



# Nemek közötti különbségek axiális spondyloarthritisben II.

## Laboratóriumi eltérések és gyulladásos paraméterek, betegségaktivitás, valamint Patient-Reported Outcome (PRO) és életminőség

Tóth Zoltán dr.<sup>1</sup>, Módy Tóbiás dr.<sup>2</sup>, Szántó Sándor dr.<sup>2</sup>, Bodnár Nóra dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Healthware Kft., Budapest

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sportorvosi Tanszék, Debrecen

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Bodnár Nóra, Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

E-mail: drbodnarnora@gmail.com

Prevalencia szempontjából a nemek közötti különbségek egyes gyulladásos reumatológiai betegségek esetén régóta ismertek. A nemek azonban eltérő hatással lehetnek az egyes betegségek klinikai megjelenésére, a tünetek súlyosságára, valamint az adott betegség progressziójára is. Jelen közleményben az axiális spondyloarthritis nemek közötti eltéréseit foglaljuk össze. Mindkét nem esetében években mérhető a diagnosztikus késés. Nők esetében több idő telik el, hogy felismerjék a betegséget. A kórképre jellemző gyulladásos derékfájdalmat a férfiak gyakrabban jelentik az axSpA első tüneteként. Az axSpA-val rendelkező nők inkább kismedencei, sarok- vagy ún. kiterjedt fájdalomról számolnak be. A perifériás ízületi eltérések már jelentősebb nemi differenciáltságot mutatnak, és a nők körében gyakoribbak, különösen az enthesitis. A nőknél magasabb a betegségteher, és az életminőség lényegesen rosszabb. A radiológiai progresszió azonban súlyosabb a férfiaknál. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az axiális spondyloarthritisben szenvedő nők és férfiak klinikai profilja jelentősen különbözik egymástól, ami arra utal, hogy a betegség felismerését, diagnosztizálását és a kezelését is személyre szabottan kell végezni.

**Kulcsszavak:** axiális spondyloarthritis, nemi eltérések, gyulladásos derékfájdalom, betegségaktivitás, a betegek által kérdőívek alapján jelentett betegségkimenetel (PRO), életminőség

### Bevezetés

Egészen a közelmúltig – az anatómiai sajátosságoktól függően nyilvánvalóan férfiakban és nőkben előforduló kórképektől eltekintve – az orvosi ismeretek nemi szempontból semlegesek voltak, és az orvosok a beteg nemétől függetlenül kezelték a betegeiket. Azonban ezt a felfogást számos tanulmány cáfolta. A férfiakban és a nőkben megfigyelhető tünetek közötti különbségekre, a megjelenési formákra, a betegségek eltérő lefolyására csak az elmúlt évtizedekben kezdett fókuszálni az orvostudomány. Így derült fény arra, hogy egyes betegségek előfordulási gyakorisága,

a tünetek megjelenése, súlyossága és a betegség kimenetele is különböző lehet.

A spondylitis ankylopoeticát korábban inkább a férfiak betegségének tekintették. A legfrissebb epidemiológiai adatok szerint azonban az axiális spondyloarthritis (axSpA-) esetek kiegyenlítettebb nemi megjelenést mutatnak (1).

A spondyloarthritis (SpA) olyan krónikus, immunmediált gyulladásos reumatológiai betegségcsoportként jellemezhető, amelyeket hasonló klinikai tünetek és genetikai háttér mellett radiológiai eltérések jellemeznek (2, 3). A gyulladásos eltérések döntően a gerinc-, valamint a perifériás ízületeket érintik, és gyakran

társulnak hozzá extraartikuláris manifesztációk (4).

Az axiális spondyloarthritis betegség leggyakrabban bizonytalan és változó lokalizációjú gluteális fájdalommal kezdődik (3). A gyulladásos fájdalom 40-45 éves életkort megelőzően, alattomosan jelentkezik, főként éjjel okoz panaszt, nyugalomra nem szűnik, mozgásra mérséklődik, és nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásával enyhül a fájdalom (4). Az axSpA, az idő előrehaladtával, a fájdalom a gerinc egyre nagyobb szakaszára terjed ki, és hosszabb fennállás esetén a mozgásbeszűkülés okozta panaszok dominálnak.

