

# Kvaliteta života bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji primaju biološku terapiju

---

Oroz, Vesna

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:901344>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Vesna Oroz**

**Kvaliteta života bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji primaju biološku  
terapiju**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinike za unutrašnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Željka Krznarića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

UBC – upalne bolesti crijeva

UK – ulcerozni kolitis

CB – Crohnova bolest

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

VAS – vizualno analogna ljestvica, engl. *visual analog scale*

CRP – C-reaktivni protein

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

IL - interleukin

anti TNF – inhibitor čimbenika tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

JAK – Janus kinaza (engl. *Janus kinase*)

Studija ACT 1 i 2 – engl. *Active ulcerative colitis trials 1 and 2*

Studija ACCENT – engl. *A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen*

IMPACT III – upitnik za procjenu kvalitete života u pedijatrijskoj populaciji bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Studija CHARM – engl. *The Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance*

Studija VARSITY – engl. *Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis*

# SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Upalne bolesti crijeva.....	1
1.1. Definicija.....	1
1.2. Etiologija i patogeneza.....	1
1.3. Klinička slika.....	2
1.4. Dijagnoza.....	3
1.5. Liječenje.....	4
2. Kvaliteta života u bolesnika s upalnim bolestima crijeva.....	6
2.1. Procjena kvalitete života.....	6
2.2. Procjena kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva na terapiji biološkim lijekovima.....	7
3. Biološki lijekovi i kvaliteta života.....	9
3.1. Infliksimab.....	9
3.2. Adalimumab.....	10
3.3. Vedolizumab.....	10
3.4. Ustekinumab.....	11
3.5. Golimumab.....	12
4. Zaključak.....	13

5. Zahvale.....	15
6. Literatura.....	16
7. Životopis.....	20
8. Dodatak: Upitnik za procjenu kvalitete života bolesnika IBDQ.....	21

## SAŽETAK

**Vesna Oroz**

### **Kvaliteta života bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji primaju biološku terapiju**

Kvaliteta života predstavlja važan segment u bolesnika s upalnim bolestima crijeva (UBC). Iako je mukozno cijeljenje današnji terapijski cilj liječenja bolesnika s UBC-om, bolesnici i liječnici, sve veće težište stavljanju na kvalitetu života. Ipak, unatoč tomu, upotreba upitnika za procjenu kvalitete života, ali i samo pridavanje pozornosti kvaliteti života u svakodnevnoj kliničkoj praksi nije još u potpunosti zaživjelo. Indeksi kvalitete života dobro odražavaju trenutno stanje bolesti. Snižena kvaliteta života ima svoje negativne implikacije i može dovesti to češćih posjeta liječniku, pojačane dijagnostike, češćih hospitalizacija i većih troškova liječenja. Biološka terapija kao relativno nova, napredna, učinkovita terapija koja je u konstantnom razvoju dokazano utječe na kvalitetu života. U ovom radu opisane su studije koje su procjenjivale kvalitetu života kod bolesnika liječenih biološkom terapijom. Radi se o biološkoj terapiji infliksimabom, adalimumabom, golimumabom, vedolizumabom i ustekinumabom. Djelovanjem na kvalitetu života biološka terapija doprinosi osposobljavanju bolesnika za postizanje osobnog zadovoljstva, ne samo na razini simptoma i aktivnosti bolesti, već posredno poboljšava psihosocijalni i emocionalni status, što predstavlja glavni preduvjet za ostvarivanje osobe kao ljudskog bića i stvaranje određenog doprinosa zajednici i društvu.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, biološka terapija, kvaliteta života

## SUMMARY

**Vesna Oroz**

### **Life quality of patients with inflammatory bowel disease receiving biologic therapy**

Quality of life is an important segment and treatment goal in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Although today's therapeutic goal in IBD patients is mucosal healing, patients and physicians are increasingly focusing on achieving better quality of life. However, the use of questionnaires that assess quality of life and focus on improvement of quality of life in everyday clinical practice has not yet been fully achieved. Quality of life indices reflect considerably well the current state of the disease. Decreased quality of life has its negative implications and can lead to more frequent visits to physicians, increased diagnostic procedures, more frequent hospitalizations therefore and higher cost of treatment. Biological therapy as a relatively new, advanced, effective therapy that is in constant development has been proven to affect the quality of life. This paper describes studies that have assessed quality of life in patients treated with biological therapy. These biological therapies are infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and ustekinumab. By improving the quality of life, biological therapy helps patients to achieve personal satisfaction, reduce disease activity and indirectly improves psychosocial and emotional status of patient.

