



**Universität  
Zürich** <sup>UZH</sup>

**Medizinische Fakultät**

# Foliensatz zum Factsheet Dermatologie

## Untertitel

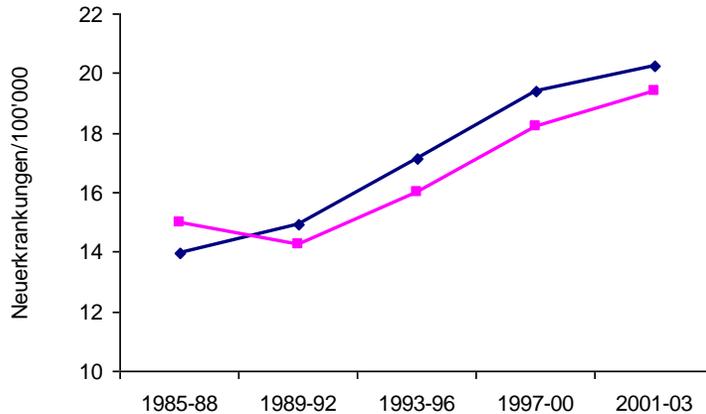
Autor:in: PD. Dr. Julia-Tatjana Maul

Co-Autor:innen: Dr. Ken Kudura

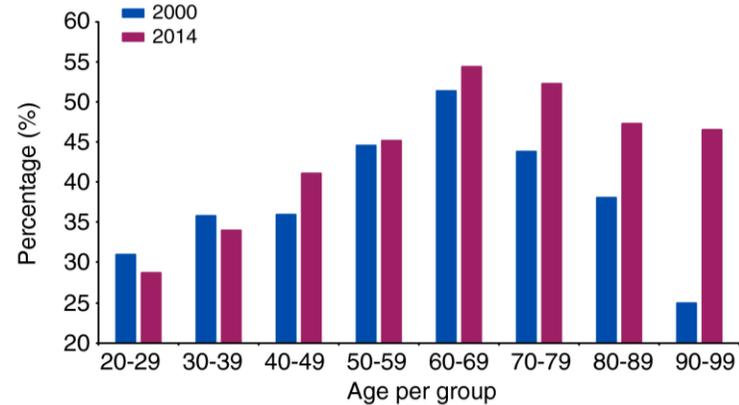


Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0 International Lizenz

## Geschlechterspezifische Unterschiede in der Inzidenz in der Schweiz



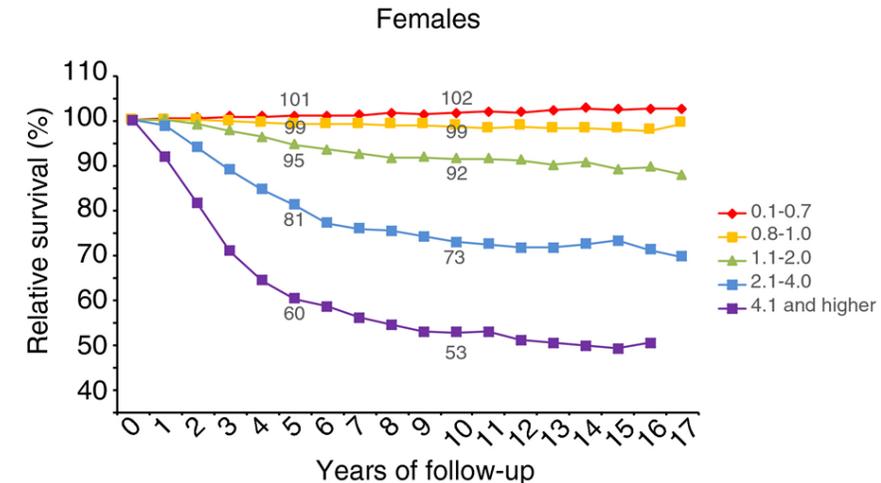
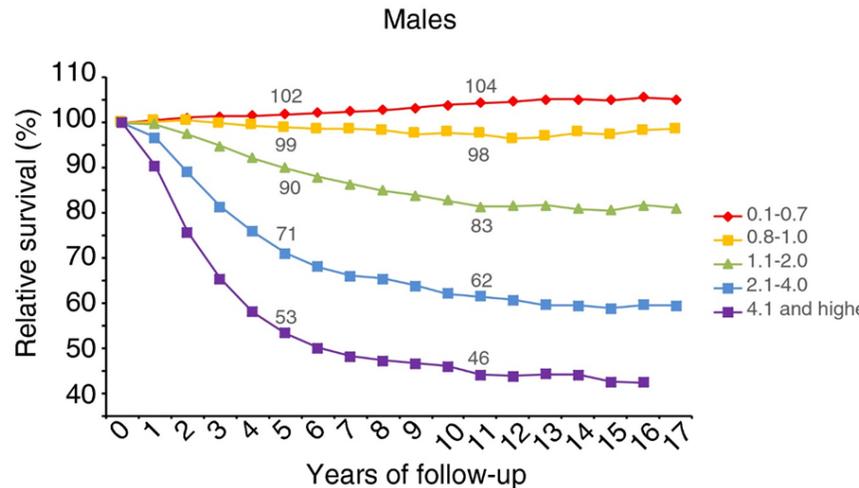
## Geschlechterspezifische Unterschiede in der Inzidenz in den Niederlanden



