

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS: OPIS I KVANTIFIKACIJA FENOTIPA BOLESTI

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DESCRIPTION AND QUANTIFICATION OF THE DISEASE PHENOTYPE

Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Dr. sc. Ivan Padjen, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

tel.: +385-1-2388330

faks: +385-1-2388335

e-mail: ivan_padjen@yahoo.ca

Primljeno/Received: 26. 1. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 5. 4. 2017.

SAŽETAK

S obzirom na složenost bolesti koja zahvaća širok raspon organskih sustava, opis kliničkog fenotipa u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i dalje je izazov. U ovom pregledu temeljenom na opsežnoj pretrazi literature raspravlja se o ulozi klasifikacijskih kriterija te indeksa aktivnosti i oštećenja u opisu i kvantifikaciji fenotipa bolesti i njezina tijeka u bolesnika sa SLE-om. Unatoč ovim standardiziranim i validiranim alatima usporedba rezultata istraživanja provedenih na bolesnicima sa SLE-om ostaje tek djelomično moguća zbog razlika u kriterijima za uključivanje bolesnika i ostalih metodoloških teškoća.

KLJUČNE RIJEČI: Sistemski eritemski lupus – dijagnoza, klasifikacija, patofiziologija, smrtnost; Fenotip; Indeks težine bolesti; Napredovanje bolesti; Reumatologija – standardi

ABSTRACT

Due to the complexity of the disease which affects a wide range of organ systems, describing the clinical phenotype of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) still represents a challenge. This review, based on an extensive search of the literature, discusses the role of classification criteria, disease activity, and damage indices in describing and quantifying the disease phenotype and course in patients with SLE. Despite these standardized and validated tools, the comparison of studies conducted on patients with SLE remains limited due to differences in inclusion criteria and other methodological issues.

KEYWORDS: Lupus erythematosus, systemic – classification, diagnosis, mortality, physiopathology; Phenotype; Severity of illness index; Disease progression; Rheumatology – standards

Uvod

Sistemski eritemski lupus (SLE) primjer je kronične upalne autoimunosne bolesti koja zahvaća različite organe i organske sustave (1). U bolesnika sa SLE-om isprepleću se manifestacije sistemske bolesti i komor-

biditeta. Fenotip bolesti, odnosno skup svih njezinih kliničkih i laboratorijskih očitovanja, može se opisati na više razina i stupnjeva složenosti. Sve do druge polovice 20. stoljeća očitovanja bolesti u pojedinim bolesnika i skupina bolesnika prikazivana su deskriptivno jer nisu postojale validirane metode za opis fenotipa

bolesti. Budući da se klinička očitovanja, laboratorijski nalazi i razvoj komorbiditeta znatno razlikuju između bolesnika sa SLE-om, unatrag nekoliko desetljeća razvijeno je više različitih instrumenata kojima se opisuje fenotip bolesti. Najvažnije skupine instrumenata jesu:

- 1) klasifikacijski kriteriji – kojima se opisuju najvažniji simptomi, znakovi i rezultati dijagnostičkih pretraga karakteristični za SLE (2 – 5)
- 2) indeksi aktivnosti bolesti – kojima se u određenoj vremenskoj točki (ili preciznije rečeno: kraćem razdoblju do mjesec dana) u bolesnika sa SLE-om kvantificira i procjenjuje razina upalne aktivnosti bolesti (6)
- 3) indeks oštećenja – kojim se procjenjuje ireverzibilni učinak upalne bolesti i/ili imunosupresivnog liječenja, ali i komorbiditeta na ireverzibilni gubitak funkcije i promjenu strukture zahvaćenih organa i organskih sustava (7).

Instrumenti su razvijeni da bi se omogućilo jednoobrazno praćenje bolesnika te usporedba obilježja bolesnika između različitih istraživanja. U ovom pregledu prikazane su uloga i posebnosti prethodno navedenih instrumenata u praćenju i procjeni stanja bolesnika sa SLE-om. Nadalje, prikazane su preostale zapreke mogućnosti potpune usporedbe rezultata do sada provedenih istraživanja u bolesnika sa SLE-om. Radi toga provedena je iscrpna pretraga literature dostupne u bazi podataka *Pubmed* objavljene do 31. svibnja 2016.

