



Kön och risk för allvarlig sjukdom och död i covid-19

Stockholms län

Citera gärna Centrum för epidemiologi och samhällsmedicins rapporter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Referera till rapporten enligt: Sieurin J, Brandén G, Kosidou K. Kön och risk för allvarlig sjukdom och död i covid-19, Stockholms län. Stockholm: Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Region Stockholm; 2021. Rapport 2021:5.



Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin

Box 45436, 104 31 Stockholm

ces.siso@sll.se



Rapport 2021:5



ISBN 978-91-87691-75-1



Författare: Johanna Sieurin, Gunnar Brandén, Kyriaki Kosidou

Stockholm april 2021

Rapporten kan laddas ner från Folkhälsoguiden,
www.folkhalsoguiden.se

Förord

Spridningen av covid-19 fortsätter att orsaka många fall av allvarlig sjukdom bland Stockholms läns befolkning. Smittskyddsarbetet behöver därför fortsätta med full kraft, och särskilt beakta utsatta grupper.

I den här rapporten presenterar Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin (CES) nya rön kring sambandet mellan kön och risk för allvarliga utfall i covid-19. Rapporten visar att män drabbas i betydligt högre utsträckning än kvinnor, i synnerhet män i medelåldern och yngre pensionsåldern.

Samtidigt finns belegg för att män generellt har en lägre följsamhet till råd och restriktioner vars syfte är att minska spridningen av smitta i samhället. Män söker också vård i mindre utsträckning än kvinnor. Vi hoppas därför att vår rapport kan stimulera utveckling av intensifierade smittskyddsinsatser riktade till män.

Rapporten ingår i en serie rapporter där CES kartlägger utvecklingen av coronapandemin, analyserar riskfaktorer som bidrar till allvarligt sjukdomsförlopp samt identifierar särskilt drabbade eller riskutsatta grupper inom befolkningen. Analysarbetet görs i samarbete med Smittskydd Stockholm och Centrum för miljö- och arbetsmedicin (CAMM) och leds av avdelningen för kunskapsutveckling vid Hälso- och sjukvårdsförvaltningen i Region Stockholm.

Cecilia Magnusson

Verksamhetschef

Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Region Stockholm

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning.....	5
Ökad risk för allvarlig covid-19 bland män	5
Tydligt samband mellan kön och ålder.....	5
Bakomliggande sjuklighet tycks inte förklara könsskillnaderna.....	5
Inledning.....	6
Syfte.....	7
Metod	8
Studiepopulation och utfallsmått för covid-19	8
Jämförelsepopulation – alla nedre luftvägsinfektioner år 2019	8
Statistisk analys och tolkning av resultat.....	8
Kontrollvariabler.....	9
Allvarliga komplikationer i samband med covid-19	10
Resultat	12
Kön och ålder	12
Slutenvård	12
Intensivvård	14
Avlidna.....	15
Förklaras könsskillnaderna av tidigare sjuklighet?	16
Slutenvårdade	16
Intensivvård	18
Avlidna.....	20
Sensitivitetsanalyser	21
Allvarliga komplikationer i samband med covid-19	22
Diskussion	24
Påtaglig överrisk för allvarlig covid-19 bland män.....	24
Bakomliggande sjuklighet är inte avgörande för mäns överrisk i covid-19..	24
Socioekonomiska faktorer avgör inte mäns överrisk i covid-19.....	24
Skillnader i biologiska reaktionsvägar – en möjlig förklaring	25
Resultatens innebörd	26
Referenser	28
Bilagor	30

Sammanfattning

Syftet med denna rapport är att undersöka könsskillnader i covid-19-utfall och jämföra dessa med könsskillnader i motsvarande utfall till följd av andra infektioner i de nedre luftvägarna. Rapporten ges ut av Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin (CES) vid Region Stockholm.

Ökad risk för allvarlig covid-19 bland män

Vi finner att män har en ökad risk att slutenvårdas, intensivvårdas och dö i covid-19 jämfört med kvinnor. Vi finner också att män har en ökad risk för allvarliga utfall i samband med infektionssjukdomar i de nedre luftvägarna generellt, men att könsskillnaden överlag är mer uttalad för covid-19.

Tydligt samband mellan kön och ålder

Det finns ett tydligt samband mellan kön och ålder för samtliga utfall i covid-19. Könsskillnaden i allvarliga covid-19-utfall är störst bland personer i övre medelålder och yngre pensionärer, och mindre uttalad bland yngre vuxna och äldre. Sambandet är särskilt påtagligt för risken att avlida. För män i åldersgruppen 50–64 år är risken mer än fyra gånger så hög och för män över 75 år är risken runt 1,5 gånger så hög, jämfört med kvinnor i samma åldrar. Könsskillnaden i risk att avlida till följd av nedre luftvägsinfektioner är däremot relativt lika i alla åldrar över 50, och var drygt dubbelt så hög för män jämfört med kvinnor.

Bakomliggande sjuklighet tycks inte förklara könsskillnaderna

Bakomliggande sjuklighet har framförts som en tänkbar förklaring till könsskillnaden i covid-19. Resultaten i denna rapport finner dock inga stöd för det, utan visar tvärtom på att tidigare sjukdomshistoria inte tycks ha en avgörande betydelse för sambandet mellan kön och covid-19-utfall. Vi finner inte heller att mäns förhöjda risk kan förklaras av socioekonomiska faktorer som inkomst och utbildning. Således ger resultaten i denna rapport stöd för hypotesen att biologiska skillnader mellan könen har en viktig betydelse för risken att utveckla allvarlig sjukdom och död till följd av covid-19, även om andra förklaringar inte helt kan uteslutas.

Inledning

Redan tidigt i pandemins utveckling identifierades manligt kön som en viktig riskfaktor för utveckling av allvarlig sjukdom och död i covid-19. Resultat från observationsstudier har konsekvent visat på att män är överrepresenterade bland patienter som är allvarligt sjuka, i behov av intensivvård och avlider till följd av covid-19 (1). Ett liknande könsmönster har setts i nästan samtliga länder som har rapporterat data uppdelat på kön. Resultat från analyser baserat på data från 38 olika länder har visat att den genomsnittliga dödligheten hos män är 1,7 gånger högre än hos kvinnor (2). Detta könsmönster är dock inte unikt för covid-19. Studier från tidigare coronavirusutbrott, som gav upphov till de allvarliga sjukdomarna SARS (3) och MERS (4), drabbade också män hårdare. Män har även en högre risk att drabbas av komplikationer och avlida till följd av nedre luftvägsinfektioner generellt (5). Det är dock inte klarlagt om mäns förhöjda risk för allvarliga utfall i samband med covid-19 skiljer sig från vad som brukar ses generellt vid andra typer av luftvägsinfektioner, och i så fall på vilket sätt.

Vidare är det fortfarande oklart varför män drabbas hårdare än kvinnor av covid-19. Flera tänkbara teorier har presenterats som skulle kunna delas in i tre huvudsakliga hypoteser: En förklaring handlar om skillnader i livsstil mellan män och kvinnor och att män generellt har en högre förekomst av många vanliga sjukdomar som är associerade med ökad risk för allvarliga utfall i covid-19. En annan förklaring handlar om genusrelaterade skillnader i beteende och attityder, exempelvis i vilken utsträckning man följer råd kring social distansering och hygien (6). Slutligen kan mäns överrisk bero på genetiska, hormonella och biologiska skillnader i mäns och kvinnors immunsystem (7).

De allra svåraste fallen av covid-19 är ofta associerade med lymfopeni (minskat antal vita blodkroppar) och en överdriven aktivering av immunsystemet som innebär att det utsöndras höga nivåer av proinflammatoriska cytokiner, så kallade cytokinstormar. Tillståndet kan leda till lungskador, akut andningssvikt (ARDS), proppbildning, organsvikt och är starkt associerat med ökad dödlighet. Studier som har jämfört patienter med covid-19 har visat på skillnader mellan män och kvinnor i nivåer av inflammatoriska markörer (inflammatoriska cytokiner och proteiner), nivåer och sammansättning av olika sorters vita blodkroppar, symtom och prognos (8-10). Könsskillnader i hur immunsystemet reagerar vid en infektion skulle kunna leda till att män med covid-19 har högre risk att drabbas av specifika, allvarliga komplikationer av covid-19, vilket skulle kunna förklara ökat behov av intensivvård och högre dödlighet.

Syfte

Syftet med denna rapport är att beskriva könsskillnaden i covid-19-utfall i Stockholms län och att bidra till förståelsen av vilka faktorer som kan förklara varför män och kvinnor drabbas olika hårt av covid-19. Rapporten har tre mål:

1. Att beskriva sambandet mellan kön och risk att drabbas av allvarlig sjukdom och död till följd av covid-19 och ta reda på om könsskillnaden i covid-19-utfall skiljer sig från vad som ses vid andra nedre luftvägsinfektioner.
2. Att undersöka hur stor del av sambandet mellan kön och covid-19-utfall som kvarstår efter att vi kontrollerat för andra kända riskfaktorer kopplade till kön.
3. Att undersöka om symtombilden skiljer sig mellan män och kvinnor.

Metod

Studiepopulation och utfallsmått för covid-19

Vi undersökte anonymiserade registerdata för alla personer över 18 år som var folkbokförda i Stockholms län under år 2019 och fortsatt bosatta där fram till 1 mars 2020. Utfallen som analyserades var slutenvård på grund av covid-19, intensivvård med diagnostiserad covid-19 och död på grund av covid-19. Dessa definierades enligt följande:

- Slutenvård på grund av covid-19 definierades som en registrerad covid-19-diagnos (ICD-10-kod: U07.1-U07.2) i Region Stockholms VAL-databas för slutenvård. Vid varje vårdtillfälle registreras minst en huvuddiagnos och upp till nio bidragande diagnoser. Som en sensitivitet analys analyserades även slutenvård på grund av covid-19 definierat enbart utifrån huvuddiagnos.
- Intensivvård med diagnostiserad covid-19 (ICD-10-kod: U07.1-U07.2) enligt Svenska intensivvårdsregistret (SIR).
- Död på grund av covid-19 definierades som en registrerad covid-19-diagnos (ICD-10-kod: U07.1-U07.2) som underliggande eller bidragande dödsorsak enligt Socialstyrelsens dödsorsaksregister.

