

Pågående RAAS-blockad bör behållas vid covid-19

Sars-cov-2 tar sig in i värdceller genom att binda till den extracellulära domänen av det transmembranösa enzymet ACE-2 (angiotensinkonvertas-2) och orsakar sjukdomen covid-19, vilket tidigare sammanfattats här i Läkartidningen [1]. Detta har fått stor uppmärksamhet eftersom initiala deskriptiva rapporter visade att en hög andel av svårt sjuka covid-19-patienter hade hypertoni, obesitas, diabetes eller etablerad hjärt-kärlsjukdom, och att dessa hade sämre prognos (40–63 procent av avlidna hade hypertoni) [2, 3]. Renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) har en central roll i kardiovaskulär och renal fysiologi och patofysiologi och är ett mycket komplext system med flera inblandade receptorer och mediatorer. Teoretiskt kan man tänka sig både fördelar och nackdelar med att hämma RAAS med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB). Flera stora och välgjorda observationsstudier har nyligen publicerats, som dock inte ger belägg vare sig för ökad eller minskad risk av RAAS-blockad vid covid-19.

RAAS och sars-cov-2

Renin frisätts till blodet från den juxtaglomerulära apparaten som svar på minskat blodtryck i njurarna. Renin, det hastighetsbestämmande steget i bildning av angiotensin II, klyver angiotensinogen till



Jonas Spaak, docent, biträdande överläkare, ordförande i Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin
● jonas.spaaak@ki.se



Thomas Kahan, professor, överläkare, tillträdande ordförande i European Society of Cardiology Council of Hypertension, styrelsemedlem i European Society of Hypertension; båda hjärtkliniken, Danderyds sjukhus; för Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin

angiotensin I, som sedan konverteras till angiotensin II av ACE. ACE är ett membranbundet protein som finns i större mängd i lungornas och njurarnas endotel, men även i andra vävnader. Angiotensin II utövar sina huvudsakliga effekter genom att stimulera angiotensin II typ 1 (AT1)-receptorn, vilket ger kraftig konstriktion i resistanskärl, men också stimulerar det sympatiska nervsystemet, frisätter aldosteron, ökar sekretion av anti-diuretiskt hormon och ökar renal natriumreabsorption, vilket leder till salt- och vätskeretention. På längre sikt stimuleras inflammation och aggregation, liksom fibros och myocythypertrofi i hjärta och kärl. Angiotensin II stimulerar också angiotensin II typ 2 (AT2)-receptorer, som har mot-

satta (vasodilaterande, antiinflammatoriska, antiaggregatoriska och antiproliferativa) effekter.

ACE-2 beskrevs först år 2000. Det är liksom ACE ett membranbundet protein med högt uttryck på ytan av pneumocyter, men finns även på tunntarmsepitel och kärlendotel i hela kroppen [4]. ACE-2 är inte lika välstuderat som ACE, men dess viktigaste effekt är sannolikt att motverka ACE och minska AT1-receptormedierade effekter av angiotensin II [4]. ACE-2 klyver angiotensin II till angiotensin-(1-7) och angiotensin I till angiotensin-(1-9). Angiotensin-(1-7) stimulerar den G-proteinkopplade Mas-receptorn, vilket ger liknande effekter som AT2-receptorstimulering (se ovan), medan angiotensin-(1-9) stimulerar AT2-receptorn direkt. En löslig form av ACE-2 kan också bildas genom klyvning av metalloproteaset ADAM17, och högre nivå av lösligt ACE-2 är associerad med sämre prognos [5]. Till skillnad från ACE så hämmas inte ACE-2 av våra vanliga ACE-hämmare [6].

Sars-cov-2 interagerar med RAAS genom att det uttrycker ett så kallat spike-protein som binder till den extracellulära domänen av ACE-2, vilket triggar endocytos av komplexet [7]. Efter att cellen har infekterats nedregleras uttrycket av ACE-2 på cellytan, vilket kan leda till ohämmad angio-

tensin II-medierad lokal RAAS-aktivering med förvärrad lokal inflammatorisk reaktion och ogynnsam mikrovaskulär och proaggregatorisk påverkan i lungor och andra organ [7, 8].

Hypertoni vid covid-19-infektion

Hypertoni är mycket vanlig. I Sverige har en av tre vuxna behandlingskrävande hypertoni, men hälften går oupptäckta. Prevalensen ökar markant med ålder, övervikt och diabetes mellitus så att omkring hälften har hypertoni vid 65 års ålder [9, 10]. Liksom övervikt och diabetes mellitus är hypertoni direkt kopplad till endotel-dysfunktion, inflammation, RAAS och sympatoadrenal aktivering med ökad risk för ateroskleroosjukdom [11]. Hypertoni är ofta det första steget mot framtida hjärt-kärlsjukdom och den enskilt viktigaste riskfaktorn för förtida död [12]. Trots enkel diagnostik och överväldigande evidens för kostnadseffektiv behandling når bara hälften med behandlad hypertoni ett blodtryck < 140/90 mm Hg [13]. Det är således förväntat att många som insjuknar med covid-19 har hypertoni (Tabell 1). Vid svår covid-19 med sjukhusvård är patienten ofta äldre och har samtidig hjärt-kärlsjukdom [14]. Det finns därför flera tänkbara orsaker till att hypertoni är ett vanligt fynd vid covid-19.

