



Dichiarazione della Società Svizzera di Cardiologia e della Società Svizzera d'Ipertensione sul tema: ACE-inibitori / bloccanti dei recettori dell'angiotensina e infezione da SARS-CoV2

I pazienti con diabete, ipertensione o altre patologie cardiache preesistenti hanno un rischio più alto di mortalità associata a SARS-CoV2¹. Questi pazienti sono spesso trattati con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina detti anche sartani, e gli antagonisti del recettore per i mineralcorticoidi).

Per SARS-CoV² e ora anche per SARSCoV2³, il recettore per l'enzima di conversione dell'angiotensina-2 (ACE2), è stato identificato come il recettore utilizzato dai virus per entrare nelle cellule. I dati ottenuti nella sperimentazione animale indicano che gli ACE-inibitori ed i sartani possono aumentare l'attività dell'ACE2 a livello cardiaco⁴.

Ciò ha provocato insicurezza per quanto riguarda l'uso di questi farmaci durante l'infezione da SARS-CoV2 e alla domanda se l'uso di tali farmaci possa causare un decorso più severo dell'infezione in pazienti particolarmente sensibili.

Al momento non ci sono dati attendibili che dimostrino che l'attività dell'ACE2 sia associata ad un aggravamento del decorso di un'infezione da SARS-CoV2. La mortalità associata a SARS-CoV2 è dovuta generalmente ad insufficienza respiratoria. I dati ottenuti da studi da laboratorio hanno per contro dimostrato che l'infezione da SARSCoV porta ad un aumento dell'angiotensina II, che contribuisce ad aumentare il danno polmonare e che la somministrazione di un bloccante del recettore dell'angiotensina-1^{5,6} può avere un effetto positivo sul decorso della malattia.

Gli ACE-inibitori, i sartani e gli antagonisti del recettore per i mineralcorticoidi sono medicamenti essenziali per terapia dell'insufficienza cardiaca ed è dimostrato che questi farmaci migliorano la prognosi e riducono la mortalità⁷.

Ciò che hanno in comune questi farmaci è l'inibizione degli effetti cardiovascolari negativi, innescati dall'interazione dell'angiotensina II con il recettore dell'angiotensina-1. L'interruzione della terapia con i suddetti farmaci porta ad un peggioramento dell'insufficienza cardiaca nell'arco di pochi giorni o settimane con un corrispondente aumento della mortalità⁸⁻¹⁰.

Gli ACE-inibitori, i sartani e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi fanno parte da anni della terapia standard dei pazienti che hanno avuto un infarto cardiaco e/o ipertesi¹¹. Questi farmaci riducono significativamente la mortalità dopo infarto miocardico, soprattutto se l'inizio della terapia è tempestivo (entro pochi giorni)¹²⁻¹⁶.

Le nostre attuali raccomandazioni:

In base agli attuati dati scientifici e considerando la riduzione evidente e ben documentata della mortalità in pazienti con malattie cardiache e/o ipertesi:

- Consigliamo di continuare o iniziare in conformità alle linee guida attuali la terapia con ACE-inibitori, sartani o altri inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare nei pazienti positivi alla SARS-Cov2 con insufficienza cardiaca, ipertensione o infarto miocardico recente.
- La sostituzione dei suddetti farmaci con altre sostanze in pazienti non positivi alla SARS-Cov2 non è giustificata.

Questo testo è stato messo a disposizione del SSC e della Società Svizzera d'Ipertensione dal Servizio di Cardiologia dell'Ospedale Universitario di Basilea.

Berna, 9 marzo 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, Vasilieva 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, Kastrati 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.