

A Covid-19 mint immunthromboticus betegség és az új ösztrogénmentes drospirenontartalmú fogamzásgátló előnyei

Regidor PA and Colli E. SARS Covid-19 as an Immunothrombotic Disease and the Potential Benefits of a New Estrogen-Free Contraceptive Containing Drospirenone. *Thromb Haemost Res* 2021;5(1):1052.

Szemlélzte: dr. Jakab Attila

A Covid-19-infekciók klinikumának megismerése és a patofiziológiai folyamatok tanulmányozása számos olyan klinikai összefüggésre hívta fel a figyelmet, amelyet valószínűleg a pandémia csendesedésével sem hagyhatunk figyelmen kívül. Az egyik ilyen terület a nők széles körét érintő ösztrogénterápia, amely magában foglalja a fogamzásgátlást és a menopauzális hormonpótlást is. *Regidor* és *Colli* áttekintő közleménye a Covid-19-infekció patofiziológiai történéseinek tükrében foglalkozik a kombinált hormonális fogamzásgátlás kockázataival, valamint a csak drospirenon- (DRSP-) tartalmú orális progesztogénkészítmény potenciális előnyeivel.

A SARS-Cov-2 által kiváltott infekció szisztémás gyulladásos válaszhoz vezethet, amely számos koagulációs folyamatot aktiválhat. A szokásos immunválasz részeként előállított proinflammatorikus citokinek számos hatása között a koagulációs folyamatok elindítása is szerepel, ami megfelelő kontroll nélkül masszív coagulopathiához, végső soron többszervi károsodást okozó disszeminált intravasculáris coagulopathiához (DIC) vezethet. Az immunthrombosis kifejezés a vírusok, baktériumok vagy gombák által okozott koagulációs aktivitást és thrombosis kialakulását jelenti, ami a gyulladásos és koagulációs rendszerek molekuláris szignáljainak bonyolult rendszerén keresztül jön létre. A gyulladás során számos prokoagulációs útvonal aktiválódik, amelyekben a koagulációs válasz alapvető elemei a vérlemezkék, a hízósejtek, és az FXII. Mindezen túl, a koagulációs aktivitás serkentésében a komplementrendszer és a mikrobák által aktivált neutrophilek is részt vesznek, amelyek alapvetően az antimikrobiális védekezésre hivatottak. Így a patogének által kiváltott molekuláris mechaniz-

musok felelősek az immunválasz és a thromboticus folyamatok komplex interakcióiért.

A SARS-CoV-2-infekcióra jellemző gyulladásos markerek közül kórosan megváltoznak az IL-6, a C-reaktív fehérje- (CRP-), a fibrinogén- és a vörsejtsüllyedés-értékek. A következményes koagulációs aktivitás a D-dimer-szint emelkedésében nyilvánul meg, amely a septicus vagy DIC állapotú Covid-19 betegek mortalitásával is összefüggést mutat. Az RNS-szalú vírusinfekciót követő koagulációs diszfunkcióhoz vezető specifikus faktorok szerepe teljesen még nem tisztázott. Mindez a fertőzött szervezetnek az adott vírus által kiváltott eltérő válaszreakciójától függ, hiszen például az Ebola által kiváltott infekció masszív vérzéssel jár, ellentétben a SARS-CoV-2-infekcióval.

Újabb megfigyelés a Covid-19-cel kapcsolatban, hogy emelkedik a vasat szállító és elosztó transzferrinszint, amely mint antitrombin-inhibitor a vasfüggetlen koagulációs mechanizmusokat is stimulálja. Másfelől, a vashiány és az ösztrogénbevitel is már korábban azonosított faktorai a hiperkoagulabilitásnak.

A széles körben használt kombinált hormonális fogamzásgátlók, alapvető hatásukon túl a vénás thrombosis és embolisatio (VTE) fokozott kockázatával járnak, különösen a leggyakrabban szedett etinil-ösztradiolt (EE) tartalmazó tabletták esetében. A VTE előfordulása kombinált orális hormonális fogamzásgátlás mellett egészséges nőknél 6–12 eset/10 000 nő/év, ellentétben a nem használókra jellemző 2 eset/10 000 nő/évvel. A kockázatot kismértékben módosítja a szintetikus progesztogén formája, emelkedő sorrendben az EE + levonorgestel vagy noretisteron (5–7 eset/10 000 nő/év), az EE + dienogest (8–11 eset/

10 000 nő/év), EE + desogestrel, gestoden vagy drospirenon (9–12 eset/10 000 nő/év). Az EE prokoagulátor májmetabolizmusra kifejtett hatása enzimidukciós folyamat következménye, amely során fokozódik az alvadási faktorok termelése (FVII), a fibrinolyticus faktoroké (PAI-I) pedig csökken. A vérben keringő fibrin-többszörlet a D-dimerek progresszív emelkedését okozza, az egyensúlyi állapot a prokoagulációs EE koncentrációjától és az antifibrinolyticus hatású progesztogén fajtájától és koncentrációjától függ. Rövidebb felezési idejük és gyorsabb metabolizmusuk hatására az ösztradiol (E2) és az ösztradiol-valerát (E2V) tartalmú készítményeknek jóval mérsékeltbb prokoagulációs hatást gyakorolnak (egyes fogamzásgátlók és menopauzális hormonpótló készítmények). A progesztogének önmagukban nem fokozzák a thromboticus események előfordulását.

