

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

OBILJEŽJA SMRTNOSTI OBOLJELIH OD SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA MORTALITY CHARACTERISTICS IN PEOPLE WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Miroslav Mayer

Sažetak

U radu je dat kratki pregled trendova u mortalitetu od lupusa, čimbenika rizika te uzroka smrti. Na kraju su sažete skromne spoznaje o mortalitetnim obilježjima SLE u Hrvatskoj i predložene moguće mjere za njegovo smanjivanje. Usprkos značajnom padu specifične stope mortaliteta koja se bilježi od 50tih godina do danas, dugoročno preživljavanje bolesnika ne zadovoljava. Ubrzana ateroskleroza s cerebrovaskularnim i kardiovaskularnim komplikacijama, infekcije i zloćudne bolesti su najznačajniji uzroci smrti u SLE. Rasa, dob, spol, etnička pripadnost, socijalni i ekonomski status bolesnika i obilježja same bolesti, u prvom redu lupus nefritis, način liječenja te okolinski utjecaji, čimbenici su koji utječu na smrtnost. U Hrvatskoj je ukupna

stopa specifičnog mortaliteta od SLE niska, ali postoji jasan višak preuranjenih smrti te višak smrtnosti u komparaciji sa susjednom Slovenijom. Stoga se u zaključku iznose prijedlozi mjera za smanjivanje mortaliteta: prepoznavanje i agresivno liječenje klasičnih i neklasičnih čimbenika rizika ateroskleroze, redukcija aktivnosti bolesti uz što manju moguću uporabu glukokortikoida i nesteroidnih antireumatika, adekvatno liječenje lupus nefritisa, pravodobna antiagregacijska i antikoagulacijska terapija u bolesnika s povećanim rizikom tromboembolijskih incidenata i bolesnika s antifosfolipidnim sindromom. Edukacijske i organizacijske mjere radi poboljšanja dostupnosti i kvalitete zdravstvene zaštite oboljelih uz centralizaciju najtežih bolesnika.

Ključne riječi

sustavni eritemski lupus, mortalitet

Summary

The paper gives a brief overview of trends in mortality from lupus, risk factors and causes of death. At the end of the compressed mortalitetnim modest knowledge about the characteristics of SLE in Croatia and proposed measures for its reduction. Despite the significant decline of specific mortality rates, which captures the 50th year to date, long-term survival of patients is not satisfactory. Accelerated atherosclerosis with cerebrovascular and cardiovascular complications, infections and diseases zloćudne the most important causes of death in SLE. Race, age, gender, ethnicity, social and economic status of patients and the characteristics of the disease, primarily lupus nephritis, treatment and environmental influences, the factors affecting the mortality. In Croatia, the overall mortality

rate of a specific axis of SLE is low, but there is a clear excess preuranjenih death and excess mortality in comparison with neighboring Slovenia. Therefore, in conclusion, the proposals amount to measures to reduce mortality: recognition and aggressive treatment of traditional and non-classical risk factors of atherosclerosis, reduction of disease activity with the least possible use of non-steroidal glucocorticoids ii antireumatika, adequate treatment of lupus nephritis, timely antiagregacijska and antikoagulacijska therapy in patients with increased risk thromboembolic incidents and patients with antiphospholipid syndrome. Educational and organizational measures to improve the availability and quality of health care affected by the centralization of the most difficult patients.

Keywords

systemic lupus erythematosus, mortality

Miroslav Mayer, dr.med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
e-mail: mmayer@kbc-zagreb.hr

Uvod

Usprkos značajno unaprijeđenom liječenju sistemskog eritemskog lupusa SLE (eng. *systemic lupus erythematoses*), bilježi se i danas značajno povećana smrtnost kod oboljelih u odnosu na opću populaciju (1,2). Specifični mortalitet od SLE značajno varira od države do države, ovisno najviše o rasnim i socijalnim razlikama u sastavu pučanstva (1,3,4) te kvaliteti i organizaciji zdravstvene skrbi. Povijesno treba naglasiti da je SLE prije uvođenja imunosupresivne terapije bila bolest s vrlo visokom smrtnošću koja je 50-ih godina dvadesetog stoljeća prelazila

