

**SEMMELWEIS EGYETEM  
DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**3087.**

**KEDVES MELINDA**

**Humán molekuláris genetika és géndiagnosztika**

című program

Programvezető: Dr. Wiener Zoltán, egyetemi docens

Témavezető: Dr. Nagy György, egyetemi tanár

A szisztémás lupus erythematosus  
epidemiológiai tényezőinek vizsgálata Magyarországon

Doktori értekezés

**Dr. Kedves Melinda**

Semmelweis Egyetem  
Molekuláris orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy György, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Balog Attila, PhD, egyetemi tanár  
Dr. Minier Tünde, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Kalabay László, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Szamosi Szilvia Katalin, PhD, egyetemi docens  
Dr. Nagy Eszter, PhD, tudományos munkatárs

Budapest  
2024

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	2
1. Bevezetés .....	3
1.1. Az SLE incidenciája .....	5
1.2. Az SLE prevalenciája .....	5
1.3. A vizsgálatok során alkalmazott módszerek és adatforrások típusai .....	8
1.3.1. A különböző típusú adatforrások erősségei és limitációi.....	9
1.4. Az SLE mellett előforduló komorbiditások.....	10
1.5. Az SLE mortalitási adatai.....	12
2. Célkitűzések.....	17
3. Módszerek.....	18
3.1. Adatforrás .....	18
3.2. Beteg beválogatási szempontok.....	18
3.3. Vizsgált kimenetek .....	20
3.4. Statisztikai analízis .....	24
3.5. Az SLE komorbiditásának vizsgálata esetében alkalmazott módszertan.....	25
3.5.1. Vizsgálati populáció.....	25
4. Eredmények .....	30
4.1. Az SLE epidemiológiája Magyarországon.....	30
4.1.1. Az SLE prevalenciája Magyarországon.....	31
4.1.2. Az SLE incidenciája Magyarországon.....	33
4.2. Az SLE mortalitás adatai Magyarországon.....	37
4.2.1. Halálozás, standardizált mortalitási arány, SMR .....	37
4.2.2. Beteg túlélési adatok .....	44
4.3. SLE-s betegek halálloki analízise.....	45
4.4. Az SLE komorbiditási adatai Magyarországon.....	47
4.4.1. SLE-hez tartozó legfontosabb társbetegségek.....	47
4.4.2. Charlson-féle komorbiditási index (CCI).....	48
5. Megbeszélés.....	50
6. Következtetések .....	58
7. Összefoglalás .....	59
8. Summary .....	60
9. Irodalomjegyzék .....	61
10. Saját publikációk jegyzéke .....	75
10.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk .....	75
10.2. A disszertációtól független publikációk.....	75
11. Köszönetnyilvánítás.....	77

## Rövidítések jegyzéke

ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinukleáris antitest
APS	Antiphospholipid szindróma
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical, Anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. revíziója (angol nyelvterületen ICD-10)
CCI	Charlson Comorbiditási Index
CI	Confidence Interval, konfidencia intervallum
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, krónikus obstruktív tüdőbetegség
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
HR	Hazard Ratio, kockázati arány
HRQoL	Health Related Quality of Life, egészséggel kapcsolatos életminőség
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
OENO	Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása
OR	Odds Ratio, esélyhányados
OS	Overall Survival, beteg túlélés
SLE	Systemas lupus erythematodus
SMR	Standardized Mortality Ratio (standardizált mortalitási arány)
TAJ	Társadalombiztosítási Azonosító Jel
TUKEB	Tudományos és Kutatásetikai Bizottság

## 1. Bevezetés

Az SLE, vagyis a szisztémás lupus erythematosus, egy krónikus, autoimmun betegség, mely sokféle klinikai megjelenési formával bír. A betegség tüneteit tekintve leggyakoribb és legkorábbi tünetek közé tartozhat a bőr és nyálkahártya, valamint a mozgásszervi eredetű érintettség. A szisztémás jellegét a különböző belsőszervi manifesztáció jelenti, érintve a vesét, szív-érrendszert, vérképzőszervet, légzőszervet, valamint a központi idegrendszer érintettségével neuropszichiátriai megjelenési forma is előfordulhat. A betegség tünetei, a szervrendszerek érintettsége időben eltolódhat, ami a kórkép színességét és kezelésének nehezítettségét is jelenti.

A súlyossága széles skálán mozog, és különböző komorbiditások is társulhatnak hozzá, ami befolyásolja a betegség lefolyását és akár korai halált is okozhat. Ez komoly kihívást jelent mind a betegek, hozzátartozóik, a társadalom, mind pedig az egészségügyi szakemberek számára (1-3).

Az SLE epidemiológiáját, klinikai lefolyását és a betegség kimenetelét tekintve egyértelmű összefüggést figyeltek meg a korról, nemmel, etnikai hovatartozással és a lakhellyel kapcsolatban.

Az etiopatogenezis szempontjából számos tényező játszik szerepet ebben a komplex betegségben. Genetikai, epigenetikai és környezeti faktorok egyaránt befolyásolják kialakulását. A betegség fő vonása a veleszületett és adaptív immunrendszer aktiválódása, ami autoreaktív B- és T-sejtek aktiválódásához, autoantitestek képződéséhez és immunkomplexek szövetekbe való lerakódásához vezet. Ez pedig szövetkárosodást eredményezhet (4).

A legújabb SLE klasszifikációs kritériumokat az EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) és ACR (American College of Rheumatology) közösen dolgozta ki 2019-ben, amelyben szigorú módszertan mellett, multidiszciplináris megközelítést alkalmaztak, és az antinukleáris antitest (ANA) szerepel belépési feltételként a hierarchikusan csoportosított és súlyozott tünetek mellett (5).

Az elmúlt 20-25 évben az SLE-s betegek terápiás célkitűzései jelentősen megváltoztak. Az első évtizedekben a betegek túlélésén volt a hangsúly, az utóbbi években előtérbe került a gyógyszer toxicitás kivédése, a szervkárosodások mértékének csökkentése, illetve megelőzése, valamint a betegek életminőségének javítása (6).

A SLE terápiás menedzsmentjével foglalkozó, 2023-ban frissített EULAR ajánlás, részletesen kitér a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési lehetőségekre. Az antimaláriás készítmény

(hydroxychloroquine), glükokortikoidok, immunszuppresszív gyógyszerek (beleértve a methotrexatot, mycophenolate mofetilt, azathioprint, cyclophosphamidot), a kalcineurin-inhibitorok (cyclosporine, tacrolimus, voclosporin) mellett a biológiai készítmények (belimumab, anifrolumab, rituximab) is markáns szerepet töltenek be a terápiás rezsimben. Az ajánlás kitér különböző szervérintettségekre, szövődmények megelőzésére, figyelembe véve az alapbetegség súlyosságát (7).

A jelen értekezésben taglalt vizsgálat jellegét tekintve epidemiológiai vizsgálat. A szisztémás lupus erythematosus epidemiológiai tényezőit vizsgáltuk Magyarországon.

Az epidemiológia tudománya azt vizsgálja, hogy bizonyos egészségügyi állapotok és események hogyan változnak térben és időben egy meghatározott populációban. Az epidemiológiai kutatások főleg populációk megfigyelésén alapulnak. Míg régen az epidemiológia csak járványokkal foglalkozott, napjainkban már jóval szélesebb körű területeket ölel fel. Az SLE epidemiológiai adatainak vizsgálata segíti a magyar SLE betegpopuláció jellegzetességeinek megismerését, a halálozási adatok és halálokok ismerete segíti a prioritások meghatározását. Meggyőződésünk, hogy az epidemiológiai adatok alapos ismerete növelheti az SLE betegek gyógyításának hatékonyságát, valamint más országokból származó kutatások adataival összevetve, alkalmas lehet a nagyobb földrajzi egységekben a betegség variabilitásának vizsgálatára.

## **1.1. Az SLE incidenciája**

Az incidencia fogalmát tekintve, incidenciának nevezzük egy adott populációban adott időtartam alatt előforduló új esetek (jelen esetben az SLE) gyakoriságának mérőszámát. Világviszonylatban jelentős eltérések tapasztalhatóak az incidencia vonátkozásában. A legmagasabb incidencia értékeket Észak-Amerikában jegyezték 49 beteg/100 ezer lakos évente, a legalacsonyabb értékek Afrikában és Ukrajnában mutatkoztak: évente 0,3 új beteg 100 ezer lakosra vetítve (95% CI: 0.0, 1.5) (8-11).

Az amerikai spanyol ajkú, az afroamerikai és afro-karibi népességben az SLE incidenciája háromszor nagyobb, mint a kaukázusi népcsoportban (12-18). Általánosságban az a megfigyelés, hogy Európa lakosainak körében az SLE éves incidenciája alacsonyabb értéket mutat, 1,5 és 7,4 beteg/100 ezer lakos között mozog. Egy Nagy-Britanniában készült vizsgálatban 4,9 beteg/100 ezer fő éves incidencia értéket ismertettek (19). Ausztráliából 1986 és 1990 között publikáltak eredményeket, amely vizsgálatok az ausztráliai és új-zélandi őslakosok körében zajlottak. Az akkori SLE incidencia értéke évente 11 beteg/100 ezer fő volt (20).

Rees nevéhez fűződő publikációban, amit egy szisztematikus irodalomkutatás előzött meg, azt találták, hogy az SLE nemi eloszlását tekintve az arányok 2:1 és 15:1 között is mozoghatnak a nők javára (12). Például az Egyesült Királyságban végzett Somers nevéhez fűződő vizsgálat azt igazolta, hogy az SLE incidenciája a nők esetében 7,8 beteg/100 ezer lakos évente, míg a férfiak esetében csupán 1,53 beteg volt évente 100 ezer lakosra vetítve (21). A nők esetében a magasabb incidencia érték az összes korosztályban megfigyelhető. Valamint az adatok azt igazolják, hogy a betegség a fogamzóképes korú nők között a leggyakoribb (22). A csúcscidencia nőknél a harmincas és hetvenes évek között mozog, míg férfiak esetében ez az ötven és a hetvenes évek közé tehető. A különböző országok incidencia görbáját az 1. ábra szemlélteti (12).

## **1.2. Az SLE prevalenciája**

Prevalenciának nevezzük egy adott betegség (jelen esetben az SLE) előfordulási gyakoriságát egy adott időpontban. A prevalencia hányados nem tartalmaz információt sem az elhalálozottakról, sem a gyógyultakról, sem a betegség fennállásának idejéről.

Világviszonylatban az SLE prevalencia értéke 70 és 366,6 beteg között mozog 100 ezer lakosra vetítve (2, 8, 9, 12, 22-27).

Incidencia és prevalencia tekintetében az igazolódott, hogy az SLE előfordulása a fekete nők körében több mint kétszeres a fehér bőrű nőkhöz képest. Ugyanennél az etnikumnál a diagnózis felállítása is fiatalabb korban történik, és a veseérintettség a betegek többségében általában súlyosabb. Ferucci nevéhez kötődő, az amerikai indiánok és az alaszakai bennszülött lakosság körében végzett vizsgálat azt igazolta, hogy a becsült SLE prevalencia és előfordulási gyakoriság megegyezik, vagy meghaladta a fekete populációét (14).

Két nagy észak-amerikai tanulmány, a Kaliforniai Lupus Surveillance Projekt adatait feldolgozva, a korra standardizált adatok esetében is azt találták, hogy az SLE prevalencia értéke a fekete bőrű nőknél a legmagasabb, 458,1 beteg/100 ezer lakos, a többi etnikumhoz képest (2).

A Manhattani Lupus Surveillance Projekt adatok is hasonlóan magas prevalencia értékeket igazoltak a fekete nők körében 221,4 beteg/100 ezer lakos, amit az amerikai spanyol ajkú nők adatai után 142,7 beteg/100 ezer lakos, valamint ázsiai nők 118,5 beteg /100 ezer lakos prevalencia adatai követtek. A legalacsonyabb értékeket a fehér férfiak esetében találták 6,3 beteg/100 ezer lakos (3).

Európában az SLE prevalenciájának becsült értéke 25 és 91 beteg/100 ezer lakos közé tehető (22). A legtöbb vizsgálat, amely európai regiszter adatokat dolgozott fel, azt mutatta, hogy az SLE prevalencia értéke 30 és 70 beteg között mozog 100 ezer lakosra nézve (28-31). Az Egyesült Királyságban publikált prevalencia érték lényegesen magasabb 97 beteg/100 ezer fő (1. ábra). Kréta adatai további prevalencia érték emelkedést mutattak 123 fő 100 ezer lakosra (32).

Az SLE prevalencia értéke kilencszer magasabb a nők körében, összehasonlítva a férfiakkal, százalékos értékben az SLE-s betegek 85-93% nő.

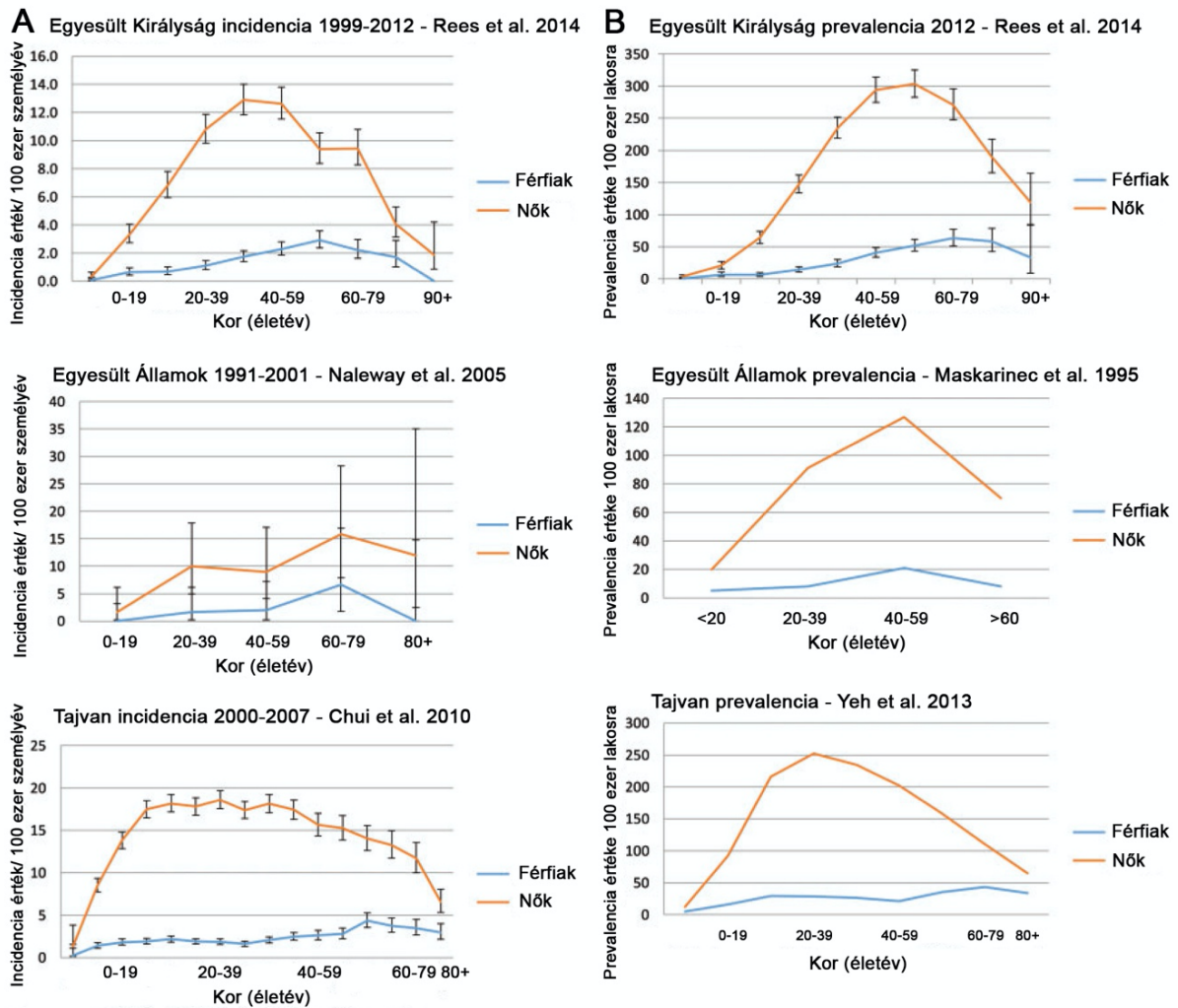
Dél-Amerikában Kolumbiában történt egy populáció szintű vizsgálat, amely egy nemzeti egészségügyi adatbázis adatait használta (Integrated Social Protection Information System), azt találták, hogy az SLE prevalencia értéke nők körében 204,3, míg férfiaknál ugyanez az érték 20,2 beteg volt 100 ezer lakosra nézve (33).

A legtöbb európai vizsgálat nem elemzi a népesség etnikai összetétele szerint az adatokat, ez alól az Egyesült Királyságban zajlott vizsgálat kivételt képez. A kutatásban egyértelműen igazolódott, hogy a fekete lakosság körében, valamint a karibi leszármazottaknál, az SLE incidencia és prevalencia értéke magasabb a fehér bőrű népességhez képest (19).



Az ázsiai prevalencia értékek 26,5 és 103 beteg/100 ezer lakos között változnak (34-38) (1. ábra). Ausztráliában és Új-Zélandon az SLE prevalencia értékeit 13 és 89 beteg/100 ezer lakos között találták (20, 39-42). Két vizsgálat is igazolta, hogy az ausztráliai és új-zélandi bennszülöttek között az SLE prevalenciája lényegesen magasabb, mint a fehér bőrű egyének esetében: 51-73 viszonyítva a 15-19 beteg/100 ezer lakoshoz (39, 42).

Az afrikai kontinenst tekintve csak becsült adatok érhetőek el az SLE epidemiológiai adataival kapcsolatosan, amely értékei érdemben nem összeegyeztethetők más vizsgálatok eredményeivel. Kor és nem tekintetében az SLE Afrikában is a fiatal, fekete bőrű nők megbetegedése (43).



**1. ábra. Az SLE incidencia (A) és prevalencia (B) értékei kor és nem bontásban az Egyesült Királyságban, az Amerikai Egyesült Államokban és Tajvanon (12)**

### 1.3. A vizsgálatok során alkalmazott módszerek és adatforrások típusai

A kontinensek különböző országaiban jelentős eltérések tapasztalhatók az SLE incidencia és prevalencia adataiban. Ennek oka lehet a vizsgált népesség genetikai változatossága, valamint az adott ország gazdasági és társadalmi jellemzői, amelyek befolyásolják az SLE korai felismerését. Ugyanakkor a kutatási eredményeket befolyásolhatják a használt vizsgálati módszerek, felhasznált regiszterek, valamint a finanszírozási adatbázisok is (12, 33).

Az Egyesült Államokban az elmúlt évtizedek alatt az SLE-s betegek adatainak feltérképezése céljából különböző halálozási nyilvántartásokat, kórházi és klinikai adatbázisokat, valamint BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozására szolgáló kódrendszer, BNO) alapú finanszírozási adatbázisokat használtak. Emellett öt regionális lupus megfigyelési projekt indult

az SLE hatékonyabb megismerése céljából, különös tekintettel a kisebbségi etnikumokra (14, 26, 44).

Az európai országokban általánosan elterjedtek a nemzeti, átfogó regiszterek és egészségügyi biztosítási adatbázisok. Több országban a vizsgálatokban kontrollcsoportokat is alkalmaztak (45). A finanszírozási adatbázisok esetén az SLE-s betegeket BNO kódok alapján azonosítják, míg a regiszterekbe a betegek specifikus kritériumok alapján kerülnek be. Mindkét módszernek vannak torzításai.

Afrikában általában nem állnak rendelkezésre regiszterek vagy longitudinális vizsgálatok az SLE-s betegekről. Az adatok nagy része becsült érték, és bizonyos szakterületek szakembereitől származnak, ami befolyásolhatja a diagnózis pontosságát és a nem diagnosztizált eseteket.

### **1.3.1. A különböző típusú adatforrások erősségei és limitációi**

A nemzeti átfogó regiszterek, finanszírozási adatbázisok előnye, hogy a vizsgált országban, illetve egy adott régió szintjén a teljes populációt lefedik. Előnye, hogy nincs torzítás a beteg beválogatásban, mivel mindenki szerepel az adatbázisban. Hátránya, hogy a diagnózis jóval kevésbé megerősített. A betegek beválogatása a kutatók által meghatározott algoritmus alapján, a diagnózishoz tartozó BNO kód használatával történik. A kódolási gyakorlat meghatározza a BNO kódok szereplését az adatbázisban. Ezen adatbázisoknak elsődleges célja a finanszírozás és nem a betegek utánkövetése, vagy a tudományos vizsgálatok végzése. A fenti sajátosságokat figyelembe véve a kutatók algoritmus helyessége határozza meg a nyert adatokat. Itt a fals pozitív betegek nagyobb százalékban képviselik magukat.

