

Internist 2020 · 61:873–874

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00827-8>

Online publiziert: 5. Juni 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion

C. Bokemeyer, Hamburg
 M. Hallek, Köln
 C. Jacobshagen, Göttingen
 W. Lehmacher, Köln
 U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 H. Wedemeyer, Essen
 M. Wehling, Mannheim

**Originalliteratur**

Chung S-C, Providencia R, Sofat R (2020) Association between angiotensin blockade and incidence of influenza in the United Kingdom. *N Engl J Med* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005396>

Seit seiner Erstbeschreibung im Dezember 2019 beherrscht das „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) die aktuellen (wissenschaftlichen) Publikationen. So wird unter anderem diskutiert, ob Medikamente, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wirken, für eine Infektion mit Coronaviren sensibilisieren. Die grundlegende Hypothese besteht darin, dass Coronaviren den Angiotensin-converting-enzyme-2(ACE2)-Rezeptor für die Zellaufnahme modifizieren und Angiotensin-converting-enzyme(ACE)-Hemmer bzw. Angiotensinrezeptorblocker (ARB) die ACE2-Expression beeinflussen. Bekannt ist, dass ACE2-Rezeptoren bei Influenza-A-induzierten Lungenschäden, insbesondere beim schweren akuten respiratorischen Syndrom (SARS), eine wichtige Rolle spielen.

Ziel der im Folgenden vorgestellten epidemiologischen Studie war es daher, den Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer Influenzainfektion und der Therapie mit ACE-Hemmern bzw. ARB zu ermitteln, um Rückschlüsse auf andere virale Lungenerkrankungen ziehen zu können.

C. Hamm^{1,3} · S. Nitschmann²¹ Medizinische Klinik I, Universität Gießen und Campus Kerckhoff, Gießen, Deutschland² Lippetal, Deutschland³ Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Gießen, Gießen, Deutschland

Zusammenhang zwischen Angiotensinblockade und Influenza-A-Inzidenz

Zusammenfassung der Studie**S. Nitschmann**

Lippetal, Deutschland

Studiendesign

Epidemiologische Untersuchung im Sinne einer retrospektiven Kohortenstudie auf der Basis von Clinical-Practice-Research-Datalink(CPRD)- und Hospital-Episode-Statistics(HES)-Daten mit einer mittleren Follow-up-Zeit von 8,7 Jahren.

Einschlusskriterien

- Über 18-jährige Menschen in England, deren Daten in CPRD zugänglich waren

Endpunkte

- Zusammenhang zwischen ACE-Hemmer- bzw. ARB-Therapie und Influenza-A-Inzidenz

Methodik

Es wurden die CPRD-Daten von 5,6 Mio. Erwachsenen in England hinsichtlich der Inzidenz einer stattgehabten Influenza-A-Infektion bei Patienten, die zwischen 1998 und 2016 ACE-Hemmer oder ARB verschrieben bekommen hatten, analysiert. Hierbei wurde nach der Dauer der ACE-Hemmer- bzw. ARB-Einnahme differenziert: <6 Monate, 6 bis <18 Monate, 1,5 bis <2,5 Jahre, 2,5 bis <3,5 Jahre, 3,5 bis <5 Jahre, 5 bis <7,5 Jahre, 7,5 bis <10 Jahre sowie ≥10 Jahre.

Die Ergebnisse wurden nach Alter, Geschlecht, Raucheranamnese, Übergewicht, Influenzaimpfung und weiteren Kofaktoren, wie Diabetes, Hypertonie, Angina pectoris, koronarer Herzkrankung, Vorhofflimmern, Schlaganfall, Asthma bronchiale, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Nieren- und Tumorerkrankung, Herzinsuffizienz, Demenz sowie dem Zeitraum des Influenzaausbruchs, adjustiert.

Ergebnisse

Es wurden 700.994 Menschen identifiziert, die einen ACE-Hemmer erhalten hatten, und 230.028 mit einem ARB.

Während der durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 8,7 Jahren trat bei Patienten mit bestehender ACE-Hemmer-Therapie seltener eine Influenzainfektion auf als bei Patienten ohne ACE-Hemmer-Therapie (Hazard Ratio 0,66, 95 %-Konfidenzintervall 0,62–0,70), wobei das Infektionsrisiko mit zunehmender Dauer der ACE-Hemmer-Einnahme (mindestens länger als 1,5 Jahre) sank. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch für

Take home message

Die Daten dieser Studie unterstützen die Empfehlung aller kardiologischen und Hypertoniefachgesellschaften, die Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern auch in Zeiten der COVID-19-Pandemie uneingeschränkt fortzuführen.