Key words: inflammatory bowel disease, biological therapy, quality of life



## 1. Upalne bolesti crijeva

### 1.1. Definicija

Upalne bolesti crijeva (UBC) označavaju kronične upalne bolesti probavnog sustava relapsno-remitirajućeg tijeka. Upalne bolesti crijeva dijele se na ulcerozni kolitis (UK) i Crohnovu bolest (CB). Ulcerozni kolitis je idiopatska, kronična upalna bolest crijeva koja zahvaća sluznicu debelog crijeva od rektuma s kontinuiranim širenjem prema proksimalno, odnosno oralno. Crohnova bolest je također idiopatska kronična upalna bolest nepoznate etiologije koja je obilježena transmuralnom upalom i koja može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od jednjaka preko tankog crijeva do rektuma, a najčešće zahvaća terminalni ileum (1,2). Uz to, CB se može manifestirati kao dominantno upalni, stenozirajući ili fistulirajući fenotip, a može zahvatiti i perianalnu regiju.

### 1.2. Etiologija i patogeneza

Etiologija i patogeneza su još uvijek velika nepoznanica i nisu do kraja razjašnjeni, no ono što je poznato jest da u patogenezi UBC-a sudjeluju različiti složeni genski, okolišni i imunogeni čimbenici. Imunosna reakcija, odnosno međudjelovanje imunogenih stanica s različitim protuupalnim i proupalnim medijatorima smatra se ključnim dijelom patogeneze (3). Dodatno tomu, i neki od okolišnih čimbenika su dali su određene signale i naznake da bi mogli doprinositi riziku UBC-a, kao što su primjerice život u urbanoj sredini, nedostatak vitamina D, izloženost antibioticima, upotreba oralnih kontraceptiva, pušenje, apendektomija, tonzilektomija, konzumacija gaziranih pića i dr. Potencijalnu zaštitu mogu predstavljati fizička aktivnost, visoke razine vitamina D, povišena razina folata, konzumacija čaja itd. (4).

### 1.3. Klinička slika

Simptomi UK-a i CB-a su raznoliki, stoga ćemo ih ukratko opisati. Simptomi i znakovi UBC-a su uključeni u izračun kliničkih indeksa upalne aktivnosti bolesti kojima se provodi procjena upalne aktivnosti (5,6). Glavni simptomi i znakovi UK-a su proljevasta stolica s primjesama krvi, zatim tenezmi, urgencija i bol u abdomenu. U slučaju težih oblika upale mogu se pojaviti i sistemski simptomi i znakovi koji uključuju anoreksiju, mučninu, povraćanje, povišenu tjelesnu temperaturu i anemijski sindrom. Jedna od akutnih komplikacija teškog relapsa UK-a je toksični megakolon koji označava dilataciju kolona s posljedičnim sistemskim komplikacijama i visokim pobolom i smrtnošću. Kod CB-a je prisutna transmuralna upala crijeвне stijenke, a proširenost bolesti i njeno ponašanje definira i količinu simptoma koje bolesnik ima te posljedično tome i utjecaj na kvalitetu života. Bol je odraz opstruktivnog karaktera i ona je često grčevita, proljevaste stolice su obično odraz upalnog procesa ili malapsorpcije, a febrilitet odražava upalni proces, što može biti osobito zabrinjavajuće. Naime, visok febrilitet i loše opće stanje bolesnika može biti odraz formiranja apscesa. Gubitak na tjelesnoj masi je jedan od važnih znakova i može upućivati ili na produženo upalno stanje ili na malapsorpciju. Proširenost bolesti procjenjuje se Montrealskom klasifikacijom (7) prema kolonoskopskom nalazu i makroskopskom izgledu odnosno proširenosti upale te se u UK-u može definirati kao proktitis, lijevostrani kolitis i ekstenzivni kolitis odnosno pankolitis. Ispitanici s CB-om bili su prema lokalizaciji bolesti podijeljeni na bolest ileuma, kolona ili ileuma i kolona zajedno, dok su prema ponašanju bolesti bili podijeljeni na ne strikturirajući i ne penetrirajući, odnosno upalni fenotip, zatim na strikturirajući fenotip i konačno na penetrirajući fenotip, uz posebno označavanje ima li bolesnik perianalnu bolest. S druge strane, aktivnost bolesti danas se u svakodnevnoj kliničkoj praksi može definirati prema kliničkoj slici i endoskopskom

nalazu sluznice. Tako se u UK-u prema kliničkoj slici mogu primijeniti Trueloweovi i Wittsovi kriteriji ili parcijalni Mayo zbroj (*score*), dok se u endoskopskoj procjeni upalne aktivnosti rabi Mayo endoskopski zbroj. Kod CB-a se od kliničkih indeksa najčešće rabi Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (*Crohn's Disease Activity Index*) i Harwey-Bradshawljev indeks, dok se kao endoskopski indeks najčešće rabi Jednostavni endoskopski zbroj za Crohnovu bolest (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*).