Kriteriji za klasifikaciju SLE-a – Temelj opisa fenotipa bolesti

Prvo izdanje klasifikacijskih kriterija SLE-a Cohena i sur. objavljeno je 1971. godine. Značilo je to prekretnicu u shvaćanju ove bolesti jer je omogućilo paradigmatički pomak od anegdotalnog opisa različitih kliničkih slika prema skupu kliničkih očitovanja bolesti koja je potrebno istodobno ili sukcesivno ispuniti (2).

Dopunjene klasifikacijske kriterije Tana i suradnika iz 1982. godine (3) te Hochbergovu reviziju tih kriterija iz 1997. godine (4) (tablica 1.) prihvatilo je Američko društvo za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology* – ACR). Navedeni su kriteriji od svoje objave u širokoj upotrebi, a 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 potkriterije) koja uključuju simptome, znakove i nalaze dijagnostičke obrade karakteristične za SLE. Ovi klasifikacijski kriteriji nipošto ne uključuju sva moguća očitovanja bolesti, nego je riječ o najčešćima i/ili specifičnima za bolest. Za klasifikaciju bolesnika potrebno je ispunjenje četiriju od ukupno 11 kriterija. Za kriterije vrijedi pravilo kumulativne ispunjenosti – jedanput ispunjen kriterij prema definiciji kriterija ispunjen je trajno (3, 4).

TABLICA 1. Klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog društva (engl. kr. ACR) – revizija iz 1997. godine (prema referenciji br. 4)

TABLE 1 Classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) - the 1997 revision (according to reference No 4)

Kriterij ACR-a	Definicija
Leptirasti eritem	fiksni eritem, u razini ili iznad razine kože obraza, sklon pošteđi nazolabijalnih brazda
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, uočio ih liječnik
Artritis	neerozivni artritis koji zahvaća ≥ 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 na dan ili više od 3+ b) stanični cilindri – eritrocitni, hemoglobinski, granularni, tubularni ili miješani
Neuro-psihijatrijski poremećaj	a) epilepsija b) psihoza (obje u izostanku podražajnih lijekova ili poznatoga metaboličkog poremećaja kao što su 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 $< 100.000/\text{mm}^3$ bez podražajnih lijekova
Imunosni 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 dobiven standardnom metodom ili – lažno pozitivan test na sifilis
Antinuklearna protutijela	Abnormalni titar antinuklearnih protutijela određen imunofluorescencijom ili ekvivalentnim esejom

Važno je naglasiti da su kriteriji razvijeni na skupini bolesnika kojima je već postavljena dijagnoza SLE-a te da je njihova primarna namjena opis (klasifikacija) kliničkih značajki u bolesnika radi uključivanja bolesnika u istraživanja (3). Drugim riječima, njihova je temeljna svrha da bolesnici uključeni u istraživanja

zaista imaju istu (ili barem sličnu) bolest (8). Unatoč tomu klasifikacijski kriteriji često se rabe kao pomoćna mjera u postavljanju kliničke dijagnoze bolesti budući da do danas nisu razvijeni dijagnostički kriteriji za SLE. Didaktička vrijednost kriterija vjerojatno je ukupno pridonijela ranijem postavljanju dijagnoze zbog obraćanja pozornosti na laboratorijske parametre koji su sastavni dio prezentacije SLE-a (pokazatelji hematološkog i imunološkog poremećaja), a koji prije uvođenja kriterija nisu bili uzimani u obzir (8). Tomu u prilog govori i studija Kristine Uramoto i sur. koji su u bolesnika sa SLE-om iz Rochestera (Minnesota, SAD) utvrdili višu proporciju pozitivnosti antinuklearnih protutijela prilikom postavljanja dijagnoze SLE-a u razdoblju od 1980. do 1992. (77%) nasuprot proporciji prilikom postavljanja dijagnoze u razdoblju od 1950. do 1979. godine (43%) (9).

