

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## **Schlechtere COVID-19-Prognose bei Männern: Mögliche Effekte von Sexualsteroiden? // Worse COVID-19 prognosis in male patients: Possible effects of androgens?**

Birkhäuser M, Boettcher B, Imthurn B, Germeyer A  
Hadji P, Mueck AO, Neulen J, Thaler C, Wiegratz I  
Wildt L

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2021; 18 (1), 38-39*

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

LIVE AUS BONN UND DER GANZEN WELT ZU IHNEN NACH HAUSE

# 9 DVR-Kongress

• Virtuell | 1.10.– 2.10.2021

Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e.V.

## Back to Basics

Tagungspräsident\*innen:

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam, Bonn

PD Dr. rer. nat. Verena Nordhoff, Münster

Prof. Dr. med. Nicole Sänger, Bonn

[www.dvr-kongress.de](http://www.dvr-kongress.de)

34. AGRBM Jahrestreffen

26. BRZ Herbsttreffen

33. DGA Jahrestagung

27. DGGEF Jahreskongress

41. DGRM Jahrestagung

35. Jahrestreffen der  
Deutschen IVF-Zentren

**DVR**  
Dachverband Reproduktions-  
biologie und -medizin e.V.

Gesellschaften und Verbände:

AAD, ADE, AGRBM, BRZ, DDG, DGA, DGGEF, DGE, DGRM, DGSMTW, D I R, *Ferti*PROTEKT, SRBM, SEF

# Schlechtere COVID-19-Prognose bei Männern: Mögliche Effekte von Sexualsteroiden?

M. Birkhaeuser<sup>1</sup>, B. Boettcher<sup>2</sup>, B. Imthurn<sup>3</sup>, A. Germeyer<sup>4</sup>, P. Hadji<sup>5</sup>, A. O. Mueck<sup>6</sup>, J. Neulen<sup>7</sup>, C. Thaler<sup>8</sup>, I. Wiegratz<sup>9</sup>, L. Wildt<sup>10</sup>

Das Gesundheitswesen ist durch SARS-CoV-19 stark belastet. Intensivstationen werden von einer Vielzahl beatmungspflichtiger Patienten beansprucht. Die Mortalität ist bei Männern höher als bei Frauen: In Korea sind es 59 %, in Italien bis zu 70 % und in China 73 % [1]. Wissenschaftliche Daten zeigen, dass die Expression der transmembranösen Serinprotease 2 (TMPRSS2) wichtig ist für den Infektionsprozess [2]. TMPRSS2 wird in Prostatakarzinomen und Lungenepithelien exprimiert. Die Expression ist durch Androgene reguliert [3, 5].

Eine italienische Studie vergleicht den Krankheitsverlauf bei Männern, die an einem Prostatakarzinom leiden, mit einer Androgen-ablativen Therapie gegenüber Patienten ohne eine solche Behandlung. Die Gruppe der Männer mit Androgen-ablativer Therapie zeigt dabei einen sehr viel günstigeren Infektionsverlauf [9]. Höhere Konzentration von freiem Testosteron vor der Infektion sind mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert [7].

Es scheint gut vorstellbar, dass die deutlich werdenden Geschlechtsunterschiede bei COVID-19-Verläufen durchaus auf unterschiedliche Sexualsteroid-Effekte zurückzuführen sind.

**Schlüsselwörter:** SARS-CoV-19, Androgene, transmembranöse Serinprotease 2, TMPRSS2

**Worse COVID-19 prognosis in male patients: Possible effects of androgens?** Health care systems are strained by SARS-CoV-19 infected people. Intensive care units are occupied by patients needing assisted ventilation. Mortality is high, especially in older men: In Korea 59%, in Italy up to 70% and in China 73% of fatalities are male [1]. Research data indicate that in part the expression of transmembranous serinprotease 2 (TMPRSS2) may be responsible for the worse outcome of male patients [2]. TMPRSS2 is expressed in prostate carcinoma as well as in lung epithelial cells. Its expression is regulated by androgens [3, 5].

An Italian study comparing men with prostate cancer treated with androgen ablative therapy or otherwise showed a remarkable better outcome in patients with hormonal ablative therapies [9]. Higher concentrations of free testosterone before the infection are associated with more dramatic conditions [7]. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2021; 18 (1): 38–9.**

Therefore, it seems conceivable that androgens may have a negative impact on the course of SARS-CoV 19 infections.

