

Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörü tedavisi gereken aksiyal spondiloartritli kadın hastalarda klinik özellikler ve tedavi sonuçları

Clinical characteristics of female patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors and disease related outcomes after therapy

Yasemin Yalçınkaya, Özlem Pehlivan, Nihat Hüseyinsinoğlu, Numune Aliyeva, Shirkhan Amikishiyev, Bahar Artım Esen, Ahmet Gül, Murat İnanç, Mahmude Lale Öcal

Istanbul Üniversitesi-Istanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörü (TNF-i) tedavisi kullanan aksiyal spondiloartritli (aksSpA) hastalarda cinsiyete ilişkili klinik ve laboratuvar özelliklerin ve tedavi sonrası hastalıkla ilişkili sonlanım ölçütlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: AksSpA olarak sınıflandırılmış olan ve dirençli hastalık aktivitesi nedeniyle TNF-i tedavisi almakta olan toplam 283 (84 kadın) hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda kadın ve erkeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri, hastaların 207'sinde (%73,3) tedavi sonrası hastalık değerlendirme ölçütleri [Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Ankilozan spondilit yaşam kalitesi (ASQoL)] kesitsel olarak kıyaslandı.

Bulgular: TNF-i öncesi kadın hastalarda el-yer mesafesinin daha kısa ve C-reaktif protein düzeylerinin daha düşük olduğu ($p<0,001$), daha sıklıkla dirençli periferik artrit ve üveit görüldüğü, daha az sıklıkla yüksek akut faz yanıtının olduğu görüldü ($p=0,014$ ve $p=0,044$ ve $p=0,046$). Yanıtsızlık veya istenmeyen etki nedeniyle her iki cinsiyette de dörtte bir hastada ikinci ve üçüncü TNF-i'ye geçiş gerekti. Tedavinin ortalama 37. ayında BASMI ve BASFI'nin erkek hastalar ile benzer, BASDAI ve ASQoL değerlerinin kadınlarda daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Sıklıkla radyografik aksSpA hastalarından oluşan ve dirençli hastalık nedeniyle TNF-i tedavisi alan bu çalışma kohortunda; kadın hastalarda daha sıklıkla periferik artrit ve üveit, daha az sıklıkta yüksek akut faz yanıtı olduğu görüldü. TNF-i tedavisi sonrasında spinal mobilite ve fonksiyonel kısıtlanma erkek hastalar ile benzer olmakla birlikte, kadın hastalarda hastalık aktivitesinin daha yüksek ve hayat kalitesinin daha kötü olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Aksiyal spondiloartrit, TNF inhibitörü, kadın cinsiyet

Abstract

Objective: To compare gender related clinical and laboratory characteristics and disease related outcomes of patients with axial spondyloarthritis (axSpA) treated with tumour necrosis factor inhibitors (TNF-i).

Methods: Two-hundred and eighty-three axSpA patients (84 females) who received TNF-i due to resistant disease activity were included in this cross-sectional analysis. Females were compared to males in terms of clinical and laboratory characteristics of the disease in all cohort and disease related outcomes Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) ve Ankylosing Spondylitis quality of life (ASQoL) after TNF-i in 207 patients out of all cohort.

Results: When compared to males, females were found to have less finger-to-floor distance and C-reactive protein levels ($p<0.001$), more frequently resistant peripheral arthritis and uveitis, and less acute phase response before the initiation of TNF-i ($p=0.014$ and $p=0.044$ and $p=0.046$, respectively). One fourth of both of two gender required to switch to second or third TNF-i agents due to inefficacy or adverse events. After a mean duration of 37 months of TNF-i, BASMI and BASFI levels were similar, BASDAI and ASQoL scores were found to be higher in females ($p<0.001$).

Conclusion: In this study, including predominantly radiographic axSpA patients who received TNF-i due to resistant disease activity, females had more frequent active peripheral arthritis and uveitis and less acute phase response before TNF-i. After the initiation of TNF-i, despite similar spinal mobility and functional status with males, females were shown to have higher disease activity and poor quality of life.

Keywords: Axial spondyloarthritis, TNF inhibitors, female gender

İletişim / Correspondence:

Doc. Dr. Yasemin Yalçınkaya, İstanbul Üniversitesi-Istanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: yasemin_sahinkaya@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9357-0456

Geliş Tarihi / Received: 23.06.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 10.11.2021

Atıf / Cite this article as: Yalçınkaya Y, Pehlivan Ö, Hüseyinsinoğlu N, Aliyeva N, Amikishiyev S, Artım Esen B, Gül A, İnanç M, Öcal ML. Clinical characteristics of female patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors and disease related outcomes after therapy.