U današnje vrijeme, međutim, uporaba klasifikacijskih kriterija u dijagnostičke svrhe nije prihvatljiva. Striktno pridržavanje navedenih kriterija u dijagnostičke svrhe može odgoditi dijagnozu, uzevši u obzir da su klasifikacijski kriteriji razvijeni s ciljem da budu u prvom redu specifični, a tek potom osjetljivi (8). Osim toga, klasifikacijski kriteriji ne uzimaju u obzir široki diferencijalnodijagnostički spektar bolesti i stanja koja 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 ijednoga pozitivnog protutijela karakterističnog za bolest (8). Ipak, razmjernost posljednjeg problema relativno je malen, što potvrđuje i nalaz istraživanja iz našeg centra u kojem je negativan nalaz antinuklearnih protutijela bio prisutan u manje od 5% bolesnika sa SLE-om (10). S druge strane, oslanjajući se samo na klasifikacijske kriterije kao metodu za donošenje dijagnoze, možemo ju postaviti u bolesnika koji u stvari imaju neku drugu sustavnu autoimunosnu bolest – izoliranu ili u kontekstu preklapanja sa SLE-om (11).

Klasifikacijski kriteriji SLICC-a (engl. *Systemic Lupus International Collaboration Clinics*) iz 2012. godine (tablica 2.) kompleksniji su od kriterija ACR-a te u odnosu prema njima imaju nešto višu osjetljivost (97 : 83%), a nižu specifičnost (84 : 96%) (5). Uvjet za klasifikaciju prema ovim kriterijima jest kumulativna ispunjenost ≥ 4 kriterija (od čega barem jednoga kliničkog i jednoga laboratorijskog) ili prisutnost lupusnog nefritisa dokazanog patohistološki uz pozitivan nalaz antinuklearnih ili anti-dsDNK-protutijela (5). Iako načelno mogu pridonijeti ranijoj dijagnozi (zbog više osjetljivosti), ni oni prema definiciji nisu namijenjeni postavljanju dijagnoze. Ostaje otvoreno i pitanje njihove šire primjene budući da su razvijeni u tercijarnim centrima. S obzirom na njihovu veću složenost i nejasne prednosti u odnosu prema „starim“

TABLICA 2. Klasifikacijski kriteriji *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* (engl. kr. SLICC) (prema referenciji br. 5)
TABLE 2 The *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* (SLICC) classification criteria (according to reference No 5)

Klinički kriterij	Definicija
Akutni kožni lupus	leptirasti eritem, bulozni lupus, toksična epidermalna nekroliza, makulopapulozni osip, fotosenzitivni osip u odsutnosti dermatomiozitisa ili subakutni kožni lupus
Kronični kožni lupus	klasični diskoidni osip, hipertrofični (verukozni) lupus, lupusni panikulitis (profundus), mukozni lupus, lupus tumidus, <i>chilblains</i> lupus, preklapanje diskoidnog lupusa i lichen planusa
Oralne ili nazalne ulceracije	u odsutnosti drugih uzroka
Neožiljna alopecija	difuzno stanjivanje vlasišta uz fragilnost kose te vidljive otkrhnute vlasi, u odsutnosti drugih uzroka
Artritis	sinovitis koji zahvaća ≥ 2 zgloba, karakteriziran oteklinom ili izljevom; ili osjetljivost ≥ 2 zgloba uz jutarnju zakočenost dulju od 30 minuta
Serozitis	tipična pleuralna bol dulja od jednog dana ili pleuralni izljevi ili pleuralno trenje; tipična perikardijalna bol dulja od jednog dana ili perikardijalni izljev ili perikardijalno trenje ili perikarditis dokazan ultrazvukom, u odsutnosti drugih uzroka
Bubrežni poremećaj	proteinurija > 500 mg/24 h ili eritrocitni cilindri
Neurološki poremećaj	epilepsija, psihoza, mononeuritis multiplex u odsutnosti drugih uzroka, mijelitis, periferna ili kranijalna neuropatija u odsutnosti drugih uzroka, akutno smeteno stanje, u odsutnosti drugih uzroka
Hemolitička anemija	prisutnost hemolitičke anemije
Leukopenija	leukopenija $< 4000/\text{mm}^3$ ili limfopenija $< 1000/\text{mm}^3$ barem jedanput, u odsutnosti drugog uzroka
Trombocitopenija	$< 100.000/\text{mm}^3$ barem jedanput, u odsutnosti drugih uzroka
Imunološki kriterij	Definicija
Antinuklearna protutijela	iznad gornje granice referentnih vrijednosti za laboratorij
Anti-dsDNK-protutijela	kao za ANA (ili > 2 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti ako se mjere metodom ELISA)
Anti-Sm-protutijela	prisutnost protutijela protiv Sm-nuklearnog antigena
Pozitivnost antifosfolipidnih protutijela	pozitivni test lupusnog antikoagulansa, lažno pozitivan test rapidnog reagina plazme, srednji ili visoki titar antikardiolipinskih protutijela (IgG, IgA, IgM), prisutnost protutijela protiv β_2 -glikoproteina I (IgG, IgA, IgM)
Snižen komplement	snižen C3, C4 ili CH50
Izravni Coombsov test	pozitivan test u odsutnosti hemolitičke anemije

