Psoriasisgikt
– kjønnsforskjeller i effekten av biologisk behandling hos danske pasienter

Pil Højgaard,
ph.d., lege,
Videncenter for Reumatologi
og Rygsygdomme,
Frederiksberg Hospital,
Danmark

Lene Dreyer,
professor,
Reumatologisk Afdeling,
Aalborg Universitets Hospital,
Aalborg Universitet,
Danmark

Psoriasisartritt (PsA) er en kronisk, inflammatorisk sykdom med et mangfoldig klinisk uttrykk, som omfatter varierende grader av artritt, spondylitis, enthesitis, og ekstraartikulære manifestasjoner, spesielt hud- og/eller neglepsoriasis.[1]

Selv om PsA er en sykdom som tradisjonelt anses å ramme menn og kvinner like hyppig, har en nyere dansk studie rapportert en stigning i insidensen av PsA, spesielt blant kvinner.[2] Hvorvidt de kliniske fenotypene ved PsA viser kjønnsforskjeller eller ikke er omdiskutert: Flere studier har beskrevet kjønnsforskjeller i PsA-manifestasjoner, som mer alvorlig psoriasis og aksial involvering hos menn, og mer polyartritt og fysisk funksjoninnskrenkning blant kvinner.[3,4]

Biologisk medisin, særlig TNF-hemmere, har optimert behandlingsmulighetene for alvorlig PsA de to siste tiårene. Hos omtrent halvparten av pasientene har medisinen imidlertid ikke tilstrekkelig positiv effekt.[5] Flere studier av PsA og andre spondylartropatier har observert en sammenheng mellom mannlig kjønn og økt sjanse for godt behandlingsutfall med TNF-hemmere.[6-9] Undersøkelser av kjønnsforskjeller i behandlingseffekt og årsaker til disse har, imidlertid, sjeldent vært fokus for disse studiene. Dette begrenser tolkningen av resultatene.

Formål og metode

Med utgangspunkt i en nasjonal registerbasert kohortstudie ønsket vi å undersøke kjønnsforskjeller i demografiske og kliniske karakteristika, herunder komorbiditeter hos pasienter som påbegynte sin første TNF-hemmer mot PsA, og belyse kjønnsforskjeller i den kliniske effekten og varigheten av behandlingen.

Informasjon om pasientenes livsstil, giktmedisin, demografi og sykdomsvarighet ved TNF-hemmer-påbegynnelse, samt prospektive registreringer av sykdomsaktivitet i ettertid, ble innhentet fra den landsdekkende revmatologiske kvalitetsdatabasen, DANBIO. Landspasientregisteret (LPR) ble benyttet til å innhente informasjon om pasientenes komorbiditeter, herunder ekstraartikulære sykdomsmanifestasjoner, angst og depresjon, samt somatiske sykdommer inkludert i Charlson Comorbidity index (CCI).[10]

Pasienter med PsA ble inkludert i studien hvis de var over 18 år og var blitt fulgt i DANBIO fra påbegynnelsen av første TNF-hemmer i perioden 2000-2015. Behandlingseffekt ble vurdert ut ifra de internasjonalt anerkjente EULAR og ACR20/50/70-kriteriene etter tre og seks måneder, og responsrater ble regnet ut via henholdsvis per protocol- og LUNDEX-justerte analyser.[11]

Sammenhengen mellom kjønn og oppnåelse av behandlingsrespons (ja/nei) samt TNF-hemmer-legemiddeloverlevelse ble undersøkt med multivariable logistiske analyser og Cox-regresjonsanalyser. Vi justerte for a priori utvalgte baseline-faktorer, herunder alder, sykdomsvarighet, C-reaktivt protein (CRP), antall ømme og hovne ledd, smerteintensitet, røyking, fedme, angst/depresjon, påbegynnelsesår for TNF-hemmer og CCI.

Hovedresultater

• Baseline-forskjeller

Vi inkluderte 1750 pasienter med PsA (935 kvinner) fra DANBIO. Ved TNF-hemmer-behandlingens påbegynnelse (baseline) hadde kvinner en høyere gjennomsnitsalder enn menn (48,8 år (SD 12,6) vs. 46,9 (11,4)), men en kortere median sykdomsvarighet (3 år (IQR 1-8) vs.