Jämförelsepopulation – alla nedre luftvägsinfektioner år 2019

För att undersöka om mönstret i könsskillnader i covid-19-utfall liknar det som ses generellt vid nedre luftvägsinfektioner konstruerades en motsvarande studiepopulation för alla personer som var över 18 år och folkbokförda i Stockholms län 1 mars 2019. Utfallen som analyserades var slutenvård på grund av nedre luftvägsinfektion, intensivvård med diagnostiserad nedre luftvägsinfektion och död på grund av nedre luftvägsinfektion. Dessa definierades enligt följande:

- Slutenvård på grund av nedre luftvägsinfektion definierades som en registrerad diagnos (ICD-10-kod: J09-J18, J20-J21) i Region Stockholms VAL-databas för slutenvård.
- Intensivvård med diagnostiserad nedre luftvägsinfektion (ICD-10-kod: J09-J18, J20-J21) enligt Svenska intensivvårdsregistret (SIR).
- Död på grund av nedre luftvägsinfektion definierades utifrån en registrerad diagnos (ICD-10-kod: J09-J18, J20-J21) som underliggande eller bidragande dödsorsak enligt Socialstyrelsens dödsorsaksregister.

Statistisk analys och tolkning av resultat

Vi använde metoden Cox-regression för att studera om risken för covid-19-utfall och utfall i nedre luftvägsinfektioner skilde sig mellan män och kvinnor. Cox-regression är en vanlig metod vid så kallad överlevnadsanalys som används när man har möjlighet att följa en population över tid. En fördel med denna typ av analys är att man kan ta hänsyn till att alla personer inte har lika lång uppföljningstid och av den anledningen inte har samma chans eller risk att identifieras med ett utfall. I denna studie följde vi personer

från det att uppföljningen startade fram till att de drabbades av det studerade utfallet (covid-19 eller nedre luftvägsinfektion), flyttade från Stockholms län, avled av andra orsaker än det studerade utfallet eller till dess att uppföljningen slutade.

Uppföljningsperioden för covid-19 är mars till november år 2020 (för slutenvård och intensivvård) och mars till september år 2020 (för död i covid-19).

Uppföljningsperioden för jämförelsepopulationen med nedre luftvägsinfektioner är januari till december år 2019 för alla utfall.

Resultaten från Cox-regressionerna presenteras som hazard ratios (HR) vilket är ett mått på den relativa risken för en grupp att drabbas av ett utfall jämfört med en referensgrupp. I denna rapport användes kvinnor genomgående som referensgrupp. Ett HR-värde av 2 innebär att män har en fördubblad risk att drabbas av ett utfall jämfört med kvinnor. Ett HR-värde som är lägre än 1 betyder att män har lägre risk än kvinnor. Konfidensintervall (KI) med 95-procentig konfidensgrad redovisas som ett mått på hur statistiskt säkra resultaten är där vida konfidensintervall tyder på större osäkerhet. Om värdet 1 ingår i intervallet betraktas sambandet som icke-signifikant i statistisk bemärkelse.

I analysen kontrollerar vi för ett antal faktorer som annars hade kunnat leda till missvisande resultat. Konkret innebär det att analysen tar hänsyn till att fördelningen av dessa faktorer skiljer sig åt mellan könen, och ger svar på frågan om det kvarstår en könsskillnad i covid-19-utfall även om dessa faktorer är lika fördelade mellan könen. I våra huvudanalyser kontrollerade vi för ålder, socioekonomiska faktorer inklusive yrke (definierat utifrån risk för kontakt eller exponering), utbildning och inkomst (data från SCB, LISA) samt tidigare sjuklighet definierat som en registrerad diagnos i Region Stockholms VAL-databaser under den senaste 5-årsperioden. Vi testade även om det fanns statistiskt signifikanta interaktioner mellan kön och samtliga kontrollvariabler på risken för utfall i covid-19 och andra infektioner i de nedre luftvägarna. En statistisk interaktion innebär att effekten av en exponering (i detta fall kön) på ett utfall (risk för allvarliga utfall i covid-19 eller nedre luftvägsinfektioner) modifieras av en tredje variabel (till exempel ålder), det vill säga att effekten av kön inte är likadan över alla åldrar. I ytterligare analyser kontrollerade vi även för födelseland, hushållsstorlek, om man bott på ett särskilt boende någon gång sedan 1 mars år 2020 samt om någon i hushållet haft hemtjänst någon gång sedan 1 mars år 2020.

Kontrollvariabler

Vi justerade analyserna för tidigare sjuklighet baserat på registerbaserade uppgifter från Region Stockholms VAL-databaser för öppen- och slutenvård. Följande diagnoser (ICD-10-koder i parentes) användes:

- hjärtsvikt (I50)
- ischemisk hjärtsjukdom (I20-25)
- fetma (E66)
- kronisk njursjukdom (N18)
- KOL (J44)
- cancer (C00-C97)
- hypertoni (I10.9)
- stroke (I60-63)

- astma (J45)
- typ 2- diabetes (E11).

Alla som har minst en registrerad diagnos under den senaste femårsperioden klassades som sjuk i respektive sjukdom. För individer som identifierades med covid-19 (eller nedre luftvägsinfektion för jämförelsepopulationen) användes bara diagnoser som diagnostiserats före utfalls-diagnosen.

Data för socioekonomiska variabler hämtades från Statistiska centralbyråns (SCB) Longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier (LISA). Disponibel familjeinkomst kategoriserades i femtedelar (kvintiler). Utbildningsnivå klassificerades i tre kategorier utifrån högsta avslutade utbildningsnivå: grundskola, gymnasium och högskola.

Yrke (efter SSYK-koder på fyrsiffrig nivå) delades in i tre kategorier utifrån möjligheten att jobba hemifrån enligt vad som beskrivits i en tidigare rapport från CES (11):

- Yrken med möjlighet att jobba hemifrån mer än hälften av tiden.
- Yrken där man måste vara på plats minst hälften av tiden (exklusive hälso- och sjukvård och äldreomsorg).
- Yrken inom hälso- och sjukvård och äldreomsorg.

Individer som inte arbetade klassificerades i två separata kategorier utifrån om de var äldre eller yngre än 65 år.

Allvarliga komplikationer i samband med covid-19

Vidare undersökte vi om symtombilden skiljde sig mellan män och kvinnor som slutenvårdats för covid-19 under studieperioden. Vi identifierade diagnoser som "samregistrerats" med covid-19, det vill säga diagnostiserats tillsammans med en covid-19-diagnos under samma vårdepisod. En vårdepisod är definierad som ett vårdtillfälle eller flera sammanslagna vårdtillfällen, om inskrivningsdag för det senare vårdtillfället är samma som eller högst en dag senare än utskrivningsdag för det tidigare vårdtillfället och där det första vårdtillfället måste innehålla en registrerad covid-19-diagnos.

Följande diagnoser med ICD-10-koder i parentes undersöktes:

- viruspneumoni (J12.8-J12.9, J18.9)
- akut andningssvikt (ARDS) (J80.9)
- akut respiratorisk insufficiens (J96.0), akut njursvikt (N17)
- akut leversvikt (K72.0, K72.9)
- akut hjärtsvikt (I21)
- sepsis (R65.1)
- septisk chock (R57.2, R57.9)
- lungemboli (I26)
- cerebral infarkt (I63)
- emboli och trombos (I74, I80, I82).

För att undersöka om risken att drabbas av dessa utfall i samband med covid-19 skiljde sig mellan män och kvinnor använde vi logistisk regression för att beräkna oddskvoter

(odds ratios, OR) och 95 % konfidensintervall (KI) för män jämfört med kvinnor, med och utan justering för tidigare sjuklighet.

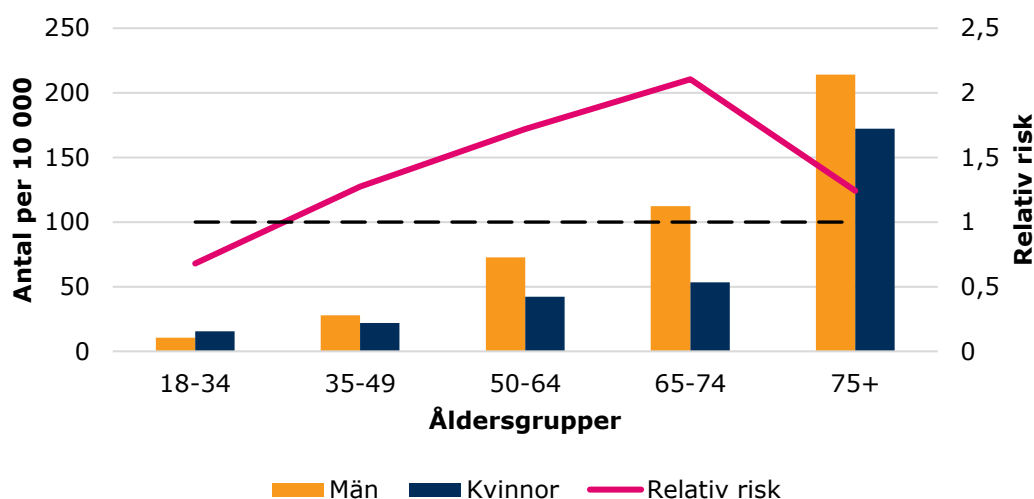
Resultat

Kön och ålder

Manligt kön identifierades tidigt i pandemin som en viktig riskfaktor för allvarlig sjukdom och död till följd av covid-19. Fler män än kvinnor har blivit slutenvårdade, intensivvårdade eller avlidit till följd av covid-19 i Stockholms län (se o). Hög ålder är den starkaste riskfaktorn för att drabbas av allvarlig sjukdom och död till följd av covid-19, både hos män och kvinnor. Vidare är andelen som har blivit slutenvårdade, intensivvårdade eller har avlidit högre bland män än kvinnor inom nästan alla åldersgrupper (o).