Proportion of male patients according to 10-year age group at diagnosis among patients diagnosed with cutaneous melanoma in the Netherlands in 2000 & 2014.

Inzidenz und Mortalität für die 5 häufigsten Krebserkrankungen, 2013-2017

Krebs-lokalisierung	Geschlecht	Standardisierte Neuerkrankungsrate <sup>1</sup>	Standardisierte Sterberate <sup>1</sup>
Dickdarm	Männer	45,6	15,5
	Frauen	29,7	9,5
Lunge, Bronchien, Luftröhre	Männer	49,6	35,2
	Frauen	29,9	19,0
Hautmelanom	Männer	28,6	3,2
	Frauen	24,2	1,8
Brust <sup>2</sup>	Frauen	111,8	19,7
Prostata	Männer	116,1	20,8



Relative survival curves for male and female melanoma patients in the Netherlands between 2000 and 2014, stratified for Breslow thickness category with corresponding 5- and 10-year relative survival rates.

Aktuelle randomisiert-kontrollierte klinische Studien zeigen eine bessere Wirksamkeit von Checkpoint Inhibitoren bei Männern (v.a. bei hohem BMI → vermehrte periphere Östrogenproduktion)<sup>1, 2</sup>

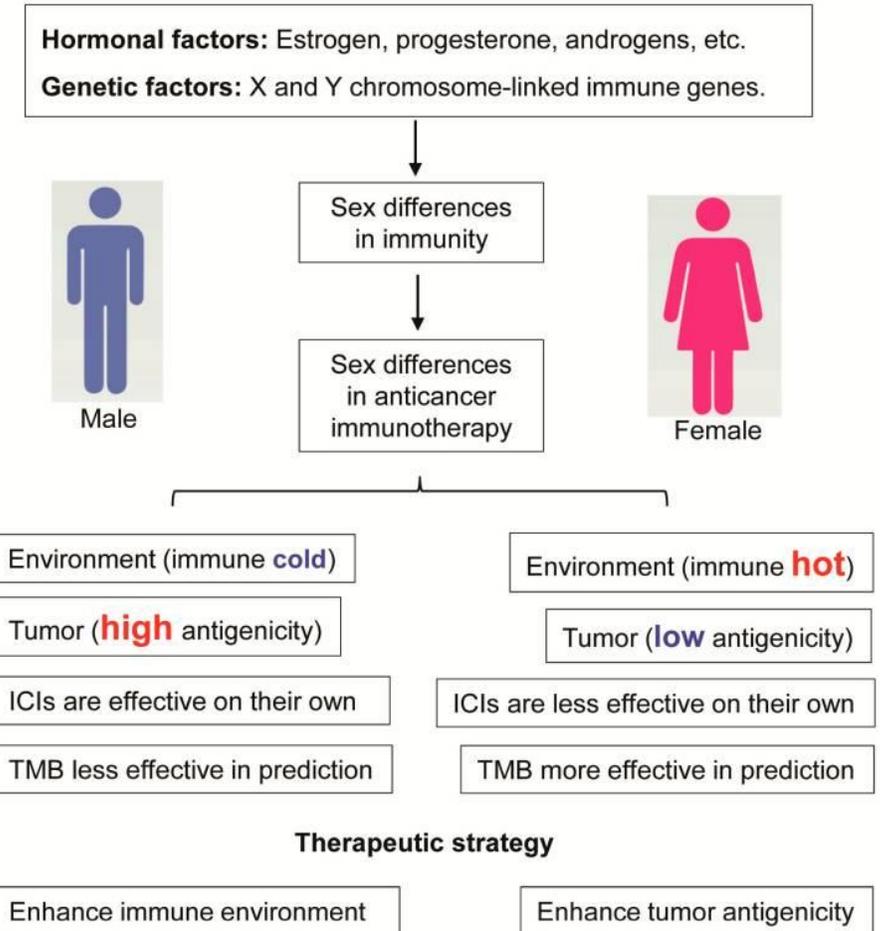
- Geschlechterspezifische Therapieansätze:
  - **Beim Mann:** Aktivierung des immunologischen Mikroenvironment zusätzlich zur Immuntherapie
  - **Bei der Frau:** Aktivierung der «Antigenität» an der Oberfläche der Tumorzellen zusätzlich zur Immuntherapie