A regiszterek adatai kiemelt centrumokra, kórházakra, konkrét ellátó helyekre alapszik, csak ezen egészségügyi ellátó rendszerekben kezelt betegek kerülnek be az adatbázisba. Előnye, hogy a regiszterekben szereplő betegek diagnózisának valószínűsége nagyon magas, részletes betegség-specifikus adatokat tartalmaz, hátránya viszont az, hogy az adatbázis nem tartalmaz minden SLE-s beteget. Epidemiológiai adatok nyeréséhez ezen regiszterek nem a legmegfelelőbbek.

A vizsgálatokban alkalmazott módszertanoknak igazodniuk célszerű ahhoz, hogy az adott országban milyen a beteg utánkövetési, valamint a gyógyszerfelírási rendszer sajátossága.

#### 1.4. Az SLE mellett előforduló komorbiditások

A többszörös szervérintettség, valamint az SLE kezelése a komorbiditások előfordulását eredményezheti (46). A megfigyelések alapján az SLE leggyakoribb társbetegségei közé tartoznak a szív- és érrendszeri betegségek, fertőzések, depresszió, tüdő- és vesebetegségek, tumorok és a vázrendszer érintettsége. Két tanulmány igazolta, hogy a társbetegségeknek az incidens kockázata nagyobb az SLE-ben szenvedő betegeknél, mint az általános populációban (47, 48).

Az Egyesült Királyságban egy 7732 SLE-betegből álló, valamint korban és nemben illesztett 28079 fős kontroll csoport bevonásával végzett nagy populáció-alapú vizsgálat kimutatta, hogy a szív- és érrendszeri betegségek, a stroke, a tumorok, a végstádiumú vesebetegség, az osteoporosis, valamint az infekciók előfordulása 1,28-7,81-szer magasabb az SLE-s betegeknél a kontrollokhoz viszonyítva (46). Bengtsson nevéhez fűződő észak-svédországi vizsgálat a myocardialis infarctus incidenciáját 2,31-szer magasabbra becsülte a kontrollokhoz képest (49). Egy amerikai, átlagosan 52 éves SLE kohorszban a cardiovascularis betegségek incidenciája közel kétszerese volt HR 1,8,  $p=0,006$  (Hazard Ratio, HR, kockázati arány), összehasonlítva az életkorban és nemben illesztett kontrollcsoporttal, már két évvel az SLE diagnózis felállítása előtt, ami vagy késleltetett diagnózisra, vagy az SLE előtti felgyorsult atherosclerosis előfordulására utal (50).

A 2021-ben megjelent németországi vizsgálat, amelyben az egyik német állami egészségügyi biztosító adatait dolgozták fel, részletes képet mutat az SLE betegeknél előforduló társbetegségekről. A kapott adatokat SLE-ben nem szenvedő, nemben és korban illesztett kontroll csoport adataival hasonlították össze. A vizsgálatban fókuszba helyezték az Elixhauser Comorbidity Indexet, amely megmutatja a társbetegségek súlyosságának mértékét, előre jelzi a kórházi tartózkodás hosszát, a kórházi költségeket és a kórházi halálozást. Minél magasabb az érték, annál magasabb a kórházi erőforrás-felhasználás és halálozási arány (51). (1. táblázat)

**1. Táblázat. Társbetegségek előfordulása SLE betegekben, összehasonlítva a nemben és korban illesztett kontrollcsoporttal (51)**

<b>Komorbiditások</b>	<b>Incidens SLE beteg 2016-ban, n (%) N=571</b>	<b>Kontroll, n (%) N=5,710</b>	<b>p érték (SLE vs kontroll)</b>
Elixhauser Comorbidity Index	4,2	1,9	<0,001
Magasvérnyomás	47,6	34,9	<0,001
Hyperlipidaemia	25	21	0,03
Cerebrovasculáris betegségek	9,6	4,4	<0,001
Trombózis	4	1	<0,001
Vesebetegség	15,2	3,3	<0,001
COPD	24,2	11,1	<0,001
Pajzsmirigy alulműködés	18,9	11,2	<0,001
Arthrosis	25,4	12,9	<0,001
Csontritkulás (összes)	20,3	6,4	<0,001
Csontritkulás patológiás töréssel	4,7	1	<0,001
Csontritkulás patológiás törés nélkül	19,8	4,9	<0,001
Fibromyalgia	6	0,8	<0,001
Depresszió	29,9	17,8	<0,001
Polyneuropathia	7,4	3,4	<0,001
Solid tumor	7,2	5,1	0,01
Metasztatikus tumor	0,5	0,5	0,91

COPD – krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease)

Ami az antiphospholipid szindróma (APS) előfordulását jelenti, az SLE-ben szenvedő betegek kb. 20-30%-a rendelkezik perzisztens antiphospholipid antitestekkel, és ezen csoporton belül 70%-uk felel meg az APS diagnosztikai kritériumainak (52). A nemzetközi SLE komorbiditást vizsgáló kutatásokban nincsenek érdemi adatok az antiphospholipid szindróma jelenlétéről. Az irodalom önálló betegségként, vagy overlap szindrómaként vizsgálja az APS-t.

SLE-ben szenvedő betegeknél társbetegség gyanúja esetén azonnali kivizsgálást javasol az EULAR (53).

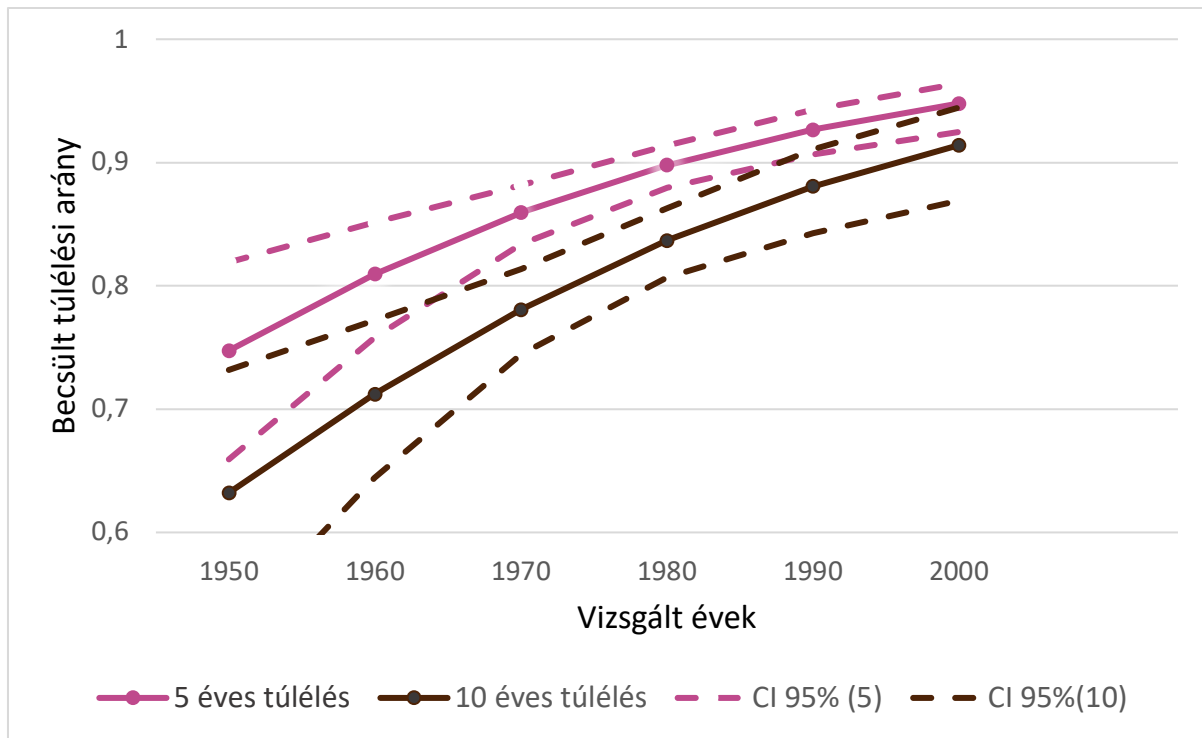
Az SLE és az esetleges társbetegségek a beteg számára életminőség csökkenést, fájdalmat, fokozott munkaképesség-csökkenést, valamint megnövekedett pénzügyi nehézséget eredményezhetnek, ami alacsonyabb szocio-ökonómiai státuszhoz vezethet (54-56). Az

alacsonyabb szocio-ökonómiai státuszt az SLE fokozott súlyosságával és rossz kimenetelével is összefüggésbe hozták (57, 58). Ezen tényezők gyakran összefüggésben állnak a szorongással és a depresszióval, ugyanakkor a szorongás és a depresszió maga is az SLE neuropszichiátriai megnyilvánulása lehet (54, 59). Egy közelmúltban készült metaanalízis szerint a depresszió és a szorongás prevalenciája SLE-ben szenvedő betegeknél 35,0% (95%-os CI 29,9–40,3%) és 25,8% (95% CI 19,2–32,9%) (Confidence Interval, CI, konfidencia intervallum) (60). Valamint irodalmi adatok alapján igazoltnak tűnik, hogy a depresszió és a szorongás gyakrabban fordul elő SLE-s betegekben, mint az általános populációban, ezt igazolja Bachen nevéhez fűződő az Egyesült Államokban készült vizsgálat (61). A komorbid depresszió és szorongás az SLE-s betegekben az alacsony életminőség (Health Related Quality of Life, HRQoL, egészséggel kapcsolatos életminőség) mellett nagyobb egészségügyi és gazdasági terhet ró a betegekre (62-64). A fentiek ismeretében a társbetegségek felismerése és kezelése befolyással bír az SLE betegség optimális kezelésére.

SLE-ben a társbetegségek feltérképezésére és értékelésére több különböző eszközrendszer áll a rendelkezésre, mint a Charlson Comorbidity Index (CCI), a Betegségek Nemzetközi Osztályozása során alkalmazott kódok (BNO), valamint regiszterekből és kohorszokból származó adatok.

## **1.5. Az SLE mortalitási adatai**

Az SLE-ben a túlélés jelentősen javult az elmúlt 50 évben. 1955-ben az ötéves túlélést 50%-ra becsülték, ami az 1980-as évekre elérte 64-87%-ot, a korai 2000-es évekre pedig meghaladta a 95%-t (65-69). 2017-ben Tektonidou nevéhez fűződő metaanalízis, amely 125 lupusos felnőtt beteggel foglalkozó kutatás eredményét tekintette át, megerősítette az előbbi megállapításokat a fejlett országokban. 2008 és 2016 között 95%-os összesített 5 éves túlélési arányt írtak le. Ugyanebben az időszakban a 10 éves túlélés 89%-ot ért el. A szerzők arról is beszámoltak, hogy a 15 éves túlélés már csak 82% volt (70). Az 1950 és 2000-es évek közötti 5 és 10 éves túlélési adatok időbeli változását a Mak és munkatársai 2012-ből származó publikációja alapján a 2. ábra szemlélteti (71).

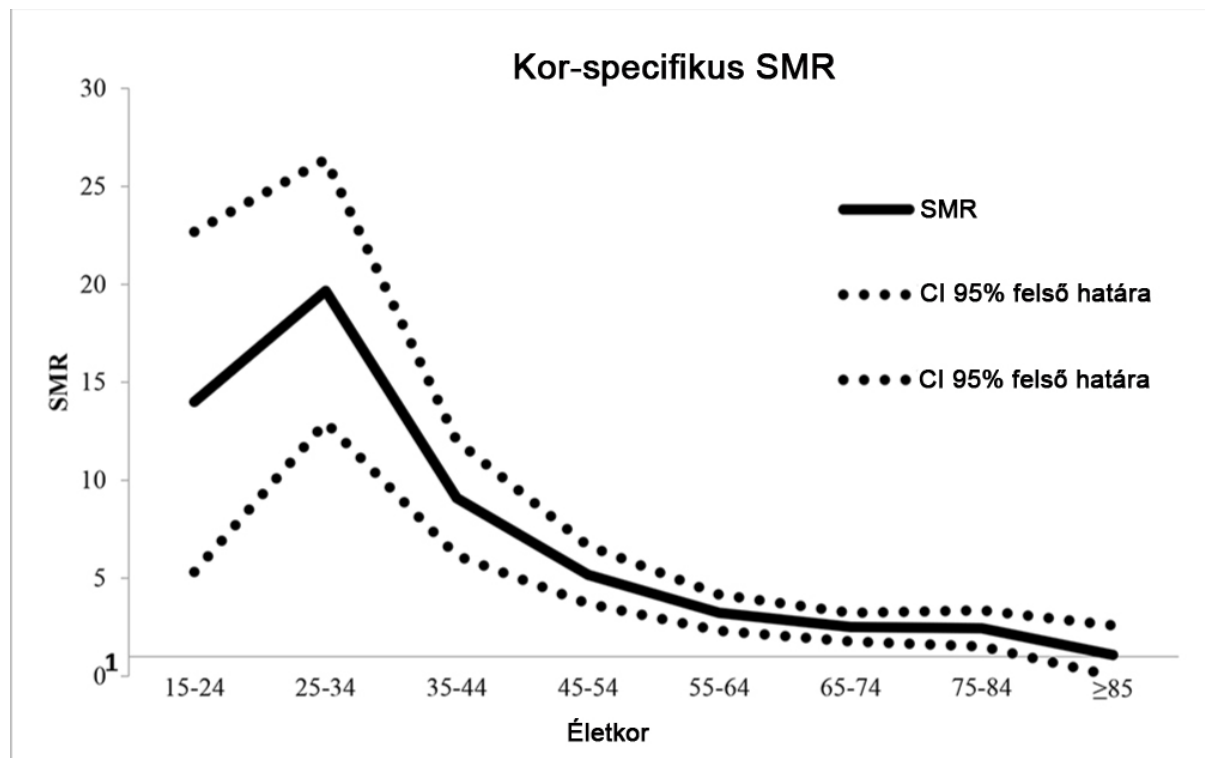


**2. ábra. Az SLE betegek túlélési esélyének változása 1950 és 2000-es évek között (71)**

A standardizált halálozási arány (standardized mortality ratio- SMR) Svédországban az összhálózási okra vonatkoztatva 3,63 volt (72). Ezt követően két szisztematikus irodalom áttekintés és metaanalízis született, amelyet egymástól függetlenül Yurkovich M és Lee YH publikált, vizsgálva az SLE összhálózási és ok-specifikus halálozás adatait (73, 74). Az általuk publikált SMR érték 2,98 és 2,66 volt. A két vizsgálat az összhálózás mellett az SLE ok-specifikus halálozását is vizsgálta, figyelembe véve a nemet, tumorokat, szív-érrendszeri betegségeket, infekciót és veseérintettséget.

Az elhalálozás kockázata SLE-s betegekben 3-5-ször magasabb a normál populációhoz képest (73, 74). A magasabb mortalitási ráta összefüggést mutat a férfinemmel, fekete rasszal, valamint a veseérintettséggel. A vezető halálokok a szív- és érrendszeri betegségek, infekció, tumor és az aktív SLE. Tselios és munkatársai által megtervezett kanadai vizsgálat, amely az SLE betegek esetében az elhalálozás elsődleges okait vizsgálta, boncolási jegyzőkönyveket, kórházi zárójelentéseket, házi orvosok nyilvántartásait, valamint halotti anyakönyvi kivonatokat összesített (75). A betegeket tíz éves korcsoportokba sorolták (15-24, 25-34 stb). A vizsgálatban a leggyakoribb halálokként a fertőzések (24,5%), az érelmeszesedés (15,7%), az aktív lupus (13,3%) és a rosszindulatú daganatok (9,6%) kerültek leírásra. Az összhálózás SMR időbeni

átlagértéke 1971 és 2013 között 4,1 volt. Az ok-specifikus SMR adatokat is közzé tették, az atherosclerosis SMR értéke 4,7, infekció esetében 4,4 és a tumorok esetében 3,4 volt. A vizsgált időintervallumban mind az összhalálzási, mind az ok-specifikus SMR értékek csökkenő tendenciát mutattak. A legmagasabb összhalálzási okra vonatkozó SMR értéket a 25-34 éves korcsoportban találtak (19,7), ami fokozatosan csökkent az idősebb korcsoportokban (75) (3. ábra).



**3. ábra: Kor-specifikus SMR összhalálzás életkor szerint felosztva. Az SMR különösen magas a fiatal korosztályban (19–44 év), még a 75 és 84 év között elhunyt betegek esetében is szignifikánsan magasabb maradt. A 85 évnél idősebb betegek halálzási aránya nem különbözött a kanadai Ontario lakosságának átlagától (75)**

Az Észak-Amerikában végzett SLE vizsgálatok jelentős figyelmet fordítottak a különböző etnikai csoportok érintettségére. A korábbi kutatások arra utalnak, hogy az SLE által okozott halálzás nem egyenletesen oszlik meg a különböző etnikai csoportok között. A Georgia Lupus Regiszter 2002-2004-es adatait összevetették a Nemzeti Halálzási Index (National Death Index) 2002-2016-os adataival, kor, nem és rassz szerinti korrekcióval. Ezen elemzések alapján megállapították, hogy az SLE-ben szenvedők standardizált halálzási aránya (SMR) 3 volt az átlagos populációhoz képest. Továbbá, a fekete SLE-s betegek átlagosan 13 évvel fiatalabban



haltak meg, mint fehér társaik (76). Az SLE-ben szenvedő betegek körében, akik részt vettek az Amerikai Kormány Medicaid programjában, amely az egészségügyi ellátást nyújtja a veszélyeztetett populációnak, a legmagasabb halálozási arányt az amerikai indián betegeknél regisztrálták, ezt követték a fekete, majd a fehér betegek (15). A kórházi SLE-s betegek adatait is elemezték a Nemzeti Kórházi Mintában (National Inpatient Sample) 2006 és 2016 között. Az eredmények szerint összességében csökkent a halálozási arány, ugyanakkor a fekete, spanyol ajkú, ázsiai és a csendes-óceáni szigetektől származó betegeknél magasabb volt a kórházi halálozás aránya, mint a fehér betegeknél (77).

Dél-Amerikában Argentínából és Braziliából közöltek SLE mortalitási adatokat. A publikált adatok fiatal életkorban kezdődő SLE megbetegedésről, női nem érintettségéről, és korai halálról számolnak be. Leggyakoribb halálként a légzőszervi, szív- és érrendszeri, fertőzés és parazita okozta megbetegedéseket találták. Egy 1985 és 2004 között végzett vizsgálatban, Brazília déli régiójában a halál bekövetkeztekor az átlag életkor 35,1 év volt, ami mögött a szerzők szocio-gazdasági, oktatási okokat, késői diagnózist, az egészségügyi ellátó rendszerhez való hozzáférési nehézséget, valamint gyakori fertőzéseket jelöltek meg (78, 79).

Az európai országokból közölt SLE mortalitási adatai homogénebbek az észak-amerikai adatokhoz viszonyítva. A halálozás SLE-ben kétszeres a nem SLE-s betegekhez képest (45). Barber nevéhez fűződő vizsgálat, amely a szakirodalom elmúlt öt évét dolgozta fel az SLE incidenciáról, prevalenciáról és halálozási adatokról tekintetében, Európa országaiban az SMR értékét 1,6 és 3,1 között találta. A halálozáshoz vezető leggyakoribb ok a szív- és érrendszeri betegségek, valamint a fertőzések voltak. Egyértelműnek tűnik, hogy az SMR érték magasabb azon SLE-s betegek esetében, akiknél fiatalabb korban kezdődött a betegség, vese érintettség van jelen, illetve magasabb dózisú kortikoszteroid kezelést kaptak (45).

Az ázsiai publikációk különböző országok SLE regiszterek adatait közölték. Tajvan, Dél-Korea, és más ázsiai SLE centrumok szolgáltatnak túléléssel és halálalossággal kapcsolatos adatokat. SMR értékei 2,1 és 11,1 között mozogtak, míg az egy, öt, tíz és 15 éves túlélési arányok 93,7-98,4%, 80,4-98,6%, 56,5-98,2% és 31,7-88,8% között változtak (80-91). Más kontinensek vizsgálataihoz hasonlóan a leggyakoribb halálozási okok a veseérintettség, a szepszis, a szív-, és agyérrendszeri betegségek voltak (92).