Čimbenici koji utječu na mortalitet u lupusu

Dob, spol, etnička pripadnost i socioekonomski status, obrazovanost bolesnika te okolinski i zemljopisni faktori utječu na smrtnost od lupusa. Klinička obilježja kojima se prezentira lupus i komplikacije bolesti bitno utječu na konačni ishod. Kasni nastup bolesti predstavlja neovisni čimbenik rizika za smrtni ishod osobito iznad 50. godine života. (2,10,11). Iako žene oboljevaju od lupusa približno 10 puta češće od muškaraca, muškarci imaju veći specifični mortalitet (1,2,6,12). Rasna obilježja doprinose sigurno obilježjima bolesti pa i mortalitetu od lupusa pri čemu afroamerička i afrokarijska te hispanoamerička etnička skupina ima veći mortalitet u odnosu na bijelce. U interpretaciji tih razlika treba biti vrlo oprezan jer se iskazalo da su razlike u preživljavanju ovisne i o socioekonomskim obilježjima manjinskih skupina kao što su smanjena dostupnost zdravstvene zaštite, manji prihodi, lošije i zakašnjelo liječenje. No da postoje razlike uvjetovane i samim rasnim obilježjima bolesti kao što su na primjer učestalost i težina lupus nefritisa, što utječe u konačnici i na sam ishod bolesti te razlike u smrtnosti, po-

50% u 5 godina (5). U Sjevernoj Americi u razdoblju od 1975. do 1990. bilježi se porast stope preživljavanja na 10 godina sa 64% na 87% dok se preživljavanje na 20 godina popelo u razdoblju od 1990 do 2004 do 78% (1,2). Smanjenoj smrtnosti koja se bilježi u novijim kohortama osim bolje klasifikacije bolesti, ranijeg prepoznavanja i kvalitetnijeg liječenja glavnih komplikacija, doprinosi i otkrivanje blagih oblika bolesti (6-8). Smanjenje smrtnosti od SLE 1970.-1994. nadmašilo je pad opće smrtnosti u Kanadi (9) u istom razdoblju.

kazale su pojedine studije provedene u Velikoj Britaniji (1,4,13-17). Edukacijska razina utječe na smrtnost oboljelih od SLE kao što je pokazao Ward. Viša edukacijska razina smanjuje rizik umiranja od SLE (18).

Okolinski čimbenici uz demografska obilježja mogu bitno utjecati na smrtnost od sistemskog lupusa što sugeriraju geografske varijacije u pojavnosti i smrtnosti od lupusa (19,20). Jedan dobar primjer utjecaja okolinskog čimbenika je izrazito povećana smrtnost od lupusa usljed izlaganja polikloriranim bifenilima i dibenzofuranima (21). Od obilježja same bolesti najvažnije je spomenuti da razvoj lupus nefritisa, njegova progresija i osobito zatajenje bubrega kao posljedica lupus nefritisa izrazito povišuju smrtnost kod oboljelih od SLE. U brojnim studijama kao mogući čimbenici rizika za povećan mortalitet navode se visoka i perzistentna aktivnost bolesti, visoki indeksi oštećenja, umjerena do izrazita limfopenija i tromocitopenija. Bolesnici s preklapajućim drugim autoimunim bolestima imaju više indekse oštećenja i smrtnost (22)

Neposredni uzroci smrti kod oboljelih od SLE

Aktivnost bolesti, ubrzana ateroskleroza, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, infekcije i malignomi te bubrežno zatajivanje s komplikacijama su najčešće navođeni uzroci smrti u oboljelih od SLE. U prošlosti su uzroci smrti bili pretežno vezani uz aktivnost bolesti i zatajivanje bubrega. Napretkom u liječenju ateroskleroza osobito srčanih arterija postaje temeljni problem dok su infekcije i dalje problem u prvim godinama liječenja (6,23-35).