#### 1.4. Dijagnoza

Dijagnostički postupak temelji se na cjelokupnoj analizi kliničkih simptoma, endoskopskom makroskopskom nalazu i mikroskopskom nalazu biopsije sluznice uz prethodno isključenje infektivnog ili drugog uzroka upale sluznice, i uvijek je potrebno detaljno pregledati bolesnika kako bi se uočila moguća prisutnost ekstraintestinalnih manifestacija ili perianalne bolesti (1,2). Endoskopska analiza terminalnog ileuma je uvijek potrebna kod prve kolonoskopije, a ponekad je potrebna i gornja endoskopija s obzirom na to da CB može zahvatiti čitav probavni sustav. Ukratko, u UK-u je endoskopska upala kontinuirana, proteže se od kraja debelog crijeva, a histopatološki nalaz nije specifičan, no postoje poremećaji arhitekture, infiltracija neutrofilima i promjena celularnosti. S druge strane, u CB-u se radi o takozvanim *skip* lezijama koje mogu zahvatiti bilo koji dio probavne cijev, uključujući i tanko crijevo, a patohistološke karakteristike koje mogu biti prisutne su kronični upalni infiltrat, žarišna nepravilnost kripti i granulomi (1,2).

## 1.5. Liječenje

Liječenje upalnih bolesti crijeva usmjereno je na smanjivanje lokalne i sistemske upale, a cilj je postizanje dugotrajne remisije bez upotrebe glukokortikoida i smanjenje rizika od nastanka komplikacija, s time da su dva osnovna načela farmakološki ili kirurški (8,9). U farmakološku terapiju ubrajaju se aminosalicilati (mesalazin, sulfasalazin), glukokortikoidi, imunomodulatori (ciklosporin, azatioprin, metotreksat) i biološki lijekovi (infliksimab, adalimumab, golimumab, vedolizumab i ustekinumab). Osobito učinkovit način liječenja UK-a kod bolesti lokalizirane distalno odnosno kod proktitisa i proktosigmoiditisa jest lokalno odnosno topičko liječenje čepićima ili klizmama. Za ekstenzivniji oblik UK-a, kao i za CB potrebna je sistemska terapija. Osobito je važna emocionalna potpora te potpora i razumijevanje okoline kao dodatni čimbenik koji može biti od velike koristi uz terapijski pristup. U UK-u osnovu terapije održavanja čine aminosalicilati i to oralni aminosalicilati u obliku tableta i topički aminosalicilati u obliku supozitorija ili klizmi. U akutnom relapsu bolesti, ako su aminosalicilati nedjelotvorni, mogu se primijeniti glukokortikoidi, međutim, dugoročne negativne posljedice glukokortikoida ograničavaju njihovu kroničnu primjenu, stoga se izbjegavaju. Sljedeća linija terapije nakon aminosalicilata u UK-u jest imunosupresivna, odnosno imunomodulatorna ili biološka terapija. Kod CD-a aminosalicilati nisu dokazano učinkoviti, stoga imunomodulatori i biološka terapija čine okosnicu liječenja (8,9). Teži oblici bolesti u velikoj većini slučajeva zahtijevaju biološku terapiju. U biološku terapiju spadaju inhibitori čimbenika tumorske nekroze (anti-TNF) terapija (infliksimab, adalimumab, golimumab), anti-integrinska protutijela (vedolizumab) i anti interleukin (IL) 12/23 protutijela (ustekinumab) (1,9). U terapiji se također koriste i male molekule poput Janus kinaza (JAK) inhibitora (tofacitinib). Biološka terapija unijela je velike promjene u dosadašnji pristup liječenju UBC-a, upravo stoga što je omogućeno

liječenje velikog broja bolesnika koji do tada nisu imali drugih terapijskih opcija osim kirurškog zahvata, a dodatno tomu povećana je i mogućnost mukoznog cijeljenja (10). Mukozno cijeljenje kao današnji terapijski cilj smanjuje stopu hospitalizacija, relapsa i maligniteta, osobito kolorektalnog karcinoma ako se radi o lokalizaciji bolesti pretežno u debelom crijevu, što je iznimno važno za UK. U UBC-u koji ne odgovara na farmakološku terapiju operativni zahvati predstavljaju sljedeću terapijsku opciju. Hitna operacija potrebna je kod komplikacija poput perforacije kolona, toksičnog megakolona, apscesa, nekontroliranog krvarenja ili fulminantnog kolitisa, rezistentnih perianalnih apscesa i fistula itd. Nadalje, najčešće indikacije za urgentnu operaciju kod UK-a jest teški kolitis koji ne odgovara na terapiju i kolorektalni karcinom. Elektivne operacije indicirane su kod bolesti koja ne odgovara na terapiju s lošom kvalitetom života.