kriterijima, kriterije grupe SLICC nisu prihvatili ni ACR ni Europska liga protiv reumatizma (EULAR). S obzirom na to da kriteriji SLICC-a smanjuju broj bolesnika s „inkompletnim“ lupusom (bolesnika s dijagnozom SLE-a, ali bez zadovoljenih kriterija za klasifikaciju (12)), čini se da odabir ovih kriterija ima prednost u studijama u kojima je potrebna viša osjetljivost prilikom odabira bolesnika, za razliku od potrebe za višom specifičnošću kada su kriteriji ACR-a ipak povoljniji izbor (13).

Unatoč dugotrajnoj primjeni klasifikacijskih kriterija ACR-a još nije potpuno odgovoreno na pitanje je li i u kojoj 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 interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*, skraćeno CI 1,06 – 1,34). Ipak, njegova uloga nije potvrđena u multivarijatnoj analizi, niti je potvrđena njegova uloga kao prediktora (navješćivača) razvoja dodatnog oštećenja u bolesnika u kojih je ono odranije prisutno (14).

S druge strane, postavlja se pitanje kliničke relevantnosti broja klasifikacijskih kriterija kao pokazatelja težine bolesti. Naime, četiri od jedanaest kriterija opisuju kožno-sluznične manifestacije bolesti, a zahvaćanje bubrega i središnjega živčanog sustava zastupljeno je s po jednim kriterijem (3, 4). Problem nerazmjera između zastupljenosti pojedinih kriterija pokušao se riješiti pripisivanjem težinskih faktora svakom pojedinom kriteriju u „težinskim“ (engl. *weighted*) kriterijima Clougha i suradnika te njihovoj revidiranoj verziji Karen Costenbader i suradnika (15, 16). Tako je oralnim ulceracijama pripisan faktor 0,1, a lupusnom nefritisu tipa III ili IV faktor 2,0. Pri tomu je za klasifikaciju bolesnika prema 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 prema definiciji navedenih kriterija utvrđen je i kao prediktor oštećenja u multivarijatnoj analizi u bolesnika iz američke multietničke kohorte LUMINA (engl. *Lupus in minorities: nature vs. nurture*) (17). Ipak, entuzijazam prema primjeni navedenih „težinskih“ kriterija splasnuo je nakon nalaza njihove relativno niske specifičnosti u odnosu prema izvornim kriterijima ACR-a (60,4 : 71,9%), što povećava vjerojatnost klasifikacije bolesnika koji zapravo nemaju SLE (18).

Unatoč klinički dvojbenoj relevantnosti ukupnog broja kriterija ACR-a kao pokazatelja težine bolesti u dosadašnjim je istraživanjima prepoznato da prisut-

nost nekih kriterija upućuje na težu bolest. Doria i suradnici u svojem su istraživanju utvrdili lošije preživljenje u bolesnika s kriterijima karakterističnima za tešku bolest (zahvaćanje središnjega živčanog sustava i bubrega, hemolitička anemija te značajke koje nisu uključene u kriterije: zahvaćanje parenhima pluća, srca i aplastična anemija) nasuprot kriterijima karakterističnima za blagu bolest (zahvaćanje kože, sluznica i zglobova) (19). Klasifikacijski kriteriji ACR-a također su poslužili za formiranje klastera bolesnika čije se preživljenje međusobno razlikuje (20).

Aktivnost bolesti

Aktivnost SLE-a pojam je koji označava intenzitet zahvaćanja različitih organa i organskih sustava upalom koja je karakteristična za osnovnu bolest i za koju nije vjerojatno da je posljedica nekoga drugog zbivanja (npr., infekcije). Zamijećeno je da aktivnost u tijeku bolesti pojedinog bolesnika može poprimiti tri karakteristična obrasca: relapsno-remitentni, trajno aktivni, ali i dugotrajnu remisiju (21).

