

*Originalni rad/  
Original article*

UTICAJ POLA NA KLINIČKE  
KARAKTERISTIKE I TERAPIJSKI  
ODGOVOR KOD BOLESNIKA SA  
ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM  
INFLUENCE OF SEX ON CLINICAL  
CHARACTERISTICS AND THERAPEUTIC  
RESPONSE IN PATIENTS WITH  
ANKYLOSING SPONDILITIS

Biljana Milić<sup>1,2</sup>, Tatjana Ilić<sup>1,2</sup>, Tanja Janković<sup>2,3</sup>,  
Sonja Golubović<sup>1,2</sup>, Olgica Latinović-Bošnjak<sup>4</sup>,  
Katarina Ilić<sup>5</sup>

*Correspondence to:*

**Biljana Milić**,  
Puškinova 22, Novi Sad,  
021/ 452213, 063/7197561,  
biljana.milic@mf.uns.ac.rs

<sup>1</sup> Klinički Centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Novi Sad

<sup>2</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad

<sup>3</sup> Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

<sup>4</sup> Klinički Centar Vojvodine, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Novi Sad

<sup>5</sup> Roche, d.o.o., Beograd, Srbija

*Ključne reči*

ankilozirajući spondilitis, pol, kliničke karakteristike, TNF- $\alpha$  inhibitor, neefikasnost

*Key words*

ankylosing spondylitis, gender, clinical features, TNF- $\alpha$  inhibitor, non-response

*Sažetak*

**Cilj rada:** Utvrditi razlike između muškaraca i žena oboljelih od ankilozirajućeg spondilitisa (AS) u pogledu kliničke prezentacije, aktivnosti bolesti, funkcionalnog statusa i odgovora na terapiju inhibitora tumorskog faktora nekroze alfa (TNF- $\alpha$  inhibitor). **Metode:** Studija je obuhvatila 59 AS bolesnika lečenih TNF- $\alpha$  inhibitorom tokom najmanje 12 nedelja. Uvođenje i procena terapijskog odgovora na TNF- $\alpha$  inhibitor je sprovedena prema ASAS-EULAR preporukama za lečenje ove bolesti. Klinički i demografski parametri su upoređivani između muških i ženskih bolesnika. **Rezultati:** Od ukupnog broja bolesnika, 24(40,68%) su bile žene i 35(59,32%) muškarci. Žene su bile starije od muškaraca u momentu ispitivanja ( $p=0,049$ ), u vreme postavljanja dijagnoze ( $p=0,05$ ) kao i započinjanja biološkog leka ( $p=0,009$ ). Takođe, kod žena se značajno duže kasnilo sa dijagnozom bolesti u odnosu na muškarce ( $p=0,017$ ). Nije bilo razlike između polova u pogledu prevalencije humanog leukocitnog antigena (HLA)-B27, niti prisustva perifernog artritisa, daktilitisa, entezitisa, uveitisa ili inflamatorne bolesti creva (IBD). Parametri vezani za aktivnost bolesti i funkcionalni status se takođe nisu razlikovali između grupa. Muškarci su duže vreme ostajali na prvom TNF- $\alpha$  inhibitoru ( $p=0,031$ ). Ukupno pet bolesnika je iskazalo primarnu ili sekundarnu neefikasnost na TNF- $\alpha$  inhibitor, od toga jedna žena (4,2%) i četiri muškarca (11,4%) ( $p=0,61$ ). Svi bolesnici su nastavili lečenje drugim TNF- $\alpha$  inhibitorom što je bilo praćeno dobrim kliničkim odgovorom. **Zaključak:** U našem uzorku AS bolesnika prisustvo ženskog pola je bilo vezano za duže kašnjenje u postavljanju dijagnoze bolesti. Bolesnici se nisu međusobno razlikovali u pogledu neefikasnosti na prvi TNF- $\alpha$  inhibitor, ali su muškarci bili duže lečeni ovim lekom.

*UVOD*

Ankilozirajući spondilitis (AS) predstavlja hroničnu inflamatornu reumatsku bolest i najčešći je podtip grupe oboljenja koje nazivamo spondiloartropatije (SpA) <sup>(1)</sup>. Iako ova bolest pretežno zahvata aksijalni skelet (sakroilijačne

zglobove i kičmeni stub) ona se može prezentovati i na perifernim zglobovima, entezama, kao i na ekstraartikularnim strukturama (prednji segment oka, koža, crevo). Oko 90% bolesnika bele rase koji imaju dijagnozu ove bolesti su nosioci humanog leukocitnog antigena (HLA)-B27 <sup>(2)</sup>.

