

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Padjen**

**Analiza uzroka smrti u bolesnika sa  
sistemskim eritemskim lupusom  
praćenih u tercijarnom bolničkom  
centru tijekom desetogodišnjega  
razdoblja od 2002. - 2011.**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Padjen**

**Analiza uzroka smrti u bolesnika sa  
sistemskim eritemskim lupusom  
praćenih u tercijarnom bolničkom  
centru tijekom desetogodišnjega  
razdoblja od 2002. - 2011.**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2016.**

Disertacija je izrađena u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Disertacija je izrađena u sklopu znanstveno-istraživačkog projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa br. 108-1081874-2419 pod nazivom „Epidemiološka obilježja sistemskog eritemskog lupusa u Hrvatskoj“. Voditeljica projekta je prof. dr. sc. Nada Čikeš.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Branimir Anić

Zahvaljujem svojem mentoru profesoru Branimiru Aniću na velikoj pomoći u razradi ideje te provođenju istraživanja, kao i na prikupljanju i obradi medicinske dokumentacije bez čega ovo istraživanje ne bi bilo moguće.

Zahvaljujem profesoricu Nadi Čikeš na podršci u provedbi istraživanja.

Zahvaljujem dr. sc. Mislavu Cerovcu na velikom doprinosu u obradi medicinske dokumentacije i korisnim savjetima u postavljanju istraživanja. Puno hvala svim članovima Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju.

Hvala dr. sc. Ranku Stevanoviću i dr. sc. Marijanu Ercegu na pristupu podacima iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, kao i docentici Zrinki Biloglav na korisnim savjetima.

Supruzi i roditeljima zahvaljujem što su uvijek uz mene.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. PROCJENA ISHODA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM .....	1
1.2. UJEDNAČEN OPIS KLINIČKE SLIKE BOLESTI U BOLESNIKA SA SLE-om OMOGUĆUJE ISTRAŽIVANJE ISHODA .....	2
1.3. KRITERIJI ZA KLASIFIKACIJU SLE-a – TEMELJ OPISA KLINIČKE SLIKE BOLESTI .....	3
1.4. IREVERZIBILNO OŠTEĆENJE PROUZROKOVANO BOLEŠĆU I NJEZINIM LIJEČENJEM.....	5
1.5. UZROCI SMRTI U BOLESNIKA SA SLE-om .....	7
1.5.1. AKTIVNA BOLEST.....	8
1.5.2. INFEKCIJE .....	10
1.5.3. KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	12
1.5.4. MALIGNI TUMORI .....	15
1.5.5. PROBLEM EVIDENTIRANJA UZROKA SMRTI .....	18
1.6. PREŽIVLJENJE BOLESNIKA SA SLE-om - NAJVAŽNIJA MJERA ISHODA BOLESTI.....	19
1.7. DOSADAŠNJA SAZNANJA O EPIDEMIOLOGIJI SLE-a U HRVATSKOJ .....	20
1.8. SVRHA RADA .....	21
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	22
<b>3. CILJEVI RADA</b> .....	23
3.1. OPĆI CILJ.....	23
3.2. SPECIFIČNI CILJEVI.....	23
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	25
4.1. IZVORI PODATAKA.....	25
4.2. ISPITANICI: OBLIKOVANJE SKUPINA ANALIZIRANIH BOLESNIKA .....	26
4.2.1. KRITERIJI ZA UKLJUČENJE BOLESNIKA U ISTRAŽIVANJE .....	27
4.2.2. KRITERIJI ZA ISKLJUČENJE BOLESNIKA IZ ISTRAŽIVANJA .....	27
4.2.3. KRITERIJI ZA OBLIKOVANJE SKUPINA.....	27
4.3. ANALIZA OBILJEŽJA UMRLIH BOLESNIKA .....	29
4.3.1. DEMOGRAFSKI I KLINIČKO-ADMINISTRATIVNI PODACI .....	29
4.3.2. KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ACR-a .....	29
4.3.3. INDEKS OŠTEĆENJA SLICC/ACR-a.....	30

4.3.4. UZROCI SMRTI .....	30
4.3.5. DODATNA OBILJEŽJA .....	31
4.4. USPOREDBA OBILJEŽJA ŽIVIH I UMRLIH BOLESNIKA .....	32
4.5. ANALIZA PREŽIVLJENJA I PROCJENA PREDIKTORA SMRTI .....	33
4.6. STATISTIČKA ANALIZA .....	33
4.7. ETIČKI ASPEKTI ISTRAŽIVANJA .....	34
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>35</b>
5.1. OBLIKOVANJE SKUPINA ANALIZIRANIH BOLESNIKA .....	35
5.2. ANALIZA OBILJEŽJA UMRLIH BOLESNIKA .....	38
5.2.1. DEMOGRAFSKI I KLINIČKO-ADMINISTRATIVNI PODACI .....	38
5.2.2. KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ACR-a .....	42
5.2.3. INDEKS OŠTEĆENJA SLICC/ACR-a.....	47
5.2.4. UZROCI SMRTI .....	55
5.2.5. DODATNA OBILJEŽJA .....	62
5.3. USPOREDBA OBILJEŽJA ŽIVIH I UMRLIH BOLESNIKA .....	65
5.4. ANALIZA PREŽIVLJENJA I PROCJENA PREDIKTORA SMRTI .....	68
<b>6. RASPRAVA .....</b>	<b>76</b>
6.1. UZROCI SMRTI – SLIČNOSTI I RAZLIKE U KONTEKSTU RAZLIKA U KLINIČKOJ SLICI BOLESTI I METODOLOŠKIH RAZLIKA U LITERATURI .....	76
6.2. PREŽIVLJENJE BOLESNIKA SA SLE-om U NAŠOJ SKUPINI BOLESNIKA I U SVIJETU .....	84
6.3. OŠTEĆENJE U NAŠOJ SKUPINI BOLESNIKA I USPOREDBA S PODACIMA IZ LITERATURE.....	88
6.4. JAKOSTI I OGRANIČENJA PROVEDENOG ISTRAŽIVANJA .....	92
6.5. PERSPEKTIVA DALJNJEG ISTRAŽIVANJA MJERA ISHODA SLE-a U NAŠEM CENTRU I U SVIJETU – OD MONOCENTRIČNOG ISTRAŽIVANJA DO KONCEPTA „BIG DATA“ .....	96
6.5.1. PERSPEKTIVA DALJNJIH ISTRAŽIVANJA ISHODA SLE-a U NAŠEM CENTRU.....	96
6.5.2. PERSPEKTIVA ISTRAŽIVANJA ISHODA SLE-a U SVIJETU .....	97
<b>7. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>99</b>
<b>8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU .....</b>	<b>101</b>
<b>9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLLESKOM JEZIKU .....</b>	<b>102</b>
<b>10. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>103</b>
<b>11. KRATKA BIOGRAFIJA .....</b>	<b>116</b>

## POPIS OZNAKA I KRATICA

aCL – antikardiolipinska

ACR – Američko društvo za reumatologiju, engl. *American College of Rheumatology*

APS – antifosfolipidni sindrom, engl. *antiphospholipid syndrome*

BILAG – engl. *British Isles Lupus Assessment Group*

CI – interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*

CLASI – engl. *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*

CLU – engl. *Carolina Lupus Study*

CTD – bolest vezivnog tkiva, engl. *connective tissue disease*

CTD-APAH – plućna arterijska hipertenzija povezana s bolešću vezivnog tkiva, engl. *connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension*

df – broj stupnjeva slobode, engl. *degrees of freedom*

dg. – dijagnoza

dsDNA – DNK s dvostrukom uzvojnicom, engl. *double-stranded DNA*

ECLAM – engl. *European Consensus Lupus Activity Measurements*

EULAR – Europska liga protiv reumatizma, engl. *European league against rheumatism*

GF – glomerularna filtracija

HR – omjer rizika, engl. *hazard ratio*

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IgM – imunoglobulin M

IgG – imunoglobulin G

IQR – interkvartilni raspon, engl. *interquartile range*

KMP – kardiomiopatija

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LAC – lupusni antikoagulans, engl. *lupus anticoagulant*

LUMINA – engl. *Lupus Erythematosus in a Multiethnic US Cohort* ili *Lupus in Minorities, Nature vs. Nurture*

M – broj muškaraca

Maks. – maksimum

MeSH – engl. *Medical subject headings*

Min. – minimum

N – broj bolesnika

ND – nije dostupno

NP – neuropsihijatrijski poremećaj; nije primjenljivo

NT – nije testirano

PAH – plućna arterijska hipertenzija

RH – Republika Hrvatska

RISE – engl. *Rheumatology Informatics System for Effectiveness*

SD – standardna devijacija

SLAM – engl. *Systemic Lupus Activity Measurement*

SLAM-R – engl. *Systemic Lupus Activity Measurement, Revised*

SLE – sistemski eritemski lupus

SLEDAI – engl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLICC – engl. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

Sm – Smith

SP – sindrom preklapanja

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

U1RNP – U1-ribonukleoprotein

YPLL60 – broj godina potencijalnog gubitka života ispod 60 godina starosti, engl. *years of potential life loss before 60 years of age*

Ž – broj žena

# 1. UVOD

## 1.1. PROCJENA ISHODA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Sistemski eritemski lupus (SLE) primjer je kronične autoimune bolesti koja zahvaća različite organe i organske sustave (1). Praćenje ishoda je jedna od temeljnih zadaća epidemiološkog istraživanja i praćenja bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom.

Procjena ishoda (engl. *outcome assessment*) prema pojmovniku MeSH (engl. *Medical subject headings*) Nacionalne medicinske knjižnice SAD-a definirana je kao „istraživanje usmjereno prema procjeni kvalitete učinkovitosti zdravstvene skrbi mjerene korištenjem specificiranog konačnog rezultata ili ishoda“ (2). Prema istoj definiciji ishodi uključuju parametre kao što su unaprijeđeno zdravlje, snižena smrtnost ili morbiditet te poboljšanje abnormalnih stanja.

Smrt je najvažniji i najteži ishod svih bolesti, pa tako i SLE-a, a stopa preživljenja (u daljnjem tekstu: preživljenje) mjera je ishoda kojom se opisuje udio preživjelih bolesnika tijekom određenog razdoblja (3). Unatoč porastu preživljenja zabilježenog u kohortama bolesnika sa SLE-om unatrag nekoliko desetljeća, bolesnici sa SLE-om još uvijek su opterećeni povišenim rizikom pobolijevanja i umiranja u odnosu na opću populaciju (4, 5). U multicentričnom istraživanju u kojemu su sudjelovala 23 centra iz Sjeverne Amerike, Europe i Južne Koreje rizik umiranja bolesnika s dijagnozom SLE-a (izražen standardiziranim omjerom smrtnosti) 2,4 je puta viši u odnosu na opću populaciju (uz 95%-tni interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*, skraćeno CI, 2,3-2,5) (5).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) u podatke o smrtnosti ubraja broj smrti po mjestu, vremenu i uzroku smrti, a osnovni uzrok smrti definira kao „bolest ili ozljedu koja je započela slijed događaja obolijevanja koji izravno vode prema smrti, ili pak okolnosti nesreće ili nasilja koje su prouzročile fatalnu ozljedu“ (6). SLE kao upalna, kronična i multiorganska bolest može sam po sebi biti uzrokom smrti ili pak može pridonijeti razvoju komorbiditeta koji tada postaju osnovnim uzrokom smrti.



## 1.2. UJEDNAČEN OPIS KLINIČKE SLIKE BOLESTI U BOLESNIKA SA SLE-om OMOGUĆUJE ISTRAŽIVANJE ISHODA

U bolesnika sa SLE-om isprepleću se manifestacije svojstvene samoj bolesti i komorbiditetima. Klinička slika bolesti, odnosno skup svih kliničkih očitovanja, može se opisati na više razina i stupnjeva složenosti. Očitovanja bolesti su sve do druge polovice 20. stoljeća u pojedinih bolesnika i skupina bolesnika prikazivana deskriptivno jer nisu postojale validirane metode za opis kliničke slike bolesti. Budući da se klinička očitovanja, laboratorijski nalazi i razvoj komorbiditeta značajno razlikuju između bolesnika sa SLE-om, unatrag nekoliko desetljeća razvijeno je više različitih metoda kojima se opisuje klinička slika bolesti. Najvažnije skupine metoda su:

- 1) klasifikacijski kriteriji – kojima se opisuju najvažniji simptomi, znakovi i rezultati dijagnostičkih pretraga karakteristični za SLE (7-9);
- 2) indeksi aktivnosti bolesti – kojima se u određenoj vremenskoj točki (ili preciznije rečeno: kraćem razdoblju trajanja do mjesec dana) u bolesnika sa SLE-om kvantificira i procjenjuje razina upalne aktivnosti bolesti (10);
- 3) indeks oštećenja – kojim se procjenjuje ireverzibilan učinak upalne bolesti i/ili imunosupresivnog liječenja na oštećenje pojedinih organa i organskih sustava (11).

Metode su razvijene da bi se omogućilo jednoobrazno praćenje bolesnika te usporedba različitih bolesnika unutar iste ustanove, kao i pojedinačnih bolesnika i skupina bolesnika između različitih ustanova. Takav pristup omogućuje i provođenje istraživanja u koja su uključeni bolesnici sa SLE-om, a između ostaloga i istraživanja ishoda bolesti. Utvrđivanje ishoda bolesti i čimbenika koji na njih utječu omogućuje promjene u pristupu praćenja i liječenja bolesnika sa SLE-om koje su temeljene na dokazima. Ovaj se pristup posljednjih godina nastoji implementirati u sklopu koncepta „treat to target“ (12).

Najviše saznanja o ishodima, preživljenju i uzrocima smrti u bolesnika sa SLE-om dobiveno je iz registara bolesnika – monocentričnih (iz jedne institucije), multicentričnih ili pak populacijskih. Prednosti registara su: 1. mogućnost dugotrajnog prikupljanja podataka temeljenih na praćenju velikog broja bolesnika; 2. odražavanje situacije iz svakodnevne prakse (za razliku od kontroliranih studija); 3. mogućnost analize istraživačkih pitanja koja bi

potencijalno bila neetička u kontroliranim studijama; te 4. primjenljivost rezultata na širokoj populaciji bolesnika sa SLE-om (13).

### 1.3. KRITERIJI ZA KLASIFIKACIJU SLE-a – TEMELJ OPISA KLINIČKE SLIKE BOLESTI

Predložene klasifikacijske kriterije Tana i suradnika iz 1982. godine (7) te Hochbergovu reviziju tih kriterija iz 1997. godine (8) (Prilog 1) prihvatilo je Američko društvo za reumatologiju (ACR, engl. *American College of Rheumatology*). Kriteriji služe za opis kliničke slike bolesti u bolesnika s već postavljenom dijagnozom SLE-a. Riječ je o 11 očitovanja bolesti (od kojih neka imaju podskupine ili podkriterije) koja uključuju simptome, znakove i nalaze dijagnostičke obrade karakteristične za SLE. Ovi klasifikacijski kriteriji nipošto ne uključuju sva moguća očitovanja bolesti, nego se radi o najčešćima i/ili specifičnima za bolest. Za klasifikaciju bolesnika potrebno je ispunjenje četiriju od ukupno 11 kriterija, s time da za kriterije vrijedi pravilo kumulativne ispunjenosti – jednom ispunjen kriterij po definiciji kriterija ispunjen je trajno.

Važno je naglasiti da su kriteriji razvijeni na skupini bolesnika kojima je već ranije postavljena dijagnoza SLE-a te da je njihova primarna namjena opis (klasifikacija) kliničkih značajki u bolesnika sa svrhom uključivanja bolesnika u istraživanja (7). Drugim riječima, njihova je zadaća da bolesnici uključeni u istraživanja zaista imaju istu (ili barem sličnu) bolest (14). Unatoč tome klasifikacijski kriteriji često se koriste kao pomoćna mjera u postavljanju dijagnoze budući da do danas nisu razvijeni kriteriji za postavljanje dijagnoze SLE-a. Takav pristup, međutim, nije ispravan jer striktno pridržavanje navedenih kriterija u dijagnostičke svrhe može odgoditi dijagnozu. Osim toga, klasifikacijski kriteriji ne uzimaju u obzir široki diferencijalno dijagnostički spektar bolesti i stanja koje je potrebno isključiti prije postavljanja dijagnoze SLE-a. Između ostaloga, ostaje otvoreno pitanje stvarnog postojanja SLE-a u bolesnika s ispunjena četiri klinička kriterija, a bez ijednog pozitivnog protutijela karakterističnog za bolest (14). Isto tako, oslanjajući se isključivo na klasifikacijske kriterije kao metodu za postavljanje dijagnoze, moguće je postaviti dijagnozu u bolesnika koji u stvari imaju neku drugu sustavnu autoimunu bolest – izoliranu ili u kontekstu preklapanja sa SLE-om (15).

Recentno objavljeni klasifikacijski kriteriji SLICC-a (engl. *Systemic Lupus International Collaboration Clinics*) kompleksniji su od kriterija ACR-a te u odnosu na njih imaju nešto više osjetljivost (97% naspram 83%) i nižu specifičnost (84% naspram 96%) (9). Iako načelno mogu pridonijeti ranijoj dijagnozi (zbog više osjetljivosti), po definiciji nisu namijenjeni postavljanju dijagnoze. Ostaje otvoreno i pitanje njihove šire primjene budući da su razvijeni u tercijarnim centrima. U našem su istraživanju bolesnici klasificirani pomoću kriterija ACR-a zbog njihove opće prihvaćenosti, kao i zbog činjenice da tijekom razdoblja praćenja bolesnika nisu bili objavljeni kriteriji SLICC-a. Prvi prikaz značajki bolesti u bolesnika sa SLE-om u Hrvatskoj također se temelji na bolesnicima iz naše ustanove i na prethodno navedenim klasifikacijskim kriterijima ACR-a (16, 17).

Unatoč dugotrajnoj primjeni klasifikacijskih kriterija ACR-a još uvijek nije u potpunosti odgovoreno na pitanje je li i u kojoj je mjeri ukupan broj kriterija pokazatelj težine bolesti. U istraživanju prediktora oštećenja radne grupe SLICC-a broj kriterija ACR-a u trenutku uključivanja bolesnika u univarijatnoj analizi identificiran je kao prediktor novonastalog oštećenja (relativni rizik 1,19, 95%-tni CI 1,06-1,34). Ipak, njegova uloga nije potvrđena u multivarijatnoj analizi, niti je potvrđena njegova uloga kao prediktora razvoja dodatnog oštećenja u bolesnika u kojih je oštećenje od ranije prisutno (18).

S druge strane, postavlja se pitanje kliničke relevantnosti broja klasifikacijskih kriterija kao pokazatelja težine bolesti. Naime, četiri od jedanaest kriterija opisuju kožno-sluzničke manifestacije bolesti, a zahvaćanje bubrega i središnjeg živčanog sustava zastupljeno je s po jednim kriterijem (7). Problem asimetrije između zastupljenosti pojedinih kriterija pokušao je riješiti pripisivanjem težinskih faktora svakom pojedinom kriteriju u „težinskim“ (engl. *weighted*) kriterijima Clougha i suradnika te njihovoj revidiranoj verziji Costenbader i suradnika (19, 20). Tako je oralnim ulceracijama pripisan faktor 0,1, a lupusnom nefritisu tipa III ili IV faktor 2,0. Pri tome je za klasifikaciju bolesnika po navedenim „težinskim“ kriterijima potreban ukupan zbroj faktora veći ili jednak 2,0. Iako je primarna namjena modifikacije kriterija ACR-a bila preciznija klasifikacija bolesnika za uključivanje u istraživanja (dakle, poboljšanje metričkih osobina izvornih kriterija ACR-a), zbroj faktora po definiciji navedenih kriterija utvrđen je i kao prediktor oštećenja u multivarijatnoj analizi u bolesnika iz američke multietničke kohorte LUMINA (engl. *Lupus Erythematosus in a Multiethnic US Cohort*) (21). Ipak, entuzijazam prema primjeni navedenih „težinskih“ kriterija splasnulo je

nakon nalaza njihove relativno niske specifičnosti u odnosu na izvorne kriterije ACR-a (60,4% naspram 71,9%), što povećava vjerojatnost klasifikacije bolesnika koji zapravo nemaju SLE (22).

Unatoč klinički dvojbenu relevantnosti ukupnog broja kriterija ACR-a kao pokazatelja težine bolesti, u dosadašnjim je istraživanjima prepoznato da prisutnost nekih kriterija upućuje na težu bolest. Doria i suradnici su u svom istraživanju utvrdili lošije preživljenje u bolesnika s kriterijima karakterističnima za tešku bolest (sa zahvaćanjem središnjeg živčanog sustava i bubrega, hemolitičkom anemijom te značajkama koje nisu uključene u kriterije: zahvaćanjem parenhima pluća, srca i aplastičnom anemijom) naspram kriterija karakterističnih za blagu bolest (zahvaćanje kože, sluznica i zglobova) (23). Klasifikacijski kriteriji ACR-a također su poslužili za formiranje klastera bolesnika čije se preživljenje međusobno razlikuje (24).

#### 1.4. IREVERZIBILNO OŠTEĆENJE PROUZROKOVANO BOLEŠĆU I NJEZINIM LIJEČENJEM

Oštećenje prouzrokovano osnovnom bolešću i njezinim liječenjem važan je pojam u opisu kliničke slike i tijeka SLE-a. Oštećenje je kao koncept definirano ireverzibilnim oštećenjem organa i organskih sustava, a izražava se i mjeri indeksom oštećenja SLICC/ACR-a (11) (Prilog 2). Riječ je o globalnom indeksu oštećenja koji se praktički jedini primjenjuje u prikazu globalnog oštećenja u bolesnika sa SLE-om te se zbog toga gotovo izjednačava s pojmom oštećenja. Indeks sadrži 41 pojam (podsastavnicu) grupiran u 12 skupina (sastavnica) koje uglavnom odgovaraju organskim sustavima. Može poprimiti vrijednost od 0 do 47, ali je rijetko viši od 12 (25). Sastavnica ili podsastavnica indeksa se po definiciji smatra ispunjenom u slučaju ako je bolest/stanje koje ona označuje nastupilo nakon dijagnoze SLE-a i trajalo neprekidno barem šest mjeseci. Posljednji kriterij trajanja ne treba biti zadovoljen u slučaju infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta, gubitka tkiva uslijed periferne vaskularne insuficijencije i pojedinih podsastavnica gastrointestinalnog oštećenja za koje je njihovom samom pojavom nastupilo ireverzibilno oštećenje (11). Unatoč prihvaćenoj definiciji ireverzibilnosti akumuliranog oštećenja, potrebno je napomenuti da u nekim slučajevima i nakon više od šest mjeseci ipak dolazi do poboljšanja pojedinih sastavnica indeksa oštećenja do razine u kojoj sastavnica inicijalno ne bi bila klasificirana kao oštećenje. To, međutim, ne

mijenja ispunjenost jednom utvrđenog oštećenja (26). Primjeri za to su djelomična regresija proteinurije i poboljšanje bubrežne funkcije nakon duljeg vremena, kao i ponovna pojava menstrualnog krvarenja nakon duljeg razdoblja amenoreje (26).

Kao prediktori razvoja oštećenja u bolesnika sa SLE-om identificirani su muški spol, dob pri postavljanju dijagnoze SLE-a, dulje trajanje bolesti i viša dob bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki promatranja, ne-bjelačka etnička pripadnost (pitanje socioekonomskih razlika), aktivnost bolesti, hipertenzija te primjena nekih lijekova – u prvom redu glukokortikoida, ciklofosfamida i azatioprina (18, 27). Potrebno je istaknuti da je primjena tih lijekova češća u bolesti s visokim stupnjem aktivnosti te da je zbog toga teško razlučiti utjecaj aktivnosti bolesti od utjecaja njezinog liječenja na razvoj oštećenja (engl. *confounding by indication*) (27, 28). Posebno je važna činjenica da je postojeće oštećenje utvrđeno kao čimbenik rizika za nastanak budućeg oštećenja, što upućuje na mogućnost progresije već postojećeg oštećenja unatoč dobroj kontroli aktivnosti bolesti (29). Oštećenje je identificirano kao nezavisni prediktor smrtnosti u bolesnika sa SLE-om (26, 30, 31). U nedavnoj meta-analizi opservacijskih studija provedenih od 1950-ih do 2000-ih godina neuropsihijatrijsko i bubrežno oštećenje identificirani su kao sastavnice oštećenja koje najviše pridonose smrtnosti (32).

Indeks oštećenja SLICC/ACR-a uobičajeno se koristi u kliničkoj praksi te je u smjernicama Europske lige protiv reumatizma (EULAR) za praćenje bolesnika sa SLE-om u rutinskom radu preporučeno određivanje indeksa oštećenja barem jednom godišnje (33). Procjenu oštećenja pomoću indeksa SLICC/ACR-a moguće je provesti i retrospektivno, na temelju analize medicinske dokumentacije (34). Prednost indeksa oštećenja SLICC/ACR-a, za razliku od brojnih indeksa aktivnosti (vidi 1.5.1.), jest da procjena kliničkih događaja manje ovisi o uskom razdoblju unutar kojega se medicinski podaci uzimaju u obzir, a koje je u slučaju indeksa aktivnosti do mjesec dana (25). Budući da se svaka od sastavnica indeksa oštećenja, slično kao i u slučaju klasifikacijskih kriterija, smatra trajno ispunjenom, za određivanje oštećenja u trenutku smrti nije presudno raspolagati medicinskom dokumentacijom o trenutku smrti bolesnika i razdoblju neposredno prije bolesnikove smrti. Iako neraspolaganje medicinskom dokumentacijom u navedenom razdoblju može pridonijeti lažno nižoj kumulativnoj vrijednosti indeksa oštećenja u trenutku smrti (prvenstveno u slučaju kada je smrt nastupila uslijed infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta koji se

smatraju novonastalim oštećenjem samim svojim nastupom), vrijednost indeksa izračunata na temelju ranije dostupne dokumentacije može u velikoj mjeri odgovarati stvarnoj konačnoj vrijednosti indeksa oštećenja.

#### 1.5. UZROCI SMRTI U BOLESNIKA SA SLE-om

Bolesnici sa SLE-om umiru od istih bolesti kao i pripadnici opće populacije koji nemaju dijagnozu SLE-a. Razlika između bolesnika sa SLE-om i osoba bez SLE-a je u tome što SLE može uzokovati smrt sam po sebi – uslijed aktivnosti osnovne bolesti (35, 36), a isto tako do smrti može dovesti i posredno – pospješujući razvoj komorbiditeta i povećavajući smrtnost od komorbiditeta (37, 38). Smatra li se da SLE u bitnome pridonosi svim komorbiditetima, može se reći da je SLE osnovni uzrok smrti u svih bolesnika sa SLE-om. S druge strane, promatra li se svaki komorbiditet kao potpuno neovisni entitet, svaki komorbiditet (odnosno radi jednostavnosti klasifikacije – skupina komorbiditeta: kardiovaskularne, infektivne, maligne bolesti itd.) osnovni je uzrok smrti sam za sebe. Potpuno točna klasifikacija osnovnog uzroka smrti, tj. odgovor na pitanje je li osnovni uzrok smrti u pojedinog bolesnika osnovna bolest ili komorbiditet istodobno, nije u potpunosti moguća. U literaturi nije općenito prihvaćen način kako definirati, a pogotovo kako kvantificirati, udio doprinosa SLE-a svakom pojedinom komorbiditetu.

Najvažnije skupine komorbiditeta, a ujedno i uzroka smrti uz osnovnu bolest, u bolesnika sa SLE-om su infekcije, kardiovaskularne bolesti i maligni tumori. Stoga se uobičajeno uzroci smrti dijele na aktivni SLE i prethodno navedene komorbiditete.

Od početaka istraživanja uzroka smrti u bolesnika sa SLE-om postoji predodžba da su aktivna bolest i infekcije najvažniji uzrok rane smrti, dok su kardiovaskularne bolesti najvažniji uzroci kasne smrti, uz sve važniju ulogu malignih tumora kao uzroka i rane i kasne smrti (23, 39-41). Unatoč tome, u literaturi postoje velike razlike između udjela pojedinih uzroka smrti, kako zbog stvarnih razlika između bolesnika sa SLE-om, tako i zbog velikih metodoloških razlika između studija (42).

### 1.5.1. AKTIVNA BOLEST

Aktivnost SLE-a podrazumijeva upalnu aktivnost bolesti koja se u rutinskom praćenju bolesnika procjenjuje na temelju kliničke slike i vrijednosti odgovarajućih laboratorijskih parametara. Upalna aktivnost tijekom bolesti poprima tri različita obrasca u bolesnika sa SLE-om: relapsno-remitentni oblik, trajno aktivnu bolest i dugotrajnu remisiju (43). Aktivnost nije samo aktualni problem u tijeku bolesti pojedinog bolesnika sa SLE-om (te samim time i značajka bolesnikove kliničke slike), nego je prepoznata kao nezavisni prediktor oštećenja i smrtnosti (44). Postotak aktivnog lupusa kao uzroka smrti među svim uzrocima smrti uvelike se razlikuje u objavljenim studijama. Tako je npr. u finskoj studiji uzroka smrti bolesnika sa SLE-om u razdoblju od 2000. do 2008. godine aktivni SLE utvrđen kao uzrok smrti u 4/30 (13,3%) bolesnika (45), dok je u tajlandskoj studiji provedenoj u razdoblju od 1986. do 2000. godine utvrđen kao uzrok smrti u 18/52 bolesnika (34,6%) (36).

U svrhu kvantifikacije aktivnosti u pojedinog bolesnika i usporedbe između bolesnika i skupina bolesnika razvijeno je više različitih indeksa aktivnosti koji se rabe u prvom redu u istraživačke svrhe, iako je u smjernicama EULAR-a iz 2010. godine preporučeno da bi prilikom svakog posjeta reumatologu trebalo procijeniti aktivnost SLE-a nekim od validiranih indeksa (33).

Indeksi aktivnosti uobičajeno su podijeljeni na globalne i organ-specifične. Najčešće korišteni globalni indeksi su SLEDAI (engl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), ECLAM (engl. *European Consensus Lupus Activity Measurements*), SLAM-R (engl. *Systemic Lupus Activity Measurement, Revised*) te BILAG (engl. *British Isles Lupus Assessment Group*), koji je ujedno i najkompleksniji indeks aktivnosti (46). Primjeri organ-specifičnih indeksa su pojedine organ-specifične kategorije indeksa BILAG i indeks za procjenu aktivnosti kožnog lupusa CLASI (engl. *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*) (46).

Ostaje, međutim, otvoreno pitanje primjene indeksa aktivnosti u rutinskom kliničkom radu. Naime, ovisno o indeksu aktivnosti, ispunjavanje formulara indeksa zahtijeva do 20 dodatnih minuta po bolesniku, a dodatno administrativno provođenje prikupljenih podataka zahtijeva do 50 minuta po bolesniku (47).

Unatoč činjenici da su indeksi aktivnosti u prvom redu namijenjeni za prospektivnu primjenu i/ili primjenu u opservacijskim kohortnim istraživanjima, ECLAM i SLEDAI su validirani i za

retrospektivnu primjenu. Uvjet za njihovu primjenu u retrospektivnim istraživanjima jest da su u medicinskoj dokumentaciji koja proistječe iz rutinskog rada dosljedno i uniformno bilježeni svi podaci relevantni za izračun vrijednosti indeksa (48, 49).

Većina validiranih indeksa za procjenu aktivnosti u određenoj vremenskoj točki uzima u obzir klinička očitovanja i laboratorijske nalaze koji su zabilježeni unatrag najviše mjesec dana od točke promatranja (25). Zbog toga u istraživanjima smrtnosti i uzroka smrti nije moguće odrediti indeks aktivnosti bolesti za sve bolesnike kojima je zadnja medicinska dokumentacija dostupna u trenutku ranijem od mjesec dana prije smrti. To nije problem jedino ako se istraživanje ograniči isključivo na bolesnike koji su umrli u bolnici koja je ujedno i zainteresirana istraživačka institucija. No, ako istraživanje obuhvaća sve bolesnike koji su praćeni u jednom ili više centara bez obzira na mjesto smrti, tada definiranje aktivne bolesti kao uzroka smrti na temelju izračuna indeksa postaje ograničeno ili u praksi neprovedivo.

Zbog toga se u kategorizaciji aktivnog SLE-a kao uzroka smrti pribjegava mjerama kao što su konsenzus stručnjaka, kojima se na temelju kliničkih dokaza ili dokaza dobivenih obdukcijom nastoji procijeniti je li bolesnik umro od aktivne bolesti (50). Takav je pristup primijenjen u studiji uzroka smrti bolesnika uključenih u projekt Euro-Lupus (51) u kojoj je aktivna bolest utvrđena kao uzrok smrti 26,5% bolesnika (podatak dobiven direktnom komunikacijom s prof. dr. R. Cerverom, voditeljem Projekta). Slično tome, u multicentričnoj europskoj studiji Nossenta i suradnika uzrok smrti kao posljedicu aktivne bolesti su na temelju dostupne medicinske dokumentacije definirali koordinatori pojedinih centara – u potonjoj studiji je 45,1% bolesnika umrlo od aktivne bolesti (35). Sličan pristup određivanja primijenjen je u studiji Dorije i suradnika u kojoj je aktivna bolest utvrđena kao uzrok smrti 35,3% bolesnika (23) te u korejskoj studiji Kanga i suradnika u 30% bolesnika (52).

U literaturi se stanja koja uzrokuju smrt u sklopu aktivnosti SLE-a predstavljaju ili na način da se prikažu organski sustavi zahvaćeni aktivnom bolešću (studija Euro-Lupus) (51), ili da se sva stanja prikažu pojedinačno, što onda odgovara načinu predstavljanja kakav je moguće vidjeti u prikazima serija bolesnika. U slučaju aktivne bolesti kao uzroka smrti najčešće su zahvaćeni sljedeći organi/organski sustavi (izdvojeno ili u kombinacijama): bubreg, središnji



živčani sustav, kardiovaskularni sustav, pluća i hematopoetski sustav (u slučaju teške anemije i/ili trombocitopenije) (51).

### 1.5.2. INFEKCIJE

Najčešća su sijela infekcija u bolesnika sa SLE-om dišni i mokraćni sustav te koža i sluznice (53, 54). Sepsa je najvažniji infektivni uzrok smrti, osobito bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja (55, 56). Bakterije su najčešći uzročnici infekcija u bolesnika sa SLE-om – uzrokuju više od 80% slučajeva (57), a slijede ih virusi i gljive (54). Prema dosadašnjim istraživanjima spektar uzročnika bakterijskih infekcija u bolesnika sa SLE-om u bitnome se ne razlikuje od uzročnika zabilježenih u općoj populaciji. Najčešći Gram-pozitivni uzročnici su *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. aureus*. Od Gram-negativnih uzročnika najčešće je zabilježena *E. coli*, a spominje se i *Salmonella* koja se u bolesnika sa SLE-om vrlo često očituje slikom sepse (53, 57). Čini se da je rizik za infekciju *M. tuberculosis* viši u odnosu na opću populaciju, a u bolesnika sa SLE-om opisane su i infekcije atipičnim mikobakterijama (54). Najčešće zabilježena virusna infekcija je herpes zoster, a zabilježene su infekcije i drugim virusima kao što su Epstein-Barrin virus, citomegalovirus, virusi infektivnog hepatitisa i gripe te parvovirus B19 (53, 54, 57). Vrijedi istaknuti infekciju humanim papiloma virusom koji u bolesnika sa SLE-om uzrokuje povišeni rizik cervikalne displazije, ako ne i povišeni rizik karcinoma vrata maternice (58). Iako su invazivne mikoze rijetke, treba ih naglasiti jer u velikom postotku imaju smrtni ishod. U sustavnom pregledu 316 invazivnih mikroza zabilježenih u literaturi tijekom više desetljeća (59), smrtni ishod zabilježen je u njih 161 kratko nakon dijagnoze infekcije.

U kohorti bolesnika uključenih u projekt Euro-Lupus infekcije su činile četvrtinu uzroka smrti (51), a u multicentričnom istraživanju uzroka smrti u Europi više od polovice bolesnika umrlo je zbog infekcije (35). Podložnost bolesnika sa SLE-om infekcijama objašnjava se intrinzičnim defektom vlastitog imunog sustava bolesnika i primjenom imunosupresivnog liječenja (57, 60). U prospektivnoj kontroliranoj studiji španjolskih autora na 110 bolesnika s dijagnozom SLE-a i 220 bolesnika iz kontrolne skupine univarijatnom su analizom utvrđeni sljedeći čimbenici rizika za nastup infekcije: aktivnost bolesti, leukopenija, snižena ukupna hemolitička aktivnost komplementa, povišen titar protutijela anti-dsDNA, lupusni nefritis te

liječenje prednizonom i ciklofosamidom. Ipak, u multivarijantnoj analizi kao nezavisni predskazatelji infekcije utvrđeni su tek snižena ukupna hemolitička aktivnost komplementa i imunosupresivno liječenje (primjena prednizona u dozi  $\geq 20$  mg dnevno tijekom najmanje mjesec dana te primjena ciklofosamida) (53). U retrospektivnoj studiji bolesnika uključenih u zdravstveni program *Medicaid* u SAD-u kao rizični čimbenici za nastup teške infekcije utvrđeni su dob iznad 50 godina, muški spol, crna rasa te imunosupresivno liječenje. Bitno je istaknuti da je u toj studiji hidrosiklorokin identificiran kao čimbenik zaštite od nastupa infekcije (61).

U prethodno navedenoj multicentričnoj studiji Sashe Bernatsky i suradnika u bolesnika sa SLE-om i infekcijom zabilježen je pet puta viši rizik umiranja u odnosu na opću populaciju (izražen standardiziranim omjerom smrtnosti, uz 95%-tni CI 3,7-6,7) (5). Pri tome najveći rizik predstavljaju teške infekcije koje su tipično definirane kao infekcije koje zahtijevaju hospitalizaciju, liječenje intravenskim antibioticima ili smrt (62, 63). U prethodno spomenutom retrospektivnom istraživanju provedenom na korisnicima programa *Medicaid* u SAD-u (u razdoblju od 2000. do 2006. godine) utvrđena je incidencija hospitalizacije zbog teških infekcija od 10,81 slučaja na 100 osoba-godina u bolesnika sa SLE-om i 23,87 slučaja na 100 osoba-godina u bolesnika s lupusnim nefritisom (61). Međutim, takav nalaz malo govori o relativnom riziku razvoja teške infekcije u odnosu na opću populaciju. Osim toga, u program *Medicaid* uključeni su bolesnici slabijih primanja. U retrospektivnoj studiji provedenoj u SAD-u u razdoblju od 1996. do 2011. evaluiran je relativni rizik za hospitalizaciju bolesnika uslijed infekcije – dakle rizik u odnosu na opću populaciju (55). U početnoj točki istraživanja (1996.) zabilježen je relativni rizik za hospitalizaciju zbog pneumonije od 5,7 (95%-tni CI 5,5-6,0), sepse 8,0 (7,7-8,4), kožnih infekcija 6,6 (6,2-7,0), urinarnih infekcija 9,8 (9,1-10,7) i oportunističkih infekcija 8,8 (7,9-8,9). Tijekom razdoblja istraživanja porastao je relativni rizik hospitalizacije zbog svih skupina infekcija u odnosu na opću populaciju. Unatoč porastu vjerojatnosti hospitalizacije, tijekom razdoblja od 2002. do 2010. zabilježen je pad bolničke smrtnosti zbog svih infektivnih uzroka, pri čemu su najčešći infektivni uzročnici smrti bili sepsa, oportunističke infekcije i pneumonija. Vrijedi napomenuti da nisu zabilježene značajne razlike u smrtnosti uslijed pneumonije, sepse, kožnih infekcija i infekcija urinarnog trakta u odnosu na opću populaciju. S druge strane, bolesnici sa SLE-om umirali su 1,52 (omjer izgleda, 95%-tni CI 1,12-2,07) puta više od

oportunističkih infekcija u odnosu na opću populaciju. Diskrepanciju između porasta vjerojatnosti hospitalizacije uslijed teških infekcija te nižeg apsolutnog, a podjednakog relativnog rizika od smrti uslijed teških infekcija moguće je djelomično objasniti podizanjem kvalitete skrbi za bolesnike u vidu pravodobne (dakle, ranije) hospitalizacije i pravodobnog provođenja antibiotskog i potpornog liječenja.