Slutenvård

Efter 35 års ålder har en högre andel män än kvinnor slutenvårdats för covid-19 (Figur 1). Den relativa risken för män ökar därefter med stigande ålder. I åldersgruppen 65–74 år har män mer än dubbelt så hög risk att slutenvårdas med covid-19. Könsskillnaden är dock mindre uttalad bland äldre personer, i åldersgruppen över 75 år har män runt 20 procent högre risk att slutenvårdas med covid-19.

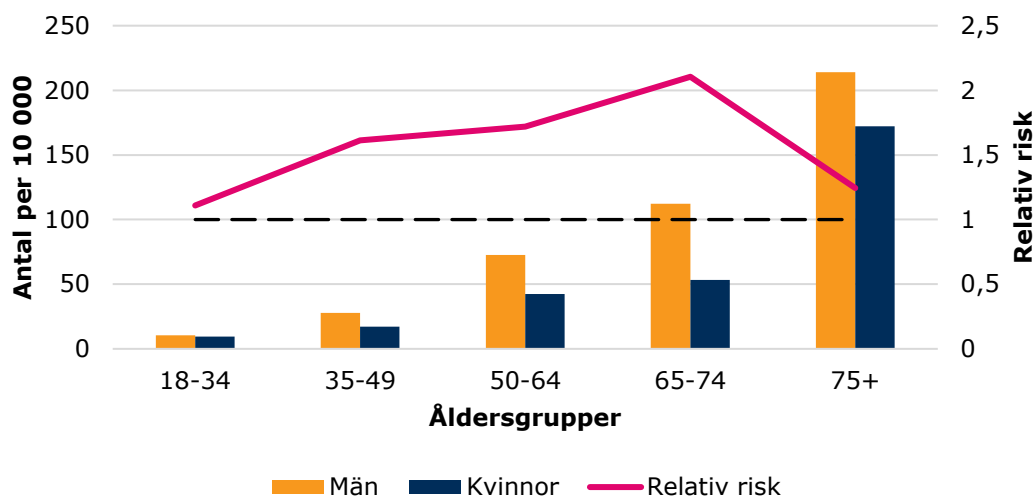


Figur 1. Antal per 10 000 individer som har fått slutenvård med covid-19 som diagnos, uppdelat efter kön och ålder, samt relativ risk (könskvoten) för män jämfört med kvinnor i olika åldersgrupper, i Stockholms län år 2020 (mars–november).

I åldersgruppen 18–34 år har en högre andel kvinnor än män slutenvårdats med covid-19. Män i denna åldersgrupp har mer än 30 procent lägre risk jämfört med kvinnor att slutenvårdas med covid-19. Det är dock viktigt att notera att majoriteten (60 %) av kvinnorna i åldrarna 18–34 år som har blivit slutenvårdade med covid-19-diagnos, har haft en annan diagnos som huvuddiagnos. För hela kohorten är motsvarande siffra bara runt 20 procent. Denna diskrepans visade sig bero på att en del gravida kvinnor som vårdats med en graviditetsrelaterad diagnos (ICD-10-koder i O-kapitlet) som

huvuddiagnos, haft covid-19 registrerad som bidiagnos¹. När vi exkluderade alla slutenvårdstillfällen med en graviditetsrelaterad diagnos registrerad som huvuddiagnos, försvann därmed könsskillnaden i risk att slutenvårdas i åldersgruppen 18–34 år (se figur 2).

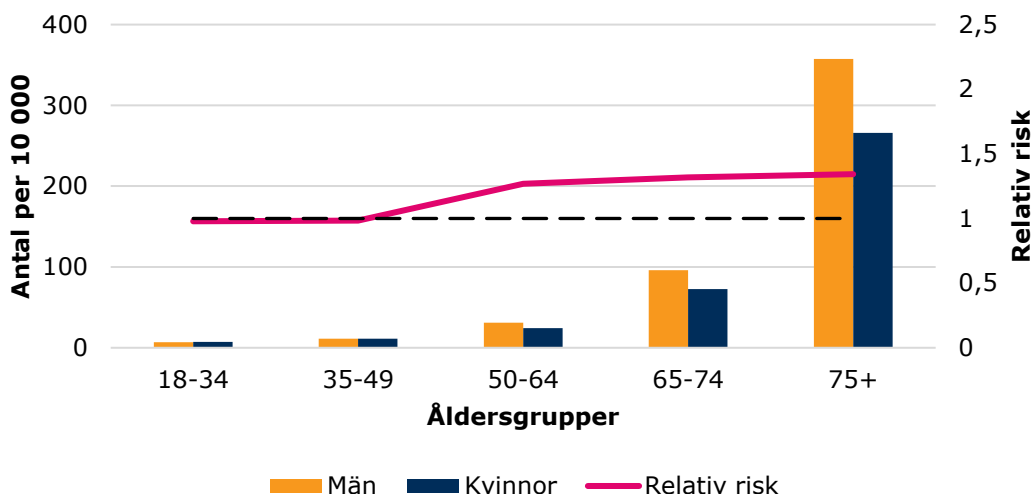
För att undersöka hur robust detta resultat var jämförde vi med könsskillnaden i risk att slutenvårdas med covid-19 som huvuddiagnos (se 0). I åldersgruppen 18–34 år fanns ingen betydande könsskillnad i risken att slutenvårdas med covid-19 som huvuddiagnos, i övriga åldersgrupper var könssambandet likartat det för slutenvård med covid-19 som huvud- eller bidiagnos.



Figur 2. Antal per 10 000 individer som har fått slutenvård med covid-19 som diagnos, uppdelat efter kön och ålder, samt relativ risk (kännskvoten) för män jämfört med kvinnor i olika åldersgrupper, i Stockholms län år 2020 (mars–november). Vårdtillfällen med en graviditetsrelaterad diagnos (ICD-10-koder från O-kapitlet) som huvuddiagnos är exkluderade, medan gravida kvinnor som i första hand har fått slutenvård för covid-19 är inkluderade.

Som en jämförelse undersökte vi även könsskillnaden i risk att slutenvårdas för andra nedre luftvägsinfektioner under år 2019 (se figur 3). Våldigt få personer under 50 år slutenvårdades, men för alla åldrar över 50 år hade män cirka 30 procent högre risk att slutenvårdas med en nedre luftvägsinfektion. Mäns relativa risk är alltså större vid covid-19 än vid andra infektioner i de nedre luftvägarna generellt, framför allt bland personer i övre medelålder och yngre pensionärer.

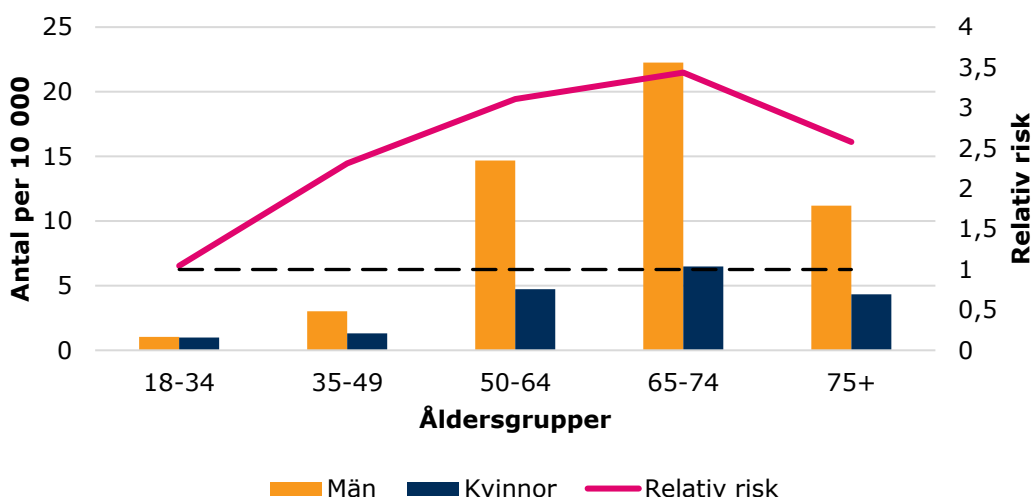
¹ Enligt Socialstyrelsens riktlinjer för kodning av gravida, ska U07-kod (ICD-10-kod för covid-19) användas som huvuddiagnos för gravida kvinnor som vårdas främst på grund av covid-19 och inte sin graviditet. Vid kodning av gravida som vårdas främst på grund av sin graviditet (exempelvis förlossning) men samtidigt har en covid-19-infektion ska O-koden (ICD-10-koder som relaterar till graviditet, förlossning och barnsängstid) användas som huvuddiagnos och U07-koden som bidiagnos.



Figur 3. Antal per 10 000 individer som har fått slutenvård med en nedre luftvägsinfektion som diagnos uppdelat efter kön och ålder, samt relativ risk (könskvoten) för män jämfört med kvinnor i olika åldersgrupper, i Stockholms län år 2019.