Prevalenca ove bolesti je najviša u Evropi i iznosi 0,23%, dok se najređe javlja kod pripadnika crne rase (3). Ukoliko se neadekvatno leči vodi ka nepovratnim radiografskim promenama na zahvaćenim koštanim strukturama i invaliditetu. U poslednjih desetak godina se pristup lečenja AS-a značajno promenio, najviše zahvaljujući primeni bioloških lekova koji modifikuju tok bolesti (bDMARD), prvenstveno inhibitorima tumorskog faktora nekroze alfa (TNF- $\alpha$  inhibitori).

Dugo se smatralo da je AS oboljenje koje se dominantno javlja kod muškaraca, sa procenom da je taj odnos čak 9:1 (4). Međutim, noviji epidemiološki podaci su pokazali da je ova bolest ipak mnogo češća kod žena nego što se to ranije mislilo i da je taj odnos 2-3:1 u korist muškaraca (5). Takođe, sve je više studija koje se bave specifičnostima karakteristika bolesti, radiografskog oštećenja i odgovora na primenu terapiju vezanim za pol. Uprkos najnovijim podacima, žene obolele od AS-a i dalje često bivaju pogrešno dijagnostikovane ili se sa postavljanjem prave dijagnoze značajno kasni.

Rezultati studija pokazuju da se kod žena dijagnoza bolesti postavlja sa značajno većim zakašnjenjem u odnosu na muškarce (5,6), kao i da su starijeg životnog doba u vreme postavljanja dijagnoze bolesti (7, 8, 9). Što se tiče kliničkih manifestacija bolesti, neke studije su pokazale da je učestalost perifernog artritisa češća kod žena (10-12) a neke da nema razlike između muškaraca i žena (7,13). Generalno posmatrano, inflamatorne bolesti creva (IBD) i entezitis su nešto češće kod žena dok je prednji uveitis češći kod muškaraca (10, 12-17). Muškarci su skloni težim radiografskim oštećenjima kičme u odnosu na žene (6, 7, 10, 11, 15). Podaci govore da žene imaju lošiji terapijski odgovor na primenu TNF- $\alpha$  inhibitora u odnosu na muškarce (8, 9, 12, 19-21).

Cilj ovog istraživanja je bilo utvrđivanje razlika između muškaraca i žena koji boluju od AS u pogledu kliničkih karakteristika, funkcionalnog statusa, aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju.

### MATERIJAL I METODE

U ovu studiju preseka je bilo uključeno 59 bolesnika obolelih od AS-a i lečenih TNF- $\alpha$  inhibitorima u dva referentna centra za primenu biološke terapije u Vojvodini, Srbija (Klinički Centar Vojvodine i Specijalna bolnica za reumatske bolesti). Cilj studije je bio upoređivanje kliničkih karakteristika i odgovora na primenu TNF- $\alpha$  inhibitora između žena i muškaraca. Većini bolesnika AS je dijagnostikovano na osnovu modifikovanih Njujork (New York) kriterijuma (22). Svi bolesnici koji su dobijali TNF- $\alpha$  inhibitor (infiximab, etanercept, golimumab i adalimumab) duže od 12 nedelja su uključeni u studiju. Primenjivane su standardne doze TNF- $\alpha$  inhibitora: infiximab 5mg/kg svakih šest nedelja, etanercept 50 mg dva puta nedeljno, golimumab 50 mg jednom mesečno i adalimumab 40 mg svakih četrnaest dana. Uvođenje i procena odgovora na terapiju TNF- $\alpha$  inhibitorom je procenjivana na osnovu ASAS-EULAR preporuka za lečenje aksijalnog spondiloartritisa (23). Podaci koji su uzeti nakon dobijanja potpisa u informisanom pristanku su uključivali starost bolesnika, pol, prisustvo HLA-B27, porodičnu anamnezu u pravcu spondiloartropatija, starost bolesnika u momentu pojave

prvih simptoma bolesti i postavljanja dijagnoze, zahvatanja perifernih struktura (periferni artritis, entezitis i daktilitis), prisustva ekstra-artikularnih manifestacija (uveitis, IBD), mere kliničke aktivnosti bolesti (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), funkcionalnog statusa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) i Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). Takođe su prikupljeni podaci vezani za terapiju TNF- $\alpha$  inhibitorima: vreme od postavljanja dijagnoze bolesti do uključivanja TNF- $\alpha$  inhibitora, starost u vreme TNF- $\alpha$  inhibitor inicijacije, ime primenjenog leka, trajanje terapije prvim TNF- $\alpha$  inhibitorom i odgovor na primenu terapiju.

