



Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie sowie der Schweizerischen Hypertonie Gesellschaft zum Thema ACE-Hemmer/Angiotensin Rezeptor Blocker und SARS-CoV2

Patienten mit Diabetes, Hypertonie oder anderweitigen kardialen Vorerkrankungen haben eine erhöhte SARS-CoV2-assoziierte Sterblichkeit¹. Diese Patientengruppe wird häufig mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (ACE-Hemmer, Sartane, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten) behandelt. Für SARS-CoV² und neu auch für SARS-CoV²³ wurde das mit ACE verwandte ACE2 als Rezeptor für den viralen Zelleintritt identifiziert. Tierexperimentelle Daten liefern Hinweise, dass ACE-Hemmer und Sartane die Aktivität von ACE2 im Herzen erhöhen könnten⁴. Dies hat zu Verunsicherung in Bezug auf die Anwendung dieser Herzmedikamente bei SARS-CoV2 infizierten oder für eine tödliche Infektion bei besonders anfälligen Patienten geführt.

Es gibt aktuell keine gesicherten Daten, die zeigen, dass die Aktivität von ACE2 mit der beobachteten SARS-CoV2 assoziierten Sterblichkeit korreliert. Der SARS-CoV2 assoziierten Sterblichkeit liegt in der Regel ein schwerer Verlauf der Lungenerkrankung zu Grunde. Im Gegenteil, tierexperimentelle Daten haben sogar gezeigt, dass eine Infektion mit SARS-CoV zu einem Anstieg von Angiotensin II führt, welches die Lungenschädigung verstärkt, und dass die durch SARS-CoV verursachte Lungenerkrankung durch die Gabe eines Angiotensin 1 Rezeptor Blockers in Form eines Sartans gebessert werden konnte^{5,6}.

ACE-Hemmer, Sartane und Mineralocorticoid-Rezeptor Antagonisten bilden die Basis einer prognostisch wirksamen Herzinsuffizienztherapie mit bester Evidenz bezüglich Mortalitätsreduktion⁷. Ihnen gemeinsam ist die Hemmung der negativen kardiovaskulären Effekte, welche durch die Interaktion von Angiotensin II mit dem Angiotensin 1 Rezeptor ausgelöst werden. Ein Absetzen der Therapie führt innert Tagen bis Wochen zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit entsprechendem Anstieg der Mortalität⁸⁻¹⁰.

Auch nach einem akuten Herzinfarkt, wie auch bei der Hypertonie gehören ACE-Hemmer, Sartane und Mineralocorticoid-Rezeptor Antagonisten seit Jahren zur Standardtherapie¹¹. Für alle Substanzklassen konnte eine signifikante Senkung der Mortalität nach Herzinfarkt nachgewiesen werden, wobei ein früher Beginn (innert Tagen) nach Herzinfarkt ein wichtiger Faktor ist¹²⁻¹⁶.

Unsere derzeitigen Empfehlungen:

Basierend auf der heutigen Datenlage und in Anbetracht der eindeutigen und gut dokumentierten Senkung der Sterblichkeit bei Herzerkrankungen

- soll eine ACE-Hemmer oder Sartan-Therapie gerade auch bei SARS-Cov2 positiven Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie oder frischem Herzinfarkt unbedingt weitergeführt bzw. gemäss bisherigen Guidelines etabliert werden.
- ist eine prophylaktische Umstellung von noch gesunden Patienten auf andere Substanzen nicht gerechtfertigt.

Dieser Text wurde der SGK und der SHG von der Kardiologie des Universitätsspitals Basel zur Verfügung gestellt.
Bern, 9. März 2020

Referenzen:

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020.
2. Li W, Moore MJ, Vasileva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019- nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv* 2020.
4. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin- converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111(20):2605-10.
5. KubaK, ImaiY, RaoS, GaoH, GuoF, GuanB, HuanY, YangP, ZhangY, DengW, BaoL, ZhangB, LiuG, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11(8):875-9.
6. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436(7047):112-6.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-2200.
8. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(6):1557-63.
9. Gilstrap LG, Fonarow GC, Desai AS, Liang L, Matsouaka R, DeVore AD, Smith EE, Heidenreich P, Hernandez AF, Yancy CW, Bhatt DL. Initiation, Continuation, or Withdrawal of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;6(2).
10. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393(10166):61-73.
11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-177.
12. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345(8951):669-85.
13. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998;97(22):2202-12.
14. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure E, Survival Study I. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-21.
15. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri M, Vincent J, Zannad F, Investigators R, Investigators R. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014;35(34):2295-302.
16. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc* 2016;91(1):51-60.