

Hochdruckliga



In Zusammenarbeit mit der  
Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® –  
Deutsche Gesellschaft  
für Hypertonie und Prävention  
Vorsitzender: Prof. Dr. med.  
U. Wenzel, Hamburg

Was ist wichtig?

# ACE2, SARS-CoV-2 und RAAS-Blocker

Ulrich O. Wenzel, Hamburg-Eppendorf und Ulrich Kintscher, Berlin

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist ein vasoaktives Peptidhormonsystem, welches Schlüsselprozesse in der Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase sowie im Herzkreislaufsystem reguliert. Die pharmakologische Blockade des RAAS mit Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmern, Angiotensin-Typ-1-Rezeptor-Blockern (ARB) und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten reduziert die Morbidität und Mortalität bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen.

ACE2 wurde vor 20 Jahren identifiziert und erhielt seinen Namen aufgrund einer Homologie mit ACE [5, 20]. Das membrangebundene ACE2-Enzym hat die Funktion, durch Spaltung von Angiotensin (Ang) II und Bildung von Ang 1-7 vor Organschäden zu schützen [5, 20]. Die proteolytische Abspaltung von membrangebundenem ACE2 durch die Metalloprotease ADAM17 führt zu einer löslichen zirkulierenden Form ACE2 [5, 20]. Die zirkulierenden ACE2-Spiegel sind normalerweise niedrig, können aber bei verschiedenen Pathologien, einschließlich Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen, ansteigen [3, 12, 20]. Durch Ang II wird ADAM17 hochreguliert, wodurch die löslichen ACE2-Spiegel steigen [5, 20]. Die aktuell vorhandenen Daten zur Regulation von ACE2 durch pharmakologische RAAS-Hemmung mit ARBs oder ACE-Inhibitoren sind kontrovers [20]. Je nachdem, ob die Analyse von ACE2 im Gewebe oder im Plasma durchgeführt wurde, und abhängig vom Risikoprofil der Patienten\*innen, können RAAS-Inhibitoren entweder zu einer ACE2-Hochregulation führen oder es konnte keine Veränderung von ACE2 festgestellt werden [19, 20].

## SARS-CoV-2 und ACE2

Zu Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie wurde die Vermutung geäußert, dass ACE-Hemmer oder ARBs das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion oder den Schweregrad von COVID-19 erhöhen könnten [4, 20]. Diese Annahme basierte auf den oben genannten kontroversen Daten, dass RAAS-Hemmer zu einer Hochregulation von ACE2 führen könnten [2, 20]. Da ACE2 auch als Rezeptor für SARS-CoV-2 identifiziert wurde, würde dieser Effekt von RAAS-Blockern auf das ACE2 eine erhöhte Präsenz von Virusbindungsstellen und einen verstärkten Viruseintritt bedeuten [20]. Da weltweit viele Patienten\*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen mit ACE-Hemmern oder ARBs behandelt werden, führten diese Berichte zwangsläufig zu großer Verunsicherung bei Patienten\*innen und Ärzten\*innen [20].

Inzwischen haben jedoch mehrere große Kohortenstudien aus Europa, den USA und China mit mehreren 100.000 Patienten\*innen eindeutig belegen können, dass es aktuell keinen Beweis dafür gibt, dass ACE-Hemmer oder ARBs das Infektionsrisiko oder den Schweregrad von COVID-19 negativ beeinflussen [8, 10, 14, 17, 20]. Der Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung durch RAAS-Blocker wurde kürzlich sogar in zwei randomisierten Studien untersucht. In der REPLACE-COVID- und der BRACE-CORONA-Studie konnte kein signifikant negativer Einfluss von ACE-Hemmern oder ARBs auf den COVID-19 Verlauf festgestellt werden [1, 9]. Vor diesem Hintergrund wird aktuell empfohlen, generell ACE-Hemmer und ARBs auch während dieser Pandemie unbedingt weiter einzunehmen und nicht zu pausieren.

## Plasma/Serum- und Gewebe-ACE2

Im Zusammenhang mit dieser Diskussion scheint es von enormer Bedeutung zu sein, dass eine klare Unterscheidung zwischen Plasma/Serum- und Gewebe-ACE2 getroffen wird [20].

So untersuchten beispielsweise Rieder et al. in einer kleineren Studie das Aktivitätsniveau des RAAS bei SARS-CoV-2-positiven Patienten\*innen und SARS-CoV-2-negativen Kontrollen anhand von Serum-RAAS-Komponenten [15, 20]. Sie fanden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der im Serum zirkulierenden ACE2-, Ang-II- und Aldosteron-Spiegel und schlussfolgerten, dass beide Gruppen eine vergleichbare RAAS-Aktivität hatten [15, 20]. Diese Daten stimmen mit einer früheren Studie überein, die ebenfalls keine Unterschiede im Plasma-ACE2 und bei verschiedenen Plasma Angiotensin-Peptiden zwischen SARS-CoV-2-negativen und -positiven Patienten\*innen zeigen konnte [6, 20]. Trotz der Tatsache, dass diese Daten zunächst noch in größeren Kohorten bestätigt werden müssen, deuten sie darauf hin, dass eine SARS-CoV-2-Infektion per se nicht direkt zu größeren Veränderungen der RAAS-Aktivität führt, und insbesondere nicht zu Veränderungen der Plasma-/Serum-ACE2-Spiegel [20].