Iako se u ranijim razdobljima aktivnost bolesti pokušavala opisati i pratiti temeljem kliničkih i pojedinih laboratorijskih nalaza, ubrzo je uočeno da pojedini samovoljno odabrani i izdvojeni parametri nisu dostatni za procjenu upalne aktivnosti u složenoj bolesti kao što je SLE. Zbog toga je unatrag nekoliko desetljeća razvijeno više različitih kompozitnih indeksa aktivnosti bolesti. Indeksi su uobičajeno podijeljeni na globalne i organ-specifične. Najčešće primjenjivani globalni indeksi jesu 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 (22, 23). U organ-specifične indekse ubrajaju se pojedine kategorije indeksa BILAG i indeks za procjenu aktivnosti kožnog lupusa CLASI (engl. *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*) (22).

Iako su se indeksi najprije rabili u istraživačke svrhe, unatrag nekoliko godina sve su izraženija nastojanja usmjerena na implementaciju indeksa aktivnosti u rutinsku kliničku procjenu bolesnika. U smjernicama EULAR-a iz 2010. preporučeno je da bi prilikom svakog posjeta reumatologu trebalo procijeniti aktivnost SLE-a nekim od validiranih indeksa (24). Unatoč takvom optimističnom stajalištu treba biti svjestan utroška vremena i resursa koji formalna procjena aktivnosti bolesti znači kada se rabi u rutinskome kliničkom radu. Ovisno o indeksu aktivnosti ispunjavanje formulara indeksa iziskuje do 20 dodatnih minuta po bolesniku, a administrativno provođenje pri-

kupljenih podataka može iziskivati i do 50 dodatnih minuta po bolesniku kada se rabe opsežniji indeksi poput BILAG-a (23).

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 (25, 26). Naime, 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 (27).

Aktivnost bolesti ima jasne prognostičke implikacije u bolesnika sa SLE-om jer je prepoznata kao nezavisni prediktor oštećenja i smrtnosti (28). U studiji rane smrtnosti provedenoj na 288 bolesnika uključenih u američku multietničku kohortu LUMINA tijekom petogodišnjeg praćenja utvrđena je smrt 34/288 bolesnika, a multivarijatnom analizom identificirana su tri rizična čimbenika za nastup smrti u promatranom razdoblju: siromaštvo, iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a i indeks aktivnosti SLAM (29). Slično tomu, 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 (28).

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. Ono je kao koncept definirano ireverzibilnim oštećenjem organa i organskih sustava, a izražava se i mjeri indeksom oštećenja SLICC/ACR-a (7) (tablica 3.). 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 sadržava 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 (27). Sastavnica ili podsastavnica indeksa smatra se prema definiciji ispunjenom ako je bolest/stanje koje ona označuje nastupilo nakon dijagnoze SLE-a i trajalo neprekidno barem šest mjeseci. Kriterij trajanja poremećaja ne treba biti zadovoljen u slučaju infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta, gubitka tkiva zbog periferne vaskularne insuficijencije i pojedinih podsastavnica gastrointestinalnog oštećenja za koje je samom njihovom pojavom nastupilo ireverzibilno

oštećenje (7). 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 jedanput utvrđenog oštećenja (30). Primjeri za to su djelomična regresija proteinurije i poboljšanje bubrežne funkcije nakon duljeg vremena, kao i ponovna pojava menstrualnog krvarenja nakon duljeg razdoblja amenoreje (30).

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, nebjelačka etnička pripadnost (pitanje socioekonomskih razlika), aktivnost bolesti, hipertenzija te primjena nekih lijekova – u prvom redu glukokortikoida, ciklofosfamida i azatioprina (14, 31). 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 njezina liječenja na razvoj oštećenja (engl. *confounding by indication*) (31, 32). Prema bimodalnom modelu razvoja oštećenja, rano je oštećenje pripisivo aktivnosti same bolesti, a kasno oštećenje imunosupresivnom liječenju, osobito prethodno spomenutim glukokortikoidima. Oni su i nekad i danas smatrani „cijenom koju je potrebno platiti“ da bi se kontrolirala aktivnost same bolesti (33, 34). Ipak, glukokortikoidima se pripisuje nastup oštećenja i u ranijem tijeku bolesti te progresija već postojećeg oštećenja (14), 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 (34, 35). U nedavnoj studiji španjolskih autora utvrđeno je da dnevne doze niže od 7,5 mg prednizona i pulsovi metilprednizolona u dozama do 500 mg nisu povezani s kumulacijom oštećenja tijekom petogodišnjeg razdoblja praćenja (36).

