

Einfluss von biologischen und soziokulturellen Faktoren

Geschlechterspezifische Unterschiede bei der COVID-19-Erkrankung

Bianca Gysi^a, Susan Bengs^b, Cathérine Gebhard^c, Caroline E. Gebhard^d

^a Doktorandin Intensivstation, Department Akutmedizin, Universitätsspital Basel; ^b Stellvertretende Forschungsgruppenleiterin Gender Medizin, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich, Center for Molecular Cardiology, Universität Zürich, Zürich; ^c Forschungsgruppenleiterin Gender Medizin, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich, Center for Molecular Cardiology, Universität Zürich, Zürich, Leitende Ärztin, Klinik für Kardiologie, Inselspital Bern; ^d Oberärztin Intensivstation, Forschungsgruppe Klinische Intensivmedizin, Intensivstation, Department Akutmedizin, Universitätsspital Basel

Einleitung

Die COVID-19-Pandemie hat das Gesundheitssystem, die Wissenschaft und nicht zuletzt das alltägliche Leben der Menschen sehr herausgefordert. Mittlerweile sind weltweit mehr als 528 Millionen Infektionen und 6 Millionen Todesfälle bekannt, davon ist die Schweiz mit bisher 3668051 Infektionen und 13325 Todesfällen betroffen [1, 2]. Bei der Akuterkrankung als auch bei den Langzeitfolgen von COVID-19 zeigen sich deutliche Geschlechterunterschiede. Während die Infektionsrate bei Frauen teilweise sogar höher liegt als bei Männern, zeigen Männer schwerere Krankheitsverläufe und sterben häufiger an COVID-19 [3]. Hingegen scheinen die Langzeitfolgen der Coronaviruserkrankung, das sogenannte Post-COVID-19-Syndrom, häufiger Frauen zu betreffen [4–6]. Die Ursachen für diese Geschlechterunterschiede im Krankheitsverlauf von COVID-19 sind noch immer nicht vollständig geklärt. Neben den biologischen Erklärungsansätzen wurden im Verlauf der Pandemie zunehmend auch soziokulturelle Faktoren für die beobachteten Geschlechterunterschiede der akuten COVID-19-Erkrankung, aber auch der daraus resultierenden Spätfolgen diskutiert [7, 8]. In diesem Übersichtsartikel werden wir den Einfluss des Geschlechts auf die COVID-19-Erkrankung unter Einbezug von sowohl biologischen als auch soziokulturellen Faktoren als mögliche Erklärungsansätze zusammenzufassen (siehe Box und Abb. 1).

Einfluss von biologischen Faktoren auf den Krankheitsverlauf von COVID-19

Viruseintrittsproteine

Der Eintritt von SARS-CoV-2 in die Wirtszelle erfolgt über den Angiotensin-Converting-Enzyme-2 (ACE-2)-Rezeptor und die transmembranöse Serinprotease 2 (TMPRSS-2) [14]. ACE-2 ist in verschiedenen Geweben des menschlichen Körpers vorhanden, vor allem aber

Box: Biologisches («sex») versus soziokulturelles Geschlecht («gender»)

Das **biologische Geschlecht (englisch «sex»)** wird durch die Anatomie, Physiologie, Gene und Sexualhormone geprägt und unterscheidet klassischerweise zwischen Mann und Frau [9, 10].

Demgegenüber steht das **soziokulturelle Geschlecht (englisch «gender»)**, ein komplexes, soziales Konstrukt, welches Normen, Rollen, Verhaltensweisen und Identitäten beinhaltet, die von der Gesellschaft als typisch feminin, maskulin oder geschlechterdivers betrachtet werden. Diese sind oft abhängig vom kulturellen und politischen Kontext und können sich über die Zeit adaptieren [9, 11].

Das biologische und soziokulturelle Geschlecht sind multidimensionale Konzepte, die eng miteinander interagieren, sich gegenseitig beeinflussen und somit die Gesundheit eines Menschen prägen können [12]. Dies beinhaltet auch die Entstehung, Prävalenz, den Verlauf und die Folgen von Krankheiten [9, 13].