## 2. Kvaliteta života u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Kvaliteta života predstavlja važan segment u bolesnika s UBC-om, koji danas dobiva na sve većem značenju. Iako je mukozno cijeljenje današnji terapijski cilj liječenja bolesnika s UBC-om, sami bolesnici, ali i liječnici, sve veće težište stavljanju upravo na kvalitetu života. Upravo iz tog razloga razvili su se upitnici za procjenu kvalitete života koji mogu ispitivati različite aspekte kvalitete života, ali mogu biti i specifični za bolest, čime se postiže bolja primjenjivost i veća pouzdanost kod određene populacije bolesnika. Neki od segmenata kvalitete života koji se mogu ispitivati u bolesnika s UBC-om su socijalna, emocionalna, sistemska ili pak seksualna kvaliteta života.

### 2.1. Procjena kvalitete života

Upitnici specifični za bolest stavljaju težište na specifične simptome koji mogu značajno utjecati na kvalitetu života, a nisu normalno prisutni u zdravoj populaciji. Konkretno, kod bolesnika s UBC-om u procjeni kvalitete života važno je ispitati funkcije probavnog sustava i njihov utjecaj na različite segmente života poput socijalizacije, obavljanja svakodnevnih aktivnosti itd. Općenito je karakteristika kroničnih bolesti da u određenoj mjeri utječu na psihičko i socijalno funkcioniranje, a tako je i slučaj s UBC-om (11). Metaanaliza koju su proveli Knowles i sur. pokazala je da je kvaliteta života u odraslih i djece koji boluju od UBC-a niža u usporedbi sa zdravom populacijom, no slična s populacijom bolesnika koji boluju od drugih gastrointestinalnih bolesti poput sindroma iritabilnog crijeva, kronične konstipacije, gastroezofagusne refluksne bolesti ili od drugih bolesti koje ne zahvaćaju primarno gastrointestinalni trakt poput epilepsije, reumatoidnog artritisa, astme, kronične bubrežne bolesti ili multiple skleroze (12). U

svakodnevnoj kliničkoj praksi upitnici o kvaliteti života su vrlo malo zastupljeni, ali se tijekom razgovora s liječnikom djelomice pokrivaju važniji aspekti kvalitete života, no ipak, sveobuhvatni pristup u pravilu izostaje.

*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) je upitnik za procjenu kvalitete života u bolesnika s UBC-om. Upitnik se sastoji od 32 pitanja s mogućih 7 odgovora. U upitniku se evaluiraju različite domene kvalitete života, a to su simptomi probavnog sustava, opći simptomi, emocionalno i socijalno funkcioniranje. Vrijednost upitnika iznosi od minimalnih 32 do maksimalnih 224 boda, a više vrijednosti predstavljaju bolju kvalitetu života. Odsječna vrijednost koja označava sniženu kvalitetu života je zbroj manji od 168 (13). Kompletan upitnik prikazan je u Dodatku.

*IBD-Control* je upitnik kojim se na brz i jednostavan način procjenjuje kontrola bolesti iz perspektive bolesnika. U suradnji s bolesnicima u Ujedinjenom Kraljevstvu razvijen je upitnik koji sadrži 13 stavki i vizualno analognu ljestvicu (engl. *visual analog scale*, VAS). Cilj je procijeniti vlastiti funkcionalni status i opće osjećanje, a na taj način se zapravo procjenjuje i kontrola bolesti. Naime, ako je bolest dobro kontrolirana, to bi podrazumijevalo odsutnost utjecaja bolesti na svakodnevne aktivnosti, raspoloženje, vitalnost, san i odsutnost boli. Drugim riječima, radi se o odsutnosti utjecaja bolesti na cjelovito funkcioniranje uključujući psihičko, socijalno i emocionalno funkcioniranje. Dodatna prednost upitnika je to što je lako razumljiv i jednostavan za primjenu (14).

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

Vogelaar i sur. su u preglednom članku iz 2009. godine analizirali utjecaj biološke terapije na kvalitetu života u bolesnika s UBC-om (15). Pretražena je baza podataka

MEDLINE koristeći sljedeće ključne riječi pretraživanja: upalne bolesti crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, kvaliteta života, umor, različita anti-TNF terapija i ostala biološka terapija. Uključene su bile studije na engleskom jeziku, populacija je bila odraslih bolesnika, a studije su po dizajnu bile dvostruko slijepe, placebo kontrolirane. 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, najznačajniji je upitnik IBDQ koji je za bolest specifični upitnik koji sadrži 32 pitanja koja imaju četiri domene, 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), a promjena od 16 bodova u ukupnom zbroju definirana je kao minimum poboljšanja kvalitete života koji je klinički značajan, a odsječna vrijednost koja označava sniženu kvalitetu života je zbroj manji od 168.