Ulus Romatol Derg 2021;13(3):100-106

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Aksiyal spondiloartrit (aksSpA) aksiyal iskelet sistemi, periferik eklemler ve entezis bölgelerini etkileyebilen, kronik enflamatuvar karakterde bir hastalıktır. AksSpA terimi, radyografik aksSpA olarak bilinen ankilozan spondilit (AS) ve non-radyografik aksSpA tanımlarını içermektedir.^[1,2] Eski AS kohortlarında, uzun hastalık süresine sahip erkek hastalar ağırlıkta iken; sınıflandırma kriterlerine periferik eklem tutulumu, HLA-B27 pozitifliği ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulgularının eklenmesiyle birlikte erken tanı ve kadın hasta oranı artmıştır.^[3,4]

AksSpA'da, fonksiyonel kısıtlılığa yola açabilecek şiddet göstergelerinin ayırt edilebilmesi erken ve etkin tedavi için fırsat sağlayabilir. Hastalık seyri bakımından kadın hastaların erkeklerden farklı olduğu dikkat çekmektedir. Bu farkın genetik, hormonal veya cinsiyet (sosyal ve kültürel farklılıklar, tanıda gecikme, çevresel faktörler) faktörleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^[5-8] Farklı kohortlarda aksSpA'lı kadınlarda, aile öyküsünün ve periferik eklem tutulumunun daha sık görüldüğü, radyolojik hasarın daha az gözlemlendiği, benzer hasar derecelerinde daha fazla fonksiyonel kısıtlanma olduğu, HLA-B27 pozitifliğinin erkek hastalara oranla daha az sıklıkta görüldüğü gibi farklı klinik özellikler bildirilmiştir.^[7,9-15]

Tedavi özelliklerine bakıldığında; AS'li kadınların muhtemelen periferik artritinin daha sık görülmesi nedeniyle daha yüksek oranda uzun etkili hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) veya kortikosteroid tedavisi aldığı, erkeklerin ise daha çok non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile tedavi edildiği bildirilmiştir.^[14] NSAİİ ve/veya DMARD tedavilere yanıtız, şiddetli seyirli SpA'da standart olarak kullanılan tümör nekroz faktör-alfa inhibitörü (TNF-i) tedavisi ile ilgili de cinsiyet bakımından yanıt farklılıkları ve farklı ilaç sağkalımları bildirilmiştir.^[16-19]

Çalışmamızda; TNF-i tedavisi ile izlenen aksSpA'lı kadın hastalarda klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi ve erkek hastalardan farklılıklarının ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

On-sekiz yaşın üstünde aksSpA (%87, radyografik aksSpA) olarak sınıflanan ve dirençli hastalık aktivitesi nedeniyle TNF-i tedavisi almakta olan toplam 283 hasta [AS veya radyografik aksSpA için "modifiye New York" kriterleri ve non-radyografik aksSpA için "Assesments in Ankylosing Spondylitis (ASAS)" kriterleri] çalışmaya dahil edildi.^[20,21] Güncel durumları, klinik ve laboratuvar parametreleri kesitsel olarak incelendi. Eşlik eden enflamatuvar barsak hastalığı, psöriyazis, Ailevi Akdeniz ateşi veya Behçet hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların Taranması

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve dirençli hastalık aktivitesi nedeniyle TNF-i tedavisi almakta olan aksSpA tanılı hastaların 2001 yılı ve sonrasındaki hastalık kayıtları incelendi; demografik ve klinik özellikleri, fizik muayene bulguları (Schöber testi, el-yer mesafesi), laboratuvar testleri [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/saat), C-reaktif protein (CRP) (mg/L) ve kreatinin (mg/dL), tam idrar tetkiki ve varsa kantitatif proteinüri düzeyi (gram/gün), HLA-B27], görüntüleme kayıtları (suprapubik sakroilyak, servikal ve lomber vertebra grafileri, sakroilyak eklem MR görüntüleri), komplikasyonları ve tedavi detayları [NSAİİ, kortikosterod, metotreksat, sülfasalazin, infliksimab (IF), etanersept (ETA) ve adalimumab (ADA) kullanımı ve süreleri] daha önceden tanımlanmış hasta değerlendirme protokollerine kayıt edildi.