## Laboratóriumi eltérések – gyulladásos paraméterek

A gyulladásos paraméterek vonatkozásában is történtek összehasonlítások a két nem között axSpA-s betegeknél. A diagnózisok felállításakor a CRP szignifikánsan magasabb kiindulási szintet mutatott férfi betegeknél, de vörösvértest-süllyedés (We) értékei esetében nem volt meggyőző a nemi különbség. Egy lehetséges magyarázat arra, hogy a klinikai vizsgálatok kiindulásakor mért We-szintek között miért nincs egyértelmű eltérés, az lehet, hogy a vvt.-süllyedés nemenként eltérő normál határértéket különböztet meg (férfiaknál 15 mm/h, nőknél 20 mm/h) (5, 6).

## Betegségaktivitás

A SpA-ek elsősorban gerincgyulladás okozó formáiban a betegség aktivitását a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) alapján mérjük (1. ábra). Ez az aktivitási index hat kérdés segítségével a betegség okozta fáradtságot, a gerinc, a végtagok ízületeinek és az inak tapadási helyén érzett nyomásérzékenységet, valamint a gerincgyulladás okozta reggeli ízületi merevséget méri fel. A beteg az egyes kérdésekre adott válaszait egy 10-es skálán vagy egy 10 cm-es vonalon jelöli be. A kérdőív értékelése során az 5. és 6. kérdésre adott válaszok átlagát, valamint az első 4 kérdésre adott válaszok összegét átlagoljuk (3, 4).

A betegség akkor tekinthető aktívnak, ha a végeredmény a négyes értéket meghaladja (1. ábra).

Mivel a BASDAI-index értéke jelentősen függ a beteg fájdalomtűrő képességétől, az elmúlt években egy kutatócsoport feladatául tűzte ki egy olyan aktivitási index meghatározását és gyakorlatba való bevezetését, amely a BASDAI-indexnél objektívebben utal a betegség aktivitására. Az így kidolgozott ASDAS- („Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score”) index a gerincfájdalom, a beteg SpA-aktivitásáról fennálló véleménye, a végtagok ízületeinek fájdalma és a reggeli gerincmerevség időtartamának 10-es skálán való értékelése mellett, a gyulladásra utaló laboratóriumi vizsgálat értékét foglalja magában (3, 4).

A Spondyloarthritiseket Kutatók Nemzetközi Csoportja és az Európai Reumaellenes Liga (Assesment of SpondyloArthritis, ASAS;

### A beteg által megválaszolendő kérdések

1. Hogyan jellemezné fáradtságát vagy kimerültségét?
2. Milyen erős volt a nyaki, háti vagy csípőfájdalma?
3. Milyen erős volt máshol a fájdalma?
4. Milyen erős volt a nyomásra jelentkező fájdalma?
5. Milyen volt az ízületi és/vagy gerincmerevsége felkeléskor?
6. Mennyi ideig tartott felkeléskor az ízületi és/vagy gerincmerevsége?

### 1. ábra: A Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) elemei

Forrás: Assessment of Ankylosing SpondyloArthritis International Society. <https://www.asas-group.org>

European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) az ASDAS-t javasolja a betegségaktivitás mérésének meghatározására, amelynek 1,3 alatti értékénél inaktív betegségről, míg 3,5 felett nagyon magas betegségaktivitásról beszélhetünk (7).

ASDAS-komponensek:

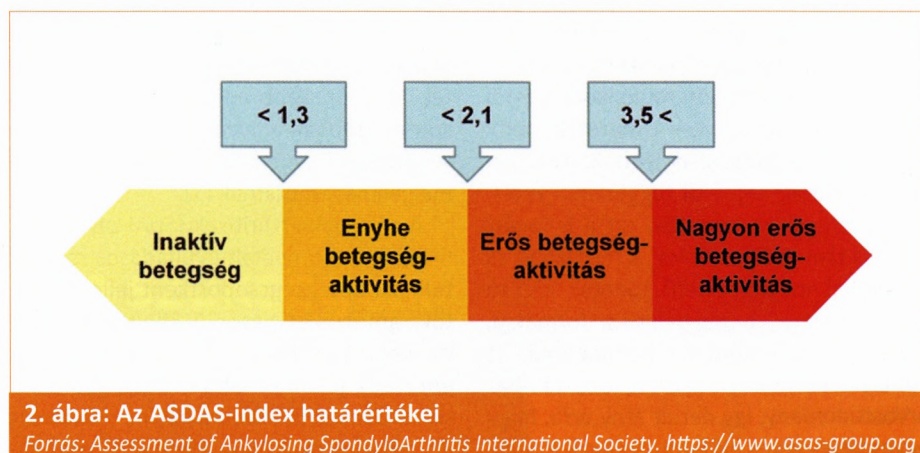
1. hátfájdalom (0–10);
2. reggeli ízületi merevség időtartama (0–10);
3. a beteg globális értékelése a betegség aktivitásáról (0–10);
4. perifériás ízületi fájdalom, duzzanat (0–10);
5. CRP-érték.

Az ASDAS-index határértékeit a 2. ábra szemlélteti.

A széles axSpA-populációt megvizsgálva, mind az nr-axSpA, mind az AS vonatkozásában a nők esetében betegségaktivitási index magasabb értékét találták a különböző tanulmányok szerzői (2, 5, 8, 9). *Rusman és munkatársai* publikációja szerint a nőknél szignifikánsan magasabbak voltak a BASDAI-pontszámok, mint a férfiaknál, amelyek közül a fáradtság, a teljes hátfájás és a reggeli merevség időtartama mutatta a legnagyobb különbséget (8).

A francia DESIR-kohorszvizsgálatban, amelybe ASAS klasszifikációs kritériumok alapján gyulladásos derékfájdalommal küzdő axSpA-s pácienseket vontak be, nőknél magasabb klinikai betegségaktivitást mértek (BASDAI), mint a férfiaknál. Ugyanebben a kohorszban azon nők, akik teljesítették az ASAS besorolási kritériumok alapján a klinikai kart (a sacroileitis képkalkotó eljárásokkal nem volt detektálható, de a HLA-B27 allél pozitívitás fennállt), szintén magasabb betegségaktivitást mutattak. Az említett betegcsoport esetében a MASES-érték (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), a BASDAI- és ASDAS-CRP-indexek magasabbak voltak, mint a hasonlóan besorolt férfiaké (minden érték vonatkozásában:  $p < 0,05$ ) (5).

Egy törökországi axSpA-adatbázisba bevont betegek adatainak értékelése alapján *Kenar és munkatársai* azt a következtetést vonták le, hogy az nr-axSpA-val diagnosztizált nők magasabb BASDAI- és BASFI- (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) pontszámokkal rendelkeznek, mint a férfiak (10).



## Patient-Reported Outcome (PRO), Életminőség (Quality of Life (QoL))

A betegség kezdetén panaszok a gerinc kisízületeinek és az ezeket körülvevő szalagoknak a gyulladásából származnak. Amennyiben a betegek nem részesülnek megfelelő kezelésben, akkor a csontosodási folyamat eredményeképpen évek-évtizedek alatt a betegek gerince teljesen elmerevedhet. Ez a hosszan tartó, hullámzó lefolyású, krónikus fájdalommal járó gyulladásos mozgásszervi megbetegedés hatással van a betegek életminőségére is. Míg a kezelőorvos általában az objektív paramétereket, az ízületek mozgásfunkcióit, károsodását, illetve a radiológiai progressziót veszi elsősorban figyelembe, addig az érintetteket a fájdalom, a szorongás, a napi tevékenységeik beszűkülése és a kiszolgáltatottság zavarja legjobban. Míg a fizikai fájdalom korlátozhatja a mindennapi életvitelt, a fájdalom pszichés és szociális következményei (mint az elszigetelődés, a magány, a kiszolgáltatottság, az identitásvesztés és az alacsony életminőség) szintén lehetnek a betegség velejárói. Az AS életminőségi kérdőíve (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL) többek között olyan kérdésekre vár választ, mint „A betegségem korlátozza, hogy hová mehetek.”, vagy „Állandóan fáradt vagyok.”, vagy „A betegségem lehangol.”.