U Republici Hrvatskoj najčešće upotrebljavani biološki lijekovi su infliksimab, adalimumab, vedolizumab, golimumab i ustekinumab, stoga ćemo se usredotočiti na ove lijekove.

### 3. Biološki lijekovi i kvaliteta života

#### 3.1. Infliksimab



Studije ACT 1 i 2 (engl. *Active Ulcerative Colitis Trials 1 and 2*) i ACCENT (engl. *A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen*) proučavale su učinak infliksimaba na kvalitetu života u bolesnika s UBC-om (16,17). Studije ACT 1 i 2 uspoređivale su liječenje infliksimabom u dozama od 5 mg/kg i 10 mg/kg s placebo. Kvaliteta života koja se mjerila upitnicima IBDQ i SF-36 bila je značajno bolja u skupini ispitanika na infliksimabu u odnosu na ispitanike koji su primali placebo. Zanimljiva je činjenica, ali i važan podatak da viša doza infliksimaba (10 mg/kg) koja se danas ponekad upotrebljava u teškom relapsu ulceroznog kolitisa nije imala bolji učinak na kvalitetu života od terapije nižom dozom od 5 mg/kg. Kada se pogledaju domene koje su se poboljšale u kvaliteti života naročito su bili izraženi probavni simptomi i socijalno funkcioniranje. Poboljšanje probavnih simptoma vrlo vjerojatno je izravni učinak infliksimaba, dok je socijalno funkcioniranje posredni učinak lijeka na vrlo važnu komponentu kvalitete života. Studija ACCENT I uspoređivala je tri modaliteta liječenja, tj. infuziju 5 mg/kg infliksimaba s nastavkom liječenja placebo, infuziju 5 mg/kg infliksimaba s nastavkom liječenja infliksimabom u istoj dozi i infuziju 5 mg/kg infliksimaba s nastavkom liječenja dozom od 10 mg/kg infliksimaba. U sve tri skupine ispitanika kvaliteta života temeljena na upitniku IBDQ poboljšala se tijekom studije. De Boer i sur. su u svojoj analizi podataka pristupili tako da su proučavali promjenu kvalitete života od primjene jedne doze infliksimaba (18). Uključeni su bili odrasli i pedijatrijski bolesnici, a od parametara procjene kvalitete života mjeren je upitnik IMPACT-III (upitnik za procjenu kvalitete života u pedijatrijskoj populaciji bolesnika s upalnim bolestima crijeva) na početku praćenja i nakon dva tjedna, uz kliničke i laboratorijske parametre upalne aktivnosti. Očekivano, ispitanici sa simptomima imali su više kliničke pokazatelje upalne aktivnosti i nižu kvalitetu života nego asimptomatski bolesnici, a dva tjedna nakon primjene infliksimaba nije bilo razlike

u simptomatskoj i asimptomatskoj skupini bolesnika. Stoga, jedna doza infliksimaba može biti osobito korisna ne samo za suzbijanje upale, odnosno poboljšanje kliničkih i biokemijskih indeksa upale, nego sukladno tomu dolazi i do poboljšanja kvalitete života.

### 3.2. Adalimumab

Studija CHARM (engl. *The Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance*) proučavala je učinak adalimumaba na kvalitetu života u bolesnika s umjerenom do teškom CB (19). Ispitanici su bili podijeljeni u tri skupine koje su sve započele terapiju dozom od 80 mg adalimumaba, zatim 40 mg nakon 2 tjedna. U 4. tjednu jedna skupina je nastavila dozom od 40 mg svakog drugog tjedna kroz razdoblje od jedne godine, druga skupina je primala 40 mg svakog tjedna kroz jednu godinu, a treća skupina je nastavila liječenje od 4. tjedna placebom. Zanimljivo je da je indukcijska terapija već sama po sebi pokazala statistički značajno poboljšanje kvalitete života. U usporedbi s ispitanicima kojima je dodijeljen placebo nakon indukcijske terapije, oni koji su nastavili primjenu adalimumaba 40 mg svakog drugog tjedna kao terapiju održavanja prijavili su manje simptoma depresije, umora i značajno poboljšanje pokazatelja kvalitete života (IBDQ). Zaključno, terapija održavanja adalimumabom dovela je do značajnog poboljšanja kvalitete života u umjerenoj do teškoj CB tijekom 56 tjedana.

