

Innere Medizin 2023 · 64:744–751
<https://doi.org/10.1007/s00108-023-01484-3>
Angenommen: 26. Januar 2023
Online publiziert: 6. März 2023
© Der/die Autor(en) 2023



Geschlechtsspezifische Unterschiede in Diagnostik und Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Katinka Albrecht¹ · Anja Strangfeld^{1,2}

¹ Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Deutschland

² Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Geschlechtsunterschiede in Diagnostik und Therapie verschiedenster Erkrankungen werden zunehmend erforscht mit dem Ziel, Therapiestrategien zu optimieren und den individuellen Behandlungserfolg zu verbessern.

Methodik: In dieser Arbeit wird die bestehende Literatur zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zusammengefasst.

Ergebnisse: Viele, aber nicht alle entzündlich-rheumatischen Erkrankungen treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Frauen haben oft eine längere Beschwerdedauer bis zur Diagnosestellung als Männer, was durch unterschiedliche klinische und radiologische Erscheinungsbilder verursacht sein kann. Frauen haben krankheitsübergreifend häufiger niedrigere Remissions- und Therapieansprechraten in Bezug auf die antirheumatische Medikation als Männer, auch Therapieabbrüche sind bei Frauen häufiger als bei Männern. Ob Frauen vermehrt Anti-drug-Antikörper gegen biologische Antirheumatika entwickeln, ist noch unklar. Bei Januskinaseinhibitoren gibt es bislang keine Hinweise auf ein unterschiedliches Therapieansprechen.

Schlussfolgerung: Ob auch in der Rheumatologie individuelle Dosierungsschemata und geschlechtsangepasste Therapieziele nötig sind, kann aus der bisherigen Evidenz nicht abgeleitet werden.

Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Spondyloarthritis · Kollagenosen · Geschlechtsunterschiede · Antirheumatika

Biologische und soziokulturelle Unterschiede zwischen Frauen und Männern können sowohl die Ausprägung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen als auch deren Versorgung beeinflussen. Neben genetischen Merkmalen und Geschlechtshormonen unterscheiden sich auch Organgrößen und -funktionen, Körperbeschaffenheit und physiologische Prozesse zwischen den Geschlechtern. Dies betrifft beispielsweise die Schmerzverarbeitung oder Immunität, sodass bereits rein biologische Prozesse zu vielfältigen Unterschieden im Vorkommen, in

der Symptomatik und auch im Therapieansprechen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen führen können.

» Es besteht großes Interesse, eine gendergerechte Forschung in der Rheumatologie zu etablieren

Soziokulturelle Unterschiede in der Wahrnehmung von Schmerzen, im Gesundheitsverhalten oder in den Auswirkungen krankheitsbedingter Einschränkungen auf die soziale und berufliche Teilhabe sind noch wenig erforscht. Die heutigen Thera-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

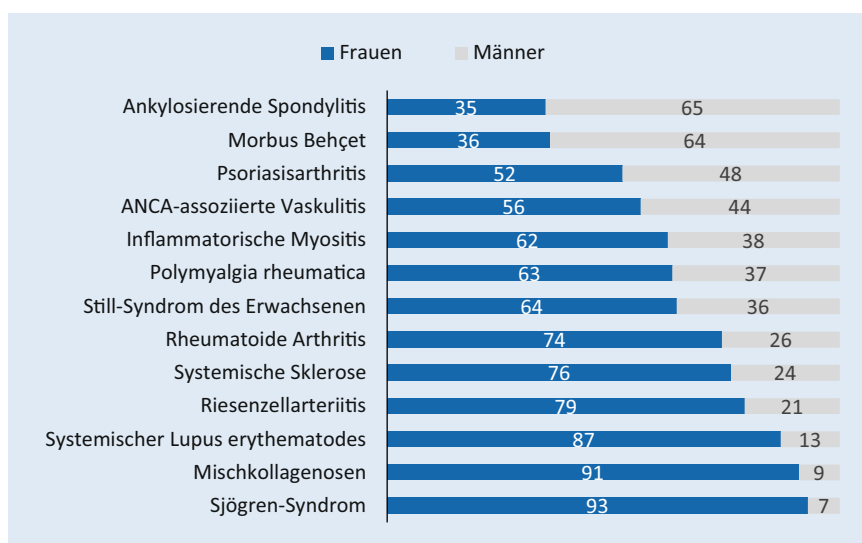


Abb. 1 ▲ Geschlechterverteilung rheumatischer Erkrankungen in Prozent. Daten aus der bundesweiten Kerndokumentation der Rheumazentren von 2020, adaptiert aus *Standardpräsentation 2020* von Thiele et al. (<https://doi.org/10.17169/refubium-36279>) CC BY 4.0 [3]. ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

pieziele bei rheumatischen Erkrankungen umfassen aber nicht nur das Erreichen einer Remission im Sinne einer Normalisierung der klinischen Symptome und der serologischen Entzündungsmarker sowie die Vermeidung bzw. das Aufhalten struktureller Schäden, sondern sie beinhalten auch die Funktionsverbesserung und den Erhalt von Lebensqualität, inklusive der Möglichkeit, am sozialen und beruflichen Leben teilzunehmen [1]. Diese Aspekte sind gendersensibel. Durch den Wirkmechanismus eines Medikaments können unterschiedliche Merkmale der Erkrankung, beispielsweise Funktion, Fatigue, Schmerz oder Beweglichkeit, besonders wirksam adressiert werden. Dieser Effekt sollte genutzt werden, um geschlechtsspezifische Unterschiede der Krankheitsausprägung durch eine gezielte Therapieauswahl zu adressieren. Es gibt national wie international großes Interesse, eine gendergerechte Forschung in der Rheumatologie zu etablieren.

