

**UZROCI SMRTI U BOLESNIKA
SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM:
ULOGA SISTEMSKE BOLESTI I KOMORBIDITETA**

**CAUSES OF DEATH OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS:
ROLE OF THE SYSTEMIC DISEASE AND COMORBIDITIES**

IVAN PADJEN, MISLAV CEROVEC, MIROSLAV MAYER, BRANIMIR ANIĆ*

Deskriptori: Sistemski eritemski lupus, uzroci smrti; Kardiovaskularne bolesti; Maligne bolesti; Infekcije

Sažetak. Uzroci smrti i obolijevanja u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) uključuju osnovnu sistemsku bolest te više komorbiditeta, od kojih su najčešći kardiovaskularne bolesti, infekcije i maligni tumori. Zbog složenog odnosa SLE-a i komorbiditeta umrlim bolesnicima sa SLE-om nije uvijek moguće pripisati samo jedan uzrok smrti. U ovom pregledu prikazani su najvažniji uzroci obolijevanja i način na koji doprinose smrti bolesnika sa SLE-om. Povrh toga, analiziran je problem (ne)evidentiranja SLE-a u obrascima za prijavu smrti bolesnika sa SLE-om. Sparivanje podataka iz barem dvaju izvora – medicinskih kartona iz lupusnog centra i baza podataka vitalne statistike – moglo bi unaprijediti prepoznavanje SLE-a kao uzroka smrti u općoj populaciji.

Descriptors: Systemic lupus erythematosus, causes of death; Cardiovascular diseases; Malignant diseases; Infections

Summary. Causes of death and morbidity of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) include the systemic disease itself and a number of comorbidities, most frequently cardiovascular diseases, infections and malignancies. Given the complex relationship between SLE and comorbidities, it is not always possible to ascribe a single cause of death to deceased patients with SLE. In this review we present the most important causes of morbidity and the way they contribute to death in patients with SLE. Furthermore, we analyze the problem of (non)recording of SLE in death certificates of SLE patients. Matching data from at least two different sources – medical charts from a lupus center and a vital statistics database – may improve the recognition of SLE as a cause of death in the general population.

Liječ Vjesn 2017;139:61–66

Bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) umiru od istih bolesti kao i pripadnici opće populacije koji nemaju dijagnozu SLE-a. SLE može uzokovati smrt sam po sebi – uslijed aktivnosti osnovne bolesti,^{1,2} a isto tako do smrti može dovesti i posredno – pospješujući razvoj komorbiditeta i povećavajući smrtnost od komorbiditeta.^{3,4} Pretpostavi 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 skupina komorbiditeta: kardiovaskularne, infektivne, maligne bolesti itd.) osnovni je uzrok smrti sam za sebe. 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. Isto tako, nije 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.^{1–5} Od početaka istraživanja uzroka smrti u bolesnika sa SLE-om postoji predozba da su aktivna bolest i infekcije najvažniji uzrok rane smrti, dok su kardiovaskularne bolesti najvažniji uzroci kasne smrti, uz sve važniju ulogu malignih tumora.^{6–9} 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.¹⁰

U ovom pregledu prikazani su najvažniji uzroci morbiditeta i način na koji doprinose smrti u bolesnika sa SLE-om. Povrh toga, analiziran je problem (ne)evidentiranja SLE-a u obrascima za prijavu smrti bolesnika sa SLE-om. Pregled se temelji na opsežnoj pretrazi literature dostupne putem baze podataka *Pubmed* do 31. svibnja 2016.

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.¹¹ Aktivnost nije samo praktični problem u tijeku bolesti pojedinog bolesnika sa SLE-om, nego je prepoznata kao nezavisni prediktor oštećenja i smrtnosti.¹² 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

* **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Ivan Padjen, dr. med.; doc. dr. sc. Mislav Cerovec, dr. med.; doc. dr. sc. Miroslav Mayer, dr. med.; prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Padjen, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 27. siječnja 2017., prihvaćeno 15. svibnja 2017.

2008. godine aktivni SLE utvrđen kao uzrok smrti u 4/30 (13%) bolesnika,¹³ dok je u tajlandskoj studiji provedenoj u razdoblju od 1986. do 2000. godine utvrđen kao uzrok smrti u 18/52 bolesnika (35%).²

U svrhu kvantifikacije aktivnosti u pojedinog bolesnika i usporedbe između bolesnika i skupina bolesnika razvijeno je više različitih indeksa aktivnosti. Indeksi su uobičajeno 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 (14, 15). Primjeri organ-specifičnih indeksa su organ-specifične kategorije indeksa BILAG i indeks za procjenu aktivnosti kožnog lupusa CLASI (engl. *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*).¹⁴

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.¹⁶ Stoga 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.