### 3.3. Vedolizumab

Kao digitalna oralna prezentacija na Petnaestom kongresu Europske udruge za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis 2020. godine u Beču predstavljeni su rezultati studije VARSITY (engl. *Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis*) vezani za kvalitetu života (20,21). Studija VARSITY je dvostruko slijepo randomizirano istraživanje u kojem su se u ovom slučaju prikazali podaci intravenske primjene vedolizumaba nasuprot adalimumabu u odnosu na kvalitetu života u bolesnika s umjereno do teško aktivnim UK. Upitnik IBDQ rabio se u procjeni tako da se promatrala promjena u iznosu upitnika IBDQ ili ulazak u remisiju. Procjena se provela na početku praćenja te u 30. i 52. tjednu. Fekalni kalprotektin i C-reaktivni protein (CRP) su primijenjeni kao biokemijski pokazatelji upalne aktivnosti. U 52. tjednu klinički značajno poboljšanje kvalitete života bilo je zabilježeno u 52,0% ispitanika na vedolizumabu i 42,2% ispitanika na adalimumabu (razlika 9,7% s 95% intervalom pouzdanosti od 2,7% do 16,7%). Dodatno tomu, remisija definirana prema upitniku IBDQ je postignuta u 50,1% ispitanika na vedolizumabu i 40,4% ispitanika na adalimumabu (razlika 9,6% s 95% intervalom pouzdanosti od 2,8% do 16,5%). Zaključno, temeljem upitnika o kvaliteti života više ispitanika s UK-om koji su bili liječeni vedolizumabom nego onih liječenih adalimumabom postiglo je klinički značajno poboljšanje i remisiju, s time da je smanjenje upale koje je bilo procijenjeno biomarkerima CRP-om i fekalnim kalprotektinom pratilo trend poboljšanja kvalitete života.

#### 3.4. Ustekinumab

Rezultati digitalne oralne prezentacije koji su bili predstavljeni na Petnaestom kongresu Europske udruge za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis 2020. godine u Beču prikazali su rezultate studije održavanja UNIFI koja je proučavala sigurnost i učinkovitost subkutane primjene ustekinumaba u ispitanika s umjereno do teško aktivnim UK-om nakon odgovora na intravensku indukcijsku terapiju (22). Većina ispitanika koji su bili liječeni ustekinumabom u dugotrajnoj terapiji održavanja održali su poboljšanu kvalitetu života do 92. tjedna terapije (55,6% ispitanika koji su primili ustekinumab imali su remisiju prema IBDQ u 92. tjednu, a 67,5% ispitanika koji su bili u IBDQ remisiji na početku terapije održavanja ostali su u remisiji u 92. tjednu).

Godine 2018. također su predstavljeni podaci o utjecaju ustekinumaba na kvalitetu života. Radilo se o ispitanicima s umjereno do teško aktivnom CB i neodgovarajućim odgovorom i netolerancijom na terapiju inhibitorima TNF-alfa (UNITI-1) ili konvencionalnu terapiju (UNITI-2) (23). Ispitanici su bili randomizirani na placebo, ustekinumab 130 mg ili 6 mg/kg intravenske indukcijske terapije. U 8. tjednu ispitanici koji su odgovorili na ustekinumab bili su re-randomizirani na subkutanu terapiju održavanja (IM-UNITI) placebom, ustekinumabom 90 mg svakih 12 tjedana ili ustekinumabom 90 mg svakih 8 tjedana tijekom dodatna 44 tjedna. U 8. tjednu ustekinumab je postigao veće poboljšanje kvalitete života u usporedbi s placebom. Zaključno, ustekinumab djeluje pozitivno na kvalitetu života u ispitanika s umjerenom do teško aktivnom CB.

### 3.5. Golimumab

Cilj studije GO-COLITIS bio je procijeniti učinkovitost subkutane primjene golimumaba u anti-TNF alfa naivnih ispitanika s umjerenim to teškim UK-om. Uključeni su ispitanici s duljinom trajanja bolesti od tri ili više mjeseci i povišenim vrijednostima parcijalnog Mayo upitnika kojim se procjenjuje klinička aktivnosti upale (24). Ispitanici su primili indukciju subkutanom golimumabom (200 mg inicijalno, zatim 100 mg u drugom tjednu), nakon čega je u 6. tjednu slijedila primjena 50 mg ili 100 mg (ovisno o težini) koja se nastavila svakih 4 tjedna do 54. tjedna. Cjelokupni rezultati govore o tome da je golimumab postigao indukciju i uspješno održavao remisiju, što je bilo sukladno i trendu održavanja poboljšane kvalitete života.