Prikupljeni podaci su obrađeni putem statističkog paketa SPSS.17. Korišćeni su standardni deskriptivni statistički pokazatelji u vidu apsolutnih i relativnih frekvencija za kvalitativne varijable, i srednje vrednosti sa standardnom devijacijom za kvantitativne varijable. Poređenje između grupa za kategorijalne promenljive je sprovedeno pomoću h-kvadrat testa, a za kontinuirane pomoću nezavisnog T-testa. Statistička značajnost je procenjivana na vrednostima  $p \leq 0,05$ .

### REZULTATI

Ovim istraživanjem je obuhvaćeno 59 bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom koji su lečeni TNF- $\alpha$  inhibitorom, od čega je 24 (40,68%) bilo žena i 35(59,32%) muškaraca. Na tabeli broj 1. su prikazane razlike između žena i muškaraca u odnosu na demografske i kliničke karakteristike, aktivnost bolesti i funkcionalni status pre uvođenja TNF- $\alpha$  inhibitora. Rezultati govore da je ženska populacija bila starija od muške u momentu ispitivanja ( $p=0,049$ ), u momentu postavljanja dijagnoze bolesti ( $p=0,05$ ) kao i započinjanja terapije biološkim lekom ( $p=0,009$ ). Takođe, žene su imale duži period kašnjenja sa postavljanjem dijagnoze koji je iznosio  $7,39 \pm 3,45$  godine, dok je kod muškaraca iznosio  $5,36 \pm 2,86$  ( $p=0,017$ ). Nije zabeležena razlika između polova u pogledu prisustva HLA-B27 antigena niti porodične opterećenosti bolešću. Isto tako, nije bilo razlike u pogledu pojave perifernog artritisa, daktilitisa, entezitisa, prednjeg uveitisa ili inflamatorne bolesti creva. Žene i muškarci se međusobno nisu razlikovali u pogledu aktivnosti i funkcionalnog statusa bolesti neposredno pre uvođenja biološkog leka. Što se tiče odgovora na primenjeni TNF- $\alpha$  inhibitor, muškarci su imali značajnije duže vreme lečenja prvim biološkim lekom. Muškarci su lečeni prosečno  $51,54 \pm 28,25$  za razliku od žena koje su lečene  $35,33 \pm 26,67$  meseci ( $p=0,031$ ). Nije bilo razlike u distribuciji primenjenog TNF- $\alpha$  leka. Ukupno, jedna žena i četiri muškarca su ispoljili primarnu ili sekundarnu neefikasnost prema prvom TNF- $\alpha$  inhibitoru ( $p=0,61$ ). Kod svih pet bolesnika prvi TNF- $\alpha$  inhibitor je zamenjen drugim, što je dovelo do zadovoljavajućeg kliničkog odgovora. Distribucija i odgovor na primenu prvog primenjenog TNF- $\alpha$  inhibitora je data na tabeli broj 2

**Tabela broj 1.** Demografske, kliničke karakteristike, aktivnost bolesti i funkcionalni status bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom u odnosu na pol pre uvođenja TNF- $\alpha$  inhibitora u terapiju