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.¹⁷ Takav je pristup primijenjen u studiji uzroka smrti bolesnika uključenih u projekt Euro-Lupus¹⁸ u kojoj je aktivna bolest utvrđena kao uzrok smrti 26,5% bolesnika. 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.¹ Sličan pristup određivanja primijenjen je u studiji Dorije i suradnika u kojoj je aktivna bolest utvrđena kao uzrok smrti 35,3% bolesnika,⁶ u korejskoj studiji Kanga i suradnika u kojoj je 30% bolesnika umrlo od aktivne bolesti¹⁹ te u istraživanju uzroka smrti od 2002. do 2011. u našem centru u kojem je u skupini od 90 bolesnika 29% umrlo od aktivne bolesti.²⁰

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),¹⁸ ili da se sva stanja prikažu pojedinačno. 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).^{18,20}

Infekcije

Najčešća su sijela infekcija u bolesnika sa SLE-om dišni i mokraćni sustav te koža i sluznice.^{21,22} Sepsa je najvažniji infektivni uzrok smrti, osobito bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja.^{23,24} Bakterije su najčešći uzročnici infekcija u bolesnika sa SLE-om – uzrokuju više od 80% slučajeva,²⁵ a slijede ih virusi i gljive.²² 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.^{21,25} 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.²² 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.^{21,22,25} 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.²⁶ 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,²⁷ smrtni ishod zabilježen je u njih 161 kratko nakon dijagnoze infekcije. U bolesnika sa SLE-om anegdotalno su opisani i drugi rijetki uzroci infekcija, od kojih među iskustvima našeg centra vrijedi istaknuti bolesnika s kriptokoknim meningitisom²⁸ i bolesnicu s infekcijom hemotrofnom mikoplazmom,²⁹ što je do sada jedini slučaj infekcije tim uzročnikom u bolesnika sa SLE-om opisan u literaturi.

U kohorti bolesnika uključenih u projekt Euro-Lupus infekcije su činile četvrtinu uzroka smrti,¹⁸ a u multicentričnom istraživanju uzroka smrti u Europi više od polovice bolesnika umrlo je zbog infekcije.¹ U našem je istraživanju od infekcija umrla trećina bolesnika.²⁰ Podložnost bolesnika sa SLE-om infekcijama objašnjava se intrinzičnim defektom vlastitog imunog sustava bolesnika i primjenom imunosupresivnog liječenja.^{25,30} 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 ciklofosfamidom. Ipak, u multivarijatnoj analizi kao nezavisni predskazatelji infekcije utvrđeni su tek snižena ukupna hemolitička aktivnost komplementa i imunosupresivno liječenje (primjena prednizona u dozi ≥ 20 mg dnevno tijekom najmanje mjesec dana te primjena ciklofosfamida).²¹ 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. Za istaknuti je da je u toj studiji hidroksiklorokin identificiran kao čimbenik zaštite od nastupa infekcije.³¹

U prethodno navedenoj multicentričnoj studiji 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 interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*, skraćeno CI 3,7-6,7).⁵ Pri tome najveći rizik predstavljaju teške infekcije koje su definirane kao infekcije koje zahtijevaju hospitalizaciju, liječenje intravenskim antibioticima ili koje uzrokuju smrt.^{32,33} U retrospektivnoj studiji provedenoj u SAD-u tijekom razdoblja od 1996. do 2011. utvrđen je porast relativnog rizika za hospitalizaciju uslijed svih skupina teških infekcija, uz pad bolničke smrtnosti od 2002. do 2010.²³ Diskrepanciju je moguće djelomično objasniti podizanjem kvalitete skrbi za bolesnike u vidu ranije hospitalizacije i provođenja antibiotskog i potpornog liječenja.

