u odnosu na studije o utjecaju infliksimaba, adalimumaba i certolizumaba. Ipak, suprotno očekivanom, natalizumab je poboljšao kvalitetu života do razine remisije. Osjećaj umora je čest simptom kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Pokazalo se ipak da jedino adalimumab ima utjecaja na smanjenje umora među ispitanicima. Sva četiri lijeka su poboljšala simptome

probavnog sustava, sistavne simptome i socijalno funkcioniranje. Čini se da je utjecaj bioloških lijekova na emocionalni status pacijenata ipak manje bitan (Vogelaar L *et al.* 2009).

Biološki lijekovi su skupi lijekovi, a u budućnosti se očekuje otkriće novih molekula iz ove skupine (Carty E i Rampton DS 2003). No, kako su djelotvorni u indukciji i održavanju remisije bolesti i poboljšanju kvalitete života, u analizu troškova se ne smije uključiti samo njihova cijena, već i cjelokupna farmakoekonomska analiza. Otklanjanjem poteškoća koje utječu na kvalitetu života, biološki lijekovi pomažu u ponovnom osposobljavanju pacijenta za rad i društveno funkcioniranje, u kojem se on potpuno ostvaruje kao ljudsko biće, a privrjeđivanjem i produktivnošću pridonosi i zajednici i društvu.

## **8. Zahvale**

*Zahvaljujem mom mentoru, prof. dr. sc. Željku Krznariću, na pomoći i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Najviše hvala mojim roditeljima, tati Zdenku i mami Dubravki, na velikoj podršci tijekom studija.*

## 9. Literatura

1. Allen PB, Lindsay H, Tham TCK (2010) How do patients with inflammatory bowel disease want their biological therapy administered?. *BMC Gastroenterology* 10:1 doi:10.1186/1471-230X-10-1
2. Altwegg R, Vincent T (2014) TNF Blocking Therapies and Immunomonitoring in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation* Article ID 172821 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/172821>
3. Bodger K, Ormerod C, Shackcloth D, Harrison M (2013) Development and validation of a rapid, generic measure of disease control from the patient's perspective: the IBD-Control questionnaire. *Gut* published online 0:1-11 doi:10.1136/gutjnl-2013-305600
4. Carty E, Rampton DS (2003) Evaluation of new therapies for inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol* 56:351-361
5. DeBoer MD, Barnes BH, Stygles NA, Sutphen JL, Borowitz SM (2012) Changes in inflammation and quality of life after a single dose of infliximab during on-going treatment: Differences between patients with and without IBD symptoms at time of administration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 54(4): 486-490
6. Gray WN, Denson LA, Baldassano RN, Hommel KA (2011) Disease Activity, Behavioral Dysfunction, and Health-related Quality of Life in Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 17(7): 1581-1586

7. Guo Y, Lu N, Bai A (2013) Clinical Use and Mechanisms of Infliximab Treatment on Inflammatory Bowel Disease: A Recent Update. Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International* Article ID 581631 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/581631>
8. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S (2006) Infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 23:451-463
9. Verissimo R (2008) Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: Psychometric Evaluation of an IBDQ Cross-Culturally Adapted Version. *J Gastrointest Liver Dis* 17(4):439-444
10. Vogelaar L, van't Spijker A, van der Woude CJ (2009) The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2:101-109
11. Vucelić B, Čuković-Čavka S (2008) Upalne bolesti crijeva. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B *Interna medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak



## 10. Životopis

Rođen sam 22. studenog 1989. u Ljubuškom, Bosna i Hercegovina, gdje sam završio osnovnu školu i gimnaziju. Po završetku gimnazijskog školovanja, 2008. proglašen sam učenikom generacije. Paralelno s općim obrazovanjem, završio sam osnovnu i srednju glazbenu školu za glasovir. Studij medicine upisao sam 2008. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija, 2013. godine, obavio sam stručnu praksu na Katoličkim klinikama Okruga Kleve, Njemačka, na odjelu interne medicine.