	žene (n=24)	muškarci (n=35)	p-vrednost
Starost (godine), $\bar{x}$ , $\pm$ SD	49,08 $\pm$ 12,94	42,56 $\pm$ 11,96	0,049
Starost u momentu pojave simptoma (godine), $\bar{x}$ , $\pm$ SD	31,6 $\pm$ 9,5	27,7 $\pm$ 9,18	0,117
Starost u momentu postavljanja dijagnoze (godine), $\bar{x}$ , $\pm$ SD	39,02 $\pm$ 11,22	33,06 $\pm$ 11,36	0,05
Kašnjenje u postavljanju dijagnoze (godine), $\bar{x}$ , $\pm$ SD	7,39 $\pm$ 3,45	5,36 $\pm$ 2,86	0,017
Starost u momentu uvođenja TNF- $\alpha$ inhibitora (godine), $\bar{x}$ , $\pm$ SD	46,4 $\pm$ 12,25	38,08 $\pm$ 11,14	0,009
Vreme od postavljanja dijagnoze do uvođenja TNF- $\alpha$ inhibitora (godine), $\bar{x}$ , $\pm$ SD	7,37 $\pm$ 9,24	5,02 $\pm$ 4,66	0,258
HLA-B27 pozitivnost n (%)	17 (70,8%)	32 (91,4%)	0,086
Pozitivna porodična anamneza n (%)	10 (41,7%)	15 (42,9%)	1
Periferni artritis n (%)	16 (66,7%)	17 (48,6%)	0,26
Entezitis n (%)	3 (12,5%)	6 (17,1%)	0,9
Daktilitis n (%)	0 (0%)	3 (8,6%)	0,385
Uveitis n (%)	8 (33,3%)	9 (25,7%)	0,732
Inflamatorna bolest creva n (%)	3 (12,5%)	5 (14,3%)	1
BASDAI skor $\bar{x}$ , $\pm$ SD	6,33 $\pm$ 1,69	6,11 $\pm$ 1,77	0,637
BASFI skor $\bar{x}$ , $\pm$ SD	5,68 $\pm$ 1,39	6,09 $\pm$ 1,39	0,272
ASDAS-CRP skor $\bar{x}$ , $\pm$ SD	3,87 $\pm$ 0,93	3,78 $\pm$ 1,02	0,743

TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor alpha, HLA-B27: human leucocyte antigen, BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index, ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score, CRP: c-reactive protein.

**Tabela broj 2.** Distribucija TNF- $\alpha$  inhibitora i odgovor na primenjenu terapiju kod bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom u odnosu na pol

Prvi TNF- $\alpha$ inhibitor	ukupno (n=59)	žene (n=24)	muškarci (n=35)	p-vrednost
Adalimumab n (%)	18 (30,5%)	8 (33,3%)	10 (11%)	0,38
Etanercept n (%)	20 (33,9%)	7 (29,7%)	13 (37,1%)	
Golimumab n (%)	18 (30,5%)	9 (37,5)	9 (25,7%)	
Infliximab n (%)	3 (5,1%)	0 (0%)	3(8,6%)	
Neefikasnost n (%)	1 (4,2%)	4 (11,4%)	0,611	
Dužina primene (meseci), $\bar{x}$ , $\pm$ SD	35,33 $\pm$ 26,66	51,54 $\pm$ 28,25	0,031	

TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor alpha

### DISKUSIJA

Još od sedamdesetih godina prošlog veka kada je definisan pojam spondiloartritisa, AS je smatran za bolest koja se dominantno javlja kod muškaraca. Zbog toga su žene obolele od ove bolesti, iako su ispoljavale tipičnu kliničku sliku, čak u 25% bile pogrešno dijagnostikovane ili se značajno kasnilo sa postavljanjem dijagnoze (13).

U ovoj studiji, odnos žena i muškaraca je iznosio 24 (40,68%) : 35 (59,32%) ili 1:1,45. Žene su bile starije od muškaraca u momentu ispitivanja (49,08  $\pm$  12,94:42,56  $\pm$  11,96 godina), u momentu postavljanja dijagnoze bolesti (39,02  $\pm$  11,22:33,06  $\pm$  11,36 godina) i starosti u vreme uvođenja prvog TNF- $\alpha$  inhibitora (46,4 $\pm$ 12,25:38,08 $\pm$ 11,14 godina). Takođe kod žena se više kasnilo sa postavljanjem dijagnoze bolesti u odnosu na pojavu prvih simptoma

(7,39 $\pm$ 3,45:5,36 $\pm$ 2,86 godina). Ovi podaci se poklapaju sa podacima iz drugih studija i ukazuju na činjenicu da se još uvek nedovoljno misli o ovoj bolesti kada su u pitanju žene, te da često prođe dugi niz godina dok se ne postavi prava dijagnoza (5-9). Obzirom na sve veći broj podataka o prezentaciji ove bolesti kod žena, pojedini autori ističu da razlog kašnjenja u postavljanju dijagnoze može biti takodje i manja učestalost tipičnog inflamatornog bola u leđima, češća pojava bola u torakalnom i vratnom delu kičme i sporije napredovanje radiografskih promena u odnosu na muškarce. Zbog toga ovim ženama često bude prvo postavljena dijagnoza fibromijalgije, jer ova bolest ima niz preklapajućih simptoma sa AS-om (24).