**Key words:** Sars-CoV-19, androgen, transmembraneous proteinserase 2 (TMPRSS2)

SARS-CoV-2 bereitet aufgrund seiner pandemischen Ausbreitung große Probleme in der medizinischen Versorgung. Es gibt keine zuverlässigen Parameter, die den individuellen Verlauf einer Erkrankung voraussehen lassen könnten. Ein Risikodifferenzierungsfaktor ist jedoch das Geschlecht. Männer sind häufiger von schweren Verläufen betroffen. Bei den Verstorbenen überwiegen Männer: 59 % in Korea, 70 % in Italien und 73 % in China [1]. Daher stellt sich die Frage, ob Männer ein inhärentes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf tragen.

## ■ Transmembranöse Serinprotease 2 (TMPRSS2)

Neben den in der Laienpresse diskutierten Life-Style-Faktoren – wie z. B. häufigeres Rauchen bei Männern – gibt es auch humorale Erklärungsansätze. So

ist es wissenschaftlich akzeptiert, dass SARS-CoV-2 den Angiotensin-Converting-2-Rezeptor (ACE-2) als Andockprotein für die Spike-Proteine benutzt. Bei diesem Weg in die Gastzelle ist die Präsenz der transmembranösen Serinprotease 2 (TMPRSS2) erforderlich. Wird diese Serinprotease inhibiert – z. B. durch Camostatmesylat – so wird die Virusaufnahme in Gastzellen unterdrückt [5].

TMPRSS2 wird in Prostatakarzinomen exprimiert und zwar in quantitativer Abhängigkeit zu Testosteron [3]. Zusätzlich wird TMPRSS2 in vielen anderen Epitheltypen exprimiert, z. B. in Lungenepithelien [4], und es stellt sich die Frage, ob auch die Expression in der Lunge androgenabhängig erfolgt. Tatsächlich konnten Mikkonen et al. zeigen, dass die Expression von TMPRSS2 in einer pulmonalen Adenokarzinom-Zell-Linie

u. a. androgenabhängig erfolgt [5]. Andere Untersuchungen zeigen, dass eine Androgenrezeptor-Blockade die Expression von ACE2-Rezeptoren reduziert [6].

## ■ Serumtestosteronkonzentration

In einer Kohortenanalyse der UK-Biobank konnten Ghazizadeh et al. nachweisen, dass die Schwere des COVID-19-Verlaufs mit der Konzentration des freien Testosterons zunahm [7]. Das Gesamttestosteron scheint sich nicht zur Risikobeurteilung zu bewähren [8].

## ■ Testosteron-ablative Therapien

Ein weiterer Hinweis ergibt sich aus einer italienischen Studie, die den Krankheitsverlauf bei Männern mit einer Androgen-ablativen Therapie bei Prostatakarzinom

Eingegangen und angenommen am 18. November 2020 (verantwortlicher Rubrik-Herausgeber: C. Thaler, München).

Aus: <sup>1</sup>Basel, Schweiz; <sup>2</sup>Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; <sup>3</sup>Em. Ordinarius für Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie, Universität Zürich, Schweiz; <sup>4</sup>Department of Gynecological Endocrinology and Fertility Disorders, University Women's Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; <sup>5</sup>Frankfurter Hormon- und Osteoporosezentrum und Medizinische Fakultät der Philipps-Universität-Marburg, Deutschland; <sup>6</sup>Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Deutschland und Capital Medical University, Beijing OB/GYN Hospital, China; <sup>7</sup>Med. Fakultät der RWTH Aachen, Deutschland; <sup>8</sup>LMU Klinikum, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Hormon- & Kinderwunschzentrum der LMU Campus Großhadern, München, Deutschland; <sup>9</sup>Kinderwunsch & Hormonzentrum Frankfurt, Deutschland; <sup>10</sup>Em. Direktor der Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Joseph-Leonhard Neulen, Universitäts-Frauenklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, RWTH Aachen, D-52074 Aachen, Pauwelsstraße 30; E-Mail: jkneulen@ukaachen.de