TNF-i tedavileri; IF (5 mg/kg) intravenöz 0., 2. ve 6. haftalarda ve sonrasında 6-8 haftada bir, ETA subkütan haftada bir kez 50 mg veya haftada 2 kez 25 mg ve ADA 2 haftada bir kez 40 mg dozunda uygulanmış, TNF-i tedavisi takip eden romatolog tarafından hasta özelliklerine göre bireysel olarak kararlaştırılmıştır. Hastalarda ek olarak semptomatik olarak aldıkları tedavilerine devam edilmiştir. PPD >5 mm veya Quantiferon pozitifliği olan hastalar tüberküloz profilaksisine yönelik 9 ay süreyle izoniazid 300 mg/gün almıştı. Tedavi sırasında gözlenen istenmeyen etki ve komplikasyonlar hasta kayıtlarından not edildi. Çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından değerlendirilerek 18.03.2021-139490 tarih ve sayı ile onaylandı. Tüm hastalardan çalışma öncesi onam alındı.

Klinik Değerlendirme

Hastaların medikal kayıtlarının taranması iki hekim (YY ve ÖP) tarafından yapıldı ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan 207'sinde (%73,2) 1 fizyoterapi uzmanı (NH) tarafından güncel Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI),^[22] Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Fonksiyonel İndeksi (BASFI),^[23] Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI),^[24] Ankilozan spondilit yaşam kalitesi (ASQoL)^[25] ölçekleri değerlendirildi. BASDAI; hastanın son 1 haftalık dönemdeki şikayetlerini 0'dan 10'a kadar olan görsel skalada, kendisinin derecelendirdiği bir indekstir [0 (şikayet yok)...>10 (çok şiddetli)], skor ilk dört sorunun toplamı ile son iki sorunun ortalamasının toplanması ve sonrasında beşe bölünmesi ile elde edilir. BASFI; hastanın fonksiyonel olarak aktiviteleri gerçekleştirmede güçlüğü [0 (kolay)...>10 (mümkün değil)] kendisinin değerlendirdiği indekstir, skor 10 sorunun ortalaması ile hesaplanır. BASMI spinal mobilitayı (tragus- duvar mesafesi, lomber

fleksiyon, lomber lateral fleksiyon, servikal rotasyon açısı, intermalleoler mesafe) tanımlanan ölçülere göre skorlayan indekstir; beş ölçüm 0'dan 2'ye skorlanır ve toplanarak hesaplanır (0-10). ASQoL; 18 maddeden oluşan, sorulara evet ya da hayır şeklindeki yanıtı göre 1 ya da 0 olarak skorlanan, toplam skorun hesaplandığı ve skor arttıkça AS'nin hayat kalitesine etkisini değerlendiren hasta ölçekli bir sonlanımdır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için "SPSS version 16 for Windows" programı kullanıldı. Cinsiyet gruplarına göre özellikler kıyaslanırken devamlı değişkenler için Student's t-test ve Mann-Withney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare ve Fischer's exact testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman's correlation coefficients testi kullanıldı. Bulgular ortalama \pm standart sapma (\pm SS) veya sıklık (%) olarak belirtildi. P-değeri $\leq 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Değerlendirilen toplam 283 aksSpA (84 kadın, 199 erkek) hastasının demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı ve hastalık başlangıç yaşı kadınlarda daha yüksekti ($p=0,001$ ve $p<0,001$), hastalık süresi ve tanıda gecikme her iki grupta benzerdi. HLA-B27 sonucuna %48 hastada ulaşılabildi; pozitiflik oranı kadınlarda %78 erkeklerde ise %89 idi. Radyografik özellikler bakımından çalışma kohortunun çoğunluğunu oluşturan radyografik aksSpA hastaları nedeniyle sıklıkla var olan radyografik sakroiliit (%88), ankiloz (%20) ve sindezmozit (%12) sıklığı gruplar arasında benzerdi. Periferik artrit ve metotreksat kullanımı kadınlarda daha sık olarak saptandı ($p=0,046$ ve $p=0,046$). Komplikasyonlar bakımından AA amiloidoz, kronik böbrek yetmezliği ve eklem protezine gidiş gruplar arasında benzerdi.

TNF-i ile tedaviye başlangıç sırasındaki fizik muayene ve laboratuvar bulgularına bakıldığında; kadınlarda el-yer mesafesinin daha kısa ve CRP değerinin daha düşük ($p<0,001$ ve $p<0,001$), periferik artrit ve üveit bulgularının daha sık ($p=0,014$ ve $p=0,044$), aksiyal sistem hastalık aktivitesinin erkekler ile benzer ($p=0,058$) olduğu görüldü. Semptom başlangıcından TNF-i tedavisinin başlamasına kadar geçen süre gruplar arasında benzerdi; her iki grupta da hastaların dörtte birine (%25 ve %26) semptom başlangıcı itibariyle 5 yıl içinde, yaklaşık yarısında (%43 ve %50) ise 10 yıldan daha uzun sürede TNF-i tedavisine başlanmıştı. TNF-i tedavi ile takip süresi iki grupta da benzerdi (Tablo 2).

