

Östrogene als Prävention oder Therapie bei COVID-19-Infektionen?

HINTERGRUND

Epidemiologische Daten zeigen, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 alle Altersgruppen und Geschlechter betrifft. Allerdings ist die Inzidenz bei Frauen deutlich höher als bei Männern, wohingegen bei Männern deutlich schwerere Verläufe beschrieben werden [1,2]. Daher gewinnt der mögliche Einfluss von geschlechtsspezifischen Hormonen auf den Krankheitsverlauf zunehmend an Bedeutung [3]. Eine retrospektive Studie analysierte prämenopausale Frauen (mit und ohne orale hormonelle Kontrazeptiva) sowie postmenopausale Frauen (mit und ohne Hormontherapie), die SARS-CoV-2 positiv bzw. an COVID-19 erkrankt waren [4]. Die Daten stammen aus einer 17 Länder umfassenden Datenbank (TriNetX Real World Database) mit insgesamt 68.466 Fällen mit COVID-19 bzw. SARS-CoV-2 Infektion. Es wurden zwei Subgruppen entsprechend dem Alter analysiert: In die prämenopausale Gruppe wurden 15-49 Jahre alte Frauen und in die postmenopausale über 50-Jährige eingeschlossen. Die Inzidenzrate zwischen Männern und Frauen unterschied sich signifikant ($p < 0.01$), insbesondere in der Altersgruppe von 15-49 Jahren und war um etwa 15% höher bei den Frauen ($n=21.229$ Frauen vs. $n=15.918$ Männer). Bei den über 50-Jährigen zeigte sich ein gegenläufiger Trend: Männer hatten eine höhere Mortalitätsrate (Odds Ratio: Männer 1,68 vs. Frauen 0,33). Zudem wiesen die Männer eine niedrigere Überlebensrate zum Zeitpunkt 200 Tage nach Diagnosestellung auf ($p < 0.0001$). In den Subgruppenanalysen prä- und postmenopausaler Frauen ($n=18.892$ prä- und $n=16.891$ postmenopausal) mit bzw. ohne Kontrazeptiva/Hormontherapie zeigte sich bei den postmenopausalen Frauen im Hinblick auf die Mortalität ein Vorteil der Hormoneinnahme: Das Risiko der Sterblichkeit an COVID-19 von Anwenderinnen gegenüber Frauen ohne Hormoneinnahme lag bei 6,6% vs. 2,3% ($p < 0.0001$, OR 0,33). Für Frauen mit einer oralen hormonellen Kontrazeption zeigte sich dieser Effekt nicht, die OR lag bei 1,0 im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen.

Zusammenfassend lag in dieser Studie die höchste Inzidenz an SARS-CoV-2-Infektionen in der Gruppe der prämenopausalen Frauen, wohingegen die Mortalitätsrate bei den Männern über 50 Jahren am höchsten war. Die Anwendung von Estradiol in der Postmenopause reduzierte die Mortalität.

KOMMENTAR

Aufgrund der aktuellen Daten stellt sich zunehmend die Frage des Östrogeneinflusses auf eine SARS-CoV-2 bzw. COVID-19-Infektion.

Pathophysiologisch wurde gezeigt, dass SARS-CoV-2 an das Angiotensin-Converting Enzyme 2 als Rezeptor (ACE-2) mithilfe von Spike-Proteinen auf den pulmonalen Alveolarepithelien andockt [5].

An diesem Vorgang ist die sogenannte Serinprotease-2 beteiligt (TMPRSS2). Es wurde gezeigt, dass die Expression von TMPRSS2 Androgen-abhängig [6] erfolgt und dass die Blockade von Androgenrezeptoren die Expression von ACE2 Rezeptoren reduziert [7].

Des Weiteren ist auch im Hinblick auf die Immunantwort eine geschlechtsspezifische Hormonabhängigkeit zu finden: Frauen zeigen beispielsweise bei zahlreichen etablierten Impfungen eine doppelt so hohe Antikörperantwort im Vergleich zu Männern [8]. Auch sind Autoimmunkrankheiten bei Frauen häufiger [9]. Die Anzahl an CD4+ T- Zellen ist ebenso bei Frauen höher als bei Männern [10]. Sexualsteroid sind potentielle Immunmodulatoren: Östrogenrezeptoren werden in allen Immunzellen wie z.B. CD4 und CD8-Zellen exprimiert [11]. Eine Therapie mit Estradiol supprimiert die Produktion proinflammatorischer Zytokine (IL-6, IL-1 β , TNF- α) und stimuliert die Bildung von CD4+ T-Helferzellen sowie die Produktion antiinflammatorischer Zytokine wie IL-4, IL-10 und Interferon- γ . Außerdem kann Estradiol die Antikörperproduktion durch B-Zellen fördern [12].