In diesem Beitrag soll auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Diagnostik und Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen eingegangen werden, die vor allem für die inter-nistische Versorgung relevant sind. Wir beziehen uns auf publizierte Arbeiten sowie auf aktuelle Daten der Kerndokumentation der Rheumazentren, einer seit 1993 jährlich durchgeführten Erhebung

der Versorgungssituation und Krankheitslast von Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Geschlechterverteilung rheumatischer Erkrankungen

Bei den meisten, aber nicht bei allen rheumatischen Erkrankungen überwiegt – mit unterschiedlicher Ausprägung – der Anteil an Frauen (■ **Abb. 1**). Vor allem Kollagenosen wie das Sjögren-Syndrom, der systemische Lupus erythematoses oder die systemische Sklerose, aber auch die rheumatoide Arthritis (RA) entstehen häufiger bei Frauen, während die Geschlechterverteilung etwa bei Psoriasisarthritis ausgewogen ist. Durch die Erweiterung der Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis auf Formen ohne sichtbare radiologische Veränderungen (sogenannte nichtradiologische Spondyloarthritis) hat sich das Geschlechterverhältnis bei der Gesamtgruppe der axialen Spondyloarthritis zwischen Frauen und Männern angeglichen, während sich die durch radiologische Veränderungen definierte ankylosierende Spondylitis häufiger bei Männern manifestiert [2]. Auch der Morbus Behçet tritt häufiger bei Männern auf.

Unterschiedliche Dauer bis zur Diagnosestellung

Bereits bei Diagnosestellung unterscheidet sich die Symptombdauer bei Frauen und Männern, insbesondere bei entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen. Frauen mit axialer Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis haben eine längere Beschwerdedauer, bis die Diagnose gestellt wird [4, 5]. Dies lässt sich nicht allein durch unterschiedliche Ausprägung der Symptome erklären [6]. Eine weitere mögliche Ursache sind Unterschiede in der klinischen Präsentation: Männer mit einer Spondyloarthritis weisen häufiger und früher radiologische Veränderungen sowie erhöhte serologische Entzündungsmarker auf, während bei Frauen vermehrt periphere Gelenke betroffen sind [2]. Dies kann in der Frühphase der Erkrankung zu Verwechslungen mit primär peripher auftretenden Gelenkerkrankungen führen. In einer spanischen Studie mit Patient:inneninterviews berichteten weibliche und männliche Patient:innen vergleichbare Symptome. Dennoch dokumentierten die behandelnden Ärzt:innen deutlich häufiger Rückenschmerzen bei Männern (82% vs. 44%), periphere Symptome hingegen häufiger bei Frauen (56% vs. 18%; [7]). Eine Beeinflussung durch ärztlich erwartete geschlechtsdifferente Symptome ist eine mögliche Erklärung.

Im Falle der Psoriasisarthritis tritt bei Männern häufiger eine für dieses Krankheitsbild typische Oligoarthritis auf, also ein Befall von nur einem oder wenigen Gelenken, während Frauen häufiger eine Polyarthritis aufweisen [5, 8], die von einer RA schwieriger zu differenzieren ist. Männer haben auch häufiger eine schwere Form der Psoriasis [5, 9], wodurch die Diagnosestellung erleichtert ist.

Obwohl Frauen häufiger an einer systemischen Sklerose erkranken, zeigen Daten aus der Kerndokumentation, dass es bei Frauen durchschnittlich ein Jahr länger bis zur Diagnosestellung dauert als bei Männern [10]. In den frühen Stadien der systemischen Sklerose liegt bei Männern nicht nur häufiger eine aktive Erkrankung vor als bei Frauen, sondern auch spezifische Anti-Scl-70-Antikörper, erhöhte Akute-Phase-Marker und eine muskuläre und pulmonale Beteiligung [11], sodass diese diagnos-