TNF-i tedavisinin ortalama 36,9 ($\pm 24,7$) ayında 207 aksSpA hastasında (61 kadın) hastalıkla ilişkili aktivite, spinal mobilite, fonksiyonel kısıtlanma ve hayat kalitesine etkiye

Tablo 1. Aksiyal spondiloartritli hastalarda başlangıç demografik ve klinik özellikler

	Kadın (n=84)	Erkek (n=199)
Yaş (yıl) ort (\pm SS)	43,9 (10,7)*	39,0 (11,4)
Hastalık başlangıç yaşı (yıl) ort (\pm SS)	28,9 (10,3)**	23,4 (10,7)
Semptom başlangıcı-tanı süresi (yıl) ort (\pm SS)	6,2 (7,2)	5,5 (6,2)
Hastalık süresi (yıl) ort (\pm SS)	14,6 (9,3)	15,7 (10,1)
Aile hikayesi n (%)	36 (42,9)	84 (42,9)
HLA-B27 n (%)	24/44 (78)	79/89 (89)
Semptom n (%)		
Enflamatuvar bel ağrısı	79 (94)	188 (95)
Periferik artrit	56 (67) ¶	109 (55)
Entezit	9 (11)	36 (18)
Üveit	20 (24)	30 (15)
Görüntüleme n (%)		
Radyografik-sakroiliit	71 (85)	174 (88)
Manyetik rezonans görüntüleme-sakroiliit	4 (5)	6 (3)
Sindezmofit	10 (12)	24 (12)
Ankiloz	14 (17)	40 (20)
Komplikasyon n (%)		
Amiloidoz	1 (1,2)	5 (2,5)
Kronik renal yetmezlik	1 (1,5)	2 (1,2)
Eklem protezi	6 (7)	20(10)
Tedavi n (%)		
Sülfasalazin	59 (70)	154 (77)
Metotreksat	50 (60) ¶	95 (48)
Steroid	52 (62)	108 (54)

* $p=0,001$, ** $p<0,001$, ¶ $p<0,05$ kadın ve erkek hastalık grupları kıyaslandığında, ort: Ortalama, SS: Standart sapma

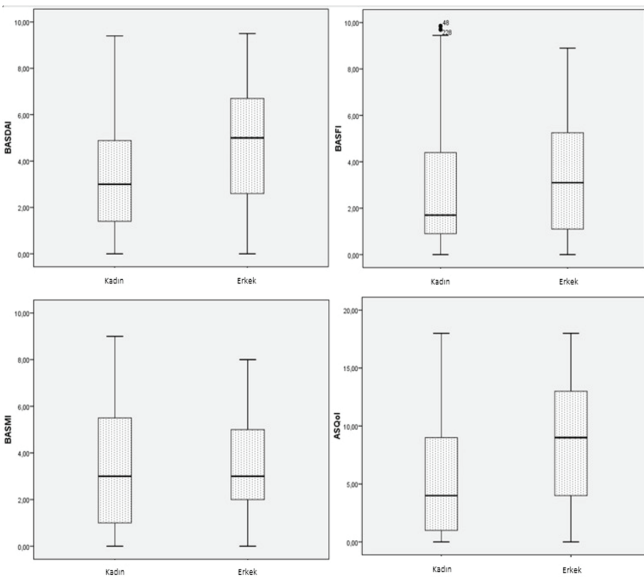
Tablo 2. Aksiyal spondiloartrit hastalarında biyolojik tedavi ile ilgili klinik ve demografik özellikler

	Kadın (n=84)	Erkek (n=199)
TNF-i öncesi muayene ort (\pm SS)		
Schöber Testi	3,4 (1,8)	2,9 (1,8)
El-yer mesafesi	11 (12)*	24 (17)
TNF-i öncesi akut faz yanıtı ort (\pm SS)		
CRP (mg/L)	20 (29)*	37 (44)
ESH (mm/saat)	51 (29)	45 (33)
TNF-i öncesi aktivite n (%)		
Aksiyel tutulum	68 (81)	176 (89)
Periferik artrit	41 (49) ¶	67 (34)
Akut faz yanıtı	33 (39) ¶	100 (51)
Üveit	6 (7) ¶	4 (2)
Amiloidoz	1 (1,2)	5 (2,5)
Semptom başlangıcı-TNF-i başlama süresi (yıl) ort (\pm SS)	11,6 (9,1)	12,3 (9,7)
≤ 5 yıl n (%)	22 (26)	53 (27)
5-10 yıl n (%)	26 (31)	48 (24)
11-20 yıl n (%)	23 (27)	65 (33)
≥ 21 yıl n (%)	13 (16)	33 (17)
TNF-i kullanım süresi (ay) ort (\pm SS)	37 (27)	41 (23)

