

13ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ της ΕΠΕΜΥ-Χαλκιδική 4-9-2021

Θνησιμότητα
στα Συστηματικά Ρευματικά Νοσήματα,
2015-2019

Πέτρος Π. Σφηκάκης
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας ?

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας, ΟΧΙ διότι...
... δεν υπάρχουν δεδομένα !

Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση



www.e-prescription.gr – Γραμμή 24ωρης τηλεφωνικής υποστήριξης 11131

- Ψηφιακή πλατφόρμα που διαχειρίζεται η Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση Κοινωνικής Ασφάλισης Α.Ε. - Η.ΔΙ.Κ.Α. Α.Ε
- Κάλυψη πληθυσμού: 99%
- Δυνατότητα ανάκλησης δεδομένων ηλικίας, φύλου, διάγνωσης ICD-10, συνταγογραφούμενης ουσίας (ATC), εκτέλεσης ή μη της συνταγής, γεωγραφικής κατανομής στον ελληνικό χώρο.
- Δε διαγράφονται δεδομένα [άρα άπαξ και καταχωρηθεί έστω μία συνταγή (πχ. παιδικά εμβόλια) ο ΑΜΚΑ παραμένει καταχωρημένος στη βάση]
- Διασύνδεση με **Εθνική εφαρμογή ΑΜΚΑ** (με τη δήλωση του θανάτου επικαιροποιούνται τα στοιχεία στο σύστημα της **Ηλεκτρονικής συνταγογράφησης**)

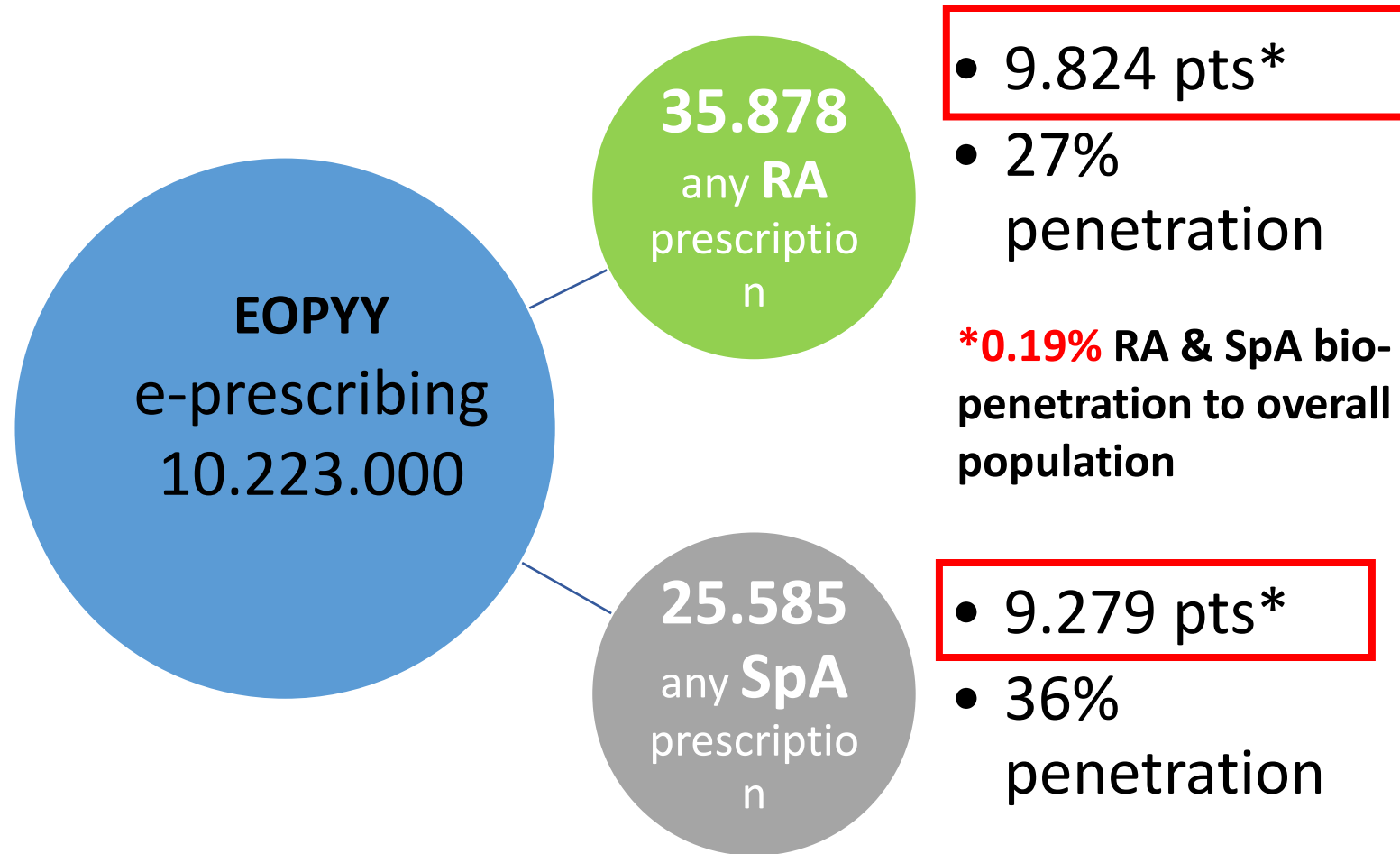
Clinical and Experimental Rheumatology 2017

Biologic treatment for rheumatic disease: real-world big data analysis from the Greek country-wide prescription database

P.P. Sfikakis^{1,2}, V.-K. Bournia^{1,2}, P. Sidiropoulos³, D. Boumpas², A.A. Drosos³,
G.D. Kitas¹, G. Konstantonis¹, S.N. Liossis³, M.N. Manoussakis², L. Sakkas³,
M. Tektonidou^{1,2}, A. Tzioufas², P.G. Vlachoyiannopoulos², C. Kani⁴, P. Paterakis⁴,
P. Litsa⁴, D. Vassilopoulos²

¹Rheumatology Unit, First Department of Propedeutic Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Greece; ²Joint Rheumatology Program, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Greece; ³Collaborating Academic Rheumatology Units, Greece; ⁴Greek National Organisation for Provision of Healthcare Services (EOPYY)-Medicines Division, Athens, Greece.

RA & SpA Population, one year, 6/2014-5/2015



After adjustments for age, gender and concomitant drugs,
the probability for **anti-hypertensive** and **lipid-lowering** drug prescription
was higher in SpA than RA,
whereas for **antidiabetics** it was similar

Table III. Prevalence of concomitantly prescribed anti-hypertensives, anti-diabetics, or lipid lowering agents in patients on biologics and adjusted probabilities for drug prescription in spondyloarthropathy versus rheumatoid arthritis (used as the reference group) by logistic regression applied for multivariate analysis.

Drug use	Rheumatoid Arthritis (n=9824)		Spondyloarthropathy (n=9279)		OR	95% CI	p-value
	n	%	n	%			
Anti-hypertensives	4119	41.93	3075	33.14	1.41*	1.29-1.54	<0.001
Anti-diabetics	1177	11.98	937	10.10	1.01 [§]	0.90-1.13	0.897
Lipid lowering agents	2575	26.21	2085	22.47	1.24[§]	1.14-1.36	<0.001

*Adjusted for age, gender, use of methotrexate, corticosteroids, leflunomide, hydroxychloroquine, antidiabetics and lipid lowering agents.

[§]Adjusted for age, gender, use of methotrexate, corticosteroids, leflunomide, hydroxychloroquine, antihypertensives and lipid lowering agents.

[§]Adjusted for age, gender, use of methotrexate, corticosteroids, leflunomide, hydroxychloroquine, antihypertensives and antidiabetics.