Iako se infekcija uobičajeno dijagnosticira na temelju kliničke slike i rezultata odgovarajućih laboratorijskih i/ili sli-

kovnih 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 te da pojedini infektivni uzročnici mogu dovesti do aktivacije bolesti.²⁵ Iako se u definiciji pojedinih indeksa aktivnosti nastoje razgraničiti argumenti koji govore u prilog aktivnosti osnovne bolesti od infekcijom uzrokovanih kliničkih znakova i laboratorijskih nalaza,³⁴ 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 varijable uključeni trajanje febriliteta, koncentracija C-reaktivnog proteina u serumu i titar protutijela anti-dsDNA.³⁵ Izračun se temelji na logističkom modelu u kojemu prediktore relapsa predstavljaju trajanje vrućice u danima (omjer izgleda 1,28, 95%-tni CI 1,1-1,5) te visoki i vrlo visoki titar protutijela anti-dsDNA (omjer izgleda 14,15 i 95%-tni CI 1,75-114,5 za visoki titar te omjer izgleda 6,14 i 95%-tni CI 1,3-29,6 za vrlo visoki titar, u odnosu na niski titar protutijela). S druge strane, u ovom modelu nije demonstrirana uloga visine serumske koncentracije C-reaktivnog proteina u razlikovanju relapsa i infekcije. 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 primjenljivost 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.²⁴

Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti u bolesnika sa SLE-om nastaju kao posljedica ubrzane ateroskleroze i povišenog rizika za zgrušavanje krvi uz sustavnu upalu.³⁶ Posljedicama ubrzane ateroskleroze smatraju se zatajivanje srca te bolesti arterija (tj. ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna bolest i periferna vaskularna bolest).³⁷ Povišen rizik zgrušavanja krvi uz sustavnu upalu dovodi do pojave venskog tromboembolizma (duboke venske tromboze i plućne embolije),³⁸ 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.³⁹

U bolesnika iz kohorte Euro-Lupus kardiovaskularni uzroci smrti zabilježeni su u nešto manje od trećine bolesnika,¹⁸ u našem je istraživanju od kardiovaskularnih bolesti umrlo nešto više od trećine bolesnika,²⁰ dok je u multicentričnoj studiji Nossenta i suradnika smrt uslijed kardiovaskularnih bolesti utvrđena u otprilike polovice bolesnika.¹ 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.^{37,40} 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 hidroksiklorokinom je identificirano kao mogući protektivni čimbenik.^{37,40,41} S druge strane, rizični čimbenici za razvoj venskog tromboembolizma djelomično se razlikuju od onih za razvoj ateroskleroze. Tako su u studiji provedenoj na multi-etničkoj 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 uključivanja u studiju, aktivnost bolesti, prisutnost lupusnog antikoagulansa (LAC-a), pušenje i viša prosječna doza glukokortikoida.⁴² 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.³⁹

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.⁴³ No, nije zabilježeno sniženje smrtnosti uslijed kardiovaskularnih bolesti, što se djelomično može objasniti produljenjem životnog vijeka i posljedičnom kumulacijom kardiovaskularnih rizika.⁴³

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 mladim dobnim skupinama.³⁷ U multicentričnoj studiji 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.³⁸ 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.⁴⁴ U nedavno objavljenoj studiji utvrđeno je nisko preživljenje bolesnika sa SLE-om i plućnom arterijskom hipertenzijom: jednogodišnje preživljenje iznosi 88%, trogodišnje 81%, a petogodišnje tek 68%.⁴⁵ Takav

nalaz govori u prilog činjenici da, iako rijetka u bolesnika sa SLE-om (procijenjena prevalencija je 1–14%), plućna (arterijska) hipertenzija predstavlja ozbiljnu komplikaciju bolesti i/ili komorbiditet koji unatoč uvođenju novih lijekova nije adekvatno liječen.⁴⁴

Kardiovaskularne komplikacije SLE-a, odnosno kardiovaskularni komorbiditeti, uključeni su u više različitih indeksa aktivnosti SLE-a¹⁵ te u indeks oštećenja SLICC/ACR-a (engl. *Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*)⁴⁶ gdje su klasificirani u kategorije prema organskim sustavima. U rezultatima istraživanja norveških autora⁴⁷ tijekom 12 godina praćenja utvrđena je 3,8 puta viša smrtnost u bolesnika s kardiovaskularnim oštećenjem (izražena omjerom izgleda, uz 95%-tni CI 1,74-8,30).