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ort: Ortalama, SS: Standart sapma, TNF-i: Tümör nekroz faktör-alfa inhibitörü, * $p<0,001$, ¶ $p<0,05$ kadın ve erkek hastalık grupları kıyaslandığında

yönelik BASFI, BASDAI, BASMI ve ASQol ölçümleri yapıldı (Şekil 1 ve Tablo 3); hastalık aktivitesini yansıtan BASDAI'nın ve hayat kalitesini değerlendirmeye yönelik ölçülen ASQol'nin kadınlarda daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Kadın ve erkek hastalarda BASMI'nın TNF-i tedavisine geçiş süresi ($r=265$, $p=0,039$ 'e karşın $r=533$, $p<0,001$) ile korelasyon gösterdiği görüldü. ASQol'nin BASFI ($r=0,609$, $p<0,001$ 'e karşın $r=0,630$, $p<0,001$), BASDAI ($r=0,485$, $p<0,001$ 'e karşın $r=0,689$, $p<0,001$) ve BASMI ($r=0,317$, $p<0,013$ 'e karşın $r=0,318$, $p<0,001$) ile korelasyon gösterdiği saptandı.

TNF-i tedavisi sırasında farklı ilaca geçiş grupları arasında benzerdi; hastaların yaklaşık %75'i ilk TNF-i ilacı kalmıştı, %20'si 2. TNF-i ilaca ve %4'ü 3. TNF-i ilaca geçiş yapmıştı. Başka TNF-i'ye geçiş nedenleri arasında; en sık primer veya sekonder yanıtızlık (%13'e karşın 16), infüzyon reaksiyonu (%4'e karşın 4), üveit (%1,2'ye karşın 1,5) ve tüberküloz (%1,2'ye karşın 0,5) olduğu görüldü (Tablo 4). İyi yanıt nedeniyle doz azaltma veya ilacın kesilmesi,



Şekil 1. Aksiyal spondiloartritli hastalarda cinsiyete göre medyan BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) ve ASQol (Ankylosing Spondylitis quality of life) ölçütlerinin dağılımı

Tablo 3. Aksiyal spondiloartritli hastalarda tedavi sonrası hastalık sonlanım ölçütlerinin cinsiyete göre dağılımı

	Kadın (n=61)	Erkek (n=146)	
BASDAI	4,6±2,4	3,3±2,3	$p<0,001$
BASFI	3,4±2,5	2,7±2,5	AD
BASMI	3,6±2,2	3,4±2,6	AD
ASQol	8,6±5,1	5,5±5,1	$p<0,001$

AD: Anlamli değil, ASQol: Ankilozan spondilit yaşam kalitesi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Fonksiyonel İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi

Tablo 4. Aksiyal spondiloartrit hastalarının ilacı kalmaya ve başka ilaca geçiş özellikleri

	Erkek	Kadın
İlk TNF-i tedavisinde kalma n (%)	150 (77)	61 (73)
İkinci TNF-i geçiş n (%)	35 (21)	12 (18)
Sekonder yanıtızlık	25	8
İnfüzyon reaksiyonu	5	3
Primer yanıtızlık	3	1
Tüberküloz	2	0
Püstüler deri lezyonları	1	1
Hasta tercihi	3	2
Temin problemi	2	0
Psöriasis	1	0
Üçüncü TNF-i geçiş n (%)	7 (4)	4 (4)
Sekonder yanıtızlık	4	2
İnfüzyon reaksiyonu	2	0
Primer yanıtızlık	1	1
İyi yanıt nedeniyle TNF-i doz azaltılması n (%)	6 (3)	1 (1,2)
İyi yanıt nedeniyle TNF-i kesilmesi n (%)	3 (2,5)	6 (7)
İstenmeyen etki nedeniyle TNF-i kesilmesi n (%)	4 (1)	1 (1,2)

TNF-i: Tümör nekroz faktör-alfa inhibitörü

istatistik olarak benzerdi (%1,2'ye karşın 3 ve %7'ye karşın 2,5 (12-49 ay). IF tedavisi, 1 kadın (hepatotoksiste) ve 3 erkek hastada (pulmoner tüberküloz, mukozis fungoides veya yeni saptanan serebral arter anevrizması/Alzheimer), ADA tedavisi 1 erkek hastada (tüberküloz) istenmeyen etki nedeni ile sonlandırıldı.