Im Gegensatz dazu gilt diese Schlussfolgerung möglicherweise nicht für Veränderungen des Gewebe-RAAS bzw. -ACE2 [20]. Die Charakterisierung der Auswirkungen von SARS-CoV-2 auf extrapulmonale Organe ist von großem wissenschaftlichem und klinischem Interesse [20]. Die Niere ist ein klassisches Zielorgan des RAAS [20]. Die akute Nierenschädigung ist eine häufige Komplikation von COVID-19, die mit einer er-

höhten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht wurde [20]. Daten aus Einzelzell-RNA-Sequenzierungen zeigen, dass ACE2- und TMPRSS2-Gene in mehreren Zelltypen angereichert sind [13, 20]. Diese Anreicherung könnte die SARS-CoV-2-assoziierte Nierenschädigung erleichtern. Eine kürzlich veröffentlichte Studie analysierte die ACE2-Expression in humanen Proben aus dem Respirationsstrakt von SARS-CoV-2-Infizierten und Kontrollen [18]. Auch diese Autoren\*innen konnten eine Hochregulation von ACE2 nachweisen [18]. Interessanterweise wurde die ACE2-Expression jedoch nicht durch ACE-Hemmer oder ARBs beeinflusst [18]. Es scheint also, dass die SARS-CoV-2-Infektion zur vermehrten Expression von ACE2 auf zellulärer und Organebene führt, ein Prozess, der die Entstehung und den Verlauf von Folgeschäden an diesen Organen wahrscheinlich mit beeinflusst. Eine Hochregulation des zellulären ACE2 durch RAAS-Inhibitoren während COVID-19 konnte jedoch bislang nicht nachgewiesen werden.

### ACE2 als therapeutisches Zielmolekül

Obwohl die zirkulierenden ACE2-Spiegel bei COVID-19 nicht wesentlich reguliert zu sein scheinen (Ergebnisse in größeren Kohorten stehen noch aus), gibt es vielversprechende Ansätze, lösliches ACE2 als therapeutisches Ziel bei COVID-19 zu entwickeln [20]. Da ACE2 für die Anheftung des Virus an Zellen erforderlich ist, könnte ein theoretischer Ansatz ein sog. Decoy-Strategie sein [20]. Die Erhöhung der Menge an zirkulierendem ACE2 durch verstärktes Shedding (Abspaltung des membrangebundenen ACE2 von der Membran) oder die Verabreichung von rekombinantem löslichen ACE2 selbst bzw. fusioniert mit einer Immunglobulin-Fc-Domäne, um SARS-CoV-2 im Blutkreislauf abzufangen, könnte seine Bindung an Lungenzellen sowie an andere Zelltypen verhindern [16, 20]. Lösliches ACE2 könnte über intranasales Spray, als Inhalation oder systemisch verabreicht werden, um eine SARS-CoV-2-Infektion zu verhindern oder zu behandeln [20]. Das verabreichte ACE2 würde an SARS-CoV-2-Spike-Proteine binden, sodass dem Vi-

rus weniger Spike-Proteine zur Verfügung stehen, um sich an das ACE2 der Zellmembran zu binden [20]. Von großem Interesse ist eine aktuelle Studie, die zeigt, dass rekombinantes lösliches hACE2-Protein zu einer deutlichen Reduktion der SARS-CoV-2-Infektiosität sowohl in einer für eine SARS-CoV-2-Infektion permissiven Zelllinie, als auch in menschlichen Gefäß- und Nierenorganoiden führt [7, 11, 20].

### Fazit für die Praxis

- ACE-Hemmer und ARBs sind sicher bei COVID-19 und sollten nicht abgesetzt werden.
- Bei ACE2, dem SARS-CoV-2-Rezeptor, muss man zwischen einer membranständigen und löslichen zirkulierenden Form unterscheiden.
- Membranständiges ACE2 könnte auch an der Pathogenese von COVID-19-assoziierten Organschäden beteiligt sein (z. B. Niereninsuffizienz).
- Lösliches ACE2 könnte als therapeutisches Zielmolekül dienen.

### Literatur

1. Cohen JB et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30558-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30558-0)
2. Danser AHJ et al. 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
3. Davidson AM et al. Interaction of SARS-CoV-2 and Other Coronavirus With ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 as Their Main Receptor: Therapeutic Implications. *Hypertension.* 2020;76:1339-49
4. Fang L et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
5. Gheblawi M et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126:1456-74
6. Kintscher U et al. Plasma Angiotensin Peptide Profiling and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 Activity in COVID-19 Patients Treated With Pharmacological Blockers of the Renin-Angiotensin System. *Hypertension.* 2020;76:e34-e36
7. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res.* 2020;9:72
8. Li 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;5:825-830
9. Lopes RD et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325:254-64
10. Mancía G et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431-40
11. Monteil V et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell.* 2020;181:905-913.e907
12. Narula S et al. Plasma ACE2 and risk of death or cardiometabolic diseases: a case-cohort analysis. *Lancet.* 2020;396(10256):968-76
13. Puelles VG et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383:590-2
14. Reynolds HR et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441-8
15. Rieder M et al. Serum ACE-2, angiotensin II, and aldosterone levels are unchanged in patients with COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020; <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa169>
16. Rossi GP et al. Potential harmful effects of discontinuing ACE-inhibitors and ARBs in COVID-19 patients. *Elife.* 2020;9:e57278.
17. Semenzato L et al. Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2021; <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-NAHA.120.16314>
18. Trump S et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol.* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41587-020-00796-1>
19. Vaduganathan M et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1653-9
20. Wenzel UO, Kintscher U. ACE2 and SARS-CoV-2 - tissue or plasma, good or bad? *Am J Hypertens.* 2020; <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa175>



**Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Kintscher**  
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pharmakologie, Center for Cardiovascular Research, Hessische Str. 3–4, 10115 Berlin  
[ulrich.kintscher@charite.de](mailto:ulrich.kintscher@charite.de)



**Prof. Dr. med. Ulrich O. Wenzel**  
Klinik III für Innere Medizin, Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf, Hamburg

Hier steht eine Anzeige.