#### 4. Zaključak

Unatoč činjenici da samo bolesnici, ali i znanstvena i stručna zajednica kontinuirano upućuju na sve veći problem kvalitete života u UBC-u, u svakodnevnoj kliničkoj praksi upotreba upitnika, ali i samo pridavanje pozornosti kvaliteti života nije još u potpunosti zaživjelo. S obzirom na to da je već samo po sebi dovoljno zahtjevno i iscrpljujuće staviti pod kontrolu aktivnost bolesti, liječenje kvalitete života predstavlja dodatni izazov kojem treba posvetiti puno više vremena. Kvaliteta života bi trebala biti cilj svakog liječenja, a pogotovo liječenja kronične bolesti. Dodatno tomu, UBC nije dominantno "tiha" kronična bolest kao što su to primjerice arterijska hipertenzija, dislipidemija itd., nego ima doista izražene simptome i posljedice, pa stoga još veći utjecaj na kvalitetu života, ali i na radnu produktivnost u usporedbi s ostalim kroničnim bolestima. Indeksi kvalitete života, osobito oni koji su za bolest specifični, dobro odražavaju trenutno stanje, i iako se na značajan dio kvalitete života može utjecati djelovanjem na samu aktivnost bolesti, jedan drugi spektar predstavlja segment koji nije vezan uz aktivnost bolesti, nego uz posljedice bolesti i njeno dugo trajanje.

Primjerice, psihosocijalni problemi čine spektar problema koji mogu nastati kod zahtjevnijih i kompliciranijih oblika bolesti i koji mogu značajno narušiti kvalitetu života, stoga je potrebno na njih obratiti posebnu pozornost. Snižena kvaliteta života ima i svoje negativne implikacije i može dovesti to češćih posjeta liječniku, pojačane dijagnostike, češćih hospitalizacija i većih troškova liječenja.

Dosadašnja terapija kortikosteroidima, imunosupresivima i aminosalicilatima nije se pokazala djelotvornom u održavanju kvalitete života kompliciranijih bolesnika obzirom da bolest ima svoj prirodni tijek i obično zahtijeva druge, agresivnije, odnosno kirurške modalitete liječenja. Biološka terapija kao relativno nova, napredna, učinkovita terapija koja je u konstantnom razvoju dokazano utječe na kvalitetu života. Kao što smo opisali u ranijim studijama, radi se o biološkoj terapiji infliksimabom, adalimumabom, golimumabom, vedolizumabom i ustekinumabom. Važno je napomenuti da kod pozitivnog odgovora aktivnosti bolesti na biološku terapiju dolazi do smanjenja crijevnih simptoma, što je i izravan učinak lijeka. Naravno, UBC ima i sistemske simptome koji se smanjuju kod pozitivnog odgovora na biološku terapiju. No, posredan učinak na socijalno i emocionalno funkcioniranje predstavlja izuzetno važnu komponentu poboljšanja kvalitete života koju je potrebno osvijestiti i u konačnici, ako je narušena, po mogućnosti i na nju djelovati.

Zaključno, djelovanjem na kvalitetu života biološka terapija doprinosi osposobljavanju bolesnika za postizanje osobnog zadovoljstva, što predstavlja glavni preduvjet za ostvarivanje osobe kao ljudskog bića i stvaranje određenog doprinosa zajednici i društvu.

## 5. Zahvale

Zahvaljujem prof. dr. sc. Željku Krznariću na neizmjernej pomoći i vrijednim savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Veliko hvala dr. Viktoru Domisloviću na pomoći i usmjeravanju tijekom pisanja diplomskog rada.

## 6. Literatura

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO i sur. 3<sup>rd</sup> European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M i sur. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
3. Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin J II. IBD immunopathogenesis: a comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4): 416-26.
4. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3):647-59.
5. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
6. Jørgensen LG, Fredholm L, Hyltoft Petersen PH, Hey H, Munkholm P, Brandslund I. How accurate are clinical activity indices for scoring of disease activity in inflammatory bowel disease (IBD)? *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(4):403-11.



7. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
8. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL i sur. 3<sup>rd</sup> European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):135-49.
9. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U i sur. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84.
10. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*. 2012;61(11):1619-35.
11. Gray WN, Denson LA, Baldassano RN, Hommel KA. Disease activity, behavioral dysfunction, and health-related quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(7):1581-6.
12. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses – Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):742-51.
13. Hlavaty T, Persoons P, Vermeire S, Ferrante M, Pierik M, Van Assche G, Rutgeerts P. Evaluation of short-term responsiveness and cutoff values of inflammatory bowel disease questionnaire in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Mar;12(3):199-204.