Az SLE-vel kapcsolatos mortalitási adatok Ausztráliában korlátozottak, és többnyire az őslakosokat az ausztrál lakossággal hasonlítják össze. Az SLE-beteg őslakosok esetében az 5

éves túlélés 60% volt, alacsonyabb, mint a kontroll populációban. A halálhoz vezető okok hasonlóak más kontinenseken történt vizsgálatok eredményeihez, a fertőzés és a cardiovascularis okok voltak (20).

Az afrikai országok esetében a betegség diagnózisa, a kivizsgálás, az SLE kezelése, és a betegség kimenetelének pontos értékelése kihívásokkal terhelt. Az alacsony jövedelem és az egészségügyi ellátásra fordított finanszírozás alacsony volta miatt sok esetben a kórházakban nem tudnak vesebiopsziát végezni. A Nemzetközi Nefrológiai Társaság segítségével egyre növekszik a vese irányú kivizsgálások lehetősége, így egyre több lupus nephritissel kapcsolatos adat áll rendelkezésre. A publikált kórházi halálozási adatok 0 és 44% között mozognak. Leggyakoribb okként a veseérintettség és a fertőzések állnak (93).

## 2. Célkitűzések

A célkitűzéseink a következők voltak:

1. Meghatározni az SLE incidencia és prevalencia értékeit Magyarországon
2. Összevetni az SLE betegek elhalálozási számait az ország teljes lakosságára vonatkozó elhalálozási statisztikájával a kor és nem hatását az SMR mutató alkalmazásával kiküszöbölve
3. Meghatározni az SLE-ben várható túlélést, összevetve a korban és nemben illesztett kontroll csoport értékeivel
4. Feltérképezni a társbetegségek jelenlétét SLE-s betegekben, amelyek közvetlenül a halálához vezethettek
5. Megvizsgálni az SLE-hez tartozó legfontosabb társbetegségeket az SLE diagnózist követően és két évvel az SLE diagnózis felállítása előtt, összevetve a kontroll csoport értékeivel

### **3. Módszerek**

#### **3.1. Adatforrás**

Az elemzés egy olyan tanulmány, amely a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) finanszírozói adatbázisában található valósé debatesi adatok retrospektív vizsgálatát jelenti, ami a betegekre nézve közvetlen beavatkozással nem jár. A NEAK országos adatbázisa részletes egészségügyi finanszírozási információkat tartalmaz Magyarország teljes, közel 10 milliós lakosságáról. Az egyedi azonosítás a betegek TAJ (Társadalombiztosítási Azonosító Jel, TAJ) számához kapcsolódik, és az ezzel kapcsolatos egészségügyi események rögzítése a NEAK adatbázisában történik. Az adatbázis magában foglalja minden lakos demográfiai adatait (születési idő, nem, földrajzi régió, elhalálozás dátuma), valamint a járó- és fekvőbeteg-ellátásokat és a gyógyszerkiváltások adatait. Különlegessége, hogy a gyógyszeres vényeken diagnózisokat is feltüntetnek. A NEAK-nak törvényes jogosultsága van (80/1997. évi LXXXIII. törvény a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól) a betegek adatainak kezelésére és tudományos célokra történő felhasználására. A vizsgálat során csak a NEAK-nak volt közvetlen hozzáférése az adatokhoz, a kutatócsoportunk pedig az adatvédelmi szabályzat és az (EU) 2016/679 Általános Adatvédelmi Rendelet alapján közvetett hozzáférést kapott. Ezért, valamint a tanulmány retrospektív jellegéből adódóan nem volt szükség a betegsintű beleegyezésre az elemzéshez.

#### **3.2. Beteg beválogatási szempontok**

A NEAK az összes felnőtt, 18 életévet betöltött, SLE-vel diagnosztizált, a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. revíziója (BNO, angol nyelvterületen ICD-10), M32\* kódja alapján diagnosztizált teljes magyarországi betegpopuláció járó-, fekvőbeteg-szakellátásának, illetve a vény kiváltásokhoz kapcsolódó, valamint speciális finanszírozású gyógyszerforgalmi adatait bocsátotta rendelkezésre a 2006. január 1. és 2017. július 30. közötti időszakból.

A vizsgált 9,5 év alatt azon betegeket tekintettük SLE-s betegnek, akiknél legalább két diagnózist rögzítettek a fekvő- vagy járóbeteg-ellátásban, vagy vényen úgy, hogy a két diagnózis közül legalább az egyik vagy a fekvőbeteg, vagy a járóbeteg-ellátásban került

rögzítésre. Ezen betegeket tekintettük prevalens betegeknél. Újnak (incidensnek) tekintettük azokat a betegeket, akiknél 2008 előtt nem szerepelt SLE diagnózis az adatbázisában, azaz a 2006. január 1. és 2007. december 31. közötti két éves időszak adatait kizárólag arra használtuk, hogy kiszűrjük a korábban SLE-vel diagnosztizált betegeket. Az SLE diagnózisának időpontját (index dátum) minden esetben az adatbázisban megjelenő első SLE diagnózis kód dátumának tekintettük.

Az így kapott teljes betegpopulációt A-betegcsoportnak, illetve „Összes incidens SLE-beteg”-ként jelöltük. Az elemzésben megkülönböztettük továbbá ennek egy alcsoportját, akik az első diagnózis dátumához képest (index dátum) 6 hónapon belül valamilyen SLE releváns gyógyszeres terápiában (2. táblázat) részesültek (B-betegcsoport, vagy „Kezelt SLE-betegek”). Általában véve a B-betegcsoport, vagy „Kezelt SLE-betegek” alcsoport súlyosabb betegpopulációt képvisel. A 2. táblázatban szereplő gyógyszerhatóanyagok listáját a kiválasztott betegek teljes megfigyelhető terápiás mintázatát alapul véve állapítottuk meg, a saját orvos-szakmai, klinikai tapasztalatainkat figyelembe véve.

**2.Táblázat. B-betegcsoport meghatározásához használt gyógyszerek és ATC-kódok. A táblázatban az SLE-ben alkalmazott gyógyszerek kerültek feltüntetésre**

	hatóanyag	ATC-kód
gyógyszertári készítmények	hydroxychloroquine	P01BA01
	szisztémásan alkalmazott kortikoszteroid	H02*
	mycophenolate mofetil	L04AA06
	cyclosporin	L04AD01
	azathioprine	L04AX01
	methotrexate	L04AX03
	cyclophosphamide	L01AA01
	rituximab <sup>a</sup>	L01XC02
tételes finanszírozású nagy értékű gyógyszerek	hatóanyag	OENO kód
	rituximab <sup>a</sup>	06058
	adalimumab	06052
	tocilizumab	06054
	etanercept	06051
	infliximab	06053
	alteplase	06042
	certolizumab	06050
	abatacept	06057

<sup>a</sup> A vizsgált időszakban a rituximabot először gyógyszertári költségtérítéssel, később pedig tételes költségtérítéssel lehetett beszerezni. ATC: Anatomical Therapeutic Chemical- Anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer. OENO: Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása

### 3.3. Vizsgált kimenetek

Az SLE és a nem SLE populáció mortalitásának összehasonlítására két párhuzamos megközelítést alkalmaztunk. Első megközelítésben a prevalens SLE betegeknél a mortalitást a standardizált mortalitási arány (standardized mortality ratio, SMR) mutatóval jellemeztük, melyhez referenciaként a teljes magyarországi populációt használtuk. A teljes populáció halálozási adatainak statisztikai nyilvánosan elérhetőek a Központi Statisztikai Hivatal adatbázisából.

A második megközelítés során az SLE-betegek túlélését vizsgáltuk (overall survival, OS) az SLE diagnózis felállításának időpontjától (index dátum), összehasonlítva a nem SLE populáció túlélési adataival. Ehhez egy ötszörös betegszámú kontroll csoport adatait szintén a NEAK

adatbázisából nyertük, ahol a személyeket az SLE-beteghez nemben, korban és földrajzi régió szerint illesztettük.

Az elemzésben vizsgáltuk a halálokokat is. A halálhoz vezető egészségügyi események, esetleges okok pontosabb beazonosítása érdekében komplex megközelítést alkalmaztunk. A betegek kis része esetében elérhető volt a boncolás eredménye, így az első megközelítésben kizárólag ezen betegekre a „halál oka a boncolás eredménye alapján” kódon rögzített diagnosztikai kódot használtuk a halál okaként. A második megközelítésben megvizsgáltuk azokat a betegeket, akik kórházi kezelés alatt haltak meg, és az utolsó fekvőbeteg-ellátás során rögzített összes diagnosztikai kódot – beleértve a boncolási eredményt is – értékeltük a releváns diagnózisok azonosítása érdekében.

### 3. Táblázat. Kardiovaszkuláris eredetű halálokok/ Kardiovaszkuláris eredetű okok alcsoportja

Kardiovaszkuláris eredetű halálokok	
BNO	leírás
I21	Heveny szívizomelhalás
I22	ST elevációval (STEMI) és ST elevációval nem járó (NSTEMI) szívizomelhalás
I23	ST elevációval és ST elevációval nem járó heveny szívizomelhalást követő bizonyos egyidejű szövődmények (28 napon belül)
I25	Idült ischaemiás szívbetegség
I26	Tüdőembólia
I46	Szívmegállás
I49	Egyéb szívritmuszavarok
I50	Szívelégtelenség
Kardiovaszkuláris eredetű okok alcsoportja	
alcsoport	BNO kódok
Szívizomelhalás / Szívmegállás / Ritmuszavarok	I21, I22, I23, I25, I46, I49
Tüdőembólia	I26
Szívelégtelenség	I50

**4. Táblázat. Rosszindulatú daganat eredetű halálokok/ Rosszindulatú daganatok alcsoportja**

Rosszindulatú daganat eredetű halálokok	
BNO	leírás
C00 - C99	Összes rosszindulatú daganat
Rosszindulatú daganatok alcsoportja	
alcsoport	BNO kódok
A hörgő és tüdő rosszindulatú daganata	C34
A nyirok- és vérképzőszervek és rokon szövetek rosszindulatú daganatai	C81, C82, C83, C84, C85, C88, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96

**5. Táblázat. Cerebrovaszkuláris eredetű halálokok/ Cerebrovaszkuláris okok alcsoportja**

Cerebrovaszkuláris eredetű halálokok	
BNO	leírás
I60	Pókhálóhártya alatti vérzés (nem traumás eredetű)
I61	Agyállományi vérzés (nem traumás eredetű)
I62	Egyéb nem traumás koponyaűri vérzés
I63	Agyi infarktus
Cerebrovaszkuláris okok alcsoportja	
alcsoport	BNO kódok
Agyi infarktus	I63



## 6. Táblázat. Fertőzés eredetű halálokok/ Fertőzés eredetű halálokok alcsoportja

Fertőzés eredetű halálokok	
BNO	leírás
A39	Meningococcus fertőzés
A40	Streptococcus septicaemia
A41	Egyéb septicaemia
A48	Egyéb bacteriumok okozta betegségek, máshová nem osztályozott
A49	Bacterium által okozott betegség külön megnevezés nélküli lokalizációban
B48	Egyéb mycosisok, máshová nem osztályozott
B49	Mycosis külön megnevezés nélkül
B95	A Streptococcus és Staphylococcus, mint egyéb főcsoportokba tartozó betegségek kiváltó okai
B96	Egyéb bakteriális ágensek, mint az egyéb főcsoportokba tartozó betegségek kiváltó okai
B97	Vírusok, mint az egyéb főcsoportokba tartozó betegségek kiváltó okai
B99	Egyéb és külön megnevezés nélkül fertőző betegségek
J12	Vírusos tüdőgyulladás, máshová nem osztályozott
J13	Streptococcus pneumoniae okozta tüdőgyulladás
J14	Haemophilus influenzae okozta tüdőgyulladás
J15	Bakteriális tüdőgyulladás, máshová nem osztályozott
J16	Egyéb fertőző organizmusok okozta tüdőgyulladás, máshová nem osztályozott
J17	Tüdőgyulladás máshol osztályozott betegségekben
J18	Tüdőgyulladás, kórokozó nem meghatározott
Fertőzés eredetű halálokok alcsoportja	
alcsoport	BNO kódok
Szeepszis és egyéb fertőző betegségek	A39, A40, A41, A48, A49, B48, B49, B95, B96, B97, B99
Tüdőgyulladás	J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18

A diagnózisokat négy nagy betegségecsoportba soroltuk, mint fertőzések, kardiovaszkuláris, tumorok és cerebrovaszkuláris betegségek, amelyeket további alcsoportokra osztottunk. A csoportokhoz tartozó releváns BNO kódok listáját a 3-6. táblázatok tartalmazzák. A betegeket akkor soroltuk be egy betegségecsoportba, vagy alcsoportba, ha legalább egy oda tartozó diagnózis kóddal rendelkeztek.

A halálokok megoszlásának elemzését az illesztett kontroll (nem SLE) csoportban is megismételtük, és a gyakoriságokat összehasonlítottuk.

Ezt a tanulmányt az Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (TUKEB) hagyta jóvá (Engedélyszám: 53229-2-2018/EKU). A kutatást a Johnson & Johnson Pharmaceutical szponzorálta.

### **3.4. Statisztikai analízis**

Az SLE magyarországi epidemiológiai adatait az incidencia és prevalencia nyers mutatóival írtuk le. A beteg és a teljes populáció halálozási arányának összehasonlítására standardizált mortalitási arányt (standardized mortality ratio, SMR) használtunk. Az SLE betegpopuláció esetén az életkori és nemi megoszlást a 2010 és 2016 közötti években minden évben az év első napján határoztuk meg.

Magyarország teljes népességének életkori és nemi megoszlása minden év első napjaiban 2010 és 2016 között, valamint a halálozások száma az adott években azonos rétegzettséggel a KSH-tól volt elérhető (Központi Statisztikai Hivatal, KSH). Ezek alapján meg lehetett határozni Magyarország általános népességének kor- és nem-specifikus halálozási arányait a vizsgált évek mindegyikére vonatkozóan. Ezen halálozási arányok felhasználásával kiszámítottuk a betegpopuláción belüli halálozások várható számát a vizsgálat minden évre vonatkozóan. A betegpopulációból származó tényleges halálozási számok és a becsült értékeknek a felhasználásával minden évre kiszámítottuk a becsült SMR-t. Feltételezve, hogy az SMR ezen az időtartamon belül állandó, ezeknek a becsléseknek az átlagolásával megkaptuk az SLE betegségre vonatkozó SMR-t.

A betegek túlélésének (Overall Survival, OS) vizsgálatokor az index dátumtól (SLE diagnózis időpontja) a beteg haláláig eltelt időt számoltuk, amennyiben a beteg a vizsgálat végén életben volt, ott cenzorálásra került. A túlélési függvényt Kaplan–Meier módszerrel becsültük. Illetve összehasonlítottuk azt az ötszörös korban és nemben illesztett referenciapopuláció túlélésével a Cox-féle arányos kockázati modell (Cox proportional hazards model) alkalmazásával.

A halálozási ok vizsgálata során az elhunyt betegekre és a kontrollokra is kiszámítottuk a korábban meghatározott halálokok-kategóriákba tartozók arányát, azaz a becsült valószínűségeket. Ily módon az SLE-s betegek és az általános populáció közötti halálozási okok mintázatbeli különbségei az SLE-s csoport halálozási többletén felüli interakciós hatásként

jelennek meg. Ezeket a hatásokat esélyhányadosként (Odds Ratio, OR) fejeztük ki, SLE vs. kontrollcsoportban. A hatások szignifikáns voltát khínégyzet-próbával vizsgáltuk.

A statisztikai elemzést R 3.5.1 alkalmazásával végeztük. szoftver [R Development Core Team (2018) R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria; URL <https://www.R-project.org/>].

### **3.5. Az SLE komorbiditásának vizsgálata esetében alkalmazott módszertan**

#### **3.5.1. Vizsgálati populáció**

Az adatforrás megegyezik a 3.1 pontban tárgyalt adatokkal. A beteg beválogatási szempontok a vizsgált időszak tekintetében eltérnek, ami ebben az esetben a 2011. január 1. és 2014. december 31. közötti időszak. Prevalens SLE-beteg meghatározása hasonló volt, mint a 3.2 pontban tárgyalt vizsgálat esetén. Ebbe a vizsgálatba azon SLE betegek kerültek be, akiknél az első SLE-diagnóziskód (index dátum) a fenti vizsgálati időszakba esett, és a diagnózis dátumától számított hat hónapon belül részesült SLE-releváns terápiában. Felhasználtuk továbbá a 3.2 pontban hivatkozott nemben, korban és földrajzi régióinak megfelelően 1:5 arányban illesztett kontroll populációt is.

A kontrollpopuláció tagjainak az index dátumát úgy határoztuk meg, hogy pontosan megegyezzenek annak az SLE-betegnek az index dátumával, akihez illesztve voltak.

Megállapítottuk a betegek Charlson komorbiditási indexét (Charlson Comorbidity Index, CCI) mind az index dátum előtti 2 éves periódusban, mind egy 2 év hosszú index dátum utáni periódusban. A komorbiditások jelenlétét BNO kódok segítségével határoztuk meg (7. táblázat), amennyiben a betegeknek a diagnózis kódja legalább egy esetben fődiagnózisként szerepelt fekvőbeteg ellátás során, vagy 365 napon belül két különböző napon szerepelt.

## 7. Táblázat. A társbetegségek BNO kódjai

Társbetegségek	BNO kódok
<b>Roszzindulatú daganatok</b>	C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C30, C31, C32, C33, C37, C38, C39, C40, C41, C45, C46, C47, C48, C49, C51, C52, C54, C55, C56, C57, C58, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C77, C78, C79, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C88, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97, D00, D01, D02, D06, D07, D09, C50, D05, C53, C18, D01, C34, C43, C44, D03, D04
Primér szolid daganatok	C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C30, C31, C32, C33, C37, C38, C39, C40, C41, C45, C46, C47, C48, C49, C51, C52, C54, C55, C56, C57, C58, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C97, D00, D01, D02, D06, D07, D09
Vastagbél rosszzindulatú daganata	C18, D01
Tüdőtumor	C34
Melanoma és a bőr rosszzindulatú daganatai	C43, C44, D03, D04
Melldaganat	C50; D05
Méhnyak rosszzindulatú daganata	C53
Lymphomák	C81, C82, C83, C84, C85, C88, C90
Myeloma multiplex	C90
Leukémiák	C91, C92, C93, C94, C95, C96
Metastasis	C77, C78, C79, C80
<b>Anyagcsere rendellenességek</b>	E70, E71, E72, E73, E74, E75, E76, E77, E78, E79, E80, E83, E84, E85, E86, E87, E88, E89, E90
Lipidemia	E78

<b>Társbetegségek</b>	<b>BNO kódok</b>
Endokrin mirigyek rendellenességei	E00, E01, E02, E03, E04, E05, E06, E07, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E26, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E34, E35
Pajzsmirigy alulműködés	E03
Cukorbetegség	E10; E11; E13; E14
1 típusú cukorbetegség	E10
2 típusú cukorbetegség	E11
<b>Mentális zavarok</b>	
Depresszió	F31; F32; F33
Szorongás	F41
Pszichózis	F20, F21, F22, F23, F24, F25, F28, F29
Egyéb mentális rendellenességek	F00, F01, F02, F03, F04, F05, F06, F07, F09, F10, F11, F12, F13, F14, F15, F16, F17, F18, F19, F30, F34, F38, F39, F40, F42, F43, F44, F45, F48, F50, F51, F52, F53, F54, F55, F59, F60, F61, F62, F63, F64, F65, F66, F68, F69, F70, F71, F72, F73, F78, F79, F80, F81, F82, F83, F84, F88, F89, F90, F91, F92, F93, F94, F95, F98, F99
<b>Kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris rendellenességek</b>	
Agyi vaszkuláris történés	G45, G46, I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, I69
Heveny szívizominfarktus	I21, I22, I23, I25
Pangásos szívelégtelenség	I50
Magasvérnyomás	I10, I11, I12, I13, I15
Egyéb kardiovaszkuláris rendellenességek	I00, I01, I02, I05, I06, I07, I08, I09, I20, I24, I25, I26, I27, I28, I30, I31, I32, I33, I34, I35, I36, I37, I38, I39, I40, I41, I42, I43, I44, I45, I46, I47, I48, I49, I51, I52, I70, I71, I72, I73, I74, I77, I78, I79, I80, I81, I82, I83, I84, I85, I86, I87, I88, I89, I95, I97, I98, I99
<b>Tüdőbetegségek</b>	I27, J40, J41, J42, J43, J44, J45, J46, J47, J60, J61, J62, J63, J64, J65, J66, J67, J84
Interszticiális tüdőbetegség	J84
Pulmonális hipertónia	I27

<b>Társbetegségek</b>	<b>BNO kódok</b>
<b>Vérszegénység</b>	D60, D61, D62, D63, D64
<b>Epilepszia</b>	G40, G41
<b>Májbetegség</b>	K70, K71, K73, K74
<b>Csontritkulás</b>	M80, M81, M82, M83, M84, M85
<b>Gyomorfekély</b>	K25, K26, K27, K28
<b>Vesebetegség</b>	N01, N03, N05, N07, N18, N19, N25
<b>Súlyos fertőzések (csak fekvőbetegek)</b>	A00-A09, A15-A28, A30-A44, A46, A48, A49, A52-A55, A57-A60, A65-A71, A74, A75, A77-A96, A98, A99, B00-B09, B15-B27, B30, B33-B49, B50-B60, B64-B83, B85-B92, B94-B97, B99, H10, H60, H65, H66, J00-J04, J06, J10-J18, J20, J21, J30-J32, J37, J39-J42, K05, K12, K20, K29, K81, L04, L08, L20, L21, L23, L24, L27, L30, L98, M65, N00, N01, N03-N05, N11-N12, N30, N45, N72, N76, R23
<b>Rövidítés: BNO-10 – Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. revízió</b>	

Az életkort is tartalmazó CCI-t a társbetegségek jelenléte alapján számítottuk ki, minden egyes komorbiditásra a betegek 1-től és 6-ig pontszámot kaptak, amelyek összeadódtak, valamint további pontszámokat kaptak az életkor alapján. A CCI kiszámítását a 8. táblázat tartalmazza.