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.⁴⁶ 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).⁴⁸ U drugoj meta-analizi temeljenoj na 18 kohortnih studija objavljenih u istom razdoblju utvrđen je vrlo sličan relativni rizik, 1,44 (95%-tni CI 1,23-1,69).⁴⁹ U obje meta-analize najviši je relativni rizik utvrđen za pojavu ne-Hodgkinovog limfoma: 5,40 (95%-tni CI 3,75-7,77);⁴⁸ odnosno 5,15 (95%-tni CI 2,18-12,14).⁴⁹ 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 kolorektuma⁴⁹ te melanom.⁴⁸ U obje je meta-analize zabilježen postupni pad relativnog rizika razvoja malignog tumora nakon prve godine od postavljanja dijagnoze SLE-a. 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.⁴⁹ 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.^{50,51} 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 gotovo dvostruko smanjen relativni rizik nastupa ne-Hodgkinovog limfoma.⁴⁸ 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.⁵²

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 imunosnog 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.^{48,49,53,54} Unatoč identifikaciji različitih rizičnih čimbenika još uvijek nisu razvijeni specifični algoritmi, odnosno smjernice za probir na tumore u bolesnika sa SLE-om koji bi se razlikovali od probira u općoj populaciji.^{55,56}

U skupini bolesnika iz kohorte projekta Euro-Lupus maligni su tumori identificirani kao uzrok smrti u 4/68 bolesnika (6%),¹⁸ u multicentričnoj studiji uzroka smrti u Europi¹ utvrđeni su kao uzrok smrti 8/91 bolesnika (9%), a u našem istraživanju u čak 15/90 bolesnika (17%).²⁰

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,⁴³ 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).⁴ 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 suradnika⁵ 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).

U Hrvatskoj nisu dostupni relevantni podaci o učestalosti malignih tumora u bolesnika sa SLE-om. Ipak, u preliminarnom istraživanju našeg centra provedenom na 709 bolesnika s ≥ 4 ispunjena klasifikacijska kriterija maligni tumor je dijagnosticiran u 4% bolesnika.⁵⁷

Problem (ne)evidentiranja SLE-a kao uzroka smrti

Većina dosadašnjih studija uzroka smrti bolesnika sa SLE-om temeljena je na retrospektivnoj ili (rjeđe) prospektivnoj analizi medicinske dokumentacije – bolničkih i ambulantskih kartona i povijesti bolesti, nalazima obdukcije i na kontaktu s nadležnim liječnikom primarne zdravstvene zaštite.¹⁰ 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*).^{1,18} U rezultatima drugih istraživanja iskazani su osnovni uzroci smrti bez prikaza doprinosa ključnih komorbiditeta.^{13,19}

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 pri-

javu, koristeći metodologiju analize višestrukih uzroka smrti (engl. *multiple cause of death analysis*).⁵⁸ Ta metodologija podrazumijeva posebno navođenje osnovnih i ne-osnovnih uzroka smrti, a temelji se na ekstrakciji podataka iz obrazaca za prijavu smrti.⁵⁹ Do sada su objavljene dvije studije u kojima je navedena metodologija primijenjena – u Brazilu 2012.⁶⁰ i u Francuskoj 2014. godine.⁶¹ Iako pristup temeljen isključivo 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,⁶² 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.⁶¹ To pretpostavlja adekvatnu opću edukaciju zdravstvenog radnika u ispunjavanju obrazaca i specifično – u razumijevanju odnosa SLE-a i komorbiditeta. U tom kontekstu ne ohrabruje nalaz norveške studije kvalitete ispunjavanja obrazaca za prijavu smrti u bolnici Sveučilišta Akershus u kojoj je čak u 20% umrlih bolesnika utvrđen pogrešan sadržaj i/ili nelogičan slijed dijagnoza u slučaju kada je obrazac ispunjavao liječnik koji nije patolog.⁶³ 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.^{61,62}

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 pridonosi kvaliteti podataka o uzrocima smrti u bolesnika sa SLE-om.⁶² U skladu s tim je i nalaz našeg istraživanja u kojemu je smrt više od 50% od 90 umrlih bolesnika utvrđena tek nakon sparivanja baze podataka našeg centra s bazom umrlih Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.²⁰

Zaključak

Isprepletenost obilježja osnovne bolesti i komorbiditeta prisutna je gotovo u svih bolesnika sa SLE-om, zbog čega je u pojedinom trenutku, pa tako i u trenutku smrti, ponekad teško procijeniti, a pogotovo kvantificirati, razmjer doprinos osnovne bolesti i komorbiditeta. SLE se opravdano može smatrati uzrokom smrti u svih bolesnika kojima je ranije postavljena dijagnoza SLE-a, ali se u prvom redu u slučaju aktivnosti sistemske bolesti može govoriti o SLE-u kao neposrednom uzroku smrti, dok je u ostalim slučajevima SLE neizravan uzrok smrti. U oba slučaja SLE se kao uzrok smrti nedostavno bilježi. Bilježenje SLE-a u popisu dijagnoza u obrascima za prijavu smrti potrebno je kako bi se omogućila pouzdanija procjena razmjera SLE-a kao uzroka smrti u općoj populaciji. Osim toga, bilježenje SLE-a kao uzroka smrti omogućuje i procjenu udjela bolesnika koji su umrli od „uobičajenih” uzroka smrti (kardiovaskularne i maligne bolesti, infekcije), a u čijoj se podlozi ili pozadini nalazi sistemska autoimuna bolest.