14. Bodger K, Ormerod C, Shackcloth D, Harrison M. Development and validation of a rapid, generic measure of disease control from the patient's perspective: the IBD-Control questionnaire. *Gut*. 2013. published online 0:1-11. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305600
15. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2009;2:101-9. doi: 10.2147/ceg.s4512
16. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P i sur. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:794-802.
17. Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2232-8.
18. DeBoer MD, Barnes BH, Stygles NA, Sutphen JL, Borowitz SM. Changes in inflammation and QoL after a single dose of infliximab during ongoing IBD treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Apr;54(4):486-90. doi: 10.1097/mpg.0b013e3182382ee3
19. Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF i sur. 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(12):3132-41. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02175.x [correction in *Am J Gastroenterol*. 2009 Jul;104(7):1894].

20. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr i sur. Vedolizumab *versus* adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215-26. doi: 10.1056/NEJMoa1905725
21. Loftus EV, Schreiber SW Jr, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Sands BE, Wang S, Chen J, Lirio RA. DOP24 Patient-reported health-related quality-of-life outcomes with vedolizumab vs. adalimumab treatment of ulcerative colitis: results of the VARSITY trial. *J Crohns Colitis.* 2020 Jan;14(Suppl 1):S063. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz203.063>
22. Sandborn WJ, Rowbotham DS, Leong RWL, Han C, Zhou Y, Zhang H, Johanns J, Marano C, Danese S, UNIFI Investigators. DOP56 Ustekinumab maintained clinically meaningful improvement in health-related quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from the UNIFI long-term extension. *J Crohns Colitis.* 2020 Jan;14(Suppl 1):S094-S095. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz203.095>
23. Sands BE, Han C, Gasink C i sur. The effects of ustekinumab on health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(8):883-95. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy055
24. Probert CSJ, Sebastian S, Gaya DR i sur. Golimumab induction and maintenance for moderate to severe ulcerative colitis: results from GO-COLITIS (Golimumab: a Phase 4, UK, open label, single arm study on its utilization and impact in ulcerative colitis). *BMJ Open Gastro.* 2018;5:e000212. doi: 10.1136/bmjgast-2018-000212

## 7. Životopis

Rođena sam 6.6.1965. god. u Đakovu. Srednju školu sam završila u Školskom centru Ruđer Bošković za medicinske sestre u Osijeku – 1984.

Od 1986 zaposlena sam u Kliničkom bolničkom centru Zagreb – Klinika za unutrašnje bolesti u Centru intervencijske gastroenterologije gdje sam radila do 2010. godine.

2007. god. upisujem Studij sestrinstva na Zdravstvenom Veleučilištu Zagreb, koji završam 2011. god. i stječem stručni naziv prvostupnica ( BACCALAUREA ) sestrinstva ( bacc.med.techn.).

2010. god. imenovana sam za glavnu sestru Odijela za upalne bolesti crijeva u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju. U to vrijeme na odjelu je bio mali broj educiranih med. sestara pa sam obavljala poslovne sobne sestre, rukovodeće te sam preuzela vođenje dnevne bolnice za gastroenterologiju.

Te godine izabrana sam za nacionalog predstavnika Hrvatske u N-ECCO ( Nursing – European Crohn and Colitis Organisation ) u kojoj funkciji sam i sada. Djelujem kao edukacijski kordinator za medicinske sestre hrvatske koje rade na Odjelima koji se bave upalnim bolestima crijeva te sudjelujem u svim aktivnostima europske škole za sestre u IBD ( upalne bolesti crijeva ). Na Internoj klinici aktivno sudjelujem na svim predavanjima trajne edukacije za medicinske sestre, a isto tako i unutar KBC-a Zagreb.

Član sam Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskog liječničkog zbora. Tijekom posljednjih 20 godina, sudjelovala sam u brojnim edukacijskim aktivnostima uključujući radionice, stručne sastanke, konferencije, kongrese i tečajeve.

2018. godine upisujem Sveučilišni diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Zagrebu.

8. Dodatak

IBDQ UPITNIK ZA PROCJENU KVALITETE ŽIVOTA

Šifra pacijenta: \_\_\_\_\_

Datum ispunjavanja: \_\_\_\_\_

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 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

4. 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

5. Koliko energije ste imali u posljednja 2 tjedna?

Nisam imao energije	1
Vrlo malo	2
Malo	3
Nešto	4
Umjereno	5
Dosta	6
Puno	7

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. 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

12. 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

13. 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

14. 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

15. 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

16. 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

17. 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

18. 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

19. 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

20. 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

21. 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

22. 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

23. 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

24. 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

25. 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

26. 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

27. Kolko 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

28. 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

29. 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

30. 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

31. 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

32. Koliko često ste se u posljednja 2 tjedna osjećali pljačljivo 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