In bold, statistical significant differences ($p < 0.05$) are shown.

Original research

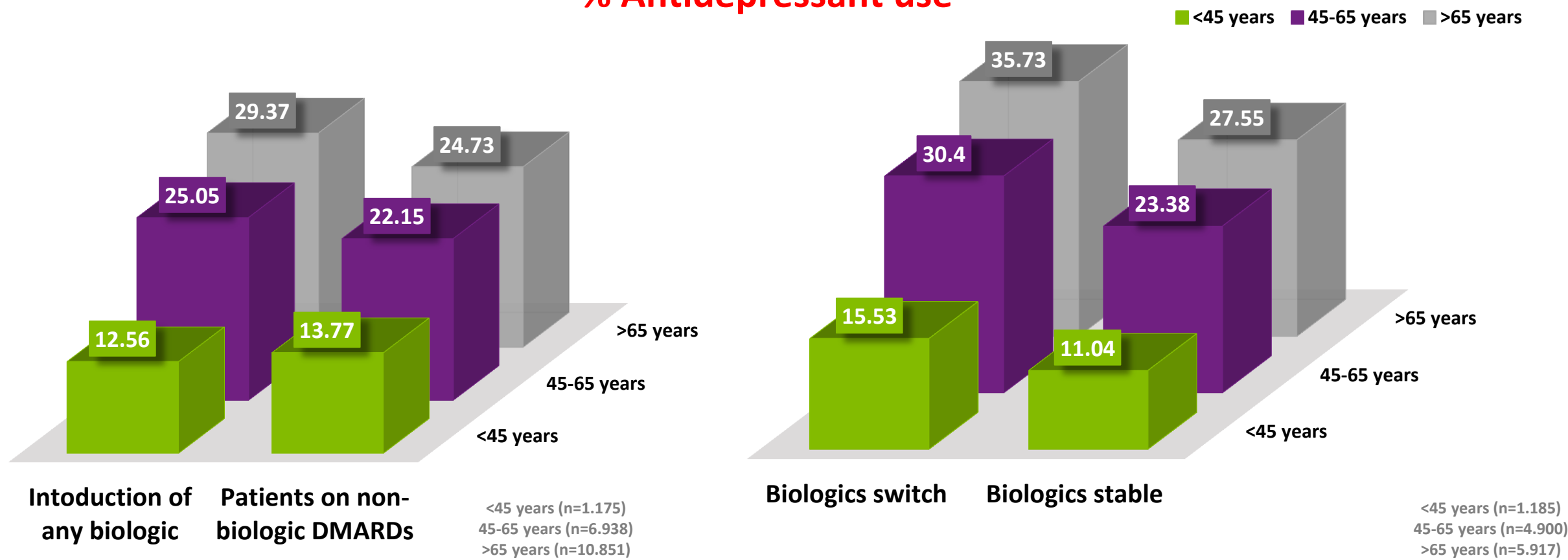
Introduction and switching of biologic agents are associated with antidepressant and anxiolytic medication use: data on 42 815 real-world patients with inflammatory rheumatic disease

Vasiliki-Kalliopi Bournia ¹, Maria G Tektonidou ¹, Dimitrios Vassilopoulos,¹
Katerina Laskari,¹ Stylianos Panopoulos,¹ Kalliopi Fragiadaki,¹
Konstantinos Mathioudakis,² Anastasios Tsolakidis,² Panagiota Mitrou,³
Petros P Sfikakis¹

Initiation and switching of bDMARDs were associated with the use of SSRIs, non-selective MAO inhibitors, MAO-A inhibitors, tricyclic and other antidepressants in 27.462 Greek RA patients

2-year period data (8/2016-7/2018) from IDIKA

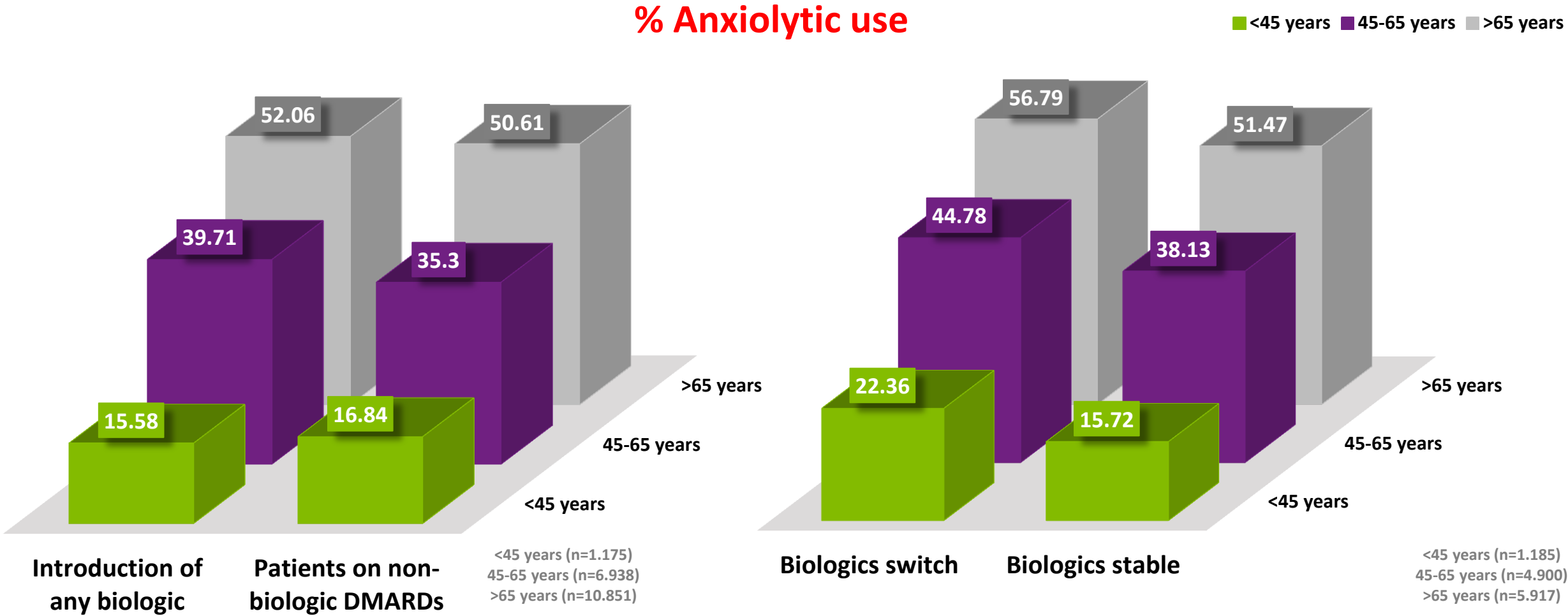
% Antidepressant use



* From 27.462 RA pts, 12.002 receive bDMARDs

Initiation and switching of bDMARDs were associated with the use of benzodiazepine, diphenylmethane, azaspirodecanedione, carbamates, dibenzo-bicyclo-octadiene derivatives and other anxiolytic medications in 27.462 Greek RA patients

2-year period data (8/2016-7/2018) from IDIKA



* From 27.462 RA pts, 12.002 receive bDMARDs

Θνησιμότητα των ασθενών με Συστηματικά Ρευματικά Νοσήματα υπό Θεραπεία

Ανάλυση των δεδομένων ηλεκτρονικής συνταγογράφησης της ΗΔΙΚΑ
από 1/2015 έως 12/2019 (πριν την πανδημία)

Σκοπός-Μέθοδος

Να προσδιοριστεί η θνησιμότητα από κάθε αίτιο (**all cause mortality**) στον ελληνικό πληθυσμό σε **ασθενείς** χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα (ΡΑ, ΑΣ, ΨΑ), Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και Συστηματικό Σκληρόδερμα....