im kardiovaskulären System, im Gastrointestinaltrakt, in den Nieren und in den Lungen [15–17]. Entsprechend konnte in Organen, in denen ACE-2 in hoher Anzahl vorhanden ist, auch eine höhere Viruslast nachgewiesen werden, was wiederum das Risiko eines Organversagens erhöhte [18–20]. ACE-2 ist aber auch ein wichtiger Bestandteil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), wo es Angiotensin II, einen Vasokonstriktor, zu dem vasodilatatorischen Angiotensin (1-7) umwandelt und somit eine Organ-protective Funktion innehat [21–23]. Diese Doppelfunktion von ACE-2 – zum einen als Rezeptor der den Viruseintritt ermöglicht, zum anderen aber auch als gefässprotectiver Mediator – erschwert es, ACE-2 eine eindeutige Rolle in der COVID-19-Erkrankung zuzuordnen. Tatsache ist aber, dass männliche Geschlechtshormone durchgehend eine stimulierende Wirkung auf die ACE-2-Expression haben [24–26]. Hingegen konnte bislang kein eindeutiger Effekt von Östrogen auf die ACE-2-Expression nachgewiesen werden [27–29]. Allerdings wird derzeit eine höhere Dichte membranständiger ACE-2-Re-

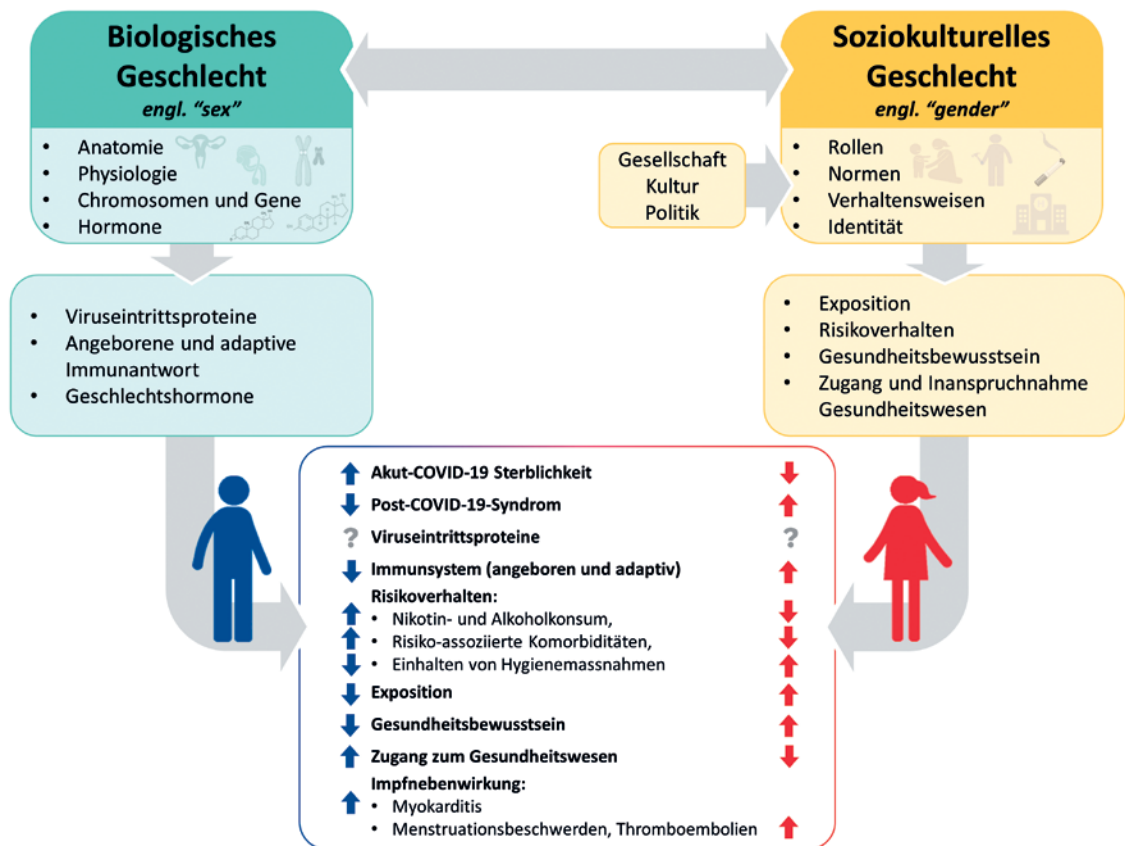


Abbildung 1: Der Einfluss des Geschlechts auf die COVID-19-Erkrankung unter Einbezug von biologischen als auch soziokulturellen Faktoren.

zeptoren bei Frauen und somit ein besserer Schutz des Gewebes via RAAS nach erfolgtem Zelleintritt des Virus als mögliche Ursache für den leichteren Krankheitsverlauf bei Frauen diskutiert [30–33].