Kod ukupno 49 bolesnika (83,05%) je dokazano prisustvo HLA-B27, bez značajne razlike između polova.

Prevalenca HLA-B27 kod žena sa AS-om je ista kao kod muškaraca i do sada nije identifikovana povezanost X hromozoma sa ovom bolešću (25,26). Ipak, Tsui i autori su opisali direktnu genetsku razliku u homologom genu za ankilozu (ANKH gen) između muškaraca i žena sa AS-om, čime su inicirali dalje genetske studije koje će verovatno otkriti još gena koji su uključeni u pojavu i kliničko ispoljavanje ove bolesti (27).

Prema nekim studijama, periferni artritis se češće ispoljava kod žena nego kod muškaraca (10-12). Rezultati naše studije nisu pokazali da pol utiče na ispoljavanje ove kliničke manifestacije što se poklapa sa rezultatima drugih autora (7,13). Ženski pol je, prema nekim studijama povezan sa češćom pojavom inflamatorne bolesti creva i entezitismom, dok je pojava akutnog prednjeg uveitisa ipak nešto češća kod muškaraca (10,12-17). U našoj studiji nije dokazana razlika između polova u pogledu ispitivanih ekstraartikularnih manifestacija AS-a.

Upoređivanjem rezultata studija koje su se bavile aktivnošću bolesti, žene uglavnom imaju značajno više vrednosti BASDAI indeksa u odnosu na muškarce, ali se ne razlikuju u funkcionalnom statusu iskazanom BASFI skorom, kao i ASDAS skorom (10, 12, 16, 28). Upoređivanjem vrednosti BASFI, BASDAI i ASDAS-CRP skora u našoj studiji u momentu uvođenja TNF- $\alpha$  inhibitora nisu nađene razlike između muškaraca i žena.

Naši rezultati govore da su žene bile starije od muškaraca u momentu uvođenja TNF- $\alpha$  inhibitora, a da su muškarci značajnije duže lečeni prvim biološkim lekom, što indirektno može ukazivati na bolji terapijski odgovor kod muškara-

ca. Ipak, nije bilo razlika između polova u pogledu broja bolesnika koji su ispoljili neefikasnosti prema TNF- $\alpha$  inhibitoru. Podaci iz literature govore da je efikasnost TNF- $\alpha$  inhibitora značajno niža kod žena sa AS-om u odnosu na muškarce, kao i da žene imaju nižu adherenciju prema leku, ali ove podatke moramo uzeti sa rezervom obzirom da praktično nije bilo studija koje su bile koncipirane na taj način da specifično ispituju uticaj pola na odgovor na terapiju lekovima iz ove grupe (9, 12, 20, 21). U pokušaju da se objasni lošija efikasnost TNF- $\alpha$  inhibitora kod žena proizašlo je niz hipoteza koje navode ulogu polnih hormona, različit raspored masnog tkiva, pa čak i različitu ekspresiju gena. Dalje, poznato je da su prisustvo HLA-B27, odsustvo entezitisa i kraće vreme do postavljanja dijagnoze faktori koji utiču na bolji terapijski odgovor na primenu TNF- $\alpha$  inhibitora (29,30). Kod žena se upravo značajno kasni u postavljanju dijagnoze, a i češće imaju entezitis u odnosu na muškarce, čime se može objasniti i manja efikasnost.

#### ZAKLJUČAK:

Uprkos činjenici da su muški bolesnici sa AS-om skloniji težim radiografskim oštećenjima u odnosu na žene, ipak generalno možemo reći da ženska populacija obolela od ove bolesti ima lošiju prognozu bolesti. Razlozi su pre svega kašnjenje u postavljanju dijagnoze bolesti, aktivnija bolest i slabija efikasnost primenjene terapije. Obzirom da se na ovo oboljenje kod žena još uvek dovoljno ne misli, cilj ovakvih studija je da se ukaže na varijabilnost ispoljavanja AS u odnosu na pol, čime će se omogućiti brža dijagnostika, pravovremena terapija i sprečavanje invaliditeta.