....στο χρονικό διάστημα **πέντε ετών.....: 1-1-2015 με 31-12-2019**

..... και να συγκριθεί με τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο του **γενικού πληθυσμού**

Στο database της ΗΔΙΚΑ αναζητήσαμε (από 1-1-2015 μέχρι 31-12-2019) κάθε **μοναδικό ΑΜΚΑ για τα οποία εκτελέστηκε συνταγή** έστω και μία φορά για τις ακόλουθες φαρμακευτικές ουσίες (αναζήτηση με ATC5)

Κωδικοί ATC-5 φαρμάκων για την αναζήτηση ασθενών στη βάση της ΗΔΙΚΑ

Medication Class	ATC5 code	Medication	corticosteroids		
conventional synthetic (cs)DMARDs	A07EC01	sulfasalazine		H02AB01	betamethasone
				H02AB02	dexamethasone
				H02AB03	fluocortolone
	L01BA01	methotrexate sc		H02AB04	methylprednisolone
	L04AX03	methotrexate per os		H02AB05	paramethasone
	L04AX01	azathioprine		H02AB06	prednisolone
	L04AA13	leflunomide		H02AB07	prednisone
	L04AD01	ciclosporine		H02AB08	triamcinolone
	M01CC01	D-penicillamine		H02AB09	hydrocortisone
	P01BA02	hydroxychloroquine		H02AB10	cortisone
	L01AA01	cyclophosphamide		H02AB11	prednylidene
	L04AA06	mycophenolic acid		H02AB12	rimexolone
antifibrotic therapy	L01XE31	nintedanib		H02AB13	deflazacort
	L04AX05	pirfenidone		H02AB14	cloprednol
				H02AB15	meprednisone
				H02AB17	cortivazol

Κωδικοί ATC-5 φαρμάκων για την αναζήτηση ασθενών στη βάση της ΗΔΙΚΑ

biologic (b)DMARDs	L04AA24	abatacept	advanced vasodilatory therapy	C02KX01	bosentan
	L04AC07	tocilizumab			
	L04AC03	anakinra		C02KX02	ambrisentan
	L04AC05	ustekinumab		C02KX03	sitaxentan
	L04AC10	secukinumab		C02KX04	macitentan
	L01XC02	rituximab		C02KX05	riociguat
	L04AB04	adalimumab		C02KX52	ambrisentan /tadalafil
	L04AB05	certolizumab pegol		G04BE08	tadalafil
	L04AB01	etarnecept		G04BE03	sildenafil
	L04AB06	golimumab		G04BE09	varденаfil
	L04AB02	infliximab		G04BE10	avanafil
	L04AA26	belimumab		G04BE11	udenafil
targeted synthetic (ts)DMARDs	L04AA29	tofacitinib		B01AC09	epoprostenol
				B01AC11	iloprost
	L04AA44	upadacitinib,		B01AC19	beraprost
	L04AA37	baricitinib,		B01AC21	treprostinil
	L04AA32	apremilast		B01AC27	selexipag

διαγνώσεις:

- (α) **Ρευματοειδής Αρθρίτιδα** (κωδικοί ICD-10: M05, M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M05.9, M06, M06.0, M06.2, M06.3, M06.4, M06.8, M06.9)
- (β) **Ψωριασική Αρθρίτιδα** (κωδικοί ICD-10: M07, M07.0, M07.1, M07.3, L40.5).
- (γ) **Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα** (κωδικοί ICD-10: M45, M46, M46.0, M46.1, M46.8, M46.9, M07.2).
- (δ) **Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος** (κωδικοί ICD-10: M32, M32.0, M32.1, M32.8, M32.9)
- (ε) **Συστηματικό Σκληρόδερμα** (κωδικοί ICD-10: M34, M34.0, M34.1, M34.2, M34.8, M34.9)

- Ηλικία (ημερομηνία γέννησης)
- Φύλο
- ημερομηνία ένταξης στην κοορτή (ήτοι ημερομηνία εκτέλεσης της 1ης συνταγής με ένα από τα ανωτέρω ICD-10 για ένα τουλάχιστο από τα ανωτέρω φάρμακα μέσα στο διάστημα 2015-2019)
- Διάγνωση (Σε περίπτωση που μέσα στο διάστημα 2015-2019 έχουν γραφτεί συνταγές με άνω της μίας διαγνώσεις, ως τελική διάγνωση επιλέγεται κατά σύμβαση η τελευταία χρονικά)
- Θάνατος και ημερομηνία θανάτου

Ομάδα ελέγχου είναι ο γενικός πληθυσμός:

Οσες/όσοι έχουν καταχωρημένο ΑΜΚΑ στο database της ΗΔΙΚΑ μεταξύ 1-1-2015 και 31-12-2019 και οι οποίοι δεν πληρούν κριτήρια για να ενταχθούν στην κοορτή των ασθενών μας.

(καταγράφηκε: ημερομηνία γέννησης, φύλο, ημερομηνία θανάτου)

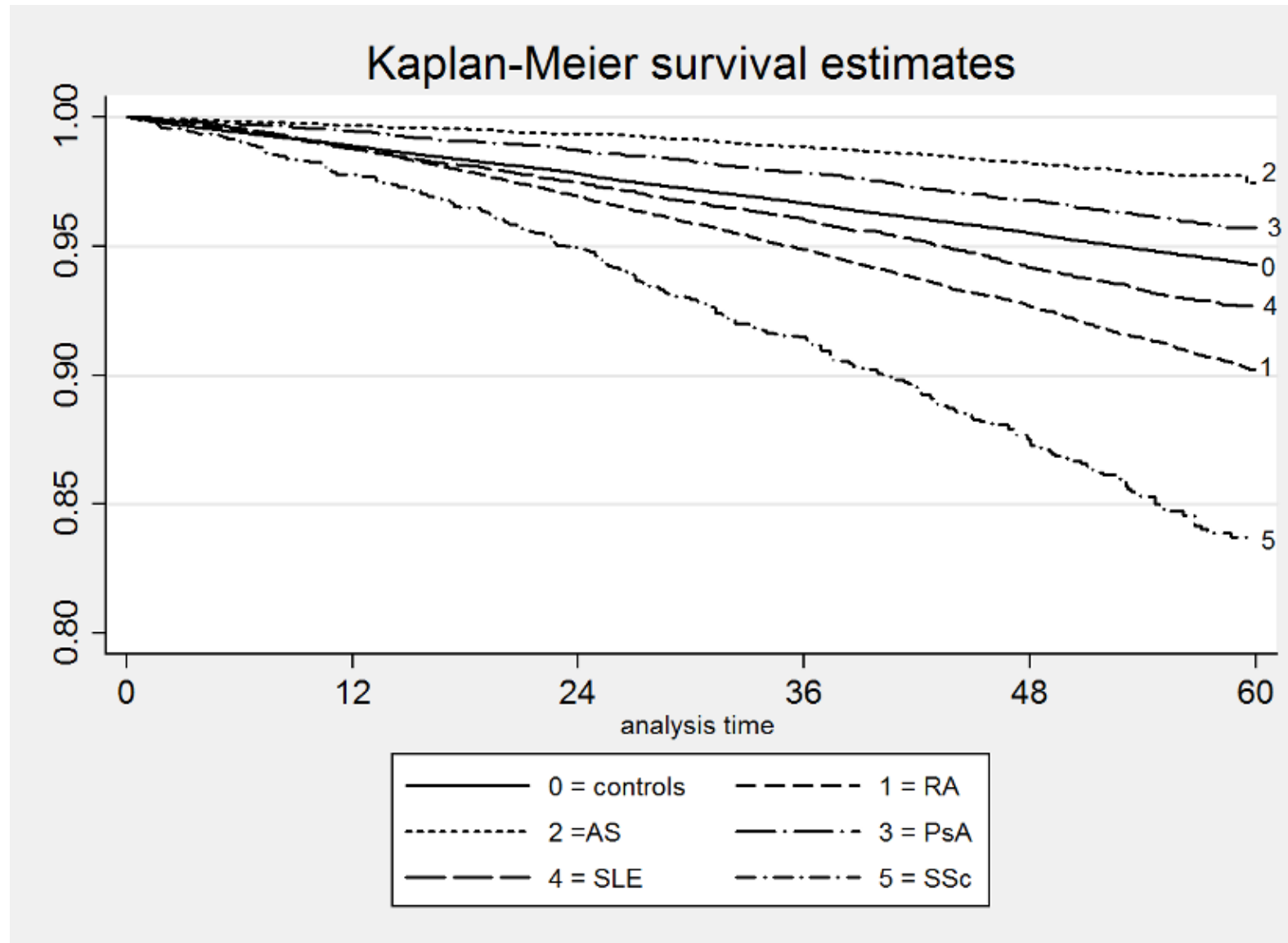
Στατιστική Ανάλυση (STATA 13):

