

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

European Society of Hypertension
Scientific Newsletter: Update on
Hypertension Management 2020; 22:
Nr. 75 COVID-19 and RAS Blockers: A
Pharmacology Perspective COVID-19
und RAS-Hemmer: Pharmakologische
Sicht

Danser AHJ

Journal für Hypertonie - Austrian
Journal of Hypertension 2021; 25
(1), 15-17

Homepage:
www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Indexed in EMBASE/Scopus

kleiner leichter leiser*



**BOSCH
+SOHN** boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät

Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientennummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

European Society of Hypertension Scientific Newsletter:



Update on Hypertension Management 2020; 22: Nr. 75*

COVID-19 and RAS Blockers: A Pharmacology Perspective

COVID-19 und RAS-Hemmer: Pharmakologische Sicht

A. H. Jan Danser

Department of Internal Medicine, Division of Pharmacology and Vascular Medicine,
Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

■ Einleitung

Während der Ausbreitung von SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus-2“) wurde bemerkt, dass Hypertonie, koronare Herzerkrankung und Diabetes, insbesondere bei älteren Patienten, die Empfänglichkeit für eine SARS-CoV-2-Erkrankung erhöhen [1, 2]. Patienten mit diesen Erkrankungen nehmen oft RAS-Blocker ein, wie z. B. Angiotensin-Converting-Enzyme- (ACE-) Hemmer oder Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker (ARB). Da ACE2 der Rezeptor ist, der dem Coronavirus das Eindringen in die Zelle ermöglicht, wurde vermutet, dass die RAS-Blocker *per se* die Ursache für eine erhöhte Infektanfälligkeit sind [2]. Sollte das stimmen, dann würde das implizieren, dass diese Medikamentengruppe nicht mehr für COVID-19-Patienten angewendet werden sollten. Jedoch würden die daraus resultierende Destabilisierung des Blutdrucks und die fehlende kardiovaskuläre Protektion ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkte herbeiführen.

Wie hoch ist daher die Evidenz für diese Theorie und sollten RAS-Blocker tatsächlich bei diesen Patienten abgesetzt werden?

■ Was ist ACE2?

ACE2 ist eine Monocarboxypeptidase, ein Enzym, das die Peptidbindung am C-terminalen Ende eines Proteins oder Peptids hydrolysieren kann. ACE2 erhielt 2000 den Namen aufgrund seiner Homologie mit ACE [3]. Jedoch – anders als ACE – wandelt ACE2 nicht Angiotensin I in Angiotensin II um und wird auch nicht durch ACE-Hemmer blockiert. ACE2 hydrolysiert Angiotensin-II [Angiotensin-(1-8), ein Peptid aus 8 Aminosäuren] in Angiotensin-(1-7) und Angiotensin-I [Angiotensin-(1-10)] in Angiotensin-(1-9) [4]. Zusätzlich hydrolysiert es weitere Peptide, u. a. Apelin, Opioide und Kinine. Obwohl Angiotensin-(1-7) und Angiotensin-(1-9) über organprotektive Eigenschaften verfügen dürften, die jene von Angiotensin-II aufheben, sind ihre normalen In-vivo-Spiegel meist unter der Nachweisbarkeitsgrenze. Die meisten Studien, die über protektive Effekte berichten, basierten auf einer Infusion dieser Peptide bei Nagetieren.

ACE2 ist ein membrangebundenes Enzym [4]. Die Spaltung seines Membranankers („shedding“) durch „A Disintegrin and Metalloproteinase 17“ (ADAM17), auch als „Tumour necrosis factor α converting enzyme“ bezeichnet, resultiert in seinem Auftreten in Körperflüssigkeiten in minimalen Mengen. In pathologischen Zuständen ist das „Shedding“ von ACE2 oft erhöht, was erhöhte Spiegel von löslichem ACE2 in Blut und Harn verursacht [5]. Interessanterweise ist Angiotensin-II – durch Hochregulation von ADAM17 – unter jenen Faktoren zu finden, die „Shedding“ erhöhen [6]. Üblicherweise ist die Hauptmenge von ACE2 jedoch membrangebunden, auch unter pathologischen Bedingungen. Folglich ist die ACE2-medierte Degradation von Peptiden von der membrangebundenen Version des Enzyms abhängig und nicht von der gelösten Variante, was dem entspricht, was wir von ACE wissen [4].