## 8. Táblázat. A CCI kiszámítása

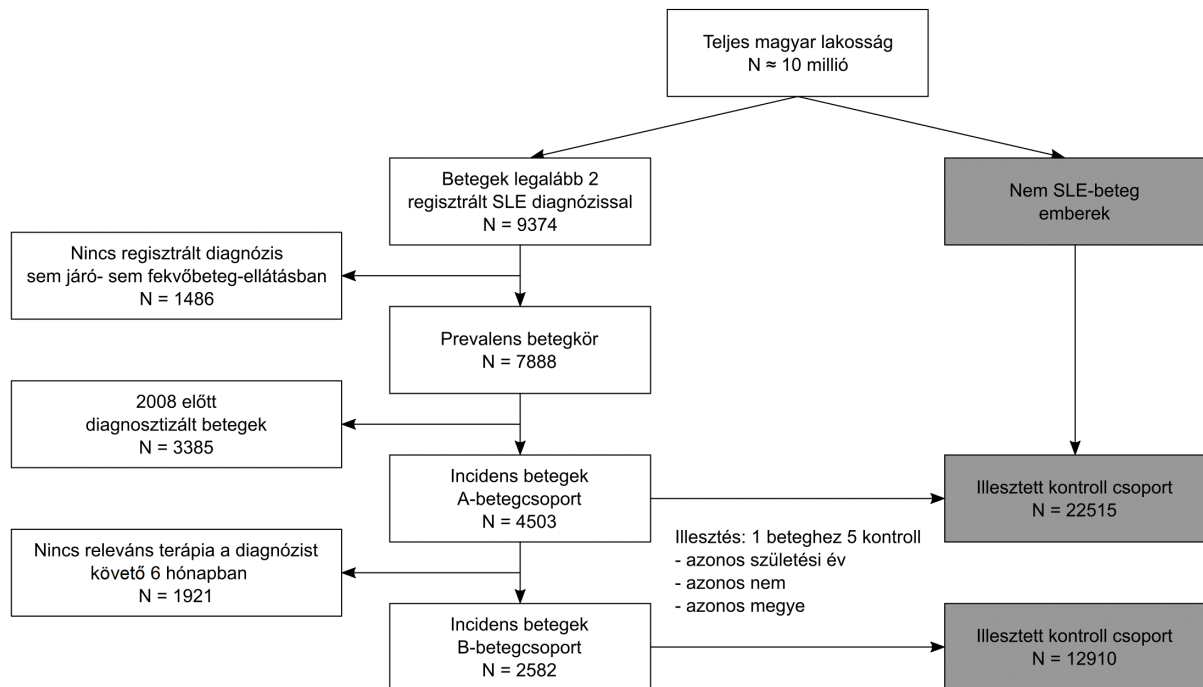
Komorbiditás	Score
Heveny szívizomelhalás	1
Agyi vaszkuláris történet	1
Pangásos szívelégtelenség	1
Kötőszöveti rendellenesség	1
Demencia	1
Cukorbetegség	1
Májbetegség	1
Gyomorfekély	1
Perifériás érbetegség	1
Tüdőbetegségek	1
Rosszindulatú daganatok	2
Cukorbetegség szövődményei	2
Paraplegia	2
Vesebetegség	2
Metastasis	3
Súlyos májbetegség	3
HIV	6
Életkor	
$50 \leq \text{életkor} < 60$	1
$60 \leq \text{életkor} < 70$	2
$70 \leq \text{életkor} < 80$	3
$80 \leq \text{életkor}$	4

A betegek, illetve kontrollok CCI-ét mind a diagnózis előtt, mind a diagnózis után t-próbával hasonlítottuk össze.

## 4. Eredmények

### 4.1. Az SLE epidemiológiája Magyarországon

A vizsgálat során összesen 7888 prevalens SLE beteget azonosítottunk a 2008. január 1. és 2017. június 30. közötti vizsgálati időszakban. Ezen betegek közül összesen 4503 beteg esetében nem került lejelentésre SLE diagnózis kód 2008 előtt, így ezeket a betegeket tekintettük incidensnek (A-betegcsoport). A „Kezelt SLE-betegek” csoportjába összesen 2582 főt válogattunk be (4. ábra).



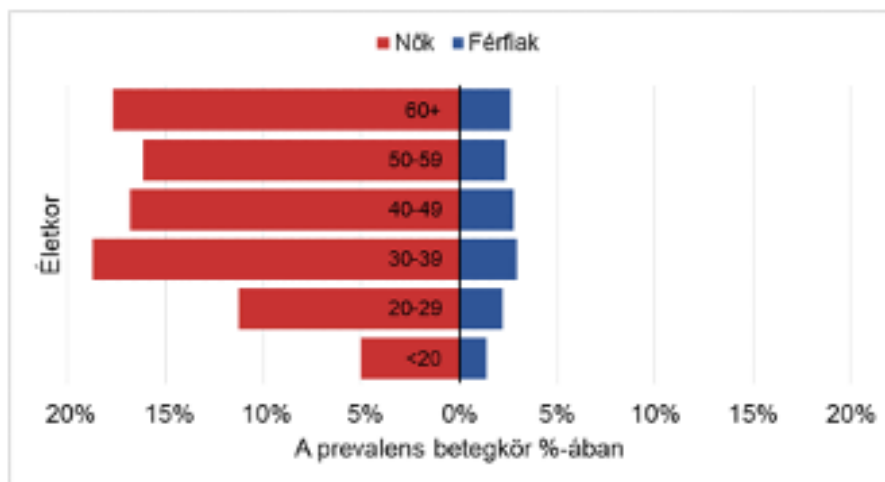
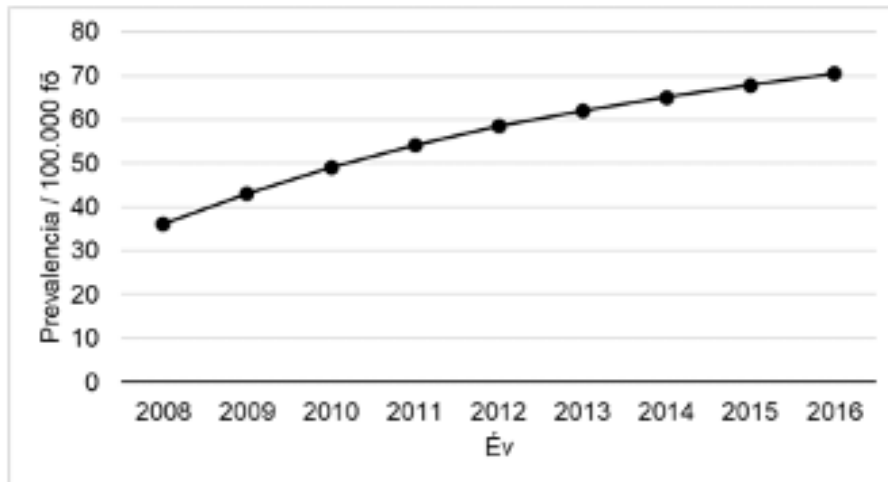
**4. ábra: A beteg beválogatás folyamatábrája. Minden sötét téglalap olyan személyeket jelöl, akiknek nincs SLE-diagnózisa. Az SLE-betegekhez leválogatott kontrollcsoport korban, nemből és földrajzi lakhelyben azonos volt.**

(A 4. ábra a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)



#### 4.1.1. Az SLE prevalenciája Magyarországon

Az éves prevalencia érték a vizsgált időszakban növekvő tendenciát mutatott (36,1-70,5)/100 000 fő). A prevalens betegek életkor és nem szerinti megoszlását a 5. ábra szemlélteti. Az életkor és nem-specifikus prevalencia évek szerinti becslült értékeit az 9-es táblázat mutatja be.



#### 5. ábra: SLE prevalencia és nemi megoszlás Magyarországon

(A 5. ábra a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

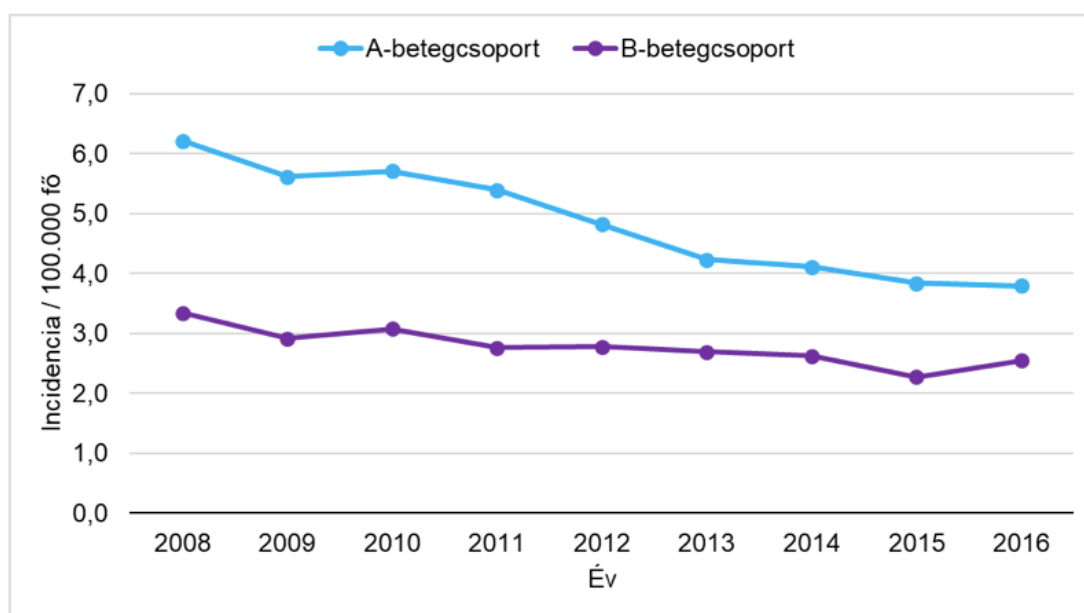
**9. Táblázat. Az SLE becsült kor- és nem-specifikus prevalencia értékei 100 ezer lakosra vetítve**

(A 9. táblázat a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

	nem	férfi						nő					
	kor	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
év	2008	4,42	6,53	11,16	11,27	11,65	6,86	31,38	54,89	89,52	107,3	100,2	46,7
	2009	7,04	7,84	12,85	13,87	13,5	8,28	42,84	66,94	105,5	126,6	118,1	55,05
	2010	8,75	9,73	14,55	15,42	16,81	9,65	52,18	78,10	118,6	140,1	134,2	62,6
	2011	10,28	11,81	17,29	16,92	19,22	11,06	60,16	89,2	131,2	150,6	147,1	67,4
	2012	10,94	14,33	19,75	18,18	19,96	12,4	69,03	103,2	143,9	157,2	154,9	71,2
	2013	15,12	15,28	21,10	19,69	21,02	13,2	79,67	109,9	153,9	163,1	165,1	73,6
	2014	17,53	17,16	23,17	20,6	22,17	12,8	89,01	116,4	165,6	168,8	175,1	74,9
	2015	22,36	17,44	24,74	21,07	23,74	13,5	102,4	121,8	179,3	172,6	186,9	74,6
	2016	23,48	19,42	26,69	21,53	26,59	14,4	112,1	127,3	192,6	173	196,3	76,3

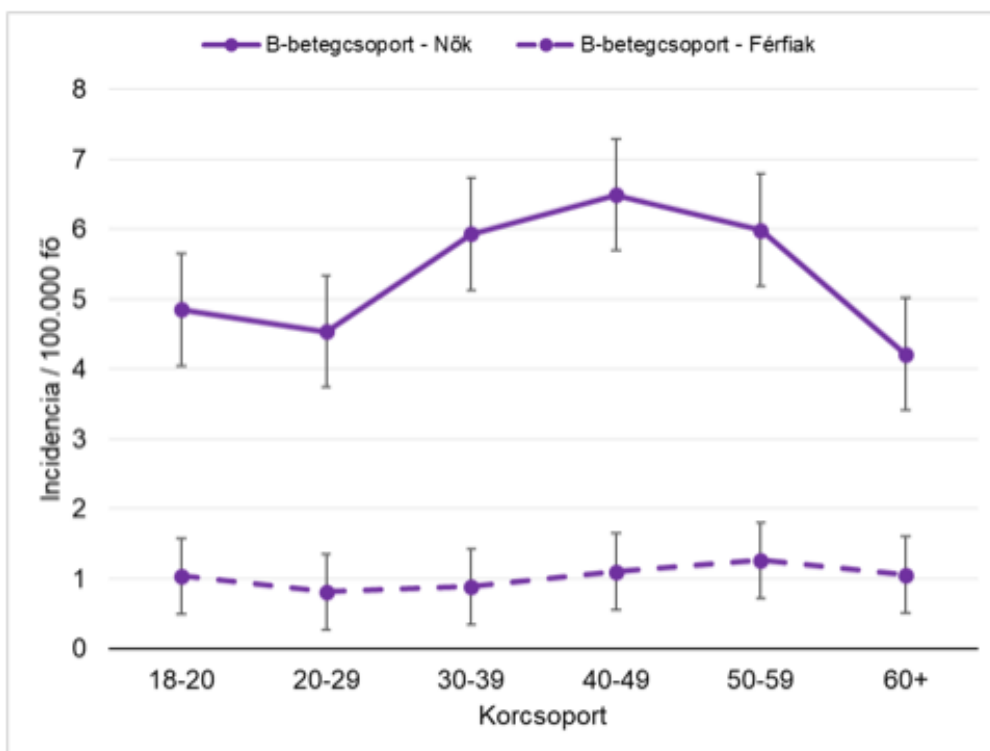
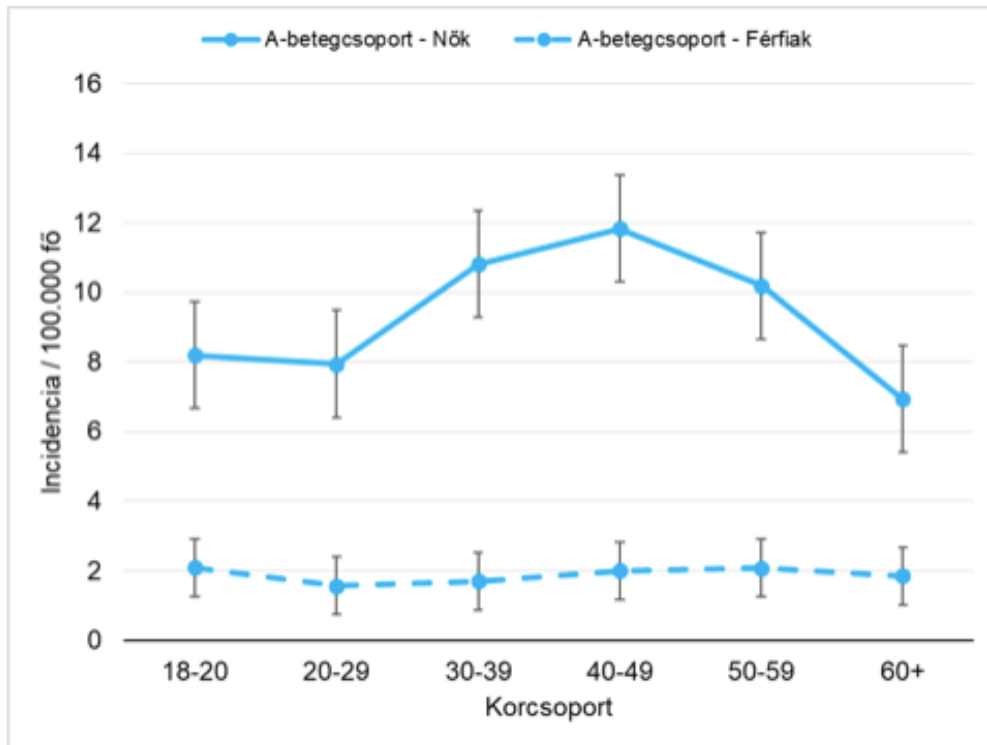
#### 4.1.2. Az SLE incidenciája Magyarországon

A 100 ezer lakosra számított incidencia értéke az „Összes incidens SLE-beteg” csoportban 2008-ban 6,21 volt, ami 2016-ra 3,79-re csökkent. Ezzel szemben a „Kezelt SLE-betegek” csoportjában az incidencia értéke lényegesen stabilabbnak bizonyult, 2,37 és 3 között mozgott 100 ezer lakosra vonatkozóan (6. ábra). Az SLE-s betegek mindkét csoportjában a nők voltak többségben (85%). A betegek átlagos életkora a diagnózis idején 46, illetve 47 év volt a két csoportban.



**6. ábra: Incidencia értékek A és B csoportban. A-betegcsoport: Összes incidens SLE-beteg. B-betegcsoport: Kezelt SLE-beteg**

(Az 6. ábra a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)



**7. ábra: Incidencia nemi eloszlása az A- és B-betegcsoportban. A-betegcsoport: Összes incidens SLE-beteg. B-betegcsoport: Kezelt SLE-beteg**  
 (A 7. ábra a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

A 7. ábrán a nem- és életkor-specifikus incidenciát (azaz, hogy a teljes magyarországi populáció az adott nemhez és korcsoporthoz tartozó részéhez viszonyítva mekkora az SLE betegek száma) szemléltetjük. Az incidencia értéke a férfiaknál az életkor tekintetében egységesen alacsony volt. A nőknél ezzel szemben a csúcspont incidenciája érték 30 és 49 éves kor közé esett. Az „Összes incidens SLE-beteg” csoportban korcsoportonként évente 9-13 új beteg, míg a „Kezelt SLE-betegek” csoportban korcsoportonként évente 5-7 új beteg megjelenése látható az adott korcsoportba tartozó 100 000 lakosra vetítve (7. ábra). Az A- és B-betegcsoport évenkénti életkor és nem-specifikus incidenciáit a 10. táblázat tartalmazza.