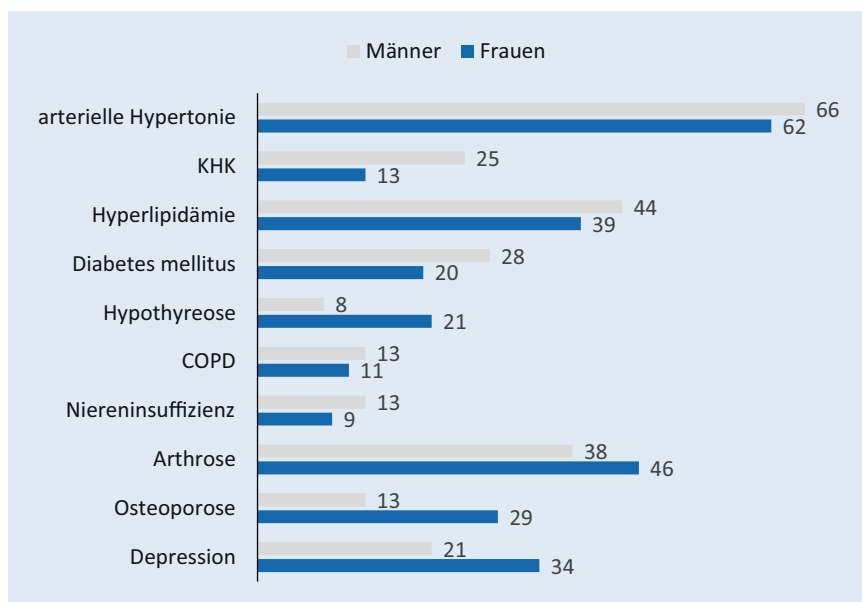


Abb. 2 ▲ Komorbiditäten bei Frauen und Männern mit rheumatoider Arthritis (Diagnosen nach Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD-10], prozentualer Anteil, Abrechnungsdaten der Barmer von 2015 aus der PROCLAIR-Studie, Angaben aus *Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis*. von Luque Ramos et al., 2019, *J Rheumatol* 46(6):p.567 table 2 [20]). COPD „chronic obstructive pulmonary disease“ (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), KHK koronare Herzkrankheit

tischen Marker bei Männern mutmaßlich früher zu einer Diagnose führen. Selbst beim systemischen Lupus erythematodes, der in einem Verhältnis von 8–9:1 überwiegend Frauen betrifft, wurde die Diagnose in einer spanischen Kohorte bei Männern schneller gestellt. Eine mögliche Erklärung ist die bei Männern oftmals vorliegende schwere Organbeteiligung – in dieser Studie hatten die männlichen Patienten häufiger kardiovaskuläre Komorbiditäten, Serositiden, Adenopathien, Splenomegalie, Nierenbeteiligung, Krampfanfälle, Thrombosen und ein positives Lupusantikoagulans als die Patientinnen [12].

Ungleichheiten in der Inanspruchnahme der rheumatologischen Versorgung

Die spätere Diagnosestellung bei Patientinnen ist umso bemerkenswerter, als das Gesundheitsverhalten von Frauen eher zu einer rechtzeitigeren Diagnose führen müsste. In einer kanadischen Kohortenstudie konsultierten Patientinnen in den drei Jahren vor Diagnose einer RA, Psoriasisarthritis oder ankylosierenden Spondylitis häufiger eine Rheumatolog:in und hatten auch häufiger labor- und

bildgebende Untersuchungen. Auch nach der Diagnose blieben die Patientinnen häufiger in der rheumatologischen Versorgung als die männlichen Patienten [13, 14]. In einer weiteren kanadischen Analyse wurde offenbar, dass männliche Hausärzte später eine rheumatologische Überweisung veranlassten als ihre Kolleginnen [15]. Folglich kann auch das ärztliche Geschlecht zu Unterschieden in der Versorgung beitragen.

Unterschiede in Organmanifestation und Komorbiditäten

Ausmaß und Stadium von Organmanifestationen sind bei vielen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen maßgeblich für das Fortschreiten der Erkrankung und das Risiko des Versterbens der Patient:innen. Die autoimmunassoziierte interstitielle Lungenerkrankung („interstitial lung disease“ [ILD]) ist eine Organmanifestation vieler rheumatischer Systemerkrankungen [16], die oft mit einer schlechten Prognose einhergeht. Auch wenn Frauen insbesondere in der hormonaktiven Lebensphase häufiger an einer systemischen Sklerose erkranken, haben Männer insgesamt ein erhöhtes Risiko für eine assoziierte ILD. Die

systemische Sklerose verläuft bei Männern oftmals stärker progredient als bei Frauen (mit höherer Krankheitsaktivität, häufigerem Auftreten digitaler Ulzerationen und pulmonaler Hypertonie) und geht mit einem 2fach erhöhten Risiko einher, daran zu versterben [17]. In einer Post-hoc-Auswertung zweier randomisierter klinischer Studien verschlechterten sich die Vitalkapazität und der radiologische Befund bei Männern unter Therapie mit Cyclophosphamid oder Mycophenolat deutlicher als bei Frauen, einhergehend mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko. In der bronchoalveolären Lavage hatten Männer erhöhte Konzentrationen an profibrotischen Mediatoren, während Frauen höhere Konzentrationen an proinflammatorischen Mediatoren aufwiesen [18].

» Frauen und Männer unterscheiden sich in ihrem Spektrum an Begleiterkrankungen

Komorbiditäten beeinflussen die Therapieauswahl, das Therapieansprechen und den weiteren Verlauf entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Frauen und Männer unterscheiden sich in ihrem Spektrum an Begleiterkrankungen. Während Frauen mit RA häufiger Arthrosen, Osteoporose, Depression und Schilddrüsenerkrankungen haben, sind es bei Männern eher kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Gicht und Niereninsuffizienz (■ Abb. 2). Übergewicht tritt zunehmend bei Frauen auf [5, 19].