Infekciju nije moguće promatrati potpuno izvan konteksta upalne reumatske bolesti, njezine aktivnosti i oštećenja organa te imunosupresivnog liječenja. Iako se infekcija uobičajeno dijagnosticira na temelju kliničke slike i rezultata odgovarajućih laboratorijskih i/ili slikovnih pretraga, u bolesnika sa SLE-om nije uvijek moguće jednoznačno definirati radi li se o infekciji i/ili aktivaciji osnovne bolesti. Problem otežava činjenica da su bolesnici sa SLE-om podložniji razvoju infekcija, a postoje i određene indicije da infektivni uzročnici mogu dovesti do aktivacije bolesti (57). Iako se u definiciji pojedinih indeksa aktivnosti nastoje razgraničiti argumenti koji govore u prilog aktivnosti same bolesti od infekcijom uzrokovanih kliničkih znakova i laboratorijskih nalaza (10), do sada nije razvijena niti validirana općeprihvaćena metoda koja bi to bila u mogućnosti učiniti. Kao korak prema tome vrijedno je istaknuti nedavno razvijen izračun rizika za razlikovanje relapsa SLE-a i infekcija u bolesnika sa SLE-om i vrućicom u koji su kao prediktorske varijable uključeni trajanje febriliteta, koncentracija C-reaktivnog proteina u serumu i titar protutijela anti-dsDNA (64). Ipak, budući da je riječ o razmjerno malenom broju bolesnika na temelju kojih je izračun razvijen (130 bolesnika u kojih je nastupilo 210 epizoda vrućice), praktična primjenjivost ovog izračuna tek čeka potvrdu.

Infekcije se mogu promatrati i u kontekstu oštećenja organa. Preživljenje bolesnika sa sepsom, kao najčešćeg infektivnog uzročnika smrti, niže je u bolesnika s većim brojem oštećenih organa (56).

### *1.5.3. KARDIOVASKULARNE BOLESTI*

Kardiovaskularne bolesti u bolesnika sa SLE-om nastaju kao posljedica ubrzane ateroskleroze i povišenog rizika za zgrušavanje krvi uz sustavnu upalu (65). Posljedicama ubrzane ateroskleroze smatraju se zatajivanje srca te bolesti arterija: ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna bolest i periferna vaskularna bolest (66). Povišen rizik zgrušavanja krvi uz

sustavnu upalu dovodi do pojave venskog tromboembolizma (duboke venske tromboze i plućne embolije) (67), ali je hiperkoagulabilnost prisutna i u arterijskom sustavu. Kao treća skupina kardiovaskularnih bolesti u bolesnika sa SLE-om izdvaja se plućna hipertenzija. Najčešći uzrok plućne hipertenzije je plućna arterijska (prekapilarna) hipertenzija (PAH), a nešto su rjeđi uzroci intersticijska bolest pluća, već prethodno spomenuti venski tromboembolizam, bolest lijevog srca, primarna bolest srca i plućna venookluzivna bolest (68).

U bolesnika iz kohorte Euro-Lupus kardiovaskularni uzroci smrti zabilježeni su u nešto manje od trećine bolesnika (51), dok je u multicentričnoj studiji Nossenta i suradnika smrt uslijed kardiovaskularne bolesti utvrđena u otprilike polovice bolesnika (35). Čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, pri čemu se prvenstveno misli na one u čijoj je podlozi ateroskleroza, u bolesnika sa SLE-om dijele se na tradicionalne čimbenike i čimbenike specifične za SLE. U tradicionalne čimbenike za koje je dokazano da u bolesnika sa SLE-om predstavljaju rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti ubrajaju se muški spol, viša životna dob, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje i obiteljska anamneza srčane bolesti, dok za dijabetes melitus još uvijek nema dovoljno dokaza u skupina bolesnika sa SLE-om proizašlih iz ciljanih istraživanja (66, 69). U čimbenike specifične za SLE ubrajaju se aktivnost i dulje trajanje bolesti, bubrežna bolest, neuropsihijatrijska bolest, prisutnost antifosfolipidnih protutijela, liječenje glukokortikoidima (naročito višim dozama) i azatioprinom. Liječenje hidroklorokinom je identificirano kao mogući protektivni čimbenik (66, 69, 70). S druge strane, rizični čimbenici za razvoj venskog tromboembolizma djelomično se razlikuju od onih za razvoj ateroskleroze. Tako su u studiji provedenoj na multietničkoj kohorti bolesnika iz SAD-a u dva multivarijatna modela identificirani sljedeći čimbenici rizika, odnosno prediktori razvoja venskog tromboembolizma: viša dob u trenutku dijagnoze, dulje trajanje bolesti u trenutku uključanja u studiju, aktivnost bolesti, prisutnost lupusnog antikoagulansa (LAC-a), pušenje i viša prosječna doza glukokortikoida (71). S treće strane, kao prediktori razvoja plućne arterijske hipertenzije u bolesnika sa SLE-om utvrđena su protutijela karakteristična za antifosfolipidni sindrom, Raynaudov fenomen i prisutnost protutijela anti-U1RNP (68).

Unatoč napretku u skrbi i liječenju bolesnika sa SLE-om, u što je uključena i bolja kontrola prethodno navedenih čimbenika rizika, kardiovaskularne bolesti i dalje predstavljaju važan,

ako ne i najvažniji uzrok smrti. Ta je tvrdnja dobro ilustrirana u švedskoj kohorti više od 4700 bolesnika praćenih u razdoblju od 1964. do 1995. godine tijekom kojeg je zabilježeno sniženje općeg mortaliteta u bolesnika sa SLE-om (engl. *all-cause mortality*), prvenstveno na račun sniženja mortaliteta uslijed infekcija i zatajivanja bubrega, tj. aktivnosti bolesti (72). No, nije zabilježeno sniženje smrtnosti uslijed kardiovaskularnih bolesti, što se djelomično može objasniti produljenjem životnog vijeka i posljedičnom kumulacijom kardiovaskularnih rizika. Drugim riječima, boljim terapijskim pristupom posljednjih desetljeća postignuto je sniženje aktivnosti bolesti, a time i rane smrtnosti, dok su produljenjem preživljenja otvorena vrata kumuliranju kardiovaskularnog oštećenja (72).

U nedavno objavljenom sustavnom pregledu u bolesnika sa SLE-om zabilježen je barem dva do tri puta povišen rizik obolijevanja i umiranja od infarkta miokarda, zatajivanja srca i cerebrovaskularne bolesti, kao i općenito od kardiovaskularnih bolesti u usporedbi s općom populacijom. Rizik je posebno izražen u mlađim dobnim skupinama (66). U multicentričnoj studiji Sashe Bernatsky i suradnika rizik umiranja od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika sa SLE-om je 1,7 puta viši u odnosu na opću populaciju (izraženo standardiziranim omjerom smrtnosti, uz 95%-tni CI 1,5-1,9) (5). Posebno je izdvojen infarkt miokarda s rizikom 1,7 (95%-tni CI 1,4-2,0), dok za moždani udar u navedenoj studiji nije utvrđen viši rizik smrtnosti u odnosu na opću populaciju (standardizirani omjer smrtnosti 1,1, 95%-tni CI 0,7-1,7) (5).

Potrebno je istaknuti manjak podataka u literaturi o riziku umiranja od venskog tromboembolizma, odnosno od plućne embolije, u bolesnika sa SLE-om. U prvoj populacijskoj studiji učestalosti venskog tromboembolizma u bolesnika sa SLE-om, provedenoj u kanadskoj provinciji Britanskoj Kolumbiji, utvrđen je 5,5 puta viši rizik za razvoj venskog tromboembolizma u odnosu na opću populaciju (uz 95%-tni CI 4,35-6,94). Pri tome je najviši relativni rizik prisutan u prvoj godini od dijagnoze SLE-a te iznosi 12,89 (95%-tni CI 8,56-19,41), a protekom vremena od dijagnoze postupno se smanjuje (67). Temeljem navedenoga moguće je pretpostaviti da je plućna embolija češći uzrok rane u odnosu na kasnu smrt, no za takvu tvrdnju u literaturi nema jasnih dokaza.

Slično venskom tromboembolizmu, plućna arterijska hipertenzija javlja se najčešće u ranijem tijeku SLE-a, te prosječno nastupa između tri i devet godina od postavljanja dijagnoze SLE-a (73). U nedavno objavljenom sustavnom pregledu prognostičkih čimbenika plućne

hipertenzije u SLE-u utvrđeno je nisko preživljenje bolesnika sa SLE-om i plućnom arterijskom hipertenzijom: jednogodišnje preživljenje iznosi 88%, trogodišnje 81%, a petogodišnje tek 68% (74). Takav nalaz govori u prilog činjenici da, iako rijetka u bolesnika sa SLE-om (procijenjena prevalencija je 1-14%), plućna hipertenzija predstavlja ozbiljnu komplikaciju bolesti i/ili komorbiditet koji unatoč uvođenju novih lijekova nije adekvatno liječen (73).

Kardiovaskularne komplikacije SLE-a, odnosno kardiovaskularni komorbiditeti, uključeni su u više različitih indeksa aktivnosti SLE-a (10) te u indeks oštećenja SLICC/ACR-a (11) gdje su klasificirani u kategorije prema organskim sustavima. Klinički može biti korisna podjela sastavnica (kardio)vaskularnog oštećenja rabljena u istraživanju norveških autora (75), a koja uključuje sljedeće kategorije: aterotrombotske lezije (infarkt miokarda, anginu pektoris, cerebrovaskularni inzult i intermitentnu klaudikaciju sa sniženim indeksom gležanj-ruka), venski tromboembolizam (duboku vensku trombozu i plućnu emboliju), arterijske ishemijske događaje (infarkt crijeva, avaskularnu nekrozu kosti i akutnu arterijsku ishemiju ekstremiteta) i vaskulitis s posljedičnim gubitkom tkiva. U navedenom istraživanju vaskularnog oštećenja tijekom 12 godina praćenja (raspon 0,1-38,6 godina) 158 bolesnika utvrđeno je vaskularno oštećenje u 25,9% bolesnika, od čega najviše aterotrombotskih lezija (19%). Istraživanje je pokazalo da je vaskulitis zabilježen najranije od postavljanja dijagnoze (prosjeck±SD: 1,6±6,4 godine), a aterotrombotske lezije najkasnije (9,8±12,8 godina, pri čemu je potonja skupina bolesnika bila i najstarija po dobi). Takva vremenska raspodjela indirektno govori u prilog doprinosu aktivne upalne bolesti ranijem kardiovaskularnom oštećenju, dok je za kasnije oštećenje zaslužna ubrzana ateroskleroza. Smrtnost bolesnika u skupini s vaskularnim oštećenjem u navedenoj je studiji bila 3,8 puta viša u odnosu na skupinu bez vaskularnog oštećenja (izražena omjerom izgleda, uz 95%-tni CI 1,74-8,30), a još viša u bolesnika s ponavljanim vaskularnim incidentima (75).

#### *1.5.4. MALIGNI TUMORI*

Maligni tumori važan su komorbiditet i uzrok smrti u bolesnika sa SLE-om, a kao posebna su kategorija uključeni i u indeks oštećenja SLICC/ACR-a (11). U recentno objavljenim dvjema meta-analizama zabilježen je povišen rizik nastupa malignih tumora u bolesnika sa SLE-om.

U meta-analizi temeljenoj na 16 kohortnih studija objavljenih između 1992. i 2013. godine utvrđen je relativni rizik od 1,28 (95%-tni CI 1,17-1,41) (76). U drugoj meta-analizi temeljenoj na 18 kohortnih studija objavljenih u istom razdoblju utvrđen vrlo sličan relativni rizik, 1,44 (95%-tni CI 1,23-1,69) (77). Iako je tek devet analiziranih studija zajedničko jednoj i drugoj meta-analizi, procijenjeni se relativni rizici tek u manjoj mjeri brojčano razlikuju između dvije meta-analize, što ide u prilog prihvatljivoj točnosti njihove procjene rizika nastupa malignoma u bolesnika sa SLE-om u odnosu na opću populaciju. U obje meta-analize najviši je relativni rizik utvrđen za pojavu ne-Hodgkinovog limfoma: 5,40 (95%-tni CI 3,75-7,77) (76); odnosno 5,15 (95%-tni CI 2,18-12,14) (77). Od ostalih tumora u bolesnika sa SLE-om u obje su meta-analize češće zabilježeni Hodgkinov limfom, leukemija te karcinomi štitnjače, pluća, jetre i vagine/vulve. Za tumore drugih analiziranih lokalizacija barem u jednoj od dvije navedene meta-analize nije utvrđen značajno različit rizik naspram opće populacije. To vrijedi i za tri tumora za koje je u po jednoj meta-analizi utvrđen niži rizik u odnosu na opću populaciju: karcinom ovarija i kolorektuma (77) te melanom (76). U obje je meta-analize zabilježen postupni pad relativnog rizika razvoja malignog tumora nakon prve godine od postavljanja dijagnoze SLE-a. U meta-analizi Caoa i suradnika ponovno je zabilježen porast rizika nakon više od 20 godina po postavljanju dijagnoze SLE-a (76). Viši rizik nastanka malignoma u ranom tijeku bolesti mogao bi biti posljedica više aktivnosti SLE-a neposredno nakon dijagnoze i imunosupresivne terapije kojom se u tom razdoblju nastoji kontrolirati aktivnost (77). S druge strane, s obzirom na to da ne-Hodgkinov limfom ima najviši relativni rizik nastupa od svih tumora, nije isključeno da je u dijelu bolesnika s ranim nastupom limfoma SLE zapravo njegova sekundarna, paraneoplastička manifestacija (78, 79). Tome ide u prilog činjenica da je u meta-analizi Caoa i suradnika isključenjem bolesnika s nastupom malignoma u prvoj godini nakon dijagnoze SLE-a u velikoj mjeri – gotovo dvostruko – smanjen relativni rizik nastupa ne-Hodgkinovog limfoma (76). U studiji incidencije malignoma u bolesnika sa SLE-om uključenih u multicentričnu kohortu SLICC-a utvrđen je pak tek neznatno snižen relativni rizik ukupnog nastanka tumora, nakon isključenja bolesnika kojima je u prvoj godini od dijagnoze SLE-a dijagnosticiran malignom (80). Nije u potpunosti razjašnjen razlog zbog kojeg se u vrlo kasnoj fazi bolesti, nakon više od 20 godina, ponovno javlja porast relativnog rizika za razvoj malignoma u odnosu na opću populaciju.

Kao potencijalni rizični čimbenici za razvoj tumora u bolesnika sa SLE-om opisani su genetski čimbenici, disfunkcija stanične i humoralne imunosti uslijed osnovne bolesti, kontinuirano podražajno djelovanje upale (začarani krug apoptoze i regeneracije), utjecaj imunosupresivnog liječenja na nastanak staničnih mutacija i supresiju imunskog odgovora, intersticijska bolest pluća (rizik za nastanak karcinoma pluća), virusne infekcije (Epstein-Barrin virus za nastanak limfoma, virusi hepatitisa B i C za nastanak hepatocelularnog karcinoma, humani papilomavirus za nastanak cervikalne displazije), izlaganje ultraljubičastim zrakama (za ne-melanomski karcinom kože), hormonski posredovani učinci (hipotetski zaštitni učinak na karcinom ovarija, endometrija i dojke uslijed kraćeg izlaganja hormonima zbog preuranjene menopauze i izbjegavanja egzogene primjene estrogena), sekundarni *sicca* sindrom (za razvoj limfoma), autoimuna bolest štitnjače (za razvoj karcinoma štitnjače) te čimbenici okoliša kao što je pušenje (76, 77, 81, 82). Unatoč identifikaciji različitih rizičnih čimbenika povezanih s nastupom malignoma, još uvijek nisu razvijeni specifični algoritmi, odnosno smjernice za probir na tumore u bolesnika sa SLE-om (83). Smjernice EULAR-a za liječenje SLE-a sadrže samo opću preporuku provođenja probira uobičajenog u općoj populaciji (84).

U skupini bolesnika iz kohorte projekta Euro-Lupus maligni su tumori identificirani kao uzrok smrti u 4/68 bolesnika (5,9%) (51). U multicentričnoj studiji uzroka smrti u Europi (35) utvrđeni su kao uzrok smrti 8/91 bolesnika (8,8%), s time da je 2/36 (5,6%) bolesnika umrlo ranom smrću (unutar pet godina od dijagnoze SLE-a), a preostalih 6/55 (10,9%) kasnom smrću. Unatoč nešto većoj postotnoj zastupljenosti malignih tumora među kasnim uzrocima smrti u bolesnika iz navedene studije, razlika učestalosti između rane i kasne smrti nije bila statistički značajna.

Usprkos prethodnim nalazima više incidencije malignih tumora u bolesnika sa SLE-om u odnosu na opću populaciju, podaci o relativnom riziku smrtnosti od malignih tumora u odnosu na opću populaciju ne upućuju na takvu razliku. Dok je u švedskoj studiji utvrđen povišen rizik umiranja od malignih tumora u odnosu na opću populaciju (72), u multicentričnoj studiji Bernatsky i suradnika iz grupe SLICC-a nije utvrđen povišen rizik (5). Te dvije studije su ujedno i jedine koje su kao jedan od ciljeva imale istražiti relativni rizik umiranja od tumora u bolesnika sa SLE-om u odnosu na opću populaciju (uz rizik umiranja od ostalih pojedinačnih uzroka smrti). Objedinjavanjem njihovih rezultata u nedavno



objavljenoj meta-analizi nije utvrđen značajno viši rizik umiranja zbog malignih tumora kao ukupne kategorije u odnosu na opću populaciju – izračunat standardizirani omjer smrtnosti iznosi 1,163 (95%-tni CI 0,572-2,363) (38). Ipak, s obzirom da su maligni tumori vrlo heterogena skupina bolesti, za očekivati je da se razlikuju standardizirani omjeri smrtnosti između pojedinih vrsta tumora. To je i utvrđeno u studiji Bernatsky i suradnika (5) u kojoj je posebno izdvojen povišen omjer izgleda smrtnosti od svih hematoloških tumora objedinjenih u zajedničku skupinu (2,1; 95%-tni CI 1,2-3,4), ne-Hodgkinovog limfoma (2,8; 1,2-5,6) i raka pluća (2,3; 1,6-3,0).

#### 1.5.5. PROBLEM EVIDENTIRANJA UZROKA SMRTI

Većina dosadašnjih studija uzroka smrti temeljena je na retrospektivnoj ili (rjeđe) prospektivnoj analizi medicinske dokumentacije – bolničkih i ambulantnih kartona i povijesti bolesti, nalazima obdukcije i na kontaktu s nadležnim liječnikom primarne zdravstvene zaštite (42). U rezultatima pojedinih istraživanja izraženi su svi uzroci smrti prisutni u pojedinog bolesnika, bez razlikovanja osnovnih i ne-osnovnih (ostalih) uzroka smrti (engl. *underlying and non-underlying causes of death*) (35, 51). U rezultatima drugih istraživanja iskazani su osnovni uzroci smrti bez prikaza doprinosa ključnih komorbiditeta (45, 52).

U zemljama u kojima su dostupni podaci iz obrazaca za prijavu smrti tehnički je moguće provesti analizu uzroka smrti na temelju uzroka smrti navedenih u obrascima za prijavu, koristeći metodologiju analize višestrukih uzroka smrti (engl. *multiple cause of death analysis*) (85). Ta metodologija podrazumijeva posebno navođenje osnovnih i ne-osnovnih uzroka smrti, a temelji se na ekstrakciji podataka iz obrazaca za prijavu smrti (86). Do sada su objavljene dvije studije u kojima je navedena metodologija primijenjena – u Brazilu 2012. (87) i u Francuskoj 2014. godine (88). Iako pristup temeljen na obrascima za prijavu smrti iz nacionalne ustanove nadležne za vitalnu statistiku u idealnim uvjetima može jamčiti reprezentativnost cijele populacije, a prethodno navedena metodologija potencijalno i dublje razumijevanje patofizioloških procesa (put od osnovnog do neposrednog uzroka smrti), to je teško očekivati iz barem dvaju razloga. Prvi je poražavajuća činjenica da u obrascima za prijavu smrti bolesnika sa SLE-om uključenih u dvije dobro definirane američke kohorte dijagnoza „SLE“ nije uopće spomenuta u čak 40% bolesnika (89), a drugi je činjenica

da je za pravilno ispunjavanje obrazaca za prijavu smrti bolesnika sa SLE-om potrebno donijeti ispravnu odluku o osnovnom uzroku smrti (88). To pretpostavlja adekvatnu opću edukaciju zdravstvenog radnika u ispunjavanju obrazaca i specifično – u razumijevanju odnosa SLE-a i komorbiditeta. Sparivanje (engl. *matching*) podataka o bolesnicima sa SLE-om praćenih u reumatološkim centrima i njihovih obrazaca smrti prikupljenih iz nadležne institucije koja prikuplja vitalno-statističke podatke moglo bi pridonijeti kvaliteti podataka o uzrocima smrti u bolesnika sa SLE-om.

#### 1.6. PREŽIVLJENJE BOLESNIKA SA SLE-om - NAJVAŽNIJA MJERA ISHODA BOLESTI

Dok je petogodišnje preživljenje 99 bolesnika sa SLE-om praćenih u Sveučilištu Johns Hopkins od 1949. do 1953. iznosilo tek 50% (90), u više različitih istraživanja provedenih u zemljama s razvijenim zdravstvenim sustavima od 1970-ih godina nadalje zabilježeno je petogodišnje preživljenje iznad 90%. Od 2000-ih godina se i 10-godišnje preživljenje povisilo na više od 90% (32, 39). Razlozi za to su stvarni i prividni, a potpuna procjena razloga kao i usporedba rezultata između studija otežana je zbog velikih metodoloških razlika. *Stvarni razlozi* su poboljšanje sveukupne zdravstvene skrbi bolesnika sa SLE-om što se u prvom redu odnosi na racionalizaciju farmakoterapijskog pristupa (primjena nižih doza glukokortikoida ciljano prema indikaciji, razvijeni protokoli imunosupresivne terapije i primjena antimalarika u temeljnom liječenju) uz kontrolu aktivnosti, prevenciju oštećenja i posebnu pozornost na prevenciju i liječenje komorbiditeta (39). *Prividni razlozi* su porast incidencije i prevalencije uslijed identifikacije lakših oblika bolesti koji sami po sebi imaju bolje preživljenje te uslijed dijagnoze bolesti u njezinom ranijem tijeku (91). Ipak, treba naglasiti da je zbog relativno visoke stope smrtnosti u ranom tijeku bolesti preživljenje bolesnika nešto niže u incepcijskim kohortama (u koje je bolesnik uključen i praćen od najranije faze bolesti, npr. od trenutka dijagnoze) u odnosu na ne-incepcijske (u koje je bolesnik uključen kasnije) (91).

Ranijem postavljanju dijagnoze SLE-a vjerojatno je pridonio i razvoj klasifikacijskih kriterija SLE-a koji su u svojoj prvoj inačici objavljeni 1971. godine (92) da bi potom tijekom sljedećih desetljeća bili unaprjeđivani i prilagođavani (vidi 1.3.). Moguće je da je primjena klasifikacijskih kriterija kao surogata za dijagnostičke (koji ni dan danas ne postoje) imala didaktičku vrijednost zbog obraćanja pozornosti na laboratorijske parametre koji su sastavni

dio prezentacije SLE-a (pokazatelji hematološkog i imunološkog poremećaja), a na koje se ranije nije u tolikoj mjeri mislilo zbog čega su bili prepoznavani samo teži oblici bolesti (14). Tome govori u prilog i studija Kristine Uramoto i suradnika koji su u bolesnika sa SLE-om u iz Rochesteru (Minnesota, SAD) utvrdili višu proporciju pozitivnosti antinuklearnih protutijela prilikom dijagnoze SLE-a u razdoblju od 1980. do 1992. (77%) naspram dijagnoze u razdoblju od 1950. do 1979. godine (43%) (93). U Španjolskoj je u razdoblju od 1981. do 1999. uz porast incidencije SLE-a utvrđen i porast mortaliteta, dok je tek u razdoblju od 2000. do 2010. utvrđen pad mortaliteta (94). Mogući razlog porasta mortaliteta u prvom razdoblju je umiranje dominantno težih bolesnika koji su dijagnosticirani prije „ere“ (umjetnog) porasta incidencije (tzv. „rep“ umiranja težih bolesnika).

U istraživanju preživljenja kroničnih bolesti od kliničke je važnosti utvrditi obilježja bolesti koja u pojedinog bolesnika mogu predstavljati povišeni rizik od neželjenih ishoda kao što su relaps bolesti, napredovanje oštećenja organa, teška infekcija, nastup maligne bolesti i slično. Međutim, od svih ishoda u epidemiologiji SLE-a (kao i u ostalih kroničnih bolesti) najvažnije je utvrditi prediktore smrtnosti, što je istovjetno prediktorima smanjenog preživljenja. Kao prediktori lošijeg preživljenja, odnosno smrtnosti u bolesnika sa SLE-om u različitim su istraživanjima utvrđeni visoka i niska životna dob, muški spol, zahvaćanje bubrega i pluća osnovnom bolešću, trombocitopenija, aktivnost bolesti, inicijalno i tijekom bolesti kumulirano oštećenje (uključujući oštećenje bubrega, pluća i središnjeg živčanog sustava), nastup bolesti u dobi ispod 16 godina (juvenilni SLE), etnička pripadnost ne-bjelačkoj populaciji i niži socioekonomski status (30, 32, 95-99).

Poznavanje prediktora smrtnosti i drugih nepovoljnih ishoda bolesti od izravne je važnosti za liječenje i skrb bolesnika jer omogućuje preventivno djelovanje pokušajem uklanjanja svakog pojedinog čimbenika rizika, odnosno prediktora, u slučaju da je uklanjanje moguće.

#### 1.7. DOSADAŠNJA SAZNANJA O EPIDEMIOLOGIJI SLE-a U HRVATSKOJ

Kao što je već ranije spomenuto, prvo epidemiološko istraživanje provedeno na uzorku bolesnika sa SLE-om iz čitave Hrvatske je studija Cerovca i suradnika, u kojoj je preliminarno prikazana frekvencija klasifikacijskih kriterija 162 bolesnika (17), a u konačnoj studiji 474 bolesnika sa SLE-om (16). Slično je istraživanje na uzorku 228 bolesnika iz istočne Hrvatske

provela Prus (100). Drugo istraživanje provedeno u našem centru je Mayerovo istraživanje u kojemu je istraživana stopa bolničkog pobola bolesnika sa SLE-om i njihove hospitalne smrtnosti u Hrvatskoj (101). Važna razlika te studije u odnosu na našu jest oslanjanje na statističke podatke o hospitalizacijama i hospitalnoj smrti svih bolesnika sa SLE-om u Hrvatskoj, a ne na uzorku svih bolesnika praćenih u jednom tercijarnom reumatološkom centru. Četvrto istraživanje epidemiologije SLE-a u Hrvatskoj presječna je studija provedena na Sveučilištu u Rijeci, u kojem je utvrđena pozitivna korelacija između aktivnosti bolesti i broja zastupljenih klasifikacijskih kriterija SLICC-a (102). Izvan ovog istraživanja i Mayerovog istraživanja hospitalne smrtnosti u Hrvatskoj ne postoje podaci o uzrocima smrti i preživljenju bolesnika sa SLE-om, kao niti o osobinama bolesti preminulih bolesnika sa SLE-om.

#### 1.8. SVRHA RADA

Iako rezultati nekih istraživanja, posebno onih provedenih u zemljama s razvijenim zdravstvenim sustavom, upućuju na veću učestalost infekcija i aktivnosti osnovne upalne bolesti kao uzroka smrti u bolesnika umrlih u ranijem tijeku bolesti (rane smrti), a kardiovaskularnih uzroka (najčešće uslijed ubrzane ateroskleroze) kao uzroka smrti bolesnika u kasnijem tijeku bolesti (kasne smrti), takav obrazac nije općenito prisutan. Većina podataka o uzrocima smrti i preživljenju bolesnika sa SLE-om u Europi temelji se na podacima iz zemalja s visokorazvijenim zdravstvenim sustavima, dok podaci za Hrvatsku i okolne zemlje nisu poznati. Razlike u metodologiji do sada provedenih istraživanja te razlike u kliničkim značajkama bolesti u različitim europskim regijama i drugim dijelovima svijeta otežavaju interpretaciju rezultata ranije provedenih studija. Isto tako, ograničavaju njihovu primjenljivost u populacijama na kojima takva istraživanja nisu provedena ili su provedena koristeći drukčiju metodologiju. Dodatni izazov čini i produljenje preživljenja bolesnika sa SLE-om, osobito u zemljama s razvijenim zdravstvenim sustavima, u kojima se doživljavanje više od pet godina od dijagnoze SLE-a smatra pravilom (a ne osobitim medicinskim uspjehom) te se granica rane i kasne smrti, ranije postavljena na pet godina od dijagnoze, postupno pomiče na deset godina od dijagnoze.

## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza ovog istraživanja je da se zastupljenost pojedinih kategorija uzroka smrti u bolesnika sa SLE-om razlikuje između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću.

### 3. CILJEVI RADA

#### 3.1. OPĆI CILJ

Cilj ovog istraživanja je analizirati klinička obilježja i uzroke smrti bolesnika s dijagnozom SLE-a praćenih u najvećem hrvatskom reumatološkom tercijarnom centru, umrlih u razdoblju od 1. siječnja 2002. do 31. prosinca 2011. godine, te analizirati preživljenje bolesnika kojima je dijagnoza postavljena u istom razdoblju.

#### 3.2. SPECIFIČNI CILJEVI

Specifični ciljevi istraživanja su sljedeći:

1. Analizirati obilježja bolesnika s dijagnozom SLE-a umrlih tijekom navedenog desetogodišnjeg razdoblja te ih usporediti između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću (pri čemu su kao razgraničenje prethodno navedenih definirane dvije vremenske točke – pet i deset godina od dijagnoze). Analizirani su:

- a) demografski i kliničko-administrativni podaci;
- b) ukupan broj i učestalost pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a u trenutku smrti i u trenutku dijagnoze SLE-a;
- c) oštećenje prouzrokovano osnovnom bolešću i/ili njezinim liječenjem u trenutku smrti i godinu dana nakon dijagnoze SLE-a;
- d) uzroci smrti klasificirani u uobičajene kategorije: aktivni SLE, kardiovaskularne bolesti, infekcije, maligni tumori, ostali uzroci.

2. Usporediti broj i frekvenciju klasifikacijskih kriterija te osnovne demografske podatke (dob i spol) između svih živih bolesnika barem jednom pregledanih u Zavodu tijekom desetogodišnjeg razdoblja i svih umrlih bolesnika praćenih od strane Zavoda koji su u tom razdoblju umrli.

3. Analizirati preživljenje bolesnika s dijagnozom SLE-a kojima je dijagnoza postavljena tijekom navedenoga desetogodišnjeg razdoblja. Pri tome su:

- a) procijenjeni petogodišnje i desetogodišnje preživljenje;

b) identificirani prediktori smanjenog preživljenja u navedenoj skupini bolesnika na temelju prikupljenog skupa podataka.

## 4. ISPITANICI I METODE

U retrospektivnom opservacijskom istraživanju provedena je: (a) analiza obilježja umrlih bolesnika s dijagnozom SLE-a (uključujući obilježja osnovne bolesti i uzroka smrti), (b) usporedba obilježja bolesti između umrlih i živih bolesnika te (c) analiza preživljenja i procjena prediktora smrti u bolesnika sa SLE-om.

### 4.1. IZVORI PODATAKA

U istraživanju su korišteni podaci o bolesnicima s dijagnozom SLE-a pregledanih jednokratno ili višekratno u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (u daljnjem tekstu: Zavod) u razdoblju od 2002. do 2011. godine te bolesnika sa SLE-om Zavoda koji su u tom razdoblju umrli. Podaci o bolesnicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije bolesnika. Ona uključuje ambulantne kartone, arhivirane povijesti bolesti te podatke pohranjene u računalnom obliku u bazi podataka Zavoda i Bolničkom informacijskom sustavu KBC-a Zagreb.

Medicinska dokumentacija uključuje podatke koji se prikupljaju u rutinskom radu s bolesnicima u Zavodu. Za potrebe ovog istraživanja nisu provedeni dijagnostički niti terapijski postupci niti su prikupljeni drugi podaci osim onih koji se koriste u rutinskom radu, odnosno ti postupci i prikupljanje podataka nisu provedeni s ciljem korištenja u ovom istraživanju.

Podaci o smrti pojedinog bolesnika kao i podaci o uzrocima smrti prikupljeni su iz medicinske dokumentacije bolesnika u trenutku smrti (uključujući obrasce za prijavu smrti u slučaju njihove dostupnosti i nalaze obdukcije u slučaju kada je provedena), baze umrlih Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) te za pojedine bolesnike od liječnika primarne zdravstvene zaštite i članova obitelji. Podaci iz navedenih izvora međusobno su se nadopunjavali.



HZJZ u bazi umrlih prikuplja podatke o smrti i uzroku smrti svih bolesnika umrlih u Republici Hrvatskoj. Sparivanjem (engl. *matching*) podataka iz računalne baze Zavoda te baze umrlih HZJZ-a dobiven je podatak o tome je li bolesnik umro u promatranom razdoblju od 2002. do 2011. godine. Zbog tehničkih zapreka nije moguće konzistentno izlučiti iz baze umrlih podatak o smrti svakog pojedinog bolesnika umrlog prije 2002. godine. Za veći dio bolesnika nije bio dostupan obrazac za prijavu smrti. Uzroci smrti u većini slučajeva u analiziranoj medicinskoj dokumentaciji nisu klasificirani u uobičajeno prihvaćene kategorije neposrednog, prethodnog, osnovnog i pridonosećeg uzroka (kategorije SZO-a) (86).

Iz baze umrlih HZJZ-a dobiven je podatak o isključivo jednom uzroku smrti. Razlog tome je što je baza umrlih HZJZ-a u trenutku sparivanja podataka raspolagala podacima o isključivo jednom uzroku smrti, i to onoga koji je kao osnovni uzrok bio upisan u izvornik obrasca za prijavu smrti. U trenutku sparivanja podataka iz baze Zavoda s bazom umrlih HZJZ nije raspolagao s izvornicima obrazaca za prijavu smrti budući da se obrasci za prijavu smrti nakon isteka tri godine od smrti osobe pohranjuju isključivo u Državnom zavodu za statistiku, koji pak ne izdaje podatke o smrti pojedinačnih osoba. Zbog navedenih razloga kategorizaciju SZO-a nije moguće primijeniti u ovom istraživanju niti je moguće konzistentno primijeniti metodologiju analize višestrukih uzroka smrti (engl. *multiple cause of death analysis*) (88).

#### 4.2. ISPITANICI: OBLIKOVANJE SKUPINA ANALIZIRANIH BOLESNIKA

Prvi dio istraživanja naveden pod točkom „a“ na početku poglavlja 4 proveden je na skupini bolesnika X (umrli bolesnici koji su bili u redovitom praćenju Zavoda). Drugi dio istraživanja pod točkom „b“ proveden je na skupinama A1 i A2 umrlih te B1 i B2 živih bolesnika barem jednom pregledanih u Zavodu. Skupine A2 i B2 se u odnosu na skupine A1 i B1 izdvajaju po tome što je u bolesnika poznata godina dijagnoze. Treći dio pod točkom „c“ proveden je na skupinama A3 umrlih i B3 živih bolesnika kojima je dijagnoza postavljena od 2002. do 2011. godine, tj. na incidentnim slučajevima ili incepcijskoj kohorti (Slika 1).

#### *4.2.1. KRITERIJI ZA UKLJUČENJE BOLESNIKA U ISTRAŽIVANJE*

U istraživanje su uključeni (a) svi bolesnici Zavoda s klinički postavljenom dijagnozom SLE-a koji su umrli u razdoblju od 2002. do 2011. te (b) bolesnici koji su u tom razdoblju barem jednom pregledani u Zavodu, a u istom razdoblju ne postoji podatak o tome da su umrli te su stoga smatrani živima (Slika 1).

#### *4.2.2. KRITERIJI ZA ISKLJUČENJE BOLESNIKA IZ ISTRAŽIVANJA*

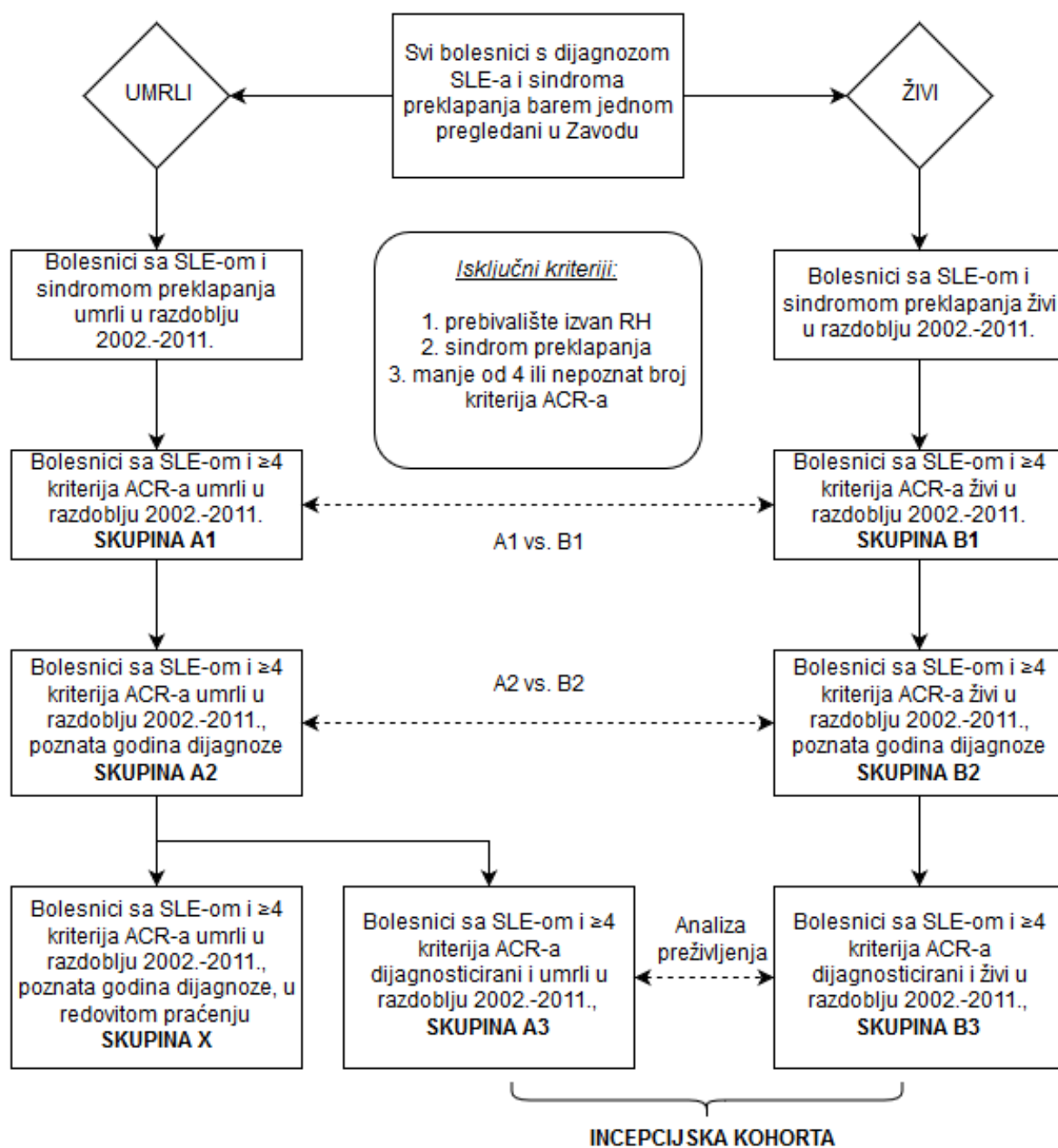
Iz istraživanja su isključeni bolesnici s prebivalištem izvan Republike Hrvatske u trenutku smrti (za umrle bolesnike) odnosno u trenutku zadnjeg pregleda (za žive bolesnike). Isključeni su i bolesnici koji su ispunili kriterije za dijagnozu više od jedne sistemske autoimune bolesti (tj. bolesnici sa sindromom preklapanja SLE-a s nekom drugom sistemskom autoimunom bolešću). I na kraju, isključeni su i bolesnici s manje od četiri kumulativno ispunjena klasifikacijska kriterija ACR-a ili s nepoznatim brojem kumulativno ispunjenih kriterija (Slika 1).