Posebno je važna činjenica da je postojeće oštećenje utvrđeno kao čimbenik rizika od nastanka nekoga budućeg, što upućuje na mogućnost progresije već postojećega unatoč dobroj kontroli aktivnosti bolesti (37). Oštećenje je identificirano kao nezavisni prediktor smrtnosti u bolesnika sa SLE-om (30, 38, 39). U nedavnoj metaanalizi opservacijskih studija provedenih od 1950-ih do 2000-tih godina neuropsihijatrijsko i bubrežno oštećenje identificirani su kao sastavnice oštećenja koje najviše pridonose smrtnosti (40). Taj je nalaz u skladu i s rezultatima istraživanja desetogodišnjega preživljenja u incepcijskoj kohorti 213 bolesnika našeg centra u kojem je utvrđeno niže preživljenje u bolesnika s neuropsihijatrijskim i bubrežnim poreme-

TABLICA 3. Indeks oštećenja prema kriterijima *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* / American College of Rheumatology (kr. SLICC/ACR-a) (prema referenciji br. 7)
 TABLE 3 *Systemic Lupus International Collaboration Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index* (according to reference No. 7)

Sastavnica SLICC/ACR-ova indeksa oštećenja	Skor*	Sastavnica SLICC/ACR-ova indeksa oštećenja	Skor*
Očna		Periferna vaskularna	
a) katarakta bilo kad	1	a) klaudikacija	1
b) promjena retine ili optička atrofija	1	b) manji gubitak tkiva (prostor pulpe)	1
Neuropsihijatrijska		c) znatan gubitak tkiva bilo kad (prst ili ud) (skor 2 ako > 1 mjesto)	1 (2)
a) kognitivni poremećaj (ili velika psihoza) <i>Systemic Lupus International Collaboration Clinics</i>	1	d) venska tromboza s oticanjem, ulceracijom ili venskom stazom	1
b) epileptički napadaji koji iziskuju terapiju tijekom 6 mjeseci	1	Gastrointestinalna	
c) cerebrovaskularni inzult bilo kad (skor 2 ako > 1)	1 (2)	a) infarkt ili resekcija crijeva ispod duodenuma, slezene, jetre, žučnog mjehura bilo kad (skor 2 ako > 1 mjesto)	1 (2)
d) kranijalna ili periferna neuropatija (osim optičke)	1	b) mezenterijska insuficijencija	1
e) transverzni mijelitis	1	c) kronični peritonitis	1
Bubrežna		d) striktura ili kirurgija gornjega gastrointestinalnog trakta bilo kad	1
a) glomerularna filtracija < 50%	1	Muskulo-skeletna	
b) proteinurija > 3,5 g/24 h ili:	1	a) mišićna atrofija ili slabost	1
c) terminalna faza bubrežne bolesti (nevezano uz dijalizu ili transplantaciju)	3	b) deformirajući ili erozivni artritis	1
Plućna		c) osteoporoza s frakturom ili kolapsom kralješka	1
a) plućna hipertenzija (prominentna desna klijetka ili glasni P2)	1	d) avaskularna nekroza (skor 2 ako > 1 mjesto)	1 (2)
b) plućna fibroza (fizikalno ili radiografski)	1	e) osteomijelitis	1
c) smanjenje pluća (radiografski)	1	Kožna	
d) pleuralna fibroza (radiografski)	1	a) kronična ožiljna alopecija	1
e) plućni infarkt (radiografski)	1	b) znatno stvaranje ožiljka ili panikuluma izvan vlasišta i prostora pulpe	1
Kardiovaskularna		c) ulceracija kože (izuzev trombozu)	1
a) angina ili koronarna premsnica	1	Prijevremeno zatajenje gonada	1
b) infarkt miokarda bilo kad (skor 2 ako > 1)	1 (2)	Šećerna bolest	1
c) kardiomiopatija (disfunkcija ventrikula)	1	Maligna bolest (osim displazije) (skor 2 ako > 1 mjesto)	1 (2)
d) bolest zalistka (dijastolički šum ili sistolički šum > 3/6)	1		
e) perikarditis ili perikardiektomija	1		

* Entitet treba biti prisutan 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. / An entity should be present for at least 6 months except when indicated otherwise. Repeated episodes should be at least 6 months apart to ascribe a score of 2 – the same lesion cannot be scored twice.