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Haupttodesursache von Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Auch hier gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede. Im Biologikaregister RABBIT („Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie“) hatten Männer im Vergleich zu Frauen bei RA ein höheres Risiko sowohl für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz als auch für einen schlechteren Verlauf und eine höhere Mortalität einer bestehenden Herzinsuffizienz [21, 22]. Echokardiographische Untersuchungen in einer italienischen RA-Kohorte zeigen, dass bei Frauen häufiger als bei Männern eine linksventrikuläre Hypertrophie bestand, die mit erhöhten systemischen Entzündungsmarkern assoziiert war [23]. Das kardiovaskuläre Risiko wird bei Frauen vermutlich unterschätzt –

Hier steht eine Anzeige.



in einer niederländischen Kohortenstudie wurde bei 36 % der weiblichen, aber nur bei 10 % der männlichen RA-Patienten mit einem kardialen Ereignis das kardiovaskuläre Risiko zuvor als niedrig eingeschätzt [24]. In der aktuellen Diskussion um das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und venöser Thrombosen unter Januskinase(JAK)-Inhibitoren im Vergleich zu Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Inhibitoren gibt es bisher keinen Hinweis auf geschlechtsspezifische Risiken [25].

Unterschiedliche Krankheitsbelastungen

Auch wenn die Psoriasisarthritis gleich häufig Frauen und Männer betrifft, ist die subjektive Krankheitsbelastung bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern [9]. Sie geben eine höhere Krankheitsaktivität, mehr schmerzhafte Gelenke, intensivere Schmerzen, häufiger Fatigue und stärkere Funktionseinschränkungen an als Männer [5, 9]. Größere Einschränkungen zeigen sich auch in der Lebensqualität und beruflichen Teilhabe [26]. Die Wirkung der Sexualhormone auf das Schmerzempfinden sowie Unterschiede in der zentralen Schmerzverarbeitung werden als Faktoren mit Einfluss auf die von den Patient:innen angegebenen Schmerzen diskutiert [9]. Hierzu passen Daten aus der Früharthritiskohorte CAPEA: Frauen, die aktuell oder anamnestisch orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, gaben deutlich weniger Schmerzen und Fatigue sowie geringere Funktionseinschränkungen an als Frauen ohne orale Kontrazeption [27].

Etwa die Hälfte und mehr weibliche als männliche Patient:innen mit RA, ankylosierende Spondylitis oder Psoriasisarthritis schätzen ihre Krankheitsaktivität höher ein als die behandelnden Rheumatolog:innen. Die unterschiedliche Beurteilung war aber bei weiblichen und männlichen Rheumatolog:innen identisch [28].

Wirksamkeit der Therapie mit „disease-modifying antirheumatic drugs“

Daten einer niederländischen Früh-Psoriasisarthritis-Kohorte zeigen, dass bei ähnlicher initialer Therapiestrategie Frauen kürzer als Männer mit Methotrexat (196 vs.

306 Tage) behandelt wurden und eine niedrigere kumulative Dosis (543 mg vs. 757 mg) erhielten. Darüber hinaus wurden biologische „disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARD) bei Männern früher eingesetzt als bei Frauen. Nach einem Jahr Therapie erreichten die Frauen in der Kohorte deutlich seltener als die Männer das Therapieziel einer minimalen Krankheitsaktivität (36 % vs. 58 %) bzw. einer Remission (11 % vs. 28 %; [5]). In einer randomisierten Studie zu Psoriasisarthritis sprachen männliche Probanden auf den TNF-Inhibitor Etanercept besser an als weibliche, unabhängig von den verwendeten Scores [29]. Auch für die ankylosierende Spondylitis zeigt eine Auswertung des spanischen BIOBADASER-Registers, dass Frauen schlechter auf den ersten TNF-Inhibitor ansprechen als Männer [30]. Bei den JAK-Inhibitoren sprechen erste Untersuchungen dafür, dass es keinen geschlechtsspezifischen Unterschied im Therapieansprechen gibt [31].

Auch Komorbiditäten können das Therapieansprechen geschlechtsspezifisch beeinflussen. Ergebnisse aus dem Biologikaregister RABBIT zeigen, dass Übergewicht bei Frauen noch mehr als bei Männern die Wirksamkeit zytokingerichteter Therapeutika wie TNF-Inhibitoren und Tocilizumab reduziert [32].