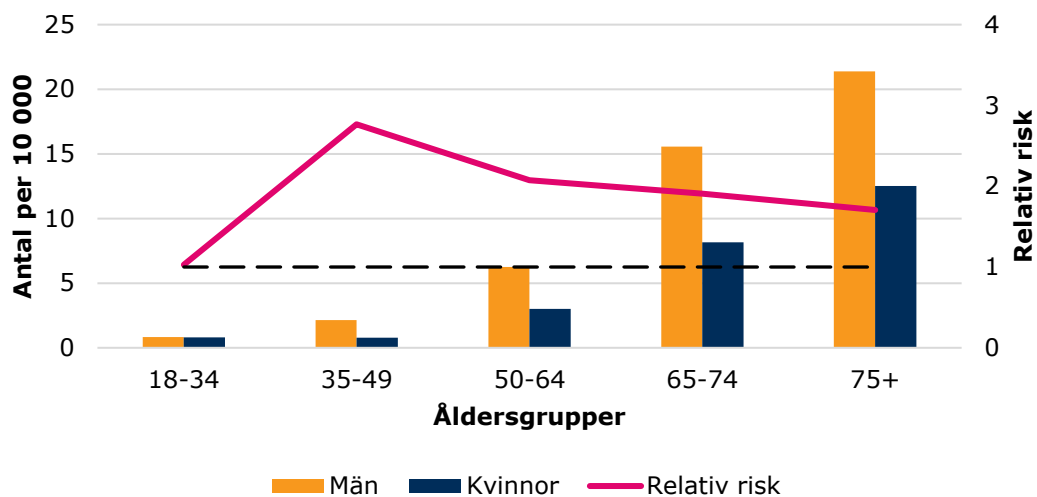
Intensivvård

Få personer under 35 år har behövt intensivvårdas för covid-19, och andelen tycks inte skilja sig åt mellan könen (det är dock för få fall för att kunna dra någon väsentlig slutsats) (se figur 4). Efter 35 års ålder ökar andelen som har fått intensivvård för covid-19 med stigande ålder och ökningen är brantare för män. I åldersgruppen 65–74 år har män mer än tre gånger så hög risk att intensivvårdas för covid-19 jämfört med kvinnor. Bland de äldsta (över 75 år) minskar andelen som har fått intensivvård och den relativa risken för män är något mindre påtaglig jämfört med yngre pensionärer.



Figur 4. Antal per 10 000 individer som har fått intensivvård med covid-19 som diagnos, uppdelat efter kön och ålder, samt relativ risk (könskvoten) för män jämfört med kvinnor i olika åldersgrupper, i Stockholms län år 2020 (mars–november).

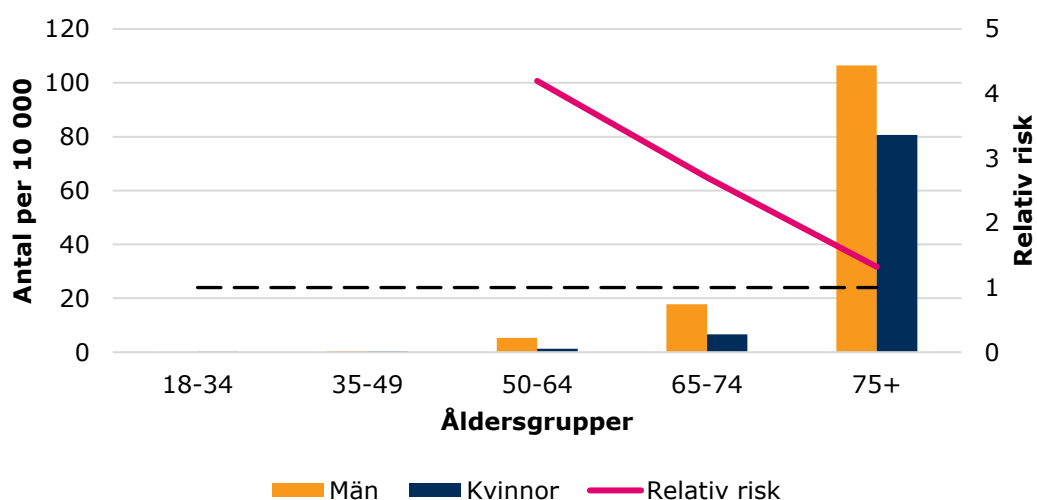
I likhet med resultaten för intensivvård för covid-19, har få män och kvinnor under 35 år behövt få intensivvård för nedre luftvägsinfektioner under år 2019 (se figur 5). Vidare var den relativa risken för män att intensivvårdas för nedre luftvägsinfektioner under år 2019 lägre än deras relativa risk att intensivvårdas för covid-19.



Figur 5. Antal per 10 000 individer som har fått intensivvård med en nedre luftvägsinfektion som diagnos, uppdelat efter kön och ålder, samt relativ risk (könskvoten) för män jämfört med kvinnor i olika åldersgrupper, i Stockholms län år 2019.

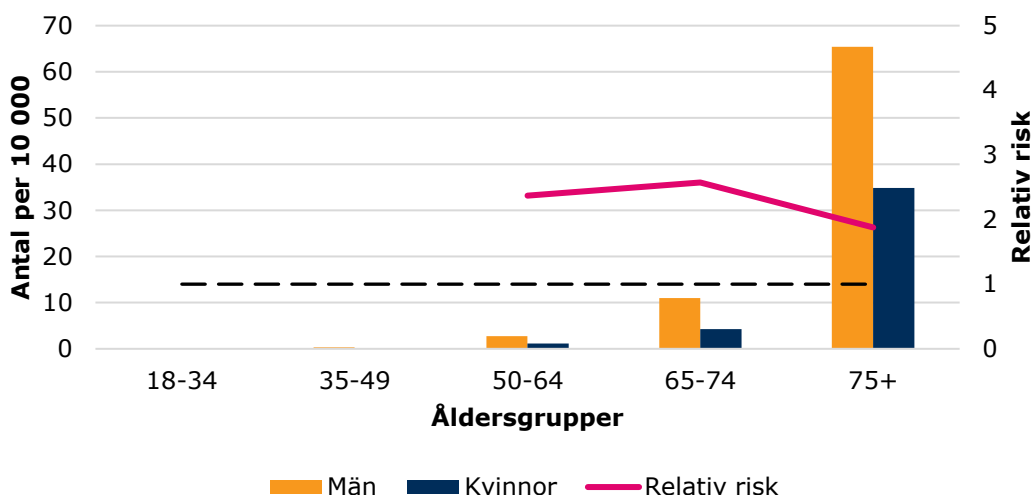
Avlidna

Få män och kvinnor under 50 år har avlidit på grund av covid-19 i Stockholms län. Bland äldre ökar andelen som avlider på grund av covid-19 kraftigt med stigande ålder och denna riskökning sker tidigare hos män. I åldersgruppen 50–64 år har män mer än fyra gånger så hög risk att dö i covid-19, jämfört med kvinnor i samma ålder. Effekten av kön, när det kommer till risk att dö i covid-19, minskar sedan med stigande ålder (se figur 6).



Figur 6. Antal per 10 000 individer som har avlidit på grund av covid-19 uppdelat efter kön och ålder, samt relativ risk (könskvoten) för män jämfört med kvinnor i olika åldersgrupper, i Stockholms län år 2020 (mars–september).

Efter 50 års ålder har män runt dubbelt så hög risk att dö på grund av nedre luftvägsinfektioner jämfört med kvinnor (se figur 7). Bland personer i övre medelålder är mäns överrisk att dö i covid-19 betydligt större än vad som ses vid andra nedre luftvägsinfektioner. Bland äldre (över 75 år) är däremot könsskillnaden i risk att dö mindre påtaglig för covid-19, jämfört med vad som ses vid andra nedre luftvägsinfektioner.



Figur 7. Antal per 10 000 individer som har avlidit på grund av en nedre luftvägsinfektion, uppdelat efter kön och ålder, samt relativ risk (könskvoten) för män jämfört med kvinnor i olika åldersgrupper, i Stockholms län år 2019.

För att undersöka om sambandet mellan kön och ålder, i risk att drabbas av allvarliga covid-19-utfall, var stabilt även vid indelningar i andra åldersgrupper, undersökte vi sambandet mellan kön och covid-19-utfall grafiskt för åldersindelningar med fem- och tioårigt åldersintervall. Oavsett åldersindelning är slutsatsen densamma; könsskillnaden i allvarliga covid-19 utfall är störst runt 50- och 60-årsåldern och efter 70-årsåldern är könsskillnaderna mindre påtagliga. Antal per 10 000 individer som har fått slutenvård med covid-19 som diagnos eller avlidit på grund av covid-19, uppdelat efter kön och ålder, indelat i tio års åldersintervall redovisas i o respektive o.

Förklaras könsskillnaderna av tidigare sjuklighet?

Slutenvårdade

I tabell 1 redovisas sambandet mellan kön och risken att slutenvårdas på grund av covid-19 och nedre luftvägsinfektioner, från respektive kohort. Överst i tabellen presenteras resultat från ojusterade modeller, och sedan har vi stegvis justerat för ålder, bakomliggande sjukdomshistoria och socioekonomiska faktorer. Effekten av kön, på risk för samtliga covid-19-utfall, skiljde sig signifikant åt mellan olika åldersgrupper. Därför presenterar vi även resultat separat för olika åldersgrupper.

Könsskillnaden i risken att slutenvårdas ökar påtagligt efter justering för ålder, vilket beror på att ålder är den viktigaste riskfaktorn för allvarlig sjukdom och död i covid-19 och att kvinnor generellt lever längre. Däremot påverkas inte estimaten nämnvärt efter justering för tidigare sjuklighet eller socioekonomiska faktorer.

Generellt i hela den vuxna populationen har män runt 60 procent högre risk att slutenvårdas för covid-19. Dock varierar mäns överrisk att slutenvårdas med ålder. I åldersgruppen 65–74 år har män en nästan fördubblad risk att slutenvårdas, medan bland unga vuxna och äldre har män runt 20 procent respektive 30 procent högre risk att slutenvårdas för covid-19 (se tabell 1).

Män har även en ökad risk att slutenvårdas för nedre luftvägsinfektioner generellt, men sambandet är mindre uttalat än för covid-19 och följer ett annat mönster (se tabell 1). För risken att slutenvårdas för nedre luftvägsinfektioner ses ingen könsskillnad bland personer yngre än 50 år, men därefter ökar mäns relativa risk med stigande ålder.

Tabell 1. Risken (hazard ratio [HR] och 95 % konfidensintervall [KI]) för män jämfört med kvinnor att slutenvårdas med covid-19 som diagnos under perioden mars–november 2020, respektive med nedre luftvägsinfektioner som diagnos under år 2019, i Stockholms län. (För covid-19-kohorten är vårdtillfällena med en graviditetsrelaterad diagnos (ICD-10-koder från O-kapitlet) som huvuddiagnos exkluderade.)