➤ J Exp Med. 2021 Feb 1;218(2):e20201137. doi: 10.1084/jem.20201137.

## Sustained androgen receptor signaling is a determinant of melanoma cell growth potential and tumorigenesis

Min Ma <sup>1</sup>, Soumitra Ghosh <sup>1</sup>, Daniele Tavernari <sup>2 3</sup>, Atul Katarkar <sup>1</sup>, Andrea Clocchiatti <sup>4 5</sup>, Luigi Mazzeo <sup>1</sup>, Anastasia Samarkina <sup>1</sup>, Justine Epiney <sup>1</sup>, Yi-Ru Yu <sup>6</sup>, Ping-Chih Ho <sup>6</sup>, Mitchell P Levesque <sup>7</sup>, Berna C Özdemir <sup>8 9</sup>, Giovanni Ciriello <sup>2 3</sup>, Reinhard Dummer <sup>7</sup>, G Paolo Dotto <sup>1 4 9</sup>

- Genetische oder pharmazeutische **Suppression von Androgenrezeptoren:**
  - **Unterdrückt** die Zellproliferation und Melanomentstehung
  - **Induziert** den Alterungsprozess («senescence»)
- Androgenrezeptoren als attraktive, neue Zielstruktur im Management von Melanompatienten unabhängig des Geschlechts.



1) Wang, S. et al., Sex Differences in Cancer Immunotherapy Efficacy, Biomarkers, and Therapeutic Strategy. Molecules, 2019. 24(18)  
2) Klein, S.L. et al., The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. Biol Sex Differ, 2020. 11(1): p. 24.