- Καμπύλες Kaplan-Meier/ Log-Rank test.
- Cox-Regression analysis
- Standardized mortality Ratio

ΕΛΛΑΔΑ: δημογραφικά στοιχεία 2015-2019

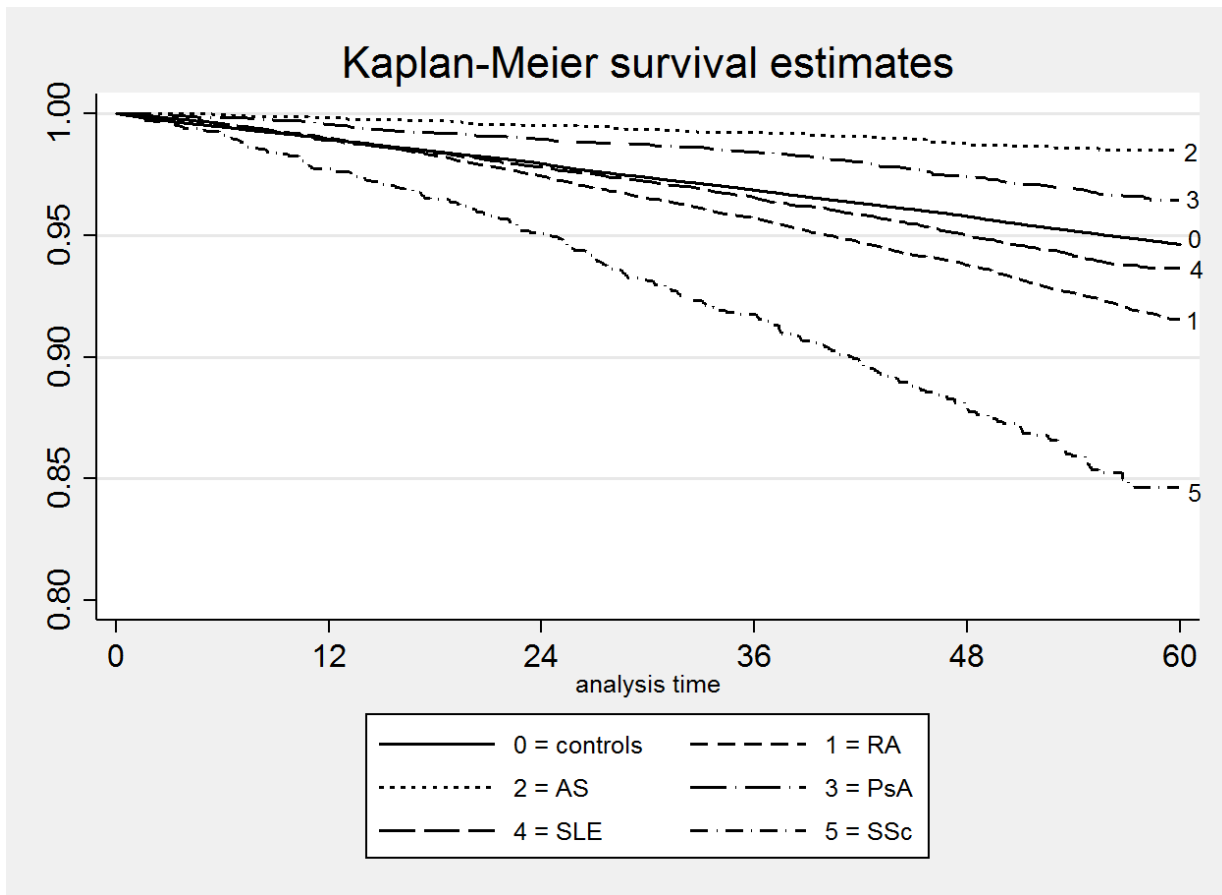
	RA	SSc	SLE	AS	PsA	Γενικός πληθυσμός (1->100 ετών)
N (%)	42,747	2,290	10,585	9,716	13,782	11,107,466 (99.29)
Mean age± SD	63.33+13.7	58.41±14.16	52.94±15.94	47.88±13.15	54.94±13.68	42.50±24,61
N Female gender (%)	33,652 (79)	2,010 (88)	9,436 (89)	4,165 (43)	7,567 (55)	5,739,693 (52)
N biologics (%)	17,349	123	362	8,527	8,741	26,719
N death (%)	2.725 (6.37)	261 (11.40)	586 (5.54)	150 (1.54)	376 (2.73)	578.453 (5.21)

Καμπύλη Kaplan-Meier ανά νόσημα και για το σύνολο των μαρτύρων σταθμισμένων για ηλικία και φύλο για το χρονικό διάστημα 2015-2019