Az újonnan kifejlesztett, 4 mg DRSP-tartalmú fogamzásgátló tabletták (DRSP progestin only pill, DRSP-POP) klinikai vizsgálatai során sem VTE, sem egyéb cardiovascularis események (artériás thromboembolisatio, myocardialis infarktus, stroke) nem fordultak elő (> 20 000 ciklus). Mindez annak ellenére történt, hogy a fázis III. vizsgálati csoportok jelentős részében volt (USA 36,5%, EU 16,2%) VTE kockázati faktor (BMI >30, életkor >40 év, dohányzás + életkor > 35 év). Egy nyílt összehasonlító klinikai tanulmányban, a 4 mg DRSP-POP és a 75 µg DSG-POP (desogestrel) 9 ciklus után való összehasonlítása során a hemosztatikus paraméterek alakulását vizsgálták. A FVII és a protein C-aktivitás kismértékű változásai közötti különbség az egyes csoportokban mért különböző kiindulási értékekkel hozható összefüggésbe, azonban a DRSP-csoportban a D-dimer-szint redukcióját tapasztalták, ellentétben a DSG-csoporttal, ahol az D-dimer-szint emelkedett. Egyéb faktorokban (APC-rezisztencia, ATIII-aktivitás, FVIII) változás nem történt.

Mivel a klinikai vizsgálatokban az ösztrogénmentes DRSP-POP (24 + 4 napos ciklusok) nem mutatott kedvezőtlen hatást a hepaticus alvadási faktorokra, az új formula biztonságos koagulációs kockázat szempontjából. A Covid-19 fontos markerei, a transferrin és a D-dimer, szintén nem mutattak változást DRSP-POP használata során. Napjainkban kiemelten jelentőssé váltak azok a fogamzásgátlási módszerek, amelyek nem fokozzák a Covid-19 súlyos lefolyásának kockázatát. A hormonális fogamzásgátlás új megközelítése, a DRSP-POP révén biztonságos megoldásnak ígérkezik nemcsak a VTE kockázati faktorú nőknél, hanem egy esetlegesen bekövetkező SARS-CoV-2-infekció esetén is.

A szemlélő kommentárja

Az ösztrogének és az ösztrogénkezelések Covid-19 lefolyására gyakorolt hatásaival egyre több kutatócsoport foglalkozik, hiszen ismeretes a nemek közötti és a különböző életkorú nők közötti különbség a súlyos lefolyású betegség előfordulásában.

A berlini Charité és a római Sapienza egyetemek kutatóinak tollából a közelmúltban jelent meg az első közlemény, amely az ösztrogénkezelés hatásaival foglalkozik Covid-19-betegek körében [Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, Heiland M, Preissner R, Preissner S. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med* 2020 Nov 25;18(1):369.] A kohorsz tanulmány csaknem 70 000 súlyos Covid-19-beteg adatait tartalmazó nemzetközi adatbázis feldolgozásán alapul. Az életkorra rétegzett nembeli különbségeken túl a szisztémás hormonkezelés [50 éves kor alatt a fogamzásgátló tabletták, 50 éves kor felett a menopauzális hormonterápia (MHT)] hatását vizsgálták. Az elsődleges kimenetel a halálozás volt.

A súlyos akut respirációs szindrómát okozó koronavírus (SARS-CoV-2) előfordulása gyakoribb a nőknél (+15%), de fatális kimenetel többször fordul elő a férfiaknál (+50%). Mindez azonban életkorfüggő: míg nőknél a premenopauzában nagyobb az infekció előfordulási gyakorisága, perimenopauzában a trend kiegyenlítődik, majd posztmenopauzában megfordul a férfiak hátrányára. Míg a halálozás az életkorral mindkét nemből egyaránt fokozódik, 50 év felett ez meredekebb a férfiak esetében. Az 50 év feletti nők halálozása szisztémás ösztradiol (E2) MHT esetén több mint 50%-kal volt kevesebb, mint az MHT-t nem használók csoportjában (OR 0,33, CI 0,18–0,62, HR 0,29, 0,11–0,76). Az 50 éves kor alatti nők (15–49 év) esetén a fogamzásgátló tabletták (többnyire etinil-ösztradiol, EE) használata kapcsán nem volt értékelhető különbség. Magyarozatként szolgál az ösztradiolnak a humán angiotenzinkonvertáló-enzim (ACE-2) expressziójára kifejtett gátló hatása, ami a SARS-CoV-2 sejtbe való behatolásában játszik szerepet. EE-tartalmú fogamzásgátló mellett az ösztradiolszintekben mérhető különbség nem olyan jelentős, mint menopauzában MHT-val vagy nélküle, ez magyarázza a két csoport között a hatás eltérését.

Osszességében megállapították, hogy bár a súlyos SARS-CoV-2-infekció a nőket premenopauzában gyakrabban érinti, a fatális kimenetel ritkább, mint férfiaknál. Ugyanakkor a posztmenopauzában alkalmazott E2-kezelésnek szintén védőhatása van a SARS-CoV-2 által okozott súlyos fertőzés halálos kimenetelével szemben.