ćajem, ali kao klasifikacijskim kriterijima ACR-a, a ne kao sastavnicama indeksa oštećenja (41).

Indeks oštećenja SLICC/ACR-a uobičajeno se rabi u kliničkoj praksi te je u smjernicama EULAR-a za praćenje bolesnika sa SLE-om u rutinskom radu preporučeno određivanje indeksa oštećenja barem jedanput na godinu (24). Procjena oštećenja s pomoću indeksa SLICC/ACR-a može se provesti i retrospektivno, na temelju analize medicinske dokumentacije (42). Prednost indeksa oštećenja SLICC/ACR-a, za razliku od brojnih indeksa aktivnosti, jest da procjena kliničkih događaja ne ovisi o uskom razdoblju u kojem se medicinski podaci uzimaju u obzir, a koje je u slučaju indeksa aktivnosti do mjesec dana (27).

Zapreke u uspoređivanju rezultata različitih istraživanja i pokušaji njihova zaobilazanja

Primjena izjednačenih klasifikacijskih kriterija te mjera aktivnosti i oštećenja otvorila je vrata usporedivosti rezultata između istraživanja obilježja bolesnika sa SLE-om. Ipak, usporedba i dalje ostaje otežana zbog velikih metodoloških razlika (43, 44): studije se međusobno razlikuju po tome jesu li prospektivne ili retrospektivne, prema kalendarskom razdoblju provođenja, demografskim karakteristikama bolesnika, broju uključenih bolesnika, prema tomu jesu li uključeni bolesnici iz čitave populacije ili pak bolesnici tercijarnih

centara, izvorima podataka i opsegu prikupljenih podataka te prema tomu jesu li rezultati studije uspoređeni sa sličnim parametrima dobivenima analizom opće populacije (kao u slučaju određivanja standardiziranog omjera smrtnosti) (45). Razlikuju se također prema načinu definiranja početka bolesti – radi li se o prvome važnom simptomu, trenutku kliničke dijagnoze SLE-a ili, pak, trenutku ispunjavanja četiriju ili više klasifikacijskih kriterija ACR-a (43, 46, 47). Budući da za SLE još nisu definirani dijagnostički kriteriji, neizjednačenost 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 njezinu 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 (48).

Rezultati temeljeni na istraživanjima provedenima u samo jednom centru imaju ograničenu vrijednost s obzirom na ograničenu primjenjivost takvih istraživanja, ograničene resurse 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 prije u tekstu (npr., SLICC i LUMINA). Tomu su na tragu i planovi formiranja europskog registra bolesnika sa SLE-om.

Ipak, unatrag nekoliko godina postoji tendencija još većeg okrupnjavanja podataka u sklopu koncepta za koji se uobičajeno rabi engleski termin *big data* (što u slobodnom prijevodu znači „velika količina podataka“). U nedavnome su sustavnom pregledu osnovnih demografskih i geoepidemioloških obilježja sistemskih autoimunskih 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 (49). Iz analize su prethodno isključena istraživanja u kojima je sudjevalo manje od 1000 bolesnika, što upućuje na smjer razmišljanja autora prema kojem studije s malim brojem bolesnika ne pridonose „velikoj slici“ koja se pokušava dobiti okrupnjavanjem prikupljenih podataka.

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 primarno radi nadzora kvalitete skrbi za bolesnike s reumatskim bolestima, ali daje i platformu za istraživanja koja će *de facto* moći služiti kao registar svih reumatskih bolesti u SAD-u. Takav će pristup omogućiti istraživanja velikog broja bolesnika sa SLE-om u jed-

noj studiji uz izbjegavanje metodoloških neizjednačenosti (50). Ostaje, međutim, otvoreno pitanje koliko će već etablirane istraživačke grupe kao što su SLICC i LUMINA biti spremne podastrijeti svoje podatke tomu novoformiranomu nacionalnom registru.

U Hrvatskoj se dosadašnja saznanja o obilježjima bolesnika sa SLE-om temelje na podacima iz baza podataka triju sveučilišnih centara (Zagreb, Osijek, Rijeka) (10, 51 – 54). Kako bi se dosegao standard vođenja podataka razvijenih znanstvenih centara, nužno je najprije sjediniti podatke svih zainteresiranih domaćih centara te potom s takvim podacima ostvariti suradnju na međunarodnoj razini.

