

RAS-Inhibition in Zeiten der COVID-19-Pandemie – aktuelle ESH-Empfehlungen



Prof. Dr. med.
Florian Limbourg
Medizinische
Hochschule
Hannover

Seminar / Hypertonie -- Autor: F. Limbourg

Die COVID-19 Task Force der European Society of Hypertension (ESH) hat sich in einem Review erneut zur Bedeutung von Bluthochdruck und therapeutischer RAS-Blockade bei COVID-19-Patienten geäußert. Dargestellt und kritisch diskutiert werden v. a. die molekularen Mechanismen der Infektion und der RAS-Hemmung sowie die potenziellen klinischen Implikationen.

Hochdruckliga



Bluthochdruck im Blickpunkt
Regelmäßiger Sonderteil
der MMW-Fortschritte der
Medizin.

Herausgeber:
Deutsche Hochdruckliga
e.V. DHL* – Deutsche
Gesellschaft für Hypertonie
und Prävention
Berliner Straße 46,
D-69120 Heidelberg;
Tel.: 06221/58855-0,
Fax: 06221/58855-25
info@hochdruckliga.de

Redaktion:
Prof. Dr. med. Ulrich Wenzel,
Hamburg
(Vors. d. Vorstandes)

Schwere Verläufe einer SARS-CoV-19-Infektion betreffen am häufigsten alte Menschen, bei denen oft Komorbiditäten bestehen; allen voran die Hypertonie, gefolgt von chronischen Erkrankungen von Herz, Lunge und Niere. In diesem Kontext wird unter Experten seit Wochen auch die eigenständige Bedeutung des Bluthochdrucks diskutiert – bis hin zur Befürchtung, ein hoher Blutdruck bzw. antihypertensive Medikamente könnten anfälliger für SARS-CoV-2-Infektionen machen.

Hierzu hat sich nun die ESH COVID-19 Task Force geäußert [1]. Aufgrund der hohen Prävalenz der Hypertonie ist es wenig überraschend, dass diese auch gehäuft bei schweren Verläufen von COVID-19 auftritt. Die wichtigere Frage, ob Hypertonie ein unabhängiger Risikofaktor für schwere Verläufe ist, muss durch sorgfältige, risikoadjustierte und kontrollierte Studien erfolgen. Eine aktuelle Studie aus China fand in einer multifaktoriellen Analyse keine Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und tödlichem Ausgang [2]. Ebenso zeigten drei Anfang Mai 2020 im *The New England Journal of Medicine* publizierte, große Observationsstudien, dass Angiotensin-converting-Enzyme(ACE)-Hemmer (ACEI) und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) weder das Risiko erhöhen, an COVID-19 zu erkranken, noch das Risiko, dass eine COVID-19-Erkrankung einen schweren Verlauf nimmt [3, 4, 5].

Aufgrund der spezifischen molekularen Infektionsmechanismen wurden die Blocker des Renin-Angio-

tensin-Systems (RAS) kritisch hinterfragt. Grundlage der Diskussionen ist, dass SARS-CoV-2 zum Eintritt in die Zellen das membranständige ACE2 als Co-Rezeptor nutzt [6, 7]. ACE2 wird in vielen Organen exprimiert, z. B. in Herz, Nieren, Gastrointestinaltrakt und Lunge.

Hinsichtlich der spekulativen Zusammenhänge zwischen einer therapeutischen RAS-Blockade, ACE2 und dem Risiko für Virusinfektionen muss zunächst eingeräumt werden, dass es tierexperimentelle Befun-



Kann er seinen ACE-Hemmer ohne Sorge einnehmen?

de gibt, die zeigen, dass die ACE2-Expression kompensatorisch zunimmt [6]. Jedoch existieren keine Daten, die dafür sprechen, dass ACEI oder ARB eine SARS-CoV-2-Infektion durch die kompensatorische ACE2-Zunahme begünstigen [4, 6].

Die Task Force kommt zu dem Schluss, dass keine eindeutigen Hinweise existieren, dass eine Hypertonie per se mit einem erhöhten SARS-CoV-2-Infektionsrisiko einhergeht. Somit werden für Hypertoniker die gleichen Vorsichtsmaßnahmen empfohlen wie für Patienten der entsprechenden Alterskategorien bzw. mit denselben Begleiterkrankungen (<https://www.ecdc.europa.eu/en>).

Leitliniengerechte antihypertensive Therapie bei stabilen Patienten nicht umstellen

Die Task Force empfiehlt, bei stabilen Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19-Risiko die ACEI- oder ARB-Therapie entsprechend den ESC/ESH-Leitlinien von 2018 durchzuführen [8]. Diese Aussage stützt sich auf die Tatsache, dass keine derzeit verfügbaren Daten einen von den Leitlinien abweichenden Einsatz von RAS-Blockern (ACEI oder ARB) bei COVID-19-Patienten nahelegen. Im Gegenteil – die Beendigung oder Umstellung einer stabilen antihypertensiven Therapie birgt stets die Gefahr zwischenzeitlich unkontrollierter Blutdruckschwankungen, die ihrerseits ein inakzeptables Risiko für Zwischenfälle (z. B. Schlaganfall) darstellen [6].