Sicherheitsaspekte

Über alle Arzneimittelklassen hinweg haben Frauen ein fast doppelt so hohes Risiko unerwünschter Wirkungen wie Männer [33]. Unter der DMARD-Therapie im ersten Erkrankungsjahr gaben Frauen aus der niederländischen Früh-Psoriasisarthritis-Kohorte häufiger Nebenwirkungen an als Männer (58 % vs. 42 %; [5]). In einer Metaanalyse war auch bei RA weibliches Geschlecht ein Risikofaktor für einen früheren Biologikatherapieabbruch [34]. Unterschiede in der Pharmakokinetik und im Körpergewicht können dazu beitragen. So nehmen das Verteilungsvolumen und die Clearance monoklonaler Antikörper mit der Körpergröße zu [31]. Bei Patient:innen mit RA wurde für Adalimumab [35] und für Rituximab [36] eine höhere Clearance bei Männern als bei Frauen nachgewiesen. Eine individuelle Dosierung der Therapie mit monoklonalen Antikörpern erscheint da-

her sinnvoll, doch entsprechende Studien fehlen. Die Entwicklung von Anti-drug-Antikörpern ist ein Grund für den sekundären Wirkverlust biologischer DMARD-Therapien. Publierte Ergebnisse zu Geschlechterunterschieden widersprechen sich jedoch: In der randomisierten SWEFOT-Studie entwickelten Frauen mit RA unter einer Kombinationstherapie mit Rituximab und Methotrexat häufiger Anti-drug-Antikörper als Männer [37], während dies in einer Kohortenstudie mit Patient:innen mit entzündlicher Darmerkrankung unter Rituximab vermehrt bei Männern beobachtet wurde. Unter Adalimumab gab es dagegen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede [38].

» Frauen haben unter Allopurinol eine deutlich schlechtere Compliance und höhere Abbruchraten

Bei Allopurinol ist bekannt, dass Frauen ein 2,5fach höheres Risiko haben, schwere kutane Arzneimittelreaktionen zu entwickeln [39]. Darüber hinaus haben Frauen auch eine deutlich schlechtere Compliance und höhere Abbruchraten unter dieser Therapie [40]. Das Therapieansprechen auf Allopurinol oder Benzbromaron unterscheidet sich bei Frauen und Männern jedoch nicht [41].

Bei Frauen treten unter Nintedanib zur Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung vermehrt unerwünschte Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen und Transaminasenanstieg auf. Diese führen in der Folge häufiger zu einer Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung, als es bei Männern der Fall ist [42]. Dahingegen haben Männer mit prognostisch ungünstiger systemischer Sklerose ein höheres Risiko als Frauen, in der Folge einer autologen Stammzelltransplantation zu versterben [43].

Therapieanpassung bei Frauen und Männern mit Kinderwunsch

Sowohl Frauen als auch Männer mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Kinderwunsch sollten die Schwangerschaft planen und eine rheumatologische Beratung zu den möglichen Auswirkungen der Erkrankung, aber auch der antirheu-

matischen Medikation auf Fertilität und Schwangerschaftsverlauf erhalten.

Für Frauen mit Kinderwunsch gilt: Teratogene Antirheumatika wie Methotrexat, Mycophenolat und Cyclophosphamid müssen etwa drei Monate vor einer geplanten Konzeption abgesetzt werden [44]. Auch eine Leflunomidtherapie muss beendet und gegebenenfalls medikamentös ausgewaschen werden. Die Fortführung einer Therapie mit TNF-Inhibitoren ist möglich und wird je nach individueller Situation zumindest für das erste und zweite Trimester empfohlen, um die Erkrankung inaktiv zu halten [44]. Rituximab und Belimumab können bis zur Konzeption appliziert werden, das Vorgehen sollte individuell abgestimmt werden. Therapien mit Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin, nichtselektiven nichtsteroidalen Antirheumatika und niedrig dosierten Glukokortikoiden können in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden [44]. Für Apremilast, JAK-Inhibitoren und neuere Biologika ist die Datenlage unzureichend, sodass bislang empfohlen wird, sie in der Schwangerschaft zu vermeiden.

Für Männer mit Kinderwunsch gilt: Cyclophosphamid kann auch bei Männern die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und muss drei Monate vor Konzeption abgesetzt werden. Für weitere Antirheumatika gibt es einschränkende Empfehlungen zur Fortsetzung [45], die individuell besprochen werden sollten. So kann beispielsweise die Therapie mit TNF-Inhibitoren fortgeführt werden. Sulfasalazin kann die Bildung von Samenfäden und somit die Fertilität beeinträchtigen.

Fazit für die Praxis

- In der Rheumatologie sind geschlechtsspezifische Unterschiede im Vorkommen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen und hinsichtlich der Zeitdauer bis zur Diagnosestellung seit vielen Jahren bekannt.
- Zu Unterschieden im Therapieansprechen, bei Remissionsraten und in patientenberichteten Outcomes gibt es für einige rheumatische Krankheitsbilder bereits Evidenz.
- Geschlechtsspezifische Einflüsse auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil anti-rheumatischer Medikamente rücken gerade erst in den Fokus wissenschaftlicher Studien.

- Bislang gibt es keine Therapieempfehlungen oder Grenzwerte für Krankheitsaktivitätsscores, die das Geschlecht berücksichtigen.
- Ob auch in der Rheumatologie individuelle Dosierungsschemata und angepasste Outcomeparameter nötig sind, die das Geschlecht berücksichtigen, kann aus der derzeitigen Evidenz nicht abgeleitet werden. Die Genderforschung in der Kardiologie legt aber nahe, dass durch angepasste Therapiestrategien Überdosierungen und Therapieabbrüche reduziert werden können.