	Covid-19 (mars–november, 2020)	Nedre luftvägsinfektioner (år 2019)
	HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
Hela kohorten		
Ojusterat	1,36 (1,31–1,42)	1,11 (1,06–1,15)
Justerat för ålder	1,59 (1,53–1,66)	1,42 (1,37–1,48)
+ Tidigare sjukdom	1,49 (1,43–1,55)	1,30 (1,24–1,35)
+ SES	1,55 (1,49–1,62)	-
Per åldersgrupp		
18–34, justerat för ålder	1,12 (0,94–1,33)	0,99 (0,81–1,21)
+ Tidigare sjukdom	1,24 (1,04–1,48)	1,02 (0,84–1,25)
+ SES	1,20 (1,01–1,44)	-
35–49, justerat för ålder	1,62 (1,43–1,83)	0,99 (0,83–1,16)
+ Tidigare sjukdom	1,81 (1,60–2,05)	1,01 (0,85–1,19)
+ SES	1,84 (1,63–2,10)	-
50–64, justerat för ålder	1,72 (1,59–1,87)	1,27 (1,13–1,42)
+ Tidigare sjukdom	1,68 (1,55–1,83)	1,17 (1,04–1,32)
+ SES	1,72 (1,58–1,87)	-
65–74, justerat för ålder	2,12 (1,91–2,34)	1,33 (1,21–1,47)
+ Tidigare sjukdom	1,87 (1,68–2,07)	1,13 (1,03–1,25)
+ SES	1,93 (1,74–2,14)	-
75+ justerat för ålder	1,41 (1,32–1,50)	1,56 (1,49–1,65)
+ Tidigare sjukdom	1,24 (1,17–1,33)	1,44 (1,37–1,52)
+ SES	1,34 (1,25–1,43)	-

Intensivvård

I tabell 2 redovisas sambandet mellan kön och risken att intensivvårdas på grund av covid-19 och nedre luftvägsinfektioner från respektive kohort, på motsvarande sätt som i tabell 1. Män har runt 2,8 gånger högre risk att intensivvårdas för covid-19 jämfört med kvinnor. Könsskillnaden i risken att intensivvårdas påverkas inte påtagligt efter justering för ålder, tidigare sjuklighet eller socioekonomiska faktorer. Mäns överrisk att

intensivvårdas med covid-19 varierar med ålder på ett liknande sätt som för slutenvård, och är mest uttalad bland personer i åldrarna 65–74 år, där män har mer än tre gånger så hög risk att intensivvårdas för covid-19. Män har även en ökad risk att intensivvårdas för nedre luftvägsinfektioner generellt, men sambandet är svagare än för covid-19 (se tabell 2).

Tabell 2. Risken (hazard ratio [HR] och 95 % konfidensintervall [KI]) för män jämfört med kvinnor att intensivvårdas med covid-19 som diagnos under perioden mars–november 2020 respektive med nedre luftvägsinfektion som diagnos under år 2019, i Stockholms län.

	Covid-19 (mars–november, 2020)	Nedre luftvägsinfektioner (år 2019)
	HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
Hela kohorten		
Ojusterat	2,72 (2,37–3,12)	1,68 (1,47–1,92)
Justerat för ålder	2,79 (2,43–3,20)	1,86 (1,63–2,14)
+ Tidigare sjukdom	2,74 (2,38–3,15)	1,62 (1,41–1,86)
+ SES	2,82 (2,45–3,25)	-
Per åldersgrupp		
18–34 år, justerat för ålder	1,06 (0,62–1,83)	1,09 (0,60–1,96)
+ Tidigare sjukdom	1,28 (0,73–2,24)	1,20 (0,65–2,19)
+ SES	1,29 (0,73–2,27)	
35–49 år, justerat för ålder	2,32 (1,54–3,51)	2,72 (1,61–4,60)
+ Tidigare sjukdom	2,70 (1,76–4,13)	2,55 (1,50–4,33)
+ SES	2,73 (1,78–4,19)	
50–64 år, justerat för ålder	3,12 (2,49–3,90)	2,07 (1,54–2,80)
+ Tidigare sjukdom	3,09 (2,45–3,88)	1,78 (1,31–2,42)
+ SES	3,14 (2,50–3,95)	
65–74 år, justerat för ålder	3,43 (2,62–4,50)	1,91 (1,47–2,48)
+ Tidigare sjukdom	3,21 (2,44–4,22)	1,49 (1,13–1,95)
+ SES	3,34 (2,54–4,40)	
75+ år, justerat för ålder	2,41 (1,72–3,36)	1,73 (1,39–2,15)
+ Tidigare sjukdom	2,22 (1,57–3,13)	1,54 (1,23–1,92)
+ SES	2,40 (1,70–3,41)	

Avlidna

I tabell 3 redovisas sambandet mellan kön och risken att avlida på grund av covid-19 och nedre luftvägsinfektioner från respektive kohort på motsvarande sätt som i tabell 1 och 2. Könsskillnaden i risken att avlida ökar påtagligt efter justering för ålder, vilket återigen beror på att kvinnor generellt lever längre. Däremot påverkas inte estimaten nämnvärt efter justering för tidigare sjuklighet eller socioekonomiska faktorer. Mäns överrisk varierar stort med ålder. I åldersgruppen 50–64 år har män fyra gånger så hög risk att avlida till följd av covid-19. Med stigande ålder minskar dock mäns överrisk att avlida i covid-19, och bland äldre (över 75 år) har män endast runt 50 procent högre risk. Få personer under 50 år har avlidit under studieperioden, och det är därför inte möjligt att dra några slutsatser om könsskillnaden i risk att avlida bland yngre åldersgrupper.

Män har även en ökad risk att avlida till följd av nedre luftvägsinfektioner. Sett till de justerade estimaten för hela kohorterna, är sambandet något starkare för nedre luftvägsinfektioner. Mäns överrisk att avlida i en nedre luftvägsinfektion varierar dock inte med ålder på samma sätt som för covid-19. Från 50 års ålder och uppåt har män en högre risk att avlida i en nedre luftvägsinfektion med riskestimat (HR) som ligger mellan 2,1–2,6 (se tabell 3).

Tabell 3. Risken (hazard ratio [HR] och 95 % konfidensintervall [KI]) för män jämfört med kvinnor att avlida till följd av covid-19 under perioden mars–september 2020 respektive nedre luftvägsinfektion under år 2019, i Stockholms län.

	Covid-19 (mars–november, 2020)	Nedre luftvägsinfektioner (år 2019)
	HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
Hela kohorten		
Ojusterat	1,21 (1,12–1,31)	1,62 (1,44–1,81)
Justerat för ålder	1,83 (1,68–1,98)	2,48 (2,21–2,79)
+ Tidigare sjukdom	1,65 (1,51–1,79)	2,20 (1,95–2,47)
+ SES	1,80 (1,66–1,97)	-
Per åldersgrupp		
18–34 år, justerat för ålder	-	-
+ Tidigare sjukdom	-	-
+ SES	-	-
35–49 år, justerat för ålder	1,46 (0,60–3,58)	-
+ Tidigare sjukdom	1,81 (0,72–4,55)	-
+ SES	1,85 (0,73–4,70)	-
50–64 år, justerat för ålder	4,20 (2,76–6,39)	2,37 (1,47–3,81)
+ Tidigare sjukdom	3,91 (2,55–5,99)	2,15 (1,33–3,50)
+ SES	4,01 (2,62–6,14)	-
65–74 år, justerat för ålder	2,74 (2,08–3,61)	2,60 (1,84–3,67)
+ Tidigare sjukdom	2,27 (1,71–3,02)	2,14 (1,51–3,05)
+ SES	2,43 (1,83–3,23)	-
75 år +, justerat för ålder	1,67 (1,53–1,83)	2,47 (2,17–2,81)
+ Tidigare sjukdom	1,51 (1,38–1,66)	2,21 (1,93–2,52)
+ SES	1,65 (1,50–1,81)	-

Sensitivitetsanalyser

Resultaten från våra justerade modeller (se tabell 1–3) visar att mäns överrisk att drabbas av allvarlig sjukdom (slutenvård och intensivvård) och död i covid-19 inte kunde förklaras av vare sig tidigare sjuklighet eller socioekonomiska faktorer. I ytterligare analyser justerade vi även för födelseland, hushållsstorlek, om man bott på ett särskilt boende samt om någon person i hushållet haft hemtjänst. Inte heller dessa variabler

påverkade estimaten substantiellt, och förklarade därför inte de observerade könsskillnaderna i covid-19-utfall (ej redovisat i tabeller).

Vi finner alltså inget stöd för hypotesen att könsskillnaden i allvarliga covid-19-utfall beror på könsskillnader i tidigare sjuklighet som ökar risken för allvarlig sjukdom i covid-19. För att vidare undersöka effekten av dessa kända riskfaktorer för covid-19 på sambandet mellan kön och covid-19-utfall, testade vi om det fanns interaktioner mellan kön och samtliga kontrollvariabler. Bortsett från ålder, fann vi inget stöd för att någon av de andra kontrollvariablerna skulle påverka risken för allvarlig sjukdom vid covid-19 olika hos män och kvinnor (ej redovisat i tabeller).

Allvarliga komplikationer i samband med covid-19

Medianlängden för slutenvård var 7 dagar för både män och kvinnor. Medianlängden för intensivvård skiljde sig däremot mellan könen, och var 9,5 dagar för män och 7 dagar för kvinnor. Antal och procentandel som diagnostiserats med symtom eller komplikationer, som förekommer i svår covid-19-sjukdom, uppdelat på kön, sammanfattas i tabell 4. Män hade högre risk (OR) att diagnostiseras med viruspneumoni, akut andningssvikt (ARDS), akut respiratorisk insufficiens, akut njursvikt, akut hjärtsvikt, sepsis och septisk chock i samband med covid-19 jämfört med kvinnor, även efter justering för tidigare sjuklighet. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i risk att diagnostiseras med akut leversvikt, lungemboli, cerebral infarkt eller emboli och trombos (Tabell 4).