Ateroskleroza i bolest srčanih i moždanih arterija

Patogeneza ubrzane ateroskleroze kod SLE je složena i izazvana upalom te endotelnom disfunkcijom uz ostale klasične i neklasične čimbenike rizika koji su češće prisutni u bolesnika nego u općoj populaciji. Važna je aktivnost i trajanje bolesti, osobito nefritis i razvoj bubrežnog zatajenja, izloženost glukokortikoidima, antifosfolipidna protutijela, povišene razine homocisteina (36-40). Čini se da žene s lupusom imaju osobito visok rizik za infarkt miokarda koji je 50 puta učestaliji od žena iste

dobi u općoj populaciji (28). Rizik za razvoj moždanog udara je povećan 2-10 puta (41). Među pojedinačnim uzrocima smrti kod umrlih od SLE prema studiji Nosen-ta i sur. kardiovaskularni incidenti su odgovorni za smrt kod njih 48% koji su umrli od srčanog zatajivanja, infarkta miokarda, ishemijskih inzulta, nagle smrti, cerebralne hemoragije, plućne embolije i katastrofičnog antifosfolipidnog sindroma (29).

Infekcije

Infekcije su i dalje jedan od vodećih uzroka smrti u SLE (6,29,42-44) osobito u prvih 5 godina praćenja bolesnika, a izvor su jim pluća, probavni organi i mokraćni sustav (45). Uzrok učestalijih infekcija i povećane stope smrtnosti od infekcija kod oboljelih od SLE je izloženost imunosupresivnoj terapiji uz koju se javljaju oportunističke infekcije ali i složena disfunkcija imunološkog sustava kao posljedica same bolesti zbog koje su i infekcije s običnim uzročnicima učestalije i ozbiljnije no u općoj populaciji te češće rezultiraju smrću (1,46).

Maligne bolesti

Čini se da ne postoji izravna veza između malignih bolesti i lupusa iako bolesnici imaju nešto povećan ukupni rizik oboljevanja od malignih bolesti, a povišen rizik je nađen za hematološke maligne bolesti i karcinome pluća (1,6,45,47). Studijom je utvrđena povezanost SLE s Hodgkinovim i nehodgkinovim limfomima, iako nije jasno da li je maligna bolest posljedica lupusa ili imunosupresivne terapije. Limfome se može povezati s uporabom imunosupresiva dok je rak pluća i kod oboljelih od SLE povezan s pušenjem (48-55).

Aktivnost sistemskog lupusa

Aktivna bolest je posredno ili neposredno povezana s drugim uzrocima smrti. (6,45) U studiji Nosenta i surad-

nika oko 70% bolesnika je u vrijeme smrti imalo aktivni lupus prema ECLAMu a oko 52% po SLEDAI indeksu. U istoj studiji navedeni indeksi aktivnosti su korelirali sa smrću u ranoj fazi bolesti a indeks oštećenja (SLICC-DI) sa smrću u kasnoj fazi liječenja (duže od 5 godina) (29). Bubrež je često zahvaćen organ u lupusu. Lupus nefritis je povezan statistički s povećanim mortalitetom osobito u pojedimim manjinskim skupinama stanovnika te ko bolesnika lošeg socioekonomskog statusa (2,43,44). Ne-ki od lijekova za lupus kao što su antimalarici klorokin i hidroksiklorokin mogu smanjiti smrtnost od SLE te utjecati na smanjenje kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih tromboembolijskih incidenata te se preporučuje njihovo uzimanje od postavljanja dijagnoze.