Korrespondenzadresse

Dr. Katinka Albrecht

Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
albrecht@drfz.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Albrecht und A. Strangfeld geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autorinnen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgerit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M,

Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Koloumas M, Li Z, Mariette X, Muller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poor G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruyssen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D (2020) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 79(6):685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>

2. Stovall R, van der Horst-Bruinsma IE, Liu SH, Rusman T, Gensler LS (2022) Sexual dimorphism in the prevalence, manifestation and outcomes of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00833-0>
3. Thiele K, Albrecht K, Kopplin N, Callhoff J (2022) Deutsches Rheuma Forschungszentrum (DRFZ) Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung. Standardpräsentation 2020, Daten aus der Kerndokumentation. <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/36566>. Zugegriffen: 10.01.2023. CC BY 4.0
4. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Haibel H, Sieper J, Zink A, Poddubnyy D (2019) Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatology* 58(9):1634–1638. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez090>
5. Passia E, Vis M, Coates LC, Soni A, Tchetverikov I, Gerards AH, Kok MR, Vos P, Korswagen L, Fodili F, Goekoop-Ruiterman YPM, van der Kaap J, van Oosterhout M, Luime JJ (2022) Sex-specific differences and how to handle them in early psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 24(1):22. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02680-y>
6. Jovani V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Pascual E (2017) Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 44(2):174–183. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160825>
7. Jovani V, Blasco-Blasco M, Pascual E, Ruiz-Cantero MT (2018) Challenges to conquer from the gender perspective in medicine: The case of spondyloarthritis. *PLoS ONE* 13(10):e0205751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205751>
8. Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Telemann A, Geijer M, Lindqvist UR (2014) Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePSA). *Ann Rheum Dis* 73(2):407–413. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201972>
9. Coates LC, van der Horst-Bruinsma I, Lubrano E, Beaver S, Drane E, Ufuktepe B, Ogdie AR (2022) Sex-specific differences in patients with Psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220386>
10. Kernder AL, Chehab G, Schneider M, Thiele K, Callhoff J (2021) Früherer Rheumatologenkontakt nach Symptombeginn bei Kollagenosen: Ergebnisse der Kerndokumentation. DGRh sine loco [digital], 15–18 September 2021 German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf <https://doi.org/10.3205/21dgrh069>
11. Carreira PE, Carmona L, Joven BE, Loza E, Andreu JL, Riemekasten G, Vettori S, Balbir-Gurman A, Airo P, Walker UA, Damjanov N, Matucci-Cerinic M, Ananieva LP, Rednic S, Czirkak L, Distler O, Farge D, Hesselstrand R, Corrado A, Caramaschi P, Tikly M,

Gender-specific differences in the diagnosis and treatment of inflammatory rheumatic diseases

Background: Gender differences in the diagnosis and treatment of various diseases are increasingly being researched with the aim of optimizing treatment strategies and improving individual treatment success.

Methods: This paper summarizes the existing literature for gender differences in inflammatory rheumatic diseases.

Results: Many, but not all, inflammatory rheumatic diseases occur more frequently in women than in men. Women more often have a longer duration of symptoms until diagnosis than men, which may be due to different clinical and radiological presentations. Across diseases, women more often have lower remission and treatment response rates to antirheumatic medication compared to men. Discontinuation rates are also higher in women than in men. Whether women are more likely to develop anti-drug antibodies to biologic disease-modifying antirheumatic drugs is still unclear. For Janus kinase inhibitors, there is no evidence of differential treatment response to date.

Conclusion: Whether individual dosing regimens and gender-adapted remission criteria are also required in rheumatology cannot be deduced from the evidence available to date.

Keywords

Arthritis, rheumatoid · Spondyloarthritis · Connective tissue diseases · Sex characteristics · Antirheumatic agents