Tabell 4. Förekomst, antal (n) och andel (%), av samregistrerade diagnoser bland totalt (N) 4 191 kvinnor och 5 596 män som slutenvårdats för covid-19, samt risken (OR = oddskvoter) för att diagnostiseras med dessa allvarliga komplikationer i samband med slutenvård för covid-19 för män jämfört med kvinnor, i Stockholms län. (Vårdtillfällen för slutenvårdade kvinnor med covid-19 som bidiagnos, med en graviditetsrelaterad diagnos (ICD-10-koder från O-kapitlet) som huvuddiagnos är exkluderade.)

	Kvinnor N = 4191 n (%)	Män N = 5596 n (%)	OR (95 % KI) Ojusterat	OR (95 % KI) Justerat för bakomliggande sjuklighet
Viruspneumoni	1 124 (26,8)	2 015 (36,0)	1,54 (1,41–1,68)	1,57 (1,44–1,72)
Akut andningssvikt (ARDS)	250 (6,0)	624 (11,2)	1,98 (1,70–2,30)	2,06 (1,77–2,41)
Akut respiratorisk insufficiens	575 (13,7)	856 (15,3)	1,14 (1,01–1,27)	1,17 (1,04–1,31)
Akut njursvikt	167 (4,0)	374 (6,7)	1,73 (1,43–2,08)	1,79 (1,48–2,17)
Akut leversvikt	9 (0,2)	14 (0,3)	1,17 (0,50–2,70)	1,25 (0,53–2,93)
Akut hjärtsvikt	34 (0,8)	96 (1,7)	2,13 (1,44–3,16)	1,76 (1,17–2,64)
Sepsis	132 (3,1)	240 (4,3)	1,38 (1,11–1,71)	1,41 (1,13–1,75)
Septisk chock	17 (0,4)	55 (1,0)	2,44 (1,41–4,20)	2,55 (1,47–4,44)
Lungemboli	142 (3,4)	230 (4,1)	1,22 (0,99–1,51)	1,23 (0,99–1,53)
Cerebral infarkt	53 (1,3)	89 (1,6)	1,26 (0,90–1,78)	1,22 (0,85–1,76)
Emboli och trombos	40 (1,0)	70 (1,3)	1,31 (0,89–1,94)	1,30 (0,88–1,93)

Diskussion

Påtaglig överrisk för allvarlig covid-19 bland män

Det finns en tydlig könsskillnad till mäns nackdel i risken att drabbas av allvarlig sjukdom (definierat som behov av slutenvård och intensivvård) och död till följd av covid-19 i Stockholms län. Som förväntat hade män även en högre risk att drabbas av andra nedre luftvägsinfektioner, men könsskillnaden i covid-19-utfall var mer uttalad. Mäns överrisk för allvarliga covid-19-utfall skiljer sig dock åt mellan olika åldersgrupper och är särskilt påtaglig bland personer i övre medelålder och yngre pensionärer. Interaktionen med ålder är också mer uttalad vid covid-19 än vid andra infektioner i de nedre luftvägarna generellt.

Bakomliggande sjuklighet är inte avgörande för mäns överrisk i covid-19

Bakomliggande sjuklighet och relaterade livsstilsfaktorer har framförts som en möjlig förklaring till det samband som observerats mellan kön och covid-19. Vi finner inte något stöd för denna hypotes baserat på resultaten i denna rapport eftersom estimaten inte påverkades substantiellt efter att vi kontrollerat för dessa variabler. Mönstret att män drabbas hårdare av covid-19 ser lika ut globalt, medan fördelningen av riskfaktorer mellan könen skiljer sig åt mellan olika länder. Detta kan ge en ytterligare indikation på att livsstil och relaterad sjuklighet inte är av avgörande betydelse för de observerade könsskillnaderna i covid-19-utfall.

Det finns dock kvarvarande sjuklighet som vi inte har kunnat kontrollera för. Genom att använda registerbaserade diagnoser för att kontrollera för sjukdomshistoria kan man missa personer med lindriga eller tidiga symtom som (ännu) inte har sökt sig till vården. Vi har inte heller kunnat kontrollera för livsstilsfaktorer såsom kost, fysisk aktivitet, rökning och alkoholvanor, vilket skulle kunna innebära att effekten av kön har överskattats. Till viss del kan vi fånga upp dessa faktorer genom att kontrollera för socioekonomiska faktorer. Justering för socioekonomi minskade dock inte effekten av kön.

Socioekonomiska faktorer avgör inte mäns överrisk i covid-19

Socioekonomiska faktorer såsom inkomst, utbildning och yrke har i en tidigare rapport från CES (11) visat sig ha en viktig betydelse för risken för svår covid-19. Könsskillnaden i covid-19 påverkas dock inte av justering för dessa faktorer. Men det kan finnas andra sociala faktorer som vi inte har justerat för som kan ha viss betydelse för sambandet.

Även genusrelaterade skillnader i beteende och attityder lyfts fram som en tänkbar delförklaring till mäns överrisk i covid-19-utfall. Enligt en panelundersökning baserad på data från åtta olika OECD-länder, är kvinnor mer benägna att uppfatta covid-19 som ett allvarligt hälsoproblem, sympatisera med myndigheters råd och restriktioner, samt att följa dessa i högre utsträckning (6). Social distansering och hygienrutiner är framför allt kopplat till risken för smitta, men kan även påverka den virusmängd man utsätts för, vilket i sin tur kan vara kopplat till hur allvarligt sjuk man blir i covid-19 (12). En annan faktor som är kopplad till ökad dödlighet i covid-19 är att få behandling sent om man blir allvarligt sjuk. Studier från andra länder visar att män i genomsnitt får sin diagnos senare efter första symtom, om detta även stämmer för Stockholms län vet vi inte (13). Generellt söker kvinnor vård i högre utsträckning än män i Stockholms län, även om skillnaden framförallt gäller för öppenvård, primärvård och psykiatrisk specialistvård (14, 15). Eventuellt kan normer kopplade till genus bidra till att män avvaktar längre

med att söka vård. I denna studie har vi inte kunnat kontrollera för dessa typer av beteenden. Även om det inte är troligt att sociala faktorer förklarar hela det observerade sambandet mellan kön och covid-19-utfall kan vi inte utesluta att det svarar för åtminstone en liten del. Att könsskillnaden i covid-19 ser lika ut globalt, talar också för att sociala faktorer och levnadsvanor som varierar mellan länder inte är avgörande för könsskillnaden.

Skillnader i biologiska reaktionsvägar – en möjlig förklaring

Risken för män jämfört med kvinnor att slutenvårdas, intensivvårdas och dö till följd av covid-19 påverkades endast marginellt efter att vi justerat för en lång rad diagnoser med tydlig koppling till risk för allvarliga utfall i covid-19. Inte heller socioekonomiska faktorer påverkade estimaten nämnvärt. Indirekt stärker detta hypotesen om att biologiska skillnader mellan män och kvinnor påverkar risken att drabbas av svår covid-19. Kvinnor har generellt ett mer robust och effektivt försvar mot virus, både från det medfödda och adaptiva immunsystemet. Detta visar sig i uppmätta skillnader i nivåer och fördelning av olika typer av immunceller och dess respons i form av produktion av cytokiner och antikroppar. Män är generellt mer känsliga för att drabbas av komplikationer till följd av infektioner, medan kvinnor har en generellt högre risk att drabbas av autoimmuna sjukdomar. Studier har även visat att kvinnor generellt svarar bättre på vaccin, men att de också rapporterar fler biverkningar.

I denna rapport såg vi, som förväntat, ett samband mellan kön och risken att slutenvårdas, intensivvårdas och dö till följd av nedre luftvägsinfektioner generellt och av covid-19. Vi såg även att bland patienter som slutenvårdats för covid-19, hade manliga patienter högre risk att diagnostiseras med allvarliga utfall som till exempel akut andningssvikt (ARDS), akut respiratorisk insufficiens, akut njursvikt och akut hjärtsvikt jämfört med kvinnliga patienter, även efter justering för tidigare sjuklighet. Detta skulle kunna bero på skillnader i hur mäns och kvinnors immunsystem reagerar på en covid-19-infektion. Sambandet mellan kön och covid-19 var något mer uttalat än vid andra nedre luftvägsinfektioner, vilket skulle kunna innebära att det finns faktorer som medför en ökad risk hos män som är mer specifikt kopplat till just denna virussjukdom.

Virusreceptorer

För att viruset, SARS-CoV-2, ska kunna leda till en infektion måste det först binda till receptorer på cellytan: ACE-2 (angiotensin-converting enzyme 2) och TMPRSS2. ACE-2 är en viktig komponent i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) som bland annat reglerar blodtryck och vätske- och saltbalans. Vid en infektion rubbas balansen i RAAS vilket delvis kan förklara de symtom som ses vid svår covid-19. ACE-2 uttrycks framför allt i lungor på pneumocyter (typ I och II) och lungkapillärendotel, på tunntarmsepitel, på endotelceller i artärer och vener, i njure, hjärta, hjärna och testiklar. Detta återspeglar och kan förklara de symtom som ses vid covid-19. ACE-2-genen kodas på X-kromosomen och kan regleras av östrogener, medan TMPRSS2-genen regleras av androgener. Även om det hittills finns begränsat med studier, så har det föreslagits att genetiska och hormonella (vilket även är åldersberoende) skillnader mellan män och kvinnor kan leda till skillnader i hur ACE-2 och TMPRSS2 uttrycks och regleras vid en infektion, vilket skulle kunna förklara varför män är mer drabbade av covid-19 än kvinnor (1).

Könshormoners eventuella inverkan på covid-19

Det finns stöd för att könshormoner inverkar på immunförsvarets respons, att testosteron har en förmåga att trycka ner immunförsvaret, medan östrogen både kan

verka dämpande och stimulerande (16, 17). Det finns även experimentella studier på djur och epidemiologiska observationsstudier som ger stöd åt hypotesen att könshormoner även påverkar risken för allvarliga utfall i covid-19.

Teorier kring östrogeners skyddande effekt har fått visst stöd från experimentella studier på djur. I en studie på möss som infekterades med det coronavirus som orsakade SARS, fann man att hanar var mer mottagliga för infektion jämfört med honor. Vidare fann man att honornas dödlighet ökade drastiskt om de fått östrogenhämmande behandling eller fått äggstockarna avlägsnade (18, 19).