Tartışma

Dirençli hastalık aktivitesi nedeniyle TNF-i kullanan aksSpA'lı kadın hastaların erkek hastalardan farklılıklarını inceleyen bu araştırmada; kadınlarda hastalık bulgularının daha ileri yaşta başladığı, TNF-i öncesi lomber kısıtlılığın daha az, periferik artrit ve üveit aktivitesinin daha sık ve CRP yanıtının daha düşük olduğu, TNF-i tedavisinin ortalama 37. ayında spinal mobilite ve fonksiyonel kısıtlanmanın erkek hastalar ile benzer olduğu, bununla birlikte, aktivite ile ilişkili şikayetlerin ve hastalığın hayat kalitesine etkisinin daha fazla olduğu gözlemlendi.

Hastalık bulgularının kadın hastalarımızda daha ileri yaşta ortaya çıktığı, her iki cinsiyette semptomların ortaya çıkışından ortalama 6 yıl sonra tanı konulabildiği görüldü. Bulgularımız bazı aksSpA kohortları ile benzer olmakla birlikte,^[9,10,14,26] hastalık bulgularının erkeklerde daha ileri yaşta ortaya çıktığını ve kadınlarda daha geç dönemde tanı konulabildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^[7,26,27] HLA-B27 sonucuna ulaşılabilen kadın ve erkek hastalarda, istatistiksel olarak benzer sıklıkta olduğu görüldü (%78'e karşın 89). Literatürde HLA-B27 bazı kohortlarda iki

cinsiyette de benzer,^[9,12-14] bazı kohortlarda ise kadınlarda daha az sıklıkta bildirilmiştir (kadınlarda %60-67 ve erkeklerde %80-87).^[11,26,28] Ailede SpA öyküsünün kadın hastalarda daha yüksek sıklıkta olduğunu bildiren çalışmaların aksine,^[9,10,14] bizim çalışmamızda kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta (%43) olduğu saptandı.

Kohortumuzda, AS hastalarının çoğunluğu oluşturması nedeni ile sıklığı yüksek olan radyografik sakroiliit (>%85), ankiloz (>%17) ve sindezmozit (%12) gelişiminde cinsiyete göre fark saptanmadı. Aksiyal sistem aktivitesi belirgin olmamasına rağmen bazı hastalarda dirençli periferik artrit, anterior üveit, yüksek akut faz yanıtı veya amiloidoz varlığı TNF-i tedavisine endikasyon oluşturabilmektedir.^[29] Çalışmamızda aksiyal sistem aktivitesi iki grupta da benzer iken, literatürle uyumlu olarak periferik artrit kadınlarda daha sık olarak gözlemlendi.^[9,10,30] Anterior üveitin erkek hastalarda daha sık olduğunu bildiren çalışmaların aksine,^[13,31] kadın hastalarımızda tekrarlayan anterior üveit daha sık olarak saptandı. Komplikasyonlar bakımından iki cinsiyet grubu benzerdi; amiloidoz ve KBY az sıklıkta (<%2,5) ve %10'dan az hastada eklem protezi gerekmişti.

Çalışmamızda kadın hastalarda TNF-i öncesi CRP seviyelerinin daha düşük ve el-yer mesafesinin daha az olduğu görüldü. Bu bulgular, DANBIO veritabanı ve bir radyografik aksSpA kohortunda, kadın hastalarda tedavi öncesi spinal mobilitenin daha iyi ve CRP yanıtın daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumluydu.^[17,30] Bununla birlikte, biyolojik tedavi kullanan hastaları içeren çalışmalarda; AS'li kadınlarda başlangıç CRP,^[18,26] BASDAI,^[17,26] BASFI^[17] ve hasta global değerlendirme skorlarının^[17,18,26] erkeklerle oranla daha yüksek olduğu da bildirilmiştir. Kümülatif olarak bakıldığında hastalık aktivitesi, fonksiyonel kısıtlanma ve hayat kalitesine etkiyi değerlendirmeye yönelik ölçütlerden (BASDAI, BASFI ve AsQol) aksSpA'lı kadınlarda hastalığın daha şiddetli olduğu gözlenmiştir.^[7,9,10]

Farklı aksSpA kohortlarında, kadın hastaların TNF-i tedaviye erkek hastalara göre daha düşük oranda yanıt verdiği bildirilmiştir.^[13,17,18,32] Radyografik ve non-radyografik aksSpA'lı kadınlarda birinci yılda tedavi yanıtlarının daha az olması [ASAS20 ve ASDAS<1,3 yanıtları için sırasıyla risk oranı (RO)=0,34, p=0,005 ve RO=0,10, p<0,001],^[28,30] entezitin kadın hastalarda daha sık görülmesi^[7,28,30] ve TNF-i ilaçların entezite etkisinin sınırlı olması ile ilişkilendirilmiştir. British Society of Rheumatology'nin (BSR) aksSpA kohortunda, kadın hastalarda BASFI'nin daha sık düzeldiği görülmüştür.^[19] Çalışmamızda tedavinin ortalama 37. ayında BASDAI'nin kadın hastalarda daha yüksek olarak görülmesi, aksSpA'lı kadınlarda hastalık aktivitesine ilişkin semptomların daha şiddetli olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumlu bulundu.^[16,26] BASMI ile ölçülen spinal mobilitadaki kısıtlanmanın

her iki cinsiyet için, semptom başlangıcında TNF-i'ye kadar geçen süre uzadıkça arttığı ve bu korelasyonun erkek hastalarda daha belirgin olduğu görüldü.