#### *4.2.3. KRITERIJI ZA OBLIKOVANJE SKUPINA*

Temeljem uključnih i isključnih kriterija oblikovane su skupine A1 umrlih i B1 živih bolesnika čija su obilježja međusobno uspoređena. Unutar skupina A1 i B1 izdvojene su skupine A2 umrlih i B2 živih bolesnika za koje je poznata godina dijagnoze SLE-a (Slika 1).

Skupina X formirana je tako da su iz skupine A2 isključeni svi bolesnici koji nisu redovito praćeni, odnosno u kojih je između zadnjeg pregleda i smrti proteklo više od tri godine. Razdoblje od tri godine kao definicija redovite kontrole je sukladno definiciji korištenoj u ranijoj disertaciji temeljenoj na obilježjima bolesnika sa SLE-om Zavoda (16). Na podacima iz skupine X provedena je analiza obilježja umrlih bolesnika.

Skupine A3 umrlih i B3 živih bolesnika formirane su tako što su iz skupina A2 i B2 isključeni svi bolesnici s godinom dijagnoze SLE-a izvan razdoblja 2002.-2011. Na podacima iz skupina A3 i B3 provedena je analiza preživljenja i procjena prediktora smrti (Slika 1).



Slika 1. Oblikovanje skupina

### 4.3. ANALIZA OBILJEŽJA UMRLIH BOLESNIKA

#### 4.3.1. DEMOGRAFSKI I KLINIČKO-ADMINISTRATIVNI PODACI

Deskriptivno je prikazana raspodjela umrlih bolesnika po spolu, dobi u trenutku postavljanja dijagnoze, kalendarskoj godini i kalendarskom desetljeću postavljanja dijagnoze, dobi prilikom smrti, trajanju bolesti u godinama (od postavljanja dijagnoze) te županiji prebivališta u trenutku smrti. Regresijskom analizom točaka pregiba (engl. *joinpoints*) provjereno je postojanje bimodalnog obrasca umiranja bolesnika sa SLE-om (103): na krivulji ovisnosti broja umrlih bolesnika o trajanju bolesti utvrđeno je postojanje (broja) pregiba, odnosno modusa koji upućuju na promjenu trenda umiranja.

Prikazan je broj bolesnika u kojih je dijagnoza postavljena u dobi prije navršenih 16 godina starosti (nastup bolesti u djetinjstvu) (104), između navršenih 16 i navršenih 50 godina (nastup bolesti u odrasloj dobi) i dobi iznad 50 navršenih godina života (kasni nastup bolesti, odnosno nastup u starijoj dobi) (105).

Provedena je usporedba dobi prilikom postavljanja dijagnoze, trajanja bolesti i dobi prilikom smrti između muškaraca i žena te između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću. Pojmom rane smrti označena je smrt unutar pet ili deset godina od postavljanja dijagnoze. S druge strane, pojmom kasne smrti označena je smrt nakon pet ili deset godina od postavljanja dijagnoze (35, 39, 41, 52, 106). Uspoređen je i udio muškaraca i žena u skupinama bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću.

#### 4.3.2. KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ACR-a

Deskriptivno je prikazan broj ispunjenih klasifikacijskih kriterija ACR-a kumulativno tijekom bolesti i u trenutku postavljanja dijagnoze (Prilog 1) (7, 8). Uspoređen je broj ispunjenih kriterija između muškaraca i žena te između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću. Deskriptivno je prikazana frekvencija ispunjenosti pojedinih klasifikacijskih kriterija i podkriterija kumulativno i u trenutku postavljanja dijagnoze - kako za ukupan broj umrlih bolesnika u skupini, tako i posebno za bolesnike umrle ranom i kasnom smrću. Uspoređena je frekvencija ispunjenosti pojedinih klasifikacijskih kriterija i podkriterija između skupina bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću.

#### *4.3.3. INDEKS OŠTEĆENJA SLICC/ACR-a*

Deskriptivno je prikazan iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a (11) (Prilog 2) kumulativno tijekom bolesti i godinu dana nakon postavljanja dijagnoze (kao pokazatelj ranog oštećenja) u svih bolesnika u skupini, a posebno u bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću. Prikazana je frekvencija zastupljenosti svake pojedine sastavnice i podsastavnice indeksa te posebno u skupini bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću. Između dvije navedene skupine provedena je usporedba iznosa indeksa oštećenja kumulativno tijekom bolesti i godinu dana nakon dijagnoze, te frekvencija zastupljenosti svake pojedine (pod)sastavnice indeksa. Izabrane podsastavnice indeksa koje u izračunu indeksa mogu biti jednake broju „jedan“ ili „dva“ (infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, maligni tumor, avaskularna nekroza) u prikazu kumulativnih rezultata navedene su na dva načina: kao frekvencija prisutnosti sastavnice (binarno - u prikazu rezultata izraženo kao „da/ne“, tj. je li sastavnica uopće prisutna u bolesnika ili nije) i kao zbroj frekvencija. Pri tome ako je npr. riječ o više od jednog infarkta miokarda u bolesnika, iznos je jednak broju „dva“, bez obzira na ukupan stvarni broj infarkta miokarda u pojedinog bolesnika (koji može iznositi i više od dva). Prijevremenim zatajivanjem gonada je smatrana preuranjena menopauza, stoga je udio prisutnosti ove sastavnice u skupini izračunat u odnosu na ukupan broj žena, a ne u odnosu na ukupan broj umrlih bolesnika.

Nadalje, deskriptivno je prikazano vrijeme kada se svaka pojedina (pod)sastavnica indeksa oštećenja realizirala. S obzirom na potrebu za barem šest mjeseci trajanja svake pojedine sastavnice indeksa da bi se smatrala realiziranom (osim u slučaju kada je to u definiciji sastavnice indeksa drukčije navedeno) (11), najranijom mogućom vremenskom točkom realizacije pojedine sastavnice smatrano je vrijeme od pola godine nakon postavljanja dijagnoze. Ta je pretpostavka korištena u izračunu indeksa oštećenja, a po definiciji indeksa oštećenja uzimani su u obzir medicinski relevantni događaji koji su nastupili nakon dijagnoze SLE-a.

#### *4.3.4. UZROCI SMRTI*

Deskriptivno su prikazani uzroci smrti bolesnika iz analizirane skupine te su klasificirani u sljedeće kategorije: aktivni SLE, kardiovaskularni uzroci, infekcije, maligni tumori te ostali

uzroci smrti. Navedene kategorije odgovaraju onima iz ranije provedenih istraživanja (5, 35, 45, 52). U pojedinog je bolesnika dopuštena prisutnost više od jedne kategorije uzroka smrti. Uzroci smrti izlučeni su iz dostupnih izvora, a u slučaju nejasne klasifikacije konačna je odluka donesena konsenzusom triju reumatologa. Smrt je pripisana aktivnom SLE-u ako je postojala sumnja na aktivnost bolesti temeljem kliničkih parametara i/ili obdukcijaskog nalaza (50).

Provedena je usporedba frekvencija pojedinih kategorija uzroka smrti između skupine bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću. Također je provedena usporedba frekvencija pojedinačnih uzroka smrti za koje je procijenjeno da su od kliničke važnosti i/ili su učestalije zabilježeni.

Ustanovljen je broj bolesnika u kojih je uzrok smrti utvrđen obdukcijom, broj bolesnika u kojih se u medicinskoj dokumentaciji o smrti spominje dijagnoza SLE-a te raspodjela broja bolesnika po mjestu smrti (bolnica, kod kuće, ustanova za kronični smještaj). Prikazan je razlog posljednjeg pregleda ili hospitalizacije u Zavodu na temelju bilješke vodećeg liječnika, tj. je li riječ o redovitom pregledu ili o pregledu prilikom kojeg je utvrđeno kliničko pogoršanje (bez ulaženja u razlog i vrstu pogoršanja).

#### 4.3.5. DODATNA OBILJEŽJA

Deskriptivno su prikazana dodatna obilježja od važnosti za kliničku sliku i/ili za ishod bolesti, a koja nisu dio uobičajenog skupa parametara koji čine kompozitne indekse. To se odnosi na frekvenciju pojave nefrotskog sindroma bilo kad tijekom bolesti (temeljem barem jednog dostupnog nalaza o dnevnoj proteinuriji višoj od 3,5 grama), dijagnozu sekundarnog antifosfolipidnog sindroma (APS) (temeljem dijagnoze APS-a upisane u medicinsku dokumentaciju ili zadovoljenih kriterija temeljem liječničkih bilješki upisanih u medicinsku dokumentaciju), dijagnozu sekundarnog *sicca* sindroma (temeljem dijagnoze upisane u medicinsku dokumentaciju) i dijagnozu Raynaudovog sindroma (temeljem dijagnoze upisane u medicinsku dokumentaciju ili nedvosmislenih simptoma opisanih u medicinskoj dokumentaciji). Nadalje, odnosi se i na frekvenciju arterijske hipertenzije (više od dva mjerenja arterijskog tlaka sistoličke vrijednosti iznad 140 mmHg i/ili dijastoličke vrijednosti iznad 90 mmHg, ili temeljem dijagnoze arterijske hipertenzije upisane u medicinsku

dokumentaciju ili temeljem bilješke o uzimanju antihipertenzivne terapije u medicinskoj dokumentaciji, u slučaju kada indikacija nije Raynaudov sindrom ili plućna hipertenzija), debljinu (temeljem bilješke o fizikalnom statusu u medicinskoj dokumentaciji), pušenje (temeljem bilješke o pušenju nikotinskih cigareta ikad od trenutka dijagnoze SLE-a) i hiperlipidemiju (temeljem u barem dva navrata dostupnih nalaza vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i/ili triglicerida iznad referentne vrijednosti laboratorija u kojem je mjerenje provedeno). Uspoređena je frekvencija zastupljenosti svakog od navedenih obilježja između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću.

Deskriptivno su prikazani lijekovi (antireumatici i imunosupresivi) kojima su liječeni bolesnici iz skupine, uključujući i izmjenu plazme. Uspoređena je frekvencija primjene pojedinog lijeka/izmjene plazme između prethodno navedene dvije skupine bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću.

#### 4.4. USPOREDBA OBILJEŽJA ŽIVIH I UMRLIH BOLESNIKA

U skupinama A1 i B1 deskriptivno su prikazane sljedeće varijable: udio muškaraca i žena, dob pri postavljanju dijagnoze, broj ispunjenih klasifikacijskih kriterija ACR-a kumulativno i u trenutku postavljanja dijagnoze te kumulativna frekvencija zastupljenosti pojedinih kriterija ACR-a. Uspoređene su navedene varijable između skupina A1 i B1 te kumulativne frekvencije pojedinih kriterija ACR-a između bolesnika iz skupina A2 i B2.

Nadalje, procijenjeno je preživljenje bolesnika iz skupina A2 i B2. Iskazano je njihovo petogodišnje i desetogodišnje preživljenje. U procjeni preživljenja trajanje praćenja definirano je kao vrijeme (u godinama kao cijelim brojevima) proteklo od dijagnoze SLE-a do kraja 2011. godine ili do smrti u slučaju ako je smrt nastupila ranije. Bolesnici koji u promatranom razdoblju nisu umrli, a nisu praćeni do kraja 2011. godine smatrani su cenzuriranima (izgubljenima iz praćenja), sukladno terminologiji koja se koristi u analizi preživljenja.

#### 4.5. ANALIZA PREŽIVLJENJA I PROCJENA PREDIKTORA SMRTI

U skupinama A3 umrlih i B3 živih bolesnika deskriptivno su prikazane iste varijable kao u skupinama A1 i B1. Uspoređene su iste varijable kao i među skupinama A1 i B1 osim frekvencija zastupljenosti pojedinih kriterija ACR-a koje su prikazane deskriptivno.

Procijenjeno je preživljenje bolesnika iz skupina A3 i B3, tj. svih bolesnika (umrlih i živih) kojima je u promatranom razdoblju (2002.-2011.) postavljena dijagnoza. Brojčano je iskazano petogodišnje i desetogodišnje preživljenje. Trajanje praćenja i cenzuriranje definirani su na isti način kao u prethodnom odjeljku (4.4). Uspoređeno je preživljenje bolesnika univarijatno, usporedbom krivulja preživljenja bolesnika s prisutnosti/ispunjenosti svakog pojedinog kriterija ACR-a kumulativno tijekom bolesti i bez prisutnosti/ispunjenosti svakog pojedinog kriterija. Isto tako, uspoređeno je preživljenje bolesnika kojima je dijagnoza postavljena u djetinjstvu (dob niža od 16 navršenih godina) i u starijoj dobi (dob viša od 50 navršenih godina) u odnosu na preživljenje bolesnika kojima je dijagnoza postavljena u odrasloj dobi (16-50 godina).

Varijable za koje je univarijatnom analizom utvrđena statistička značajnost uključene su u Coxov multivarijatni regresijski model kojim su procijenjeni prediktori smrti.

#### 4.6. STATISTIČKA ANALIZA

Upis i organizacija podataka provedeni su u računalnom programu Microsoft Excel 2013 (Microsoft, Redmond, WA, Sjedinjene Američke Države). Većina statističke analize provedena je u računalnom programu Statistica, verzija 12 (Dell, Round Rock, TX, Sjedinjene Američke Države), dok je analiza modalnosti umiranja identifikacijom točaka pregiba (engl. *joinpoints*) (103) provedena programom Joinpoint (Joinpoint Regression Program, verzija 4.2.0.2., National Cancer Institute, Bethesda, MD, Sjedinjene Američke Države).

Za prikaz rezultata primijenjena je deskriptivna statistika, a usporedbe su provedene primjerenim parametrijskim i neparametrijskim testovima. Za deskriptivni prikaz rezultata korištene su frekvencije, aritmetička sredina (prosjeak) sa standardnom devijacijom (SD), medijan s interkvartilnim rasponom (IQR) i raspon. Usporedba kategoričkih varijabli provedena je  $X^2$  testom, odnosno Fisherovim egzaktnim testom, a kontinuiranih varijabli



Studentovim t-testom te Mann-Whitneyevim U-testom. Preživljenje bolesnika procijenjeno je iz krivulja preživljenja po Kaplan-Meierovoj metodi, pri čemu je kao osnovna jedinica mjerenja preživljenja korišteno razdoblje od godine dana. Usporedbe krivulja preživljenja provedene su log-rank testom. Procjena prediktora preživljenja provedena je metodom multivarijatne Coxove regresije kojom je izračunata p-vrijednost, omjer rizika (engl. *hazard ratio*) i 95-postotni CI omjera rizika. Vrijednost omjera rizika čiji 95-postotni CI ne uključuje jedinicu (broj „jedan“) smatrana je statistički značajnom.

P-vrijednost manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom, pri čemu su u svim slučajevima korišteni dvostrani testovi (engl. *two-sided, two-tailed*) te je prikazana p-vrijednost s tri decimalna mjesta. U slučajevima višestrukih usporedbi više kategoričkih varijabli korištena je korekcija za višestruke usporedbe po Bonferroniju i Holmu, čime su postroženi kriteriji statističke značajnosti na način da je snižen brojčani iznos ispod kojega se p-vrijednosti smatraju pokazateljima statističke značajnosti. Takav konzervativni pristup smanjuje vjerojatnost utvrđivanja lažno pozitivnih značajnih razlika (107).

#### 4.7. ETIČKI ASPEKTI ISTRAŽIVANJA

Osobni podaci i podaci o bolesti sadržani u bazi podataka Zavoda te podaci iz drugih izvora kontinuirano su prikupljeni u sklopu projekta „Epidemiološka obilježja sistemskog eritemskog lupusa u Hrvatskoj“. Podatke upisivane u bazu Zavoda u tri su navrata neovisno provjerili specijalisti reumatolozi. Podaci su zaštićeni kodiranjem i šifriranjem, a dostupni su istraživačima Zavoda. Isti obrazac zaštite podataka primijenjen je u provedenom istraživanju.

Za provođenje istraživanja dobiveno je dopuštenje etičkih povjerenstava KBC-a Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. S obzirom na narav istraživanja koje se isključivo temelji na retrospektivno prikupljenim podacima dobivenima na temelju rutinskog kliničkog rada, kao i na podacima o umrlim bolesnicima, u ovom istraživanju nije primijenjen pristanak informiranog bolesnika niti su ga zahtijevala etička povjerenstva.

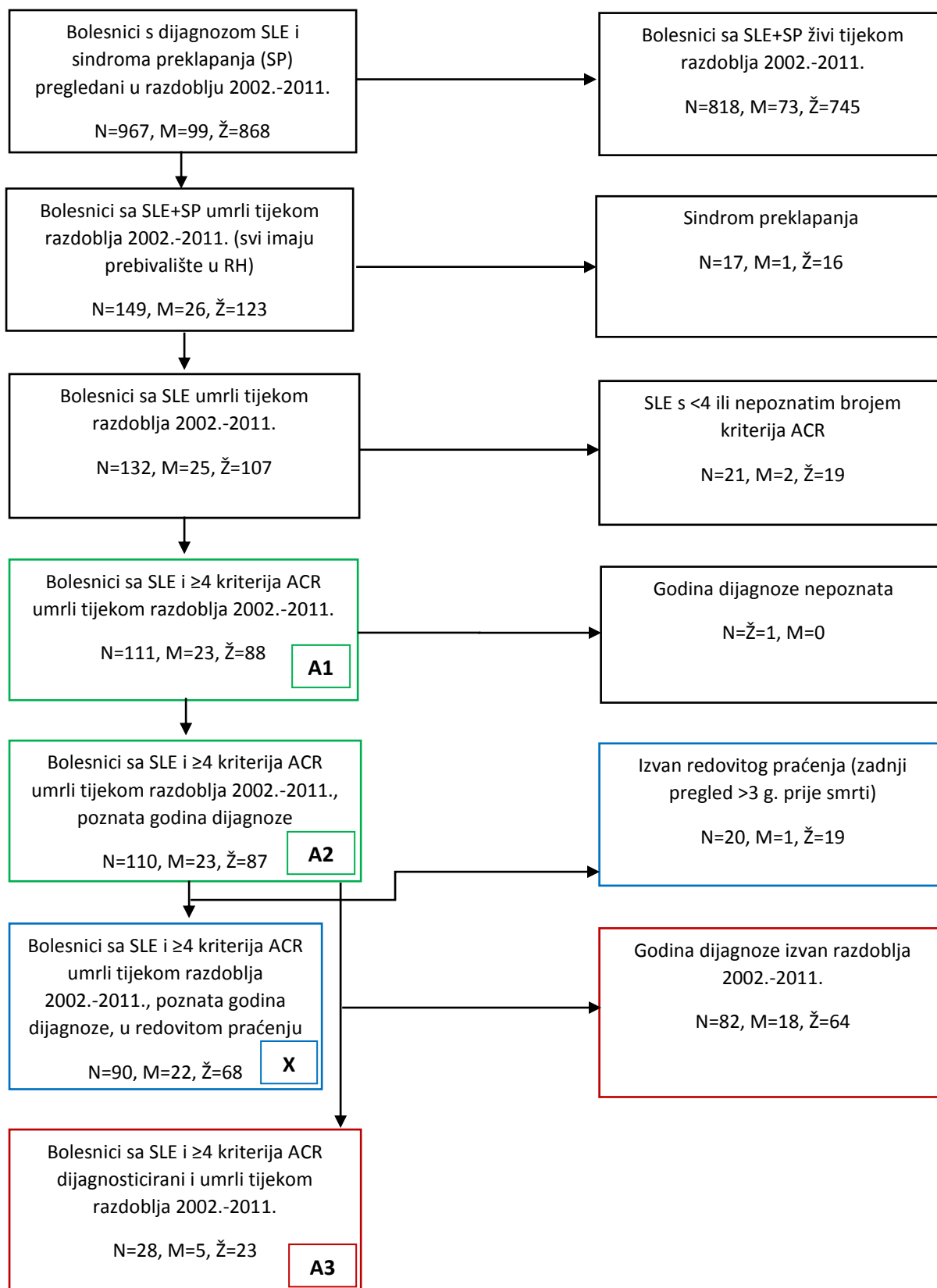
## 5. REZULTATI

### 5.1. OBLIKOVANJE SKUPINA ANALIZIRANIH BOLESNIKA

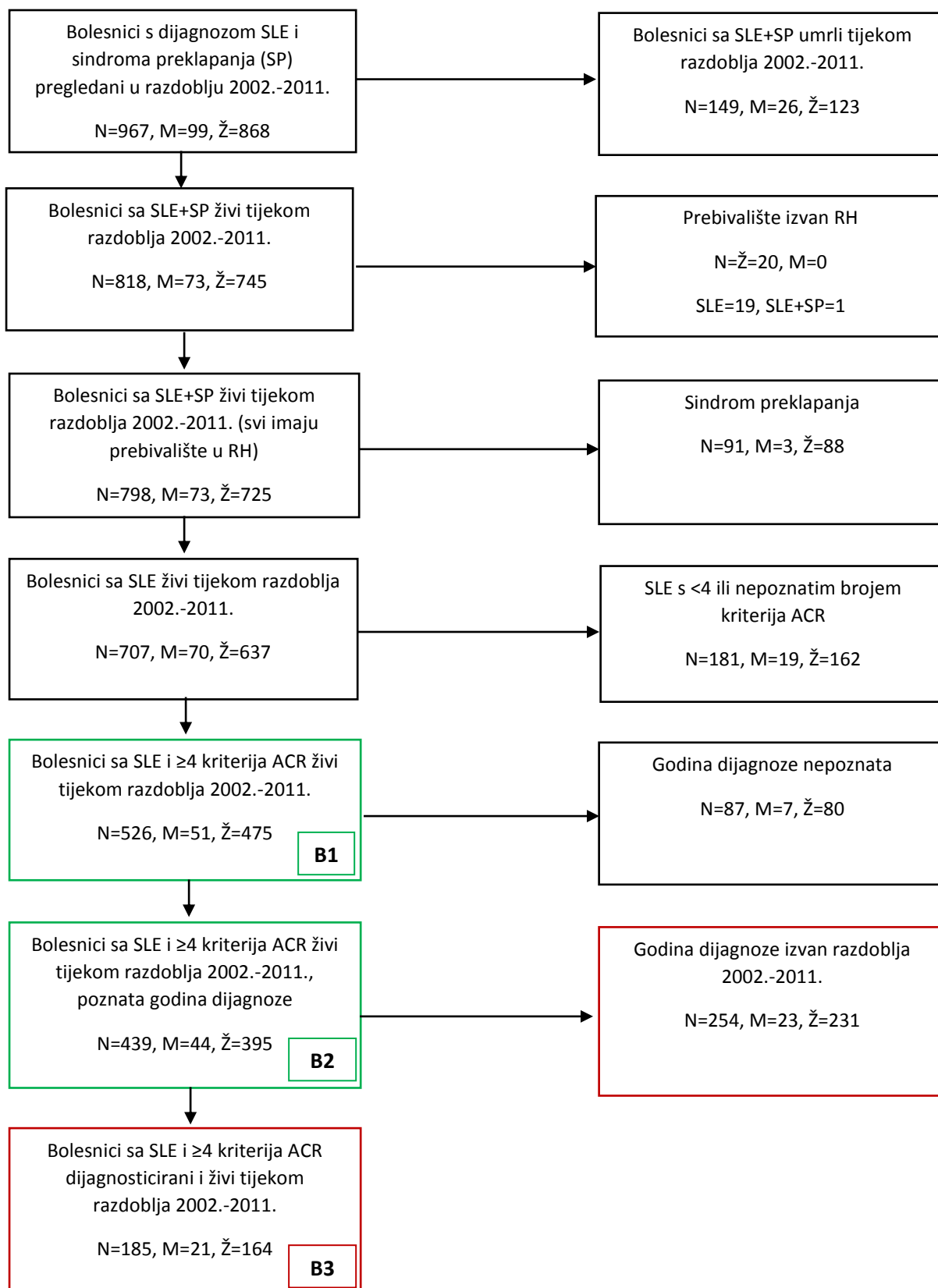
U kartoteci i bazi podataka Zavoda te manjim dijelom u Bolničkom informacijskom sustavu temeljem kriterija navedenih u metodama utvrđeno je ukupno 967 živih i umrlih bolesnika (868 žena i 99 muškaraca) s dijagnozom SLE-a i sindroma preklapanja. Riječ je o umrlim bolesnicima (ukupno 149) (Slika 2) čija je smrt nastupila u promatranom razdoblju od 2002. do 2011. te živim bolesnicima (ukupno 818, Slika 3) koji su u tom razdoblju barem jednom pregledani u Zavodu.

Svih 149 umrlih bolesnika je u trenutku smrti imalo prebivalište u RH pa nije bilo potrebe za isključivanjem ijednog bolesnika s prebivalištem izvan RH. Unutar skupine od 149 umrlih bolesnika postupnim je isključivanjem bolesnika sa sindromom preklapanja te bolesnika s manje od četiri ili s nepoznatim brojem kumulativno ispunjenih klasifikacijskih kriterija ACR-a utvrđeno 111 bolesnika s dijagnozom SLE-a i kumulativno ispunjena barem četiri klasifikacijska kriterija ACR-a (skupina A1); unutar te skupine je u 110 bolesnika bila poznata godina dijagnoze (skupina A2) (Slika 2). U skupini A2 utvrđeno je 90 umrlih bolesnika koji su u trenutku smrti bili u redovitom praćenju Zavoda (Slika 2, skupina X), odnosno 28 bolesnika kojima su i dijagnoza bolesti i smrt nastupili unutar promatranog razdoblja od 2002. do 2011. godine (Slika 2, skupina A3).

Unutar skupine živih bolesnika (Slika 3) postupno su isključivani bolesnici s prebivalištem izvan RH, bolesnici sa sindromom preklapanja te bolesnici s manje od četiri ili s nepoznatim brojem kumulativno ispunjenih klasifikacijskih kriterija ACR-a. Konačno je utvrđena skupina od 526 bolesnika s dijagnozom SLE-a i barem četiri kumulativno ispunjena klasifikacijska kriterija ACR-a (skupina B1). Među njima je godina dijagnoze bila poznata u 439 bolesnika (skupina B2) (Slika 3). Unutar skupine B2 utvrđeno je 185 bolesnika kojima je dijagnoza SLE-a postavljena u promatranom razdoblju od 2002. do 2011. te koji su to razdoblje preživjeli (Slika 3, skupina B3).



Slika 2. Oblikovanje skupina umrlih bolesnika (A1, A2, A3, X – nazivi skupina; N – broj bolesnika, M – broj muškaraca, Ž – broj žena; SP – sindrom preklapanja)



Slika 3. Oblikovanje skupina živih bolesnika (B1, B2, B3 – nazivi skupina; N – broj bolesnika, M – broj muškaraca, Ž – broj žena, SP – sindrom preklapanja)

## 5.2. ANALIZA OBILJEŽJA UMRLIH BOLESNIKA

### 5.2.1. DEMOGRAFSKI I KLINIČKO-ADMINISTRATIVNI PODACI

Unutar analizirane skupine 90 umrlih bolesnika skupine X utvrđeno je 68 muškaraca i 22 žena. U tablici 1 prikazana je raspodjela bolesnika po spolu i trajanju bolesti od dijagnoze SLE-a do smrti. Između skupina bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću nije zabilježena značajna razlika u spolnoj razdiobi. U obje skupine prevladavaju žene, i to u omjeru žena i muškaraca od 2,62 do 4,25 u korist žena.

Češće je zabilježena kasna u odnosu na ranu smrt. Omjer broja bolesnika umrlih kasnom i ranom smrću je 3,29 u korist kasne smrti ako se rana smrt definira kao smrt unutar pet, a 1,09 u korist kasne smrti ako se rana smrt definira kao smrt unutar deset godina od postavljanja dijagnoze SLE-a.

Više od polovice od 90 umrlih bolesnika u trenutku smrti imalo je prebivalište u Zagrebu i okolici (33 u Gradu Zagrebu i 13 u Zagrebačkoj županiji), dok je prebivalište preostalih bolesnika bilo u svim drugim županijama diljem RH (Slika 4). Ipak, tek je u 19 bolesnika utvrđeno prebivalište u županijama koje ne graniče sa Zagrebačkom županijom i Gradom Zagrebom.

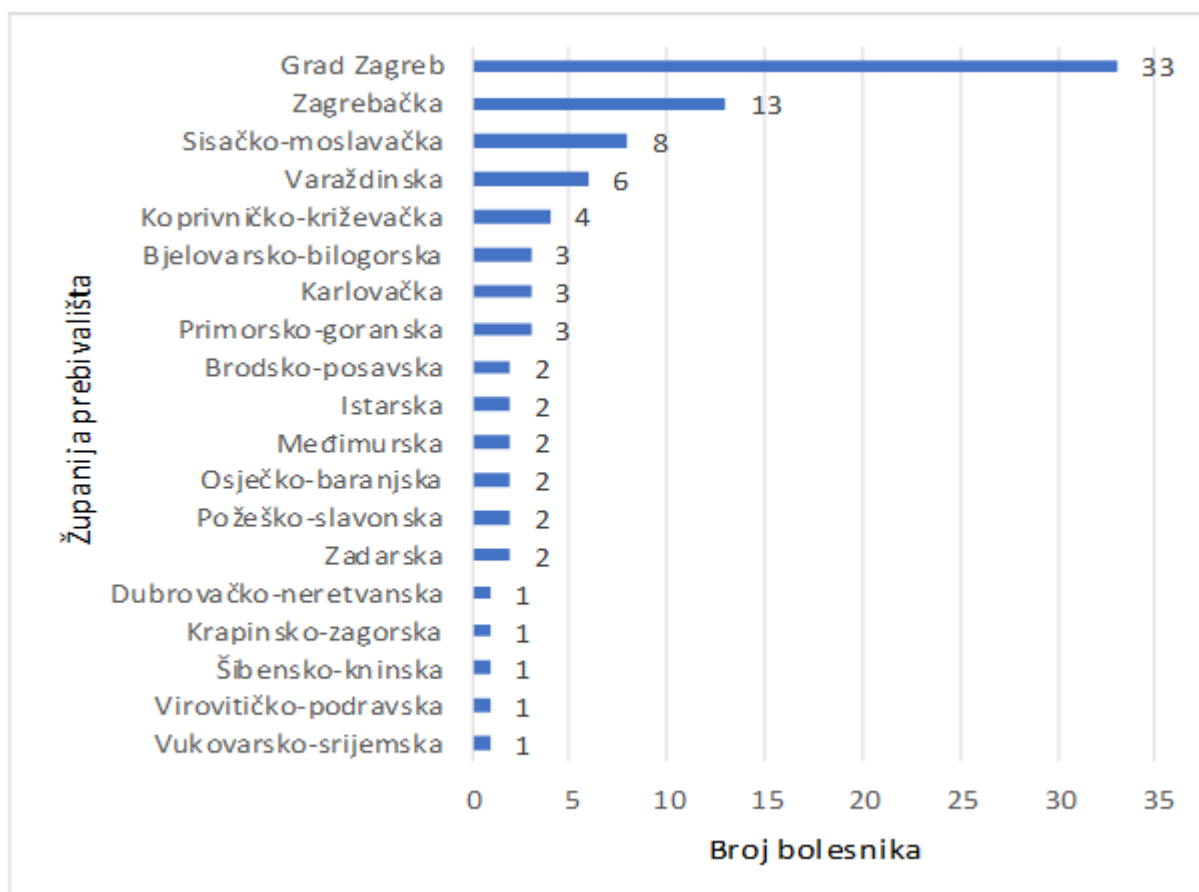
Zabilježeno je prosječno trajanje bolesti (definirano kao razdoblje od postavljanja dijagnoze do smrti) nešto dulje od 10 godina (Tablica 2), s time da nije zabilježen bimodalni obrazac smrtnosti – regresijskom analizom nije utvrđena niti jedna točka pregiba (Slika 5). Najdulje trajanje bolesti (dulje od 30 godina) zabilježeno je u bolesnika s dijagnozom postavljenom 1960-ih i 1970-ih godina (Slike 6 i 7).

Prosječna dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze je 47,53 godine, uz velik raspon (od 10 do 81 godine). U najvećeg broja umrlih bolesnika bolest je nastupila, odnosno dijagnosticirana je u odrasloj dobi (od navršениh 16 do 50 godina - 48 bolesnika) i u kasnijoj dobi (od navršениh 50 godina naviše - 40 bolesnika) (Slika 8). Prosječna dob u trenutku smrti analiziranih bolesnika je ispod 60 godina života (Tablica 2), no smrt je zabilježena i u trećem desetljeću života u muškaraca i četvrtom desetljeću u žena.

Tablica 1. Raspodjela umrlih bolesnika po spolu i trajanju bolesti

	Umrli bolesnici	<5 g. od dg.	≥5 g. od dg.	<10 g. od dg.	≥10 g. od dg.
Ukupno	90	21	69	43	47
Muškarci	22	4*	18*	9**	13**
Žene	68	17*	51*	34**	34**
Žene/muškarci	3,09	4,25	2,83	3,78	2,62

\*p=0,511,  $\chi^2=0,432$ ; \*\*p=0,458,  $\chi^2=0,551$ ; dg. – dijagnoza

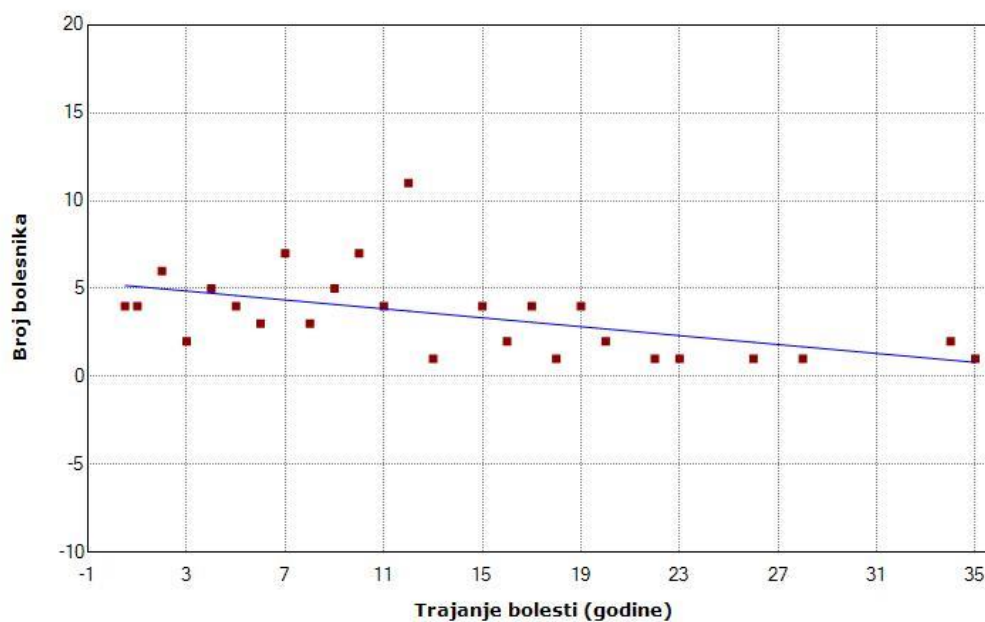


Slika 4. Raspodjela broja bolesnika po županijama prebivališta u trenutku smrti

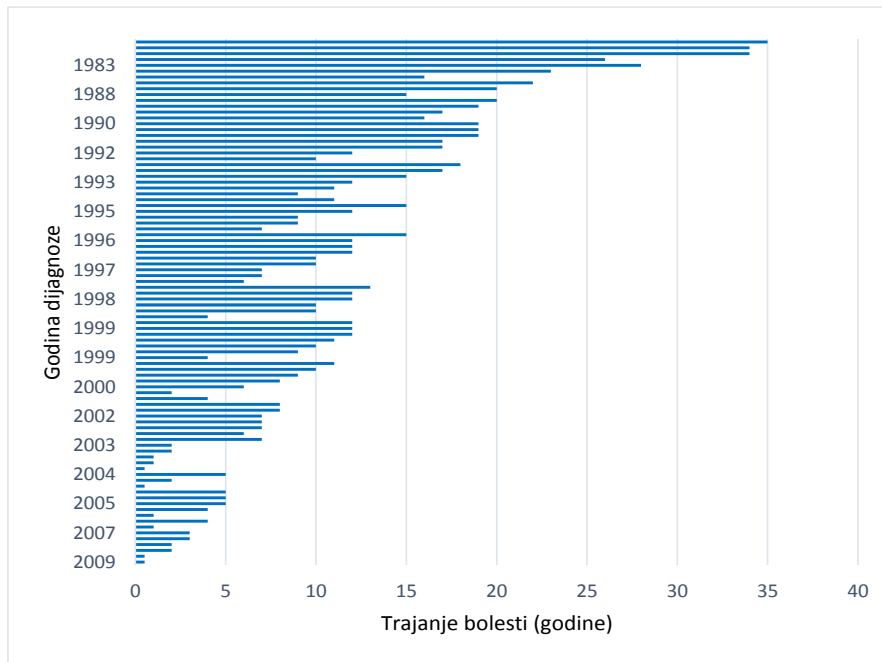
Tablica 2. Vremenske odrednice bolesti – razlike po spolu

		Umrli bolesnici (N=90)	Muškarci (N=22)	Žene (N=68)
Trajanje bolesti	Prosjek (SD)	10,59 (7,69)	11,41 (7,51)	10,32 (7,79)
	Medijan (IQR)	10 (5-15)	11 (7-17) <sup>1</sup>	9,5 (4,5-14) <sup>1</sup>
	Raspon	<1-35	<1-34	<1-35
Dob pri dijagnozi	Prosjek (SD)	47,53 (16,92)	46,14 (16,43) <sup>2</sup>	47,99 (17,17) <sup>2</sup>
	Medijan (IQR)	47 (35-60)	46,5 (46-57)	49 (34-61)
	Raspon	10-81	10-74	15-81
Dob u trenutku smrti	Prosjek (SD)	58,12 (14,79)	58,31 (15,16) <sup>3</sup>	57,55 (13,91) <sup>3</sup>
	Medijan (IQR)	57,5 (46-71)	58 (46-71)	56 (47-68)
	Raspon	26-86	26-85	34-86

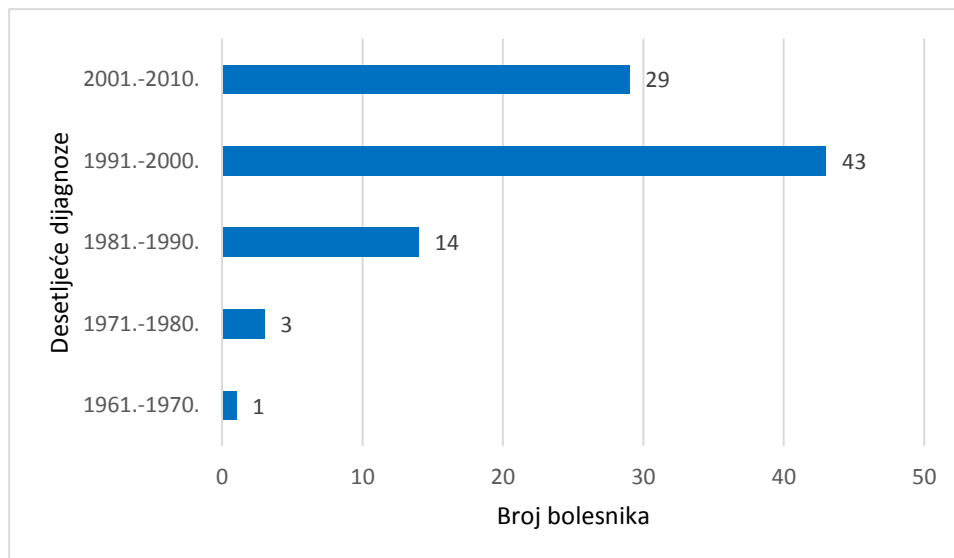
<sup>1</sup>p=0,464, U=669,000, z=-0,738; <sup>2</sup>p=0,658, t=0,444, df=88; <sup>3</sup>p=0,835, t=0,209, df=88; N – broj bolesnika, SD – standardna devijacija, IQR – interkvartilni raspon, df - broj stupnjeva slobode; vrijednosti su izražene u godinama



Slika 5. Raspodjela broja bolesnika po trajanju bolesti – nije dokazan bimodalni obrazac umiranja



Slika 6. Trajanje bolesti u ovisnosti o kalendarskoj godini postavljanja dijagnoze (kalendarske godine prikazane kao apsolutni brojevi) – svakom bolesniku je pridružen jedan vodoravni stupac



Slika 7. Raspodjela broja bolesnika po kalendarskom desetljeću postavljanja dijagnoze



U analiziranoj skupini nije zabilježena značajna razlika između žena i muškaraca u: trajanju bolesti, dobi prilikom postavljanja dijagnoze SLE-a te dobi u trenutku smrti (Tablica 2).