- Allanore Y, the Ec-a (2018) Gender differences in early systemic sclerosis patients: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR) database. *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 113(4):68–75
12. Riveros Frutos A, Casas I, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Calvo-Alen J, Galindo M, Fernandez-Nebro A, Pego-Reigosa JM, Marques OA, Relesser Group potsSoRSADSG (2017) Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus* 26(7):698–706. <https://doi.org/10.1177/0961203316673728>
 13. Tarannum S, Widdifield J, Wu CF, Johnson SR, Rochon P, Eder L (2022) Understanding sex-related differences in healthcare utilisation among patients with inflammatory arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222779>
 14. Barber CEH, Lacaille D, Croxford R, Barnabe C, Marshall DA, Abrahamowicz M, Xie H, Avina-Zubietta JA, Esdaile JM, Hazlewood G, Faris P, Katz S, MacMullan P, Mosher D, Widdifield J (2022) System-level performance measures of access to rheumatology care: a population-based retrospective study of trends over time and the impact of regional rheumatologist supply in Ontario, Canada, 2002–2019. *BMC Rheumatol* 6(1):86. <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00315-6>
 15. Widdifield J, Paterson JM, Bernatsky S, Tu K, Thorne JC, Ivers N, Butt D, Jaakkimainen RL, Gunraj N, Ahluwalia V, Bombardier C (2014) Access to rheumatologists among patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis in a Canadian universal public healthcare system. *BMJ Open* 4(1):e3888. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003888>
 16. Buschulte K, Hoffmann-Vold AM, Dobrota RD, Hoyer P, Krause A, Kreuter M (2021) Treatment of lung fibrosis in systemic rheumatic diseases (new treatment). *Z Rheumatol* 80(8):743–754. <https://doi.org/10.1007/s00393-021-01067-3>
 17. Campochiaro C, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, Henes J, de Vries-Bouwstra J, Smith V, Siegert E, Airo P, Oksel F, Pellerito R, Vanthuyne M, Pozzi MR, Inanc M, Sibilia J, Gabrielli A, Distler O, Allanore Y, collaborators E (2022) Sex influence on outcomes of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: an EUSTAR database analysis. *Rheumatology*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac660>
 18. Volkmann ER, Tashkin DP, Silver R, Feghali Bostwick C, Assassi S, Baker Frost A, Leng M, Wilhame H, Kim HG, Goldin J, Roth MD (2022) Sex differences in clinical outcomes and biological profiles in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a post-hoc analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Rheumatol* 4:e668–78. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(22\)00193-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00193-X)
 19. Albrecht K, Richter A, Callhoff J, Huscher D, Schett G, Strangfeld A, Zink A (2016) Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases. *Arthritis Res Ther* 18:149. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1043-9>
 20. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K (2019) Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their association with patient-reported outcomes: results of claims data linked to questionnaire survey. *J Rheumatol* 46(6):564–571. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180668>
 21. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, Zink A (2008) Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 58(3):667–677. <https://doi.org/10.1002/art.23281>
 22. Meissner Y, Schäfer M, Manger B, Zänker M, Ochs W, Listing J, Strangfeld A (2018) Prognose der Herzinsuffizienz bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *DGRh*, Mannheim, 19–22 September 2018 German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf <https://doi.org/10.3205/18dgrh139>
 23. Giollo A, Cioffi G, Ognibeni F, Bixio R, Fassio A, Adami G, Orsolini G, Dalbeni A, Idolazzi L, Gatti D, Rossini M, Viapiana O (2021) Sex-specific association of left ventricular hypertrophy with rheumatoid arthritis. *Front Cardiovasc Med* 8:676076. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.676076>
 24. Rohrich DC, van de Wetering EHM, Rennings AJ, Arts EE, Meek IL, den Broeder AA, Fransen J, Popa CD (2021) Younger age and female gender are determinants of underestimated cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 23(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02384-9>
 25. Hoinsard L, Vegas PL, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E (2022) Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222824>
 26. Gossec L, Walsh JA, Michaud K, Peterson S, Holdsworth EA, Karyekar CS, Booth N, Chakravarty SD, Ogdie A (2022) Women with psoriatic arthritis experience higher disease burden than men: findings from a real-world survey in the United States and Europe. *J Rheumatol*. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220154>
 27. Albrecht K, Callhoff J, Buttgerit F, Straub RH, Westhoff G, Zink A (2016) Association between the use of oral contraceptives and patient-reported outcomes in an early arthritis cohort. *Arthritis Care Res* 68(3):400–405. <https://doi.org/10.1002/acr.22667>
 28. Lindstrom Egholm C, Krogh NS, Pincus T, Dreyer L, Ellingsen T, Grintborg B, Kowalski MR, Lorenzen T, Madsen OR, Nordin H, Rasmussen C, Hetland ML (2015) Discordance of global assessments by patient and physician is higher in female than in male patients regardless of the physician's sex: data on patients with rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, and psoriatic arthritis from the DANBIO registry. *J Rheumatol* 42(10):1781–1785. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150007>
 29. Mease PJ, Gladman DD, Merola JF, Deodhar A, Ogdie A, Collier DH, Liu L, Kavanaugh A (2022) Potential impact of sex and BMI on response to therapy in Psoriatic arthritis: post hoc analysis of results from the SEAM-PsA trial. *J Rheumatol* 49(8):885–893. <https://doi.org/10.3899/jrheum.211037>
 30. Fernandez-Carballido C, Sanchez-Piedra C, Valls R, Garg K, Sanchez-Alonso F, Artigas L, Mas JM, Jovani V, Manrique S, Campos C, Freire M, Martinez-Gonzalez O, Castrejon I, Perella C, Coma M, van der Horst-Bruinsma IE (2023) Female sex, age, and unfavorable response to tumor necrosis factor inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: results of statistical and artificial intelligence-based data analyses of a national multicenter prospective registry. *Arthritis Care Res* 75(1):115–124. <https://doi.org/10.1002/acr.25048>
 31. Maranini B, Bortoluzzi A, Silvagni E, Govoni M (2022) Focus on sex and gender: what we need to know in the management of rheumatoid arthritis. *J Pers Med* 12(3):499. <https://doi.org/10.3390/jpm12030499>
 32. Schafer M, Meissner Y, Kekow J, Berger S, Remstedt S, Manger B, Listing J, Strangfeld A, Zink A (2020) Obesity reduces the real-world effectiveness of cytokine-targeted but not cell-targeted disease-modifying agents in rheumatoid