mit dem Verlauf bei an Prostatakarzinom erkrankten Männern ohne eine solche Therapie verglich [9]. Als Androgen-ablative Therapie kamen sowohl Androgenrezeptorblocker wie auch Androgenproduktionshemmer (GnRH-Analoga) und 5-alpha-Reduktase-Hemmer zum Einsatz. In dieser Kohortenstudie war das Risiko für schwere Verläufe von COVID-19 bei Männern mit einer Androgen-ablative Therapie ca. 5-fach geringer. In absoluten Zahlen bedeutete dies, dass von 5273 Patienten mit einer Androgen-ablative Therapie 4 positiv für eine COVID-19-Infektion getestet wurden. Ein Patient hatte einen schweren Verlauf. Kein Patient verstarb. Von 37.161 Prostatakarzinom-Patienten ohne Androgen-ablative Therapie wurden 114 positiv auf eine COVID-19-Infektion getestet, 31 hatten einen schweren Verlauf und 18 Patienten verstarben. Diese Daten weisen darauf hin, dass geringe Testosteronkonzentrationen einen protektiven Effekt vor schweren COVID-19-Verläufen haben können.

## ■ Testosteronkonzentration bei schwer erkrankten Männern

Während eines schweren Krankheitsverlaufes bei Männern finden sich dagegen niedrige Testosteronkonzentrationen [10]. Dies wird darauf zurückgeführt, dass bei bereits schwer erkrankten Männern ein hypogonadaler Zustand auftritt – wie dies auch bei anderen konsumierenden Erkrankungen der Fall ist [11].

## ■ Estrogene und COVID 19

Demgegenüber besitzen Estrogene eine immunstimulierende Wirkung, nicht zuletzt im Bereich der Mucosa im Respirationstrakt. Andererseits gibt es Hinweise, dass bei Frauen mit PCO-S-Infektionsverläufe klinisch schwerer verlaufen. Ob dies durch die metabolische Situation oder durch die erhöhten Testosteronkonzentrationen verursacht wird, ist allerdings nicht

geklärt [12]. Darüber hinaus fällt auf, dass die günstigeren COVID-19-Verlaufsformen der Frauen auch nach der Menopause erhalten bleiben [13]. Insbesondere wird zunehmend deutlich, dass bei Frauen nichts gegen eine hormonelle Kontrazeption oder eine menopausale Hormontherapie spricht. Bei schweren Verläufen ist hier allerdings besonders auf eine suffiziente Antikoagulation zu achten [14].

## ■ Fazit

Zusammenfassend scheint es gut vorstellbar, dass die deutlich werdenden Geschlechtsunterschiede bei COVID-19-Verläufen durchaus auf unterschiedliche Androgen- und Estrogen-Effekte zurückzuführen sind.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur:

- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323: 1775–6.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–80.
- Knuutila M, Mehmood A, Mäki-Jouppila J, et al. Intratumoral androgen levels are linked to TMPRSS2-ERG fusion in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25: 807–19.
- Sharif-Askari NS, Sharif-Askari FS, Alabed M, et al. Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, ACE2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 18: 1–6.
- Mikkonen L, Pihlajamaa P, Sahu B, et al. Androgen receptor and androgen-dependent gene expression in lung. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 317: 14–24.
- Baratchian M, McManus JM, Berk M, et al. Sex, androgens and regulation of pulmonary AR, TMPRSS2 and ACE2. *bioRxiv* 2020; DOI: 10.1101/2020.04.21.051201.
- Ghazizadeh Z, Majd H, Richter M, et al. Androgen regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. *bioRxiv* 2020; DOI: 10.1101/2020.05.12.091082.
- Bhowmick NA, Oft J, Dorff T, et al. COVID-19 and androgen-targeted therapy for prostate cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2020; 27: R281–R292.
- Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol* 2020; 31: 1040–5.
- Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, et al. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.12836>.
- Salciccia S, Del Giudice F, Gentile V, et al. Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission. *Endocrine* 2020; 70: 206–10.
- Kyrou I, Karteris E, Robbins T, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med* 2020; 18: 220.
- Di Stadio A, Della Volpe A, Ralli M, Ricci G. Gender differences in COVID-19 infection. The estrogen effect on upper and lower airways. Can it help to figure out a treatment? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 5195–6.
- 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* 2020; 25: 233–4.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)