Usporedbom bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću (Tablica 3) zabilježena je značajno viša dob prilikom postavljanja dijagnoze u bolesnika umrlih ranom smrću, tj. unutar pet odnosno deset godina od dijagnoze SLE-a ( $p=0,005$  i  $p<0,001$ ). S druge strane, nije zabilježena značajna dobna razlika u trenutku smrti između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću.

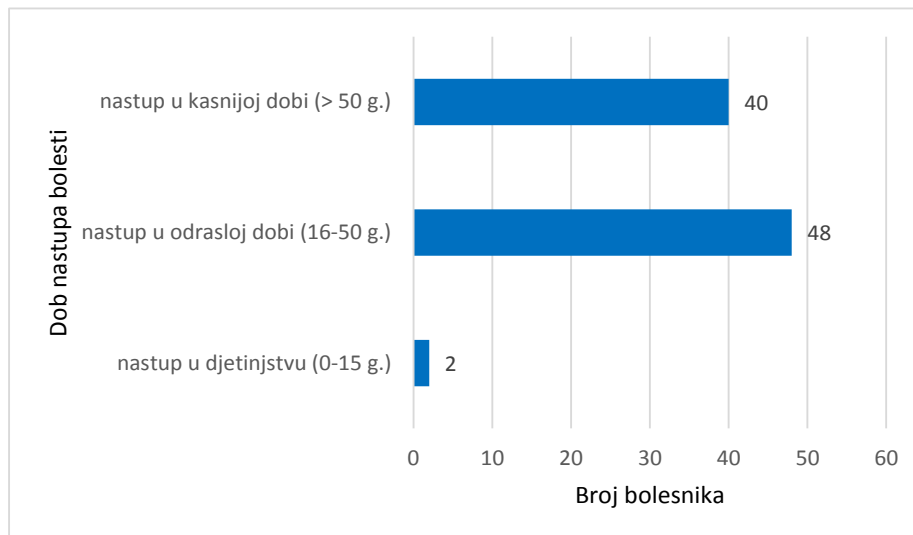
### *5.2.2. KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ACR-A*

Medijan broja ispunjenih klasifikacijskih kriterija ACR-a u trenutku smrti (odnosno kumulativno tijekom bolesti) je 6, a u trenutku dijagnoze SLE-a iznosi 4. Nije utvrđena značajna razlika u broju ispunjenih kriterija u trenutku (postavljanja) dijagnoze niti kumulativno između žena i muškaraca (Tablica 4).

Zabilježen je značajno viši broj kumulativno ispunjenih klasifikacijskih kriterija ACR-a u trenutku smrti bolesnika umrlih kasnom smrću (nakon pet odnosno deset godina od postavljanja dijagnoze SLE-a) u odnosu na bolesnike umrle ranom smrću ( $p=0,018$  i  $p=0,046$ ). Nasuprot tome, u bolesnika umrlih ranom smrću (unutar pet odnosno deset godina od dijagnoze) zabilježen je značajno viši broj ispunjenih kriterija u trenutku postavljanja dijagnoze ( $p=0,038$  i  $p=0,009$ ) (Tablica 5). Ukupan broj i podatak o ispunjenosti pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a dostupni su za 73 bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze SLE-a, a svih 17 bolesnika za koje ti podaci nisu dostupni umrlo je nakon više od 10 godina od postavljanja dijagnoze.

U tablici 6 prikazana je frekvencija kumulativne ispunjenosti pojedinih kriterija ACR-a u trenutku smrti svih 90 bolesnika, a u tablici 7 frekvencija u trenutku dijagnoze u navedenih 73 bolesnika. Najčešći kumulativno ispunjeni kriteriji su antinuklearna protutijela (96%), imunološki poremećaj (92%), hematološki poremećaj (83%) i artritis (70%). U trenutku dijagnoze također su najčešće ispunjeni navedeni kriteriji.

Nije zabilježena značajna razlika u zastupljenosti pojedinih kriterija i podkriterija ACR-a kumulativno i u trenutku dijagnoze između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću.



Slika 8. Raspodjela bolesnika po dobi nastupa bolesti, odnosno po dobi u kojoj je postavljena dijagnoza

Tablica 3. Vremenske odrednice bolesti – razlike između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću

		<5 g. od dg. (N=21)	≥5 g. od dg. (N=69)	<10 g. od dg. (N=43)	≥10 g. od dg. (N=47)
Dob pri dijagnozi	Prosjeak (SD)	<u>56,43</u> (15,03) <sup>1</sup>	<u>44,83</u> (16,62) <sup>1</sup>	<u>55,67</u> (15,20) <sup>2</sup>	<u>40,09</u> (14,97) <sup>2</sup>
	Medijan (IQR)	57 (46-70)	45 (31-55)	56 (46-69)	39 (29-53)
	Raspon	30-81	10-80	27-81	10-71
Dob u trenutku smrti	Prosjeak (SD)	58,43 (14,74) <sup>3</sup>	58,03 (14,91) <sup>3</sup>	60,28 (15,19) <sup>4</sup>	56,15 (14,29) <sup>4</sup>
	Medijan (IQR)	59 (47-71)	57 (46-69)	59 (49-75)	55 (45-65)
	Raspon	30-82	26-86	30-85	26-86

<sup>1</sup>p=0,005, t=2,861, df=88; <sup>2</sup>p<0,001, t=4,899, df=88; <sup>3</sup>p=0,914, t=0,108, df=88; <sup>4</sup>p=0,187, t=1,329, df=88; N – broj bolesnika, SD – standardna devijacija, IQR – interkvartilni raspon, dg. – dijagnoza, df – broj stupnjeva slobode; vrijednosti su izražene u godinama, podcrtane su vrijednosti čijom su usporedbom zabilježene statistički značajne razlike

Tablica 4. Broj ispunjenih klasifikacijskih kriterija u trenutku smrti (kumulativno) i u trenutku dijagnoze – razlika između žena i muškaraca

		Umrli bolesnici	Muškarci	Žene
Broj kriterija ACR-a kumulativno	Prosijek (SD)	5,70 (1,28)	6,05 (1,21)	5,59 (1,28)
	Medijan (IQR)	6 (5-7)	6 (5-7) <sup>1</sup>	6 (4-6,5) <sup>1</sup>
	Raspon	4-8	4-8	4-8
Broj kriterija ACR-a u trenutku dg.	Prosijek (SD)	4,04 (1,44)	4,35 (1,00)	3,95 (1,54)
	Medijan (IQR)	4 (3-5)	4 (4-5) <sup>2</sup>	4 (3-5) <sup>2</sup>
	Raspon	1-8	3-6	1-8

<sup>1</sup>p=0,153, U=595,500, z=-1,463; <sup>2</sup>p=0,235, U=384,000, z=-1,231; dg. – dijagnoza, SD – standardna devijacija, IQR – interkvartilni raspon

Tablica 5. Broj ispunjenih klasifikacijskih kriterija u trenutku smrti (kumulativno) i u trenutku dijagnoze – razlika između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću

		<5 g. od dg.	≥5 g. od dg.	<10 g. od dg.	≥10 g. od dg.
Br. kriterija ACR-a kumulativno	Prosijek (SD)	5,14 (1,31)	5,87 (1,22)	5,42 (1,28)	5,96 (1,23)
	Medijan (IQR)	<u>5 (4-6)<sup>1</sup></u>	<u>6 (5-7)<sup>1</sup></u>	<u>5 (4-6)<sup>2</sup></u>	<u>6 (5-7)<sup>2</sup></u>
	Raspon	4-8	4-8	4-8	4-8
Br. kriterija ACR-a u trenutku dg.	Prosijek (SD)	4,62 (1,24)	3,81 (1,46)	4,44 (1,33)	3,47 (1,41)
	Medijan (IQR)	<u>4 (4-5)<sup>3</sup></u>	<u>4 (3-5)<sup>3</sup></u>	<u>4 (4-5)<sup>4</sup></u>	<u>3,5 (3-4)<sup>4</sup></u>
	Raspon	3-8	1-8	2-8	1-6

<sup>1</sup>p=0,018, U=478,000, z=-2,407; <sup>2</sup>p=0,046, U=763,000, z=-2,046; <sup>3</sup>p=0,038, U=376,000, z=2,129; <sup>4</sup>p=0,009, U=416,500, z=2,634; SD – standardna devijacija, IQR – interkvartilni raspon, dg. – dijagnoza; podcrtane su vrijednosti čijom su usporedbom zabilježene statistički značajne razlike

Tablica 6. Frekvencija kumulativne ispunjenosti pojedinih klasifikacijskih kriterija i podkriterija ACR-a u skupini 90 umrlih bolesnika i bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću

Kriterij ACR-a	Umrli bolesnici (N=90)	%	<5 g. od dg. (N=21)	≥5 g. od dg. (N=69)	p	<10 g. od dg. (N=43)	≥10 g. od dg. (N=47)	p
Leptirasti osip	46	51	6	40	0,018	17	29	0,036
Diskoidni osip	22	24	9	13	0,025	14	8	0,087
Fotosenzitivnost	34	38	6	28	0,320	14	20	0,329
Oralne ulceracije	11	12	4	7	0,275	10	1	0,002
Artritis	63	70	11	52	0,044	29	34	0,613
Serozitis	33	37	7	26	0,717	13	20	0,226
a) Pleuritis	27	30	6	21	0,870	12	15	0,679
b) Perikarditis	17	19	4	3	1,000	6	11	0,253
Bubrežni poremećaj	49	54	9	40	0,223	20	29	0,148
a) Proteinurija	40	44	8	32	0,504	16	24	0,186
b) Stanični cilindri	40	44	8	32	0,504	18	22	0,637
NP poremećaj	11	12	3	8	0,714	6	5	0,632
a) Epilepsija	8	9	1	7	0,673	3	5	0,716
b) Psihoza	4	4	2	2	0,231	3	1	0,345
Hematološki poremećaj	75	83	16	59	0,328	31	44	0,006
a) Hemolitička anemija	11	12	5	6	0,120	8	3	0,077
b) Leukopenija	44	49	10	34	0,894	20	24	0,666
c) Limfopenija	58	64	14	44	0,808	26	32	0,451
d) Trombocitopenija	26	29	7	19	0,608	12	14	0,844
Imunološki poremećaj	83	92	17	66	0,049	38	45	0,252
a) anti-dsDNA	71	79	12	59	0,012	32	39	0,320
b) Sm	12	13	3	9	1,000	6	6	0,869
c) aCL protutijela	46	51	9	37	0,388	20	26	0,404
d) Lupusni antikoagulans	13	14	3	10	1,000	6	7	0,899
Antinuklearna protutijela	86	96	20	66	1,000	41	45	1,000

dg. – dijagnoza, NP – neuropsihijatrijski, Sm – Smith, aCL - antikardiolipinska

Tablica 7. Frekvencija ispunjenosti pojedinih klasifikacijskih kriterija i podkriterija ACR-a u trenutku dijagnoze u skupini 73 umrla bolesnika i bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću

Kriterij ACR-a	Umrli bolesnici (N=73)	%	<5 g. od dg. (N=21)	≥5 g. od dg. (N=52)	p	<10 g. od dg. (N=43)	≥10 g. od dg. (N=30)	p
Leptirasti osip	24	33	4	20	0,110	12	12	0,279
Diskoidni osip	16	22	9	7	0,011	12	4	0,139
Fotosenzitivnost	16	22	5	11	0,765	9	7	0,807
Oralne ulceracije	5	7	3	2	0,140	5	0	0,074
Artritis	47	64	11	36	0,174	28	19	0,876
Serozitis	15	21	7	8	0,112	10	5	0,493
a) Pleuritis	14	19	6	8	0,207	9	5	0,649
b) Perikarditis	6	8	4	2	0,053	5	1	0,390
Bubrežni poremećaj	23	32	9	14	0,185	16	7	0,209
a) Proteinurija	18	25	7	11	0,274	12	6	0,441
b) Stanični cilindri	17	23	6	11	0,547	12	5	0,264
NP poremećaj	6	8	3	3	0,345	5	1	0,390
a) Epilepsija	3	4	1	2	1,000	2	1	1,000
b) Psihoza	3	4	2	1	0,197	3	0	0,264
Hematološki poremećaj	34	47	13	21	0,095	22	12	0,347
a) Hemolitička anemija	4	5	1	3	1,000	3	1	0,639
b) Leukopenija	22	30	7	15	0,705	14	8	0,589
c) Limfopenija	20	27	10	10	0,014	17	3	0,005
d) Trombocitopenija	9	12	4	5	0,269	7	2	0,292
Imunološki poremećaj	46	63	14	32	0,681	32	14	0,016
a) anti-dsDNA	38	52	10	28	0,630	28	10	0,008
b) Sm	1	1	1	0	0,288	1	0	1,000
c) aCL protutijela	11	15	6	5	0,067	10	1	0,022
d) Lupusni antikoagulans	4	5	3	1	0,069	3	1	0,639
Antinuklearna protutijela	63	86	19	44	0,714	40	23	0,080

dg. – dijagnoza, NP – neuropsihijatrijski, Sm – Smith, aCL - antikardiolipinska

U usporedbi frekvencija ispunjenosti pojedinih kriterija značajnom je smatrana p-vrijednost manja od 0,002, nakon što je provedena korekcija zbog višestrukih usporedbi.

### 5.2.3. INDEKS OŠTEĆENJA SLICC/ACR-A

Prosječni kumulativni iznos indeksa oštećenja u analiziranoj skupini bolesnika je 4,90 uz visoku varijabilnost (raspon od 0 do 14), dok godinu dana nakon dijagnoze iznosi 1,21 (uz raspon od 0 do 6) (Tablica 8). U bolesnika umrlih kasnom smrću zabilježen je značajno viši iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a u trenutku smrti (kumulativno) u usporedbi s bolesnicima umrlih ranom smrću ( $p < 0,001$ ). Nasuprot tome, u bolesnika umrlih ranom smrću zabilježen je značajno viši iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a godinu dana nakon postavljanja dijagnoze SLE-a u odnosu na bolesnike umrle kasnom smrću ( $p = 0,005$  i  $p < 0,001$ , Tablica 8). Izračun indeksa u trenutku smrti (kumulativno) temeljen je na podacima svih 90 umrlih bolesnika iz skupine, a godinu dana nakon dijagnoze na podacima 86 bolesnika (21 muškarac, 65 žena) preživjelih nakon godinu dana. 4/90 bolesnika nije doživjelo godinu dana od dijagnoze, ali su razlike statistički značajne i ako se kumulirano oštećenje tih četiriju bolesnika uključi u izračun oštećenja godinu dana nakon dijagnoze.

U tablici 9 prikazana je frekvencija pojedinih sastavnica i podsastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a u trenutku smrti (kumulativno) u analiziranoj skupini 90 umrlih bolesnika. Najzastupljenije sastavnice oštećenja u trenutku smrti su muskuloskeletna (59%), kardiovaskularna (51%) i neuropsihijatrijska (48%). Provedena je usporedba frekvencija pojedinih (pod)sastavnica između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću, pri čemu je p-vrijednost manja od 0,00106 smatrana značajnom nakon što je provedena korekcija zbog višestrukih usporedbi.

Nisu zabilježene značajne razlike između frekvencija pojedinih (pod)sastavnica osim u slučaju muskuloskeletnog oštećenja čija je frekvencija značajno viša u bolesnika umrlih nakon pet godina od postavljanja dijagnoze u odnosu na one umrle ranije ( $p < 0,001$ ). Zabilježena je viša frekvencija malignih oboljenja u bolesnika umrlih više od deset godina od postavljanja dijagnoze, no ta razlika tek granično doseže statističku značajnost ( $p = 0,001$ ) i odnosi se na iznos sastavnice indeksa oštećenja koja je definirana kao zbroj (vidi odjeljak o oštećenju u metodama).

Tablica 8. Iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a kumulativno u trenutku smrti i godinu dana nakon postavljanja dijagnoze – razlika između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću

		Umrli bolesnici	<5 g. od dg.	≥5 g. od dg.	<10 g. od dg.	≥10 g. od dg.
Indeks oštećenja kumulativno	Prosjek (SD)	4,90 (3,20)	<u>2,62 (2,18)<sup>1</sup></u>	<u>5,59 (3,15)<sup>1</sup></u>	3,33 (2,39)	6,34 (3,20)
	Medijan (IQR)	5 (3-7)	3 (1-4)	5 (3-8)	<u>3 (1-5)<sup>2</sup></u>	<u>7 (4-9)<sup>2</sup></u>
	Raspon	0-14	0-8	0-14	0-8	1-14
Indeks oštećenja godinu dana od dg.	Prosjek (SD)	1,21 (1,48)	2,12 (1,62)	0,99 (1,37)	1,97 (1,72)	0,57 (0,83)
	Medijan (IQR)	1 (0-2)	<u>2 (1-3)<sup>3</sup></u>	<u>0 (0-1)<sup>3</sup></u>	<u>1 (0-3)<sup>4</sup></u>	<u>0 (0-1)<sup>4</sup></u>
	Raspon	0-6	0-5	0-6	0-6	0-3

<sup>1</sup>p<0,001, t=4,032, df=88; <sup>2</sup>p<0,001, U=460,500, z=-4,465; <sup>3</sup>p=0,005, U=333,500, z=2,899; <sup>4</sup>p<0,001, U=472,000, z=4,078; SD – standardna devijacija, IQR – interkvartilni raspon, dg. – dijagnoza; podcrtane su vrijednosti čijom su usporedbom zabilježene statistički značajne razlike

Tablica 9. Frekvencija sastavnica i podsastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a u trenutku smrti (kumulativno) u skupini 90 umrlih bolesnika - usporedba bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću

Sastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a	Umrli (N=90)	%	<5 g. od dg. (N=21)	≥5 g. od dg. (N=69)	p	<10 g. od dg. (N=43)	≥10 g. od dg. (N=47)	p
Očna	30	33	6	24	0,597	13	17	0,551
a) Katarakta ikad	28	31	5	23	0,409	12	26	0,530
b) Promjena retine ili optička atrofija	9	10	1	8	0,679	2	7	0,161
Neuropsihijatrijska	43	48	7	36	0,130	16	27	0,055
a) Kognitivni poremećaj	17	19	2	15	0,340	6	11	0,253
b) Epileptički napadaji	6	7	1	5	1,000	2	4	0,679
c1) CVI ikad (zbroj)	25	28	5	20	0,649	8	17	0,063
c2) CVI ikad (da/ne)	21	23	4	17	0,771	7	14	0,130
d) Kranijalna ili periferna neuropatija	20	22	2	18	0,141	8	12	0,430
e) Transverzni mijelitis	0	0	0	0	NT	0	0	NT
Bubrežna	25	28	3	22	0,115	11	14	0,656
a) GF <50%	21	23	2	19	0,139	10	11	0,987
b) Proteinurija >3,5 g/24h	7	8	1	6	1,000	2	5	0,438
c) Terminalna faza bubrežne bolesti	6	7	0	6	0,329	1	5	0,206
Plućna	20	22	4	16	0,774	6	14	0,071
a) Plućna hipertenzija	9	10	2	7	1,000	2	7	0,161
b) Plućna fibroza	13	14	3	10	1,000	5	8	0,467
c) Smanjenje pluća	1	1	0	1	1,000	0	1	1,000
d) Pleuralna fibroza	13	14	3	10	1,000	5	8	0,467
e) Plućni infarkt	1	1	0	1	1,000	0	1	1,000
Kardiovaskularna	46	51	9	37	0,388	19	27	0,209
a) Angina ili koronarna prenosnica	15	17	2	13	0,506	5	10	0,220
b1) Infarkt miokarda ikad (zbroj)	18	20	3	15	0,548	4	14	0,015
b2) Infarkt miokarda (da/ne)	13	14	2	11	0,725	3	10	0,054
c) Kardiomiopatija	31	34	5	26	0,241	11	20	0,091
d) Bolest zalistka	15	17	4	11	0,744	8	7	0,637
e) Perikarditis ili perikardiektomija	1	1	0	1	1,000	0	1	1,000
Periferna vaskularna	19	21	2	17	0,221	5	14	0,035
a) Kludikacija	8	9	0	8	0,190	3	5	0,716
b) Manji gubitak tkiva	4	4	1	3	1,000	2	2	1,000
c) Značajan gubitak tkiva ikad (prst ili ud)	8	9	0	8	0,190	1	7	0,060



d) Venska tromboza s oticanjem, ulceracijom ili venskom stazom	10	11	1	9	0,442	1	9	0,016
Gastrointestinalna	7	8	0	7	0,193	1	6	0,113
a) Infarkt ili resekcija crijeva ispod duodenuma, slezene, jetre, žučnjaka ikad	4	4	0	4	0,569	0	4	0,118
b) Mezenterijska insuficijencija	0	0	0	0	NT	0	0	NT
c) Kronični peritonitis	0	0	0	0	NT	0	0	NT
d) Striktura ili kirurgija gornjeg gastrointestinalnog trakta ikad	3	3	0	3	1,000	1	2	1,000
Muskuloskeletalna	53	59	5	48	<0,001	18	35	0,002
a) Mišićna atrofija ili slabost	31	34	2	29	0,006	11	20	0,091
b) Deformirajući ili erozivni artritis	15	17	1	14	0,177	6	9	0,509
c) Osteoporoza s frakturom ili kolapsom kralješka	27	30	2	25	0,019	8	19	0,024
d1) Avaskularna nekroza (zbroj)	19	21	3	16	0,545	6	13	0,112
d2) Avaskularna nekroza (da/ne)	14	16	2	12	0,507	4	10	0,118
e) Osteomijelitis	1	1	0	1	1,000	0	1	1,000
Kožna	15	17	3	12	1,000	5	10	0,220
a) Kronična ožiljna alopecija	7	8	0	7	0,193	2	5	0,438
b) Značajno stvaranje ožiljka izvan vlasišta i prostora pulpe	6	7	2	4	0,621	2	4	0,679
c) Ulceracija kože (izuzev tromboze)	4	4	1	3	1,000	1	3	0,618
Prijevremeno zatajenje gonada*	6	9	0	6	0,325	1	5	0,197
Šećerna bolest	15	17	3	12	1,000	7	8	0,925
Maligna bolest (zbroj)	25	28	1	24	0,005	5	20	0,001 <sup>Δ</sup>
Maligna bolest (da/ne)	22	24	1	21	0,017	5	17	0,007

\*postotak izračunat za žene (=prijevremena menopauza); NT – nije testirano, GF – glomerularna filtracija, CVI – cerebrovaskularni inzult; podcrtane su p-vrijednosti usporedbi kojima je zabilježena statistički značajna razlika, s time da je znakom “Δ” označena p-vrijednost granično statistički značajne razlike u podsastavnici “maligna bolest (zbroj)”

U tablici 10 je na način istovjetan onome u tablici 9 prikazana frekvencija pojedinih sastavnica i podsastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a godinu dana nakon postavljanja dijagnoze, i to za prethodno navedenih 86 bolesnika koji su taj trenutak doživjeli (4/90 bolesnika je umrlo u manje od godine dana nakon postavljanja dijagnoze). Najčešće sastavnice oštećenja zabilježene godinu dana nakon dijagnoze su neuropsihijatrijska (24%), te kardiovaskularna i muskuloskeletna (po 17%). Uspoređena je frekvencija pojedinih sastavnica između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću. P-vrijednost manja od 0,00139 smatrana je značajnom nakon provedene korekcije zbog višestrukih usporedbi. Nije zabilježena značajna razlika između frekvencija pojedinih (pod)sastavnica indeksa oštećenja osim u slučaju kardiovaskularnog oštećenja čija je frekvencija godinu dana nakon dijagnoze značajno viša u bolesnika umrlih unutar deset godina od postavljanja dijagnoze naspram bolesnika umrlih kasnije ( $p < 0,001$ ).

Barem u po 1/90 analiziranih bolesnika zabilježena je prisutnost svake od sastavnica i podsastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a osim transverznog mijelitisa, mezenterijske insuficijencije i kroničnog peritonitisa, koji nisu zabilježeni niti u jednog bolesnika u skupini (Tablica 11). Pri tome vrijedi istaknuti da su transverzni mijelitis i mezenterijska insuficijencija bili prisutni u po jednog bolesnika, međutim, njihovo je trajanje bilo kraće od šest mjeseci, stoga nije zadovoljen kriterij za uvrštavanje u oštećenje po definiciji SLICC/ACR-a.

Također je vrijedno naglasiti da je većina (pod)sastavnica indeksa oštećenja barem u po jednom slučaju, tj. u po jednog bolesnika, zabilježena unutar godine dana od postavljanja dijagnoze, osim u slučaju terminalne faze bubrežne bolesti, smanjenja pluća (engl. *shrinking lung*), plućnog infarkta, perikarditisa/perikardiektomije, klaudikacija, značajnog gubitka tkiva (u sklopu perifernog vaskularnog oštećenja), infarkta/resekcije crijeva, osteomijelitisa i prethodno navedenih podsastavnica koje uopće nisu zabilježene (Tablica 11). Takva raspodjela upućuje da se većina (pod)sastavnica indeksa oštećenja može javiti u ranoj fazi bolesti, tj. unutar prve godine od postavljanja dijagnoze bolesti.

Tablica 10. Frekvencija sastavnica i podsastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a godinu dana nakon postavljanja dijagnoze u skupini 86 od 90 umrlih bolesnika koji su doživjeli godinu dana od dijagnoze - usporedba bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću

Sastavnica SLICC/ACR-ovog indeksa oštećenja	Umrli (N=86)	%	<5 g. od dg. (N=17)	≥5 g. od dg. (N=69)	p	<10 g. od dg. (N=39)	≥10 g. od dg. (N=47)	p
Očna	6	7	3	3	0,089	5	1	0,087
a) Katarakta ikad	4	5	2	2	0,174	3	1	0,325
b) Promjena retine ili optička atrofija	3	3	1	2	0,488	2	1	0,588
Neuropsihijatrijska	21	24	8	13	0,026	15	6	0,006
a) Kognitivni poremećaj	7	8	2	5	0,621	6	1	0,043
b) Epileptički napadaji	3	3	1	2	0,488	2	1	0,588
c) CVI ikad (da/ne)	9	10	4	5	0,071	6	3	0,289
d) Kranijalna ili periferna neuropatija	6	7	1	5	1,000	4	2	0,404
e) Transverzni mijelitis	0	0	0	0	NT	0	0	NT
Bubrežna	4	5	2	2	0,174	4	0	0,039
a) GF <50%	3	3	1	2	0,488	3	0	0,089
b) Proteinurija >3,5 g/24h	1	1	1	0	0,198	1	0	0,454
c) Terminalna faza bubrežne bolesti	0	0	0	0	NT	0	0	NT
Plućna	4	5	2	2	0,174	3	1	0,325
a) Plućna hipertenzija	1	1	1	0	0,198	1	0	0,454
b) Plućna fibroza	4	5	2	2	0,174	3	1	0,325
c) Smanjenje pluća	0	0	0	0	NT	0	0	NT
d) Pleuralna fibroza	4	5	2	2	0,174	3	1	0,325
e) Plućni infarkt	0	0	0	0	NT	0	0	NT
Kardiovaskularna	15	17	7	8	0,009	13	2	<u>&lt;0,001</u>
a) Angina ili koronarna prenosnica	3	3	2	1	0,098	3	0	0,089
b) infarkt miokarda (da/ne)	3	3	2	1	0,098	3	0	0,089
c) Kardiomiopatija	7	8	2	5	0,621	6	1	0,043
d) Bolest zalistka	7	8	3	4	0,136	6	1	0,043
e) Perikarditis ili perikardiektomija	0	0	0	0	NT	0	0	NT
Periferna vaskularna	4	5	1	4	1,000	1	3	0,623
a) Klaudikacija	0	0	0	0	NT	0	0	NT
b) Manji gubitak tkiva	0	0	0	0	NT	0	0	NT
c) Značajan gubitak tkiva ikad (prst ili ud)	0	0	0	0	NT	0	0	NT
d) Venska tromboza s oticanjem, ulceracijom ili venskom stazom	4	5	1	4	1,000	1	3	0,623

Gastrointestinalna	1	1	0	1	1,000	1	0	0,454
a) Infarkt ili resekcija crijeva ispod duodenuma, slezene, jetre, žučnjaka ikad	0	0	0	0	NT	0	0	NT
b) Mezenterijska insuficijencija	0	0	0	0	NT	0	0	NT
c) Kronični peritonitis	0	0	0	0	NT	0	0	NT
d) Striktura ili kirurgija gornjeg gastrointestinalnog trakta ikad	1	1	0	1	1,000	1	0	0,454
Muskuloskeletna	15	17	3	12	1,000	10	5	0,068
a) Mišićna atrofija ili slabost	6	7	1	5	1,000	5	1	0,087
b) Deformirajući ili erozivni artritis	3	3	0	3	1,000	2	1	0,059
c) Osteoporoza s frakturom ili kolapsom kralješka	6	7	1	5	1,000	4	2	0,404
d2) Avaskularna nekroza (da/ne)	2	2	1	1	0,358	1	1	1,000
e) Osteomijelitis	0	0	0	0	NT	0	0	NT
Kožna	7	8	2	5	0,621	4	3	0,697
a) Kronična ožiljna alopecija	3	3	0	3	1,000	2	1	0,059
b) Značajno stvaranje ožiljka izvan vlasišta i prostora pulpe	3	3	2	1	0,098	2	1	0,588
c) Ulceracija kože (izuzev tromboze)	1	1	0	1	1,000	0	1	1,000
Prijevremeno zatajenje gonada*	2	3	0	2	1,000	1	1	1,000
Šećerna bolest	8	9	3	5	0,190	6	2	0,133
Maligna bolest (da/ne)	2	2	1	1	0,358	2	0	0,203

\*postotak izračunat za žene (=prijevremena menopauza); NT – nije testirano, GF – glomerularna filtracija, CVI – cerebrovaskularni inzult; podcrtane su p-vrijednosti usporedbi kojima je zabilježena statistički značajna razlika

Tablica 11. Vrijeme nakon dijagnoze kada je zabilježena pojedina sastavnica indeksa oštećenja

Sastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a	Umrli	%	Medijan	Min.	Maks.
Očna	30	33	4,5	0,5	28
a) Katarakta ikad	28	31	4,5	0,5	29
b) Promjena retine ili optička atrofija	9	10	11	0,5	28
Neuropsihijatrijska	43	48	2	0,5	28
a) Kognitivni poremećaj	17	19	4	0,5	32
b) Epileptički napadaji	6	7	4,75	0,5	16
c) Cerebrovaskularni inzult ikad	25	28	8	0,5	33
d) Kranijalna ili periferna neuropatija	20	22	4	0,5	28
e) Transverzni mijelitis	0	0	NP	NP	NP
Bubrežna	25	28	6	0,5	20
a) Glomerularna filtracija <50%	21	23	6	0,5	32
b) Proteinurija >3,5 g/24h	7	8	6	0,5	15
c) Terminalna faza bubrežne bolesti	6	7	8,5	2	28
Plućna	20	22	10	0,5	30
a) Plućna hipertenzija	9	10	10	0,5	33
b) Plućna fibroza	13	14	3	0,5	30
c) Smanjenje pluća	1	1	23	23	23
d) Pleuralna fibroza	13	14	3	0,5	30
e) Plućni infarkt	1	1	10	10	10
Kardiovaskularna	46	51	4,5	0,5	33
a) Angina ili koronarna preosnica	15	17	5	0,5	27
b) Infarkt miokarda ikad	18	20	7	0,5	34
c) Kardiomiopatija	31	34	9	0,5	33
d) Bolest zalistka	15	17	2	0,5	27
e) Perikarditis ili perikardiektomija	1	1	11	11	11
Periferna vaskularna	19	21	5,5	0,5	23
a) Klaukacija	8	9	6	3	23
b) Manji gubitak tkiva	4	4	7,5	0,5	17
c) Značajan gubitak tkiva ikad (prst ili ud)	8	9	11	7	34
d) Venska tromboza s oticanjem, ulceracijom ili venskom stazom	10	11	3,5	0,5	21
Gastrointestinalna	7	8	6	0,5	10
a) Infarkt ili resekcija crijeva ispod duodenuma, slezene, jetre, žučnjaka ikad	4	4	6	3	10
b) Mezenterijska insuficijencija	0	0	NP	NP	NP
c) Kronični peritonitis	0	0	NP	NP	NP
d) Striktura ili kirurgija gornjeg gastrointestinalnog trakta ikad	3	3	2	0,5	8
Muskuloskeletna	53	59	5	0,5	33
a) Mišićna atrofija ili slabost	31	34	5	0,5	25
b) Deformirajući ili erozivni artritis	15	17	6	0,5	16
c) Osteoporoza s frakturom ili kolapsom kralješka	27	30	5	0,5	33
d) Avaskularna nekroza	19	21	5,5	0,5	17
e) Osteomijelitis	1	1	8	8	8
Kožna	15	17	2	0,5	14
a) Kronična ožiljna alopecija	7	8	2	0,5	14
b) Značajno stvaranje ožiljka izvan vlasišta i pulpe	6	7	1,75	0,5	12
c) Ulceracija kože (izuzev tromboze)	4	4	5,5	1	12
Prijevremeno zatajenje gonada*	6	9	5	0,5	10
Šećerna bolest	15	17	1	0,5	30
Maligna bolest	25	28	10	0,5	30

\*izračunato za žene iz skupine; Min. – minimum, Maks. – maksimum, NP - nije primjenljivo; vrijeme je izraženo u godinama

#### 5.2.4. UZROCI SMRTI

U tablici 12 i na slici 9 deskriptivno su prikazane frekvencije pojedinih kategorija uzroka smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika. U 28/90 bolesnika zabilježeno je više od jedne kategorije uzroka smrti, a u 39/90 umrlih bolesnika smrt i uzroci smrti ustanovljeni su isključivo na temelju sparivanja podataka baze Zavoda s bazom umrlih HZJZ-a, zbog čega je u tih 39/90 bolesnika dostupan podatak o samo jednom uzroku smrti – onome koji je u bazi umrlih upisan kao osnovni. Uzroci su ustanovljeni i obdukcijom u 17/90 bolesnika, s time da u 4/90 bolesnika nije dostupan podatak o tome je li obdukcija provedena.

Zabilježene kategorije uzroka smrti su po redoslijedu učestalosti kardiovaskularne bolesti (uključujući akutne kardijalne, koronarne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne događaje) (40%), infekcije (33%), aktivna bolest - SLE (29%), maligni tumori (17%) te ostali uzroci smrti (koji nisu uključeni u najčešće korištene klasifikacije uzroka smrti) u 11% analiziranih bolesnika. U 8 bolesnika (9%) nije poznat uzrok smrti.

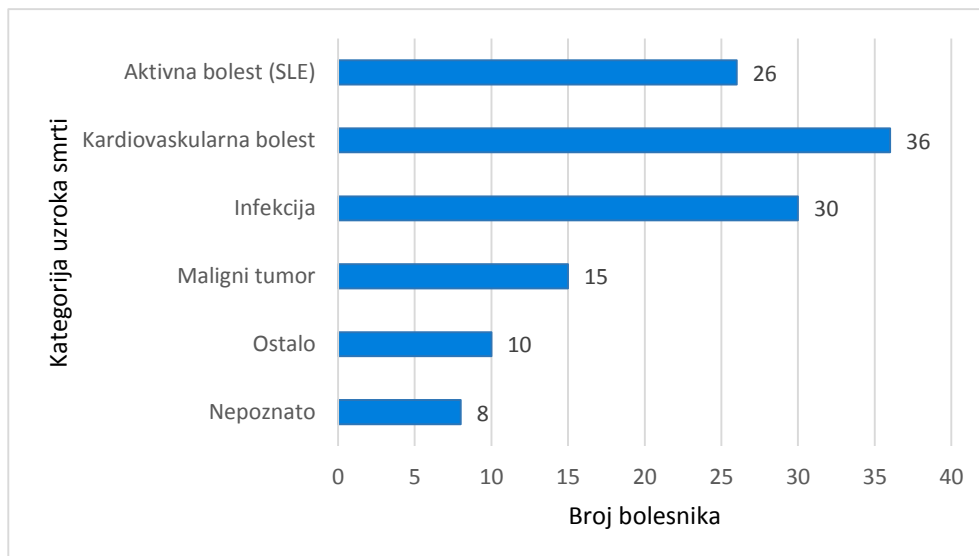
U bolesnika umrlih unutar pet godina od postavljanja dijagnoze SLE-a najčešće kategorije uzroka smrti su infekcija i aktivna bolest. No, taj se redoslijed već mijenja u slučaju kada se rana smrt definira kao razdoblje smrti unutar deset godina od dijagnoze – u toj skupini bolesnika kardiovaskularna bolest je najčešća kategorija, a slijede je infekcija i aktivna bolest. Takav redoslijed kategorija uzroka smrti zabilježen je u bolesnika umrlih kasnom smrću, bez obzira na to definira li se kasna smrt kao smrt nakon pet ili nakon deset godina od dijagnoze SLE-a. Unatoč opisanoj razlici u redoslijedu učestalosti pojedinih kategorija uzroka smrti između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću, usporedbom njihovih frekvencija nije zabilježena statistički značajna razlika.

Na slikama 10 do 13 prikazana je frekvencija pojedinih uzroka smrti utvrđenih u skupini 90 bolesnika. Maligni su tumori zbog svoje raznolikosti pobrojani u daljnjem tekstu. Frekvencije najčešćih, odnosno klinički najznačajnijih kardiovaskularnih i infektivnih uzroka smrti prikazane su i u tablici 12. Nije zabilježena značajna razlika u frekvencijama pojedinih uzroka osim cerebrovaskularnog inzulta koji je kao uzrok smrti zabilježen samo u bolesnika umrlih kasnom smrću nakon 10 godina od postavljanja dijagnoze (8 bolesnika).