SpA hastalarında hayat kalitesinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve tedavi sonrasında düzelebildiği bildirilmiştir.^[33] DESIR kohortunda; fonksiyonel kısıtlanma ile birlikte ASQoL ile değerlendirilen hastalığın yaşam kalitesini aksSpA'lı kadın hastalarda daha fazla etkilediği gösterilmiştir.^[10] Kohortumuzda hasta ASQoL ölçümlerinin kadın hastalarda daha yüksek olduğu, her iki cinsiyet grubunda da BASFI, BASDAI, BASMI ve akut faz yanıtı ile (kadınlarda ESH, erkeklerde CRP ile) aynı yönde ilişkili olduğu saptandı.

TNF-i tedavisine geçiş, AS'li hastaların ağırlıkta olduğu şiddetli seyir gösteren bu hasta grubunda bile yaklaşık %50 oranında 10 yıldan daha uzun sürede gerçekleşmişti. İki yüz yirmi AS hastasında TNF-i ilaç sağkalımının analiz edildiği bir çalışmada; ilk TNF-i tedavi başlanmasının hastalık başlangıcından itibaren 15 yıla kadar uzayabildiği görülmüştür. Bu çalışmada periferik artrit sıklığının %17 olduğu, seyirde %36 hastada ilk TNF-i ilacın kesilmesi gerektiği gözlenmiş, kadın cinsiyet ve periferik artrit varlığı (HR: 0,503 ve HR: 0,382) tedavinin bırakılması ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir.^[16] DANBIO veri tabanındaki 842 aksSpA'da %37 hastanın ilaca devam etmediği ve kadın hastaların daha sıklıkla ilaç bıraktığı gösterilmiştir (HR=3,37).^[17] Periferik artrit sık olduğu (%50) 243 AS hastası olan farklı bir kohortta, periferik artriti olanların 12 ve 24. aylarda daha sıklıkla ilk TNF-i tedavilerine devam ettikleri görülmüş (p<0,05), erkek cinsiyet ve periferik artrit varlığı ilaca devam konusunda etkili faktörler olarak tespit edilmiştir (HR: 0,36 ve HR: 0,49).^[15] Ayrıca aksSpA'lı kadın hastaların tedaviyi daha kısa sürede bıraktığı veya ilaç değiştirdiği gözlenmiştir.^[32,34] Çalışmamızda iki cinsiyet grubunda da üçte bir hastada 2. ve 3. TNF-i ilaca geçiş gerektiği görüldü, ilaç geçişlerinde cinsiyet bakımından bir fark saptanmadı.

Kohortumuzda başka TNF-i ilaca geçiş nedenleri arasında primer/sekonder yanıtsızlık, infüzyon reaksiyonu, tedavi altında gelişen üveit veya tüberküloz yer alıyordu, az sayıda hastada tedavi altında gelişen hepatotoksisite, akciğer tüberkülozu, mukozis fungoides veya Alzheimer hastalığına bağlı ilaca uyum problemi nedenleri ile TNF-i tedavisinin kesilmesine karar verilmişti. Biyolojik tedavi ile izlenen AS hastalarında ilacın kesilmesi ile ilgili en sık neden etkisizlik veya etki kaybı (%13-18), başta tüberküloz olmak üzere oportunistik enfeksiyonlar, alerjik reaksiyon, kardiyovasküler olaylar, diare ve demiyelinizan hastalıklar, mesane kanseri ve üveit gibi istenmeyen etkiler (%8-16)

ve az sayıda hastada iyi yanıt (%1-1,4) olarak bildirilmiştir.
[15-17,26]

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında; retrospektif çalışma dizaynı nedeniyle medikal kayıtlardan çıkarılan başlangıç muayene bulgularında ve HLA-B27 verilerinde eksikler olması yer alıyordu. Hastalıkla ilişkili değerlendirme ölçütleri, hastaların 207'sinde (%72,8) tedavi sonrasında ve kesitsel olarak yapıldı, TNF-i tedavisi başlangıcından itibaren seyirdeki değişimler analiz edilemedi. Radyografik aksSpA hastalarının çoğunluğu oluşturması nedeni ile non-radyografik aksSpA hastaları ile bir kıyaslama yapılmadı.