TMPRSS-2 ist vor allem im Prostatagewebe vorhanden und dort durch Testosteron reguliert [34, 35]. TMPRSS-2 ist aber auch in Epithelzellen des gesamten Respirationstraktes zu finden, wobei aktuell unklar ist, ob männliche Individuen eine erhöhte TMPRSS-2-Expression im Lungengewebe aufweisen [26, 36–38]. Die Androgen-abhängige Steuerung von TMPRSS-2 suggeriert eine mögliche Rolle des Enzyms beim schwereren COVID-19-Verlauf von Männern. Daher wurde im Androgen-Rezeptor (AR)-Antagonisten Enzalutamid zunächst eine Therapiemöglichkeit für COVID-19 via Reduktion der TMPRSS-2-Expression und damit dem Viruseintritt in die Zelle gesehen [24, 39]. Allerdings zeigte Enzalutamid in einer klinischen Studie keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf von hospitalisierten Patienten, während in Zell- und Tiermodellen kontroverse Daten dazu existieren [26, 40, 41].

Der Einfluss weiblicher Geschlechtshormone auf den TMPRSS-2-Signalweg wurde in nur wenigen Studien untersucht. In einem in vitro Modell führte

17-β-Östradiol zu einer Verminderung von TMPRSS-2-mRNA und Reduktion der zellulären SARS-CoV-2-Viruslast und könnte somit einen potenziellen Therapieansatz darstellen [42].

Immunsystem

Die Sexualhormone, insbesondere Testosteron, Östradiol und Progesteron, regulieren auch die Aktivität des Immunsystems, wobei Östrogene in der Regel immunstimulatorisch und anti-inflammatorisch, Androgene eher immun-suppressiv und pro-inflammatorisch wirken [43–47]. Dementsprechend existieren deutliche Geschlechterunterschiede bei der angeborenen und erworbenen Immunantwort im Rahmen von Virus-erkrankungen [47, 48]. Männer zeigen eine erhöhte Anzahl natürlicher Killerzellen und eine erhöhte Produktion pro-inflammatorischer Zytokine durch Makrophagen, was die Entstehung des sogenannten Zytokinsturms bei COVID-19 zu begünstigen scheint [47, 49]. Frauen weisen dagegen eine höhere Aktivität verschiedener Immunzellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems auf [20, 47]. Auch im Hinblick auf die Antikörperproduktion scheint das weibliche Immunsystem dem männlichen überlegen zu sein, da bei

Frauen im Rahmen von Virusinfektionen eine höhere Anzahl B-Zellen und höhere Antikörper-Titer gemessen wurden [47]. Frauen können somit im Vergleich zu Männern eine effizientere Immunreaktion gegen SARS-CoV-2 generieren, was kürzlich in einer wegweisenden Studie gezeigt wurde [49]. Mit zunehmendem Alter scheint bei Frauen jedoch dieser immunologische Vorteil zu schwinden [50–53]; dem kann mittels einer postmenopausalen Hormonersatztherapie teilweise entgegengewirkt werden [45, 51].

Sexualhormone

Aufgrund des eher «schwachen» männlichen Immunsystems wurde vermutet, dass Testosteron einen eher ungünstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf von COVID-19 haben könnte und die erhöhte Sterblichkeit bei Männern erklären könnte. Diese Hypothese wurde zu Beginn der Pandemie durch Studien gestützt, die einen Zusammenhang zwischen Androgen-bedingtem Haarausfall bei Männern und dem Schweregrad der COVID-19-Erkrankung aufzeigten [54]. Mildere Krankheitsverläufe bzw. eine niedrigere Erkrankungsrate wurden hingegen bei Männern beobachtet, die Testosteron-hemmende Medikamente wie 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren [55, 56] oder antiandrogene Therapien bei Prostatakrebs einnahmen [57]. Entsprechend führte in einer kürzlich publizierten Studie der AR-Antagonist Proxalutamid zu verminderten Hospitalisationsraten von COVID-19 erkrankten Männern [58]. Testosteron scheint den Verlauf aber nicht nur negativ zu beeinflussen, denn jüngere Männer mit generell höheren Testosteronwerten erkranken überwiegend leicht an COVID-19. Ebenso konnte bei Männern, die Testosteronpräparate einnehmen oder bei Frauen mit krankheitsbedingtem Androgen-Überschuss (z.B. beim polyzystischen Ovarialsyndrom) keine erhöhte COVID-19-Morbidität nachgewiesen werden [59, 60]. Zudem zeigten mehrere Studien, dass auch tiefe Testosteronspiegel einen schwereren Krankheitsverlauf begünstigen, was vor allem auf eine überschüssige Immunreaktion zurückgeführt wurde [61–63].