■ ACE2 und Coronavirus

Zusätzlich zu seiner Rolle als Carboxypeptidase zeigte sich überraschenderweise, dass ACE2 den Rezeptor für den Eintritt des SARS-CoV-2 darstellt. Eine Bindung an ACE2 benötigt die Oberflächeneinheit eines viralen Spikeproteins (S1), während der Zelleintritt auf einem „Priming“ durch die Serinprotease-Transmembran-Protease Serin-2 (TMPRSS2) beruht [7]. Zwei kürzlich publizierte Berichte bestätigten, dass SARS-CoV-2 auf die gleiche Weise in die Zelle eindringt [8, 9]. Die SARS-CoV-Bindung induziert eine ACE2-Downregulation [10]. In der Lunge tritt die ACE2-Expression in Typ-2-Pneumocyten und Makrophagen auf. Jedoch ist die pulmonale ACE2-Expression gering, verglichen mit anderen Organen wie Intestinum, Testes, Herz und Niere [11, 12].

■ ACE2 und RAS-Blocker

ACE-Hemmer werden oft mit ACE2-Hemmern verwechselt. Erstere inhibieren nicht ACE2 und es gibt derzeit keine ACE2-blockierenden Medikamente, die Patienten verschrieben werden können. Tierstudien berichten, dass manche ARBs die ACE2-Expression in Herz und Niere hochregulieren [13–16]. Ob ACE-Hemmer das Gleiche tun, ist weniger sicher [13]. Jedoch sind die Ergebnisse nicht einheitlich, benötigten hohe Dosen und variieren je nach RAS-Blocker und Organ. Es liegen keine Daten für die Lunge vor, den wichtigsten Virus-Eintrittsort. Verwirrend ist, dass Ergebnisse bei hochgradiger

*Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von J. Slany

RAS-Blockade (z. B. Gabe von 2 Blockern gleichzeitig) entgegengesetzt den Resultaten mit geringergradiger Blockade (Gabe von nur einem Blocker) sind [13]. Der Hauptgrund zur Untersuchung der ACE2-Expression lag in der Hoffnung, durch hohe ACE2-Spiegel die Bildung von Angiotensin (1-7) zu erleichtern, um dadurch den protektiven Effekt in Herz und Nieren zu erhöhen.

Hinsichtlich des Verhältnisses von Angiotensin II und ADAM17 sollte zwischen membrangebundenem und löslichem ACE2 unterschieden werden. Theoretisch sollte ein Anstieg des löslichen ACE2 (das erhöhtes Shedding impliziert) in weniger membrangebundenem ACE2 resultieren. Offensichtlich ist es das membrangebundene ACE2, das den Virus-eintritt erleichtert. Daher ist, wenn gefolgert wird, dass eine „Upregulation“ von ACE2 vorliegt, die Frage ausschlaggebend, ob es die membrangebundene oder lösliche Form betrifft.

Die Messung von membrangebundenem ACE2 ist technisch herausfordernd und daher geben Publikationen oftmals nur die Änderungen auf mRNA-Level wieder. Beim Menschen sind die Daten üblicherweise beschränkt auf Messungen der ACE2-Aktivität im Blut [17], was eine Zirkulation von löslichem ACE2-Protein in sehr niedrigen Mengen widerspiegelt. Ob dies eine Relevanz für membrangebundenes ACE2 hat, ist unbekannt und möglicherweise ist – wie oben erwähnt – die Relation invers. Wenn ARB membrangebundenes („tissue“-) ACE2 hochreguliert, geschieht dies möglicherweise aufgrund der AT1-Rezeptorblockade. Das impliziert, dass Angiotensin II den entgegengesetzten Effekt haben sollte – es sollte also membrangebundenes ACE2 runterregulieren.

