

Informează-te doar din surse verificate și sigure!

C**VID-19**

DIFERENȚELE DE SEX ÎN CADRUL TESTELOR CLINICE COVID-19

Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

Diferențele de sex în cadrul testelor clinice COVID-19

Veronique M.M.M. Schiffer, Emma B.N.J. Janssen, Bas C.T. van Bussel, Laura L.M. Jorissen, Jeanette Tas, Jan-Willem E.M. Sels et al. au publicat în revista THE LANCET studiul intitulat *The “sex gap” in COVID-19 trials: a scoping review*¹, care a încercat să investigheze dacă studiile farmacologie întreprinse până în prezent pentru boala COVID-19 au fost concepute a priori pentru a lua în considerare diferențele specifice sexelor sau dacă acestea au inclus analize specifice sexelor post-hoc.

De la începutul pandemiei au fost întreprinse nenumărate studii pentru a înțelege în esență efectele pe care le are boala COVID-19 asupra corpului uman precum și asupra altor animale. Aceste studii sunt necesare pentru a determina modul în care virusul SARS-CoV-2 se răspândește și cum acesta afectează populația generală. De exemplu, rata de fatalitate substanțial mai ridicată în rândul pacienților bolnavi de COVID-19 de sex masculin ar putea fi cauzată de disparitățile genetice între sexe, de răspunsurile imune, precum și de unele mecanisme hormonale. Pentru a determina în mod mai precis cauza acestor diferențe sunt necesare teste farmacologice complexe care să includă mai multe variabile. Pentru a optimiza îngrijirea medicală acordată pacienților suferinzi de boala COVID-19, studiile terapeutice și profilactice trebuie să includă factori de analiză care conțin modele și cercetări specifice sexelor.

Rezultate

Patru constatări de esență au rezultat în urma studiului prezentat. În primul rând, din cele 30 de studii clinice farmacologice pentru tratamentul bolii COVID-19 nici unul nu a inclus în modelizarea inițială o randomizare stratificată în funcție de sex. În al doilea rând, doar un singur studiu a întreprins o analiză *post hoc* a rezultatelor în baza unei stratificări pe sexe. În al treilea rând, nici un studiu nu a evaluat valoarea sexului ca un potențial modificador al efectelor biologice. Și în al patrulea rând, circa o pătrime din studii a inclus o populație de 2 ori mai mare de bărbați decât de femei.

Rezultatele studiului trebuie interpretate în contextul observațiilor și datelor care indică tot mai clar existența unei diferențe în rata de supraviețuire după infectarea cu boala COVID-19 în dependență de sex. Boala COVID-19 afectează bărbații într-un mod mult mai sever în comparație cu femeile.² Parțial diferența constatată s-ar putea datora proporției mai mari de populație masculină analizată de aceste studii. Este inacceptabil ca în studiile ce evaluează tratamentul pentru o boală nouă ce prezintă riscuri variate la nivel global să se analizeze de 2 ori mai mulți bărbați decât femei.³ De exemplu, în rândul populației de sex feminin din Marea Britanie femeile de origine africană au fost afectate într-un mod mai sever, ceea ce indică necesitatea de a modeliza studiile, astfel încât acestea să includă factori mult mai specifici.⁴ Alți factori care sunt asociați cu forme mai severe de boală COVID-19 sunt comorbiditățile, precum afecțiunile pulmonare cronice, hipertensiunea și maladiile cardiovasculare.⁵ La nivel global, aceste comorbidități sunt

¹ [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30396-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30396-5/fulltext)

² Gebhard C. Regitz-Zagrosek V. Neuhauser H.K. Morgan R. Klein S.L Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020; 11: 29

³ Gebhard C. Regitz-Zagrosek V. Neuhauser H.K. Morgan R. Klein S.L Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020; 11: 29

⁴ Knight M. Bunch K. Vousden N. Morris E. Simpson N. Gale C. et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m2107

⁵ Gebhard C. Regitz-Zagrosek V. Neuhauser H.K. Morgan R. Klein S.L Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020; 11: 29

mai prevalente în rândul bărbaților, cu excepția grupurilor de vârstnici, unde se observă o prevalență inversată a maladiilor asociate.⁶ Deși comorbiditățile ar putea fi definitorii pentru diferența de fatalitate între sexe, contribuția biologică posibilă a diferențelor de sex în cazul bolii COVID-19 rămâne încă necunoscută.