Sonuç

Aktif hastalık nedeniyle TNF-i tedavisi başlanan aksSpA'lı kadın hastalarda erkek hastalara göre, hastalık süresinin daha uzun olduğu, periferik artrit sık olduğu, başlangıç lomber muayene bulgularının daha iyi ve akut faz yanıtının daha düşük olduğu görüldü. Tedavi sonrasında kadın hastalarda, hastalık aktivitesi daha yüksek ve hayat kalitesi parametreleri daha kötü olmakla birlikte spinal mobilitede kısıtlanma ve fonksiyonel kısıtlılık erkek hastalar ile benzer bulundu. Hayat kalitesi her iki cinsiyet grubunda da hastalıkla ilişkili fonksiyonel ve aktivite ölçütleri ile ilişkiliydi. Klinik pratikte, TNF-i ihtiyacı gösteren aksSpA hastalarında, kadın cinsiyetin hastalıkla ilişkili klinik özellikler ve tedaviye yanıt bakımından farklı özellikler gösterebileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği düşünüldü.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından değerlendirilerek 18.03.2021-139490 tarih ve sayı ile onaylandı.

Hasta Onayı: Tüm hastalardan çalışma öncesi onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.Y., B.A.E., A.G., M.İ., M.L.Ö., Dizayn: Y.Y., Ö.P., N.H., B.A.E., A.G., M.İ., M.L.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Y.Y., Ö.P., N.H., Analiz veya Yorumlama: Y.Y., Ö.P., N.H., N.A., S.A., B.A.E., A.G., M.İ., M.L.Ö., Literatür Arama: Y.Y., N.A., S.A., Yazan: Y.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390:73-84.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
3. Sieper J, van der Heijde D. Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013;65:543-51.
4. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res* 2012;64:1415-22.
5. Gracey E, Yao Y, Green B, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:679-89.
6. Huang WN, Tso TK, Kuo YC, Tsay GJ. Distinct impacts of syndesmophyte formation on male and female patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2012;15:163-8.
7. Wright GC, Kaine J, Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:687-94.
8. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review. *Arthritis Rheum* 2008;59:449-54.
9. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Leach TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in the severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:633-8.
10. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, et al. Differences between women and men with recent onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1482-9.
11. Ortolan A, van Lunteren M, Ramiro S, et al. Are gender-specific approaches needed in diagnosing early axial spondyloarthritis? Data from the SPondyloArthritis caught early cohort. *Arthritis Res Ther* 2018;20:218.
12. Andreasen RA, Kristensen LE, Egstrup K, et al. The impact of sex and disease classification on patient-reported outcome measures in axial spondyloarthritis: a descriptive prospective cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:221.
13. Webers C, Essers I, Ramiro S, et al. Gender attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology* 2016;55:419-28.
14. Ortega Castro R, Font Ugalde P, Castro Villegas MC, et al. Different clinical expression of patients with ankylosing spondylitis according to gender in relation to time since onset of disease. Data from REGISPONSER. *Reumatol Clin* 2013;9:221-5. (English, Spanish)
15. Deminger A, Klingberg E, Geijer M, et al. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:162.
16. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R94. doi: 10.1186/ar3369.

17. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2002-8.
18. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1362-9.
19. Lord PA, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:563-70.
20. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
21. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl 2):1-44.
22. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
23. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
24. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
25. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20-6.
26. van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1221-4.
27. Roussou E, Sultana S. Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30:121-7.
28. Neuenschwander R, Hebeisen M, Micheroli R, et al. Differences between men and women with nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical characteristics and treatment effectiveness in a real-life prospective cohort. *Arthritis Res Ther* 2020;22:233.
29. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, et al. The adherence to ASAS classification criteria and to ASAS recommendations for the use of anti-TNF-alpha agents in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:465-70.
30. Hebeisen M, Neuenschwander R, Scherer A, et al. Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program. Response to tumor necrosis factor inhibition in male and female patients with ankylosing spondylitis: data from a swiss cohort. *J Rheumatol* 2018;45:506-12.
31. Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, et al. Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5652. doi: 10.1097/MD.0000000000005652
32. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender differences in axial spondyloarthritis: women are not so lucky. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:35.
33. Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14:857-72.
34. Rusman T, Ten Wolde S, Euser SM, van der Ploeg T, van Hall O, van der Horst-Bruinsma IE. Gender differences in retention rate of tumor necrosis factor alpha inhibitor treatment in ankylosing spondylitis: a retrospective cohort study in daily practice. *Int J Rheum Dis* 2018;21:836-42.