Wie bereits erwähnt, ist es unwahrscheinlich, dass das Angiotensin II-induzierte Shedding einer solchen Down-Regulierung unterliegt. Akutstudien an ACE2-transfizierten Neuroblastom-Zellen haben gezeigt, dass Angiotensin II zusätzlich eine ACE2-Internalisation induziert und dabei die Anzahl der ACE2-Rezeptoren an der Zelloberfläche reduziert [18]. Ob das auch in nicht-transfizierten (natürlich ACE2-exprimierenden) Zellen, chronisch oder *in vivo* auftritt, ist unbekannt. Wenn man eine Schlüsselrolle für AT1-Rezeptoren annimmt, müssten Renin und ACE-Hemmer den gleichen richtungsweisenden Effekt wie ARBs aufweisen. Derzeit gibt es für diese Medikamente äußerst limitierte bzw. kaum vorhandene Daten zur Hochregulation von ACE2.

Sowohl ACE-Hemmer als auch ARBs beeinflussen den Angiotensin-Spiegel: ACE-Hemmer erhöhen das Angiotensin I, während ARBs beide – Angiotensin I und II – erhöhen. Es wurde argumentiert, dass erhöhte Angiotensin II-Spiegel eine erhöhte Substratlast am Enzym bewirken, was seine Hochregulierung verlangen würde [19]. Das gleiche könnte man für Angiotensin I annehmen, da es ebenso durch ACE2 hydrolysiert wird. In der Realität weist die Carboxypeptidase ACE2 multiple Substrate auf und eine Veränderung in ein oder zwei dieser Substrate (Angiotensin I und II, in fmol/mL-Level, also mehrere Größenordnungen unter der aktuellen ACE2-Konzentration) kann keinen bedeutenden Unterschied in der Substratlast ausmachen.

Gesamtgesehen gibt es Evidenz von Tierstudien, dass ARBs membrangebundenes ACE2 hochregulieren, ACE-Hemmer jedoch nicht. Die momentanen Daten sind oftmals widersprüchlich und variieren zwischen einzelnen ARBs und Geweben (z. B. Herz versus Niere). Selbst wenn die berichtete Hochregulation von Gewebs-ACE2 durch ARBs in Tierstudien auf den Menschen extrapoliert werden würde, würde das noch nicht den Nachweis erbringen, dass es einen SARS-CoV2-Eintritt erleichtert.

■ Günstiger Effekt von ACE2?

Während einer akuten Lungenerkrankung ist das alveoläre ACE2 runterreguliert [10]. Das würde den Angiotensin II-Metabolismus abschwächen, was in höheren lokalen Spiegeln dieses Peptids resultieren würde. Da Angiotensin II die alveoläre Permeabilität erhöht und eine Lungenschädigung fördert, könnte man spekulieren, dass erhöhte ACE2-Expression durch präventive ARB-Behandlung im Verlauf einer SARS-CoV2-Infektion protektiv wirken würde. Eine verringerte myokardiale ACE2-Expression erleichtert gleichermaßen Inflammation und Schädigung [20] und niedrige ACE2-Spiegel prädisponieren für Hypertonie, Diabetes sowie deren kardiovaskuläre Komplikationen [21, 22]. Wenn man die Vielzahl von ACE2-Substraten betrachtet, wäre es möglich, dass die protektiven Effekte auch andere als Angiotensin II umfasst.

Von dieser Perspektive aus könnte man erwarten, dass kardiovaskuläre Patienten eine niedrige ACE2-Expression aufweisen und daher geringer empfindlich für eine SARS-CoV2-Infektion sein könnten. Diese Infektion, wenn sie auftritt, würde deren Situation durch weiteres Absenken von ACE2 rasch verschlechtern [10]. Gleichzeitig würden RAS-Blocker, wenn sie ihre Wirkung durch ACE2-Upregulation ausüben, die attraktivsten Medikamente für diese Patienten darstellen [21, 23]. Jedoch ist derzeit keine dieser Aussagen klinisch geprüft.

■ Was brauchen wir jetzt?