Medför hypertoni i sig en ökad risk för allvarigare infektion specifikt med sars-cov-2? Hypertoni är vanligt (26–54 procent) hos patienter som vårdats på sjukhus för covid-19 [15, 16] och än vanligare hos dem som kräver intensivvård [3]. Hypertoni är dock vanligt förekommande och en stark prediktor för prognos också vid andra virusorsakade allvarliga luftvägsinfektioner [17, 18]. Risken för allvarliga komplikationer vid covid-19, liksom förekomst av hypertoni, är starkt relaterad till hög ålder [3, 19]. En alternativ och trolig förklaring gällande sambandet mellan hypertoni och prognos vid covid-19 är därför att hypertoni åtminstone till viss del är en markör för hög ålder och samsjuklighet, men inte en stark oberoende riskfaktor [3].

RAAS-blockad till nytta eller skada?

ACE-hämmare och ARB är ofta förstahandsval för behandling av hypertoni, ateroskleroosjukdom, hjärtsvikt och njursvikt. Många som insjuknar i svår covid-19

HUVUDBUDSKAP

- Sars-cov-2 tar sig in i celler via ACE-2 (angiotensinkonvertas-2) och påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS).
- Teoretiskt kan man tänka sig både fördelar och nackdelar med RAAS-blockad vid covid-19.
- Flera välgjorda observationsstudier visar ingen ökad risk med RAAS-blockad vid covid-19.
- Vi rekommenderar att pågående RAAS-blockad behålls vid covid-19.

TABELL 1. Större observationsstudier av hypertoni och RAAS-blockad vid covid-19

Studie	Datum för publikation	Region	Frågeställning	Population	Antal deltagare	Andel med RAAS-blockad (procent)	Data justerade*	Utfall
Mehta N [27]	5 maj 2020	Ohio och Florida, USA	Risk för infektion och association med utfall	Alla testade för covid-19	18 472 testade, 1 735 positiva	12	Ja	Ingen ökad risk
Mancia G [28]	1 maj 2020	Lombardiet, Italien	Risk för insjuknande i covid-19 vid RAAS-blockad	Patienter med allvarlig covid-19	6 276 fall, 30 759 kontroller	ACE 24, ARB 22	Ja	Ingen ökad risk
Reynolds HR [29]	1 maj 2020	New York, USA	Risk för insjuknande i covid-19 vid RAAS-blockad	Alla patienter som testats för covid-19	12 594 testade, 5 894 positiva	ACE 8, ARB 11	Ja	Ingen ökad risk
De Abajo FJ [16]	14 maj 2020	Madrid, Spanien	Risk för insjuknande i covid-19 vid RAAS-blockad	Sjukhusvårdade för covid-19	1 139 fall, 11 390 kontroller	ACE 21, ARB 21	Ja	Ingen ökad risk
Li J [15]	23 apr 2020	Wuhan, Kina	Risk för allvarlig sjukdom och död	Sjukhusvårdade för covid-19 med hypertoni	1 178	ACE 3, ARB 7	Ja	Ingen ökad risk
Zhang P [23]	17 apr 2020	Hubei, Kina	Risk för död	Sjukhusvårdade för covid-19 med hypertoni	1 128	17	Ja	Lägre risk vid ACE/ARB

*Utfallet justerat för adekvata förväxlingsfaktorer

står på dessa läkemedel (Tabell 1). I djurmodeller kan ACE-hämmare och ARB öka ACE-2-uttryck i flera organ, vilket potentiellt kan öka infektionskänsligheten för sars-cov-2 [20]. Det saknas (ännu) evidens för sådana effekter hos människa [7], men vissa har framfört att läkemedel som blockerar RAAS bör undvikas vid covid-19 [21, 22]. Randomiserade kontrollerade studier med dessa frågeställningar pågår med svenskt deltagande, till exempel REPLACECOVID (Clinicaltrials.gov: NCT04338009). Å andra sidan finns studier som talar för att RAAS-blockad kan förbättra immunförsvaret och motverka hyperinflammation [23] samt ha direkta lungskyddande effekter vid ARDS (akut svår lungsvikt) [24] och covid-19 [25]. ARB har föreslagits kunna vara en tänkbar behandling vid infektion med sars-cov-2 [26]; här startas nu flera studier, även i Sverige. Huruvida potentiella skyddande eller skadliga kliniska effekter hos människa skiljer sig åt mellan ACE-hämmare och ARB är ännu okänt.