- Die Forschung beschäftigt sich mit der möglichen Rolle von Sexualhormonen, deren Rezeptoren sowie inhärente Unterschiede in den Geschlechtschromosomen und dem Immunsystem zwischen den Geschlechtern [16].
- Beim **SLE** beträgt das Verhältnis von Frauen zu Männern 3:1 vor der Pubertät, 10-15:1 während der reproduktiven Jahre und 8:1 nach der Menopause [17].
- Dieser Geschlechtsunterschied in der Inzidenz legt nahe, dass Sexualhormone eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des **SLE** spielen. Postmenopausale Frauen, die Östrogene einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko, ein SLE zu entwickeln, wobei das Risiko proportional zur Dauer der Behandlung ist [18]
- Das Verhältnis zwischen weiblicher und männlicher Inzidenz der **Sklerodermie** wird mit 2,9:1 und 3:1 angegeben. In den reproduktiven Jahren ist das Verhältnis von weiblichen zu männlichen SSc-Patienten bis zu 15:1, bevor es auf 1,8:1 bei Personen im Alter von  $\geq 45$  Jahren absinkt [19, 20].
- Einige Studien haben ergeben, dass Männer schlechtere Überlebensraten haben als Frauen [21], andere Studien haben jedoch keine statistisch signifikanten Geschlechtsunterschiede in der Morbidität oder Mortalität bei SSc gefunden [22].

16) Dao, H., Jr. and R.A. Kazin, *Gender differences in skin: a review of the literature*. Gend Med, 2007. 4(4): p. 308-28.

17.) Lahita, R.G., *The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Rheumatol, 1999. 11(5): p. 352-6.

18.) Sanchez-Guerrero, J., et al., *Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus*. Ann Intern Med, 1995. 122(6): p. 430-3.

19.) Medsger, T.A., Jr. and A.T. Masi, *Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma)*. Ann Intern Med, 1971. 74(5): p. 714-21.

20.) Steen, V.D., et al., *Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982*. Arthritis Rheum, 1997. 40(3): p. 441-5.

21.) Wynn, J., et al., *Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features*. Am Heart J, 1985. 110(1 Pt 1): p. 123-7.

22.) MAltman, R.D., et al., *Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma)*. Arthritis Rheum, 1991. 34(4): p. 403-13.



- **Androgenetische Alopezie** tritt am häufigsten bei Männern auf und betrifft in der Regel die frontalen und temporalen Kopfhautbereich [23].
- Das Zusammenspiel genetischer Dispositions- und hormoneller Manifestationsfaktoren führt zur Verkürzung der Anagenphase und zur Miniaturisierung der Haarfollikel mit Vellushaarbildung. Die Verteilung der Androgen-metabolisierenden Enzyme (5 $\alpha$ -Reduktase Typ 1 u. 2, Aromatase, Hydroxysteroiddehydrogenase) ist möglicherweise für die Ausprägung der androgenetischen Alopezie verantwortlich. Bei Männern wurde frontal eine 1,5x höhere Aktivität Androgen-metabolisierender Enzyme nachgewiesen [24]. Ebenfalls tritt die **androgenetische Alopezie** häufiger bei Kaukasiern auf.
- Im Gegensatz zum männlichen **Haarausfall** tritt der weibliche Haarausfall meist unabhängig vom Androgenspiegel auf und beginnt nach dem 30. Lebensjahr, wobei die frontalen und parietalen Kopfhautbereiche in einem diffuseren Muster betroffen sind [25].

23.) Wallace, M.L. and B.R. Smoller, *Estrogen and progesterone receptors in androgenic alopecia versus alopecia areata*. Am J Dermatopathol, 1998. **20**(2): p. 160-3.

24.) Hillmer, A.M., et al., *Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia*. Am J Hum Genet, 2005. **77**(1): p. 140-8.

25.) Olsen, E.A., *Female pattern hair loss*. J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(3 Suppl): p. S70-80.



- **Akne vulgaris** ist eine Hauterkrankung der pilosebaceous Einheit, die durch androgenetische Hormone beeinflusst wird und daher zeigen sind Geschlechterunterschiede. Die Pathogenese ist multifaktoriell und beinhaltet 4 Hauptpunkte:
  - 1. übermässige Sebum Produktion
  - 2. Komedogenes
  - 3. Propionibacterium Acnes und
  - 4. einen komplexen entzündlichen Mechanismus der das angeborene und erworbenen Immunsystem involviert [26]
- Männliche Teenager weisen häufiger **Akne** auf als weibliche [27].
- **HS** ist eine chronische, wiederkehrende, entzündliche Erkrankung der Haarfollikel an apokrinen Drüsenstellen, die zu Abszessen und ggf. Fistelbildung führt [32].
- **HS** ist assoziiert mit Rauchen, Adipositas und entzündlichen Darmerkrankungen [33].
- Mehrere Beobachtungen deuten darauf hin, dass Sexualhormone bei der Pathogenese eine Rolle spielen. **HS** tritt häufiger bei Frauen auf [34].
- Die Female zur Male Ratio für **Atopische Dermatitis** beträgt 1.14:1 [35].