Pentru a contamina organismul, virusul SARS-CoV-2 se atașează de receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE) și aderă la serin proteaza celulară TMPRSS2 pentru a pătrunde în celule.⁷ Hormonii sexuali afectează nu doar receptorul ACE2, dar și componentele sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), care modulează receptorul ACE2.^{8 9 10 11 12} În plus la cele relatate, TMPRSS2 este de aproximativ 7 ori mai frecvent exprimată pe epiteliul prostatei decât în orice alt tip de țesut uman, iar transcripția acesteia este reglată de liganzi androgeni, precum și de un element androgen de legare a receptorului în promotor.¹³ Dar pentru că funcția serin proteazei celulare TMPRSS2 nu este încă descifrată, rămâne loc pentru speculații și ipoteze vizavi de rolul specific de sex al TMPRSS2 în prognosticul mai rău observat la bărbați în comparație cu femeile.¹⁴ În plus și mecanismele de penetrare celulară, răspunsurile imune la virusuri pot de asemenea varia în funcție de concentrațiile hormonale ce se diferă în relație de sex. Aceste fluctuații ale concentrațiilor de hormoni sexuali sunt naturale în timpul ciclului menstrual sau ca urmare a consumului de contraceptive, în menopauză, după sarcină și după terapia de substituție hormonală (HRT).¹⁵

Hormonii sexuali, în particular testosteronul (T), estradiolul (E2) și progesteronul (P4), influențează funcția celulelor imunitare prin alterarea căilor de semnalizare celulară, fapt care determină diferențe în producția de citokine și de chemokine.^{16,17} Din aceste motive abordarea "universală" în imunoterapii va fi mai curând inefficientă, iar diferențele sexuale ar putea contribui la succesul sau ineficiența tratamentelor de ordin clinic. Pe lângă potențialele mecanisme biologice specifice sexelor care determină eterogenitatea răspunsului femeilor cu boala COVID-19 la tratamente potențiale, se invocă și alte cauze precum diferențele de absorbție între sexe, distribuția, metabolizarea și excreția medicamentelor, care se pot explica prin diferența de greutate, suprafață

⁶ Disease G.B.D. Injury I. Prevalence C Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1789-1858

⁷ Hoffmann M. Kleine-Weber H. Schroeder S. Kruger 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; 181 (271-80 e8)

⁸ Fischer M. Baessler A. Schunkert H Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002; 53: 672-677

⁹ Chappell M.C. Marshall A.C. Alzayadneh E.M. Shaltout H.A. Diz D.I Update on the Angiotensin converting enzyme 2-Angiotensin (1-7)-MAS receptor axis: fetal programing, sex differences, and intracellular pathways.

Front Endocrinol (Lausanne). 2014; 4: 201

¹⁰ Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease.

Nat Rev Drug Discov. 2006; 5: 425-438

¹¹ Gupta M. Thatcher S.E. Boustany-Kari C.M. Shoemaker R. Yiannikouris F. Zhang X. et al. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32: 1392-1399

¹² Liu J. Ji H. Zheng W. Wu X. Zhu J.J. Arnold A.P. et al. Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17beta-oestradiol-dependent and sex chromosome-independent.

Biol Sex Differ. 2010; 1: 6

¹³ Lucas J.M. Heinlein C. Kim T. Hernandez S.A. Malik M.S. True L.D. et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis.

Cancer Discov. 2014; 4: 1310-1325

¹⁴ Donaldson S.H. Hirsh A. Li D.C. Holloway G. Chao J. Boucher R.C. et al. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways.

J Biol Chem. 2002; 277: 8338-8345

¹⁵ Klein S.L. Sex differences in prophylaxis and therapeutic treatments for viral diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; 214: 499-522

¹⁶ Gebhard C. Regitz-Zagrosek V. Neuhauser H.K. Morgan R. Klein S.L Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020; 11: 29

¹⁷ Arnold A.P. Chen X. What does the "four core genotypes" mouse model tell us about sex differences in the brain and other tissues?. *Front Neuroendocrinol*. 2009; 30: 1-9

corporală și distribuția de apă și grăsimi. Devine astfel posibilă expunerea la doze mai mari de medicamente, dacă acestea sunt prescrise fără a lua în calcul greutatea sau componența corporală, ceea ce ar putea constitui un mecanism adițional de efecte secundare în număr mai ridicat de la femei.

Un mare număr de dovezi arată că răspunsul farmacocinetic al medicamentelor antivirale se diferă între femei și bărbați, în cazul femeilor observându-se efecte adverse mai frecvente de la medicația cu antivirale, inclusiv pentru lopinavir/ritonavir.¹⁸ Pentru aceleași doze administrate, la femei au fost raportate concentrații mai ridicate de ritonavir în plasmă. Tratamentul prin atazanavir combinat cu ritonavir a fost asociat cu un risc mai ridicat de eșec virologic la femei în comparație cu bărbații.¹⁹ Din păcate, doar 1 din 9 studii asupra remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir sau umifenovir au efectuat și o analiză *post-hoc* specifică sexelor. Niciun studiu nu a investigat diferențele de gender pe punctul de potențial factor de modificare a efectelor și niciun studiu clinic de control nu a stratificat analizele pentru o randomizare în funcție de apartenența de sex. Studiile asupra acestor medicamente antivirale de asemenea au încadrat o mai mare populație de pacienți de sex masculin decât de sex feminin.