#### Abstract

**Objectives:** The aim of this study was to assess gender differences in AS patients regarding the clinical presentation, disease activity, functional status and response to tumor necrosis factor-alpha inhibitor (TNF- $\alpha$  inhibitor) therapy. **Methods:** This retrospective analysis included 59 AS patients treated with first TNF- $\alpha$  inhibitor for at least 12 weeks. TNF- $\alpha$  inhibitor therapy introduction and response was determined according to ASAS-EULAR management recommendations for AS. Clinical and demographic parameters were compared between the female and male patients. **Results:** Twenty-four patients (40,68%) were females and 35(59,32%) were males. Women were older than male at moment of study ( $p=0,049$ ), at the time of diagnosis ( $p=0,05$ ) and when starting biologic therapy ( $p=0,009$ ). Moreover, they had a longer diagnosis delay ( $p=0,017$ ) compared to men. Prevalence of HLA-B27 status and the rate of peripheral arthritis, dactylitis, enthesitis, uveitis or inflammatory bowel disease (IBD) were not different between two groups. Disease activity and functional status were also similar in both groups. Males had a significantly longer drug survival time for first biologic ( $p=0,031$ ). One female patient (4,2%) and 4 male patients (11,4%) showed primary or secondary inefficacy to TNF- $\alpha$  inhibitor ( $p=0,61$ ). All 5 non-responders switched to second TNF- $\alpha$  inhibitor and showed a good clinical response. **Conclusions:** In our cohort, the presence of the female gender was related to longer diagnosis delay compared to males. Non-response rate for the first TNF- $\alpha$  inhibitor was similar between groups, but men had longer drug survival time for the first biologic.

## REFERENCE

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011; 377:2127–2137.
2. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 1973; 288:704–706.
3. Dean L, Jones G, Macdonald A, Downham C, Sturrock R, Macfarlane G. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53:650–657.
4. West HF. Aetiology of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1949;8(2):143-148.
5. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review. *Arthritis Rheum* 2008;59:449-454.
6. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:239-47.
7. Jung YO, Kim I, Kim S, Suh CH, Park HJ, Park W, Kwon SR et al. Clinical and radiographic features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: comparisons between males and females. *J Korean Med Sci* 2010;25:532-535.
8. 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 spondyloarthritides. *Clin Rheumatol* 2011;30 (1):121-7.
9. 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.
10. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2012;31:293-7.
11. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Leach TJ, Ward MM, Weisman MH et al. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:633-8.
12. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, Dougados M, Soubrier M. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res* 2013;65:1482-9.
13. Slobodin G, Reyhan I, Avshovich N, Balbir-Gurman A, Boulman N, Elias M, Feld J et al. Recently diagnosed axial spondyloarthritis: gender differences and factors related to delay in diagnosis. *Clin Rheumatol* 2011;30:1075-80.
14. Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, MaldonadoCocco JA, Citera G, Arturi P, 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(51):e5652.
15. Zarco P, Gonzalez CM, Rodriguez dela Serna A, Peiro E, Mateo I, Linares L, et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Reumatol Clin*. 2015;11(2):83–9.
16. Webers C, Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Landewe R, van der Heijde D, et al. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):419–28.
17. Mitulescu TC, Popescu C, Naie A, Predeteanu D, Popescu V, Alexandrescu C, et al. Acute anterior uveitis and other extraarticular manifestations of spondyloarthritis. *J Med Life*. 2015;8(3):319–25.
18. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, Landewé R. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis* 2013;74:52-9.
19. Lubrano E, Perrotta FM, Manara M, D'Angelo S, Addimanda O, Ramonda R, et al. The sex influence on response to tumor necrosis factor-alpha inhibitors and remission in axial spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2018; Feb;45(2):195-201.
20. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Is there any gender-specific difference in the cut-off values of ankylosing spondylitis disease activity score in patients with axial spondyloarthritis? *Int J Rheum Dis*. 2017;20(9):1201–11.
21. 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 Apr;21(4):836–42
22. 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.
23. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:978–91.
24. Aloush V, Ablin JN, Reitblat T, Caspi D, Elkayam O. Fibromyalgia in women with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2007;27(9): 865–8.
25. Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2000;48:1353–55.
26. Zhang G, Luo J, Bruckel J, Weisman MA, Schumacher HR, Khan MA, et al. Genetic studies in familial ankylosing spondylitis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2004;50:2246–54.
27. Tsui HW, Inman RD, Paterson AD, Reveille JD, Tsui FWL. ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: gender differences. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R153–25.
28. de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(4):687–95.
29. Pavelka K, Forejtova S, Stolfa J, Chroust K, Buresova L, Mann H, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):958–63.
30. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:343–50.

■ The paper was received / Rad primljen: 03.05.2020. / Accepted / Rad prihvaćen: 26.05.2020.