27.) Fabbrocini, G., et al., Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract*, 2010. 2010: p. 893080

32.) Alikhan, A., P.J. Lynch, and D.B. Eisen, *Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review*. *J Am Acad Dermatol*, 2009. **60**(4): p. 539-61; quiz 562-3.

33.) Riis, P.T., et al., *The Role of Androgens and Estrogens in Hidradenitis Suppurativa - A Systematic Review*. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2016. **24**(4): p. 239-249.

34.) Vazquez, B.G., et al., *Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota*. *J Invest Dermatol*, 2013. **133**(1): p. 97-103.

35.) Pesce, G., et al., *Adult eczema in Italy: prevalence and associations with environmental factors*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. **29**(6): p. 1180-7.



- **Psoriasis** tritt bei Frauen und Männern gleich häufig auf [1].
- Unterschiede der Patientenbedürfnisse in Hinblick auf die Therapiewahl: Frauen haben höhere Bedürfnisse als Männer [2].
- Frauen werden weniger häufig mit Biologika behandelt als Männer [3].
- Männer sind schwerer (höherer PASI) von der Psoriasis betroffen als Frauen [4].
- Frauen sprechen deutlich besser auf eine systemische Behandlung an als Männer [5].
- Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Behandlungsergebnissen könnten auch darauf hinweisen, dass zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse eine stärker personalisierte Arzneimittelauswahl und ein individuelles therapeutisches Management erforderlich sind [5].
- Ziel: Frauen und Männer sollten in Zukunft entsprechend ihren individuellen Bedürfnissen behandelt werden [3, 5].

1) Christophers, E., *Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum*. Clin Exp Dermatol, 2001.

2) Maul, J.T., et al., *Gender and age significantly determine patient needs and treatment goals in psoriasis -a lesson for practice*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019.

3) Hagg, D., et al., *The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men*. PLoSOne, 2013.

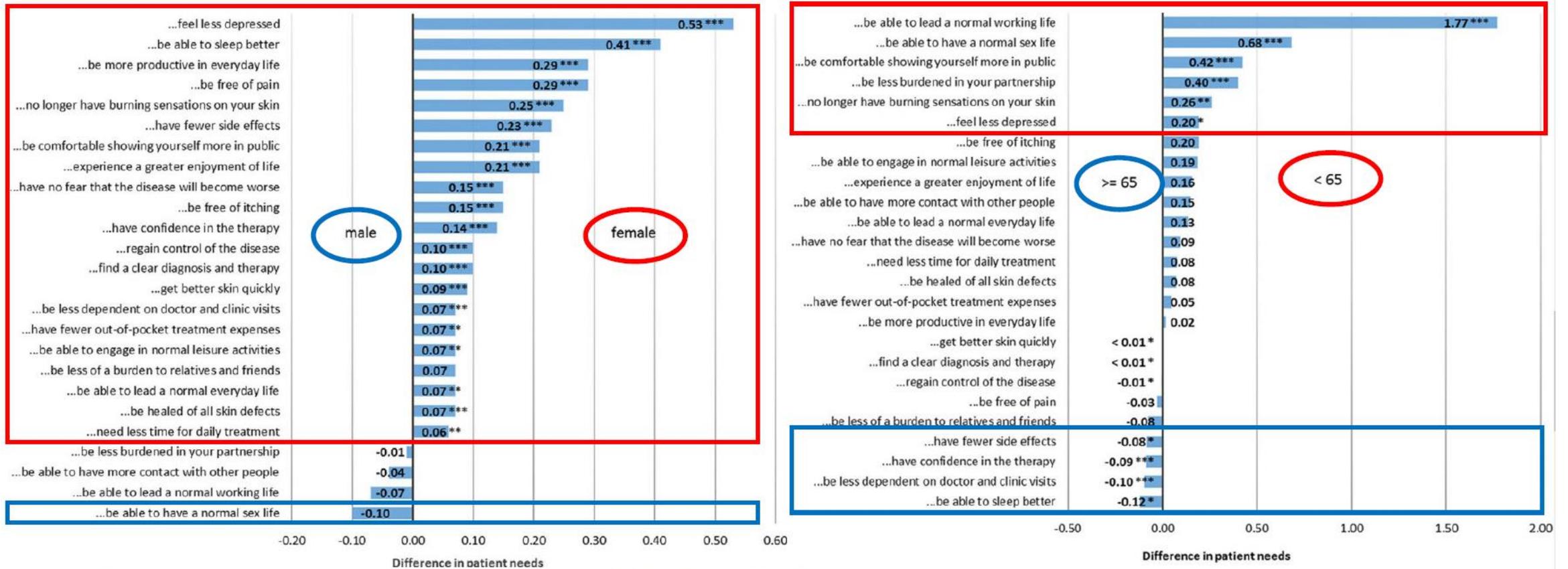
4) Hagg, D., et al., *Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients*. Am J Clin Dermatol, 2017