Auch eine Ende April publizierte Studie aus Wuhan [9] zeigte kein schlechteres Outcome von COVID-19 unter ACEI/ARB. Ausgewertet wurden über 1.100 COVID-19-Patienten. Der Anteil von Hypertonikern, die mit ACEI/ARB behandelt worden waren, unterschied sich zwischen den Patientengruppen mit schweren und milden Krankheitsverläufen nicht signifikant (32,9% vs. 30,7%; $p = 0,645$) – das gleiche galt für die Gruppen verstorbener und überlebender Patienten (27,3% vs. 33%; $p = 0,34$).

Interessant ist an dieser Stelle darüber hinaus auch ein bislang selten angesprochener Aspekt, nämlich ein potenziell protektiver Effekt von ACE2 und einer RAS-Blockade bei schwerer Lungenschädigung [10, 11, 12]. Bei einem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ist die ACE2-Expression herabreguliert, und die zusätzliche Gabe von ACE2 bzw. RAS-Blockade hatte in tierexperimentellen Studien pulmonal und kardiovaskulär protektive Effekte, was für die schädlichen Wirkungen eines aktivierten RAS während einer Lungenschädigung spricht [6, 7].

Individuelle Therapieentscheidungen bei schwerkranken COVID-19-Patienten

Während also im ambulanten Bereich bei milden COVID-19-Verläufen keine Umstellung einer anti-

hypertensiven Medikation vorgenommen werden sollte, empfiehlt die ESH COVID-19 Task Force, bei schwerem COVID-19-Verlauf, Sepsis oder hämodynamischer Instabilität von Fall zu Fall zu entscheiden und RAS-Blocker und andere Antihypertensiva unter Berücksichtigung der Leitlinien individuell einzusetzen bzw. abzusetzen. Grundsätzlich stellt auch bei intensivmedizinischen Patienten eine unkontrollierte Hypertonie eine zusätzliche Gefahr dar und sollte therapiert werden.

Aktualisierung der Empfehlungen bei neuen Erkenntnissen durch zunehmende Daten

Selbstverständlich müssen noch weitere Studien die ständig zunehmenden Datenmengen analysieren, um die Bedeutung der Hypertonie und blutdrucksenkender Medikamente, speziell der RAS-Blocker, für den klinischen COVID-19-Verlauf fortlaufend zu analysieren. Einerseits ist bei der Interpretation neuer Daten Vorsicht geboten (Bias aller Art sind möglich), andererseits dürfen berechtigte Hinweise auf neue Aspekte nicht zurückgehalten werden, sondern sind im Rahmen der aktuellen Wissensgrundlagen immer wieder neu zu diskutieren. ■

Literatur:

springermedizin.de/mmw

Title:

Hypertension and RAAS inhibition in times of COVID-19 – current recommendations of the European Society of Hypertension.

Keywords:

Hypertension, COVID-19, RAAS-Inhibition

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. med. Florian P. Limbourg, FESH

Koordinator, ESH/DHL Universitäres Hypertoniezentrum/
Experimentelle Gefäßmedizin und Transplantationsforschung,
Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
D-30625 Hannover
E-Mail: Limbourg.Florian@mh-hannover.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Bluthochdruck per se bedingt kein erhöhtes SARS-CoV-2-Infektionsrisiko, daher gelten für Hypertoniker keine anderen Vorsichtsmaßnahmen als für alle Patienten der entsprechenden Altersgruppen mit entsprechenden Begleiterkrankungen.
2. Bei stabilen Patienten sollte im Falle eines COVID-19-Risikos bzw. einer SARS-CoV-2-Infektion eine leitliniengerechte antihypertensive Therapie nicht umgestellt werden; dies gilt auch für ACEI und ARB.
3. Auch bei schwerkranken COVID-19-Patienten sollten die Leitlinien berücksichtigt werden, die Entscheidung im Einzelfall liegt bei den behandelnden Klinikärzten.

Bluthochdruck erhöht nicht das Risiko, an COVID-19 zu erkranken.

Literatur

1. Kreutz R, Algharably EAE-H, Azizi M et al. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19: European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review of Evidence. *Cardiovasc Res.* 2020; doi:10.1093/cvr/cvaa097
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10229):1038. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. PubMed PMID: 32171076
3. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
4. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2006923.
5. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2008975.
6. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin–Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin–Angiotensin System Blockers. *Hypertension.* 2020;HYPERENSIONAHA12015082 [epub ahead of print]
7. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin–Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4812 [epub ahead of print]
8. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:1953–2041
9. Li J, Wang X, Chen J et al. Association of Renin–Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624 [epub ahead of print]
10. Kuba K, Imai Y, Rao S et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875–9
11. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS–CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020; in press. doi: 10.1002/ddr.21656
12. Imai Y, Kuba K, Rao S et al. Angiotensin–converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436:112–6