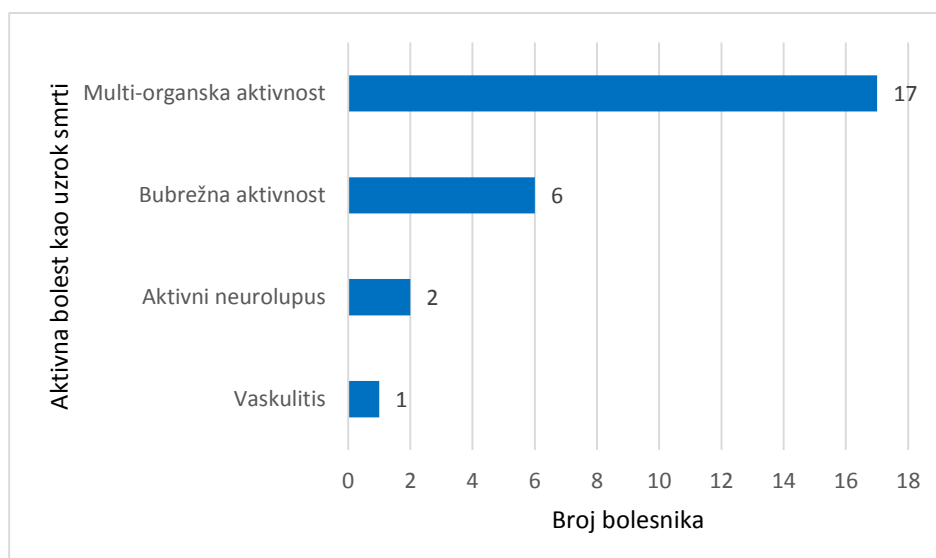
Tablica 12. Uzroci smrti u analiziranoj skupini 90 umrlih bolesnika (kategorije uzroka i najčešći pojedinačni uzroci)

Uzrok smrti	Umrli (N=90)	%	<5 g. od dg. (N=21)	≥5 g. od dg. (N=69)	p	<10 g. od dg. (N=43)	≥10 g. od dg. (N=47)	p
Aktivna bolest (SLE)	26	29	8	18	0,288	11	15	0,508
Infekcija	30	33	9	21	0,290	14	16	0,881
a) Sepsa	20	22	6	14	0,549	9	11	0,778
b) Pneumonija	18	20	5	13	0,756	8	10	0,797
c) Infekcija urinarnog trakta	8	9	3	5	0,329	5	3	0,472
Kardiovaskularna bolest*	36	40	6	30	0,222	16	20	0,605
a) Ishemijska KMP	7	13	1	11	0,281	6	6	0,869
b) Infarkt miokarda	5	6	1	4	1,000	1	4	0,363
c) CVI	8	9	0	8	0,190	0	8	<u>0,006</u>
d) Plućna embolija	3	3	1	2	0,554	1	2	1,000
Maligni tumor	15	17	1	14	0,177	4	11	0,073
Ostalo	10	11	4	6	NT	6	4	NT
Nepoznato	8	9	1	7	NT	2	6	NT

NT – nije testirano, KMP – kardiomiopatija, CVI – cerebrovaskularni inzult, dg. – dijagnoza; podcrtana je p-vrijednost usporedbe kojom je zabilježena statistički značajna razlika; \*uključuje akutne kardijalne, koronarne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne događaje

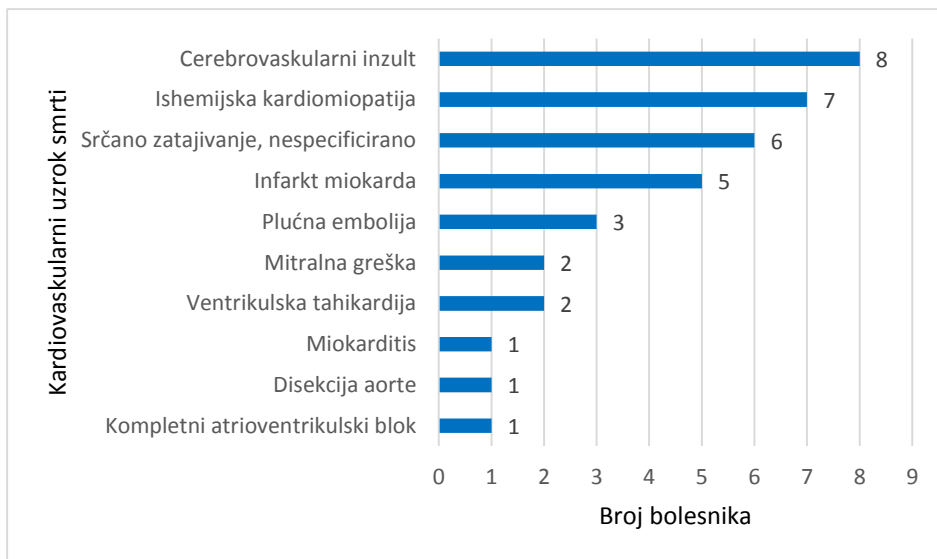


Slika 9. Kategorije uzroka smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika

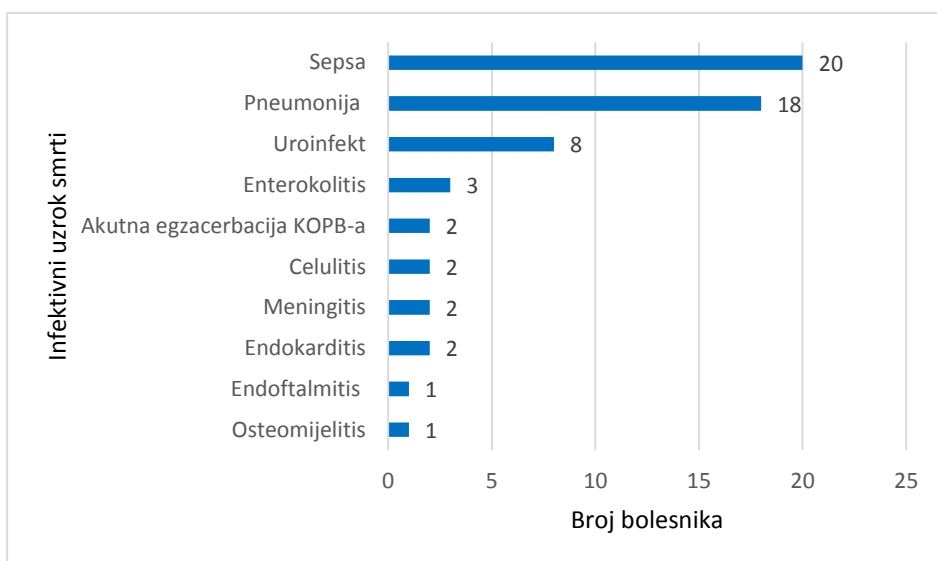


Slika 10. Aktivna bolest kao uzrok smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika





Slika 11. Kardiovaskularni uzroci smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika



Slika 12. Infektivni uzroci smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika

Unutar skupine bolesnika umrlih od aktivnog SLE-a (Slika 10) najviše bolesnika (17/26, 65,38%) umrlo je zbog istodobno prisutne aktivnosti u dva ili više organa i organskih sustava (multi-organska aktivnost). U preostalim 9/26 (34,62%) bolesnika u kojih je aktivnost smrti dominantna u jednom organu/organskom sustavu zabilježena je bubrežna aktivnost kao uzrok smrti šest bolesnika, aktivni neurolupus u 2/26 (7,69%) bolesnika i vaskulitis u jednog bolesnika (3,85%). Infekcija je kao dodatni uzrok smrti utvrđena u 14/26 (53,85%) bolesnika umrlih uslijed aktivne bolesti, a moždani udar utvrđen je kao uzrok smrti u 4/26 (15,38%) bolesnika u kontekstu aktivne bolesti. U 3/22 (13,64%) u kojih je zabilježen doprinos bubrežne insuficijencije ranije je zabilježeno oštećenje uslijed terminalne bubrežne bolesti po definiciji indeksa oštećenja SLICC/ACR-a (11).

Unutar skupine bolesnika umrlih uslijed kardiovaskularnih bolesti (Slika 11) najčešći je uzrok ishemijska bolest srca (definirana kao ishemijska kardiomiopatija i infarkt miokarda). Slijedi ga cerebrovaskularni inzult, koji je i najčešće zabilježen pojedinačni kardiovaskularni uzrok smrti - ako se ishemijska kardiomiopatija i infarkt miokarda promatraju zasebno. Plućna embolija je zabilježena kao razmjerno rijedak uzrok smrti – tek u 3/90 bolesnika. U skupini kardiovaskularnih uzroka smrti izdvaja se nespecificirano srčano zatajivanje. Navedeni je entitet izdvojen od ostalih s obzirom da iz dostupne dokumentacije nije bilo moguće razlučiti o kojoj se etiologiji srčanog zatajivanja radi. Vjerojatno je riječ o različitim uzrocima srčanog zatajivanja koji se ne mogu u potpunosti svesti pod zajednički nazivnik.

Od 36 bolesnika koji su umrli zbog kardiovaskularnih uzroka smrti u šest je bolesnika postavljena dijagnoza sekundarnog antifosfolipidnog sindroma. U 12 od preostalih 30 bolesnika bez dijagnoze sindroma zabilježen je pozitivan titar antikardiolipinskih protutijela tijekom bolesti, a u dva od navedenih 12 bolesnika i pozitivan test lupusnog antikoagulansa (LAC).

Najčešće zabilježeni infektivni uzroci smrti su sepsa, pneumonija i infekcija mokraćnih puteva (Slika 12). Sepsa je zabilježena u 20 od 30 bolesnika umrlih zbog infekcije te se preklapa s ostalim infektivnim uzrocima smrti. Dijagnoza sepse kao uzroka smrti je postavljena u 12/18 bolesnika s pneumonijom, 5/8 bolesnika s uroinfektom, svih bolesnika s enterokolitisom, oba bolesnika s celulitisom te po jednog bolesnika s endokarditisom, endoftalmitisom, osteomijelitisom i akutnom egzacerbacijom KOPB-a. I u drugog bolesnika s

endokarditisom zadovoljeni su kriteriji za sepsu, no u medicinskoj dokumentaciji nije izrijekom zabilježeno da je bila riječ o sepsi.

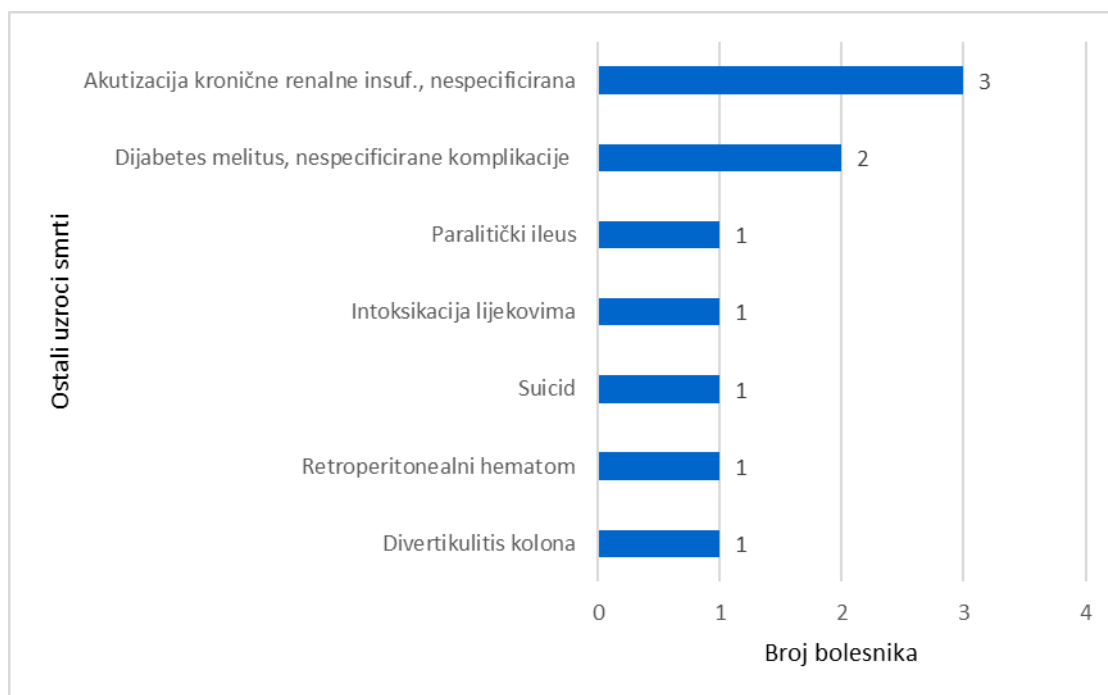
U skupini 15 bolesnika umrlih od malignog tumora nije zabilježena predilekcija za određeni organ ili organski sustav. Po dva bolesnika je umrlo zbog posljedica karcinoma anusa, bronha i gušterače. Maligni tumori ostalih sijela zabilježeni su tek pojedinačno kao uzroci smrti: mijeloproliferativni sindrom, ne-Hodgkinov limfom mezenterija te karcinomi prostate, dojke, mokraćnog mjehura, bubrega, ovarija, vrata maternice i kolona. Maligni tumori kao kategorija zauzimaju četvrto mjesto po učestalosti uzroka smrti u bolesnika umrlih i ranom i kasnom smrću.

Na slici 13 prikazani su uzroci smrti koje nije moguće uvrstiti niti u jednu od prethodno navedenih dobro definiranih kategorija. U ovoj se heterogenoj kategoriji izdvajaju tri bolesnika koji su umrli zbog nespecificirane akutizacije kronične renalne insuficijencije i dva bolesnika umrla zbog nespecificiranih komplikacija šećerne bolesti. U navedenih bolesnika se na temelju podataka o smrti nije moglo saznati detalje o uzroku smrti. Njihov je uzrok smrti stoga klasificiran u ovu skupinu.

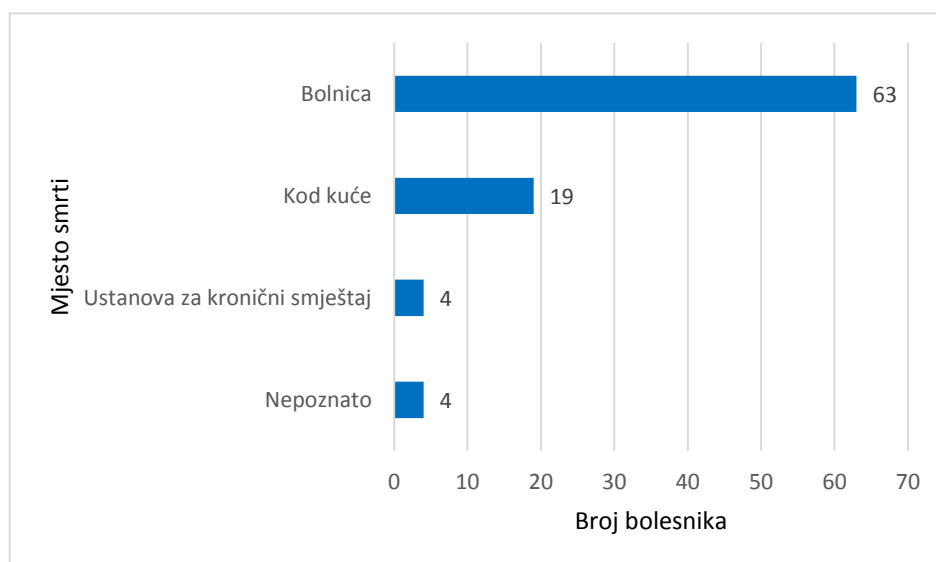
Iako je u svih 90 bolesnika postavljena dijagnoza SLE-a – na temelju kriterija ACR-a (ispunjena  $\geq 4$  klasifikacijska kriterija), u medicinskoj dokumentaciji o smrti SLE je spomenut u tek 41/90 bolesnika. Za ostale bolesnike nije dostupan podatak spominje li se dijagnoza SLE-a u dokumentaciji o smrti.

Na slici 14 prikazano je mjesto smrti umrlih bolesnika iz analizirane skupine. Više od dvije trećine (63/90) bolesnika umrlo je u bolnici, a 23/90 bolesnika je umrlo kod kuće ili u ustanovi za kronični smještaj. Za četiri bolesnika nije dostupan podatak o mjestu smrti.

Na slici 15 prikazan je razlog zadnjeg pregleda i/ili hospitalizacije u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju – u 49/90 bolesnika radilo se o redovitom pregledu, a u preostalih 41/90 bolesnika o kliničkom pogoršanju koje je evidentirao nadležni liječnik reumatolog iz Zavoda.



Slika 13. Ostali uzroci smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika (insuf. – insuficijencija)



Slika 14. Mjesto smrti bolesnika iz analizirane skupine

### 5.2.5. DODATNA OBILJEŽJA

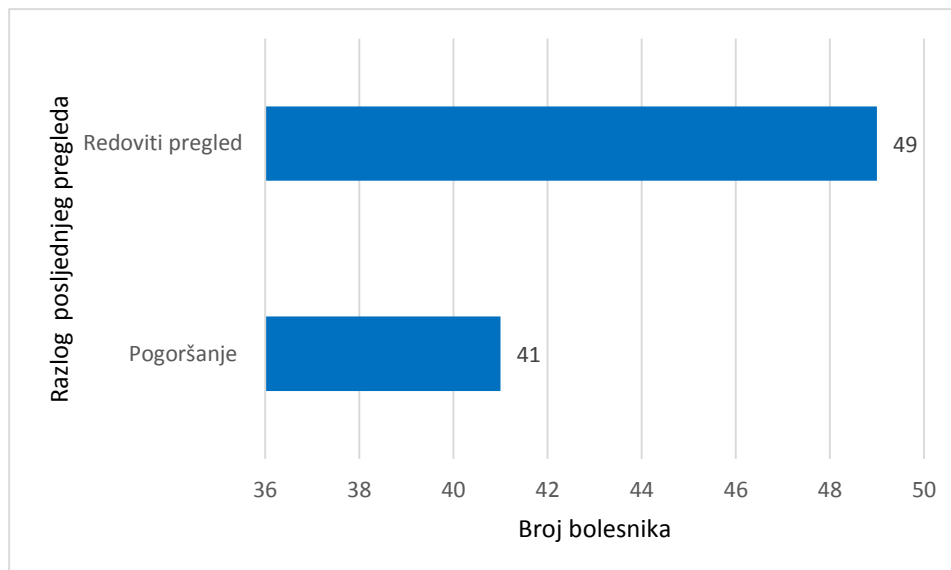
U tablici 13 deskriptivno su prikazane frekvencije obilježja od kliničke važnosti za kliničku sliku i/ili za ishod bolesti, a koja nisu uključena u uobičajeni skup parametara koji čine kompozitne indekse. Podaci o svim navedenim obilježjima osim o pušenju i hiperlipidemiji poznati su u svih 90 bolesnika.

Podaci o pušenju dostupni su u 63/90 bolesnika (17 umrlih unutar pet i 46 nakon pet godina od dijagnoze, odnosno 29 unutar deset i 34 nakon deset godina), a podaci o hiperlipidemiji u 80/90 bolesnika (16 umrlih unutar pet i 64 nakon pet godina od dijagnoze, odnosno 36 unutar deset i 44 nakon deset godina od dijagnoze SLE-a).

Usporedbom frekvencija pojedinih obilježja između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću utvrđena je značajno viša frekvencija arterijske hipertenzije u bolesnika umrlih nakon pet godina od postavljanja dijagnoze u odnosu na ranije umrle bolesnike. Zabilježena je viša frekvencija debljine u bolesnika umrlih nakon više od deset godina od postavljanja dijagnoze u odnosu na bolesnike umrle ranije tijekom bolesti. Nije zabilježena značajna razlika između frekvencija ostalih obilježja između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću.

U tablici 14 deskriptivno su prikazani antireumatici i imunosupresivi primjenjivani u umrlih bolesnika iz analizirane skupine, uključujući i izmjenu plazme. U svih bolesnika osim u jednog primjenjivani su glukokortikoidi u peroralnim dozama. Pulsna primjena glukokortikoida (u ovom slučaju definirana kao doza viša od 125 mg u intravenskom bolusu) zabilježena je u 9% bolesnika. Antimalaricima je liječeno 73%, a nesteroidnim antireumaticima 72% bolesnika. Najčešće primjenjivani imunosupresivi su azatioprin (40%) i ciklofosfamid (31% peroralno, odnosno 17% pulsno intravenski). Intravenskom primjenom imunoglobulina liječeno je 8% bolesnika, a izmjenom plazme 7% bolesnika.

Nisu zabilježene značajne razlike u frekvenciji primjene pojedinog lijeka odnosno izmjene plazme između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću osim u slučaju nesteroidnih antireumatika primjena kojih je češće zabilježena u bolesnika umrlih nakon više od 5 godina od dijagnoze u odnosu na bolesnike umrle ranije ( $p=0,004$ ).



Slika 15. Razlog posljednjeg zabilježenog pregleda u Zavodu – redoviti pregled ili pogoršanje (temeljem bilješke nadležnog reumatologa)

Tablica 13. Dodatna klinička obilježja koja nisu uključena u uobičajeni skup parametara koji čine kompozitne indekse

Obilježje	Umrli (N=90)	%	<5 g. od dg. (N=21)	≥5 g. od dg. (N=69)	p	<10 g. od dg. (N=43)	≥10 g. od dg. (N=47)	p
Nefrotski sindrom ikad	18	20	3	15	0,548	7	11	0,399
Antifosfolipidni sindrom	15	17	3	12	1,000	4	11	0,073
Sicca sindrom	26	29	5	21	0,558	14	12	0,463
Raynaudov sindrom	22	24	5	17	0,938	11	11	0,810
Arterijska hipertenzija	74	82	14	60	<u>0,049</u>	32	42	0,064
Debljina ikad tijekom bolesti	26	29	4	22	0,256	7	19	<u>0,012</u>
Pušenje ikad tijekom bolesti <sup>1</sup>	32	51	8	24	0,719	13	19	0,075
Hiperlipidemija ikad tijekom bolesti <sup>2</sup>	61	76	11	50	0,514	28	33	0,772

\*podcrtana je p-vrijednost usporedbi kojima je zabilježena statistički značajna razlika; <sup>1</sup>podaci dostupni za 63/90 bolesnika; <sup>2</sup>podaci dostupni za 80/90 bolesnika; dg. – dijagnoza

Tablica 14. Lijekovi primijenjeni u skupini umrlih bolesnika

Lijekovi	Umrli (N=90)	%	<5 g. od dg. (N=21)	≥5 g. od dg. (N=69)	p	<10 g. od dg. (N=43)	≥10 g. od dg. (N=47)	p
Nesteroidni antireumatici	65	72	10	55	<u>0,004</u>	29	36	0,333
Glukokortikoidi (nepulsna primjena)	89	99	20	69	0,233	42	47	0,478
Antimalarici	66	73	14	52	0,430	30	36	0,464
Azatioprin	36	40	6	30	0,222	18	18	0,730
Ciklosporin A	6	7	1	5	1,000	2	4	0,679
Mikofenolat	2	2	0	2	1,000	0	2	0,495
Metotreksat	6	7	1	5	1,000	1	5	0,206
Sulfasalazin	11	12	2	9	1,000	6	5	0,632
Ciklofosamid peroralno	28	31	6	22	0,774	12	16	0,530
Glukokortikoidi – pulsevi	8	9	2	6	1,000	4	4	1,000
Ciklofosamid – pulsevi	15	17	3	12	1,000	6	9	0,509
Intravenski imunoglobulini	7	8	2	5	0,663	4	3	0,705
Izmjena plazme	6	7	2	4	0,621	2	4	0,679
Rituksimab	1	1	0	1	NT	0	1	NT

NT – nije testirano; podcrtana je p-vrijednost usporedbe kojom je zabilježena statistički značajna razlika; dg. - dijagnoza

### 5.3. USPOREDBA OBILJEŽJA ŽIVIH I UMRILIH BOLESNIKA

Utvrđeno je 526 bolesnika u skupini B1 živih i 111 u skupini A1 umrlih bolesnika, pri čemu je godina dijagnoze poznata u 439 živih (skupina B2, 44 muškarca i 395 žena) i 110 umrlih (skupina A2, 23 muškarca i 87 žena) bolesnika.

U tablici 15 prikazana su osnovna obilježja analiziranih skupina A1 i B1. U umrlih bolesnika zabilježen je značajno viši udio muškaraca u odnosu na žive bolesnike ( $p=0,001$ ). Takva se razlika ocrtava i u omjeru broja žena i muškaraca koji u skupini živih bolesnika iznosi 9,31, a u skupini umrlih 3,83. Skupine živih i umrlih bolesnika razlikuju se i po dobi u trenutku postavljanja dijagnoze SLE-a: dok u živih prosječna dob u trenutku dijagnoze iznosi 35,14, u umrlih je značajno viša ( $p<0,001$ ) te iznosi 46,94 godina. U skupini umrlih zabilježen je viši iznos broja kriterija u trenutku dijagnoze i kumulativno u odnosu na skupinu živih (3,81 i 5,24 u skupini živih te 4,01 i 5,56 u skupini umrlih). Ipak, tek je u slučaju kumulativno ispunjenih kriterija zabilježena statistička značajnost razlike broja kriterija ( $p=0,014$ ).

Broj i kumulativna ispunjenost pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a dostupni su za sve analizirane bolesnike iz skupina A1 i B1, a u trenutku dijagnoze za 86 umrlih (18 muškaraca i 68 žena) i 377 živih bolesnika (37 muškaraca i 340 žena).

U tablici 16 prikazane su frekvencije kumulativne zastupljenosti pojedinih kriterija ACR-a u analiziranim skupinama A1 i B1 te A2 i B2. Najčešće ispunjeni kriteriji u umrlih i živih bolesnika su po redoslijedu frekvencija: antinuklearna protutijela, imunološki poremećaj, hematološki poremećaj i artritis. Usporedbom frekvencija pojedinih kriterija između umrlih i živih bolesnika (A1 naspram B1 i A2 naspram B2) zabilježena je veća učestalost serozitisa i bubrežnog poremećaja u umrlih u odnosu na žive ( $p<0,001$ ) te veća učestalost leptirastog osipa u živih skupine B2 u odnosu na umrle bolesnike skupine A2 ( $p=0,002$ ). Za naglasiti je da usporedbom živih bolesnika iz skupine B1 i umrlih bolesnika iz skupine A1 nije zabilježena značajna razlika u frekvenciji leptirastog osipa.

Na slici 16 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja preživljenja svih bolesnika iz skupina A2 i B2 (439 živih i 110 umrlih, ukupno 549 bolesnika). Petogodišnje preživljenje je 95%, a desetogodišnje 88%. Pri tome je 39/439 živih bolesnika cenzurirano u analizi, tj. izgubljeno iz redovitog praćenja Zavoda prije kraja 2011. godine. Prosječno vrijeme trajanja bolesti od



Tablica 15. Osnovna obilježja umrlih i živih bolesnika pregledanih u promatranom razdoblju

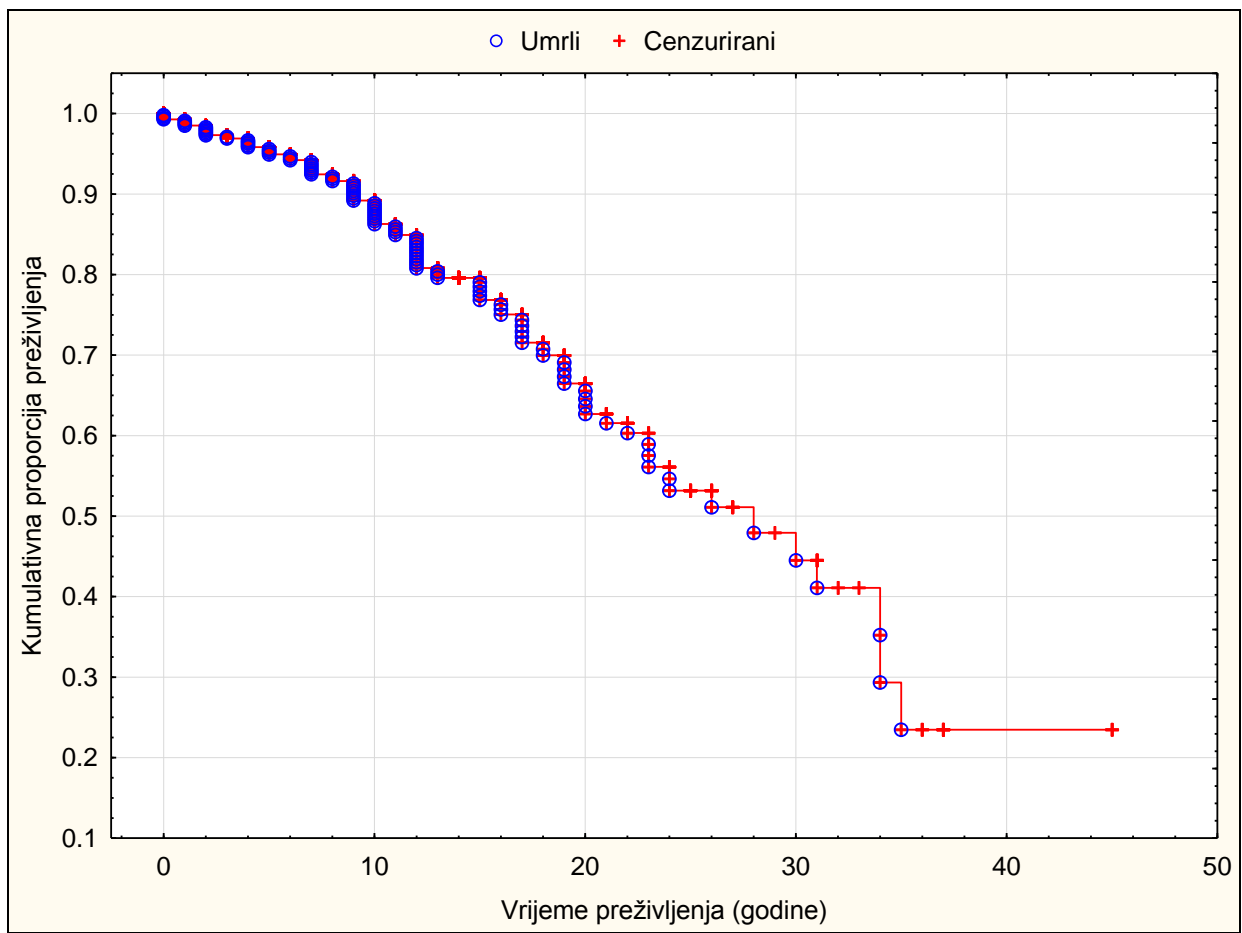
Obilježje		Živi (B1)	Umrli (A1)	p
Broj bolesnika		526	111	NT
Omjer broja žena i muškaraca		475/51 (9,31)	88/23 (3,83)	<u>0,001</u> <sup>1</sup>
Dob u trenutku dijagnoze	Prosjek (SD)	35,14 (13,77)	46,94 (16,38)	<u>&lt;0,001</u> <sup>2</sup>
	Medijan (IQR)	33 (24-45)	46 (34-59)	
	Raspon	4-77	10-81	
Broj kriterija ACR-a u trenutku dijagnoze	Prosjek (SD)	3,81 (1,35)	4,01 (1,36)	0,212 <sup>3</sup>
	Medijan (IQR)	4 (3-5)	4 (3-5)	
	Raspon	0-9	1-8	
Broja kriterija ACR-a kumulativno	Prosjek (SD)	5,24 (1,22)	5,56 (1,32)	<u>0,014</u> <sup>4</sup>
	Medijan (IQR)	5 (4-6)	5 (4-7)	
	Raspon	4-10	4-8	

SD – standardna devijacija, IQR – interkvartilni raspon, NT – nije testirano; <sup>1</sup> $\chi^2=10,85$ ; <sup>2</sup> $t=-7,719$ ,  $df=546$ ; <sup>3</sup> $t=-1,251$ ,  $df=461$ ; <sup>4</sup> $t=-2,472$ ,  $df=635$ ; podcrtane su p-vrijednosti usporedbi kojima je zabilježena statistički značajna razlika

Tablica 16. Frekvencija klasifikacijskih kriterija ACR-a u skupinama umrlih i živih bolesnika

Kriterij ACR-a kumulativno	Živi <sup>1</sup> (N=526)	%	Umrli <sup>1</sup> (N=111)	%	p	Živi <sup>2</sup> (N=439)	%	Umrli <sup>2</sup> (N=110)	%	p
Leptirasti osip	255	48	57	51	0,582	298	68	57	52	<u>0,002</u>
Diskoidni osip	108	21	30	27	0,131	84	19	30	27	0,060
Fotosenzitivnost	243	46	42	38	0,108	200	46	42	38	0,164
Oralne ulceracije	70	13	13	12	0,650	64	15	12	11	0,319
Artritis	351	67	78	70	0,470	302	69	78	71	0,667
Serozitis	97	18	39	35	<u>&lt;0,001</u>	86	20	39	35	<u>&lt;0,001</u>
Bubrežni poremećaj	150	29	54	49	<u>&lt;0,001</u>	120	27	53	48	<u>&lt;0,001</u>
NP poremećaj	42	8	12	11	0,331	38	9	12	11	0,463
Hematološki poremećaj	405	77	85	77	0,924	344	78	85	77	0,805
Imunološki poremećaj	479	91	100	90	0,746	402	92	99	90	0,602
Antinuklearna protutijela	512	97	107	96	0,586	427	97	106	96	0,615

<sup>1</sup>skupine B1 živih i A1 umrlih, <sup>2</sup>skupine B2 živih i A2 umrlih; NP – neuropsihijatrijski; podcrtana je p-vrijednost usporedbe kojom je zabilježena statistički značajna razlika



Slika 16. Preživljenje svih bolesnika pregledanih u razdoblju od 2002. do 2011. godine (Kaplan-Meierova krivulja)

dijagnoze do smrti ili zadnjeg pregleda/zadnjeg dostupnog zapisa u praćenju u svih 549 bolesnika iznosi  $10,73 \pm 7,65$  godina.

#### 5.4. ANALIZA PREŽIVLJENJA I PROCJENA PREDIKTORA SMRTI

U promatranom razdoblju od 2002. do 2011. godine u 213 bolesnika postavljena je dijagnoza SLE-a, od čega 185 bolesnika pripada skupini B3 živih, a 28 skupini A3 umrlih bolesnika (Tablica 17). Te dvije skupine čine incidentne slučajeve, odnosno incepcijsku kohortu. U tablici 17 deskriptivno su prikazana osnovna obilježja skupina B3 i A3. Unatoč nižem omjeru broja žena i muškaraca među umrlim bolesnicima – 4,60 naspram 7,81 među živim bolesnicima, nije zabilježena značajna razlika u udjelima broja muškaraca i žena između živih i umrlih bolesnika.

Dob prilikom dijagnoze nije poznata u jednog živog muškog bolesnika, i to zbog nepoznate godine rođenja (dakle, ne zbog nepoznate godine dijagnoze). U skupini umrlih bolesnika zabilježena je značajno viša dob prilikom postavljanja dijagnoze u usporedbi sa skupinom živih bolesnika – 59,57 naspram 38,51 godina ( $p < 0,001$ ).

Podaci o frekvenciji ispunjenih klasifikacijskih kriterija ACR-a poznati su za sve analizirane bolesnike kumulativno tijekom bolesti, a u trenutku dijagnoze nisu poznati za ukupno 10 od 185 živih bolesnika – osam žena i dva muškarca. Usporedbom broja ispunjenih kriterija ACR-a u trenutku dijagnoze i kumulativno nije zabilježena značajna razlika između umrlih i živih bolesnika.

U tablici 18 prikazane su frekvencije ispunjenosti pojedinih kriterija ACR-a u skupine B3 živih i A3 umrlih bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze SLE-a i kumulativno. Najčešće ispunjeni kriteriji u umrlih i živih bolesnika po redoslijedu frekvencija su: antinuklearna protutijela, imunološki poremećaj, hematološki poremećaj i artritis.

Na slici 17 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja preživljenja u incepcijskoj kohorti. Na krivulji je desetogodišnje preživljenje prikazano na skali od 0 do 9 godina (apscisa), što je posljedica računanja preživljenja temeljenog na cijelim brojevima godina proteklih od dijagnoze bolesti. Na taj način je, na primjer, u bolesnika preminulog iste godine kada je

postavljena dijagnoza zabilježeno preživljenje od nula godina, odnosno smrt u nultoj godini bolesti. Petogodišnje preživljenje u incepcijskoj kohorti iznosi 91%, a desetogodišnje 80,5%. Pri tome je 14/185 živih bolesnika cenzurirano u analizi, tj. izgubljeno iz redovitog praćenja Zavoda prije kraja 2011. godine. Prosječno vrijeme trajanja bolesti od dijagnoze do smrti ili zadnjeg pregleda/zadnjeg zapisa u praćenju u svih 213 bolesnika je  $5,04 \pm 2,95$  godina.

Usporedbom krivulja preživljenja za pojedina obilježja bolesti (univarijatno između bolesnika koji pojedino obilježje posjeduju i onih koji ga ne posjeduju, tablica 19, slike 18-23) log rank testom utvrđeno je da je preživljenje u analiziranom razdoblju niže u bolesnika u kojih je dijagnoza postavljena u kasnijoj dobi ( $p < 0,001$ ), koji imaju kumulativno ispunjen kriterij serozitisa ( $p = 0,010$ ) te bubrežnog ( $p = 0,021$ ) i neuropsihijatrijskog poremećaja ( $p = 0,016$ ). Nasuprot tome, više preživljenje je utvrđeno u bolesnika u kojih je kumulativno ispunjen klasifikacijski kriterij leptirastog osipa ( $p = 0,029$ ) i fotosenzitivnosti ( $p = 0,011$ ).

Prediktori preživljenja utvrđeni univarijatnom analizom uvršteni su u multivarijatni Coxov regresijski model (Tablica 20) u kojemu, za razliku od univarijatne analize, nije dokazan značajan utjecaj kožnih manifestacija bolesti na preživljenje. S druge strane, rizik nižeg preživljenja zabilježen je u bolesnika s neuropsihijatrijskim i bubrežnim poremećajem te serozitisom, i višom dobi u trenutku postavljanja dijagnoze.