5) Maul, J.T. et al: *Association of sex and systemic therapy treatment outcomes in psoriasis: a two-country, multicentre, prospective, noninterventional registry study*. Br J Dermatol. 2021 Dec;185(6):1160-1168.



# Gender und Alter beeinflussen die Bedürfnisse und Therapieziele von Psoriasis-Patient:innen signifikant

Differences in patient needs by gender or age (n=5343)



\* P ≤ 0.05, \*\*P ≤ 0.01, \*\*\*P ≤ 0.001

## Medizinische Fakultät

- Psoriasis **beeinträchtigt die Lebensqualität von Frauen** stärker als Männern
- **Risiko für Depressionen** bei Frauen höher
- **Unterschiedliches Verschreibungsverhalten:**
  - Stärkere oder mit mehr Nebenwirkungen behaftete Medikamente werden Männern häufiger empfohlen als Frauen
- **Frauen** zeigen ein **besseres Therapieansprechen** als Männer

	Examples of Gender Differences	Comments	Source
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;">Female &gt; Male</div> 	Prevalence of comorbid cardiometabolic risk factors	Compared to general population of same gender	46
	DLQI		57, 64
	Likelihood of depression		64, 65, 66,
	Perceived stigmatization		67, 68
	Burden of disease		67, 68
	Treatment expectations		67, 68
	Importance of (perceived) safety for treatment choice		98
	Likelihood to receive topical treatment	At same severity	99
	Likelihood of side effects from systemic treatment		100, 102
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;">Female = Male</div> 	Disease manifestation/ morphology	No clear evidence for differences	56
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;">Female &lt; Male</div> 	Age of onset	Two peaks, both later for males	14
	Severity (PASI)		58, 59
	Likelihood to receive phototherapy	At same severity	99
	Likelihood to receive systemic treatment		58, 60, 61
	Satisfaction with biological treatment		103
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;">Contradicting Evidence</div> 	Incidence (contradicting evidence)	Female > Male	16, 29, 30
		Female < Male	31, 32
	Prevalence (contradicting evidence)	Female > Male	17, 18, 72
		Female = Male	1, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27
		Female < Male	19, 20
	Prevalence of comorbid MetS (contradicting evidence)	Increased in women only	46
		Female <= Male	47
	Effectiveness of systemic treatment (contradicting evidence)	Female > Male	101
	Female = Male	100	
Treatment adherence for biological treatment (contradicting evidence)	Female > Male	104	
	Female < Male	103	