A DESIR-kohorszvizsgálatban részt vevő páciensek életminőségét több, a betegek által kérdőíveken jelentett betegségkimenetekkel (PRO) értékelték. Válaszaik alapján a vizsgált nők rosszabb életminőségről számoltak be, mint az axSpA-val kezelt férfiak (5). A korai axSpA-val kezelt női betegek azon csoportjában, akik teljesítették az ASAS besorolási kritériumok klinikai karját, a PRO-k alapján csökkent életminőséget mutattak, mint ugyanazon karon lévő férfi páciensek. Különösen a fáradtság, az axiális fájdalom, a BASFI és az Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL-) kérdőív értékeinek eltérése volt szignifikáns (minden paraméter vonatkozásában  $p < 0,05$ ) (5). A többváltozós regressziós modellek megerősítették a pozitív kapcsolatot a női nem és a fáradtság, valamint az ASQoL között ( $p < 0,05$ ) (5).

Ahogy a cikk első részében említésre került, a dactylitis és az enthesitis, valamint a duzzadt ízületek száma szignifikánsan

gyakoribb a nők körében, amely magasabb betegségaktivitással (BASDAI) és rosszabb életminőséggel (ASQoL) társult (9).

A Corrona-adatbázisban 2013 márciusa és 2018 novembere között olyan, 18 évesnél idősebb betegek adatait gyűjtötték össze, akiket PsA-val vagy SpA-val kezeltek. *Mease és munkatársainak* célja az volt, hogy RWD-adatok alapján az axSpA-val diagnosztizált férfi és női betegek demográfiai adatait, klinikai jellemzőit, a kezelési módokat, a betegség aktivitását, az életminőséget és a munka termelékenységét összehasonlítsa. Az arthritis psoriaticával kezelt betegeket kizárták az adatgyűjtésből (11). A regiszterbe 498 axSpA-s beteget vontak be, 307 (61,6%) férfit és 191 (38,4%) nőt. A férfiak esetében a betegség fennállási ideje hosszabb volt, és közülük nagyobb számban dolgoztak teljes munkaidőben. A nőknél magasabb arányban diagnosztizáltak depressziót (49 esetben), fibromyalgiát (20 esetben, szemben a férfiak 3 esetével), és a bevonást megelőzően nagyobb volt a korábbi csDMARD- és prednizonhasználat is (11). A regiszterbe bejegyzett, axSpA-val élő betegek klinikai adatai alapján azt találták, hogy az általános betegségteher magasabb volt nőknél, mint a férfiaknál – ideértve a betegek által jelentett tüneteket (PRO) is. A regiszter adataiból kiemelendő, hogy nők körében nagyobb számban fordult elő enthesitis (71 vs. 62;  $p < 0,01$ ), és több volt a nyomásérzékeny ízületek száma is. A nőknél a betegségaktivitás maga-

sabb volt a férfiakénál, és ez tükröződött a BASDAI- (4,9 vs. 4,2) és a BASFI- (4,1 vs. 3,4) pontszámokban is. A 0–100 vizuális skálán (Numeric Rating Scale, NRS) értékelve a fáradékonyságot (53,9 (n=191) vs. 45,4 (n=306);  $p < 0,01$ ), valamint a fájdalmat, a nők szignifikánsabban magasabb értéket jelöltek meg (11).

A Stanfordi Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) eredetileg RA-ban szenvedő betegek egészségkárosodásának és fogyatékoságának értékelésére készült. A kérdőív az egészségi állapot két dimenziójára, a fizikai fogyatékoságra (nyolc kategória) és a fájdalomra összpontosít (12). A HAQ-DI-t 1990-ben továbbfejlesztették, és még specifikusabbá tették SpA-betegsége (HAQ-S), amely így további öt konkrét elemet tartalmaz, amelyek az AS-ben szenvedő betegek jellemző fizikai funkció és károsodás kérdéseire vonatkoznak. Ez az öt elem magában foglalja a gerinc cervikális és alsó szakaszának mozgását és a statikus testtartást (autóvezetés, visszapillantó tükör használata, nehéz élelmiszerek kézzel történő szállítása, hosszú ideig tartó ülés és asztalnál végzett munka) (12). Az említett Corrona-regiszterben szereplő nőbetegek HAQ-S szempontból rosszabb egészségi állapotról és fizikai funkciókról számoltak be, mint a férfiak (0,82 [n=131] vs. 0,59 [n=258];  $p < 0,01$ ) (11).