Det finns även observationsstudier på människor som ger stöd för teorin kring östrogeners skyddande effekt. Resultat från en retrospektiv observationsstudie på kvinnliga covid-19-fall, visade att dödligheten hos kvinnor som var äldre än 50 år och fick hormonbehandling med estradiol, var över 50 procent lägre jämfört med kvinnor (matchade kontroller) som inte gick på hormonbehandling. Bland yngre kvinnor var dödligheten lika oavsett status för hormonbehandling, vilket tolkades bero på högre endogena estradiol-nivåer hos yngre kvinnor (20).

Det finns även visst stöd för teorin om androgeners negativa inverkan på risken för covid-19. I en italiensk studie fann man att prostatacancerpatienter som fick antiandrogen behandling hade lägre risk för SARS-CoV-2-infektion jämfört med prostatacancerpatienter som inte fick antiandrogen behandling och jämfört med alla övriga cancerpatienter (21).

Den exakta mekanismen bakom östrogeners potentiellt skyddande effekt och androgeners eventuella negativa inverkan på covid-19-utfall är dock inte helt klar. Vidare ska man vara försiktig med att generalisera resultat från studier på djur till människa, och att dra slutsatser om orsakssamband från observationsstudier.

Könskromosomer

Att kvinnor normalt har två X-kromosomer och män en X-kromosom, har också föreslagits bidra till ett starkare immunförsvar hos kvinnor (22). Ett stort antal immunrelaterade gener kodas på X-kromosomen, vilket gör att män har en ökad sårbarhet för mutationer av dessa. Även om det finns en mekanism (X-inaktivering) hos kvinnor som utjämnar nivåerna av de proteiner som kodas på X-kromosomen kan vissa gener undslippa denna inaktivering, vilket leder till högre proteinnivåer hos kvinnor. Ett exempel är TLR-7, en receptor som känner igen enkelsträngat RNA-virus, vilket är den typ coronavirus är. Stimulering av TLR7 leder till ökad produktion av typ I-interferoner (IFN) som är en viktig mekanism för det tidiga immunförsvaret mot virusinfektioner och har visat sig vara starkare hos kvinnor (23, 24). Det finns även fallstudier där mutationer i TLR-7-genen och defekt IFN-produktion tros vara anledningen till mycket svår covid-19 hos unga och tidigare friska män (25).

Resultatens innebörd

Män har en ökad risk att slutenvårdas, intensivvårdas och dö i covid-19 jämfört med kvinnor. Bland patienter som vårdas på sjukhus med covid-19 har män också större risk för att diagnostiseras med allvarliga komplikationer som till exempel ARDS, akut njursvikt och akut hjärtsvikt. Vidare är mäns förhöjda risk mer uttalad för covid-19 än vid andra infektioner i de nedre luftvägarna, vilket troligtvis förklaras av biologiska faktorer snarare än sociala. Även om de flesta som blir smittade av covid-19 får lindriga symtom, har trots allt väldigt många i Stockholms län slutenvårdats, intensivvårdats eller avlidit till följd av sjukdomen. Hög ålder och en lång rad diagnoser har identifierats

som viktiga riskfaktorer för allvarlig covid-19, men sjukdomen är icke desto mindre oförutsägbar och kan bevisligen drabba yngre och tidigare friska individer mycket hårt.

Hög ålder är den viktigaste riskfaktorn för allvarlig sjukdom och död i covid-19 för både kvinnor och män, men denna riskökning börjar tidigare hos män. Den påtagliga skillnaden mellan könen kvarstår även efter att hänsyn har tagits till tidigare sjuklighet och socioekonomiska faktorer som påverkar risken för covid-19. Bland personer i åldrarna 50–64 år har till exempel män mer än fyra gånger så hög risk att avlida i covid-19, oberoende av tidigare sjuklighet och diverse socioekonomiska faktorer. Detta gäller personer i arbetsför ålder, där vissa kan ha svårt att undvika risk för exponering. Sambandet mellan kön och ålder, i risken för allvarlig sjukdom och död i covid-19 är därför något som behöver beaktas i framtagande av rekommendationer och riktlinjer.

Tidigare studier har visat att män generellt har en lägre följsamhet till råd och restriktioner vars syfte är att minska spridningen av smitta i samhället och skydda den enskilda individen. Detta är viktigt att ta i beaktande vid kommunikationen och formuleringen av dessa råd, så att följsamheten blir så hög som möjligt.

Det är också känt att män generellt söker vård i lägre utsträckning än kvinnor. Det kan därför finnas skäl till riktade insatser mot män i syfte att uppmuntra dem att testa sig för infektion och söka vård tidigt vid allvarliga symtom. Avslutningsvis understryker denna rapport att kön är en viktig faktor att beakta vid framtida uppföljning av vaccinering.

Referenser

1. Haitao, T., Vermunt, J.V., Abeykoon, J., Ghamrawi, R., Gunaratne, M., Jayachandran, M., Narang, K., Parashuram, S., Suvakov, S., och Garovic, V.D., *COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers*. Mayo Clin Proc, 2020. **95**(10): sid. 2189-2203.
2. Scully, E.P., Haverfield, J., Ursin, R.L., Tannenbaum, C., och Klein, S.L., *Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes*. Nat Rev Immunol, 2020. **20**(7): sid. 442-447.
3. Karlberg, J., Chong, D.S., och Lai, W.Y., *Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do?* Am J Epidemiol, 2004. **159**(3): sid. 229-31.
4. Alghamdi, I.G., Hussain, II, Almalki, S.S., Alghamdi, M.S., Alghamdi, M.M., och El-Sheemy, M.A., *The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health*. Int J Gen Med, 2014. **7**: sid. 417-23.
5. Sue, K., *The science behind "man flu"*. BMJ, 2017. **359**: sid. j5560.
6. Galasso, V., Pons, V., Profeta, P., Becher, M., Brouard, S., och Foucault, M., *Gender differences in COVID-19 attitudes and behavior: Panel evidence from eight countries*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020. **117**(44): sid. 27285-27291.
7. Takahashi, T. och Iwasaki, A., *Sex differences in immune responses*. Science, 2021. **371**(6527): sid. 347-348.
8. Qin, L., Li, X., Shi, J., Yu, M., Wang, K., Tao, Y., Zhou, Y., Zhou, M., Xu, S., Wu, B., Yang, Z., Zhang, C., Yue, J., Cheng, C., et al., *Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan*. J Med Virol, 2020. **92**(11): sid. 2684-2692.
9. Meng, Y., Wu, P., Lu, W., Liu, K., Ma, K., Huang, L., Cai, J., Zhang, H., Qin, Y., Sun, H., Ding, W., Gui, L., och Wu, P., *Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients*. PLoS Pathog, 2020. **16**(4): sid. e1008520.
10. Liu, J., Zhang, L., Chen, Y., Wu, Z., Dong, X., Teboul, J.L., Zhang, S., Ye, X., Liu, Y., Wang, T., Du, H., Li, W., och Chen, D., *Association of sex with clinical outcomes in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 1190 cases*. Respir Med, 2020. **173**: sid. 106159.
11. Bartelink V, Tynelius P, Walander A, Burström B, Ponce de Leon A, Nederby Öhd J, Hergens MP, och A., L., *Socioekonomiska faktorer och covid-19 i Stockholms län. November 2020. Stockholm: Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Region Stockholm; 2020. Rapport 2020:10.*
12. Pujadas, E., Chaudhry, F., McBride, R., Richter, F., Zhao, S., Wajnberg, A., Nadkarni, G., Glicksberg, B.S., Houldsworth, J., och Cordon-Cardo, C., *SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(9): sid. e70.
13. Cobre, A.F., Boger, B., Fachi, M.M., Vilhena, R.O., Domingos, E.L., Tonin, F.S., och Pontarolo, R., *Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in*

- patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Cien Saude Colet*, 2020. **25**(suppl 2): sid. 4131-4140.
14. Lager, A., Walander, A., och Ebbevi, D., *Förklarar könsskillnaderna i vårdkonsumtion av sjukdomsbörda? En studie i Stockholms län*. 2019, Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Region Stockholm: Stockholm.
 15. Wicks, S., Kosidou, K., och Dalman, C., *Väsentligt fler kvinnor än män vårdas för psykisk ohälsa i Stockholms läns landsting*, C.f.e.o. samhällsmedicin, Editor. 2017: Stockholm.
 16. Taneja, V., *Sex Hormones Determine Immune Response*. *Front Immunol*, 2018. **9**: sid. 1931.
 17. Straub, R.H., *The complex role of estrogens in inflammation*. *Endocr Rev*, 2007. **28**(5): sid. 521-74.
 18. Channappanavar, R., Fett, C., Mack, M., Ten Eyck, P.P., Meyerholz, D.K., och Perlman, S., *Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection*. *J Immunol*, 2017. **198**(10): sid. 4046-4053.
 19. Rambhatla, A., Bronkema, C.J., Corsi, N., Keeley, J., Sood, A., Affas, Z., Dabaja, A.A., Rogers, C.G., Liroff, S.A., och Abdollah, F., *COVID-19 Infection in Men on Testosterone Replacement Therapy*. *J Sex Med*, 2021. **18**(1): sid. 215-218.
 20. Seeland, U., Coluzzi, F., Simmaco, M., Mura, C., Bourne, P.E., Heiland, M., Preissner, R., och Preissner, S., *Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection*. *BMC Med*, 2020. **18**(1): sid. 369.
 21. Montopoli, M., Zumerle, S., Vettor, R., Ruge, M., Zorzi, M., Catapano, C.V., Carbone, G.M., Cavalli, A., Pagano, F., Ragazzi, E., Prayer-Galetti, T., och Alimonti, A., *Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532)*. *Ann Oncol*, 2020. **31**(8): sid. 1040-1045.
 22. Libert, C., Dejager, L., och Pinheiro, I., *The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference*. *Nat Rev Immunol*, 2010. **10**(8): sid. 594-604.
 23. Berghöfer, B., Frommer, T., Haley, G., Fink, L., Bein, G., och Hackstein, H., *TLR7 ligands induce higher IFN-alpha production in females*. *J Immunol*, 2006. **177**(4): sid. 2088-96.
 24. Webb, K., Peckham, H., Radziszewska, A., Menon, M., Oliveri, P., Simpson, F., Deakin, C.T., Lee, S., Ciurtin, C., Butler, G., Wedderburn, L.R., och Ioannou, Y., *Sex and Pubertal Differences in the Type 1 Interferon Pathway Associate With Both X Chromosome Number and Serum Sex Hormone Concentration*. *Front Immunol*, 2018. **9**: sid. 3167.
 25. van der Made, C.I., Simons, A., Schuurs-Hoeijmakers, J., van den Heuvel, G., Mantere, T., Kersten, S., van Deuren, R.C., Steehouwer, M., van Reijmersdal, S.V., Jaeger, M., Hofste, T., Astuti, G., Corominas Galbany, J., van der Schoot, V., et al., *Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19*. *Jama*, 2020. **324**(7): sid. 1-11.