In Untersuchungen einer nasalen Epithelzellkultur zeigte sich, dass Östrogenkomponenten über den ER β -Rezeptor die Replikation des Influenzavirus reduzierten und die Signaltransduktionswege über den Östrogenrezeptor hochregulierten [13]. Die Gabe von 17- β -Estradiol schützte mit Influenzaviren infizierte Mäuse durch die Rekrutierung von Neutrophilen und durch eine Adaptation der T-Zell-Antwort [14].

In einem Mausmodell mit SARS-CoV-Infektion hatten die weiblichen Mäuse ein signifikant besseres Outcome als die männlichen: sie wiesen eine geringere pulmonale Schädigung, niedrigere Virustiter, eine geringere Infiltration mit inflammatorischen Monozyten, Makrophagen und Neutrophilen sowie eine deutliche niedrigere Mortalität auf (20% vs. 80%) [15]. Die Kastration der männlichen Mäuse brachte keine Verbesserung dieser Infektionsparameter, hingegen zeigten weibliche Mäuse nach einer Ovariectomie oder einer anti-östrogenen Therapie mit Fulvestrant einen ähnlich schlechten Verlauf wie die männlichen Mäuse. Diese Effekte waren am ausgeprägtesten bei Mäusen im reproduktiven Alter. Bei den sehr jungen und älteren Tieren zeigten sich weniger geschlechtsspezifische Unterschiede [15].

FAZIT

Eine Hormontherapie mit Östrogenen kann potentiell die eigene inflammatorische Immunantwort auf eine Virusinfektion abschwächen und die T- sowie B-Zell-Antwort einschließlich der Antikörperproduktion stimulieren. Vorteile einer solchen Therapie wären eine gute Kenntnis der Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie vergleichsweise geringe Kosten. Bei schweren Infektionsverläufen ist allerdings eine adäquate Antikoagulation insbesondere bei zusätzlicher Hormontherapie zu empfehlen [16].

Eine Anwendung von Östrogenen könnte daher eine therapeutische Option zur Abschwächung des Verlaufs einer SARS-CoV2 Infektion darstellen und ein Ansatz für weitere Studien sein.

REFERENZEN

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):470–3.
2. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med. Massachusetts Medical Society*; 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
3. Birkhäuser M, Böttcher B, Imthurn B, Germeyer A, Hadji P, Mueck AO, et al. Schlechtere COVID-19-Prognose bei Männern: Mögliche Effekte von Sexualsteroiden? *J Gynäkol Endokrinol*. 2021;17(6):38–40.
4. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, Heiland M, et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med. BioMed Central*; 2020 Nov 25;18(1):369–9.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–8.
6. Mikkonen L, Pihlajamaa P, Sahu B, Zhang F-P, Jänne OA. Androgen receptor and androgen-dependent gene expression in lung. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Apr 12;317(1-2):14–24.
7. Baratchian M, McManus JM, Berk M, Nakamura F, Mukhopadhyay S, Xu W, et al. Sex, androgens and regulation of pulmonary AR, TMPRSS2 and ACE2. *bioRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory*; 2020 Oct 14;:2020.04.21.051201.
8. Klein SL, Dhakal S, Ursin RL, Deshpande S, Sandberg K, Mauvais-Jarvis F. Biological sex impacts COVID-19 outcomes. *PLoS Pathog. Public Library of Science*; 2020 Jun;16(6):e1008570.
9. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol*. 2008 Sep;173(3):600–9.
10. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, Forza G, Cavatton G, Danieli GA, et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med. Nature Publishing Group*; 1995 Dec;1(12):1279–83.
11. Phiel KL, Henderson RA, Adelman SJ, Elloso MM. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations. *Immunol Lett*. 2005 Feb 15;97(1):107–13.
12. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020 Sep 1;161(9).
13. Peretz J, Pekosz A, Lane AP, Klein SL. Estrogenic compounds reduce influenza A virus replication in primary human nasal epithelial cells derived from female, but not male, donors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. American Physiological Society Bethesda, MD*; 2016 Mar 1;310(5):L415–25.
14. Robinson DP, Hall OJ, Nilles TL, Bream JH, Klein SL. 17 β -estradiol protects females against influenza by recruiting neutrophils and increasing virus-specific CD8 T cell responses in the lungs. *Williams B, editor. J Virol. American Society for Microbiology Journals*; 2014 May;88(9):4711–20.
15. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Eyck Ten PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol. American Association of Immunologists*; 2017 May 15;198(10):4046–53.
16. Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. The gendered impact of coronavirus disease (COVID-19): do estrogens play a role? *Eur J Contracept Reprod Health Care. Taylor & Francis*; 2020 Jun;25(3):233–4.

AUTOR | KONTAKT

PD Dr. med. Bettina Böttcher, MA

Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstrasse 35, A-6020 Innsbruck | E-Mail: bettina.boettcher@i-med.ac.at

Seite -2-

HERAUSGEBER

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie
und Fortpflanzungsmedizin e.V.

Präsident: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

GESCHÄFTSSTELLE

Anne Becker | c/o SoftconsuLt
35041 Marburg | Weißdornweg 17

E-Mail: info@dggef.de