Clorochina și hidroxiclorochina sunt cunoscute deja ca medicamente care pot cauza tahicardii ventriculare polimorfe (torsade de pointes) prin prelungirea intervalului QT corectat (Qtc).^{20 21} Rapoartele anterioare au relevat că, în comparație cu bărbații, femeile sunt mai predispuse la torsade induse medicamentos, aproximativ 65-75% din toate cazurile de torsadă a vârfurilor induse medicamentos fiind observate la femei.²² Diferențe substanțiale între sexe sunt observate și pe modelele electrocardiografice de repolarizare ventriculară, cu intervale Qtc prelungite mai frecvente la femei.^{23 24} Efectele protectoare ale testosteronului au fost sugerate ca fiind cauza intervalelor Qtc mai scurte și ar explica incidența redusă de torsade induse medicamentos observate la bărbați. Însă mecanismele de origine ale acestor procese rămân necunoscute.

Pe lângă medicamentele antivirale și antimalarice, au fost evaluate și terapiile imunomodulatoare cu inhibitori de IL-6 și IL-1, cu plasmă de convalescent și corticosteroizi. Inhibitorii IL-6 și IL-1 sunt anticorpi monoclonali împotriva IL-6 și IL-1, acestea din urmă fiind citokine care au un rol esențial în reacția inflamatorie și în prezentarea răspunsului imun. Trei studii au investigat inhibitorii IL-6, niciunul dintre acestea, însă, nu a făcut și o analiză specifică de sex. Și în aceste cercetări au fost incluși aproximativ de 3 ori mai mulți pacienți de sex masculin.

¹⁸ Shiau S. Kuhn L. Strehlau R. Martens L. McIlleron H. Meredith S. et al. Sex differences in responses to antiretroviral treatment in South African HIV-infected children on ritonavir-boosted lopinavir- and nevirapine-based treatment. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 39

¹⁹ Smith K.Y. Tierney C. Mollan K. Venuto C.S. Budhathoki C. Ma Q. et al. Outcomes by sex following treatment initiation with atazanavir plus ritonavir or efavirenz with abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 555-563

²⁰ Chen C.Y. Wang F.L. Lin C.C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila).* 2006; 44: 173-175

²¹ Giudicessi J.R. Noseworthy P.A. Friedman P.A. Ackerman M.J. Urgent guidance for navigating and circumventing the qtc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;

²² Abi-Gerges N. Philp K. Pollard C. Wakefield I. Hammond T.G. Valentin J.P. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsades de Pointes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004; 18: 139-151

²³ Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5: 425-438

²⁴ Group E.U.C.C.S. Regitz-Zagrosek V. Oertelt-Prigione S. Prescott E. Franconi F. Gerds E. et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016; 37: 24-34

Plasma convalescentă prelevată de la donatorii care au supraviețuit bolii COVID-19 este perfuzată pentru a trata pacienții cu forme severe de boală COVID-19.²⁵ Majoritatea studiilor asupra plasmei convalescente au fost realizate pe serii de cazuri, sexul tuturor donatorilor fiind raportat. Un alt studiu observațional asupra plasmei convalescente nu a realizat și o analiză specifică de sex, încadrând de 5 ori mai mulți pacienți de sex masculin în grupul de pacienți tratați și de 3 ori mai mulți pacienți de sex masculin în grupul de control.

În concluzie, studiile științifice ce urmează vor trebui să analizeze mai subtil diferențele specifice sexelor pentru a estima mai plenar reacția organismului la contractarea bolii COVID-19 la bărbați și la femei, precum și pentru a examina diferențele în calitatea răspunsului acestora la diverse metode de tratament. Pentru a fi concepute metode eficiente și specifice de tratament al acestor pacienți este necesară încorporarea în protocolul studiilor clinice a unei stratificări pe sexe care să se axeze pe testările terapeutice și profilactice aplicate pentru boala COVID-19. Ar fi indicat ca inclusiv studiile ce și-au raportat public rezultatele să recurgă la o analiză *post-hoc* asupra diferențelor specifice de sex. În completarea acestor remanieri se impune generarea unei baze de date cu acces deschis care să includă toate datele din studiile clinice COVID-19 deja finalizate pentru a consolida capacitatea studiilor curente sau viitoare de a detecta diferențe specifice sexelor în evoluția și finalitatea acestei grave infecții.

²⁵ Shen C. Wang Z. Zhao F. Yang Y. Li J. Yuan J. et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;