Bilagor

Bilaga 1. Antal slutenvårdade och IVA-vårdade med covid-19 som diagnos (mars–november 2020) samt dödsfall på grund av covid-19 (mars–september 2020) i Stockholms län, uppdelat på kön och ålder.

Ålder	Slutenvårdade*		Slutenvårdade covid-19 som huvuddiagnos		Intensivvårdade		Avlidna	
	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män
18–29	181/129	141	79	82	11	10	1	1
30–34	211/111	134	81	104	14	17	3	0
35–39	188/107	156	88	134	9	11	0	3
40–44	161/133	223	111	200	7	26	5	3
45–49	187/183	322	152	284	16	39	3	6
50–54	254	419	215	363	32	74	6	22
55–59	312	546	263	482	30	110	5	41
60–64	331	586	282	513	38	129	16	51
65–69	276	559	229	461	38	129	23	69
70–74	292	560	222	466	31	93	47	108
75–80	453	586	368	467	34	59	112	193
80–84	458	535	365	440	11	32	152	232
85–89	487	453	405	371	4	10	231	238
90–94	440	260	364	221	1	1	261	201
95+	225	116	182	101	2	0	210	106
Total	4 456	5 596	3,406	4,689	278	740	1 075	1 274

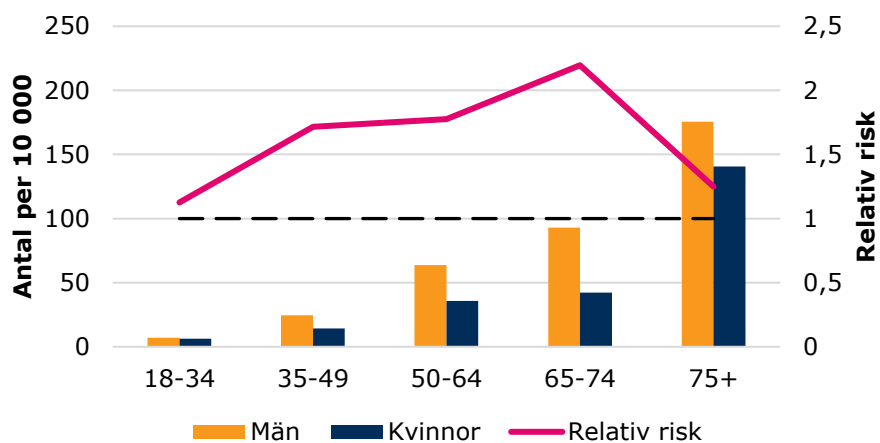
* Alla som slutenvårdats med covid-19 som diagnos. För kvinnor anges först antal som slutenvårdats med covid-19 som diagnos och efter snedstreckat antal kvinnor som slutenvårdade med covid-19 som diagnos exklusive kvinnor som vårdats med en graviditetsrelaterad diagnos som huvuddiagnos och covid-19 som bidiagnos.

Bilaga 2. Antal per 10 000 individer slutenvårdade och IVA-vårdade med covid-19 som diagnos (mars-november 2020) samt dödsfall på grund av covid-19 (mars-september 2020) i Stockholms län, uppdelat efter kön och ålder.

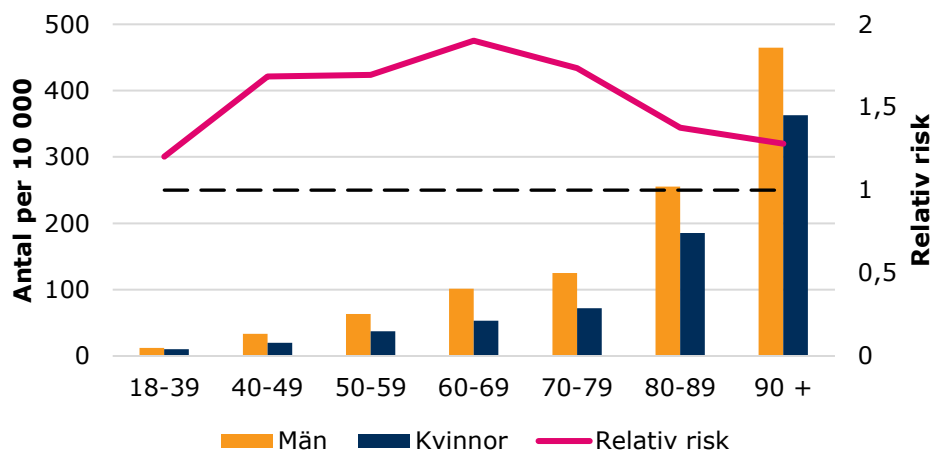
Ålder	Slutenvårdade*		Slutenvårdade covid-19 som huvuddiagnos		Intensivvårdade		Avlidna	
	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män
18-29	11/8	8	5	5	1	1	0,1	0,1
30-34	22/12	14	9	11	1	2	0,3	-
35-39	22/13	18	10	15	1	1	-	0,3
40-44	20/17	27	14	24	1	3	0,6	0,4
45-49	23/23	39	19	35	2	5	0,4	0,7
50-54	33	54	28	47	4	10	0,8	3
55-59	42	72	35	64	4	15	0,7	5
60-64	55	96	47	84	6	21	3	8
65-69	52	107	43	88	7	25	4	13
70-74	55	118	42	98	6	20	9	23
75-80	90	132	73	105	7	13	22	44
80-84	147	212	117	174	4	13	49	92
85-89	245	336	204	276	2	7	116	177
90-94	362	429	299	365	1	2	215	332
95+	364	571	295	497	3	0	340	521
Total	48	61	36	51	3	8	11	14

* Alla (antal per 10000 individer) som slutenvårdats med covid-19 som diagnos. För kvinnor anges först antal per 10000 individer som slutenvårdats med covid-19 som diagnos och efter snedstreckat antal per 10000 individer som slutenvårdade med covid-19 som diagnos exklusive kvinnor som vårdats med en graviditetsrelaterad diagnos som huvuddiagnos och covid-19 som bidiagnos.

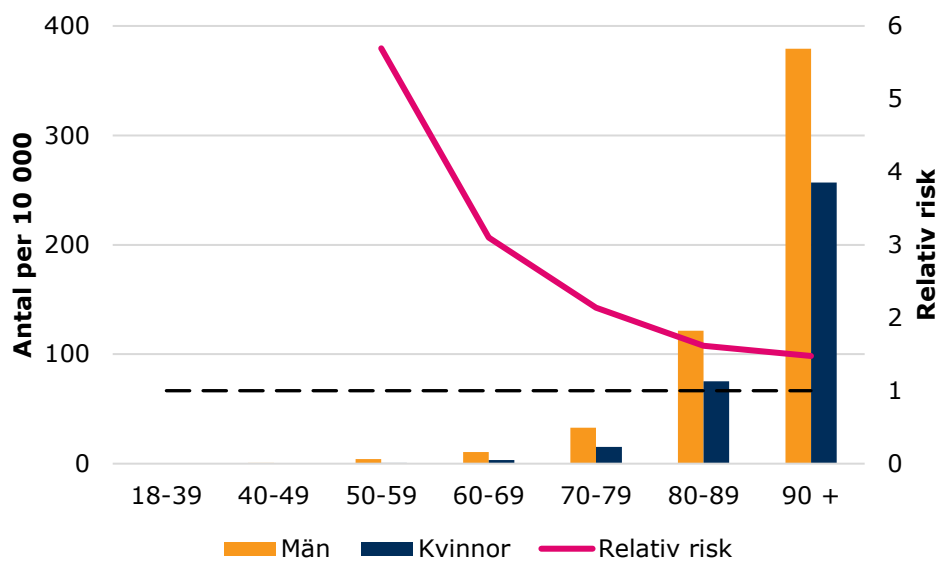
Bilaga 3. Antal per 10 000 individer som har fått slutenvård med covid-19 som huvuddiagnos, uppdelat efter kön och ålder, samt relativ risk (könskvoten) för män jämfört med kvinnor inom olika åldersgrupper, i Stockholms län år 2020 (mars–november).



Bilaga 4. Antal per 10 000 individer som har fått slutenvård med covid-19 som diagnos, uppdelat efter kön och ålder, samt relativ risk (könskvoten) för män jämfört med kvinnor inom olika åldersgrupper, i Stockholms län år 2020 (mars–november). Vårdtillfällen med en graviditetsrelaterad diagnos (ICD-10-koder från O-kapitlet) som huvuddiagnos är exkluderade. Gravida kvinnor som i första hand har fått slutenvård för covid-19 är alltså inkluderade.



Bilaga 5. Antal per 10 000 individer som avlidit på grund av covid-19, uppdelat efter kön och ålder, samt relativ risk (könskvoten) för män jämfört med kvinnor inom olika åldersgrupper, i Stockholms län år 2020 (mars–september).



ISBN 978-91-87691-75-1



**Centrum för epidemiologi
och samhällsmedicin**

REGION STOCKHOLM