*Rosenbaum és munkatársai* egy kérdőívet állítottak össze, amelynek célja

**1. táblázat: Különböző tevékenységek és életminőségi paraméterek közötti nemi különbségek spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeknél**

Tevékenységek Életminőségi paraméterek	r-axSpA (AS)		p-érték
	Nő (n=380)	Férfi (n=336)	
Egy gyermek vagy egy nehéz tárgy megemlése	43,2%	27,8%	$p < 0,05$
Aggódás a jövő miatt	37,3%	23,5%	$p < 0,05$
Motivációhiány	27,2%	20,4%	$p < 0,05$
Fáradtságérzés, kimerültség	46,4%	33,4%	$p < 0,05$
Alvásproblémák	32,7%	23,4%	$p < 0,05$
Koncentrációs nehézségek	19,8%	12%	$p < 0,05$
Munkáját befolyásolja	30,7%	23,1%	$p < 0,05$
Probléma a fizikai aktivitás megőrzésében	35,9%	26,6%	$p < 0,05$
30 percnél hosszabb idejű állás	34,9%	26%	$p < 0,05$
Utazás autóval vagy tömegközlekedéssel	19,2%	10,5%	$p < 0,05$

Forrás: *Rosenbaum JT, et al. Rheumatol Ther. 2019; 6(3): 353–367.*

az AS-ben szenvedő betegek életminőségének értékelése volt (Real World Data). 716 olyan amerikai páciens vett részt a vizsgálatban és töltötte ki a kérdőívet, akinél AS-t diagnosztizált a kezelőorvosa. A felmérésben résztvevők átlagos életkora 55,5 év volt; közülük 46,9% férfi. A résztvevők körülbelül 40%-a teljes munkaidőben dolgozott. A r-axSpA/AS esetén a nők lényegesen nagyobb valószínűség-

gel számoltak be kedvezőtlenebb életminőségről (QoL) több paraméter vonatkozásában is, mint a férfiak (1. táblázat) (13).

### Összefoglalás

A nemek közötti különbségeket vizsgáló tanulmányok kimutatták, hogy az axiális spondyloarthritisben szenvedő nőbetegek

különböző betegségmegnyilvánulásokkal rendelkeznek. A férfakkal összehasonlítva a nőknél magasabb a betegségteher, az életminőség lényegesen rosszabb. Összességében magasabb a betegségaktivitás, rosszabbak a beteg által jelentett kimenetelek (PRO) is.

(A cikk folytatása a következő lapszámban fog megjelenni.)

### Irodalom

1. Neuwander R, Ciurea A. Gender differences in axial spondyloarthritis. *World J Rheumatol.* 2014; 4(3): 35–43.
2. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology* 2020; 59(4): iv38–iv46.
3. Szekanez Z, Nagy Gy. *Reumatológia.* Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2019.
4. Assessment of Ankylosing SpondyloArthritis International Society. <https://www.asas-group.org>
5. 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(9): 1482–9.
6. van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, et al. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(7): 1221–4.
7. van der Heijde D, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 978–991.
8. 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(6): 35.
9. 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.
10. Kenar G, Can G, Cetin P, et al. Gender differences in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; (74): 1154.
11. Mease PJ, Liu M, Rebello S, et al. Comparison of men and women with axial spondyloarthritis in the US-based Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis (PsA/SpA) Registry. *EULAR 2019 Congress, Poster SAT0306.* doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.1154
12. ScienceDirect: Health Assessment Questionnaire. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/health-assessment-questionnaire>
13. Rosenbaum JT, et al. Insight into the Quality of Life of Patients with Ankylosing Spondylitis: Real-World Data from a US-Based Life Impact Survey. *Rheumatol Ther.* 2019; 6(3): 353–367.

# CARTIDOL

100 mg/g ETOFENAMÁT GÉL

PONT JÓ A **FÁJDALOMRA**

kiváló  
felszívódás

magas, 10%-os  
hatóanyag-tartalom

célt  
koncentrálódás a  
gyulladt szövetekben