Što znamo o smrtnosti od SLE u Hrvatskoj

Za sada još nema publiciranih radova o smrtnosti od sistemskog lupusa u Hrvatskoj. Raspolažemo s podacima iz nekoliko kongresnih radova prezentiranih na EULARu, Hrvatskom reumatološkom kongresu i Hrvatskom epidemiološkom kongresu, publiciranih u sklopu znanstvene suradnje Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo na projektu Epidemioloških obilježja SLE u Republici Hrvatskoj. Prema retrospektivnoj i djelom prospektivnoj analizi od 1995. do 2003 je umrlo 98 bolesnika oboljelih od SLE. Specifične stope smrtnosti su u tom razdoblju bile vrlo konstantne te je uprosječena stopa bila 2,5/1000000, odnosno 10-ak umrlih godišnje. Žene imaju višu stopu smrtnost od muškaraca (4,0 prema 0,88/1000000). No omjer broja umrlih žena i muškaraca je 5,5:1 što je bitno (više od 2x) manje od omjera zabilježenog u populaciji bolesnika hospitaliziranih u svim bolnicama Hrvatske i u velikoj kohorti našeg centra. To sugerira da i kod nas muškarci s lupusom imaju proporcionalno veću stopu letalitetu u odnosu prema ženama. Tijekom prikupljanja i obrade podataka mapiranjem standardiziranih stopa smrtnosti od SLE nađene su razlike u regionalnoj distribuciji umrlih pri čemu stanovnici primorja i dalmacije imaju više standardizirane stope smrtnosti od lupusa u odnosu na kontinentalni dio države (56). Značajnost tog nalaza će se tek naknadno morati potvrditi, ali on može ukazi-

vati na genetske i okolinske razlike koje bi mogle utjecati na karakteristike bolesti i razlike u smrtnosti. Recentno smo započeli sa "survival" analizom demografskih i kliničkih podataka o umrlima za još duže vremensko razdoblje, a prvi rezultati ukazuju, kontradiktorno podacima iz literature, da kod nas viši edukacijski status ne utječe na smanjenje smrtnosti. I tu treba pričekati završnu analizu i publikaciju (57). Bolesnici se u Hrvatskoj evidentno zbrinjavaju centralizirano ali pri tom postoje značajne regionalne razlike u stopama hospitalizacija i obilježjima hospitalizacija koje traže daljnju analizu (58,59)

Zabrinjava podatak iz nepublicirane studije koju smo pripremili sa slovenskim kolegama za EULARov kongres gdje je prihvaćen kao naslov, gdje je standardizirana stopa smrtnosti od lupusa u Hrvatskoj gotovo 2x veća nego u Sloveniji (60). Da se i prema postojećim podacima može zaključiti kako je potrebno učiniti dodatne napore u liječenju i praćenju naših bolesnika govori podatak da 35% umrlih umire u dobi od 15-44 godina uz značajan gubitak godina života (56,58). Što je generator preranih smrti u našoj populaciji saznati ćemo tek dodatnim kohortnim istraživanjima. Da se naši uzroci smrti poklapaju u većoj mjeri s uzrocima u europskoj populaciji utvrđeno je (61) tijekom multicentrične studije Nossenta i suradnika u kojoj je aktivno učestvovao sa značajnim brojem bolesnika i naš Zavod (doc. Anić, prof. Čikeš) (29).

Kako smanjiti smrtnost kod oboljelih od SLE

Iz svega što je navedeno u ovom kratkom pregledu slijedi bitan zaključak. Dio smrti kod naših bolesnika možemo prevenirati. U prvom redu treba adekvatno pratiti i liječiti bolesnike uz što ranije postavljanje dijagnoze što se odnosi i na aktivni probir radi traženja okultnih neoplazmi. Reducirati aktivnost bolesti uz minimalnu neophodnu količinu glukokortikoida. Uvesti i ne prekidati antimalarike niti kod uvođenja drugog temeljnog lijeka. Treba liječiti agresivno ozbiljne infekcije uz uporno uzimanje bakterioloških a po potrebi i vi-