Sammantaget saknas ännu resultat från randomiserade kontrollerade studier som kan visa om läkemedel som kan blockera RAAS är skyddande, neutrala eller potentiellt skadliga vid smitta med sars-cov-2 eller vid etablerad covid-19. Det har dock nyligen publicerats flera välgjorda observationsstudier som visar neutral effekt av att stå på ACE-hämmare eller ARB vid insjuknandet i covid-19, sammanfattade i Tabell 1. Två stora studier från USA och en från Italien visade ingen association med ökad risk för insjuknande för patienter som stod på RAAS-blockad, efter justering för samsjuklighet och riskfaktorer [27-29]. En stor kinesisk studie visade inte heller

»Sådana rekommendationer måste dock kontinuerligt omvärderas då kunskapen snabbt ökar.«

någon association med ökad risk för allvarlig covid-19 eller död hos sjukhusvårdade covid-19-patienter [15]; i ytterligare en kinesisk studie rapporterades lägre mortalitetsrisk för patienter med pågående RAAS-blockad [23]. En spansk studie visade ingen association med ökad risk för sjukhusvård eller död, och i en subgruppsanalys sågs lägre risk för patienter med diabetes mellitus med RAAS-blockad [16].

Det är väl dokumenterat att behandling med RAAS-blockad vid kardiiovaskulär sjukdom, diabetes och njursjukdom minskar sjukdomsprogression, morbiditet och död och att utsättning är associerad med ökad risk för framtida händelser. Patienter med covid-19 har ofta en samsjuklighet där RAAS-blockad är väl motiverad. Nuvarande kunskap ger inte stöd för farhågor att pågående behandling med ACE-hämmare eller ARB skulle öka risken för att infekteras med sars-cov-2 eller för en sämre prognos vid covid-19. En försämrad kontroll av blodtryck och hjärtfunktion kan också öka risken för stroke, hjärtsvikt och andra akuta hjärt-kärlkomplikationer vid svår covid-19. Flera expertorgan (som American College of Cardiology, American Heart Association och Heart Failure Society of America, European Society of Cardiology Council of Hypertension, European

Society of Hypertension och International Society of Hypertension) förordar samstämmigt att man bör behålla pågående RAAS-blockad vid covid-19. Som vanligt ska man vid behov göra en dosreduktion eller ett tillfälligt uppehåll vid hypotoni, hyperkalemi eller akut njursvikt. Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin stödjer denna rekommendation. Sådana rekommendationer måste dock kontinuerligt omvärderas då kunskapen snabbt ökar. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:20102

REFERENSER

- Lundström A, Sandén P. ACE-2 och coronavirus - en fråga om balans och dynamik? *Läkartidningen*. 2020;117:F353.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Epub 24 feb 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81.
- Hamming I, Timens W, Bultuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
- Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin converting enzyme 2: a double-edged sword. *Circulation*. Epub 26 mar 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049.
- Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, et al. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J*. 2004;383(Pt 1):45-51.
- Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*. Epub 15 apr 2020. doi: 10.1093/cvr/cvaa097.
- Gross S, Jahn C, Cushman S, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: from basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;144:47-53.
- Wallentin F, Wettermark B, Kahan T. Drug treatment of hypertension in relation to sex, age, and comorbidity. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(1):106-14.
- Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturoversikt. Uppdatering av SBU-rapporten Måttligt förhöjt blodtryck (2004), nr 170/1. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2007. SBU-rapport 170/1U.
- Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens*. 2009;27(3):441-51.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
- Holmquist C, Hasselström J, Bengtsson Boström K, et al. Improved treatment and control of hypertension in Swedish primary care: results from the Swedish primary care cardiovascular database. *J Hypertens*. 2017;35(10):2102-8.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71.
- 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*. Epub 23 apr 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624.
- de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020;395(10238):1705-14.
- Al-Baadani AM, Elzein FE, Alhemyadi SA, et al. Characteristics and outcome of viral pneumonia caused by influenza and Middle East respiratory syndrome-coronavirus infections: a 4-year experience from a tertiary care center. *Ann Thorac Med*. 2019;14(3):179-85.
- Venkata C, Sampathkumar P, Afessa B. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza infection: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(9):798-805.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-6.
- Soler MJ, Barrios C, Oliva R, et al. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(5):410.
- 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(4):e21.
- Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Do angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e016509.
- Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-81.
- Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol*. 2011;225(4):618-27.
- 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(8):875-9.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. Epub 4 mar 2020. doi: 10.1002/ddr.21656.
- Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Epub 5 maj 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1855.
- Mancia G, Rea F, Ludergerani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of covid-19. *N Engl J Med*. Epub 1 maj 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of covid-19. *N Engl J Med*. Epub 1 maj 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.

SUMMARY

Hypertension, RAAS blockade and risk in COVID-19 patients

SARS-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) enters the host-cells by binding the transmembraneous angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) when causing coronavirus disease 2019 (COVID-19). The role of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE) and angiotensin II receptor blockers (ARB) in COVID-19 is debated. Several well-conducted observational studies show no increased risk from RAAS blockade in COVID-19 patients and are detailed in this brief review. The Swedish Society of Hypertension, Stroke and Vascular Medicine supports current recommendations that ongoing RAAS blockade should be maintained in patients with COVID-19.