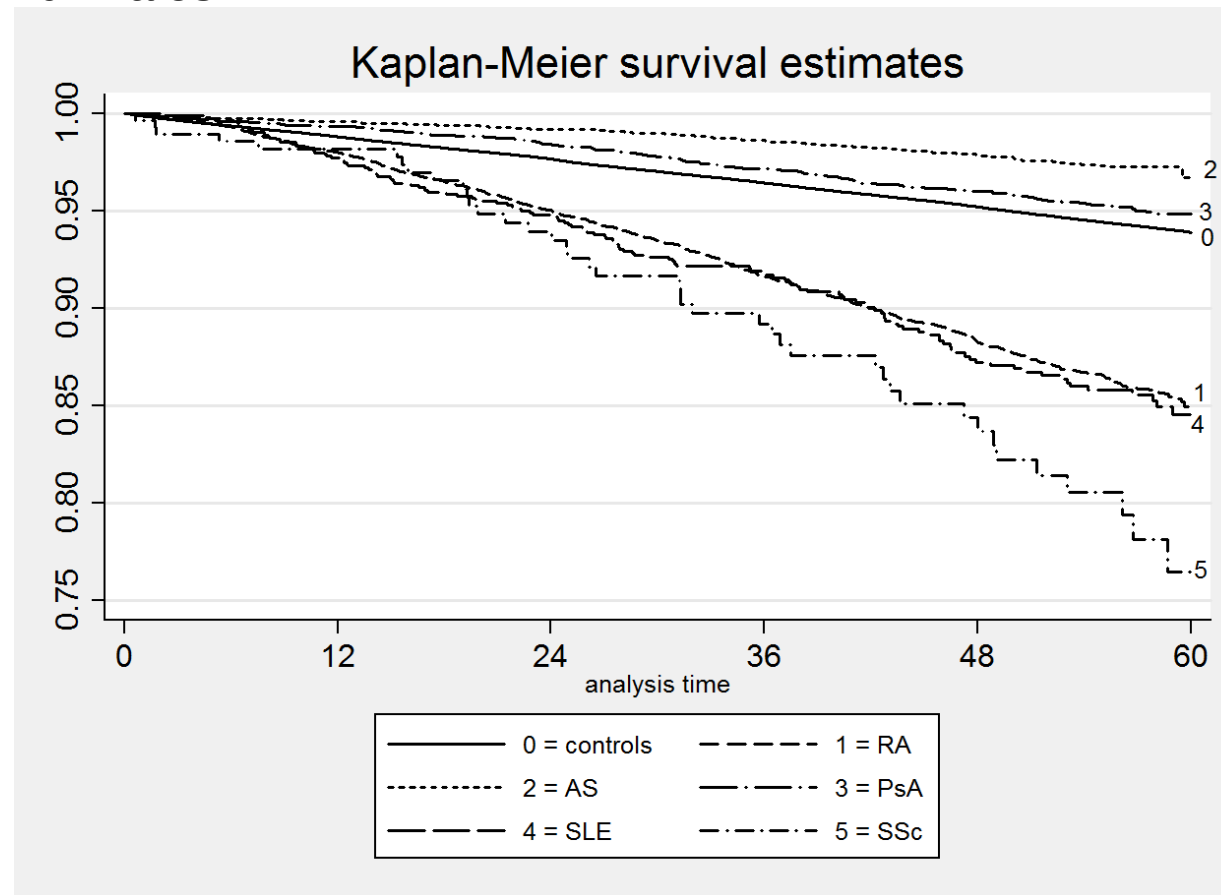


Άνδρες 'χειρότεροι' από Γυναίκες

a. Females



b. Males



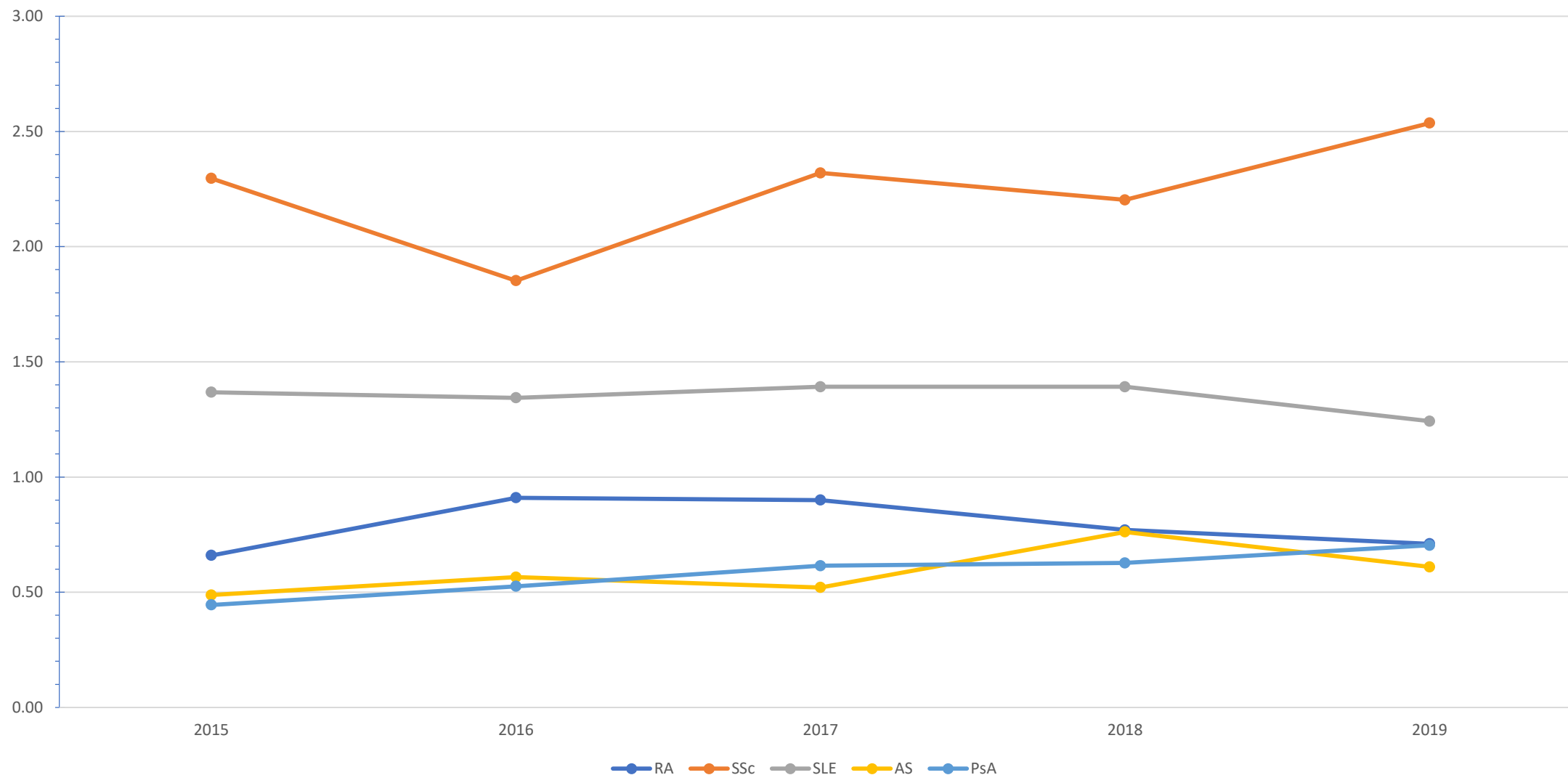
Η μεγαλύτερη ηλικία, το άρρεν φύλο, το SSc και ο SLE σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα από όλα τα αίτια, η RA εμφανίζει συγκρίσιμη, ενώ η AS και η PsA εμφανίζουν μικρότερη θνησιμότητα από όλα τα αίτια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό

multivariable Cox Regression Analysis N=11.186.598 Number of Deaths: 582.986

Variable	Hazard Ratio (entire cohort/ age<50 years)	P (entire cohort/ age<50 years)	95% CI (entire cohort/ age<50 years)	
			lower	upper
RA vs general population	1.012/ 1.138	0.529/ 0.465	0.975/ 0.804	1.051/ 1.610
AS vs. general population	0.831/ 0.604	0.024/ 0.051	0.708/ 0.364	0.976/ 1.001
PsA vs general population	0.810/ 0.459	0.000/ 0.010	0.732/ 0.254	0.896/ 0.829
SLE vs general population	1.616/ 3.146	0.000/ 0.000	1.491/ 2.369	1.753/ 4.177
SSc vs general population	2.935/ 8.346	0.000/ 0.000	2.599/ 5.322	3.313/ 13.090
Age	1.1069/ 1.082	0.000/ 0.000	1.1066/ 1.081	1.1071/ 1.084

Standardized Mortality Ratios 2015-2019

SMRs in RA, SSc, SLE, AS and PsA between 2015-2019



All-cause Mortality in Systemic Rheumatic Diseases Under Treatment Compared to the General Population, 2015-2019

Vasiliki-Kalliopi Bournia¹, George E. Fragoulis¹, Panagiota Mitrou², Konstantinos Mathioudakis³, Anastasios Tsolakidis³, George Konstantonis¹, Georgia Vourli⁴, Dimitrios Paraskevis⁴, Maria G. Tektonidou¹, Petros P. Sfikakis¹