### 10. Táblázat. Az SLE becült kor és nem specifikus incidencia értékei

(A 10. táblázat a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

Az „Összes incidens SLE-betegek” becült kor és nem specifikus incidencia értékei 100 ezer lakosra vetítve													
	nem	férfi						nő					
	kor	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
év	2008	1,89	2,22	2,13	2,58	2,73	0,83	6,94	10,86	15,01	16,00	14,21	8,67
	2009	2,56	1,28	1,61	2,23	1,45	1,98	9,71	8,31	13,17	16,27	13,96	6,66
	2010	1,62	1,89	1,59	1,73	3,10	2,41	9,15	9,69	12,70	11,83	13,12	8,68
	2011	1,33	1,92	2,80	2,48	2,70	1,81	6,26	10,46	13,30	12,05	10,33	7,28
	2012	0,66	1,73	2,25	1,97	2,07	2,41	9,41	7,43	10,51	10,74	10,10	6,90
	2013	3,78	0,95	1,39	2,07	1,06	1,94	9,05	6,29	8,42	9,80	8,86	6,47
	2014	2,15	1,89	1,42	1,89	1,56	1,06	6,41	7,30	9,24	10,21	7,49	6,16
	2015	4,47	0,31	0,94	1,26	1,14	2,15	9,46	5,98	8,08	10,84	6,66	5,29
	2016	0,38	1,89	1,11	1,74	2,86	2,00	7,34	5,19	6,85	8,80	6,95	6,25
Az „Összes incidens SLE-beteg” csoport adatai													
A „Kezelt SLE-betegek” becült kor- és nem-pecifikus incidencia értékei 100 ezer lakosra vetítve													
	nem	férfi						nő					
	kor	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
év	2008	0,95	1,39	0,88	1,29	1,58	0,24	4,29	5,65	8,28	7,22	7,49	5,49
	2009	0,96	0,71	0,99	1,12	1,16	0,93	6,02	4,90	6,01	8,45	7,30	3,22
	2010	0,65	1,16	0,37	1,26	2,06	1,38	5,42	4,99	6,60	6,22	7,02	4,77
	2011	0,66	0,89	1,22	1,09	1,20	1,02	3,13	5,23	5,70	6,49	5,69	4,35
	2012	0,00	0,63	1,00	1,36	1,04	1,21	6,28	3,63	6,15	6,66	6,11	4,16
	2013	2,06	0,47	1,01	1,18	0,76	1,19	5,07	4,47	4,92	6,09	6,13	4,25
	2014	1,07	0,94	1,03	0,87	1,09	0,84	3,39	4,98	5,54	5,84	5,51	4,17
	2015	2,61	0,00	0,80	0,70	0,16	1,53	4,73	3,16	5,34	6,34	3,85	3,28
	2016	0,38	1,11	0,70	1,07	2,36	1,20	5,30	3,85	4,85	5,15	4,79	4,21
A „Kezelt incidens SLE-beteg” csoport adatai													

## **4.2. Az SLE mortalitás adatai Magyarországon**

### **4.2.1. Halálozás, standardizált mortalitási arány, SMR**

A standardizált mortalitási arány kiszámításához ki kell számítani azt, hogy mennyi lenne az SLE betegcsoportban a halálozások száma abban az esetben, ha a halálozás valószínűsége megegyezne a teljes magyarországi populációra jellemző halálozási valószínűségekkel, ezt az értéket nevezzük a becsült halálozások számának. Ehhez meg kellett határozni az adott időszakra jellemző, nem- és életkor-specifikus halálozási valószínűségeket. Itt megjegyzendő, hogy míg a vizsgálat során a beválasztott betegek alsó korhatára 18 év volt, a populációra vonatkozó statisztikai adatokban egy 15-19 éves korcsoport volt elérhető. Azaz a 18-19 éves SLE betegekre a teljes populáció 15-19 éves korcsoportja adatai alapján adunk becslést. Mivel ebben a csoportban alapvetően alacsony és életkor szerint egyenletes eloszlású halálozási valószínűségekre számítunk, így ezt a torzítást elhanyagolhatónak tekintettük. A 11. táblázatban látható évek szerinti bontásban az adott év január 1.-jén életben lévő személyek száma, illetve a 12. táblázatban látható az adott évben történt elhalálozások száma, nem és életkor szerinti bontásban. Ezek hányadosaként kaptuk az adott nemre és életkorra jellemző halálozási arányát évek szerinti bontásban, melyet a 13. táblázat tartalmazza. A 14. táblázatban látható a vizsgálat során beazonosított azon SLE betegek száma év, nem és életkor szerinti bontásban, akik az adott év január 1.-jén már ismertén SLE-sek voltak. Ezen betegszámokat megszorozva a korábban megállapított halálozási aránnyal megkaptuk a becsült halálozások számát az adott évre, nemre és korcsoportra, melyeket évek szerint összegezve megkaptuk a becsült halálozások számát a teljes betegcsoportra. Ezt az „Összes incidens SLE-beteg” és a „Kezelt SLE-betegek” csoportjára is elvégeztük (15. táblázat). Az adott évben ténylegesen bekövetkező, illetve becsült halálozások hányadosaként kaptuk az adott évre jellemző SMR értéket (16. táblázat).

Feltételezve, hogy az SMR értéke ebben az időszakban nem változik az évek szerint tendenciózusan, a különböző évekre kapott becsült SMR értékek matematikai átlagolásával kaptuk meg a betegcsoportra jellemző becsült SMR értéket, amely az „Összes incidens SLE-beteg” csoportban 1,63 (95% CI 1,43, 1,83) volt, míg a „Kezelt SLE-betegek” csoportjában ugyanez az érték 2,09 (95% CI 1,80, 2,39) volt.

**11. Táblázat. Január 1-jén élők száma naptári év, kor és nem szerinti besorolásban Magyarországon**

(A 11. táblázat a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

	nem	férfi						nő					
	kor	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
évek	2010	308679	688876	817854	635448	678289	870064	295114	660715	787326	642627	769575	1382901
	2011	301433	677428	821290	644178	665832	886154	287568	650231	789693	647420	755415	1401870
	2012	301597	635190	800038	659938	676281	912084	286831	605926	780278	660920	752623	1419929
	2013	290914	634795	791528	675368	661130	927533	276125	604412	771869	673709	733663	1436887
	2014	279572	635132	776743	689227	640582	949932	265143	603008	757879	685322	707512	1461497
	2015	268291	636389	747834	716711	614990	978807	253806	601964	729949	710285	675364	1493995
	2016	259846	633369	719337	747952	594265	1002446	245347	597792	700527	738543	647375	1519238



**12. Táblázat. Halálozások száma életkor, nem és naptári év szerint a magyar lakosságban**

(A 12. táblázat a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

	nem	férfi						nő					
	kor	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
évek	2010	134	467	1192	3573	11165	48221	65	167	490	1495	5083	57712
	2011	134	457	1026	3169	10753	47999	65	164	467	1508	4916	57498
	2012	115	458	1005	3076	10133	48378	45	162	438	1408	4781	58797
	2013	111	389	947	2798	9290	47985	52	157	438	1352	4483	58141
	2014	99	406	914	2723	8912	48578	40	146	435	1334	4227	57885
	2015	114	433	930	2717	8335	50666	39	172	405	1307	4215	61756
	2016	110	383	808	2686	7865	50485	40	144	417	1247	3696	58617

**13. Táblázat. A teljes népesség életkor és nem szerinti halálozási arányai (1000 személyévre vetítve)**

(A 13. táblázat a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

	nem	férfi						nő					
	kor	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
évek	2010	0,43	0,68	1,46	5,62	16,46	55,42	0,22	0,25	0,62	2,33	6,60	41,73
	2011	0,44	0,67	1,25	4,92	16,15	54,17	0,23	0,25	0,59	2,33	6,51	41,02
	2012	0,38	0,72	1,26	4,66	14,98	53,04	0,16	0,27	0,56	2,13	6,35	41,41
	2013	0,38	0,61	1,20	4,14	14,05	51,73	0,19	0,26	0,57	2,01	6,11	40,46
	2014	0,35	0,64	1,18	3,95	13,91	51,14	0,15	0,24	0,57	1,95	5,97	39,61
	2015	0,42	0,68	1,24	3,79	13,55	51,76	0,15	0,29	0,55	1,84	6,24	41,34
	2016	0,42	0,60	1,12	3,59	13,23	50,36	0,16	0,24	0,60	1,69	5,71	38,58

**14. Táblázat A beazonosított SLE-betegek száma január 1-jén 2010 és 2016 között**

(A 14. táblázat a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

Összes incidens SLE-beteg													
	nem	férfi						nő					
	kor	18-19 <sup>a</sup>	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	18-19 <sup>a</sup>	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
év	2010	14	25	29	30	28	21	49	131	219	204	219	201
	2011	19	38	42	41	49	40	76	192	317	278	318	311
	2012	23	51	64	55	61	53	92	260	422	350	389	390
	2013	25	62	82	68	73	68	119	305	503	419	459	469
	2014	35	68	93	82	75	79	143	341	568	480	517	540
	2015	40	80	103	95	84	82	160	382	636	547	562	601
	2016	52	82	108	103	88	97	184	416	690	620	596	653
Kezelt SLE-beteg													
	nem	férfi						nő					
	kor	18-19 <sup>a</sup>	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	18-19 <sup>a</sup>	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
év	2010	5	15	14	15	18	10	31	72	111	99	116	115
	2011	8	23	17	23	32	20	47	102	162	137	169	174
	2012	10	29	26	29	36	27	54	136	207	177	207	221
	2013	10	33	34	38	41	34	72	158	254	219	247	269
	2014	16	36	42	46	42	40	86	185	292	257	288	312
	2015	19	42	49	52	49	45	95	212	332	295	322	351
	2016	26	42	53	56	47	55	107	230	366	336	338	379

<sup>a</sup> Csak a 18. életévet betöltött betegek kerültek bevonásra a vizsgálatba

**15. Táblázat. A várható éves halálozás számának kiszámítása**

(A 15. táblázat a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

Összes incidens SLE-beteg														
	nem	férfi						nő						összes
	kor	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	
év	2010	0,01	0,02	0,04	0,17	0,46	1,16	0,01	0,03	0,14	0,47	1,45	8,39	12,35
	2011	0,01	0,03	0,05	0,20	0,79	2,17	0,02	0,05	0,19	0,65	2,07	12,76	18,97
	2012	0,01	0,04	0,08	0,26	0,91	2,81	0,01	0,07	0,24	0,75	2,47	16,15	23,79
	2013	0,01	0,04	0,10	0,28	1,03	3,52	0,02	0,08	0,29	0,84	2,80	18,98	27,98
	2014	0,01	0,04	0,11	0,32	1,04	4,04	0,02	0,08	0,33	0,93	3,09	21,39	31,41
	2015	0,02	0,05	0,13	0,36	1,14	4,24	0,02	0,11	0,35	1,01	3,51	24,84	35,79
	2016	0,02	0,05	0,12	0,37	1,16	4,89	0,03	0,10	0,41	1,05	3,40	25,19	36,80
Kezelt SLE-beteg														
	nem	férfi						nő						összes
	kor	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	
év	2010	0,00	0,01	0,02	0,08	0,30	0,55	0,01	0,02	0,07	0,23	0,77	4,80	6,86
	2011	0,00	0,02	0,02	0,11	0,52	1,08	0,01	0,03	0,10	0,32	1,10	7,14	10,44
	2012	0,00	0,02	0,03	0,14	0,54	1,43	0,01	0,04	0,12	0,38	1,31	9,15	13,17
	2013	0,00	0,02	0,04	0,16	0,58	1,76	0,01	0,04	0,14	0,44	1,51	10,88	15,59
	2014	0,01	0,02	0,05	0,18	0,58	2,05	0,01	0,04	0,17	0,50	1,72	12,36	17,69
	2015	0,01	0,03	0,06	0,20	0,66	2,33	0,01	0,06	0,18	0,54	2,01	14,51	20,61
	2016	0,01	0,03	0,06	0,20	0,62	2,77	0,02	0,06	0,22	0,57	1,93	14,62	21,10

**16. Táblázat. A tényleges és a becsült halálozás, valamint a becsült SMR értéke az SLE- betegcsoportokban**

(A 16. táblázat a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

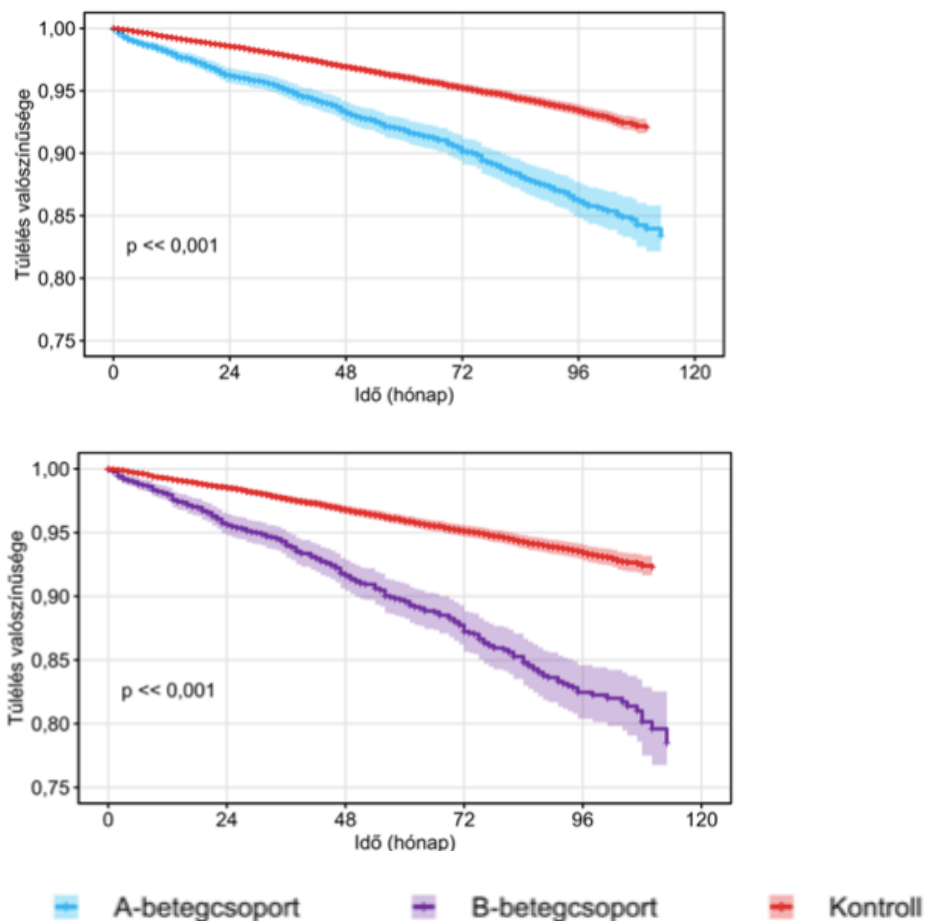
év	Összes incidens SLE-betegcsoport			Kezelt SLE-betegcsoport		
	halálozások tényleges	halálozások becsült	becsült SMR	halálozások tényleges	halálozások becsült	becsült SMR
2010	17	12,3	1,38	14	6,9	2,04
2011	41	19	2,16	27	10,4	2,59
2012	35	23,8	1,47	26	13,2	1,97
2013	42	28	1,5	30	15,6	1,92
2014	48	31,4	1,53	32	17,7	1,81
2015	56	35,8	1,56	48	20,6	2,33
2016	67	36,8	1,82	42	21,1	1,99

**Összes incidens SLE- betegcsoport SMR: 1,63 (95% CI 1,43-1,83). Kezelt SLE- betegcsoport SMR: 2,09 (95% CI 1,80-2,39). SMR: standardizált mortalitási arányt (standardized mortality ratio, SMR)**

#### 4.2.2. Beteg túlélési adatok

A Kaplan-Meier módszerrel becsült túlélést a 8. ábra mutatja. A becsült túlélési valószínűség a diagnózistól számított első évben 98,0% volt mindkét betegcsoportban. A harmadik évben ugyanez az „Összes incidens SLE-beteg” csoport esetében 95,0%, míg a „Kezelt SLE-beteg” csoportban 94,0%-ra csökkent. A diagnózis felállításától számított ötödik évre az értékek a két vizsgált betegcsoportban, 91,8% és 89,6%-ra csökkentek. Az SLE betegek túlélése az illesztett kontrollpopulációéval összehasonlítva szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ( $p < 0,001$ ).

A Cox modellből számított kockázati arányok (hazard ratio, HR) becsült értéke  $HR = 2,17$  (95% CI 1,94, 2,44) az „Összes incidens SLE-beteg” csoport esetében és  $HR = 2,75$  (95% CI 2,38, 3,17) a „Kezelt SLE-beteg” csoportban.



8. ábra: Beteg túlélés (overall survival, OS) 5 éves túlélés: A-betegcsoport (Összes incidens SLE-beteg): 91,8% -  $HR=2,17$  (95% CI 1,94 - 2,44);  $p << 0,001$ ); B-betegcsoport (Kezelt SLE-beteg): 89,6% -  $HR=2,75$  (95% CI 2,38 - 3,17);  $p << 0,001$ ). HR: hazard ratio.

(A 8. ábra a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)

### 4.3. SLE-s betegek halálloki analízise

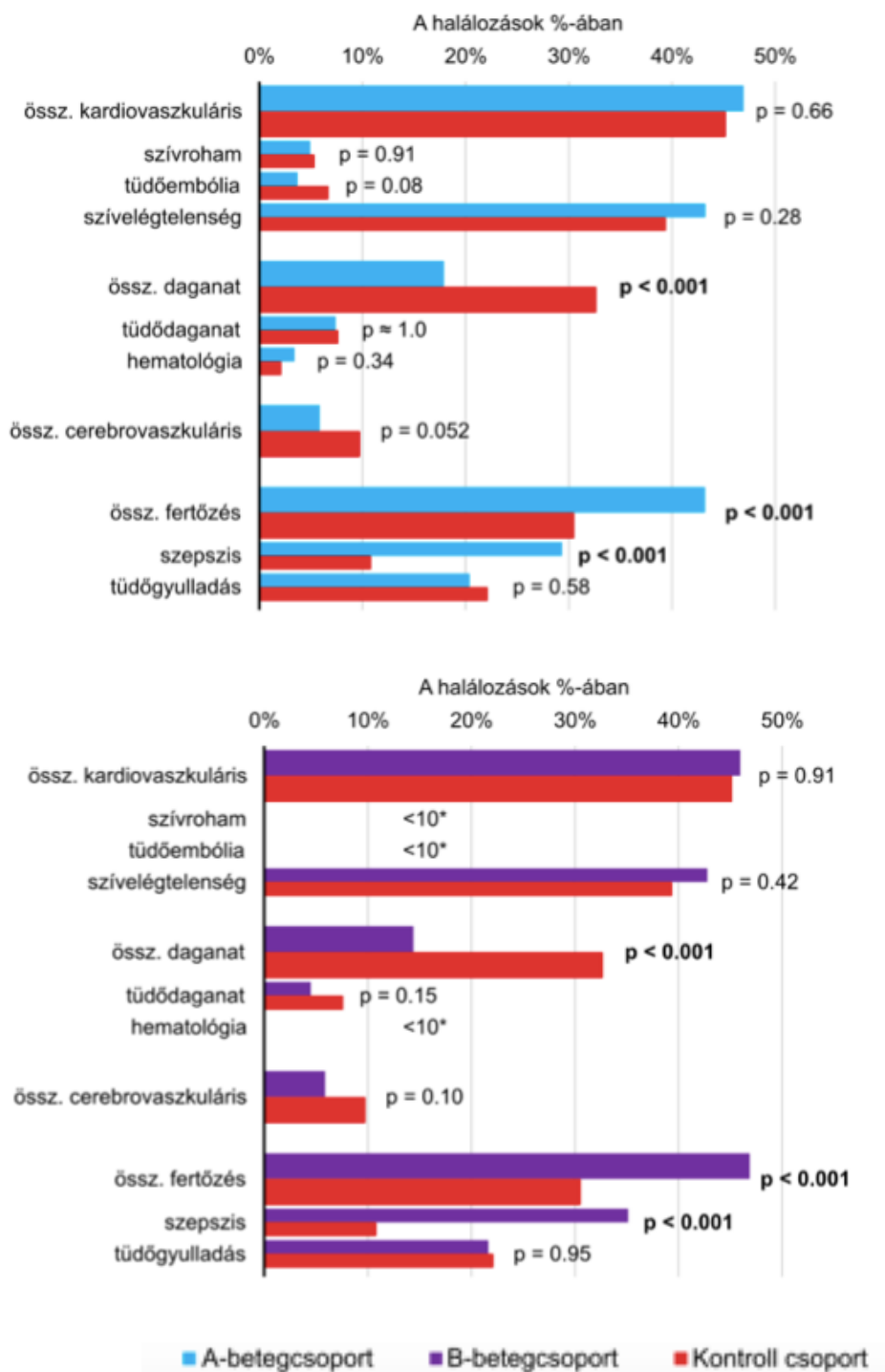
A halállokok megoszlása tekintetében jelentős különbségek figyelhetők az SLE-s és a nem SLE-s betegpopuláció között. A kórházban elhalálozott betegek körében a kardio- és cerebrovaszkuláris események relatív gyakorisága a halálozás okaként nem különbözött szignifikánsan, a daganatoké alacsonyabb, míg a fertőzések relatív gyakorisága magasabb volt az SLE-s csoportban a nem SLE-s betegekhez képest. (9. ábra)

Az „Összes SLE-betegek” csoportjának adatait összevetve az illesztett nem SLE-s kontroll csoport adataival, a következő százalékos arányban kifejezett eredményeket találtuk: össz-kardiovaszkuláris ok 47% a 46%-hoz viszonyítva, esélyhányados (odds ratio, OR)= 1,07 (p=0,66); az összes cerebrovaszkuláris ok 6%, valamint 10%-ban volt jelen, OR=0,57 (p=0,052). A daganatok ritkább előfordulása az SLE csoportban a következőképpen alakult, 18, valamint 33%, OR=0,45 (p<0,001). Ezzel szemben a fertőzések jelentős többletet mutattak (43, valamint 31%, OR=1,73, p<0,001). Az infékcio csoport alsó csoport analízise alapján a szepszis igazolódott leggyakoribb oknak, 29% a 11%-hoz viszonyítva, OR=3,41 (p<0,001).