rusoloških kultura te redovito obavljati probir na tuberkulozu. Ozbiljne komplikacije bolesti i terapije liječiti u tercijarnim ustanovama s iskustvom. Agresivno dijagnosticirati i liječiti lupus nefritis. Kod svih bolesnika raditi probirne pretrage radi utvrđivanja rizika koronarne i cerebrovaskularne bolesti (GUK, kolesterol HDL, LDL, trigliceridi, homocistein, urati...). Adekvatno liječiti dislipidemije. Inzistirati na prekidu pušenja. Određivati kod svih bolesnika periodički antikardiolipinska protutijela i po potrebi ordinirati profilaktički acetilsa-

licilnu kiselinu. Redovito kontrolirati krvni tlak i agresivno ga liječiti. Reducirati koliko je moguće uporabu neseroidnih antireumatika, a kod bolesnika s trajanjem preko 5 godina uz razmatranje čimbenika rizika uvoditi profilaktičke doze acetilsalicilne kiseline. Aktivno raditi na poboljšanju edukacije liječnika opće medicine, internista i fizijatarata te profesionalnog osoblja koje radi s bolesnicima što bi trebalo uključiti i izradu nacional-

nih smjernica za vođenje bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom.

Raditi na osnivanju nacionalnog registra oboljelih od SLE kako bi se u budućnosti bolje planirale specifične intervencije u smanjenju mortaliteta. Potrebno je i dalje kontinuirano pratiti i analizirati regionalne razlike u pobo- lu i smrtnosti od SLE te planirati ukoliko je potrebno ak- cije kojima bi se takve razlike ako su realne, anulirale.

Literatura

1. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD. et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2550-7.
2. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore) 2006;85(3):147-56.
3. Alarcon GS, Bastian HM, Beasley TM, Roseman JM, Tan FK, Fessler BJ. et al. Systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic cohort (LUMINA) XXXII: [corrected] contributions of admixture and socioeconomic status to renal involvement. *Lupus* 2006;15(1):26-31.
4. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DP. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2963-9.
5. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1(1):12-32.
6. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P. et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006;119(8):700-6.
7. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (Oxford) 2000;39(3):238-44.
8. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Mortality studies in SLE: how far can we improve survival of patients with SLE. *Autoimmun Rev* 2004;3(6):418-20.
9. Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol* 1997;24(6):1061-5.
10. Bertoli AM, Alarcon GS, Calvo-Alen J, Fernandez M, Vila LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1580-7.
11. Bujan S, Ordi-Ros J, Paredes J, Mauri M, Matas L, Cortes J. et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):859-65.
12. Andrade RM, Alarcon GS, Fernandez M, Apte M, Vila LM, Reveille JD. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):622-30.
13. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):244-54.
14. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G, Jr., Uribe AG, Toloza SM, Roseman JM. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1168-74.
15. Cooper GS, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57(6):993-9.
16. Fernandez M, Alarcon GS, Calvo-Alen J, Andrade R, McGwin G, Jr., Vila LM. et al. 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(4):576-84.
17. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1500-5.
18. Ward MM. Education level and mortality in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence of underascertainment of deaths due to SLE in ethnic minorities with low education levels. *Arthritis Rheum* 2004;51(4):616-24.
19. Walsh SJ, Gilchrist A. Geographical clustering of mortality from systemic lupus erythematosus in the United States: contributions of poverty, Hispanic ethnicity and solar radiation. *Lupus* 2006;15(10):662-70.
20. Lau CS, Yin G, Mok MY. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2006;15(11):715-9.
21. Tsai PC, Ko YC, Huang W, Liu HS, Guo YL. Increased liver and lupus mortalities in 24-year follow-up of the Taiwanese people highly exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Sci Total Environ* 2007;374(2-3):216-22.
22. Chambers SA, Charman SC, Rahman A, Isenberg DA. Development of additional autoimmune di-

seases in a multiethnic cohort of patients with systemic lupus erythematosus with reference to damage and mortality. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1173-7.

23. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol* 2007;34(1):70-5.

24. Urowitz MB, Gladman DD. Atherosclerosis and lupus: the SLICC Study. *Lupus* 2007;16(12):925-8.

25. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus* 2007;16(9):731-5.

26. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S. et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2407-15.

27. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2399-406.

28. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408-15.

29. Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M. et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16(5):309-17.

30. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995;22(7):1259-64.

31. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. *Scand J Rheumatol* 1985;14(1):43-6.

32. Halberg D. Survival and causes of death in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1991;10(4):367-8.

33. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM. et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999;28(2):75-80.

34. Cohen MG, Li EK. Mortality in systemic lupus erythematosus: active disease is the most important factor. *Aust N Z J Med* 1992;22(1):5-8.

35. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Ramputta E, Bassi N. et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008;8(1):24-8.

36. McMahon M, Hahn BH. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: mechanistic basis of the association. *Curr Opin Immunol* 2007;19(6):633-9.

37. Hahn BH, McMahon M. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: the role of altered lipids and of autoantibodies. *Lupus* 2008;17(5):368-70.

38. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000;9(3):170-5.

39. Borba EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6(6):533-9.

40. Borba EF, Santos RD, Bonfa E, Vinagre CG, Pileggi FJ, Cossermelli W. et al. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21(2):220-3.

41. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2774-82.

42. Zonana-Nacach A, Yanez P, Jimenez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(12):997-1000.

43. Wade S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(9):1487-91.

44. Ward MM, Pajevic S, Dreyfuss J, Malley JD. Short-term prediction of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: classification of outcomes using random forests. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):74-80.

45. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):299-308.

46. Juarez M, Misischia R, Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(1):163-84.

47. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S. et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1481-90.

48. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Isenberg D, Rahman A, Dooley MA, Sibley J. et al. Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):830-2.

49. Bernatsky S, Lee JL, Rahme E. Non-Hodgkin's lymphoma - meta-analyses of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(4):690-4.

50. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Tamblyn R, Feldman DE, Clarke AE. A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence - results and implications of using administrative data for epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(12):1814-8.
51. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D. et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosis: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):74-9.
52. Bernatsky S, Clarke A, Suissa S. Lung cancer after exposure to disease modifying anti-rheumatic drugs. *Lung Cancer* 2008;59(2):266-9.
53. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellekjaer L, Olsen JH. et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1321-30.
54. Mellekjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, Gridley G, Wheeler W, Hemminki K. et al. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum* 2008;58(3):657-66.
55. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, Boivin JF, Joseph L, Lachance S. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1507-9.
56. Mayer M, Čorić T, Ljubičić M, Bosnić D, Anić B, Sentić M, Markeljević J, Cerovec M, Čikeš N. Geographical variation in mortality from systemic lupus erythematosus in Croatia. *Ann Rheum Dis* 2006;65(S2):285.
57. Jazbec A, Čorić T, Mayer M. *Analiza mortalitetnih obilježja SLE u Hrvatskoj survival analizom* (rad u pripremi, nepublicirani podaci autora)
58. M. Mayer, B. Tomic, B. Anic, D. Bosnic, M. Sentic, J. Markeljevic, N. Cikes. The analysis of the highly aggregated national hospitalisations registry data as the primary source for epidemiological research of sle using stratification methods and pareto charts. EULAR 2005. abstract book. *Ann Rheum Dis* 2005;64(supplement III)
59. Anić B, Bosnić D, Čikeš N, Markeljević J, Mayer M, Sentić M, Cerovec M. Uzroci smrti u bolesnika sa SLE-om - rezultati petogodišnjeg praćenja. *Liječ Vjesn* 2004;126(S3):6.
60. Tomić B, Mayer M, Kuzman M, Čikeš N. Primjer korištenja baze podataka registra bolničkog morbiditeta Hrvatske: evaluacija hospitalizacija zbog sistemskih bolesti vezivnog tkiva u 1997. godini. *Liječ Vjesn* 2001;123:4-8.
61. Mayer M, Coric T, Premik M, Truden P, Cikes N. A comparison of SLE related deaths in Croatia and Slovenia 1997-2003. EULAR 2007. Abstract book. *Ann Rheum Dis* 2007;(Supplement) AB0903.