RMD Open, in press, 2021

Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη και των σταθμισμένων ως προς ημερομηνία γεννήσεως και φύλο μαρτύρων (1:5 matching)

	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (RA)		Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (AS)		Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsA)		Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE)		Συστηματικό Σκληρόδερμα (SSc)	
	ασθενείς	μάρτυρες	ασθενείς	μάρτυρες	ασθενείς	μάρτυρες	ασθενείς	μάρτυρες	ασθενείς	μάρτυρες
N	42,735	213,675	9,707	48,535	13,779	68,895	10,440	52,200	2,277	11,385
Θήλυ φύλο N (%)	33,641 (79)	168,205 (79)	4,163 (43)	20,815 (43)	7,565 (55)	37,825 (55)	9,315 (89)	46,575 (89)	1,998 (88)	9,990 (88)
Ηλικία σε έτη [median (IQR)]	64 (54-73)		47 (38-56)		55 (45-64)		53 (42-64)		58 (49-68)	

		Αριθμός θανάτων (per 1000 person-years, 95%CI)	
Ρευματικό Νόσημα	Ηλικία, median (IQR) / % γυναίκες	Γενικός πληθυσμός (age/sex matched)	Ασθενείς
ΑΣ	47 (38-56) / 43%	6.1 (5.7-6.5)	ΑΣ 4.6 (3.9-5.4)
ΣΕΛ	53 (42-64) / 88%	9.2 (8.8-9.6)	ΣΕΛ 15.0 (13.8-16.3)
ΨΑ	55 (45-64) / 89%	10.3 (9.9-10.8)	ΨΑ 8.2 (7.4-9.1)
ΣΣκλ	58 (49-68) / 79%	12.4 (11.4-13.6)	ΣΣκλ 33.7 (29.8-38.1)
ΡΑ	64 (54-73) / 55%	24.2 (23.8-24.5)	ΡΑ 19.1 (18.4-19.8)

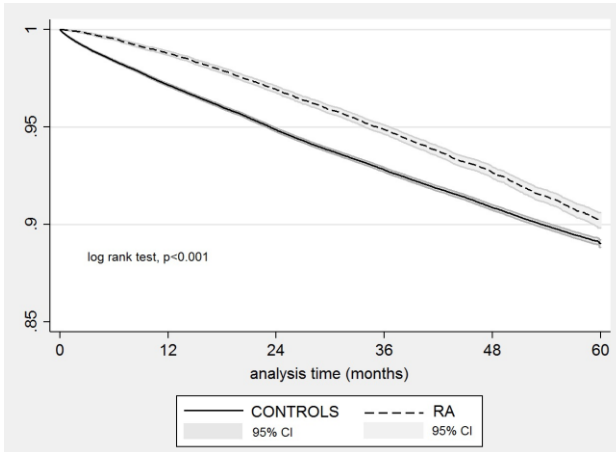
Σε όλα τα νοσήματα παρατηρήθηκε αύξηση του HR για θάνατο από όλα τα αίτια μετά τους πρώτους 36 μήνες παρακολούθησης (Cox Proportional Hazard Analysis-interaction with time)..... που οφείλεται στη μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου (μεταξύ άλλων ?)

Νόσημα	Συνολική κοορτή, 0-36 μήνες παρακολούθησης			Συνολική κοορτή, >36 μήνες παρακολούθησης		
	Hazard Ratio (Main Effect)			Hazard Ratio (Main Effect)		
		95% Διάστημα εμπιστοσύνης	P value		95% Διάστημα εμπιστοσύνης	P value
RA	0.63	0.60 - 0.66	<0.001	1.13*	1.05 - 1.22	0.002
AS	0.62	0.50 - 0.77	<0.001	1.01**	0.76 - 1.33	0.958
PsA	0.68	0.59 - 0.78	<0.001	1.06*	0.88 - 1.28	0.537
SLE	1.52	1.35 - 1.70	<0.001	1.98**	1.67 - 2.33	<0.001
SSc	2.27	1.89 - 2.74	<0.001	4.24*	3.19 - 5.63	<0.001

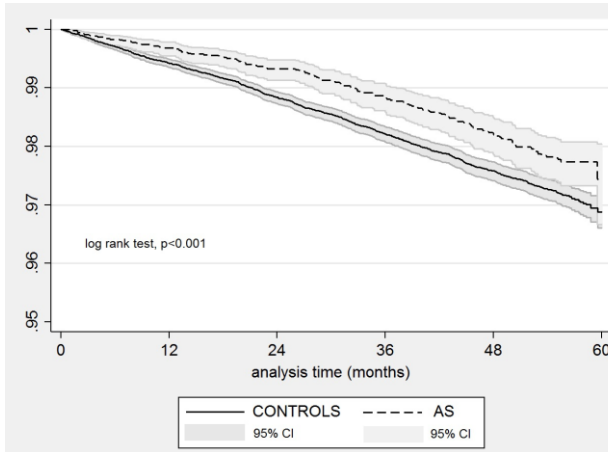
* p-value for interaction <0.001 ** p-value for interaction <0.05

Καμπύλες Kaplan Meier για ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα και μάρτυρες σταθμισμένους για ηλικία και φύλο για το διάστημα από 1-1-2015 μέχρι 31-12-2019