Zahvala

Zahvaljujemo doc. dr. sc. Ranku Stevanoviću i prim. dr. sc. Marijanu Ercegu iz Hrvatskog zavoda za javno zdrav-

stvo na suradnji u projektu istraživanja uzroka smrti i smrtnosti bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom u našem Zavodu.

Autori izjavljuju da vezano uz ovaj rad nemaju nikakav potencijalni sukob interesa.

LITERATURA

1. 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.
2. Kasianon N, Louthrenoo W, Sukitavut 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.
3. 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.
4. 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.
5. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L i sur. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550–7.
6. 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.
7. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:238–44.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Elfving P, Puolukka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipiainen-Seppänen O. Mortality and causes of death among incident cases of systemic lupus erythematosus in Finland 2000–2008. *Lupus* 2014;23:1430–4.
14. Thanou A, Merrill JT. Top 10 things to know about lupus activity measures. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:334.
15. 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.
16. 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.
17. Koh ET, Seow A, Leong KH, Chng HH. SLE mortality in an oriental population. *Lupus* 1997;6:27–31.
18. 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.
19. 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.
20. Padjen I. Analiza uzroka smrti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom praćenih u tercijarnom bolničkom centru tijekom desetogodišnjeg razdoblja od 2002. do 2011. (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu; 2016.
21. Bosch X, Guilabert A, Pellarés L i sur. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus* 2006;15:584–9.
22. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013;22:1286–94.

23. 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.
24. Barrett O, Abramovich E, Dreither 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.
25. Doria A, Canova M, Tonon M i sur. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008;8:24–8.
26. Santana IU, Gomes Ado N, Lyrío 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.
27. 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.
28. Bosnić D, Cerovec M, Anić B i sur. Kriptokokni meningitis kao dijagnostički problem u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom – prikaz slučaja. *Liječ Vjesn* 2008;130:136–40.
29. Bosnić D, Barešić M, Anić B i sur. Rare zoonosis (hemotrophic mycoplasma infection) in a newly diagnosed systemic lupus patient followed by a *Nocardia asteroides* pneumonia. *Braz J Infect Dis* 2010;14:92–5.
30. Navarra SV, Leynes MS. Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1419–24.
31. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayer WC i sur. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2015;67:1577–85.
32. 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.
33. 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 Rheum* 2016;68:56–66.
34. 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.
35. 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.
36. Frieri M, Stampfl H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature. *Autoimmun Rev* 2016;15:16–21.
37. 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.
38. 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.
39. Prabu A, Gordon C. Pulmonary arterial hypertension in SLE: what do we know? *Lupus* 2013;22:1274–85.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Björnmådal 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.
44. Chow SL, Chandran V, Fazlzad R, Johnson SR. Prognostic factors for survival in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension. *Lupus* 2012;21:353–64.
45. 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.
46. 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.
47. Becker-Merok A, Nossent J. Prevalence, predictors and outcome of vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:508–15.
48. Cao L, Tong H, Xu G i sur. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0122964.
49. Mao S, Shen H, Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:253–62.
50. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:750–6.
51. Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:5–14.
52. 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.
53. 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.
54. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L i sur. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1481–90.
55. 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.
56. 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.
57. Davidović M, Padjen I, Cerovec M i sur. Učestalost tumora u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom. *Reumatizam* 2011;58:158.
58. Israel RA, Rosenberg HM, Curtin LR. Analytical potential for multiple cause-of-death data. *Am J Epidemiol* 1986;124:161–79.
59. Milinović D, Baklačić Ž, Čorić T, ur. Priručnik o popunjavanju potvrde o smrti. Zagreb, Hrvatska: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2011.
60. 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.
61. Thomas G, Mancini J, Jowde-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.
62. 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.
63. Alfsen GC, Lyckander LG, Lindboe AW, Svaar H. Quality control of deaths in hospitals. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010;130:476–9.