Zaključak

Izjednačen opis fenotipa bolesti preduvjet je za usporedbu rezultata istraživanja u bolesnika sa SLE-om. Klasifikacijski kriteriji temelj su opisa fenotipa SLE-a – garancija su da se zaista radi o bolesnicima s istom odnosno sličnom sistemskom autoimunom bolešću. Oni su zajednički nazivnik i uvjet za usporedbu svih drugih obilježja bolesti, među kojima se izdvajaju aktivnost i oštećenje. Aktivnost je reverzibilna mjera razmjera sistemske upale svojstvene osnovnoj bolesti u uskome vremenskom intervalu, dok je oštećenje ireverzibilni parametar koji sjedinjuje utjecaj sistemske autoimunosne bolesti, utjecaj liječenja, ali i svih komorbiditeta, od kojih su mnogi u bolesnika sa SLE-om prisutni češće nego u općoj populaciji. Pojmovi aktivnosti i oštećenja uklopljeni su i u koncept *treat to target*, koji se unatrag nekoliko godina nastoji implementirati i u bolesnika sa SLE-om (34, 35).

Unatoč jasno definiranim instrumentima za opis fenotipa SLE-a usporedba rezultata različitih istraživanja i dalje je otežana zbog razlika u kriterijima uključivanja bolesnika u istraživanja, kao i zbog drugih metodoloških neizjednačenosti.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384:1878–88.
2. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin I, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*. 1971;21:643–8.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271–7.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.

5. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677–86.
6. 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.
7. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. 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.
8. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, et al. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:687–94.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Ugarte-Gil ME, Alarcón GS. Incomplete systemic lupus erythematosus: Early diagnosis or over diagnosis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:285–7.
13. Ines L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:1180–5.
14. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, et al. SLE in three ethnic groups XIII. the “weighted” criteria as predictors of damage. *Lupus.* 2002;11:329–31.
18. 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.
19. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119:700–6.
20. 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.
21. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev.* 2015;14:601–8.
22. Thanou A, Merrill JT. Top 10 things to know about lupus activity measures. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:334.
23. 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.
24. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, et al. 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.
30. Dayal NA, Gordon C, Tucker L, Isenberg DA. The SLICC damage index: past, present and future. *Lupus.* 2002;11:261–5.
31. 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.
32. Eder L, Urowitz MB, Gladman DD. Damage in lupus patients—what have we learned so far? *Lupus.* 2013;22:1225–31.
33. Urowitz MB, Gladman DD. Late mortality in SLE - “the price we pay for control.” *J Rheumatol.* 1980;7:412–6.
34. Mosca M, Boumpas DT, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4 Suppl 73):S112–5.
35. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:958–67.
36. Ruiz-Arruzza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina J-A, Moran M-A, Ruiz-Iratorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1470–6.
37. Alarcón GS, Roseman JM, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:202–5.
38. 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.
39. 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.
 40. 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.
 41. Padjen I, Erceg M, Cerovec M, Mayer M, Stevanović R, Anić B. Ten-year survival and its predictors in a retrospective inception cohort of SLE patients from a Croatian tertiary center. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(Suppl 99):S–112.
 42. Thumboo J, Lee HY, Fong KY, et al. Accuracy of medical record scoring of the SLICC/ACR damage index for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:358–62.
 43. 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.
 44. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:345–51.
 45. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2550–7.
 46. Nossent J, Čikeš N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16:309–17.
 47. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus*. 2011;20:989–97.
 48. Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, et al. Correcting for Lead Time and Length Bias in Estimating the Effect of Screen Detection on Cancer Survival. *Am J Epidemiol*. 2008;168:98–104.
 49. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14:670–9.
 50. Yazdany Y. Quality of Care - Redesigning Your Practice to Improve Quality. 7th EULAR Scientifically Endorsed Course on Systemic Lupus Erythematosus. Pisa, Italija: EULAR; 2015.
 51. Cerovec M. Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
 52. Prus V. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj (disertacija). Osijek, Hrvatska: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet; 2011.
 53. Mayer M. Model praćenja sustavnog eritemskog lupusa analizom bolničkog morbiditeta te specifičnog mortaliteta mapiranjem (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
 54. 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.



www.reumatologija.org