## 11. Prilog – primjer IBDQ upitnika prevedenog na hrvatski jezik

1. Koliko često ste imali stolicu u posljednja 2 tjedna?	
Stolice su učestalije nego ikad prije	1
Iznimno učestale	2
Jako učestale	3
Umjereni porast učestalosti stolica	4
Nešto veći porast učestalosti stolica	5
Blagi porast učestalosti stolica	6
Normalno, bez porasta učestalosti stolica	7

2. Koliko vam je često osjećaj umora ili iscrpljenosti bio problem u posljednja 2 tjedna?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Dio vremena	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

3. Koliko ste se često u posljednja 2 tjedna osjećali frustrirano, nestrpljivo ili nemirno?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Dio vremena	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

4. Koliko često u posljednja 2 tjedna niste mogli pohađati školu ili ići na posao zbog probavnih smetnji?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Dio vremena	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

5. Koliko često u posljednja 2 tjedna niste imali stolicu?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Dio vremena	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

6. Koliko energije ste imali u posljednja 2 tjedna?	
Nisam imao energije	1
Vrlo malo	2
Malo	3
Nešto	4
Umjereni	5
Dosta	6
Puno	7

7. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna bili zabrinuti da ćete morati na operaciju zbog vaših probavnih smetnji?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

8. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna morali odgoditi ili otkazati društveni događaj zbog probavnih problema?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

9. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna bili zabrinuti zbog grčeva u trbuhu?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

10. Koliko često ste se u posljednja 2 tjedna osjećali općenito loše?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

11. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna bili zabrinuti da nećete moći naći WC?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

12. Koliko ste poteškoća imali zbog probavnih smetnji za vrijeme slobodnog vremena ili športskih aktivnosti u posljednja 2 tjedna?	
Jako puno poteškoća; aktivnosti su nemoguće	1
Puno poteškoća	2
Dosta poteškoća	3
Poneka poteškoća	4
Malo poteškoća	5
Vrlo malo poteškoća	6
Bez poteškoća; probavni problemi ne ograničavaju razonodu i šport	7

13. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna imali bol u trbuhu?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

14. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna loše spavali ili se budili tijekom noći?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

15. Koliko često ste se u posljednja 2 tjedna osjećali depresivno ili obeshrabreno?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

16. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna morali izbjegavati događaje gdje nije bilo blizu WC-a?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

17. Koliko ste u posljednja 2 tjedna imali problema s plinovima?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

18. Koliki problem vam je u posljednja 2 tjedna bio zadržati ili dobiti na tjelesnoj masi koju biste željeli postići?	
Glavni problem	1
Veliki problem	2
Značajan problem	3
Briga	4
Manja briga	5
Vrlo mala briga	6
Nikako	7

19. Mnogi pacijenti s probavnim smetnjama često su zabrinuti ili tjeskobni zbog vlastite bolesti. Brinu se da će dobiti rak, da im nikad neće biti bolje ili da će se bolest ponovno javiti. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna bili zabrinuti ili tjeskobni?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

20. Koliko često vas je u posljednja 2 tjedna mučio osjećaj nadutosti?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

21. Koliko često ste se u posljednja 2 tjedna osjećali opušteno i bez napetosti?	
Nikako	1
Manji dio vremena	2
Dio vremena	3
Dobar dio vremena	4
Većinu vremena	5
Gotovo cijelo vrijeme	6
Cijelo vrijeme	7

22. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna imali krvarenje u stolici?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

23. Koliko često ste se u posljednja 2 tjedna osjećali posramljeno zbog probavnih smetnji?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

29. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna bili zabrinuti zbog mučnine ili nelagode u trbuhu?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

24. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna imali osjećaj da morate na WC, iako su su vam crijeva bila prazna?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

30. Koliko često ste se u posljednja 2 tjedna osjećali razdražljivo?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

25. Koliko često ste se u posljednja 2 tjedna osjećali plačljivo ili uzrujano?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

31. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna osjećali manjak razumijevanja od drugih ljudi?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

26. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna bili zabrinuti zbog slučajnog prljanja rublja?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

32. Koliko ste zadovoljni i sretni s vašim životom u posljednja 2 tjedna?	
Vrlo sam nezadovoljan i nesretan većinu vremena	1
Općenito sam nezadovoljan i nesretan	2
Malo sam nezadovoljan i nesretan	3
Općenito sam zadovoljan i sretan	4
Zadovoljan sam i sretan većinu vremena	5
Vrlo sam zadovoljan i sretan većinu vremena	6
Iznimno sam zadovoljan i sretan	7

27. Koliko često ste u posljednja 2 tjedna bili ljuti zbog vaših probavnih problema?	
Cijelo vrijeme	1
Većinu vremena	2
Dobar dio vremena	3
Neko vrijeme	4
Manji dio vremena	5
Vrlo mali dio vremena	6
Nikako	7

28. Koliko su vaši probavni problemi ograničavali spolne odnose u posljednja 2 tjedna?	
U potpunosti ograničavaju	1
Znatno ograničavaju	2
Umjereno ograničavaju	3
Ponekad ograničavaju	4
Malo ograničavaju	5
Vrlo malo ograničavaju	6
Ne ograničavaju	7