A „Kezelt SLE-betegek” csoportjának adatait összevetve az illesztett nem SLE-s kontroll csoport adataival hasonló százalékos arányban kifejezett értékeket találtuk: össz-kardiovaszkuláris ok 46% a 45%-hoz viszonyítva, esélyhányados (odds ratio, OR)= 1,03 (p=0,91); az összes cerebrovaszkuláris ok 6%, valamint 10%-ban volt jelen, OR=0,57 (p=0,10). A daganatok a B csoportban is szignifikánsan ritkábban fordultak elő a kontroll csoporthoz képest, 14, valamint 33%, OR=0,35 (p<0,001). A fertőzések szignifikáns többlete a következőképpen alakult: (47, valamint 31%, OR=2,01, p<0,001). Hasonlóan az A csoporthoz itt is a szepszis igazolódott leggyakoribb oknak a fertőzés alsó csoport analízisében, 35% a 11%-hoz viszonyítva, OR=4,46 (p<0,001).

Az alkalmazott módszertannal az SLE-s betegek 14%-ánál, valamint a kontrollcsoport 15%-nál nem lehetett a halál okát azonosítani.

Azon betegek körében, ahol a boncolási jegyzőkönyv alapján megállapított halálok elérhető volt, szintén a szepszis bizonyult a leggyakoribb haláloknak. (17. táblázat)



9. ábra. A lehetséges halálokok gyakorisága a kontroll csoporthoz viszonyítva. Kórházban meghalt betegek - utolsó fekvő esemény alapján

(A 9. ábra a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)



**17. táblázat. Halál oka a boncolási jegyzőkönyv alapján. Azokra a diagnózisokra korlátozódik, ahol a kontrollcsoportban legalább 10 személy van (A 17. táblázat a Kedves M. et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. Rheumatology (Oxford). 2020;59(11):3443-51. cikkből adaptálva)**

BNO	leírás	A csoport	B csoport	Kontrollok
A41	Egyéb septicaemia	21 (16%)	15 (15%)	12 (5%)
G93	Egyéb agyi megbetegedések	<10 <sup>a</sup>	<10 <sup>a</sup>	12 (5%)
I26	Tüdőembólia	<10 <sup>a</sup>	<10 <sup>a</sup>	13 (5%)
I50	Szívelégtelenség	50 (37%)	36 (37%)	91 (35%)
J18	Tüdőgyulladás, kórokozó nem meghatározott	11 (8%)	10 (10%)	38 (15%)
K72	Májelégtelenség, m.n.o.	-	-	11 (4%)
R09	A keringési és légzési rendszert illető egyéb tünetek és jelek	<10 <sup>a</sup>	-	12 (5%)

<sup>a</sup> Az eredmények akkor jeleníthetők meg, ha a betegek száma eléri a 10 főt. BNO – Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. revíziója A csoport – Összes incidens SLE-beteg, B csoport – Kezelt SLE-beteg

#### 4.4. Az SLE komorbiditási adatai Magyarországon

##### 4.4.1. SLE-hez tartozó legfontosabb társbetegségek

Számos komorbiditás gyakrabban fordult elő az SLE betegcsoportban. A 18. táblázat szemlélteti azokat a társbetegségeket, amelyek a diagnózis utáni 2 évben szignifikánsan nagyobb százalékban fordultak elő a kontrollokhoz képest.

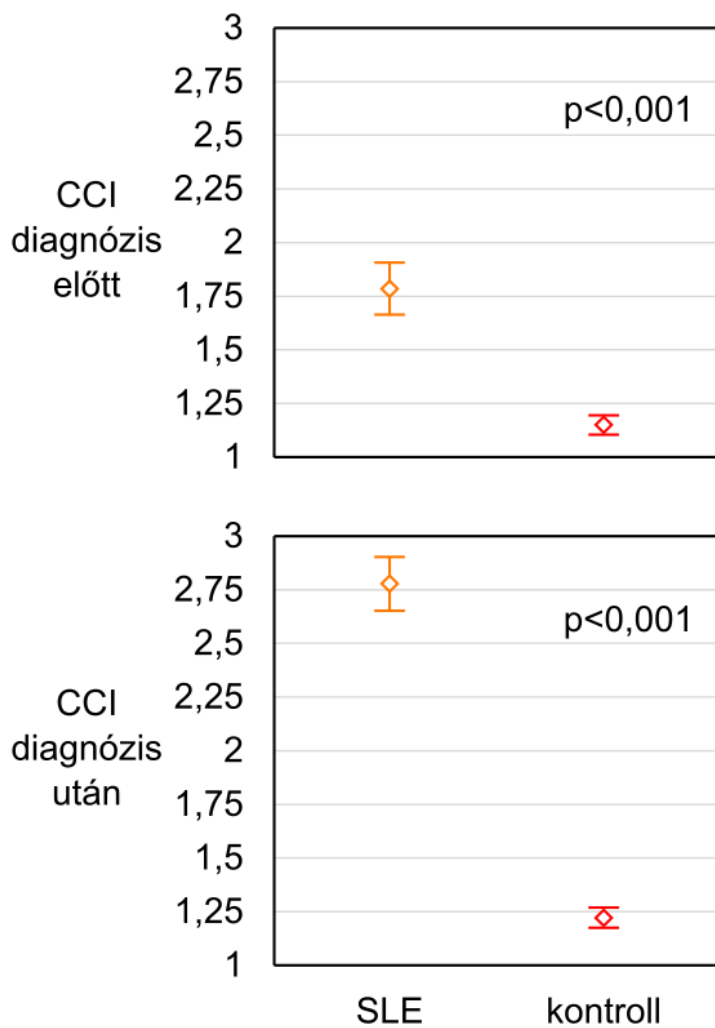
**18. Táblázat. Társbetegségek előfordulása 2 évvel az SLE diagnózis felállítása után** (A 18. táblázat a Kósa F. et al. High risk of depression, anxiety, and an unfavorable complex comorbidity profile is associated with SLE: a nationwide patient-level study. Arthritis Res Ther. 2022;24(1):116. cikkből adaptálva)

Komorbidityások	SLE, n (%) N=1,051	Kontroll, n (%) N=5,255	OR (99,9% CI)
Vesebetegségek	107 (10,2%)	51 (1,0%)	12,19 (6,83–21,76)
Tüdőbetegségek	129 (12,3%)	338 (6,4%)	2,07 (1,44–2,99)
Májbetegségek	19 (1,8%)	13 (0,2%)	7,47 (2,27–24,59)
Súlyos fertőzések	103 (9,8%)	96 (1,8%)	2,07 (1,44–2,99)
Limfómák	11 (1,0%)	13 (0,2%)	4,30 (1,11–16,70)
Krónikus szívelégtelenség	90 (8,6%)	127 (2,4%)	4,10 (2,52–6,67)
Egyéb szív- és érrendszeri betegségek	397 (37,8%)	867 (16,5%)	3,74 (2,86–4,89)
Magasvérnyomás	583 (55,5%)	1795 (34,2%)	3,59 (2,72–4,75)
Cerebrovasculáris betegségek	108 (10,3%)	315 (6,0%)	1,91 (1,27–2,88)
Anaemia	102 (9,7%)	56 (1,1%)	10,10 (5,76–17,70)
Csontritkulás	306 (29,1%)	347 (6,6%)	7,82 (5,64–10,84)
Peptikus fekély	34 (3,2%)	46 (0,9%)	3,83 (1,80–8,15)
Endokrinmirigy rendellenességek	178 (16,9%)	404 (7,7%)	2,49 (1,80–3,44)
Pajzsmirigy alulműködés	96 (9,1%)	175 (3,3%)	2,95 (1,91–4,57)
Egyéb anyagcsere zavar	272 (25,9%)	779 (14,8%)	2,25 (1,68–3,00)
Lipidaemia	190 (18,1%)	699 (13,3%)	1,52 (1,11–2,10)
Depresszió és szorongás	187 (17,8%)	451 (8,6%)	2,36 (1,72–3,23)
Egyéb mentális rendellenességek	82 (7,8%)	204 (3,9%)	2,11 (1,35–3,30)

#### 4.4.2. Charlson-féle komorbidityási index (CCI)

Meghatároztuk a CCI-t az SLE diagnózis felállítása előtt és után, amit a 10. ábra szemléltet.

A 10. ábrán látható a 2011 és 2014 közötti betegcsoportban a számolt CCI, az első SLE diagnózis kódot megelőző, illetve azt követő 2 éves időszakban, mind az SLE betegekre, mind a hozzájuk illesztett kontrollcsoportra. A kapott eredmények szignifikánsan magasabb értékeket mutatnak ( $p < 0,001$ ) az SLE betegcsoportban, mind az SLE diagnózis felállítása előtt, mind a diagnózist követően.



**10. ábra** Az életkort is tartalmazó Charlson-féle komorbiditási index (CCI) összehasonlítása az SLE betegek és kontrollok körében, a diagnózis felállítása előtt és után. A sávok 95%-os konfidenciaintervallumot jeleznek. SLE- Systemas lupus erythematosus

(A 10. ábra a Kósa F. et al. High risk of depression, anxiety, and an unfavorable complex comorbidity profile is associated with SLE: a nationwide patient-level study. Arthritis Res Ther. 2022;24(1):116. cikkből adaptálva)

## 5. Megbeszélés

Évről-évre növekszik az SLE incidencia, prevalencia, mortalitási és komorbiditással kapcsolatos adatismeretünk, egyre több kiterjedt, országos vizsgálat jelenik meg világszerte. Átfogó mortalitási és komorbiditási adatok az SLE hazai előfordulásáról a mi jelen munkánkat megelőzően nem jelent meg.

Felhasználtuk a teljes magyar lakosságot magába foglaló NEAK adatbázisát, amelyben lehetőségünk volt arra, hogy a leválogatott SLE betegcsoporthoz egy ötszörös, korban, nemből és földrajzi régióban illesztett kontrollcsoportot képezzünk. Világviszonylatban kevés hasonló átfogó vizsgálat történt (29, 94). A NEAK adatbázisából elérhetővé vált minden olyan adat, amely alapján megbecsülhetővé vált Magyarországon az SLE incidencia, prevalencia értékei, a komorbiditási profil a diagnózis felállítása előtt és után, mortalitási adatok, túlélés, mindezt a kontroll csoporttal történő összehasonlításban.

A kapott eredményeink azt igazolják, hogy Magyarországon is az SLE betegség változatlanul női dominanciával bíró megbetegedés. Az „Összes incidens SLE beteg” csoportban az incidencia érték 4,86 beteg/100 ezer beteg, míg a „Kezelt SLE beteg” csoportban ez az értéke 2,78. Az adatok hasonlóak az európai országok által publikált incidenciamutatókhoz a kaukázusi népcsoportban (29, 95-97). Az incidenciamutató éves értékek csökkenő tendenciát mutattak az „Összes incidens SLE beteg” csoportban, míg a „Kezelt SLE beteg” csoportban egy stabil görbét írt le. Az előbbi csökkenés részben magyarázható azzal is, hogy az index dátum előtti két év, mint új beteg beazonosításához szükséges ún. „kimosási idő” egyrészt rövid, ami betudható a betegek esetleges rossz compliance-ének, az esetlegesen fennálló remisszióknak, amely miatt nem jelentek meg kontroll vizsgálatokon, vagy a betegek hosszabb ideig nem jelentek meg az egészségügyi ellátórendszerben. Tekintettel arra, hogy a vizsgálatban új betegként azonosítottuk mindazokat, akiknek az index dátum előtti kimosási időben nem volt SLE diagnózis kódja és ez a periódus limitált hosszúságú, elkerülhetetlen, hogy a vizsgálatunkba bekerültek olyan betegek, akik a valóságban már korábban diagnosztizálásra kerültek, de mi újként azonosítottuk őket, amennyiben hosszabb ideig nem került SLE diagnózis kód jelentésre a NEAK adatbázisban.

Összességében ez a jelenség a vizsgálatunk metodológiájának következménye. Ami a „Kezelt SLE beteg” csoportot illeti, itt magában a definícióban is benne van az index dátum utáni 6 hónapon belül elkezdett SLE releváns terápia, amely az SLE betegeket stabilabban beazonosítja, emiatt látható, hogy az éves incidencia görbe is lényegesen stabilabb, mint az A betegcsoportnál. Ugyanez lehet a magyarázata az emelkedő prevalencia értéknek 2008 és 2016 között. A prevalencia értékek 36,1-ről 70,5-re emelkedtek. A magyar populáció értékei teljes mértékben megfeleltek a korábban publikált regiszter alapú vizsgálatok adatainak (28-31). Hasonlóan más nemzetközi vizsgálatok eredményeihez a csúcsincidencia 30-50-ik életév közé esik, a női nem az SLE betegségben 85-93% között képviselteti magát, a prevalencia értéke kb 9-szer gyakoribb nőknél, mint férfiaknál. Ugyanakkor a férfiak esetében, hasonlóan más vizsgálókhoz alacsony és stabil incidenciát találunk (19, 29-31).

Az SLE mortalitási adatait tekintve az eddigi vizsgálatok egyértelműen igazolják, hogy önmagában az SLE kockázati tényező a korai halálzásra. Az SMR érték az SLE beteg populációban szignifikánsan több 1-nél (50, 98, 99). A magyarországi SLE mortalitás adatai hasonló értékeket mutatnak más vizsgálatok eredményeihez. Az SMR értéke az „Összes incidens SLE beteg” csoportban 1,63 volt, míg a „Kezelt SLE beteg” csoportban 2,09.

Az elmúlt néhány évben több SLE-vel kapcsolatos mortalitásról szóló tanulmány jelent meg Európában. Az Egyesült Királyság öt, Skandinávia két, Dél-Európa három, és Kelet-Európa két országa közölt adatokat. A vizsgálatokban bemutatott SMR-értékek meglehetősen konzisztensek, 1,6 és 3,1 közé esnek (99-101). 2021-es nemzeti regiszter adatokon alapuló mortalitást vizsgáló litván kutatás az SLE SMR értékeiben hasonlóan 2,65 értéket talált (94).

Kitekintve a különböző kontinensek adataira közel hasonló, vagy magasabb értékeket találunk. 2000 és 2015 között az Egyesült Államokban a fiatal nők (25-44 év) körében az SLE a leggyakoribb halálokok között szerepelt, és az igazolódott, hogy a fekete bőrű nők több, mint egy évtizeddel korábban haláloznak el a fehér bőrű betegtársaikhoz képest (76, 102). 1980-tól 2014-ig feldolgozott ausztrál adatok kor és nem-specifikus SMR értékeiben emelkedő tendencia mutatkozott, 2,29-ről 2,47-re emelkedett (103). Dél-Amerika és Ázsia országai kifejezetten magas mortalitást közöltek. Egy Brazil

vizsgálatban a korai, fiatalkori elhalálozás mutatott jelentős problémát, míg Ázsia országaiban az SMR értékei 2,1 és 11,1 között váltakoztak (1, 38, 79-82).

A korábban már említett Merrell M és munkatársai által 1955-ben publikált SLE öt éves túlélési adatai 50%-os értékeket mutattak (65). A túlélés az elkövetkező 70 évben jelentősen változott, javuló tendencia mutatkozott, amit az egyre korábbi diagnózis felállításának, így az enyhébb kórlefoiyású betegek beazonosításának, korszerű kezelésnek, valamint a társbetegségek hatékonyabb kezelésének tulajdonítanak (68, 69, 104, 105). Az 1950-es és a 2000-es évek között az SLE-s betegek 5 éves túlélése 74,5%-ról 94,8%-ra, illetve a 10 éves túlélés 63,2%-ról 91,4%-ra nőtt ( $p < 0,001$ ). A túlélés javulása azonban lassulni látszott 1980 és 1990 között. A 2000-es években publikált adatok nem teljesen egyértelműen igazolják, hogy a túlélési tendencia tovább javult volna (71).

Az európai országokban és az Egyesült Államokban a kétezres évek elején végzett tanulmányok kimutatták, hogy az SLE-s betegek öt éves túlélése a diagnózis felállításától számítva 93% fölötti volt (106, 107). Ezekhez az adatokhoz viszonyítva Magyarországon az öt éves túlélés az „Összes incidens SLE beteg” esetében 91,8%, míg a „Kezelt SLE beteg” csoportban 89,6% volt. Korábbi vizsgálatok Magyarországon SLE túléléssel kapcsolatosan nem készültek.

Ázsia több országa vizsgált túlélést az SLE-s betegeknél. Itt az adatok széles szórása figyelhető meg. Az egy éves túlélés 93,7%-tól 98,4%-ig, az öt éves túlélés 80,4-től 98,6%-ig, 10 éves túlélés 56,5%-tól 98,2%-ig, míg a 15 éves túlélés jelentősen alacsonyabb értékek között mutatkozott: 31,7%-tól 88,8%-ig. Az ázsiai-csendes-óceáni térségben 83%-os 5 éves túlélésről számoltak be (92). Egy Indiában végzett, Chatterjee R nevéhez fűződő 2023-as vizsgálatban, az egy éves túlélés 82,9%, 5 éves túlélés 73,8%, míg a 10 éves túlélés 65,2% volt (108). A vizsgálat jellegzetessége, hogy súlyos fertőzésekhez kötött túlélést követtek.

Tektonideus nevével közzétett szisztematikus irodalomkutatást feldolgozó metaanalízisben, mely az 1950 és 2016 közötti SLE túléléssel kapcsolatos adatokat elemzett, azt találták, hogy az SLE túlélési aránya a 90-es évek közepéig növekvő tendenciát mutatott mind a magas jövedelmű, mind az alacsony vagy közepes jövedelmű

országokban, majd ezt egy tartós plató érték követte. Felnőtteknél a 10 éves összesített túlélési valószínűség becslése 0,89 volt a magas jövedelmű országokban, míg ez az érték 0,85 volt az alacsony vagy közepes jövedelmű országokban. Ennek az aránynövekedésnek az okait vizsgálták, és kiderült, hogy a javulás egy része az SLE betegek kezelésének és az általános orvosi ellátás fejlődésének tudható be, viszont az arányok javulására hatással volt a precízebb diagnosztika megjelenése (70). Az antinukleáris antitest-teszt szélesebb körű alkalmazása következtében megjelentek az enyhébb SLE esetek a rendszerben (109, 110). Az enyhébb SLE eseteket korábban nagy valószínűséggel alul diagnosztizálták, így csak a súlyosabban érintett betegek kerültek bevonásra a túlélési vizsgálatokba. Ezt támasztja alá az a megállapítás is, hogy az újabb vizsgálatokban a felnőtt betegek kisebb arányban szenvednek vese- vagy központi idegrendszeri érintettségben. A korai diagnózis szintén hozzájárulhatott a hosszabb látszólagos túléléshez az újabb vizsgálatokban.

A halálozási adatok, túlélési görbék mellett a vizsgálatunkban arra is törekedtünk, hogy felmérjük, mely okok állhattak potenciálisan az elhalálozás mögött. Négy nagy betegségcsoportot határoztunk meg, amelyek az irodalmi adatokat is áttekintve, az SLE-s betegek halálát okozhatják, így a BNO kódok alapján a cardiovascularis, cerebrovascularis, fertőzés és tumoros megbetegedések csoportjára fektettük a hangsúlyt. Fontosnak tartottuk, hogy mindenképpen életet veszélyeztető betegségek potenciális előfordulását vizsgáljuk. Vizsgálatunkban külön értékeltük a cerebrovascularis és a cardiovascularis betegségeket. Nem találtunk szignifikáns különbséget az SLE-betegek és a kontrollok között a cerebrovaszkuláris betegségek tekintetében. A szív- és érrendszeri megbetegedések, mint lehetséges halálokoknak a gyakorisága szintén nem különbözött a kórházban elhunyt betegeknél a kontrollhoz viszonyítva.