- arthritis. *Rheumatology* 59(8):1916–1926. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez535>
33. Zucker I, Prendergast BJ (2020) Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ* 11(1):32. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00308-5>
 34. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ (2016) Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology* 55(3):523–534. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev374>
 35. Ternant D, Ducourau E, Perdriger A, Corondan A, Le Goff B, Devauchelle-Pensec V, Solau-Gervais E, Watier H, Goupille P, Paintaud G, Mulleman D (2014) Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 78(1):118–128. <https://doi.org/10.1111/bcp.12313>
 36. Ng CM, Bruno R, Combs D, Davies B (2005) Population pharmacokinetics of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical trial. *J Clin Pharmacol* 45(7):792–801. <https://doi.org/10.1177/0091270005277075>
 37. Hambarzumyan K, Hermanrud C, Marits P, Vivar N, Ernestam S, Wallman JK, van Vollenhoven RF, Fogdell-Hahn A, Saevarsdottir S, Group Ss (2019) Association of female sex and positive rheumatoid factor with low serum infliximab and anti-drug antibodies, related to treatment failure in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial population. *Scand J Rheumatol* 48(5):362–366. <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1602670>
 38. Shehab M, Alasfour H, Abdullah I, Alhendi G, Alhadab A, Alfadhli A, Ziyab AH, Battat R (2021) Relationship between patient sex and serum tumor necrosis factor antagonist drug and anti-drug antibody concentrations in inflammatory bowel disease; A nationwide cohort study. *Front Med* 8:801532. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.801532>
 39. Keller SF, Lu N, Blumenthal KG, Rai SK, Yokose C, Choi JWJ, Kim SC, Zhang Y, Choi HK (2018) Racial/ethnic variation and risk factors for allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 77(8):1187–1193. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212905>
 40. Zandman-Goddard G, Amital H, Shamrayevsky N, Raz R, Shalev V, Chodick G (2013) Rates of adherence and persistence with allopurinol therapy among gout patients in Israel. *Rheumatology* 52(6):1126–1131. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes431>
 41. Veenstra F, Wanten SAC, Verhoef LM, Ter Stal M, Kwok WY, van den Hoogen FHJ, Flendrie M, van Herwaarden N (2021) Sex differences in response to allopurinol and benzbromarone in gout: a retrospective cohort study. *Rheumatol Adv Pract* 5(1):rkab2. <https://doi.org/10.1093/rap/rkab002>
 42. Hoffmann-Vold AMV, Volkman ER, Allanore Y, Assasi S, de Vries-Bouwstra J, Smith V, Tschoepe I, Loaiza L, Kanakapura M, Distler O (2022) Safety and tolerability of nintedanib in patients with interstitial lung diseases in subgroups by sex: a post-hoc analysis of pooled data from four randomised controlled trials. *Lancet Rheumatol* 4:e679–e687
 43. van Bijnen S, de Vries-Bouwstra J, van den Ende CH, Boonstra M, Kroft L, Geurts B, Snoeren M, Schouffoer A, Spierings J, van Laar JM, Huizinga TW, Voskuyl A, Marijt E, van der Velden W, van den Hoogen FH, Vonk MC (2020) Predictive factors for treatment-related mortality and major adverse events after autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: results of a long-term follow-up multicentre study. *Ann Rheum Dis* 79(8):1084–1089. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217058>
 44. Hafeli C, Forger F (2021) Current aspects of antirheumatic therapy in pregnancy planning, during pregnancy and breastfeeding. *Z Rheumatol* 80(8):716–725. <https://doi.org/10.1007/s00393-021-01095-z>
 45. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, Marder W, Guyatt G, Branch DW, Buyon J, Christopher-Stine L, Crow-Hercher R, Cush J, Druzin M, Kavanaugh A, Laskin CA, Plante L, Salmon J, Simard J, Somers EC, Steen V, Tedeschi SK, Vinet E, White CW, Yazdany J, Barbhajya M, Bettendorf B, Eudy A, Jayatilake A, Shah AA, Sullivan N, Tarter LL, Birru Talabi M, Turgunbaev M, Turner A, D'Anci KE (2020) 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res* 72(4):461–488. <https://doi.org/10.1002/acr.24130>

MED UPDATE SEMINARE

2023/24

Intensiv-Update 2023

15. Intensivmedizin-Update-Seminar
15.–16. September 2023
 Köln und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Tobias Welte, Hannover
 Prof. Dr. Stefan Kluge, Hamburg
 Prof. Dr. Uwe Janssens, Eschweiler
 Prof. Dr. Frank Tacke, Berlin

Unter der Schirmherrschaft der
DGIM, DGIIN, DIVI, ÖGIAIN

www.intensiv-update.com

Cardio-Update 2024

19. DGK-Kardiologie-Update-Seminar
16.–17. Februar 2024
 Berlin und Livestream
23.–24. Februar 2024
 Mainz und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg
 Prof. Dr. Stephan Achenbach, Erlangen
 Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig
 Prof. Dr. Thorsten Lewalter, München

Unter der Schirmherrschaft der
DGK, DGIM

www.cardio-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:

Med Update GmbH
www.med-update.com
 Tel.: 0611 - 736580
info@med-update.com