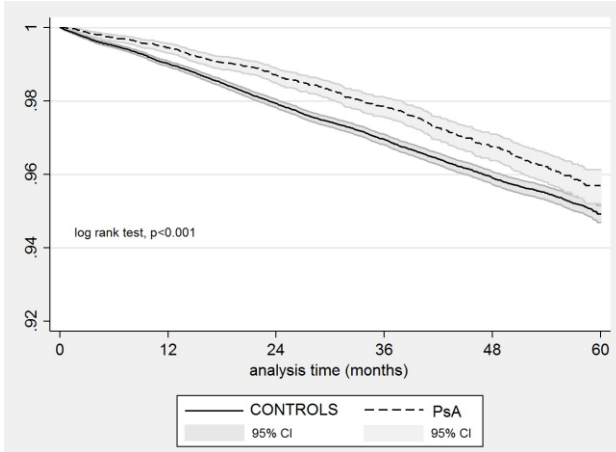
Panel 1. RA



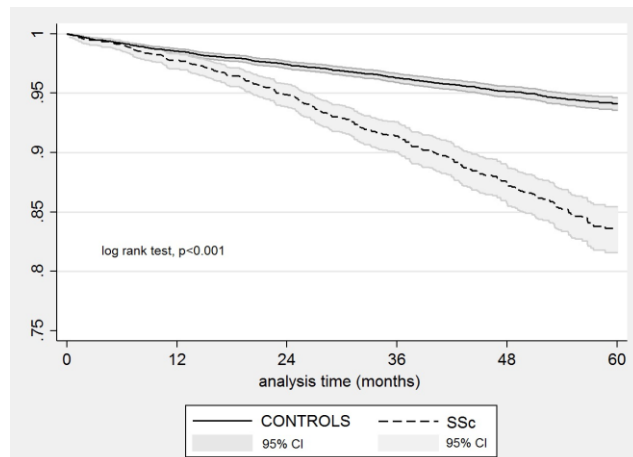
Panel 2. AS



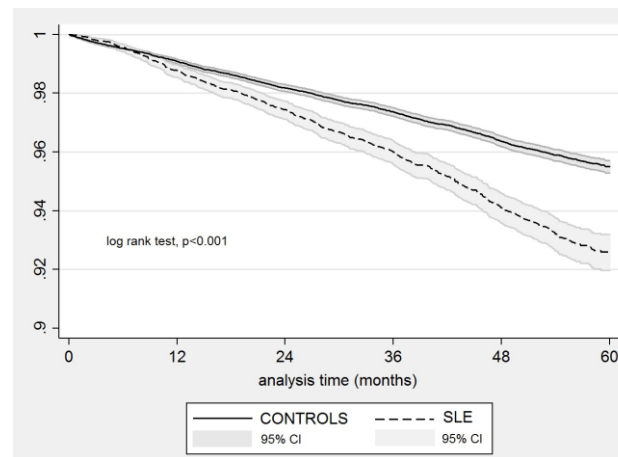
Panel 3. PsA



Panel 5. SSc



Panel 4. SLE

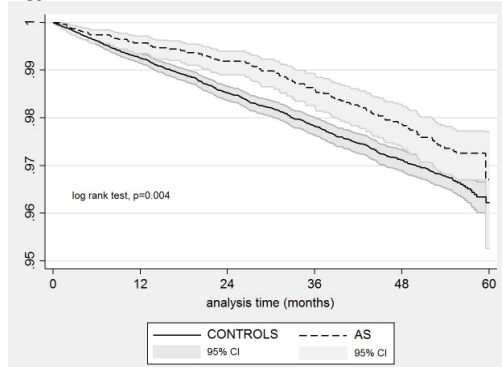


Καμπύλες Kaplan Meier για άρρενες και θήλεις ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα και τους σταθμισμένους για ηλικία και φύλο μάρτυρές τους για το διάστημα από 1-1-2015 μέχρι 31-12-2019

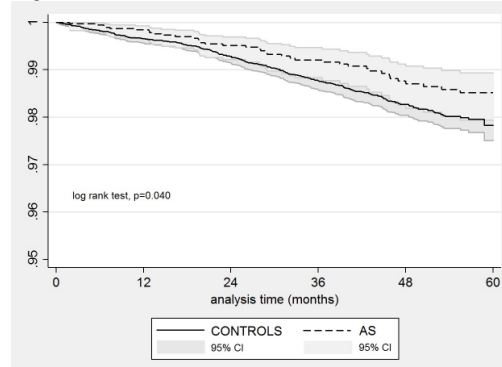
a. Males

b. Females

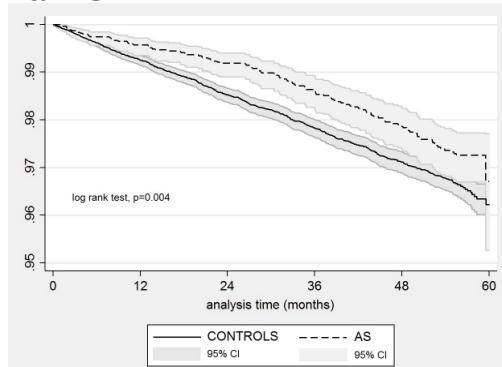
1a. RA



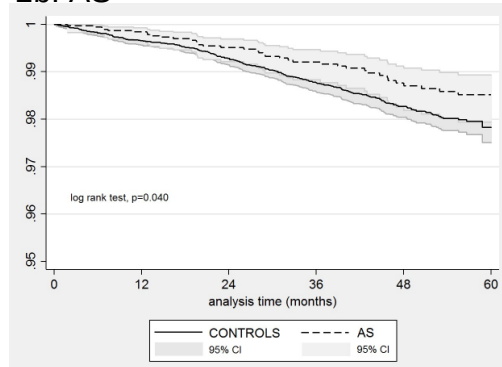
1b. RA



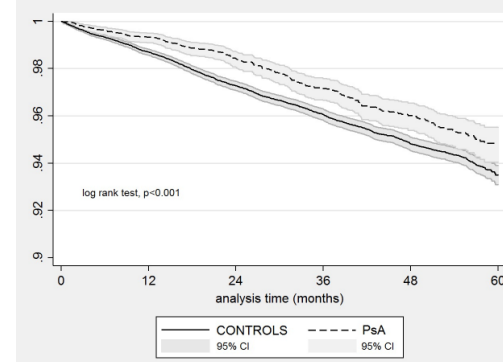
2a. AS



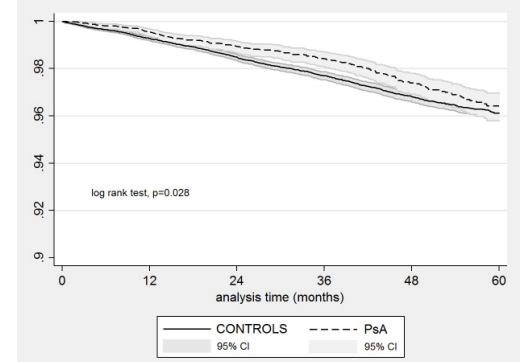
2b. AS



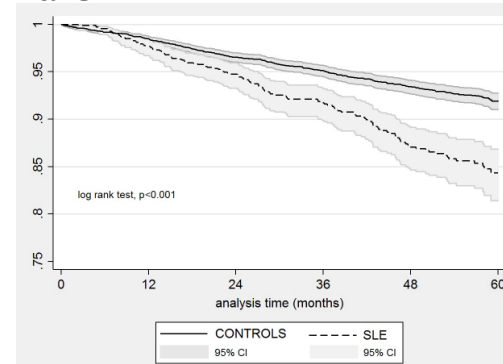
3a. PsA



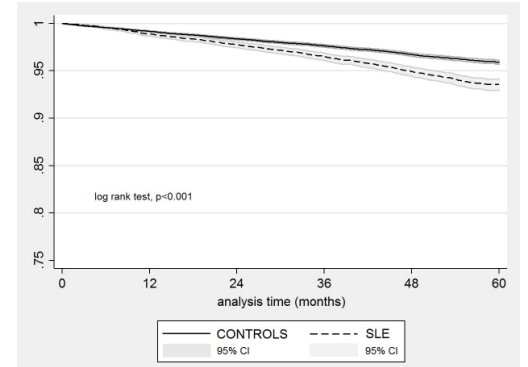
3b. PsA



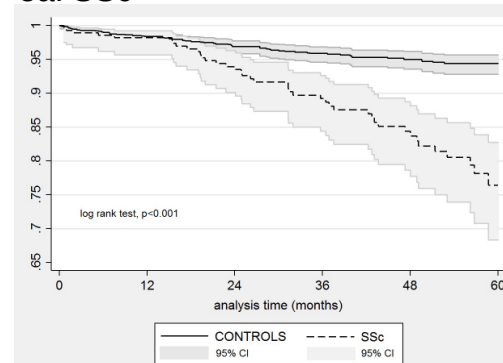
4a. SLE



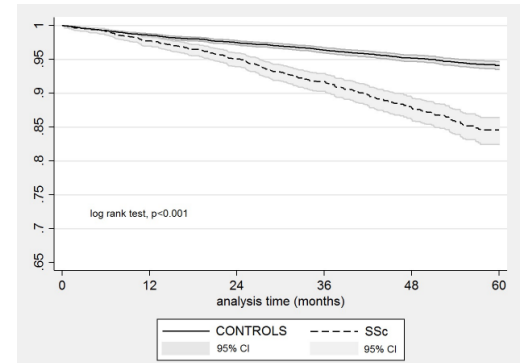
4b. SLE



5a. SSc



5b. SSc

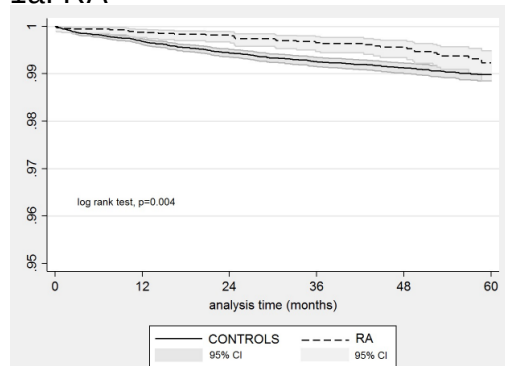


Καμπύλες Kaplan Meier για ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα ηλικίας <50 και ≥ 50 έτη και τους σταθμισμένους για ηλικία και φύλο μάρτυρές τους για το διάστημα από 1-1-2015 μέχρι 31-12-2019