Auch in Bezug auf die weiblichen Geschlechtshormone existieren widersprüchliche Daten. Einerseits wurde bei prämenopausalen Frauen und bei Frauen mit höheren 17- β -Östradiol-Spiegeln ein niedrigeres Erkrankungsrisiko bzw. ein milderer Krankheitsverlauf beschrieben [64, 65], andererseits konnte solch ein geringeres Erkrankungsrisiko auch bei Frauen gefunden werden, die Östrogen-hemmende Therapien (z.B. selektive Östrogenrezeptormodulatoren [SERM] bei Brustkrebs) einnahmen [66]. Kontroversen bestehen ebenfalls hinsichtlich der Auswirkung von postmenopausalen Hormonersatztherapien auf die COVID-19-Er-

krankungsrate und den Schweregrad der Erkrankung [64, 67]. Ein durchweg positiver Effekt wurde für das weibliche Geschlechtshormon Progesteron, das z.B. in der Schwangerschaft stark erhöht ist, beschrieben [68]. In der Tat zeigte die Applikation von subkutanem Progesteron eine klinische Verbesserung bei Männern, die schwer an COVID-19 erkrankt waren [69]. Entsprechend waren bei Schwangeren die schwersten Krankheitsverläufe direkt nach der Geburt zu beobachten – am ehesten erklärt durch den rapiden postpartalen Abfall des Progesteron-Spiegels [70].

Impfung

Die stärkere weibliche Immunantwort spiegelt sich auch in der höheren Inzidenz von Autoimmunerkrankungen und Impfnebenwirkungen bei Frauen wider. Letztere sind vor allem auf eine stärkere Antikörperantwort des weiblichen Immunsystems zurückzuführen [47, 71–73]. Somit zeigen Daten von Influenza-Impfungen, dass die effektive Impfdosis bei Frauen niedriger ist als bei Männern. Letzteres böte eine mögliche Erklärung für die verstärkten Impfnebenwirkungen bei Frauen und auch deren höhere Impfskepsis [12, 47, 73]. Auch die Nebenwirkungen der SARS-CoV-2-Impfungen betreffen Männer und Frauen unterschiedlich: während jüngere Frauen häufiger von thrombotischen Thrombozytopenien oder Veränderungen des Menstruationszyklus betroffen sind, ist das Risiko an einer Herzmuskelentzündung in Folge der SARS-CoV-2-Impfungen zu erkranken bei jungen Männern höher als bei gleichaltrigen Frauen [74–78]. So tritt die Myokarditis bei den 12- bis 39-Jährigen pro 1 Million verabreichten Dosen mRNA-Impfstoff in 16,9 Fällen bei Männern und in 3,2 Fällen bei Frauen auf [79]. Anhand von Resultaten der neusten Studien ist anzunehmen, dass die Inzidenz von Myokarditis nach COVID-19-Impfungen bei ca. 20–30 Fällen pro 1 Million verabreichten Impfdosen liegt, wobei die Zahlen je nach Impfstoff und Anzahl Dosen variieren [80]. Allerdings muss angemerkt werden, dass diese schwerwiegende Impfnebenwirkung höchst selten auftritt und das Risiko, im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion an einer Myokarditis zu erkranken, deutlich höher ist als nach der Impfung [74, 76, 81, 82]. Leider liegen trotz dieser klaren Geschlechterunterschiede in nur circa 18% der randomisierten klinischen Studien zu Therapeutika und Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 geschlechterspezifische Analysen vor [83].

Soziokulturelle («Gender») Faktoren

Gesellschaftlich geprägte Geschlechterrollen und Geschlechternormen können das Ansteckungsrisiko für SARS-CoV-2 beeinflussen, indem sie zu unterschiedli-

cher Exposition gegenüber Gesundheitsrisiken führen. Frauen sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit als Männer in systemrelevanten Berufen, wie Lebensmittelverkauf oder Pflegeberufen, tätig. So machen Frauen im Gesundheits- und Sozialwesen circa 70% der Arbeitskräfte aus und übernehmen den überwiegenden Teil der (bezahlten und unbezahlten) Pflegedienstleistungen, oftmals verbunden mit dem Risiko einer erhöhten Virusexposition und damit erhöhtem Infektionsrisiko [10, 84, 85]. Hierbei spielen aber auch die gesellschaftlichen und kulturellen Normen eine Rolle. Insbesondere in Ländern mit einem hohen Ungleichheits-Index haben Frauen oftmals weniger Zugang zu Bildung/Berufsleben und dem Gesundheitssystem, was einerseits ein potentiell höheres Expositionsrisiko der Männer nach sich zieht, andererseits keine valide Erfassung von Infektions- und Hospitalisationsraten oder auch Impfreaktionen erlaubt, meist zum Nachteil der weiblichen Bevölkerung [9, 10].