Tablica 17. Osnovna obilježja bolesnika kojima je dijagnoza postavljena u razdoblju od 2002. do 2011. godine

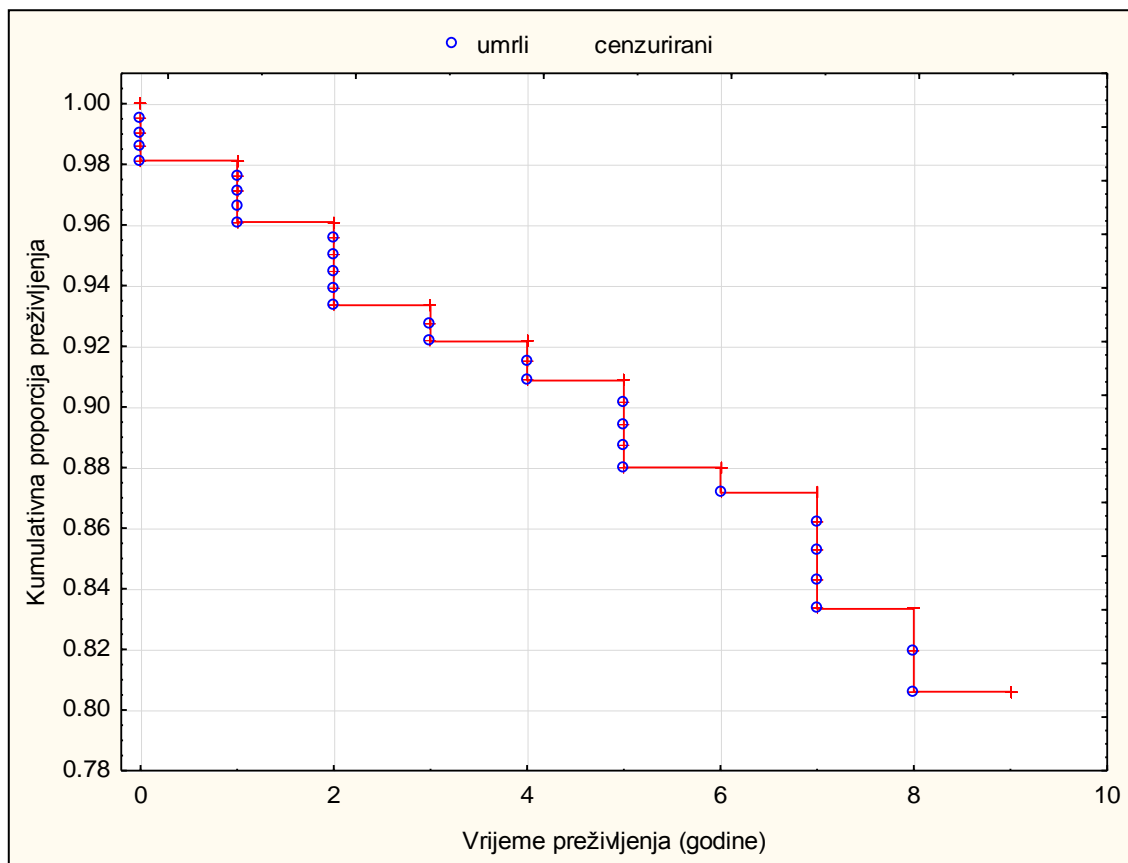
Obilježje		Živi	Umrli	p
Broj bolesnika		185	28	NT
Omjer broja žena i muškaraca		164/21 (7,81)	23/5 (4,60)	0,352 <sup>1</sup>
Dob u trenutku dijagnoze	Prosjek (SD)	38,51 (14,41)	59,57 (13,51)	<u>&lt;0,001</u> <sup>2</sup>
	Medijan (IQR)	37 (27-49)	58 (49,5-72,5)	
	Raspon	13-77	30-81	
Broj kriterija ACR-a u trenutku dijagnoze	Prosjek (SD)	4,13 (1,30)	4,64 (1,34)	0,053 <sup>3</sup>
	Medijan (IQR)	4 (3-5)	4 (4-5)	
	Raspon	1-9	2-8	
Broj kriterija ACR-a kumulativno	Prosjek (SD)	5,07 (1,18)	5,14 (1,30)	0,902 <sup>4</sup>
	Medijan (IQR)	5 (4-6)	5 (4-6)	
	Raspon	4-10	4-8	

<sup>1</sup>Fisherov egzaktni test; <sup>2</sup>t=-7,265, df=210; <sup>3</sup>U=1892,000, z=2,014; <sup>4</sup>U=2554,000, z=0,123; podcrtana je p-vrijednost usporedbe kojom je zabilježena statistički značajna razlika

Tablica 18. Frekvencija pojedinih kriterija ACR-a u skupini živih i umrlih bolesnika u trenutku dijagnoze i kumulativno

Kriterij ACR-a	Živi Dg (N=175)	%	Umrli Dg (N=28)	%	Živi Kum (N=185)	%	Umrli Kum (N=28)	%
Leptirasti osip	62	35	5	18	90	49	8	29
Diskoidni osip	28	16	8	29	31	17	9	32
Fotosenzitivnost	62	35	7	25	93	50	7	25
Oralne ulceracije	21	12	5	18	33	18	7	25
Artritis	91	52	15	54	116	63	16	57
Serozitis	20	11	8	29	27	15	9	32
Bubrežni poremećaj	26	15	11	39	40	22	12	43
Neuropsihijatrijski poremećaj	8	5	5	18	11	6	5	18
Hematološki poremećaj	120	69	17	61	152	82	19	68
Imunološki poremećaj	129	74	21	75	165	89	24	86
Antinuklearna protutijela	155	89	28	100	178	96	28	100

Dg – prilikom dijagnoze; Kum – kumulativno

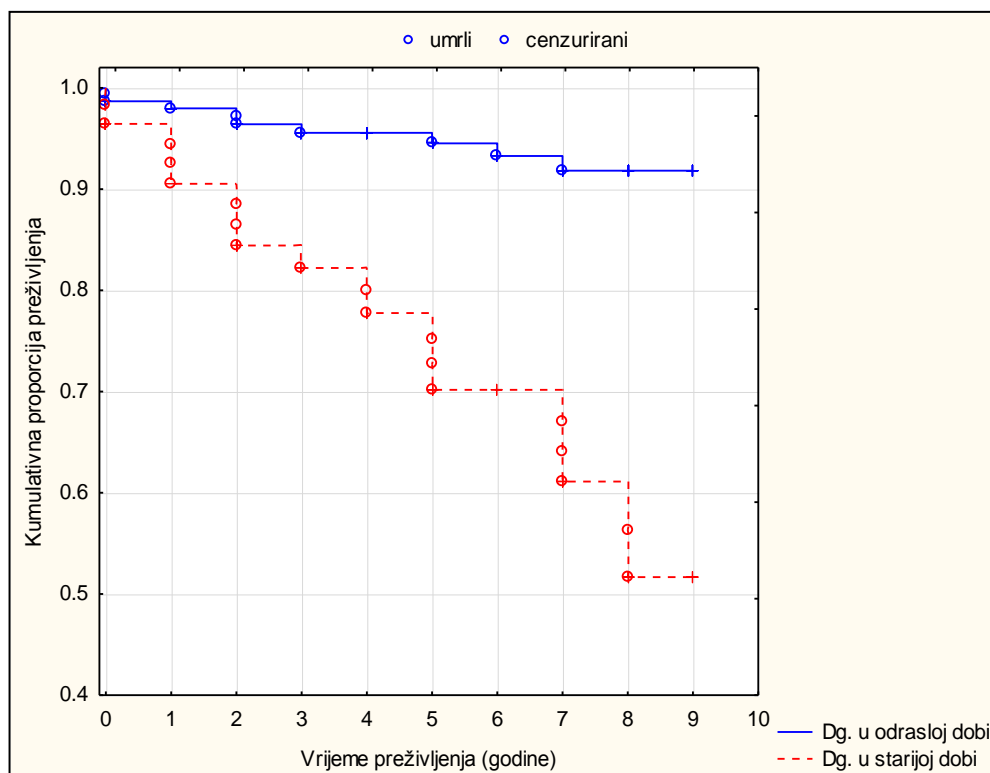


Slika 17. Preživljenje svih bolesnika kojima je u razdoblju od 2002. do 2011. godine postavljena dijagnoza SLE-a (Kaplan-Meierova krivulja)

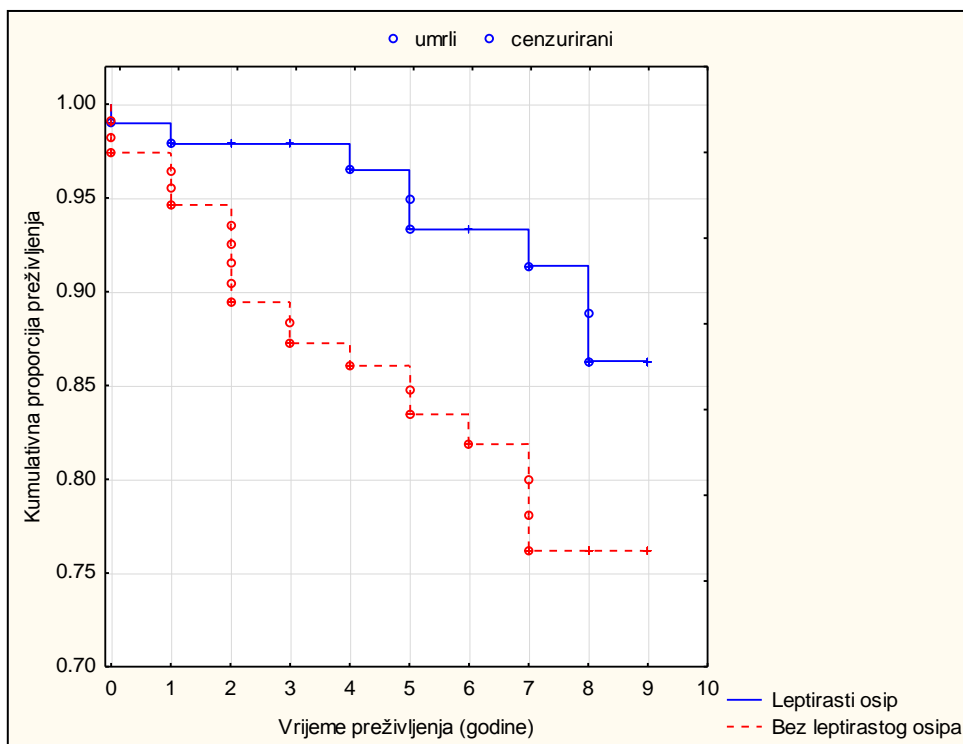
Tablica 19. Utjecaj obilježja bolesti na preživljenje – univarijatna analiza

Obilježje	Utjecaj	p (log rank)
Muški spol	0	0,412
Dijagnoza u kasnijoj životnoj dobi	-	<0,001
Dijagnoza u djetinjstvu	0	0,540
Leptirasti osip	+	0,029
Diskoidni osip	0	0,111
Fotosenzitivnost	+	0,011
Oralne ulceracije	0	0,375
Artritis	0	0,393
Serozitis	-	0,010
Bubrežni poremećaj	-	0,021
Neuropsihijatrijski poremećaj	-	0,016
Hematološki poremećaj	0	0,185
Imunološki poremećaj	0	0,463
Antinuklearna protutijela	0	0,290

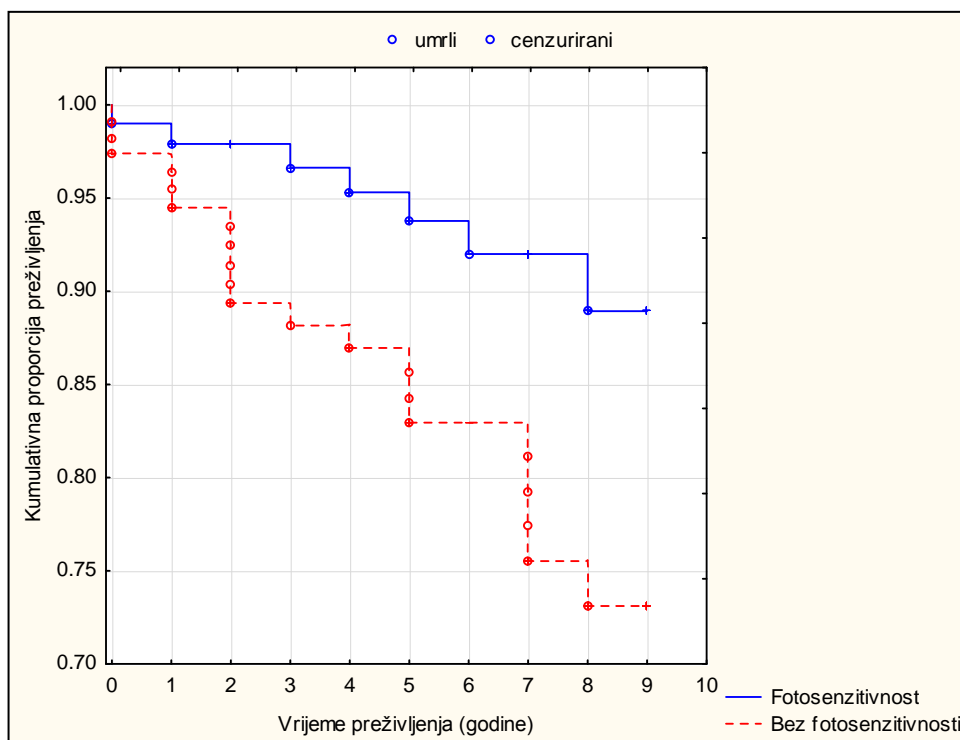
„-“ smanjuje vjerojatnost preživljenja, „+“ povećava vjerojatnost preživljenja, „0“ bez utjecaja



Slika 18. Preživljenje bolesnika s dijagnozom u odrasloj i starijoj dobi

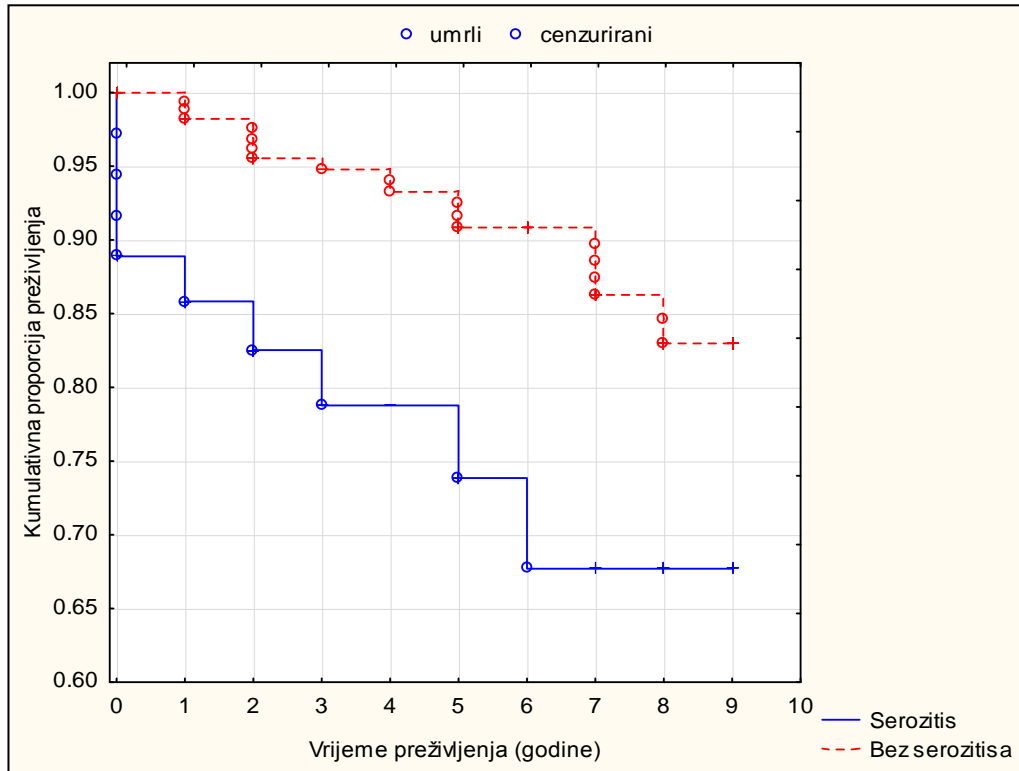


Slika 19. Preživljenje bolesnika s leptirastim osipom i bez njega

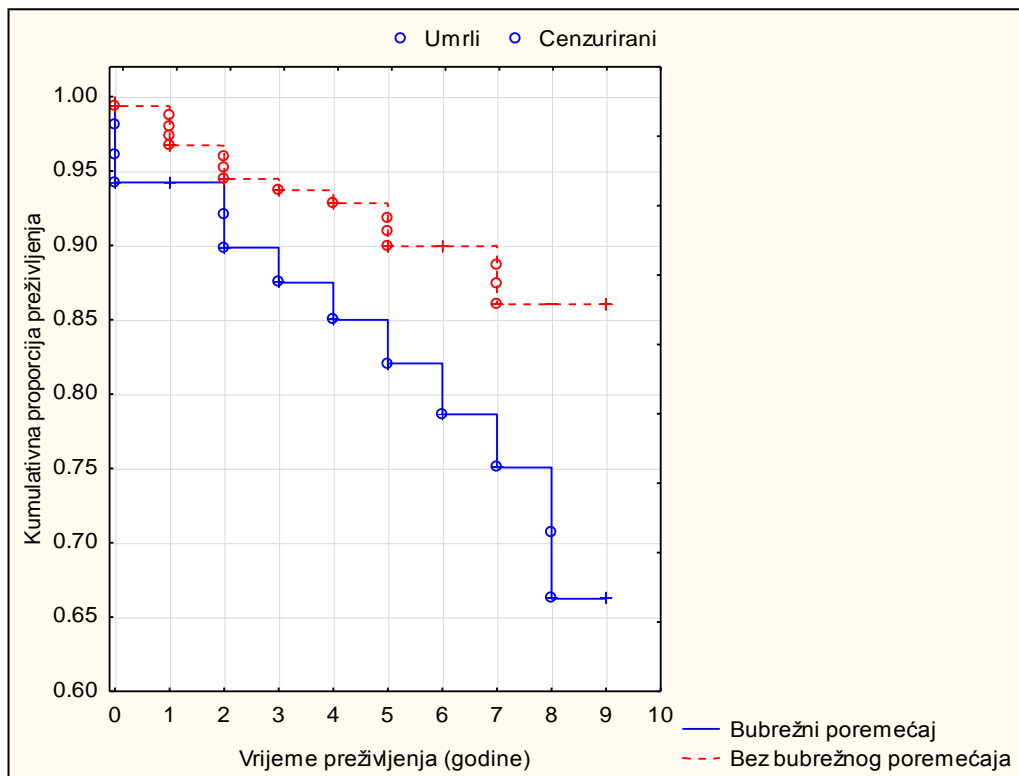


Slika 20. Preživljenje bolesnika s fotosenzitivnošću i bez nje

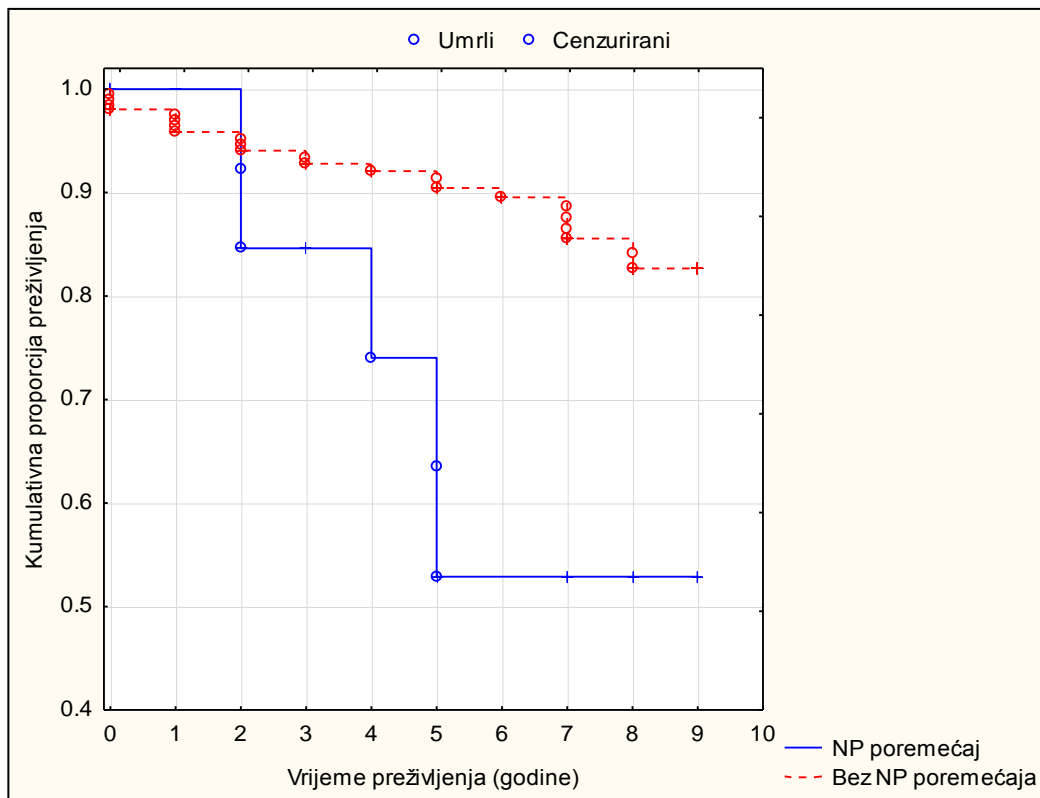




Slika 21. Preživljenje bolesnika sa serozitisom i bez njega



Slika 22. Preživljenje bolesnika s bubrežnim poremećajem i bez njega



Slika 23. Preživljenje bolesnika s neuropsihijatrijskim (NP) poremećajem i bez njega

Tablica 20. Utjecaj obilježja bolesti na preživljenje - multivarijatna Coxova regresija

Obilježje	p	omjer* rizika	95%-tni CI
Dob pri dijagnozi (kontinuirana varijabla)	<0,001	1,10	1,06-1,13
Leptirasti eritem	0,388	0,67	0,27-1,68
Fotosenzitivnost	0,661	1,25	0,46-3,46
Serozitis	0,005	3,35	1,45-7,76
Bubrežni poremećaj	0,023	2,46	1,13-5,37
Neuropsihijatrijski poremećaj	<0,001	8,73	2,68-28,42

\*engl. *hazard ratio*; CI – interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*

## 6. RASPRAVA

### 6.1. UZROCI SMRTI – SLIČNOSTI I RAZLIKE U KONTEKSTU RAZLIKA U KLINIČKOJ SLICI BOLESTI I METODOLOŠKIH RAZLIKA U LITERATURI

Provedenim istraživanjem nije utvrđena značajna razlika u zastupljenosti pojedinih kategorija uzroka smrti (aktivna bolest, infekcije, kardiovaskularne bolesti, maligni tumori) između bolesnika sa SLE-om umrlih ranom i kasnom smrću, i to bez obzira uzima li se pet ili deset godina od dijagnoze kao granica nastupa rane i kasne smrti (35, 52, 106). Iz toga proizlazi da nije potvrđena hipoteza istraživanja.

Ipak, zabilježena je razlika u redoslijedu zastupljenosti pojedinih kategorija uzroka smrti između bolesnika umrlih unutar i nakon pet godina od postavljanja dijagnoze. Činjenica da su u bolesnika umrlih unutar pet godina od dijagnoze na prva dva mjesta po učestalosti uzroka smrti infekcija i aktivna bolest (u 9/21 odnosno 8/21 bolesnika), dok je u bolesnika umrlih kasnije na prvom mjestu kardiovaskularna bolest (30/69 bolesnika) u skladu je s rezultatima dosadašnjih istraživanja u kojima su aktivni SLE i infekcije utvrđeni kao najčešći uzroci rane smrti, a kardiovaskularne bolesti kao najčešći uzroci kasne smrti (39).

Taj nalaz indirektno govori u prilog tendenciji većeg doprinosa aktivne bolesti ranoj smrti bolesnika sa SLE-om, što je u skladu s rezultatima ranije provedenih studija, iako su aktivnost i egzacerbacije bolesti prepoznati kao rizični faktori za nastup smrti bilo kada u tijeku SLE-a (35, 44, 108).

Hipoteza je potvrđena tek u slučaju jednog uzroka smrti – cerebrovaskularnog infarkta. Svi slučajevi cerebrovaskularnog infarkta kao uzroka smrti – njih ukupno osam – utvrđeni su u bolesnika umrlih nakon više od deset godina od dijagnoze SLE-a. Zanimljivo je spomenuti da takva razlika nije utvrđena između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću kada je učestalost cerebrovaskularnog infarkta prikazana kao sastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a, a ne kao uzrok smrti. Takav nalaz može sugerirati da kasni nastup cerebrovaskularnog infarkta više pridonosi smrtnom ishodu u odnosu na nastup infarkta u ranijem tijeku bolesti ili pak da se bolesnici u ranijoj fazi bolesti uspješnije oporave od infarkta u odnosu na one koji infarkt dožive u kasnijem tijeku bolesti. Ipak, navedena tvrdnja u ovom

istraživanju nije formalno testirana. Do sada provedena istraživanja potvrdila su povišenu kardiovaskularnu smrtnost u bolesnika sa SLE-om, što vrijedi i za podskupinu cerebrovaskularnih bolesti usprkos nepostizanju statističke značajnosti (5, 72, 109). Iako prevladava mišljenje da je u bolesnika sa SLE-om kasna smrt uslijed kardiovaskularnih događaja, pa tako i cerebrovaskularnih incidenata, prvenstveno posljedica ubrzane ateroskleroze (110), rezultati multicentričnog istraživanja Urowitza i suradnika upućuju i na ulogu aktivnog lupusa u njihovom nastupu (111). U prilog uloge aktivnog lupusa govori nalaz 4 bolesnika koji su u našem istraživanju umrli od cerebrovaskularnog infarkta u kontekstu aktivne bolesti. Nalaz sličan našem utvrđen je u korejskoj studiji uzroka smrti 44 bolesnika u kojoj su svi slučajevi cerebrovaskularnog infarkta kao uzroka smrti, njih ukupno tri, zabilježeni nakon pet godina od postavljanja dijagnoze, dakle u kasnijem tijeku bolesti (52).

Usporedba rezultata provedenog istraživanja s rezultatima drugih studija uzroka smrti i preživljenja bolesnika sa SLE-om otežana je zbog velikih metodoloških razlika između studija (108, 112): studije se međusobno razlikuju po tome jesu li prospektivne ili retrospektivne, po kalendarskom razdoblju provođenja, po demografskim karakteristikama bolesnika, broju uključenih bolesnika, po tome jesu li uključeni bolesnici iz čitave populacije ili pak bolesnici tercijarnih centara, po izvorima podataka i opsegu prikupljenih podataka te po tome jesu li rezultati studije uspoređeni sa sličnim parametrima dobivenima analizom opće populacije (kao u slučaju određivanja standardiziranog omjera smrtnosti) (5). Razlikuju se također po načinu definiranja početka bolesti – radi li se o prvom značajnom simptomu, trenutku kliničke dijagnoze SLE-a ili pak trenutku ispunjavanja četiriju ili više klasifikacijskih kriterija ACR-a (35, 52, 108). Budući da za SLE još uvijek nisu definirani dijagnostički kriteriji, neujednačenost definicije početka bolesti može utjecati na procjenu vremena proteklog od početne točke praćenja pa do trenutka nastupa neželjenog ishoda kao što je smrt. Dijagnoza bolesti postavljena u njezinom ranijem tijeku formalno produljuje preživljenje bolesnika, ali je u tom slučaju riječ o vremenskoj pristranosti (engl. *length time bias*) budući da je točka dijagnoze pomaknuta prema ranije, a ne nužno točka smrti prema kasnije (113).

Jedna od najvažnijih europskih studija uzroka smrti bolesnika sa SLE-om je prospektivna studija Cervere i suradnika u sklopu projekta Euro-Lupus u kojoj je među 1000 bolesnika tijekom deset godina praćenja (tijekom drugih pet godina praćeno je 840 bolesnika, preostalih 160 je izgubljeno iz praćenja) utvrđena smrt 68 bolesnika (51, 114). Studija je

provedena tijekom razdoblja deset godina ranijeg u odnosu na razdoblje promatrano u našem istraživanju, od 1990. do 2000. godine. U odnosu na naše istraživanje zabilježene su niže učestalosti kardiovaskularnih bolesti i malignih tumora kao uzroka smrti. S druge strane, uočena je gotovo podjednaka učestalost aktivnog SLE-a kao uzroka smrti (26,5% u studiji Cervere i suradnika naspram 29% u našem istraživanju), pri čemu je u našoj studiji zabilježen viši udio bolesnika s multiorganskom aktivnošću (17/26 naspram 5/18 u bolesnika iz projekta Euro-Lupus). Interpretacija tih sličnosti i razlika otežana je budući da je naša studija retrospektivna, a studija Cervere i suradnika je prospektivna; također, u studiji Cervere i suradnika nisu posebno izdvojene demografske karakteristike i značajke bolesti umrlih bolesnika (kao što su frekvencija klasifikacijskih kriterija ACR-a) (51) niti je provedena izdvojena analiza uzroka rane i kasne smrti; isto tako, u 20,6% umrlih bolesnika iz Cerverine studije uzrok smrti nije poznat (51, 114) za razliku od naše studije u kojoj je postotak bolesnika s nepoznatim uzrokom smrti ispod 10%. Za očekivati je da, uz već spomenute metodološke razlike, razlikama u učestalosti pojedinih kategorija uzroka smrti pridonose i različite kliničke slike SLE-a u analiziranim populacijama iz različitih europskih zemalja (115).

Podaci o uzrocima smrti u bolesnika iz našeg centra prvi put su analizirani u sklopu multicentrične europske prospektivne studije uzroka smrti 91 bolesnika sa SLE-om umrlog u razdoblju od 2000. do 2004. godine (35). Iako je u navedenoj studiji Nossenta i suradnika bilo uključeno 20 bolesnika iz našeg centra, osobitosti podskupine bolesnika iz našeg centra nisu izdvojeno prikazane.

Slično kao i u našoj studiji, u studiji Nossenta i suradnika nije zabilježena značajna razlika u učestalosti pojedinih kategorija uzroka smrti između bolesnika umrlih unutar i nakon pet godina od dijagnoze SLE-a: kardiovaskularnih bolesti, infekcija i malignih tumora. Ipak, u bolesnika umrlih ranom smrću zabilježena je veća učestalost aktivnog SLE-a kao uzroka smrti; slična je tendencija zabilježena i u naših bolesnika, ali ne doseže statističku značajnost.

Između našeg istraživanja i te studije postoje tek djelomične sličnosti, što ograničava usporedbu rezultata. Unatoč gotovo identičnom broju analiziranih umrlih bolesnika (91 bolesnik u studiji Nossenta i suradnika naspram 90 bolesnika u našem istraživanju) i podjednakog trajanja bolesti (10,2 godine u našem istraživanju naspram 10,6 godina u studiji Nossenta i suradnika), u našem su istraživanju zabilježena 22 umrla muškarca naspram samo 10 u Nossentovoj studiji te viša dob u trenutku postavljanja dijagnoze. Pri

tome je važno naglasiti da je u našem istraživanju trajanje bolesti mjereno od kliničke dijagnoze SLE-a, a u studiji Nossenta i suradnika od trenutka ispunjavanja klasifikacijskih kriterija ACR-a. Također je između dvije studije zabilježena razlika u profilu kumulativne ispunjenosti pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a. U našem istraživanju u odnosu na studiju Nossenta i suradnika posebno vrijedi istaknuti nižu zastupljenost pojedinih (pod)kriterija ACR-a koji se prema Doriji i suradnicima pripisuju težem obliku SLE-a (23). To se odnosi na hemolitičku anemiju kao podkriterij hematološkog poremećaja, epilepsiju kao podkriterij neuropsihijatrijskog poremećaja i proteinuriju kao podkriterij bubrežnog poremećaja. Nadalje, u našoj je studiji učestalost serozitisa (perikarditisa i pleuritisa) niža u odnosu na studiju Nossenta i suradnika. Unatoč navedenim razlikama, medijan indeksa kumuliranog oštećenja ne razlikuje se između dvije studije (35).

U naših je bolesnika u odnosu na bolesnike iz Nossentove studije češće zabilježena smrt uslijed malignih tumora za razliku od ostalih skupina uzroka smrti koji su u našem istraživanju rjeđi. Heterogenost malignih tumora kao uzroka smrti u našoj studiji govori protiv predispozicije za umiranje uslijed jedne određene vrste malignoma te se veća učestalost malignih tumora u naših bolesnika dijelom može pripisati starijoj dobi pri postavljanju dijagnoze. Ipak, za dublju bi analizu takvog nalaza bilo potrebno uzeti u obzir rizične čimbenike vezane uz pojavu svake pojedine maligne bolesti u općoj populaciji i populaciji bolesnika sa SLE-om, komorbiditete te neke druge varijable – u prvom redu geoepidemiološke i socioekonomske (116, 117) – koje nisu analizirane u našem istraživanju niti u studiji Nossenta i suradnika. Kao indirektni pokazatelj kvalitete zdravstvene zaštite (važnog socioekonomskog čimbenika) može poslužiti broj bolesnika umrlih u bolnici koji je, iako prelazi dvije trećine, u naše skupine bolesnika nešto niži nego u Nossentovoj studiji. S druge pak strane, u studiji Nossenta i suradnika nije detaljnije analizirano na koji je način provedena identifikacija umrlih bolesnika sa SLE-om, što umanjuje sljedivost rezultata (35). Tome ide u prilog činjenica da je iz našeg centra u Nossentovu studiju uključeno 20 bolesnika, što je iznad očekivane proporcije broja umrlih bolesnika s obzirom na broj drugih centara uključenih u studiju. U našem je istraživanju, međutim, uzrok smrti potvrđen obdukcijom u tek 17% umrlih bolesnika naspram 41% u Nossentovoj studiji. Postotak obdukcija sličan našem – 22% – zabilježen je u 32 umrla bolesnika iz dobro definirane leidske kohorte bolesnika s neuropsihijatrijskim lupusom praćenih od 1989. do 2012.

godine (118). Niski postotak provedenih obdukcija smanjuje točnost određivanja uzroka smrti.

U iranskoj retrospektivnoj studiji uzroka smrti 35 od ukupno 417 bolesnika sa SLE-om praćenih u jednom tercijarnom centru od 1992. do 2011. godine (119) nije utvrđena značajna razilka u učestalosti pojedinih kategorija uzroka rane i kasne smrti (kardiovaskularnih bolesti, infekcija i aktivne bolesti). Za razliku od našeg istraživanja i studije Nossenta i suradnika, u iranskoj studiji nisu zabilježeni maligni tumori kao uzroci smrti.

U retrospektivnoj monocentričnoj korejskoj studiji Kanga i suradnika (u razdoblju od 11 godina, 1997.-2007.) zabilježena je smrt 53 od redovito praćenih 674 bolesnika sa SLE-om, pri čemu su podaci o uzrocima smrti dostupni za 44 bolesnika (52). Trajanje bolesti je kao i u našoj studiji, za razliku od studije Nossenta i suradnika, računato od trenutka postavljanja dijagnoze SLE-a, a razgraničenje rane i kasne smrti je, kao u Nossentovoj i našoj studiji, pet godina od postavljanja dijagnoze. Slično našem istraživanju zabilježeno je više bolesnika umrlih kasnom smrću – 31 naspram 13 umrlih ranom smrću. Suprotno našim rezultatima i rezultatima Nossenta i suradnika maligni tumor je zabilježen kao uzrok isključivo kasne smrti, i to tek u jednog bolesnika. Razlikuje se i profil kardiovaskularnih uzroka smrti: za razliku od infarkta miokarda, zatajivanja srca i cerebrovaskularnog inzulta koji su najčešći kardiovaskularni uzroci smrti u našoj i Nossentovoj studiji, u korejskoj studiji nije zabilježen niti jedan slučaj smrti uslijed ateroskleroze, ali je u više od 10% bolesnika zabilježena smrt uslijed plućne hipertenzije. Kao što je ranije naglašeno, i u korejskoj su studiji svi slučajevi cerebrovaskularnog inzulta kao uzroka smrti nastupili u kasnijem tijeku bolesti. Vrijedi istaknuti da je od 53 umrla bolesnika iz korejske studije samo jedan muškog spola, a dob prilikom postavljanja dijagnoze u umrlih bolesnika je niža u usporedbi s našom i Nossentovom skupinom. U skupini korejskih bolesnika u odnosu na našu zabilježena je niža frekvencija kožnih manifestacija (leptirastog i diskoidnog osipa te fotosenzitivnosti) i artritisa te nešto viša frekvencija bubrežnog poremećaja, što može upućivati na težu bolest u korejskoj skupini bolesnika. Viša frekvencija bubrežnog poremećaja zabilježena je i u drugim skupinama azijskih bolesnika što je u skladu s predilekcijom azijskih bolesnika za razvoj lupusnog nefritisa (120).

Moguće je da je razlika u uzrocima smrti između skupine korejskih bolesnika i bolesnika iz Cerverine, Nossentove i naše studije posljedica drukčije kliničke slike bolesti u bolesnika azijskog podrijetla koja uključuje višu prevalenciju plućne arterijske hipertenzije. Tome govori u prilog i činjenica da je za razliku od europskih bolesnika u kineskoj skupini bolesnika SLE prepoznat kao najčešći uzrok plućne hipertenzije povezane s bolešću vezivnog tkiva (CTD-APAH, engl. *connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension*) – 49% naspram samo 6% slučajeva plućne arterijske hipertenzije uslijed sistemske skleroze (121).

U drugim studijama SLE-a u azijskih bolesnika (36, 122) plućna hipertenzija nije utvrđena kao uzrok smrti. No, riječ je o skupinama bolesnika s razmjerno većim udjelom ranih smrti u odnosu na prethodno opisana istraživanja (5, 52). U retrospektivnoj studiji uzroka smrti od 1986. do 2000. u tajlandskom terciarnom centru analizirana su 52 umrla bolesnika s dijagnozom SLE-a. Od toga je 79% bolesnika umrlo unutar godine dana od postavljanja dijagnoze, s medijanom smrti tri mjeseca nakon dijagnoze SLE-a (36). Među analiziranim umrlim bolesnicima najučestaliji uzroci smrti bili su infekcije (51,9%, od toga 56% bakterijemija, odnosno sepsa) i manifestacije povezane sa SLE-om (34,6%), dok su kardiovaskularne bolesti zabilježene kao uzrok smrti tri bolesnika, a maligni tumor kao uzrok smrti tek jednog bolesnika. Takav odnos zastupljenosti kategorija uzroka smrti sličan je već spomenutom nalazu korejskih autora (52), uz bitnu razliku da u tajlandskoj skupini bolesnika nisu zabilježeni slučajevi plućne hipertenzije. Nalaz tajlandske studije sličan je nalazu malezijskih autora koji su razdoblju od 2006. do 2010. prospektivno analizirali obilježja smrti hospitaliziranih bolesnika sa SLE-om (122). Iz skupine 26 umrlih bolesnika 42,3% je umrlo unutar prve godine od dijagnoze, a tek je nešto više od trećine umrlo nakon pet godina od dijagnoze SLE-a. U 23 bolesnika je smrt nastupila kao posljedica infekcije i/ili aktivnosti bolesti, a u preostala tri bolesnika kao uzroci smrti zabilježeni su plućna embolija, ishemijska encefalopatija i multifokalni infarkt. Nije jasno zbog čega je u nekih skupina azijskih bolesnika prisutna plućna hipertenzija, a u nekih ne, međutim razvidno je da je plućna hipertenzija prisutna u korejskoj skupini bolesnika u kojoj je viši udio bolesnika umrlih kasnom smrću. Nasuprot tome, raspodjela uzroka smrti skupina bolesnika iz tajlandske i malezijske studije ilustrira od ranije uvriježenu predodžbu da su u bolesnika sa SLE-om infekcije i aktivna bolest najvažniji uzroci rane smrti (123). Moguće je da zbog visokog udjela



bolesnika umrlih unutar godine dana od dijagnoze bolesnici iz tajlandske i malezijske skupine „nisu stigli“ razviti plućnu hipertenziju, barem ne do te mjere da bi bila evidentirana kao uzrok smrti.

Većina dostupnih podataka o smrtnosti i uzrocima smrti u prvom su redu dobiveni na temelju studija provedenih u ekonomski najrazvijenijim zemljama i sredinama u kojima je razvijena infrastruktura koja omogućuje dugogodišnje praćenje bolesnika u obliku kohorta odnosno registara (13). Posljednjih godina raste količina dostupnih podataka o značajkama bolesti, smrtnosti i uzrocima smrti u manje razvijenim zemljama i sredinama, kao što je slučaj u već prethodno opisanim studijama iz Tajlanda i Malezije (36, 122). U brazilskoj prospektivnoj studiji provedenoj u tercijarnom centru tijekom razdoblja od 2005. do 2009. godine zabilježen je sličan profil uzroka smrti kao u prethodno navedenim azijskim studijama – većina od 13 umrlih bolesnika umrla je uslijed infekcije i aktivnosti bolesti, a tek je u jednog bolesnika smrt nastupila kao posljedica nagle srčane smrti uslijed koronarne bolesti (124). Kao u skupini malezijskih bolesnika (122), niti u skupini brazilskih bolesnika nije zabilježen maligni tumor kao uzrok smrti.