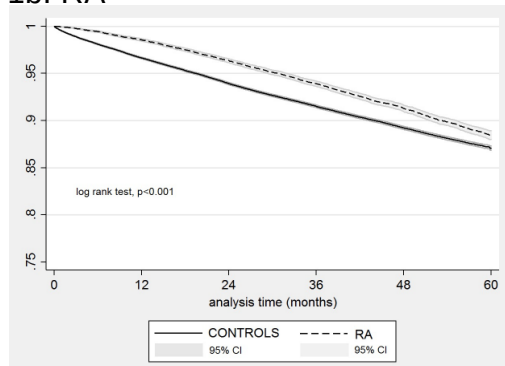
a. Age < 50 years

b. Age ≥ 50 years

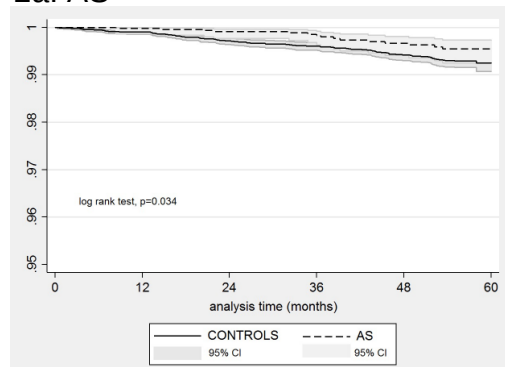
1a. RA



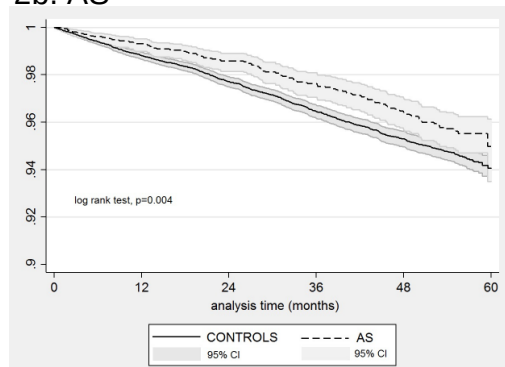
1b. RA



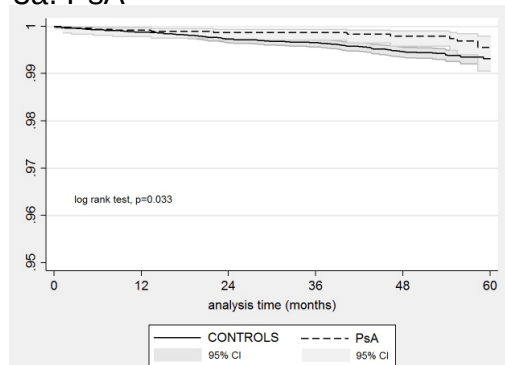
2a. AS



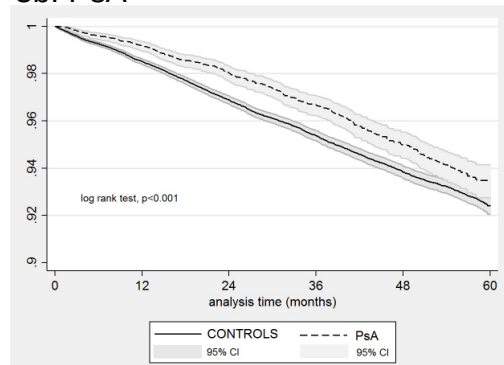
2b. AS



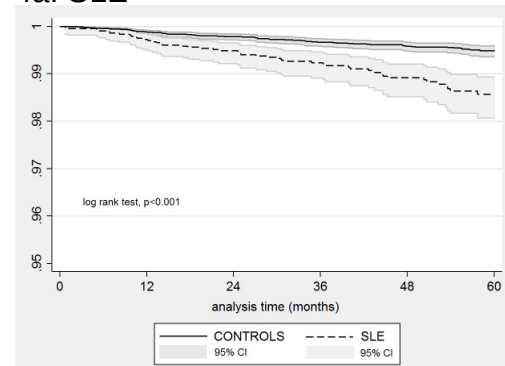
3a. PsA



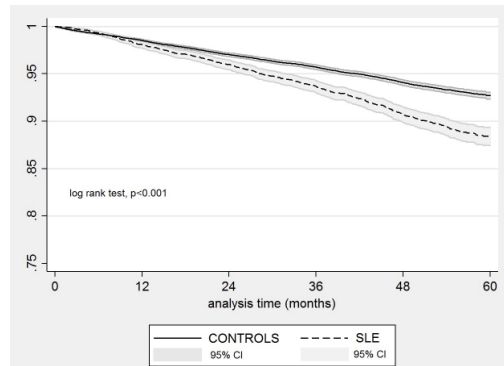
3b. PsA



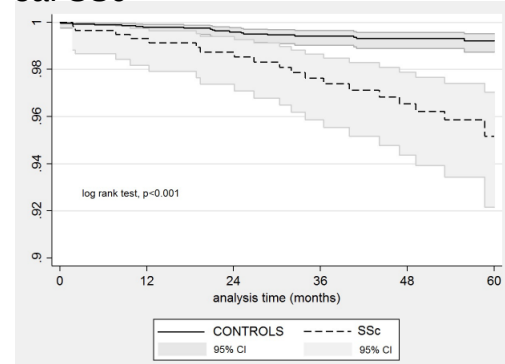
4a. SLE



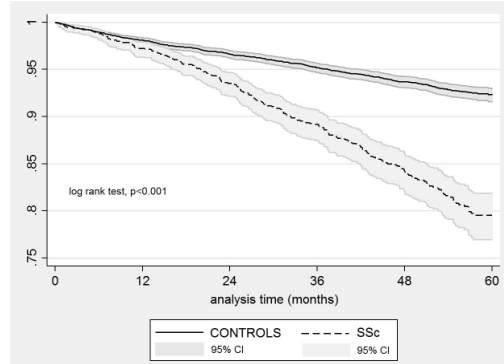
4b. SLE



5a. SSc



5b. SSc



What does this study add?

- Using unbiased data on nearly 11 million people between 2015-2019, we show that current mortality risk among patients under treatment remains 2-fold higher for systemic lupus erythematosus and 4-fold higher for systemic sclerosis, compared to the general population, being even much higher for male and younger patients.
- In contrast, for the first time in a nation-wide study, we show that mortality rates over 5 years in patients under treatment are almost comparable to the general population in rheumatoid arthritis, in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis.

How might this impact on clinical practice or future developments?

- Given that effective therapeutic options and **treat-to-target strategies, including control of comorbidities**, can explain the improved survival observed in rheumatoid arthritis and the spondylarthritides during the calendar years 2015-2019, similar approaches should be implemented **in all systemic rheumatic diseases**.

All-cause Mortality in Systemic Rheumatic Diseases Under Treatment Compared to the General Population, 2015-2019

Vasiliki-Kalliopi Bournia¹, George E. Fragoulis¹, Panagiota Mitrou², Konstantinos Mathioudakis³, Anastasios Tsolakidis³, George Konstantonis¹, Georgia Vourli⁴, Dimitrios Paraskevis⁴, Maria G. Tektonidou¹, Petros P. Sfikakis¹

RMD Open, in press, 2021