Die vorliegenden Daten bieten keine zufriedenstellenden Details über die interessierenden Variablen, wie die Hypertonie-Diagnose und die verschriebenen antihypertensiven Medikamente, um die vorliegenden Hypothesen zu testen. Es fehlen geeignete Kontrollgruppen und es sollten Korrekturen für Alter und andere verfälschende Faktoren vorgenommen werden. Beispielsweise kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die RAS-Blocker nehmen, älter sind, einfacher häufiger Hypertonie und Diabetes haben und daher empfänglicher für eine Virusinfektion sind, unabhängig von der Anwendung von RAS-Blockern. Weitere Fragen sind, ob die ACE2-Menge wirklich den Schweregrad einer SARS-CoV2-Infektion bedingt und / oder Auswirkungen aufs Outcome aufweist, bzw. wenn ein derartiges Verhältnis vorliegt, inwieweit RAS-Blocker dies beeinflussen.

■ Konklusion

Daher liegt eindeutig, wie es auch von allen großen kardiovaskulären Fachgesellschaften weltweit inklusive der European Society of Hypertension (<https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>) empfohlen wird, kein

Grund vor, die Gabe von RAS-Blockern bei SARS-CoV2-Patienten präventiv abzubrechen oder temporär zu unterbrechen. Der nachgewiesene therapeutische Effekt überwiegt ein potentielles Risiko bei einer Corona-Infektion. Darüber hinaus ist unbekannt, ob andere Antihypertensiva nicht dasselbe „Risiko“ in sich tragen.

■ Ergänzung von J. Slany

Eine rezente Metaanalyse von 52 Studien mit etwas über 100.000 Teilnehmern hat gezeigt, dass die Einnahme von RAS-Blockern das Risiko für Tod und schweren Verlauf von COVID-19 hoch signifikant senkt (adjustierte OR 0,57 bzw. 0,68): Baral R, Tsampasian V, Debski M, et al. Association between Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitors and clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (3): e213594. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.3594

Literatur:

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
2. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for Covid-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8: e21.
3. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000; 275: 33238–43.
4. Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett JC, Jr., Llorens-Cortes C, et al. Novel therapeutic approaches targeting the Renin-Angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev* 2019; 71: 539–70.
5. Wysocki J, Goodling A, Burgaya M, Whitlock K, Ruzinski J, Battle D, Afkarian M. Urine RAS components in mice and people with type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313: F487–F494.
6. Xu J, Sriramula S, Xia H, Moreno-Walton L, Culicchia F, Domenig O, Poglitsch M, Lazartigues E. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circ Res* 2017; 121: 43–55.
7. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010; 84: 12658–64.
8. 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.
9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–3.
10. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112–6.
11. Serfozo P, Wysocki J, Gulua G, Schulze A, Ye M, Liu P, et al. Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the circulation is POP (Prolyl oligopeptidase) dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) independent. *Hypertension* 2020; 75: 173–82.
12. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–7.
13. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605–10.
14. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S, et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 97: 180–90.
15. Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Battle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F398–405.
16. 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; 75: 1382–5.
17. Ramchand J, Patel SK, Kearney LG, Matalanis G, Farouque O, Srivastava PM, Burrell LM. Plasma ACE2 activity predicts mortality in aortic stenosis and is associated with severe myocardial fibrosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 655–64.
18. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2014; 64: 1368–75.
19. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens* 2020; 38: 781–2.
20. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 618–25.
21. Patel VB, Bodiga S, Basu R, Das SK, Wang W, Wang Z, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 exacerbates diabetic cardiovascular complications and leads to systolic and vascular dysfunction: a critical role of the angiotensin II/AT1 receptor axis. *Circ Res* 2012; 110: 1322–35.
22. Lu N, Yang Y, Wang Y, Liu Y, Fu G, Chen D, et al. ACE2 gene polymorphism and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 11,051 subjects. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 6581–9.
23. Pena Silva RA, Chu Y, Miller JD, Mitchell IJ, Penninger JM, Faraci FM, Heistad DD. Impact of ACE2 deficiency and oxidative stress on cerebrovascular function with aging. *Stroke* 2012; 43: 3358–63.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere
zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)