Iako je u ranijim istraživanjima sugerirano da bolesnici sa SLE-om azijskog i hispanoameričkog podrijetla imaju teži tijek bolesti (125, 126), čini se da su socioekonomski čimbenici kao što su siromaštvo, stupanj obrazovanja, kulturalni i bihevioralni čimbenici važniji od same etničke/rasne pripadnosti u određivanju tijeka bolesti (120). Socioekonomski čimbenici se razlikuju ne samo između zemalja nego i unutar pojedinih zemalja i regija gdje su tijekom vremena podložni promjenama. Utjecaj promjena socioekonomskih čimbenika unutar pojedinih rasnih/etničkih skupina demonstriran je u nedavnoj studiji provedenoj među korisnicima zdravstvenog osiguranja *Medicaid* u SAD-u (127) kojom je prvi put na populacijskoj razini utvrđena niža stopa smrtnosti bolesnika azijskog i hispanoameričkog podrijetla u odnosu na bolesnike europskog podrijetla s omjerom rizika 0,59 za bolesnike azijskog podrijetla (95%-tni CI 0,40 do 0,86) i 0,48 za bolesnike hispanoameričkog podrijetla (95%-tni CI 0,40 do 0,59).

Većina do sada komentiranih studija uzroka smrti temelji se na podacima dobivenima iz sekundarnih i tercijarnih centara specijaliziranih za praćenje bolesnika sa SLE-om. Takvi su podaci temeljeni na ograničenom broju bolesnika koji nisu reprezentativni za cijelu populaciju bolesnika sa SLE-om budući da bolesnici tercijarnih centara češće tendiraju težoj

bolesti. Analiza višestrukih uzroka smrti (engl. *multiple-cause-of-death analysis*) prepoznata je kao metoda kojom se može dobiti slika strukture uzroka smrti na većoj skupini bolesnika kao što je opća populacija. Metoda uzima u obzir osnovni i sve druge uzroke smrti koji su upisani u obrazac za prijavu smrti (128). U našem istraživanju nije bilo moguće provesti analizu uzroka smrti ovom metodom. Identifikacija umrlih bolesnika i analiza višestrukih uzroka smrti ograničeni su ne samo dostupnošću obrazaca smrti, nego i točnošću kodiranja dijagnoza i (ne)upisom SLE-a u navedene obrasce. U norveškoj studiji kvalitete ispunjavanja obrazaca za prijavu smrti u bolnici Sveučilišta Akershus čak je u 20% umrlih bolesnika utvrđen pogrešan sadržaj i/ili nelogičan slijed dijagnoza u slučaju kada je obrazac ispunjavao liječnik koji nije patolog (129). Da je neupisivanje točnih dijagnoza u medicinsku dokumentaciju o smrti bolesnika sa SLE-om globalni problem, ilustrira studija provedena na 81 umrlom bolesniku iz dviju kohorti lupusnih bolesnika pod nazivom LUMINA (engl. *Lupus in Minorities, Nature vs. Nurture*) i CLU (engl. *Carolina Lupus Study*) u više saveznih država SAD-a. Dobiven je poražavajući rezultat da je SLE u 40% bolesnika u potpunosti izostavljen iz obrazaca za prijavu smrti (89). U našem istraživanju SLE je zabilježen u popisu uzroka smrti u barem 41 od 90 bolesnika, što je manje nego u navedenim američkim kohortama. Nebilježenje SLE-a kao uzroka smrti u bolesnika umrlih od kardiovaskularnih bolesti, infekcija i tumora onemogućuje prepoznavanje punog utjecaja SLE-a na smrtnost u općoj populaciji, ali i rizika umiranja od pojedinih komorbiditeta u bolesnika sa SLE-om (88, 89).

Francuska studija Thomasa i suradnika temeljena na metodi analize višestrukih uzroka smrti najveća je studija smrtnosti u bolesnika sa SLE-om i prva studija u kojoj je ta metoda korištena za utvrđivanje uzroka smrti u bolesnika sa SLE-om na razini jedne europske države (88). U studiji su analizirani obrasci za prijavu smrti 1593 bolesnika sa SLE-om umrlih u Francuskoj tijekom razdoblja od 2000. do 2009. godine. U navedenoj je studiji omjer žena i muškaraca 3,5 (raspon od 2,7 do 4,8), što je slično omjeru od 3,09 u našoj skupini X umrlih bolesnika. Prosječna dob u trenutku smrti je  $63,5 \pm 18,4$ , što je neznatno više u odnosu na našu skupinu X gdje ona iznosi  $58,1 \pm 14,8$  godina – obje vrijednosti govore u prilog sniženoj očekivanoj životnoj dobi u bolesnika sa SLE-om. Takvom zaključku ide u prilog rezultat norveške studije smrti bolesnika sa SLE-om od 1999. do 2009. godine u kojoj je u bolesnika sa SLE-om dokazan deset puta viši broj godina potencijalnog gubitka života ispod 60 godina starosti (engl. *years of potential life loss before 60 years of age, YPLL60*) u odnosu na

kontrolnu skupinu (130). U prethodno navedenoj francuskoj studiji SLE je utvrđen kao osnovni uzrok 40%, dok je u preostalih 60% bolesnika utvrđen kao jedan od uzroka smrti uz neki drugi uzrok koji je istaknut kao osnovni (88). Osim SLE-a najčešći su uzroci smrti kardiovaskularna bolest (49,5%) i infekcije (24,5%), za koje je zabilježena i viša učestalost umiranja u odnosu na opću populaciju. Pomicanje kardiovaskularnih uzroka smrti na prvo mjesto redoslijeda ispred infekcija sukladno je našim rezultatima i rezultatima drugih studija objavljenih u posljednjih nekoliko godina (5, 35, 51). Za razliku od navedenoga, u brazilskoj studiji temeljenoj na metodi analize višestrukih uzroka smrti infekcije su još uvijek na prvom mjestu uzroka (87). Moguće da je takav nalaz posljedica bolje kontrole infekcije u francuskih bolesnika (88), ali i već ranije spomenutih socioekonomskih, a eventualno i etničkih čimbenika.

## 6.2. PREŽIVLJENJE BOLESNIKA SA SLE-om U NAŠOJ SKUPINI BOLESNIKA I U SVIJETU

Prema podacima dostupnima u literaturi profil uzroka smrti u određenoj skupini bolesnika povezan je s duljinom preživljenja bolesnika odnosno s duljinom trajanja bolesti. Preživljenje bolesnika sa sistemskim lupusom značajno se povećalo unatrag 60-ak godina – 1950-ih godina petogodišnje preživljenje iznosilo je skromnih 50% (90), a 1990-ih više od 90% (95). Takav se trend nastavlja i danas, a produljuje se i preživljenje u desetogodišnjem razdoblju od dijagnoze. To je utvrđeno u nedavno provedenoj metaanalizi globalnog trenda preživljenja bolesnika sa SLE-om (32) prema kojoj 2000-ih godina petogodišnje preživljenje iznosi 94,8%, a desetogodišnje 91,4%. U toj metaanalizi posebno su izdvojene studije provedene na različitim kontinentima pri čemu je najniže petogodišnje preživljenje u svih bolesnika od 1950-ih do 2000-ih godina utvrđeno u studijama provedenima u Oceaniji i Africi (59% i 75%) naspram Europe i Sjeverne Amerike gdje je zabilježeno najviše preživljenje (93% odnosno 88%). U Latinskoj Americi i Aziji zabilježeno je nešto niže preživljenje (86% i 88%). Mogući razlozi za niže preživljenje u zemljama izvan kruga zemalja s visokorazvijenim zdravstvenim sustavima leži u slabijem pristupu zdravstvenoj skrbi i težem tijeku osnovne bolesti; moguće je i da se lakši slučajevi bolesti rjeđe identificiraju (131-133). Nadalje, stvarno preživljenje bolesnika sa SLE-om možda je i niže nego što je prikazano, s obzirom da

su rezultati objavljenih studija u velikoj većini temeljeni na opservacijama dobro definiranih kohorta bolesnika koji su liječeni i praćeni u akademskim centrima.

Petogodišnje preživljenje naših bolesnika kojima je dijagnoza SLE-a postavljena između 2002. i 2011. godine (incepcijska kohorta) približava se preživljenju zabilježenom u zemljama s visokorazvijenim zdravstvenim sustavima, a desetogodišnje preživljenje neočekivano je niže. Moguće je da je takav nalaz posljedica regrutiranja težih bolesnika s aktivnijom bolešću u kontrolu našeg Zavoda, za što, međutim, ne postoji dovoljno dokaza. Naime, nije provedeno komparativno istraživanje značajki bolesnika sa SLE-om u različitim tercijarnim centrima u Hrvatskoj kao niti usporedba značajki bolesnika koji su liječeni i kontrolirani u tercijarnim centrima u odnosu na reumatološke ordinacije u manjim zdravstvenim ustanovama. Ipak, čini se da su u našem centru praćeni bolesnici sa SLE-om neovisno o težini bolesti. Ostala moguća obrazloženja takvog nalaza jesu: moguća veća aktivnost bolesti u hrvatskoj populaciji bolesnika sa SLE-om, brže kumuliranje oštećenja te suboptimalna terapijska kontrola bolesti i komorbiditeta. Razloge za razlike potrebno je tražiti i u brojnim socioekonomskim čimbenicima, kao i u geografskim utjecajima (usporedba bolesnika iz kontinentalne u odnosu na primorsku Hrvatsku). Potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se formalno analizirao doprinos svih prethodno navedenih čimbenika preživljenju u naših bolesnika.

Vrijedi napomenuti da je krivulja preživljenja bolesnika iz skupina A2 i B2 (ne-incepcijska kohorta) pomaknuta prema većim postotcima budući da u tu analizu preživljenja nisu uključeni bolesnici umrli prije 2002. godine kojima je dijagnoza SLE-a postavljena ranije. Zbog toga su u navedenu skupinu uključeni oni bolesnici s dijagnozom postavljenom prije 2002. godine koji su 2002. godinu doživjeli te je njihovo preživljenje samim time i dulje. Uzevši navedeno u obzir, preživljenje bolesnika uključenih u incepcijsku kohortu realnije odražava preživljenje bolesnika praćenih u našem Zavodu.

Produljeno preživljenje bolesnika sa SLE-om diktira pomicanje definicije granice između rane i kasne smrti prema kasnije. Razlikovanje rane i kasne smrti dobilo je značenje nakon studije Urowitza i suradnika koji su 1970-ih godina uočili bimodalni obrazac umiranja bolesnika sa SLE-om: polovica umrlih bolesnika umrla je unutar prve godine od dijagnoze, a ostali bolesnici su umrli nakon medijana od osam godina – pri tome su uzroci rane smrti (definirane tada kao razdoblje unutar tri godine od dijagnoze) bili infekcije i aktivna bolest, a

kasnog umiranja kardiovaskularne bolesti (40). U europskoj studiji Nossenta i suradnika (35) kao niti u našoj studiji nije zabilježen bimodalni obrazac umiranja, dok je isti i dalje zadržan u velikoj kineskoj multicentričnoj studiji provedenoj u razdoblju između 1999. i 2009. godine (134). S obzirom na sve dulje preživljenje bolesnika sa SLE-om, Nossent i suradnici preporučili su da se razgraničenje između rane i kasne smrti postavi na pet ili čak deset godina od dijagnoze (35). Zbog toga su u našem istraživanju korištena oba razgraničenja kako bi se identificiralo postoje li razlike između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću ovisno o visini postavljene „letvice“ razgraničenja. Bez obzira na korišteno razgraničenje u oba je slučaja zabilježen veći broj bolesnika umrlih kasnom smrću.

U već navedenoj metaanalizi utvrđeno je niže petogodišnje preživljenje u bolesnika s neuropsihijatrijskim i bubrežnim oštećenjem te niže desetogodišnje preživljenje u bolesnika s neuropsihijatrijskim oštećenjem (32). Takav nalaz je sukladan riziku smanjenog desetogodišnjeg preživljenja naših bolesnika s bubrežnim i neuropsihijatrijskim poremećajem. Sukladan je i studiji Mangera i suradnika provedenoj na bjelačkoj populaciji Nijemaca u razdoblju od 1985. do 1999. godine u kojoj je utvrđen granično povišen rizik umiranja bolesnika sa zahvaćanjem središnjeg živčanog sustava (omjer rizika 1,6 (95%-tni CI 0,98 do 2,5)) i povišen rizik u bolesnika s lupusnim nefritisom (omjer rizika 1,6 (95%-tni CI 1,1 do 2,4)) (98). Povišen rizik umiranja bolesnika s bubrežnim poremećajem i afekcijom središnjeg živčanog sustava utvrdili su i Ward i suradnici u studiji preživljenja bolesnika sa SLE-om praćenih tijekom 11 godina (135).

Povišen rizik smrtnosti u bolesnika sa serozitisom utvrđen u našem istraživanju sukladan je nalazu perikarditisa kao prediktora smrtnosti u ranije spomenutoj iranskoj studiji (119) te serozitisa u analizi preživljenja 428 bolesnika praćenih u dva turska centra tijekom 16 godina (1996.-2012.) (136). Za istaknuti je da je u navedenim dvjema studijama dokazan povišen rizik nastupa smrti u bolesnika sa serozitisom prilikom postavljanja dijagnoze, a ne kumulativno. Veća smrtnost u bolesnika sa serozitisom, nasuprot Dorijinoj klasifikaciji po kojoj je serozitis manifestacija blage bolesti (23), dokazana je i u kineskoj analizi triju klastera bolesnika sa SLE-om po kojoj je smrtnost klastera s većom zastupljenosti serozitisa viša u odnosu na klaster s njegovom manjom zastupljenosti (24).

U našem je istraživanju univarijatnom analizom utvrđena moguća protektivna uloga pojedinih kožnih manifestacija, tj. dulje preživljenje bolesnika s leptirastim osipom i

fotosenzitivnošću. Iako navedeni nalaz nije potvrđen u potom provedenoj multivarijantnoj analizi, zaslužuje pozornost, i to iz dvaju razloga. Prvi je činjenica da je proporcija zastupljenosti leptirastog osipa među živim bolesnicima skupine B2 viša od proporcije među bolesnicima u skupini B1. Skupine B3 i A3 podskupine su skupina B2 i A2, stoga je moguće da je nalaz protektivnog učinka leptirastog osipa posljedica pristranosti (engl. *bias*) u izdvajanju bolesnika prilikom formiranja skupina B3 i A3. S druge pak strane, kožne manifestacije jesu prepoznate kao mogući prognostički čimbenik, s time da nije u potpunosti razjašnjeno radi li se o prognostički povoljnom ili nepovoljnom čimbeniku. Nalaz protektivne uloge kožnih promjena utvrđen u našoj studiji u skladu je s klasifikacijom korištenom u Dorijinoj studiji (23) po kojoj su kožne manifestacije biljeg blage bolesti, a djelomično je sukladan i nalazu korejskih autora koji su u preživjelih bolesnika zabilježili povećanu učestalost diskoidnog osipa naspram umrlih bolesnika (52). Ipak, naš nalaz je u suprotnosti s nalazom Hellera i suradnika koji su u skupini bolesnika iz Saudijske Arabije uočili raniju smrt u bolesnika s kožnim promjenama u sklopu SLE-a (137).

Usprkos identifikaciji pojedinih klasifikacijskih kriterija ACR-a (neuropsihijatrijskog i bubrežnog poremećaja te serozitisa) kao prediktora smanjenog preživljenja u bolesnika sa SLE-om, čini se da ukupni broj ispunjenih klasifikacijskih kriterija nema takvu ulogu. U našoj incepcijskoj kohorti nije zabilježena značajna razlika u broju ispunjenih kriterija između živih i umrlih bolesnika, a između skupina A1 i B1 je razlika, iako statistički značajna, brojčano toliko malena (nekoliko decimalnih mjesta) da je ograničene kliničke važnosti. Isto vrijedi i za razlike u broju klasifikacijskih kriterija između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću. U objavljenoj literaturi nema jasnih dokaza o ulozi broja kriterija ACR-a kao nezavisnog prediktora smrtnosti u bolesnika sa SLE-om.

U univarijantnoj analizi provedenoj u našem istraživanju utvrđeno je niže preživljenje bolesnika u kojih je dijagnoza postavljena u dobi iznad 50 godina (dijagnoza u starijoj životnoj dobi) (105): 5-godišnje i 10-godišnje preživljenje u ove skupine bolesnika iznosi 78% i 52%. Također, svaka dodatna godina starosne dobi u trenutku dijagnoze povećava 10-godišnji rizik umiranja za 10% (uz 95%-tni CI 6% do 13%). Niže preživljenje bolesnika dijagnosticiranih u starijoj životnoj dobi utvrđeno je i u kineskoj studiji 158 bolesnika u kojoj je preživljenje gotovo istovjetno onome zabilježenom u našem istraživanju: 5-godišnje i 10-godišnje preživljenje iznose 80,4% i 56,5% (138). Nešto bolje 10-godišnje preživljenje

(74,9%) utvrđeno je u retrospektivnom istraživanju 59 bolesnika dijagnosticiranih u starijoj dobi praćenih u referentnom centru na sjeverozapadu Španjolske (105). Lošije preživljenje bolesnika dijagnosticiranih u starijoj dobi u skladu je i s rezultatima dobivenima prospektivnim praćenjem bolesnika u velikom registru bolnice Brigham and Women's (sveučilište Harvard, SAD), u kojem je među 928 bolesnika sa SLE-om praćenih od 1970. do 2011. godine utvrđeno bitno bolje preživljenje bolesnika dijagnosticiranih u dobi iznad 50 godina u odnosu na našu i spomenutu kinesku studiju: 5-godišnje i 10-godišnje preživljenje iznose 94,9% i 89,5% (139). Razlog takvih odstupanja nije u potpunosti jasan, ali ga vjerojatno treba tražiti u širokom spektru uzroka, od razlika u očitovanju osnovne bolesti i njezinog liječenja, profila komorbiditeta pa do socioekonomskih i etničkih čimbenika koji u velikoj mjeri ostaju neistraženi (105, 140).

Iako je u skupini A1 utvrđen razmjerno veći udio muškaraca u odnosu na skupinu B1, ista razlika nije potvrđena usporedbom skupina A3 i B3 (u inepcijskoj kohorti). Takav je nalaz u skladu s nedavno objavljenom studijom 30-godišnjeg praćenja 484 bolesnika u londonskom sveučilišnom centru (141), u kojem nije utvrđena razlika u preživljenju i značajkama bolesti između spolova. S druge strane, u ranije spomenutoj harvardskoj studiji muški je spol utvrđen kao prediktor sniženog 10-godišnjeg preživljenja (139).

U literaturi su osim navedenog identificirani i drugi prediktori sniženog i povišenog preživljenja, no oni nisu analizirani u našoj studiji.

### 6.3. OŠTEĆENJE U NAŠOJ SKUPINI BOLESNIKA I USPOREDBA S PODACIMA IZ LITERATURE

Koncept rane i kasne smrti povezan je s predodžbom da bolesnici sa SLE-om u ranom tijeku bolesti češće umiru od infekcije i aktivnosti osnovne bolesti (koje su često i istodobno prisutne), a da u kasnijem tijeku bolesti smrt češće nastupa kao posljedica kumuliranog oštećenja koje dovodi do smanjenja „funkcijske rezerve“ (39).

Ipak, oštećenje nije značajka samo kasne bolesti, već se javlja i u ranijem tijeku bolesti te je u bolesnika sa SLE-om zabilježen bimodalni obrazac nastupa ukupnog oštećenja (28), analogno ranije spomenutom bimodalnom obrascu nastupa smrti. Prema navedenome, rano oštećenje je pripisano samoj bolesti, a kasno oštećenje imunosupresivnom liječenju, naročito glukokortikoidima koji su i nekad i danas smatrani „cijenom koju je potrebno

platiti“ kako bi se kontrolirala aktivnost same bolesti (142, 143). Ipak, glukokortikoidi su odgovorni za nastup oštećenja i u ranijem tijeku bolesti te za progresiju već postojećeg oštećenja (18), zbog čega je porasla svijest o potrebi primjene nižih doza i modifikacije plana liječenja – posebno u sklopu sve artikuliranih nastojanja primjene koncepta „treat to target“ u liječenju SLE-a (12, 143). U nedavnoj studiji španjolskih autora utvrđeno je da dnevne doze niže od 7,5 mg ekvivalenta prednizona i pulsevi metilprednizolona u dozama do 500 mg nisu povezani s kumulacijom oštećenja tijekom petogodišnjeg razdoblja praćenja (144).

Visoke vrijednosti indeksa oštećenja i aktivnosti u Nossentovoj su studiji zabilježene u trenutku smrti bolesnika umrlih i u ranom i u kasnom tijeku bolesti (35), što ide u prilog kombiniranom doprinosu aktivnosti i oštećenja nastupu smrti. Takav nalaz je u skladu s rezultatima studije rane smrtnosti provedene na 288 bolesnika uključenih u američku multietničku kohortu LUMINA (97). U njoj je tijekom petogodišnjeg praćenja utvrđena smrt 34/288 bolesnika, a multivarijatnom analizom identificirana su tri rizična čimbenika za nastup smrti u promatranom razdoblju: siromaštvo, iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR i indeks aktivnosti SLAM (engl. *systemic lupus activity measurement*). Slično tome, u studiji britanskih autora provedenoj na 350 bolesnika utvrđena su tri nezavisna prediktora smrtnosti: viša dob bolesnika i iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a u trenutku uključivanja u studiju te prosječan iznos indeksa aktivnosti BILAG-a (engl. *British Isles Lupus Assessment Group*) (44).

Viši iznos akumuliranog oštećenja u trenutku smrti bolesnika umrlih kasnom smrću (nakon pet i nakon deset godina) u naših bolesnika u skladu je s rezultatima već ranije spomenute studije Nossenta i suradnika (35). U toj je studiji u bolesnika umrlih kasnom smrću zabilježen prosječni iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a 7,2 naspram 4 u bolesnika umrlih ranom smrću, što je i u bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću više nego u našem istraživanju, i to unatoč podjednakom trajanju praćenja bolesnika u oba istraživanja. Takva je razlika prisutna usprkos činjenici da je u naših bolesnika prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze viša čak za desetak godina. Jedan od mogućih razloga za veće oštećenje u bolesnika iz Nossentove studije viša je zastupljenost kriterija i podkriterija ACR-a koji se dovode u vezu s težim oblicima bolesti (23). Budući da u Nossentovoj studiji nije raščlanjeno oštećenje po sastavnicama indeksa SLICC/ACR-a, moguće je samo spekulirati o eventualnim razlikama u



frekvencijama pojedinih sastavnica oštećenja između našeg istraživanja i te studije. Vrijedi napomenuti da je i godinu dana nakon postavljanja dijagnoze i kumulativno u trenutku smrti naših bolesnika zabilježena najviša frekvencija triju sastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a: muskuloskeletnog, neuropsihijatrijskog i kardiovaskularnog oštećenja. Slična je raspodjela učestalosti pojedinih sastavnica zabilježena i u drugim populacijama u Europi (106, 145), a u azijskih se bolesnika kardiovaskularno oštećenje čini rjeđe (146, 147), zabilježeno pretežno u kasnijem tijeku bolesti (146).

Viši iznos indeksa oštećenja godinu dana nakon dijagnoze u naših bolesnika umrlih ranom smrću u odnosu na bolesnike umrle kasnom smrću u skladu je s rezultatima kanadske studije 263 bolesnika praćenih tijekom 10 godina ili do smrti, u kojih je utvrđena viša smrtnost u bolesnika s ranim oštećenjem (indeks SLICC/ACR $\geq$ 1) (31). Razlog većeg oštećenja godinu dana nakon dijagnoze u naših bolesnika umrlih ranom smrću može se povezati i s višom životnom dobi, a time i s višom kumulacijom komorbiditeta i smanjenom „funkcijskom rezervom“. Usporedba naših rezultata s navedenom studijom kanadskih autora ipak nije u potpunosti provediva, budući da je u kanadskoj studiji oštećenje uključeno u analizu preživljenja te je promatrano kao prediktor smrtnosti, što u našem istraživanju nije bilo moguće učiniti.

Viša kumulativna učestalost muskuloskeletne sastavnice indeksa oštećenja i (granično viša učestalost) sastavnice malignih tumora u naših bolesnika umrlih nakon više od pet odnosno deset godina od dijagnoze u djelomičnom je skladu s rezultatima meksičkih autora koji su u istraživanju provedenome na 210 bolesnika utvrdili veću učestalost muskuloskeletnog oštećenja u bolesnika s duljim tijekom bolesti ( $\geq$ 121 mjesec) (148). U toj je studiji u samo dva bolesnika zabilježena maligna bolest, i to također nakon 121 mjeseca praćenja. Muskuloskeletno oštećenje klasično se smatra jednom od tipičnih posljedica terapije glukokortikoidima, kojoj se u prvom redu mogu pripisati osteoporozom uvjetovane frakture (28). Iz ove se skupine, međutim, izdvaja osteonekroza za koju se smatra da može biti posljedica liječenja glukokortikoidima, ali se ne isključuje i uloga same upalne bolesti u njezinoj genezi (123, 149). Unatoč većoj učestalosti u kasnijem tijeku bolesti, u umrlih bolesnika iz naše skupine zabilježena je pojava muskuloskeletnog oštećenja (uključujući sve podsastavnice osim osteomijelitisa) i oštećenja tipa maligne bolesti čak i nakon samo 6 mjeseci od dijagnoze SLE-a.

Slično vrijedi i za kardiovaskularno oštećenje čija je veća učestalost zabilježena nakon godinu dana od dijagnoze SLE-a u naših bolesnika umrlih unutar 10 godina od postavljanja dijagnoze u odnosu na bolesnike umrle kasnije. Takav nalaz može biti u skladu s bimodalnom raspodjelom kardiovaskularnog oštećenja prema kojemu je rano oštećenje vjerojatno posljedica aktivne sistemske upale i bolesti zalistaka, a kasno oštećenje posljedica ateroskleroze (150). Tome ide u prilog činjenica da je u naše skupine bolesnika zabilježen medijan nastupa bolesti zalistaka i venske tromboze kao podsastavnica indeksa oštećenja dvije odnosno tri i pol godine nakon postavljanja dijagnoze. To je ranije u odnosu na medijan nastupa drugih podsastavnica indeksa oštećenja kao što su cerebrovaskularni inzult, infarkt miokarda i angina pectoris te periferna arterijska vaskularna bolest. Bolest zalistaka kao manifestacija osnovne bolesti (Libman-Sacksov endokarditis) može biti posljedica aktivnosti samog SLE-a ili pak sekundarnog antifosfolipidnog sindroma (151), slično kao i venska tromboza (67). S druge strane, veća učestalost kardiovaskularnog oštećenja godinu dana nakon dijagnoze u naših bolesnika umrlih ranom smrću (unutar 10 godina) vjerojatnije se može pripisati višoj životnoj dobi u trenutku dijagnoze. U prilog ranijem kardiovaskularnom oštećenju u starijih bolesnika ide općepoznata činjenica veće učestalosti ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti u bolesnika više životne dobi koji te komorbiditete već donose „u miraz“ pri postavljanju dijagnoze SLE-a (152). Takvom konceptu ide u prilog retrospektivna ugniježdjena kontrolirana studija (engl. *nested case-control*) provedena na 560 brazilskih bolesnika u kojoj je utvrđena veća učestalost kardiovaskularnog oštećenja u bolesnika s kasnijim nastupom bolesti (37,5%) naspram bolesnika s nastupom bolesti u ranijoj životnoj dobi (3,3% bolesnika) (153). Također je utvrđen viši indeks oštećenja SLICC/ACR-a u bolesnika s kasnijim nastupom bolesti u trenutku šest mjeseci nakon dijagnoze ( $0,85 \pm 0,43$ ) u odnosu na bolesnike s nastupom bolesti u ranijoj dobi ( $0,75 \pm 0,69$ ). Budući da je u bolesnika s nastupom bolesti u kasnijoj dobi zabilježen i niži indeks aktivnosti bolesti prilikom dijagnoze u odnosu na mlađe bolesnike, moguće je da je razvoj ukupnog oštećenja, pa tako i kardiovaskularnog, u starijoj dobi uzrokovan ne samo aktivnošću bolesti nego i drugim čimbenicima. Među njima se u prvom redu izdvajaju do tada već razvijeni komorbiditeti uključujući uobičajene rizike za razvoj ateroskleroze. Važno je spomenuti hipertenziju koja je u nedavno objavljenoj prospektivnoj studiji provedenoj na 671 bolesniku kohorte SLICC-a utvrđena kao rizični čimbenik za nastanak i progresiju oštećenja u bolesnika sa SLE-om

(omjer rizika 1,71 (95%-tni CI 1,27-2,31) za nastanak i 1,61 (95%-tni CI 1,28-2,03) za progresiju već postojećeg oštećenja) (18).

Korisno je istaknuti da su gotovo sve sastavnice indeksa oštećenja unutar godine dana od postavljanja dijagnoze zabilježene u barem jednog bolesnika iz analizirane skupine umrlih bolesnika. Takav nalaz upućuje na potrebu sustavnog praćenja bolesnika i optimizacije terapije kako bi se spriječio, odgodio i na vrijeme prepoznao nastanak oštećenja u svakom pojedinom organskom sustavu.

#### 6.4. JAKOSTI I OGRANIČENJA PROVEDENOG ISTRAŽIVANJA

Jedna od važnih jakosti provedenog istraživanja jest da su uključeni svi bolesnici s dijagnozom SLE-a koji su u promatranom razdoblju od 2002. do 2011. godine barem jednom pregledani u Zavodu, što predstavlja ukupni uzorak bolesnika sa SLE-om u najvećem tercijskom centru u Hrvatskoj.

Vjerojatno je najveća jakost naše studije sparivanje podataka o bolesnicima iz kartoteke i računalne baze Zavoda s bazom umrlih HZJZ-a. Sparivanje je omogućilo utvrđivanje smrti bolesnika čija smrt iz drugih izvora podataka nije bila poznata, a na taj način je dobiven i podatak o po jednom uzroku smrti u 39 bolesnika iz skupine X. S obzirom da je prijavljivanje podatka o smrti (uključujući i uzrok smrti) u Hrvatskoj obavezno, a obrasce za prijavu smrti prikuplja HZJZ, osnovano možemo tvrditi da je broj bolesnika iz naše baze podataka umrlih tijekom razdoblja od 2002. do 2011. u visokoj mjeri vjerodostojan. Tome ide u prilog i činjenica da je u analizi preživljenja manje od 10% bolesnika cenzurirano prije kraja 2011. godine. Vrijedi napomenuti da sparivanje medicinskih podataka s podacima iz registara/baza podataka vitalne statistike nije moguće čak i u nekim od najrazvijenijih zdravstvenih sustava u svijetu. Tako npr. u spominjanoj multicentričnoj istraživačkoj skupini SLICC-a u studiji incidencije malignoma zbog zapreke lokalne etičke komisije nije bilo moguće dobiti podatke za bolesnike praćene u tri od ukupno 23 centra (82). Isto tako, u ranije spomenutoj korejskoj studiji uzroka smrti od korejskog nacionalnog ureda za statistiku nisu dobiveni podaci o uzrocima smrti bolesnika koji su umrli izvan istraživačke bolnice u kojoj su bolesnici bili praćeni (52).

Dodatna jakost naše studije jest uključivanje bolesnika s najmanje četiri kumulativno ispunjena kriterija ACR-a u analizu. Takav pristup donekle je konzervativan jer ne uključuje neke kliničke scenarije i bolesnike koji bi po nedavno (2012. godine) objavljenim kriterijima SLICC-a (9) bili klasificirani kao SLE. Međutim, u vrijeme praćenja naših bolesnika bili su dostupni i široko upotrebljavani gotovo isključivo klasifikacijski kriteriji ACR-a. Isto tako, uključivanje bolesnika s četiri ili više kriterija omogućilo je usporedbu rezultata s najvećim brojem drugih studija provedenih u istom razdoblju te izbjegavanje analize bolesnika s „nepotpunim“ SLE-om (154).

Vrijedi napomenuti i da su u našem istraživanju dosljedno korištene dvije vremenske točke razgraničenja između rane i kasne smrti: pet i deset godina nakon postavljanja dijagnoze. Takav pristup je u skladu s preporukom po kojem se granica rane i kasne smrti pomiče s pet godina prema kasnije (35) te s rastućim interesom za obilježja bolesnika sa SLE-om trajanja više od 10 godina (106).

Isto tako, ukupni broj analiziranih umrlih bolesnika u našoj studiji usporediv je s brojem umrlih bolesnika iz drugih europskih i svjetskih centara – tako je broj umrlih bolesnika u našoj studiji gotovo jednak ukupnom broju umrlih bolesnika iz multicentrične europske studije Nossenta i suradnika (35).

S obzirom da je većina umrlih bolesnika uključenih u naše istraživanje iz središnje Hrvatske, naša studija nije reprezentativna za cijelu državu, već se rezultati vjerojatno mogu primijeniti na bolesnike iz Zagreba i okolice. Pritom treba međutim biti oprezan: u Zagrebu postoje i drugi centri koji zbrinjavaju bolesnike sa SLE-om te u literaturi nisu dostupni podaci o broju bolesnika u praćenju svakog od pojedinih centara.

Najveće ograničenje našeg istraživanja jest da je riječ o retrospektivnom istraživanju koje je temeljeno na dostupnoj medicinskoj dokumentaciji. Medicinska dokumentacija vođena je na način primjeren praćenju bolesnika, ali ne i sustavnom praćenju unaprijed definiranih varijabli i njihovih numeričkih vrijednosti (uključujući i normalne vrijednosti) pri svakom posjetu ambulanti, odnosno pri svakoj hospitalnoj obradi. Iz studije nismo isključili bolesnike koji su tijekom praćenja neredovito i ponekad bez traženih laboratorijskih nalaza dolazili na kontrolne preglede, što također umanjuje adekvatnost medicinske dokumentacije jer se na taj način povećava rizik nebilježenja klinički važnih događaja i nalaza. Podaci o ispunjenosti i

broju klasifikacijskih kriterija ACR-a nisu dostupni za razmjerno velik broj bolesnika u trenutku dijagnoze jer u raspoloživoj medicinskoj dokumentaciji nije prisutna izvorna medicinska dokumentacija, već se značajke bolesti prilikom njezinog nastupa i dijagnoze mogu tek djelomično procijeniti temeljem opisa iz kasnijih liječničkih bilješki. Zbog nedostatnosti podataka o točnom datumu dijagnoze i smrti u nekih bolesnika za potrebe izračuna trajanja različitih razdoblja (u prvom redu trajanja bolesti) koristili smo vrijednosti godina kao cijelih brojeva, što umanjuje preciznost procjene trajanja razdoblja. Osim toga, tijekom analize medicinske dokumentacije utvrđena je razlika između kvalitete vođenja ambulantnih nalaza: iako kvaliteta medicinskih zapisa u ovom istraživanju nije formalno analizirana, potrebno je istaknuti da su u velikom broju slučajeva ambulantni zapisi iz 1980-ih godina manje opsežni u odnosu na zapise iz kasnijih razdoblja. Tome jednim dijelom pridonosi i činjenica da tada nije bio na raspolaganju veliki broj indeksa za praćenje bolesti, tako da je moguće da pozornost nije pridavana svim aspektima bolesti koji se danas uzimaju u obzir. Također je važno istaknuti da su tijekom praćenja bolesnika korištene različite metode određivanja imunoloških parametara koji su uključeni u deseti klasifikacijski kriterij ACR-a – kriterij imunološkog poremećaja (podatak dobiven usmenom komunikacijom s prof. dr. sc. Dragom Batinićem i prof. dr. sc. Brankom Malenicom iz Imunološkog laboratorija Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb). Budući da različiti dijagnostički testovi imaju i različite osjetljivosti, nije nemoguće očekivati da isti titar protutijela mjeren jednim testom bude detektiran kao pozitivan ili granično pozitivan, a drugim testom kao negativan.

Zbog navedenih nedostataka u medicinskoj dokumentaciji nije bilo moguće pouzdano procijeniti aktivnost bolesti tijekom praćenja bolesnika u našem Zavodu, a nije bilo moguće analizirati niti socioekonomske niti etničke osobine naših bolesnika, kao niti kvalitetu njihova života. Također nije bilo moguće detaljno analizirati i kvantificirati prisutnost komorbiditeta i liječenje bolesnika, stoga su prikazane samo frekvencije primjene pojedinih lijekova i frekvencija pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih čimbenika rizika u skupini X umrlih bolesnika.

Važno je naglasiti i da je u formiranju skupine umrlih bolesnika X u kojoj je kasnije provedena analiza uzroka smrti i šireg spektra kliničkih obilježja isključeno 20 bolesnika koji nisu bili u redovitom praćenju, tj. čiji je zadnji pregled u našem centru bio više od tri godine

prije smrti. Takav je kriterij primijenjen i u ranijem istraživanju i doktorskoj disertaciji temeljenoj na bolesnicima iz istog centra (16), a bio je nužan kako bi se održala kvaliteta podataka u skupini X. Isti kriterij nije bilo potrebno primijeniti u analizi preživljenja koja po definiciji uzima u obzir i cenzurira bolesnike izgubljene iz praćenja.

Sljedeće važno ograničenje je da do 2002. godine nismo bili u mogućnosti od HZJZ-a dobiti pouzdane podatke o smrti naših bolesnika. Zbog toga smo u analizu preživljenja u incepcijskoj kohorti mogli uključiti samo one bolesnike kojima je dijagnoza SLE-a postavljena od 2002. godine. Iako je takav pristup u velikoj mjeri smanjio broj bolesnika uključenih u incepcijsku kohortu, ne umanjuje znanstvenu i stručnu vrijednost podataka dobivenih analizom preživljenja: tim više što se radi o analizi relativno nedavnog razdoblja. Zbog toga podaci dobiveni analizom preživljenja mogu biti korisni i za planiranje terapijskog pristupa bolesnicima sa SLE-om koji su aktualno u praćenju Zavoda.

Dodatno ograničenje ovog istraživanja je što su za žive bolesnike prikupljeni isključivo demografski podaci i podaci o ispunjenosti klasifikacijskih kriterija ACR-a. Zbog toga nije bilo moguće u analizu preživljenja uključiti i druge podatke prikupljene samo za umrle bolesnike.

Unatoč isključivanju bolesnika s prebivalištem izvan Republike Hrvatske iz analize, u provedenom istraživanju nije u uzeta u obzir mogućnost iseljavanja bolesnika iz Republike Hrvatske, što je čimbenik koji može pridonijeti lažno boljem preživljenju naših bolesnika. Iseljeni bolesnici za našu analizu postaju praktički „besmrtni“, budući da osim osobnim kontaktom nije moguće procijeniti je li pojedinac živ ili nije. To je primjer „efekta lososa“ koji je opisan u SAD-u u slučaju hispanoameričkih bolesnika koji se pri kraju života vraćaju u matične zemlje te za SAD postaju „statistički besmrtni“ (155).