Tab. 1 Endpunktanalyse

	ACE-Hemmer (n = 700.994) (Hazard Ratio [95%-Konfidenzintervall])	Angiotensinrezeptorblocker (n = 230.028) (Hazard Ratio [95%-Konfidenzintervall])
ACE-Hemmer-/ ARB-Therapie	0,66 (0,62–0,70)	0,52 (0,47–0,57)
Keine ACE-Hemmer-/ ARB-Therapie	Referenzgruppe (n = 4.742.017)	Referenzgruppe (n = 4.734.983)
<6 Monate	0,99 (0,91–1,07)	0,96 (0,83–1,12)
6 bis <18 Monate	1,07 (0,97–1,17)	1,15 (0,98–1,35)
1,5 bis <2,5 Jahre	0,89 (0,80–1,00)	0,88 (0,73–1,06)
2,5 bis <3,5 Jahre	0,74 (0,65–0,85)	0,60 (0,48–0,75)
3,5 bis <5 Jahre	0,66 (0,58–0,74)	0,51 (0,42–0,75)
5 bis <7,5 Jahre	0,52 (0,46–0,58)	0,45 (0,38–0,54)
7,5 bis <10 Jahre	0,35 (0,30–0,40)	0,19 (0,15–0,26)
≥10 Jahre	0,29 (0,26–0,32)	0,11 (0,08–0,15)

ACE „Angiotensin-converting enzyme“; ARB Angiotensinrezeptorblocker

die Patienten mit bestehender ARB-Therapie gezeit werden (■ Tab. 1).

Kommentar

Prof. Dr. C. Hamm

Medizinische Klinik I, Universität Gießen und Campus Kerckhoff, Gießen, Deutschland

Pandemien begleiten die Menschen seit Jahrhunderten und gewinnen in neuerer Zeit allein dadurch an Bedeutung, dass die hohe Mobilität eine Ausbreitung in einem ungeahnten Tempo möglich macht. Gleichzeitig stehen heute hochwirksame Medikamente zur Behandlung von Volkskrankheiten zur Verfügung, deren Rolle im Rahmen einer viralen Entzündung unbekannt ist. In der aktuellen Diskussion der Coronavirus-disease-2019(COVID-19)-Pandemie haben Befunde aus experimentellen Untersuchungen Spekulationen sowohl über eine schädigende als auch protektive Wirkung von ACE-Hemmern oder ARB ausgelöst, da diese den ACE2-Rezeptor, über den das SARS-CoV-2-Virus in die Zelle eintritt, hochregulieren. Drei große Studien [1–3] haben bisher zwar keine positiven oder negativen Effekte bei Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion belegen können, dennoch ist die Diskussion noch nicht beendet. Kürzlich wurde zudem postuliert, dass eine Kombination aus ACE-Hemmern und ARB synergistisch protektiv wirken könnte [4].

In diesem Zusammenhang ist die oben vorgestellte retrospektive epidemiologische Untersuchung aus Großbritannien zu Influenza hochinteressant, da auch die Influenzaviren am ACE2-Rezeptor angreifen. Diese Analyse besticht durch ihre große Patientenzahl (5,6 Mio.) und den langen Verlauf (8,7 Jahre). Sehr eindrucksvoll ist der protektive Effekt einer Angiotensinblockade auf die Influenzainfektionsrate, die unter Adjustierung möglicher Variablen nach mehrjähriger Anwendung mehr als halbiert ist. Es bleibt zu prüfen, ob Untersuchungen an anderen nationalen Registern, wie etwa in Schweden, zu einem ähnlichen Ergebnis kommen.

Derartige epidemiologische Daten können nur Hypothesen generieren, auch wenn für wesentliche Variablen adjustiert wurde. Dennoch ist das Ergebnis sehr eindrucksvoll, da sich hier offensichtlich ein grundlegender Mechanismus offenbart. Die Virologen sind jetzt gehalten, uns dafür eine pathophysiologisch plausible Erklärung zu liefern. Unklar bleibt auch, weshalb der schützende Effekt erst nach mehrjähriger Behandlung erreicht wird.

Obwohl nicht sicher ist, ob diese Beobachtung auch auf SARS-CoV-2 übertragbar ist, ist sie in der derzeitigen Pandemieunsicherheit ein Beitrag, der bei eingeschränkten Therapieoptionen hohe Aufmerksamkeit hervorrufen muss. Was uns leider fehlt sind die Daten zur Morta-

lität der Influenzaerkrankten in Großbritannien. Wenn das Risiko zu erkranken geringer ist, verläuft dann die Erkrankung auch anders?

Insgesamt stützt diese Beobachtung derzeit sicherlich die Empfehlung aller kardiologischen und Hypertoniefachgesellschaften [5], die Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB auch in Zeiten der COVID-19-Pandemie uneingeschränkt fortzuführen. Weitere Empfehlungen auszusprechen, wäre verfrüht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Hamm

Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Gießen
Klinikstraße 33, 35392 Gießen, Deutschland
christian.hamm@innere.med.uni-giessen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Hamm: Beratertätigkeit: Astra-Zeneca, Bayer, BRAHMS, Medtronic, Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim. Vortragshonorare: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, BRAHMS, Daiichi Sankyo, Medtronic, Novartis, Lilly, Pfizer, Roche, Servier. Keine Beschäftigungsverhältnisse und keine weiteren materiellen und nichtmateriellen Interessenkonflikte. S. Nitschmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN (2020) Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G (2020) Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C et al (2020) Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>
- Lubel J, Grag M (2020) To the editor. *N Eng J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013707>
- European Society of Cardiology (2020) Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang. Zugegriffen: 13. März 2020](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang. Zugegriffen: 13. März 2020)