Egyes tanulmányok szerint a szív- és érrendszeri betegségek a leggyakoribb halálokok az SLE-ben szenvedő betegeknél, a halálozások 27–52%-ért felelősek (101, 111, 112). Több szerzői csapat kutatása igazolta, hogy a gyulladásszerű reumatológiai betegségekben jelenlévő krónikus gyulladás az atheroszklerózis és az artériás trombózis fokozott kockázatával jár és a szívkoszorúér-betegség, valamint az agyi érbetegség standardizált előfordulási aránya megnövekedik SLE-ben szenvedő betegeknél.

Ugyanakkor a magas halálozás ellenére a szív- és érrendszeri okok a második helyre szorúlnak az SLE betegekben a fertőzések után néhány vizsgálat adata alapján (113-118). Egy 2021-ben közzétett litván vizsgálat, ami BNO alapú és országos kötelező biztosítási rendszer teljes rendelkezésre álló adatbázisát használta fel (Kötelező Egészségbiztosítási Információs Rendszer), az SLE-ben az össz-SMR érték 2,53 (1,59; 3,83) volt. Ebben a vizsgálatban a szív- és érrendszeri betegségek bizonyultak a leggyakoribb halálokként, ezt követték a daganatok (94).

Egy, az Egyesült Királyságban publikált hasonló tanulmányban a kutatók a szív- és érrendszeri betegségek, fertőzések és légúti megbetegedések magasabb relatív halálkockázatát észlelték az SLE-ben szenvedő betegeknél, mint az általános populációban, és azt találták, hogy az SLE-s betegek között a rosszindulatú daganatok ritkábban fordultak elő (119).

A saját vizsgálatunk eredményeiben a fertőzések bizonyultak a leggyakoribb haláloknak az SLE betegekben a kontroll csoporthoz képest. Az eredményeinkhez hasonlóan más különböző vizsgálatok is szintén az infekciót találták vezető haláloknak.

Moreno-Torres V és munkatársai által közzétett 2022-ben publikált spanyol vizsgálat 2016 és 2018 közötti időszakból BNO kódok alapján azonosította be a betegeket, nemzeti statisztikai hivatal és kórházi adatbázis regiszterét feldolgozva. Azt találták, hogy a vizsgált időszakban 2755 beteget (15%) vettek fel kórházba fertőzés miatt, amely az összes halálozás 25%-át okozta (147 beteg). A vizsgálatban a szepszis okozta a halálozás 22%-át (120).

Európa országain túl is hasonló adatokat találtunk. Tselios kanadai Ontarióban végzett kutatásában az SLE össz-SMR értéke 4,4 volt, ami meglehetősen közel áll a korábban említett két metaanalízisben jelentett 4,98-hoz (73-75). Az 1980 és 2013 közötti időszakot felölelő vizsgálat az össz-SMR értékek mellett ok-specifikus SMR értékeket is elemzett. Az atherosclerosis esetében 4,7 volt (95% CI 3,4–6,0), míg a fertőzések esetében 4,4 (95% CI 3,3–5,5), és 3,4 (95% CI 2,2–4,6) volt a rosszindulatú daganatoknál (75). Különösen a szepszisnek volt jelentős hatása az SLE extra mortalitásán felül a fertőzések esetében. Ez hangsúlyozza az SLE-betegek megnövekedett fertőzésekkel szembeni halálozási kockázatát, ami további hangsúlyt helyez az optimális fertőzésmegelőzés és kezelés fontosságára.



Egy 2023-ban publikált, kórházi adatokat felhasználó indiai vizsgálatban vezetőokként szintén a súlyos fertőzéseket azonosították (108). Azt találták, hogy a súlyos infekció mindig szervérintettséggel, valamint szervkárosodással jár. A súlyos fertőzésektől mentes túlélés 1 év, 5 év és 10 év után 82,9% (95% CI 80,8–85), 73,8% (95% CI 71,1–76,6) és 65,2% (95% CI 61,7–68,9) alakult. Bármilyen súlyos fertőzés a betegség lefolyása során magasabb mortalitásra hajlamosított. Ebben a vizsgálatban is a bakteriális fertőzéseket, a vírusos, majd a gombás fertőzések követték. A leggyakoribb opportunista fertőzés a mycobacteriális fertőzés volt, aminek jelentős része extrapulmonális megjelenést mutatott. A magas értékeket az indiai tuberkulózis endémiás természetének tulajdonították.

Néhány vizsgálat az SLE-s betegek életkorára tekintve azt igazolta, hogy a 40 év alatti betegek esetében gyakoribb a fertőzés, ami a betegség aktiválódásához, és az ehhez kapcsolódó immunszuppresszióhoz kötődik, míg 40 évesnél idősebb betegeknél a súlyos fertőzés másodlagos lehet, ami a kumulatív gyógyszer toxicitás, valamint a visszafordíthatatlan szervi károsodás talaján alakul ki (56, 107, 121-123).

A vizsgálatunkban a rosszindulatú betegségek alacsonyabb százalékos aránya igazolódott, valójában, figyelembe véve az SLE betegek kétszeres SMR értékeit, a tumorok előfordulása, mint halálozási ok, szintén jelentős SLE-ben. Korábban publikált tanulmányok és metaanalízisek nem találtak megnövekedett halálozási kockázatot a tumorok esetében (73-75).

Az eddigi tanulmányok egyértelműen igazolják, hogy az SLE-ben szenvedő betegeknek jelentős testi és lelki társbetegségei vannak. A CCI által meghatározott morbiditási státusz jelentős befolyással bír a beteg általános állapotára, meghatározva a terápia választást, valamint a betegség lefolyását és kimenetelét is.

A vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az SLE mellett, két évvel a diagnózis felállítása után, nagyobb százalékos arányban fordul elő endokrin betegség, limphoma, mentális betegség, metabolikus elváltozás, szív- és agyérrendszeri betegségek, vese-, máj-, és tüdő betegségek, valamint infekció, a kontroll csoporthoz képest. Hasonló adatokat közöltek korábban Európa több országában, valamint az európai kontinensen kívül is.

Gergianaki nevéhez fűződő krétai vizsgálat leggyakoribb társbetegségek között a pajzsmirigy betegséget (45,6%), magasvérnyomást (24,6%), diszlipidémiát (33,3%), a

csonttritkulást (22,3%) és a szív- és érrendszeri betegségek (20,8%) találta. Emellett az SLE betegekben a mentális zavarok is gyakoribbak voltak (45,1%), különösen a depresszió (26,7%) és a generalizált szorongásos zavar (10,7%) aránya volt kiemelkedő. Összességében azt találták, hogy átlag életkorhoz igazított CCI  $0,91 \pm 1,16$  volt. Elgondolkodtató az az adat, hogy a betegek 51,0%-ának három vagy több fizikai társbetegsége, míg 33,1%-ának pedig kettő vagy több mentális társbetegsége volt, ami arra utal, hogy az SLE-s betegeknek kifejezetten magas a komorbiditási teher (124). Egy nemrégiben elkészült 2000 és 2015 közötti adatokat feldolgozó finn vizsgálat, összehasonlította az SLE-s betegek, valamint a kontroll csoport adatait, azt találták, hogy a szív-érrendszeri betegségek 33%-ban, tumorok 27%-ban, neurológiai betegségek 10%-ban fordulnak elő, és egyben halálozáshoz vezető okok is (125).

Rees nevéhez fűződő Egyesült Királyságban végzett tanulmány, 1999 és 2012 között vizsgálta az SLE betegekhez hozzá illesztett kontroll csoporttal. A vizsgálatban az igazolódott, hogy az SLE-ben szenvedő betegek esetében a társbetegségek előfordulása magasabb volt, mint a kontroll csoportban. Az SLE-ben szenvedőknél nagyobb valószínűséggel alakult ki szív- és érrendszeri betegségek, stroke, végstádiumú vesebetegség, rosszindulatú daganatos betegség, csonttritkulás és fertőzés, mint az SLE-ben nem szenvedőknél. Nem- és korszpecifikusan is megvizsgálták a kapott adatokat, és azt találták, hogy mind a férfiak, mind a nők esetében az SLE-ben magasabb volt az összkomorbiditás aránya a kontrollcsoportéhoz képest ( $p < 0,001$ ). Rees vizsgálatában az SLE betegekben szignifikánsan magasabb volt az index, illetve az illesztés idejében meghatározott Charlson komorbiditási index a kontroll csoportéhoz képest (46). Hasonlóan a mi vizsgálatunk eredményéhez, ahol a CCI értéke szignifikánsan magasabb volt az SLE betegekben, mind az SLE diagnózis felállítása előtt, mind utána is.

A CCI pontszámot a jövőbeni mortalitás előrejelzésére dolgozták ki 1987-ben (126).

A fenti vizsgálatok a mi eredményeinkhez hasonlóan azt igazolják, hogy a multimorbiditás egy olyan átfogó jellemző, amely korrelál a betegség súlyosságával és a szociodemográfiai tényezőkkel, például az iskolai végzettséggel és a családi állapottal is. Az SLE-s betegek gondozása során elengedhetetlenül fontos a társbetegségek időbeni feltérképezése és kezelése, ami alapvetően meghatározza az SLE betegek kezelésének hatásosságát, valamint az SLE betegség kimenetelét (124).

Összehasonlítva más országok vizsgálataival, a vizsgálatunk jelentősen kiegészíti a más tanulmányokban közölt megfigyeléseket. Az egyik előnye, hogy az adatok elérésére országos adatbázis állt a rendelkezésre, amely a közel 10 millió fős ország teljes lakosságát rögzíti. A betegek halálozási ténye és dátuma megbízhatóan kerül rögzítésre az adatbázisban. A betegek utánkövetése a NEAK adatbázisában longitudinális, tekintettel arra, hogy Magyarországon egybiztosítós rendszer van, a betegeknek nincs lehetősége kilépni a biztosítási rendszerből. Szintén jelentős előny, hogy lehetőségünk volt 1:5-höz korban, nemben és földrajzi elhelyezkedésben illeszkedő nem SLE-s kontrollcsoportot használni ugyanabból az adatbázisból. Ennek egyik jelentős előnye, hogy elkerülhető volt az a torzítás, amely különböző adatbázisok összefésüléséből adódhat.

## 6. Következtetések

A vizsgálatunk egyértelműen igazolta, hogy a magyarországi SLE incidencia és prevalencia értékek hasonlóak az európai fehérbőrű népcsoportban történt vizsgálatok eredményeihez. Az SLE betegség változatlanul női dominanciával bíró megbetegedés, és a csúcscincidencia az érett felnőttkor éveire esik. Mortalitási adatokat tekintve azt találtuk, hogy önmagában az SLE betegség jelenléte fokozott kockázatot jelent a korai elhalálózásra. Az SMR értéke alapján az SLE betegek közel kétszeres halálózási rátával bírnak. Az öt és tíz éves túlélési adataink hasonlóak a 2000-es években Európában, illetve Egyesült Államokban publikált vizsgálatok adataihoz. A magyar SLE-s betegek öt éves túlélése 90% feletti értéket mutat. Bár az elmúlt évtizedekben számos terápiás lehetőség vált elérhetővé az SLE kezelésében, a mortalitás és a túlélés az átlagos populációhoz képest még mindig jelentősen rosszabb ezeknél a betegeknél. Vizsgálatunkban a fertőzéseknek van kiemelt jelentősége, különösen a szepszis okozott szignifikáns extra mortalitást. Ami egyértelműen jelzi, hogy az SLE-s betegek esetében nagy jelentőséggel bír a fertőzések optimális megelőzése és kezelésének fontossága. Az elemzésünkben kétségtelenül igazolódott, hogy az SLE-s betegek komorbiditási terhe nagy. Az SLE diagnózis felállítása utáni két évben a társbetegségek jelenléte szignifikánsan gyakoribb a kontroll csoporthoz képest. A társbetegségek miatt is rendkívül fontos a diagnózis mielőbbi felállítása, valamint olyan kezelési terv kitzúzése, amely figyelembe veszi az SLE mellett előforduló társbetegségeket is. Napjainkban sok új gyógyszer áll a rendelkezésünkre az SLE kezelésében és a betegek hatékonyabb menedzselése céljából nemzetközi irányelvek (pl. EULAR) segítik az orvosok és szakdolgozók mindennapi klinikai gyakorlatát. Mindezek mellett továbbra is szükség van az SLE betegség kezelésének fejlesztésére, mivel halálózásuk jelentősen nagyobb a nem SLE-s kontroll populációhoz képest, és több az életminőséget is befolyásoló társbetegségben szenvednek. Mindezek alapján, lehetőség szerint, további új gyógyszeres terápiák fejlesztésére van szükség, valamint a nemzetközi ajánlások rigorózusabb betartásának és a betegek hatékonyabb utánkvetésének megerősítése lenne célszerű a betegek jobb ellátásának érdekében.

## 7. Összefoglalás

Munkánk során a NEAK adatbázisával elemeztük Magyarország SLE epidemiológiai adatait, az időszak 7888 betegét vizsgálva 2008. január 1.-2017. június 30 között. Köztük 4503 új incidens beteget azonosítottunk (A-betegcsoport), míg 2582 kezelt beteget („Kezelt SLE-betegek” csoport). Az éves prevalencia nőtt (36,1-70,5/100 000 fő). Mindkét csoportban nők voltak többségben (85%), átlagos életkoruk 46 és 47 év volt. Az adatok szerint Magyarországon az SLE incidenciacsökkentés és prevalencia értéke hasonló az európai népességéhez, különösen a kaukázusi rassz esetében.

Megvizsgáltuk az SLE mortalitási adatait kor és nem szerint illesztett nem SLE-s kontroll lakossághoz képest. Az SMR értéke „Összes incidens SLE-beteg” csoportban 1,63, míg a „Kezelt SLE-betegek” csoportjában 2,09 volt. Az első évben a diagnózistól számított becsült túlélési valószínűség mindkét csoportban 98,0%. A harmadik évben ez az érték 95,0%, illetve 94,0%. Az ötödik évben pedig 91,8% és 89,6%-ra csökkent. Az SLE betegek túlélése szignifikánsan alacsonyabb volt ( $p < 0,001$ ) a kontrollpopulációhoz képest.

Halálozási adatok, túlélési görbék mellett vizsgáltuk az elhalálozás okait. Négy betegségcsoportot határoztunk meg: cardiovascularis, cerebrovascularis, fertőzés és tumoros megbetegedések. Fontosnak tartottuk az életet veszélyeztető betegségek vizsgálatát. Vizsgálatunkban a fertőzések bizonyultak a leggyakoribbnak az SLE betegek között a kontroll populációhoz képest. A fertőzésen belül a szepszis jelentett extra mortalitást.

Meghatároztuk a CCI-t az első SLE diagnózis kódot megelőző, illetve az azt követő 2 évben mind az SLE, mind a kontrollcsoportnál. Az SLE betegek magasabb CCI-értéket mutattak ( $p < 0,001$ ) mindkét időszakban.

## 8. Summary

In our work, we analyzed the epidemiological data of SLE in Hungary using the NEAK database, examining 7888 patients between January 1, 2008, and June 30, 2017. Among them, we identified 4503 new incident cases (A group) and 2582 treated patients ("Treated SLE Patients" group). The annual prevalence increased (from 36.1 to 70.5/100,000). Women predominated in both groups (85%), with average ages of 46 and 47 years. The data suggests that SLE incidence and prevalence in Hungary are similar to European population, especially among Caucasians.

We examined SLE mortality data compared to age- and gender-matched non-SLE control population. The SMR was 1.63 for "All Incident SLE Patients" and 2.09 for "Treated SLE Patients" group. The estimated survival probability from diagnosis was 98.0% in the first year for both groups. By the third year, it decreased to 95.0% and 94.0%, respectively, and by the fifth year to 91.8% and 89.6%. SLE patient survival was significantly lower ( $p < 0.001$ ) compared to the control population.

We also investigated causes of death alongside mortality data and survival curves. We identified four disease groups: cardiovascular, cerebrovascular, infections, and tumor diseases. Examining life-threatening conditions was crucial. In our study, infections were the most common cause of death among SLE patients compared to the control population. Within the infection, sepsis caused additional mortality.

We determined the Charlson Comorbidity Index (CCI) in the two years preceding and following the first SLE diagnosis for both SLE patients and the control group. SLE patients showed higher CCI values ( $p < 0.001$ ) in both periods.

## 9. Irodalomjegyzék

1. Wu XY, Yang M, Xie YS, Xiao WG, Lin J, Zhou B, Guan X, Luo CN, Che N, Liu XZ, Wang C, Teng JL, Cheng XB, Ye JN, Su YT, Shi H, Yin YF, Liu MR, Sun Y, Hu QY, Zhou ZC, Chi HH, Liu Y, Zhang X, Chen JW, Zhang MJ, Zhao DB, Yang CD, Wu LJ, Liu HL. Causes of death in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year multicenter nationwide Chinese cohort. *Clin Rheumatol.* 2019;38(1):107-15.
2. Dall'Era M, Cisternas MG, Snipes K, Herrinton LJ, Gordon C, Helmick CG. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in San Francisco County, California: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):1996-2005.
3. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, Buyon JP, Belmont HM, Salmon JE, Askanase A, Bathon JM, Geraldino-Pardilla L, Ali Y, Ginzler EM, Putterman C, Gordon C, Helmick CG, Parton H. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):2006-17.
4. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, Zeb S, Tariq MA, Patlolla SR, Ali J, Hashim SN, Hashim S. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus.* 2022;14(10):e30330.
5. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirják L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumánovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rúa-Figueroa Fernández Í, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR. 2019 European

League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-9.

6. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther.* 2020;7(3):433-46.

7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, Boletis J, Bruce IN, Cervera R, Doria A, Dörner T, Furie RA, Gladman DD, Houssiau FA, Inês LS, Jayne D, Kouloumas M, Kovács L, Mok CC, Morand EF, Moroni G, Mosca M, Mucke J, Mukhtyar CB, Nagy G, Navarra S, Parodis I, Pego-Reigosa JM, Petri M, Pons-Estel BA, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tanaka Y, Tektonidou MG, Teng YO, Tincani A, Vital EM, van Vollenhoven RF, Wincup C, Bertsias G, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29.

8. Li S, Gong T, Peng Y, Nieman KM, Gilbertson DT. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus and associated outcomes in the 2009-2016 US Medicare population. *Lupus.* 2020;29(1):15-26.

9. Ungprasert P, Sagar V, Crowson CS, Amin S, Makol A, Ernste FC, Osborn TG, Moder KG, Niewold TB, Maradit-Kremers H, Ramsey-Goldman R, Chowdhary VR. Incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based cohort using revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria. *Lupus.* 2017;26(3):240-7.

10. Taylor HG, Stein CM. Systemic lupus erythematosus in Zimbabwe. *Ann Rheum Dis.* 1986;45(8):645-8.

11. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, Lila A, Ivanova R, Togizbayev G, Omarbekova Z, Shevchuk S, Iaremenko O, Gnylorybov A, Smailova Z, Chernogolov V, Malynovska K, Vasylyev A, Pereira MH. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus.* 2014;23(2):213-9.

12. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):1945-61.



13. González LA, Toloza SM, Alarcón GS. Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(3):433-54, vii-viii.
14. Ferucci ED, Johnston JM, Gaddy JR, Sumner L, Posever JO, Choromanski TL, Gordon C, Lim SS, Helmick CG. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007-2009. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2494-502.
15. Gómez-Puerta JA, Barbhuiya M, Guan H, Feldman CH, Alarcón GS, Costenbader KH. Racial/Ethnic variation in all-cause mortality among United States medicaid recipients with systemic lupus erythematosus: a Hispanic and asian paradox. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):752-60.
16. Molina MJ, Mayor AM, Franco AE, Morell CA, López MA, Vilá LM. Prevalence of systemic lupus erythematosus and associated comorbidities in Puerto Rico. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(4):202-4.
17. Flower C, Hennis AJ, Hambleton IR, Nicholson GD, Liang MH. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: incidence, clinical manifestations, and survival in the Barbados National Lupus Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1151-8.
18. Barnabe C, Joseph L, Belisle P, Labrecque J, Edworthy S, Barr SG, Fritzler M, Svenson LW, Hemmelgarn B, Bernatsky S. Prevalence of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis in the First Nations population of Alberta, Canada. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(1):138-43.
19. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):136-41.
20. Anstey NM, Bastian I, Dunckley H, Currie BJ. Systemic lupus erythematosus in Australian aborigines: high prevalence, morbidity and mortality. *Aust N Z J Med*. 1993;23(6):646-51.
21. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. *Arthritis Rheum*. 2007;57(4):612-8.

22. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-18.
23. Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):1-54.
24. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(9):1955-9.
25. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A277-87.
26. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, Helmick CG, Wang L, Wing JJ, Dhar JP, Leisen J, Shaltis D, McCune WJ. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):369-78.
27. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipainen-Seppänen O. Incidence of systemic lupus erythematosus in Finland, 2000-2007, a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6):953-5.
28. Brinks R, Hoyer A, Weber S, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific and sex-specific incidence of systemic lupus erythematosus: an estimate from cross-sectional claims data of 2.3 million people in the German statutory health insurance 2002. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000181.
29. Hermansen ML, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1335-9.
30. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1082-9.
31. Simard JF, Sjöwall C, Rönnblom L, Jönsen A, Svenungsson E. Systemic lupus erythematosus prevalence in Sweden in 2010: what do national registers say? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1710-7.
32. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, Tzanakakis M, Adamichou C, Pompieri A, Spirou G, Bertias A, Kabouraki E, Tzanakis I, Chatzi L, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Bertias GK. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern

European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1992-2000.

33. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Colombia: data from the national health registry 2012-2016. *Lupus.* 2019;28(10):1273-8.

34. Chiu YM, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus.* 2010;19(10):1250-5.

35. Shim JS, Sung YK, Joo YB, Lee HS, Bae SC. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatol Int.* 2014;34(7):909-17.

36. Al Dhanhani AM, Agarwal M, Othman YS, Bakoush O. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus among the native Arab population in UAE. *Lupus.* 2017;26(6):664-9.

37. Zou YF, Feng CC, Zhu JM, Tao JH, Chen GM, Ye QL, Cen H, Leng RX, Pan FM, Pan HF, Li R, Fan YG, Wang B, Li XP, Zhang FY, Ye DQ. Prevalence of systemic lupus erythematosus and risk factors in rural areas of Anhui Province. *Rheumatol Int.* 2014;34(3):347-56.

38. Yeh KW, Yu CH, Chan PC, Horng JT, Huang JL. Burden of systemic lupus erythematosus in Taiwan: a population-based survey. *Rheumatol Int.* 2013;33(7):1805-11.

39. Segasothy M, Phillips PA. Systemic lupus erythematosus in Aborigines and Caucasians in central Australia: a comparative study. *Lupus.* 2001;10(6):439-44.

40. Grennan DM, Bossingham D. Systemic lupus erythematosus (SLE): different prevalences in different populations of Australian aboriginals. *Aust N Z J Med.* 1995;25(2):182-3.

41. Bossingham D. Systemic lupus erythematosus in the far north of Queensland. *Lupus.* 2003;12(4):327-31.

42. Hart HH, Grigor RR, Caughey DE. Ethnic difference in the prevalence of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(5):529-32.

43. Bongomin F, Sekimpi M, Kaddumukasa M. Clinical and immunological characteristics of 56 patients with systemic lupus erythematosus in Uganda. *Rheumatol Adv Pract.* 2020;4(1):rkaa011.

44. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):357-68.
45. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, Svenungsson E, Peterson J, Clarke AE, Ramsey-Goldman R. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(9):515-32.
46. Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus in the UK, 1999-2012. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(6):819-27.
47. Cook MJ, Bellou E, Bowes J, Sergeant JC, O'Neill TW, Barton A, Verstappen SMM. The prevalence of co-morbidities and their impact on physical activity in people with inflammatory rheumatic diseases compared with the general population: results from the UK Biobank. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(12):2172-82.
48. Kuo CF, Chou IJ, Rees F, Grainge MJ, Lanyon P, Davenport G, Mallen CD, Chung TT, Chen JS, Zhang W, Doherty M. Temporal relationships between systemic lupus erythematosus and comorbidities. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(5):840-8.
49. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, Rantapää Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus.* 2012;21(4):452-9.
50. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekkanti S, Greenlee RT. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol.* 2014;41(4):680-7.
51. Albrecht K, Redeker I, Aringer M, Marschall U, Strangfeld A, Callhoff J. Comorbidity and healthcare utilisation in persons with incident systemic lupus erythematosus followed for 3 years after diagnosis: analysis of a claims data cohort. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000526.
52. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(5):376-86.
53. Bertias G, Gordon C, Boumpas DT. Clinical trials in systemic lupus erythematosus (SLE): lessons from the past as we proceed to the future--the EULAR

recommendations for the management of SLE and the use of end-points in clinical trials. *Lupus*. 2008;17(5):437-42.

54. Waldheim E, Elkan AC, Pettersson S, van Vollenhoven R, Bergman S, Frostegård J, Welin Henriksson E. Health-related quality of life, fatigue and mood in patients with SLE and high levels of pain compared to controls and patients with low levels of pain. *Lupus*. 2013;22(11):1118-27.

55. Utset TO, Baskaran A, Segal BM, Trupin L, Ogale S, Herberich E, Kalunian K. Work disability, lost productivity and associated risk factors in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000058.

56. Clarke AE, Yazdany J, Kabadi SM, Durden E, Winer I, Griffing K, Costenbader KH. The economic burden of systemic lupus erythematosus in commercially- and medicaid-insured populations in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):759-68.

57. Yelin E, Yazdany J, Trupin L. Relationship Between Poverty and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(7):1101-6.

58. Yelin E, Trupin L, Bunde J, Yazdany J. Poverty, Neighborhoods, Persistent Stress, and Systemic Lupus Erythematosus Outcomes: A Qualitative Study of the Patients' Perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(3):398-405.

59. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med*. 2015;13:43.

60. Moustafa AT, Moazzami M, Engel L, Bangert E, Hassanein M, Marzouk S, Kravtsenyuk M, Fung W, Eder L, Su J, Wither JE, Touma Z. Prevalence and metric of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(1):84-94.

61. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):822-9.

62. Mok CC, Chan KL, Ho LY. Association of depressive/anxiety symptoms with quality of life and work ability in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):389-95.

63. Pereira MG, Duarte S, Ferraz A, Santos M, Fontes L. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: the mediator role of psychological morbidity and disease activity. *Psychol Health Med*. 2020;25(10):1247-57.

64. Cho JH, Chang SH, Shin NH, Choi BY, Oh HJ, Yoon MJ, Lee EY, Lee EB, Lee TJ, Song YW. Costs of illness and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus in South Korea. *Lupus*. 2014;23(9):949-57.
65. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis*. 1955;1(1):12-32.
66. Uramoto KM, Michet CJ, Jr., 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(1):46-50.
67. Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, Katsimpri P, Tsintzos S, Dimou G, Politi EN, Rapti A, Laina G, Drosos AA. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol*. 2003;30(4):731-5.
68. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibañez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2152-8.
69. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2004;3(6):423-53.
70. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2009-16.
71. 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(6):830-9.
72. Björnådal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. 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(4):713-9.
73. 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 (Hoboken)*. 2014;66(4):608-16.
74. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016;25(7):727-34.

75. Tselios K, Gladman DD, Sheane BJ, Su J, Urowitz M. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971-2013). *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):802-6.
76. Lim SS, Helmick CG, Bao G, Hootman J, Bayakly R, Gordon C, Drenkard C. Racial Disparities in Mortality Associated with Systemic Lupus Erythematosus - Fulton and DeKalb Counties, Georgia, 2002-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(18):419-22.
77. Anastasiou C, Trupin L, Glidden DV, Li J, Gianfrancesco M, Shiboski S, Schmajuk G, Yazdany J. Mortality Among Hospitalized Individuals With Systemic Lupus Erythematosus in the US Between 2006 and 2016. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(10):1444-50.
78. Costi LR, Iwamoto HM, Neves DCO, Caldas CAM. Mortality from systemic erythematosus lupus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(6):574-82.
79. Souza DC, Santo AH, Sato EI. Trends in systemic lupus erythematosus mortality rates in the state of Sao Paulo, Brazil from 1985 to 2004. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4):519-24.
80. Al Durahim H, Al Ghamdi G, Al Seraya A, Alkhiari R, Al Sayyari A. Predictors of mortality and end stage renal disease in Saudi patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2011;20(12):1329-35.
81. Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Oba K, Kondo M, Mukai M, Yanai M, Fukasawa Y, Atsumi T. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2014;23(11):1124-32.
82. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2154-60.
83. Chen HA, Wang JJ, Chou CT, Chien CC, Chu CC, Sheu MJ, Lin YJ, Chen PC, Chen CH. Predictors of longterm mortality in patients with and without systemic lupus erythematosus on maintenance dialysis: a comparative study. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2390-4.

84. Chen YM, Lin CH, Chen HH, Chang SN, Hsieh TY, Hung WT, Hsieh CW, Lai KL, Lan JL, Chen DY, Lan TH. Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: a nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):180-5.
85. Dhir V, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Long-term outcome of lupus nephritis in Asian Indians. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):713-20.
86. Fatemi A, Matinfar M, Sayedbonakdar Z, Maracy M, Karimzadeh H, Saber M, Smiley A. Outcome of adult onset systemic lupus erythematosus in Iran. *Lupus*. 2014;23(11):1211-6.
87. Foocharoen C, Nanagara R, Suwannaroj S, Mahakkanukrauh A. Survival rate among Thai systemic lupus erythematosus patients in the era of aggressive treatment. *Int J Rheum Dis*. 2011;14(4):353-60.
88. Feng X, Zou Y, Pan W, Wang X, Wu M, Zhang M, Tao J, Zhang Y, Tan K, Li J, Chen Z, Ding X, Qian X, Da Z, Wang M, Sun L. Prognostic indicators of hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a large retrospective multicenter study in China. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1289-95.
89. Joo YB, Bae SC. Assessment of clinical manifestations, disease activity and organ damage in 996 Korean patients with systemic lupus erythematosus: comparison with other Asian populations. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(2):117-28.
90. Hwang J, Lee J, Ahn JK, Park EJ, Cha HS, Koh EM. Clinical characteristics of male and female Korean patients with systemic lupus erythematosus: a comparative study. *Korean J Intern Med*. 2015;30(2):242-9.
91. Lin H, Wei JC, Tan CY, Liu YY, Li YH, Li FX, Deng DH, Yan B, Liu Y, Zhao Y. Survival analysis of late-onset systemic lupus erythematosus: a cohort study in China. *Clin Rheumatol*. 2012;31(12):1683-9.
92. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):159-68.
93. Doualla Bija, M., Luma Namme, H., Ashuntantang, G., Epée, H., Kemta, F., Kwedi, F., Ngatat, C., & Ngandeu Singwe, M. Clinical presentation, treatment and



outcome of patients with Systemic Lupus Erythematosus seen at a rheumatology clinic in Douala, Cameroon. *Health Sciences and Disease* 2014;15(2):1-5.

94. Dadonienė J, Charukevič G, Jasionytė G, Staškuvienė K, Miltinienė D. Mortality in Inflammatory Rheumatic Diseases: Lithuanian National Registry Data and Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12338.

95. Magro R, Borg AA. Characterisation of Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Malta: A Population Based Cohort Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2385386.

96. Otsa K, Talli S, Harding P, Parsik E, Esko M, Teepere A, Tammaru M. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in the adult population of Estonia. *Lupus*. 2017;26(10):1115-20.

97. Ingvarsson RF, Bengtsson AA, Jönsen A. Variations in the epidemiology of systemic lupus erythematosus in southern Sweden. *Lupus*. 2016;25(7):772-80.

98. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, Winkelmayer WC, Costenbader KH. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):753-63.

99. Jorge AM, Lu N, Zhang Y, Rai SK, Choi HK. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999-2014). *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):337-44.

100. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016;25(14):1542-50.

101. Ingvarsson RF, Landgren AJ, Bengtsson AA, Jönsen A. Good survival rates in systemic lupus erythematosus in southern Sweden, while the mortality rate remains increased compared with the population. *Lupus*. 2019;28(12):1488-94.

102. Yen EY, Singh RR. Brief Report: Lupus-An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000-2015. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(8):1251-5.

103. Raymond WD, Lester S, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA, Furfaro M, Nossent JC. Hospitalisation for systemic lupus erythematosus associates with an increased risk of

mortality in Australian patients from 1980 to 2014: a longitudinal, population-level, data linkage, cohort study. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000539.

104. Funauchi M, Shimadzu H, Tamaki C, Yamagata T, Nozaki Y, Sugiyama M, Ikoma S, Kinoshita K. Survival study by organ disorders in 306 Japanese patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Rheumatol Int*. 2007;27(3):243-9.

105. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(5):345-51.

106. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovacs L, Kovacs A, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Chwalinska-Sadowska H, Kiss E, Cikes N, Anic B, Schneider M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Graninger W, Smolen JS. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus*. 2001;10(1):51-8.

107. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejía JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. 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.

108. Chatterjee R, Pattanaik SS, Misra DP, Agarwal V, Lawrence A, Misra R, Aggarwal A. Tuberculosis remains a leading contributor to morbidity due to serious infections in Indian patients of SLE. *Clin Rheumatol*. 2023;42(8):2079-90.

109. Fritzler MJ, Wiik A, Fritzler ML, Barr SG. The use and abuse of commercial kits used to detect autoantibodies. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(4):192-201.

110. Narain S, Richards HB, Satoh M, Sarmiento M, Davidson R, Shuster J, Sobel E, Hahn P, Reeves WH. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med*. 2004;164(22):2435-41.

111. Padjen I, Cerovec M, Erceg M, Mayer M, Stevanović R, Anić B. Disease characteristics and causes of early and late death in a group of Croatian patients with

systemic lupus erythematosus deceased over a 10-year period. *Croat Med J*. 2018;59(1):3-12.

112. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Mortality in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999-2012. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):854-60.

113. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1182-9.

114. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Asanuma Y, Sokka T, Pincus T, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani A, Stein CM. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1580-5.

115. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(4):253-61.

116. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167-72.

117. Mok CC, Ho LY, To CH. Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(5):362-8.

118. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1131-5.

119. Bultink IEM, de Vries F, van Vollenhoven RF, Lalmohamed A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):207-16.

120. Moreno-Torres V, Martínez-Urbistondo M, Gutiérrez-Rojas A, Castejón R, Sánchez E, Calderón-Parra J, Durán-Del Campo P, Tutor P, Mellor-Pita S, Vázquez-Comendador J, Vargas-Núñez JA, Ruiz-Irastorza G. Impact of severe infections in SLE: an observational study from the Spanish national registry. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000711.

121. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Petri M, Barr S, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Zoma A, Aranow C, Dooley MA, Nived O, Sturfelt G, Steinsson K, Alarcón G, Senécal JL, Zummer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, Edworthy S, Rahman A, Sibley J, El-Gabalawy H, McCarthy T, St Pierre Y, Clarke A, Ramsey-Goldman R. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2550-7.
122. Barber MRW, Clarke AE. Systemic lupus erythematosus and risk of infection. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(5):527-38.
123. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus.* 2013;22(12):1286-94.
124. Gergianaki I, Garantziotis P, Adamichou C, Saridakis I, Spyrou G, Sidiropoulos P, Bertsiias G. High Comorbidity Burden in Patients with SLE: Data from the Community-Based Lupus Registry of Crete. *J Clin Med.* 2021;10(5):998.
125. Elfving P, Kariniemi S, Kautiainen H, Virta LJ, Kaipiainen-Seppänen O, Puolakka K. Mortality in SLE patients compared with population controls in Finland in years 2000-2015. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(9):4238-44.
126. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

## 10. Saját publikációk jegyzéke

### 10.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

1. **Kedves M**, Kósa F, Kunovszki P, Takács P, Szabó MZ, Karyekar C, Lofland JH, Nagy G. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3443-51. **(IF:7,580)**

2. Kósa F, Kunovszki P, Gimesi-Ország J, **Kedves M**, Szabó M, Karyekar CS, Nagy G. High risk of depression, anxiety, and an unfavorable complex comorbidity profile is associated with SLE: a nationwide patient-level study. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):116. **(IF:4,9)**

### 10.2. A disszertációtól független publikációk

1. Rubbert-Roth A, Szabó MZ, **Kedves M**, Nagy G, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev*. 2019;18(12):102398. **(IF:7,767)**

2. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, **Kedves M**, Hamar A, van der Goes MC, Kent A, Bakkers M, Blaas E, Senolt L, Szekanecz Z, Choy E, Dougados M, Jacobs JW, Geenen R, Bijlsma HW, Zink A, Aletaha D, Schoneveld L, van Riel P, Gutermann L, Prior Y, Nikiphorou E, Ferraccioli G, Schett G, Hyrich KL, Mueller-Ladner U, Buch MH, McInnes IB, van der Heijde D, van Laar JM. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31-5 **(IF:28,003)**

3. Roodenrijs NMT, **Kedves M**, Hamar A, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, Welsing PMJ. Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic

literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. RMD Open. 2021;7(1): e001511 **(IF:5,806)**

4. Roodenrijs NMT, Hamar A, **Kedves M**, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, Welsing PMJ. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. RMD Open. 2021;7(1): e001512 **(IF:5,806)**

5. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, **Kedves M**, Hamar A, van der Goes MC, Kent A, Bakkers M, Pchelnikova P, Blaas E, Senolt L, Szekanecz Z, Choy EH, Dougados M, Jacobs JW, Geenen R, Bijlsma JW, Zink A, Aletaha D, Schoneveld L, van Riel P, Dumas S, Prior Y, Nikiphorou E, Ferraccioli G, Schett G, Hyrich KL, Mueller-Ladner U, Buch MH, McInnes IB, van der Heijde D, van Laar JM. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2022;81(1):20-33. **(IF:27,4)**

## 11. Köszönetnyilvánítás

Szeretném őszinte köszönetem és hálám kifejezni témavezetőmnek, Nagy György Professzor Úrnak, hogy lehetővé tette számomra azt, hogy nemzetközi tudományos munkákban részt vehettem. Nagy Professzor Úr inspiráló szakmai munkája révén több szakmai publikáció részese lehettem. Köszönöm a hitét, a biztatását és a türelmét, amelyet irányomban az elmúlt években rendületlenül tanúsított. Hálás vagyok, hogy a szakmai irányítása mellett dolgozhattam.

Köszönöm Dr. Gál János Főorvos Úrnak, a Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház Reumatológiai osztály nyugalmazott osztályvezető főorvosának, hogy vezetőként igyekezett optimális munkahelyi háttérrel biztosítani a fokozatszerzéshez, és töretlen bizalommal támogatott céljaim elérésében. Hálás vagyok a támogatásáért és bátorításáért.

Köszönettel tartozom társszerzőimnek, Gimesi-Ország Juditnak, Chetan S. Karyekarnak, Kósa Fruzsínának, Kunovszki Péternek, Jennifer Loflandnak, Dr. Szabó Melindának és Dr. Takács Péternek az együttműködésért, az együttgondolkodásért és hasznos tanácsokért. Külön köszönettel tartozom Kunovszki Péternek a statisztikai munkában való segítségért. Köszönöm a publikációk és a doktori értekezés megírása során biztosított figyelmét, precizitását, építő kritikáit és egyedi humorát.

Hálás vagyok a Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar Könyvtárvezetőjének, Áncsán Gizellának az irodalomkutatásban és referencia összeállításában nyújtott segítségéért. Köszönöm Budai Eszter barátnőmnek a szerkesztésben nyújtott segítségét.

Köszönöm az egykori és jelenlegi reumatológiai osztályos kollégáimnak, Dr. Farkas Livia, Dr. Ozsvár Adrienne és Dr. Töröcsik Katalin főorvosnőknek, Dr. Dobi Diána adjunktusnőnek, Dr. Bulat Veronikának, Dr. Csitos Juditnak, Dr. Frittmann Leticiának és Dr. Makkos Gabriellának, valamint a reumatológiai osztály munkaközösségének a támogatást. Hálás vagyok türelmükért, baráti és szakmai beszélgetésekért, a biztatásukért.

Végezetül hálásan köszönöm gyermekeim, Bíborka, Lilla és Szilveszter szerető, önzetlen támogatását és türelmét, családom és barátaim végtelen bizalmát és töretlen, lelkes biztatását.