Kao što je već rečeno ranije, u ovom istraživanju nije bilo moguće klasificirati uzroke smrti na način kako je to predviđeno metodologijom višestrukih uzroka smrti, odnosno klasifikacijom SZO-a i preporukama HZJZ-a (86). Zbog tek sporadično dostupnih mikrobioloških podataka nije bilo moguće imenovati infektivne uzročnike smrti u bolesnika koji su umrli od infekcija. Relativno niski postotak obduciranih bolesnika upućuje i na vjerojatno manju preciznost određivanja uzroka smrti nego što bi ona bila da je broj provedenih obdukcija veći. To se posebno odnosi na uzroke smrti bolesnika koji su umrli izvan bolnice i na bolesnike koji su u bolnici umrli uslijed stvarnog uzroka koji je teže dijagnosticirati premortalno. Primjer za to je

podatak iz sustavnog pregleda značajki invazivnih gljivičnih infekcija u bolesnika sa SLE-om, prema kojemu je dijagnoza invazivne mikoze postavljena tek tijekom obdukcije u čak 44 od 161 umrlih bolesnika (59).

## 6.5. PERSPEKTIVA DALJNJEG ISTRAŽIVANJA MJERA ISHODA SLE-a U NAŠEM CENTRU I U SVIJETU – OD MONOCENTRIČNOG ISTRAŽIVANJA DO KONCEPTA „BIG DATA“

### 6.5.1. PERSPEKTIVA DALJNJIH ISTRAŽIVANJA ISHODA SLE-a U NAŠEM CENTRU

Skupine B3 živih i A3 umrlih bolesnika predstavljaju incepcijsku kohortu čije će preživljenje dalje biti praćeno narednih godina. U tome će osobito biti važna već uspostavljena suradnja s HZJZ-om koja bi trebala poprimiti trajni karakter na način da se barem jednom godišnje utvrde bolesnici iz incepcijske kohorte koji su tijekom prethodne godine umrli. Pri tome će za dobivanje potpunijih podataka biti važno prikupiti sve podatke koji se nalaze u obrascima za prijavu smrti, a ne samo podatak o osnovnom uzroku smrti.

S druge strane, u sljedećem će razdoblju za sve bolesnike iz incepcijske kohorte biti potrebno prikupiti podatke o oštećenju u više vremenskih točaka tijekom trajanja bolesti kako bi se omogućila i procjena utjecaja ukupnog oštećenja i pojedinih njegovih sastavnica na preživljenje bolesnika iz kohorte.

S obzirom da će se prikupljanjem takvih podataka vjerojatno u najvećoj mjeri iscrpiti mogućnosti retrospektivnog istraživanja podataka u naših bolesnika, nužno će biti u sljedećih nekoliko godina započeti s prospektivnim praćenjem bolesnika fomiranjem nove incepcijske kohorte u kojoj će biti uključeni bolesnici od trenutka postavljanja dijagnoze SLE-a. S obzirom da takav pristup iziskuje više resursa (radnu grupu od više ljudi koji će na projektu raditi kontinuirano, računalno programsko sučelje namijenjeno prikupljanju i analizi podataka, spajanje bolničkog informatičkog sustava s računalnim sučeljem za analizu podataka, izgradnju banke tkiva), bit će potrebno pomno isplanirati podatke koji će se moći redovito prikupljati za svakog pojedinog bolesnika te vremenski razmaci u kojima će se podaci prikupljati, uz uvjet održivosti takvog praćenja. S obzirom na veće zahtjeve koji proizlaze iz takvog pristupa, treba ostvariti suradnju s jednim ili više domaćih i inozemnih centara. Time bi se omogućila nadogradnja i/ili preuzimanje već „uhodane“ sheme

prikupljanja podataka umjesto osmišljavanja nove, ali i sudjelovanje u istraživanjima u kojima je analiziran veći broj bolesnika nego što bi to bilo moguće u samo jednom centru.

#### 6.5.2. PERSPEKTIVA ISTRAŽIVANJA ISHODA SLE-a U SVIJETU

Rezultati temeljeni na istraživanjima provedenima u samo jednom centru imaju ograničenu vrijednost, s obzirom na ograničenu primjenljivost takvih istraživanja, ograničene resurse s kojima pojedini centar raspolaže i s obzirom na, kao što je već u više navrata naglašeno, velike metodološke razlike između studija na kojima se temelje današnja saznanja o epidemiologiji i ishodima SLE-a. Zbog toga je unatrag nekoliko desetljeća već prisutna tendencija udruživanja istraživačkih centara u različite istraživačke grupe koje su spominjane u ranijem tekstu (npr. SLICC i LUMINA). Tome je na tragu i plan formiranja europskog registra bolesnika sa SLE-om (podatak dobiven osobnom komunikacijom, prof. dr. Marta Mosca, Sveučilište u Pisi, Italija i prof. dr. Matthias Schneider, Sveučilište Heinrich Heine, Düsseldorf, Njemačka).

Ipak, unatrag nekoliko godina postoji tendencija još većeg okrupnjavanja podataka u sklopu koncepta za koji se uobičajeno koristi engleski termin *big data* (što u slobodnom prijevodu znači „velika količina podataka“). U nedavnom su sustavnom pregledu osnovnih demografskih i geoepidemioloških obilježja sistemskih autoimunih bolesti temeljenom na paralelnom pretraživanju tražilica *Google* i *Pubmed* prikazana osnovna demografska obilježja gotovo 360.000 bolesnika, od toga više od 74.000 s dijagnozom SLE-a (156). Iz analize su prethodno isključena istraživanja u kojima je sudjelovalo manje od 1000 bolesnika, što upućuje na smjer razmišljanja autora po kojem studije s malim brojem bolesnika ne pridonose „velikoj slici“ koja se pokušava dobiti okrupnjavanjem prikupljenih podataka. Ipak, sinteza podataka već postojećih istraživanja kakva je provedena u prethodno navedenoj analizi te u drugim meta-analizama i sustavnim pregledima otežana je zbog neujednačenosti u dizajnu između studija.

U SAD-u je nedavno uveden registar RISE (engl. *Rheumatology Informatics System for Effectiveness*) kao središnji repozitorij elektroničkih zapisa bolesnika koje su pratili i liječili reumatolozi. Sustav je razvijen s primarnim ciljem nadzora kvalitete skrbi bolesnika s reumatskim bolestima, ali predstavlja i platformu za istraživanja koja će *de facto* moći služiti



kao registar svih reumatskih bolesti u SAD-u. Takav pristup će omogućiti istraživanja velikog broja bolesnika sa SLE-om unutar jedne studije uz izbjegavanje metodoloških neujednačenosti (157).

Izgradnja zavodskog, a potencijalno i regionalnog/nacionalnog registra omogućila bi dobivanje specifičnih saznanja o epidemiologiji i ishodima SLE-a u Zagrebu i Hrvatskoj te s jedne strane usporedbu, a s druge strane spajanje s podacima iz ostalih dijelova Europe.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenog istraživanja moguće je zaključiti sljedeće:

1. Nije utvrđena razlika u učestalosti pojedinih kategorija uzroka smrti između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću. Iznimka je nalaz cerebrovaskularnog infarkta koji je utvrđen kao uzrok isključivo kasne smrti. Najčešće zastupljene kategorije uzroka smrti su (po redoslijedu učestalosti): kardiovaskularne bolesti, infekcije, aktivna bolest (SLE) i maligni tumori. U bolesnika s aktivnom bolešću kao uzrokom smrti najčešće je zabilježena aktivnost bolesti u više od jednog organa. Najčešći infektivni uzroci smrti su sepsa i pneumonija, a najčešći kardiovaskularni uzroci cerebrovaskularni infarkt i ishemijska bolest srca. Nije zabilježena predilekcija tumora kao uzroka smrti za pojedini organ ili organski sustav.
2. Petogodišnje preživljenje iznosi nešto više od 90%, što je slično preživljenju zabilježenom u razvijenim zemljama. Desetogodišnje preživljenje koje jedva prelazi 80% ispod je očekivanog.
3. Rizikni čimbenici za nastup smrti utvrđeni u univarijantnoj analizi su neuropsihijatrijski poremećaj, bubrežni poremećaj, serozitis te viša životna dob u trenutku dijagnoze. S druge strane, kao „protektivni“ čimbenici utvrđeni su leptirasti osip i fotosenzitivnost. U multivarijantnoj analizi, međutim, nije potvrđena zaštitna uloga dvaju kožnih očitovanja bolesti.
4. Zbog nižeg preživljenja u bolesnika sa zahvaćanjem središnjeg živčanog sustava potrebno je obratiti posebnu pozornost praćenju navedene skupine bolesnika.
5. Za procjenu preživljenja i uzroka smrti korisno je, a vjerojatno i nužno, spariti podatke iz barem dvaju izvora – iz medicinske dokumentacije zdravstvene ustanove gdje je bolesnik praćen i liječen i obrazaca za prijavu smrti, odnosno sekundarnih izvora koji sadrže podatke ekstrahirane iz obrazaca za prijavu smrti.
6. Prepoznavanje SLE-a kao uzroka smrti otežano je činjenicom da je SLE naveden kao uzrok smrti u dokumentaciji za prijavu smrti za manje od 50% analiziranih bolesnika.
7. U analiziranoj skupini umrlih bolesnika nije potvrđen koncept bimodalne smrtnosti.

8. U ovom su istraživanju konzistentno korištene dvije vremenske točke razgraničenja između rane i kasne smrti: pet i deset godina od dijagnoze.

9. Po prvi puta su prikazani uzroci smrti te preživljenje bolesnika sa SLE-om u tercijarnom centru u Hrvatskoj. Formirana je incepcijska kohorta koja će se dalje pratiti radi procjene dugotrajnih ishoda bolesti.

## 8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Uvod: Petogodišnje i desetogodišnje preživljenje bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) povisilo se na >90% unatrag 50-ak godina. Uzroci smrti i preživljenje važan su pokazatelj uspjeha liječenja bolesnika sa SLE-om. Nema dostupnih podataka o uzrocima smrti i preživljenju bolesnika sa SLE-om u Hrvatskoj i susjednim zemljama.

Hipoteza: Frekvencije kategorija uzroka smrti razlikuju se između rane i kasne smrti.

Cilj: Analiza obilježja bolesti i uzroka smrti bolesnika umrlih u razdoblju 2002.-2011. te analiza preživljenja bolesnika kojima je dijagnoza postavljena u tom razdoblju.

Ispitanici i metode: Analizirana su obilježja umrlih bolesnika koji ispunjavaju  $\geq 4$  klasifikacijska kriterija Američkog društva za reumatologiju (ACR). Demografska obilježja, klasifikacijski kriteriji, oštećenje i uzroci smrti uspoređeni su između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću. Provedena je analiza preživljenja u incepcijskoj kohorti bolesnika kojima je dijagnoza postavljena u razdoblju 2002.-2011.

Rezultati: Utvrđeno je 90 umrlih bolesnika. Bolesnici umrli ranije dijagnosticirani su u kasnijoj životnoj dobi. Najčešći klasifikacijski kriteriji su antinuklearna protutijela, imunološki i hematološki poremećaj, bez razlike između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću. Indeks oštećenja u trenutku smrti iznosi  $4,9 \pm 3,2$ . Najčešće zabilježene kategorije oštećenja su: muskuloskeletno, kardiovaskularno i neuropsihijatrijsko oštećenje. Uzroci smrti su: kardiovaskularne bolesti (40%), infekcije (33%), aktivni SLE (29%), maligne bolesti (17%), ostali uzroci (11%). Nije zabilježena razlika u učestalosti uzroka rane i kasne smrti osim u slučaju moždanog udara koji je uzrokovao isključivo kasnu smrt. Petogodišnje preživljenje u incepcijskoj kohorti (185 živih, 28 umrlih bolesnika) iznosi 91%, a desetogodišnje 80,5%. Dijagnoza u starijoj dobi, neuropsihijatrijski i bubrežni poremećaj te serozitis utvrđeni su kao prediktori smrti.

Zaključak: Nije zabilježena razlika u učestalosti uzroka rane i kasne smrti osim u slučaju moždanog udara koji je isključivo uzrok kasne smrti. Petogodišnje preživljenje slično je vrijednostima u razvijenim zemljama, dok je desetogodišnje neočekivano niže.

## 9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU

Title: Analysis of causes of death of patients with systemic lupus erythematosus followed-up in a tertiary hospital center during a ten-year period (2002-2011)

Author: Ivan Padjen, MD      Year: 2016

Introduction: Five- and ten-year survival of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) increased to >90% within the last 50 years. Causes of death and survival are important indicators of treatment efficacy in SLE patients. No data are available on causes of death and survival of SLE patients in Croatia and neighboring countries.

Hypothesis: Frequencies of categories of causes of death differ between early and late death.

Aim: Analysis of disease characteristics and causes of death of patients deceased within the 2002-2011 period, and analysis of survival of patients diagnosed over the same period.

Patients and methods: Characteristics of deceased patients fulfilling  $\geq 4$  classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) were analyzed. Demographics, classification criteria, damage and causes of death were compared between patients deceased early and late in their disease course. Survival analysis was performed in an inception cohort of patients diagnosed within 2002-2011.

Results: 90 deceased patients were identified. Patients deceased earlier were diagnosed at a later age. The most frequent classification criteria were antinuclear antibodies, immunological and hematological disorder, with no difference between patients deceased early and late. At time of death the damage index was  $4.9 \pm 3.2$ . The most frequent damage categories were musculoskeletal, cardiovascular and neuropsychiatric damage. Causes of death were: cardiovascular diseases (40%), infections (33%), active SLE (29%), malignant disease (17%) and other causes (11%). There was no difference between the frequencies of causes of early and late death, except for stroke, which caused only late death. Five- and ten-year survival in the inception cohort (185 non-deceased, 28 deceased patients) was 91% and 80.5%, respectively. Diagnosis at a later age, neuropsychiatric and renal disorder, as well as serositis were identified as predictors of death.

Conclusion: No difference was observed in the frequencies of causes of early and late death, with the exception of stroke which only caused late death. The five-year survival is similar to survival observed in developed countries, while ten-year survival is unexpectedly lower.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2014;384:1878–88.
2. xxx. Outcome Assessment (Health Care). U: Medical Standard Headings. National Library of Medicine; 1992.
3. xxx. Survival Rate. U: Medical Standard Headings. National Library of Medicine; 1990.
4. Mirabelli G, Cannarile F, Bruni C, Vagelli R, De Luca R, Carli L. One year in review 2015: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:414–25.
5. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L i sur. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550–7.
6. Mortality [Internet]. Svjetska zdravstvena organizacija; preuzeto s: <http://www.who.int/topics/mortality/en/> [pristupljeno 14. siječnja 2016.].
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
9. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–86.
10. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* 2015;17:183.
11. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C i sur. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363–9.
12. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G i sur. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:958–67.
13. Lu LJ, Wallace DJ, Navarra SV, Weisman MH. Lupus registries: evolution and challenges. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:224–45.

14. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A i sur. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:687–94.
15. Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999;8:586–95.
16. Cerovec M. Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
17. Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Croat Med J* 2012;53:149–54.
18. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V i sur. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1706–13.
19. Clough JD, Elrazak M, Calabrese LH, Valenzuela R, Braun WB, Williams GW. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1984;144:281–5.
20. Costenbader KH, Karlson EW, Mandl LA. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:2545–50.
21. Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM i sur. SLE in three ethnic groups XIII. the “weighted” criteria as predictors of damage. *Lupus* 2002;11:329–31.
22. Sanchez ML, Alarcón GS, McGwin G, Fessler BJ, Kimberly RP. Can the weighted criteria improve our ability to capture a larger number of lupus patients into observational and interventional studies? A comparison with the American College of Rheumatology criteria. *Lupus* 2003;12:468–70.
23. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A i sur. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006;119:700–6.
24. To CH, Mok CC, Tang SS, Ying SK, Wong RW, Lau CS. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus* 2009;18:1267–75.

25. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:685–708.
26. Dayal NA, Gordon C, Tucker L, Isenberg DA. The SLICC damage index: past, present and future. *Lupus* 2002;11:261–5.
27. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:352–61.
28. Eder L, Urowitz MB, Gladman DD. Damage in lupus patients-what have we learned so far? *Lupus* 2013;22:1225–31.
29. Alarcón GS, Roseman JM, McGwin G i sur. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:202–5.
30. Cardoso CR, Signorelli FV, Papi JA, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus* 2008;17:1042–8.
31. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:93–6.
32. Mak A, Cheung MW, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:830–9.
33. Mosca M, Tani C, Aringer M i sur. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1269–74.
34. Thumboo J, Lee HY, Fong KY i sur. Accuracy of medical record scoring of the SLICC/ACR damage index for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:358–62.
35. Nossent J, Čikeš N, Kiss E i sur. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16:309–17.



36. Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:85–91.
37. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res* 2014;66:608–16.
38. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus* 2016;25:727-34.
39. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:238–44.
40. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221–5.
41. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002;61:409–13.
42. Abu-Shakra M, Novack V. Mortality and multiple causes of death in systemic lupus erythematosus - role of the death certificate. *J Rheumatol* 2012;39:458–60.
43. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L i sur. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev* 2015;14:601–8.
44. Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, Egger PJ, Isenberg DA. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:491–8.
45. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipainen-Seppänen O. Mortality and causes of death among incident cases of systemic lupus erythematosus in Finland 2000-2008. *Lupus* 2014;23:1430–4.
46. Thanou A, Merrill JT. Top 10 things to know about lupus activity measures. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:334.
47. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies

(SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res* 2011;63 Suppl 11:S37–46.

48. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Carrai P, Neri R, Bombardieri S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:445–50.

49. FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus* 1999;8:638–44.

50. Koh ET, Seow A, Leong KH, Chng HH. SLE mortality in an oriental population. *Lupus* 1997;6:27–31.

51. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D i sur. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the “Euro-Lupus Project.” *Autoimmun Rev* 2006;5:180–6.

52. Kang KY, Kwok SK, Ju JH i sur. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus* 2011;20:989–97.

53. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L i sur. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus* 2006;15:584–9.

54. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013;22:1286–94.

55. Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, Ward MM. Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A National Population-Based Study, 1996-2011. *Arthritis Care Res* 2015;67:1078–85.

56. Barrett O, Abramovich E, Dreiherr J, Novack V, Abu-Shakra M. Mortality due to sepsis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J* 2014;16:634–5.

57. Doria A, Canova M, Tonon M i sur. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008;8:24–8.

58. Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2011;30:665–72.

59. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:325–30.
60. Navarra SV, Leynes MS. Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1419–24.
61. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC i sur. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1577–85.
62. Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus* 2014;23:1512–6.
63. Yun H, Xie F, Delzell E i sur. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:56–66.
64. Beça S, Rodríguez-Pintó I, Alba MA, Cervera R, Espinosa G. Development and validation of a risk calculator to differentiate flares from infections in systemic lupus erythematosus patients with fever. *Autoimmun Rev* 2015;14:586–93.
65. Frieri M, Stampfl H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature. *Autoimmun Rev* 2016;15:16–21.
66. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:77–95.
67. Aviña-Zubieta JA, Vostretsova K, De Vera MA, Sayre EC, Choi HK. The risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic lupus erythematosus: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:195–201.
68. Prabu A, Gordon C. Pulmonary arterial hypertension in SLE: what do we know? *Lupus* 2013;22:1274–85.
69. Ballocca F, D’Ascenzo F, Moretti C i sur. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1435–41.

70. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:227–41.
71. Calvo-Alén J, Toloza SM, Fernández M i sur. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum* 2005;52:2060–8.
72. Björnådal L, Yin L, Granath F i sur. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol* 2004;31:713–9.
73. Chow SL, Chandran V, Fazelzad R, Johnson SR. Prognostic factors for survival in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension. *Lupus* 2012;21:353–64.
74. Qian J, Wang Y, Huang C i sur. Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016;15:250–7.
75. Becker-Merok A, Nossent J. Prevalence, predictors and outcome of vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:508–15.
76. Cao L, Tong H, Xu G i sur. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PloS One* 2015;10:e0122964.
77. Mao S, Shen H, Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:253–62.
78. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:750–6.
79. Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:5–14.
80. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J i sur. Cancer risk in systemic lupus: An updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun* 2013;42:130–5.
81. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:539–47.
82. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L i sur. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1481–90.

83. Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Pineau CA i sur. What investigations are needed to optimally monitor for malignancies in SLE? *Lupus* 2015;24:781–7.
84. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J i sur. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205.
85. Israel RA, Rosenberg HM, Curtin LR. Analytical potential for multiple cause-of-death data. *Am J Epidemiol* 1986;124:161–79.
86. Milinović D, Baklaić Ž, Ćorić T, ur. Priručnik o popunjavanju potvrde o smrti. Zagreb, Hrvatska: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2011.
87. Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol* 2012;39:496–503.
88. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N i sur. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2503–11.
89. Calvo-Alén J, Alarcón GS, Campbell R, Fernández M, Reveille JD, Cooper GS. Lack of recording of systemic lupus erythematosus in the death certificates of lupus patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1186–9.
90. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1:12–32.
91. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:257–68.
92. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin I i sur. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21:643–8.
93. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O’Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999;42:46–50.
94. Ruiz E, Ramalle-Gómara E, Elena Á i sur. Trends in systemic lupus erythematosus mortality in Spain from 1981 to 2010. *Lupus* 2014;23:431–5.
95. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:847–58.

96. Chehab G, Fischer-Betz R, Schneider M. Changes in mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2011;70:480–5.
97. Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM i sur. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 2001;45:191–202.
98. Manger K, Manger B, Repp R i sur. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1065–70.
99. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Mortality in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999-2012. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:854-60.
100. Prus V. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj (disertacija). Osijek, Hrvatska: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet; 2011.
101. Mayer M. Model praćenja sustavnog eritemskog lupusa analizom bolničkog morbiditeta te specifičnog mortaliteta mapiranjem (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
102. Anić F, Zuvčić-Butorac M, Štimac D, Novak S. New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croat Med J* 2014;55:514–9.
103. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335–51.
104. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:556–62.
105. Alonso MD, Martinez-Vazquez F, de Teran TD i sur. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 2012;21:1135–48.
106. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:673–5.
107. Armstrong RA. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;34:502–8.

108. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2004;3:423–53.
109. Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD i sur. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:835–9.
110. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:255–62.
111. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D i sur. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:881–7.
112. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:345–51.
113. Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M i sur. Correcting for Lead Time and Length Bias in Estimating the Effect of Screen Detection on Cancer Survival. *Am J Epidemiol* 2008;168:98–104.
114. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009;18:869–74.
115. Cervera R, Doria A, Amoura Z i sur. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev* 2014;13:621–9.
116. Nordahl H. Social inequality in chronic disease outcomes. *Dan Med J* 2014;61:B4943.
117. O’Keefe EB, Meltzer JP, Bethea TN. Health disparities and cancer: racial disparities in cancer mortality in the United States, 2000-2010. *Front Public Health* 2015;3:51.
118. Zirkzee EJ, Huizinga TW, Bollen EL i sur. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus* 2014;23:31–8.
119. Fatemi A, Matinfar M, Sayedbonakdar Z i sur. Outcome of adult onset systemic lupus erythematosus in Iran. *Lupus* 2014;23:1211–6.
120. Mok MY, Li WL. Do Asian patients have worse lupus? *Lupus* 2010;19:1384–90.
121. Hao YJ, Jiang X, Zhou W i sur. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur Respir J* 2014;44:963–72.
122. Teh CL, Ling GR. Causes and predictors of mortality in hospitalized lupus patient in Sarawak General Hospital, Malaysia. *Lupus* 2013;22:106–11.

123. Urowitz MB, Gladman DD. Evolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus* 1999;8:253–5.
124. Telles RW, Lanna CC, Souza FL, Rodrigues LA, Reis RC, Ribeiro AL. Causes and predictors of death in Brazilian lupus patients. *Rheumatol Int* 2013;33:467–73.
125. Fernández M, Alarcón GS, Calvo-Alén J i sur. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007;57:576–84.
126. Kaslow RA. High rate of death caused by systemic lupus erythematosus among U. S. residents of Asian descent. *Arthritis Rheum* 1982;25:414–8.
127. Gómez-Puerta JA, Barbhaiya M, Guan H, Feldman CH, Alarcón GS, Costenbader KH. Racial/Ethnic variation in all-cause mortality among United States medicaid recipients with systemic lupus erythematosus: a Hispanic and Asian paradox. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:752–60.
128. Redelings MD, Wise M, Sorvillo F. Using multiple cause-of-death data to investigate associations and causality between conditions listed on the death certificate. *Am J Epidemiol* 2007;166:104–8.
129. Alfsen GC, Lyckander LG, Lindboe AW, Svaar H. Quality control of deaths in hospitals. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010;130:476–9.
130. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus* 2014;23:1546–52.
131. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH i sur. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus* 2015;24:536–45.
132. Wadee S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1487–91.
133. Kuan WP, Li EK, Tam LS. Lupus organ damage: what is damaged in Asian patients? *Lupus* 2010;19:1436–41.
134. Zhen J, Ling-Yun S, Yao-Hong Z i sur. Death-related factors of systemic lupus erythematosus patients associated with the course of disease in Chinese populations: multicenter and retrospective study of 1,958 inpatients. *Rheumatol Int* 2013;33:1541–6.
135. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1996;156:1337–44.



136. Pamuk ON, Akbay FG, Dönmez S, Yilmaz N, Calayir GB, Yavuz S. The clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Turkey: report from two centers. *Lupus* 2013;22:1416–24.
137. Heller T, Ahmed M, Siddiqi A, Wallrauch C, Bahlas S. Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. *Lupus* 2007;16:908–14.
138. Lin H, Wei JC, Tan CY i sur. Survival analysis of late-onset systemic lupus erythematosus: a cohort study in China. *Clin Rheumatol* 2012;31:1683–9.
139. Merola JF, Bermas B, Lu B i sur. Clinical manifestations and survival among adults with (SLE) according to age at diagnosis. *Lupus* 2014;23:778–84.
140. Feng X, Zou Y, Pan W i sur. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014;23:327–34.
141. Renau AI, Isenberg DA. Male versus female lupus: a comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcome over a 30 year period. *Lupus* 2012;21:1041–8.
142. Urowitz MB, Gladman DD. Late mortality in SLE-“the price we pay for control.” *J Rheumatol* 1980;7:412–6.
143. Mosca M, Boumpas DT, Bruce IN i sur. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(4 Suppl 73):S112–5.
144. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina J-A, Moran M-A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1470–6.
145. Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1398–400.
146. Joo YB, Bae SC. Assessment of clinical manifestations, disease activity and organ damage in 996 Korean patients with systemic lupus erythematosus: comparison with other Asian populations. *Int J Rheum Dis* 2015;18:117–28.
147. Mok CC, Ho CT, Wong RW, Lau CS. Damage accrual in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1513–9.
148. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yáñez P i sur. Measurement of damage in 210 Mexican patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease duration. *Lupus* 1998;7:119–23.

149. Rascu A, Manger K, Kraetsch HG, Kalden JR, Manger B. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus, steroid-induced or a lupus-dependent manifestation? *Lupus* 1996;5:323–7.
150. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1955–9.
151. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007;120:636–42.
152. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C i sur. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res* 2015;46:328–38.
153. Appenzeller S, Pereira DA, Costallat LT. Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study. *Lupus* 2008;17:1023–8.
154. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Incomplete systemic lupus erythematosus: Early diagnosis or over diagnosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:285-7.
155. Abraído-Lanza AF, Dohrenwend BP, Ng-Mak DS, Turner JB. The Latino mortality paradox: a test of the “salmon bias” and healthy migrant hypotheses. *Am J Public Health* 1999;89:1543–8.
156. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B i sur. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2015;14:670–9.
157. Yazdany Y. Quality of Care - Redesigning Your Practice to Improve Quality. 7th EULAR Scientifically Endorsed Course on Systemic Lupus Erythematosus. Pisa, Italija: EULAR; 2015.

## 11. KRATKA BIOGRAFIJA

Rođen sam 1985. godine u Zagrebu. 2004. godine sam maturirao u V. gimnaziji te 2010. diplomirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu (prosjeck ocjena 4,98). Nagrađen sam Dekanovom nagradom za uspjeh u studiju i znanstveni rad. 2009. godine sam tijekom mjesec dana boravio u Zavodu za reumatologiju Sveučilišta McGill u Montrealu.

Od siječnja 2012. godine zaposlen sam u KBC-u Zagreb, u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti kao specijalizant reumatologije, pod mentorstvom prof. dr. Branimira Anića. Sa Zavodom surađujem od 2008. godine, najprije kao demonstrator iz Kliničke propedeutike, a od 2010. sudjelujem u izradi baze podataka bolesnika sa sistemskim lupusom. 2012. godine upisao sam poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“. 2015. godine dobio sam nagradu Medicinskog fakulteta za sudjelovanje u Danu doktorata.

Dio specijalizacije u trajanju od šest mjeseci (listopad 2015. – ožujak 2016.) obavio sam u Sveučilišnoj klinici u Beču u Klinici za internu medicinu, Zavodu za reumatologiju, pod vodstvom prof. dr. Josefa Smolena. Tijekom boravka u Beču sudjelovao sam i u istraživačkom radu u grupi prof. dr. Daniela Aletahe. Preliminarni rezultati istraživanja prikazani su na kongresu EULAR-a 2016. godine.

Autor sam 10 radova objavljenih u međunarodno indeksiranim časopisima i modula o patogenezi i kliničkim aspektima reumatoidnog artritisa EULAR-ovog *online* tečaja. Tečno govorim engleski i njemački jezik.

## PRILOZI

### PRILOG 1. Klasifikacijski kriteriji ACR-a (revizija iz 1997. godine) (8)

Kriterij ACR-a	Definicija
Leptirasti eritem	Fiksni eritem, u razini ili iznad razine kože obraza, tendira poštediti nazolabijalne brazde
Diskoidni osip	Crveni uzdignuti kožni plakovi prekriveni keratotičnim ljuskama i folikularnim čepovima; atrofično ožiljkavanje može nastupiti u starijim lezijama
Fotosenzitivnost	Kožni osip kao rezultat neuobičajene reakcije na Sunčevu svjetlost, prema anamnezi ili opservaciji liječnika
Oralne ulceracije	Oralne ili nazofaringealne ulceracije, obično bezbolne, viđene od strane liječnika
Artritis	Neerozivni artritis koji zahvaća $\geq 2$ periferna zgloba, karakteriziran osjetljivošću na dodir, oteklinom ili izljevom
Serozitis	a) Pleuritis - uvjerljiva anamneza pleuritične boli ili trenje koje je čuo liječnik ili dokaz pleuralnog izljeva b) Perikarditis - dokumentiran EKG-om, trenjem ili dokazom perikardijalnog izljeva
Bubrežni poremećaj	a) Perzistentna proteinurija $>0,5$ grama dnevno ili više od 3+ b) Stanični cilindri – eritrocitni, hemoglobinski, granularni, tubularni ili miješani
Neuropsihijatrijski poremećaj	a) Epilepsija b) Psihoza (oboje u izostanku podražajnih lijekova ili poznatog metaboličkog poremećaja kao što je uremija, ketoacidoza ili elektrolitni disbalans)
Hematološki poremećaj	a) Hemolitička anemija - s retikulocitozom b) Leukopenija - $<4000/\text{mm}^3$ u barem dva navrata c) Limfopenija - $<1500/\text{mm}^3$ u barem dva navrata d) Trombocitopenija $<100000/\text{mm}^3$ bez podražajnih lijekova
Imunološki poremećaj	a) anti-dsDNA protutijela u abnormalnom titru b) prisutnost protutijela protiv Sm nuklearnog antigena c) pozitivan nalaz antifosfolipidnih protutijela: - abnormalna razina antikardiolipinskih protutijela IgM ili IgG u serumu ili - pozitivan rezultat testa za lupusni antikoagulans koristeći standardnu metodu ili - lažno pozitivan test na sifilis
Antinuklearna protutijela	Abnormalni titar antinuklearnih protutijela određen imunofluorescencijom ili ekvivalentnim esejom

PRILOG 2. Indeks oštećenja SLICC/ACR-a (11)

Sastavnica SLICC/ACR-ovog indeksa oštećenja	Skor
Očna	
a) Katarakta ikad	1
b) Promjena retine ili optička atrofija	1
Neuropsihijatrijska	
a) Kognitivni poremećaj (ili velika psihoza)	1
b) Epileptički napadaji koji iziskuju terapiju tijekom 6 mjeseci	1
c) Cerebrovaskularni inzult ikad (skor 2 ako >1)	1 (2)
d) Kranijalna ili periferna neuropatija (osim optičke)	1
e) Transverzni mijelitis	1
Bubrežna	
a) Glomerularna filtracija <50%	1
b) Proteinurija >3,5 g/24h ili:	1
c) Terminalna faza bubrežne bolesti (nevezano uz dijalizu ili transplantaciju)	3
Plućna	
a) Plućna hipertenzija (prominentna desna klijetka ili glasni P2)	1
b) Plućna fibroza (fizikalno ili radiografski)	1
c) Smanjenje pluća (radiografski)	1
d) Pleuralna fibroza (radiografski)	1
e) Plućni infarkt (radiografski)	1
Kardiovaskularna	
a) Angina ili koronarna premosnica	1
b) Infarkt miokarda ikad (skor 2 ako >1)	1 (2)
c) Kardiomiopatija (disfunkcija ventrikla)	1
d) Bolest zalistka (dijastolički šum ili sistolički šum >3/6)	1
e) Perikarditis ili perikardiektomija	1
Periferna vaskularna	
a) Kludikacija	1
b) Manji gubitak tkiva (prostor pulpe)	1
c) Značajan gubitak tkiva ikad (prst ili ud) (skor 2 ako >1 mjesto)	1 (2)
d) Venska tromboza s oticanjem, ulceracijom ili venskom stazom	1
Gastrointestinalna	
a) Infarkt ili resekcija crijeva ispod duodenuma, slezene, jetre, žučnjaka ikad (skor 2 ako >1 mjesto)	1 (2)
b) Mezenterijska insuficijencija	1
c) Kronični peritonitis	1
d) Striktura ili kirurgija gornjeg gastrointestinalnog trakta ikad	1
Muskuloskeletna	
a) Mišićna atrofija ili slabost	1
b) Deformirajući ili erozivni artritis	1
c) Osteoporoza s frakturom ili kolapsom kralješka	1
d) Avaskularna nekroza (skor 2 ako >1 mjesto)	1 (2)

e) Osteomijelitis	1
Kožna	
a) Kronična ožiljna alopecija	1
b) Značajno stvaranje ožiljka ili panikuluma izvan vlasišta i prostora pulpe	1
c) Ulceracija kože (izuzev tromboze)	1
Prijevremeno zatajenje gonada	1
Šećerna bolest	1
Maligna bolest (osim displazije) (skor 2 ako >1 mjesto)	1 (2)

Napomena: Oštećenje treba biti prisutno barem 6 mjeseci osim ako drukčije nije navedeno. Ponovljene epizode moraju biti vremenski odvojene barem 6 mjeseci da bi se dodijelio skor u iznosu 2 – ista lezija ne može biti skorirana dva puta.

### PRILOG 3. Popis tablica

1. Raspodjela umrlih bolesnika po spolu i trajanju bolesti (str. 39)
2. Vremenske odrednice bolesti – razlike po spolu (str. 40)
3. Vremenske odrednice bolesti – razlike između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću (str. 43)
4. Broj ispunjenih klasifikacijskih kriterija u trenutku smrti (kumulativno) i u trenutku dijagnoze – razlika između žena i muškaraca (str. 44)
5. Broj ispunjenih klasifikacijskih kriterija u trenutku smrti (kumulativno) i u trenutku dijagnoze – razlika između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću (str. 44)
6. Frekvencija kumulativne ispunjenosti pojedinih klasifikacijskih kriterija i podkriterija ACR-a u skupini 90 umrlih bolesnika i bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću (str. 45)
7. Frekvencija ispunjenosti pojedinih klasifikacijskih kriterija i podkriterija ACR-a u trenutku dijagnoze u skupini 73 umrlih bolesnika i bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću (str. 46)
8. Iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a kumulativno u trenutku smrti i godinu dana nakon postavljanja dijagnoze – razlika između bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću (str. 48)
9. Frekvencija sastavnica i podsastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a u trenutku smrti (kumulativno) u skupini 90 umrlih bolesnika - usporedba bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću (str. 49-50)
10. Frekvencija sastavnica i podsastavnica indeksa oštećenja SLICC/ACR-a godinu dana nakon postavljanja dijagnoze u skupini 86 od 90 umrlih bolesnika koji su doživjeli godinu dana od dijagnoze - usporedba bolesnika umrlih ranom i kasnom smrću (str. 52-53)
11. Vrijeme nakon dijagnoze kada je zabilježena pojedina sastavnica indeksa oštećenja (str. 54)
12. Uzroci smrti u analiziranoj skupini 90 umrlih bolesnika (kategorije uzroka i najčešći pojedini uzroci) (str. 56)
13. Dodatna klinička obilježja koja nisu uključena u uobičajeni skup parametara koji čine kompozitne indekse (str. 63)
14. Lijekovi primijenjeni u skupini umrlih bolesnika (str. 64)
15. Osnovna obilježja umrlih i živih bolesnika pregledanih u promatranom razdoblju (str. 66)

16. Frekvencija klasifikacijskih kriterija ACR-a u skupinama umrlih i živih bolesnika (str. 66)
17. Osnovna obilježja bolesnika kojima je dijagnoza postavljena u razdoblju od 2002. do 2011. godine (str. 70)
18. Frekvencija pojedinih kriterija ACR-a u skupini živih i umrlih bolesnika u trenutku dijagnoze i kumulativno (str. 70)
19. Utjecaj obilježja bolesti na preživljenje – univarijatna analiza (str. 72)
20. Utjecaj obilježja bolesti na preživljenje – multivarijatna Coxova regresija (str. 75)



#### PRILOG 4. Popis slika

1. Oblikovanje skupina (str. 28)
2. Oblikovanje skupina umrlih bolesnika (str. 36)
3. Oblikovanje skupina živih bolesnika (str. 37)
4. Raspodjela broja bolesnika po županijama prebivališta u trenutku smrti (str. 39)
5. Raspodjela broja bolesnika po trajanju bolesti – nije dokazan bimodalni obrazac umiranja (str. 40)
6. Trajanje bolesti u ovisnosti o kalendarskoj godini postavljanja dijagnoze (kalendarske godine prikazane kao apsolutni brojevi) – svakom bolesniku je pridružen jedan vodoravni stupac (str. 41)
7. Raspodjela broja bolesnika po kalendarskom desetljeću postavljanja dijagnoze (str. 41)
8. Raspodjela bolesnika po dobi nastupa bolesti, odnosno po dobi u kojoj je postavljena dijagnoza (str. 43)
9. Kategorije uzroka smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika (str. 57)
10. Aktivna bolest kao uzrok smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika (str. 57)
11. Kardiovaskularni uzroci smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika (str. 58)
12. Infektivni uzroci smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika (str. 58)
13. Ostali uzroci smrti u analiziranoj skupini 90 bolesnika (insuf. – insuficijencija) (str. 61)
14. Mjesto smrti bolesnika iz analizirane skupine (str. 61)
15. Razlog posljednjeg zabilježenog pregleda u Zavodu – redoviti pregled ili pogoršanje (temeljem bilješke nadležnog reumatologa) (str. 63)
16. Preživljenje svih bolesnika pregledanih u razdoblju od 2002. do 2011. godine (Kaplan-Meierova krivulja) (str. 67)
17. Preživljenje svih bolesnika kojima je u razdoblju od 2002. do 2011. godine postavljena dijagnoza SLE-a (Kaplan-Meierova krivulja) (str. 71)
18. Preživljenje bolesnika s dijagnozom u odrasloj i starijoj dobi (str. 72)
19. Preživljenje bolesnika s leptirastim osipom i bez njega (str. 73)
20. Preživljenje bolesnika s fotosenzitivnošću i bez nje (str. 73)
21. Preživljenje bolesnika sa serozitisom i bez njega (str. 74)

22. Preživljenje bolnika s bubrežnim poremećajem i bez njega (str. 74)

23. Preživljenje bolnika s neuropsihijatrijskim (NP) poremećajem i bez njega (str. 75)