Geschlechternormen beeinflussen auch das persönliche Gesundheitsbewusstsein, Risikoverhalten und die Bereitschaft, medizinische Dienstleistungen in Anspruch zu nehmen [86]. Global gesehen haben Männer öfters Begleiterkrankungen als Frauen, vor allem Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen [12, 87], welche einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 begünstigen [88–90]. Die höhere Prävalenz dieser Erkrankungen bei Männern ist unter anderem bedingt durch deren risikoreicheres Gesundheitsverhalten, wie z.B. Rauchen und Alkoholkonsum [91, 92]. Männer halten im Vergleich zu Frauen auch weniger oft Hygienemassnahmen ein, wie z.B. Händewaschen und Mas-

kenschutz, während Frauen COVID-19 als grössere Bedrohung einschätzen und dementsprechend strikere Vorsichtsmassnahmen ergreifen [93, 94]. Frauen sind auch stärker von sekundären sozialen und ökonomischen Folgen der Pandemie betroffen, wie wirtschaftlicher Unsicherheit, vermehrtem Anfall an Hausarbeiten und Kinderbetreuung aufgrund von Lockdown-Massnahmen, sowie der Zunahme häuslicher Gewalt [20, 95–97]. Auch in der Schweiz liegt die Hauptverantwortung für Hausarbeit und Kinderbetreuung in 70% der Paarhaushalte mit Kindern immer noch bei den Frauen und in 72% der Fälle häuslicher Gewalt ist die geschädigte Person weiblich [98].

Spätfolgen der COVID-19-Erkrankung (Post-COVID-19-Syndrom)

Im Gegensatz zur höheren Morbidität und Mortalität von Männern bei der akuten COVID-19-Erkrankung scheinen Frauen häufiger an den Langzeitfolgen zu leiden. So berichten Frauen vermehrt über Wochen und Monate nach der COVID-19-Erkrankung persistierende Symptome wie Müdigkeit, Schwäche und psychische Veränderungen wie Depressionen, Angst- und Schlafstörungen [4-6, 99–102]. Zu den biologischen Risikofaktoren dieses sogenannten Post-COVID-Syndroms zählen weibliches Geschlecht, höheres Alter, sowie der Verlauf der initialen Erkrankung [4, 5, 99, 101]. Bisherige Daten zeigen, dass hierbei auch soziokulturelle und sozioökonomische Faktoren eine Rolle spielen. Frauen mit Post-COVID-19-Syndrom berichten über ein hohes Ausmass an mentalem Stress, unter anderem bedingt durch die oben erwähnten Folgen der Pandemie wie Isolation, Stress im häuslichen Umfeld und finanzielle Rückschläge [4, 6, 101]. Haarausfall, ein von Frauen häufiger genanntes Spätsymptom nach der COVID-19-Erkrankung [4], könnte zudem von Frauen stärker stigmatisierend empfunden werden und dadurch den psychosozialen Stress zusätzlich erhöhen [103]. Basierend auf diesen Erkenntnissen, könnten multimodale Ansätze wie z.B. psychosoziale Unterstützung und Massnahmen zur Stressreduktion in der Prävention und Behandlung des Post-COVID-19-Syndroms von Bedeutung sein [104].

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.primary-hospital-care.ch.

PD Dr. med.
Caroline E. Gebhard
Intensivstation,
Department Akutmedizin
Universitätsklinik Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[evacaroline.gebhard\[at\]usb.ch](mailto:evacaroline.gebhard[at]usb.ch)

Take-home messages

- Frauen und Männer sind durch die COVID-19-Pandemie unterschiedlich betroffen; während Männer stärker von der akuten Erkrankung betroffen sind, kristallisiert sich zunehmend heraus, dass Frauen mehr unter den Langzeit- und sozialen Folgen von COVID-19 leiden.
- Mögliche Ursachen umfassen biologische und soziokulturelle Faktoren. Gerade in Bezug auf biologische Faktoren ist die Datenlage noch kontrovers, während soziokulturelle Faktoren oft nicht berücksichtigt werden.
- Voraussetzung für die gezielte Prävention, Diagnostik und Therapie und somit eine erfolgreiche Bewältigung der Pandemie, deren Spätfolgen aber auch anderweitiger Krankheitsbilder, ist eine bessere Integration geschlechterspezifischer Daten in Klinik und Forschung.