4 (1-10), p<0,01), og kvinnene var oftere røykere (32 % vs. 26 %, p=0,03). Sammenlignet med menn hadde kvinner mer alvorlige symptomer målt ved median visual analog scale (VAS) Global (71 mm (IQR 52-86) vs. 65 (48-81), VAS smerte (65 (46-78) vs. 59 (40-73)), og VAS tretthet (70 (51-85) vs. 63 (40-77)), samt dårligere funksjonsnivå uttrykt ved median HAQ-DI Index (1,13 (IQR 0,75-1,63) vs. 0,88 (0,38-1,38)) og flere ømme ledd (6 (IQR 3-13) vs. 5 (2-11)), alle p <0,01. Det var ingen signifikant kjønnsforskjell i CRP, antall ledd med hevelser, forekomst av psoriasis, aksial sykdom eller andre ekstraartikulære PsA-relaterte diagnoser. Kvinner hadde oftere en sykehusdiagnose med angst/depresjon og kronisk lungesykdom, mens det ikke var forskjell i hyppighet av fedme eller komorbiditetssbyrde målt ved CCI. Videre var methotrexat samt type TNF-hemmer skrevet ut med lik kjønnsfordeling.

• Behandlingsrespons

Kvinner hadde signifikant dårligere behandlingsrespons etter tre og seks måneder enn menn. Etter seks måneder oppfylte 51 % av kvinnene et EULAR good/moderate respons mot 69 % av mennene (LUNDEX-justerte responsrater). CRP, ledd med hevelser og pasientrapporterte symptomer viste alle et signifikant større fall blant menn enn kvinner i løpet av de første seks månedene med TNF-hemmer-behandling.

Multivariabel logistisk regresjonsanalyse viste at menn hadde over tre ganger økt odds for å oppnå både EULAR good, EULAR good/moderate, ACR20 og ACR50-respons etter seks måneder, målt i forhold til kvinner. For eksempel var odds ratio for EULAR good response 3,82 (95 % CI 2,25; 6,46) (menn vs. kvinner).

• Anti-TNF legemiddeloverlevelse

Median legemiddeloverlevelse var markant dårligere for kvinner enn for menn (1,44 år (95 % CI: 1,14; 1,75) vs. 3,83 (2,99; 5,68)), og denne forskjellen ble observert hos pasienter behandlet med etanercept, adalimumab og infliximab. I justerte Cox-regresjonsanalyser fant vi at kvinner hadde 50 % økt risiko for å avbryte TNF-hemmer- behandling i forhold til menn, og spesielt økt risiko for å stoppe behandling som følge av bivirkninger (Hazard ratio =1,98 (95 % CI 1,27; 3,09)). ■

KONKLUSJON

Blant 1750 danske PsA-pasienter fulgt i perioden 2000-2015 i det nasjonale DANBIO-registeret observerte vi et markant dårligere utbytte av TNF-hemmer-behandling hos kvinner enn hos menn. Kvinner hadde verre pasientrapportert symptombyrde, funksjonsnivå, røykeadferd og komorbiditetsprofil enn menn når de påbegynte behandling. Tross justering for disse og andre relevante konfundere hadde menn fortsatt en signifikant større sjanse for å oppnå et godt behandlingsutfall.

Dét kan indikere at biologiske faktorer, for eksempel kjønnshormoner, immunologi og farmakokinetikk spiller inn,[12-13] men andre potensielle årsaker, som kjønnsvariasjon i sykdomsoppfattelse, symptomrapportering, medisin-etterlevelse og bivirkningsprofiler bør også utforskes ytterligere med sikte på å optimere behandlings- og monitoreringsstrategier for pasienter med PsA.

Studien er utarbeidet ved Videncenter for Reumatologi og Rygsykdomme, Gentofte Hospital, og Parker Instituttet, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.

Interessekonflikter:
Pil Højgaard: Ingen.
Lene Dreyer: Speakers bureau: MSD, USB, Eli Lilly, Janssen Pharmaceuticals uten relasjon til denne studien.

Referanser

1. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 2017;376:957-970. **2.** Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:1591-1597. **3.** Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2013;72:578-582. **4.** Nas K, Capkin E, Dagli AZZ, et al. Gender specific differences in patients with psoriatic arthritis. Mod Rheumatol 2017M;27:345. **5.** Reddy SM, Crean S, Martin AL, Burns MD, Palmer JB. Real-world effectiveness of anti-TNF switching in psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. Clin Rheumatol 2016;35:2955-2966. **6.** 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;72:1221-1224. **7.** 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(4):836-842. **8.** Lubrano E, Perrotta FM, Manara M, et al. The sex influence on response to tumor necrosis factor-a inhibitors and remission in axial spondyloarthritis. J Rheumatol 2018;45:195-201. **9.** Generali E, Scire CA, Cantarini L, Selmi C. Sex differences in the treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review. Isr Med Assoc J 2016;18:203-208. **10.** 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;40:373-383. **11.** Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: Results of a five–year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. Arthritis & Rheumatism 2006;54:600-606. **12.** Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Anti-TNF and sex hormones. Ann N Y Acad Sci 2006;1069:391-400. **13.** Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. Autoimmun Rev 2007;6:366-372.