

## COVID-19: Uso di Ace-Inibitori e Sartani

### **I risultati di due recenti studi pubblicati su JAMA- Cardiology e Circulation Research confermano quanto già raccomandato da Società Scientifiche ed Enti Regolatori**

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARBs) fanno parte degli agenti inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS) e sono considerati farmaci di prima linea per la gestione della maggior parte dei pazienti affetti da ipertensione<sup>1,2</sup> oltre che per il trattamento di patologie cardiache croniche e renali.

L'utilizzo di questo tipo di farmaci in corso di pandemia da Covid-19, ha però sollevato non poche controversie. Il motivo deriva dal fatto che, studi su modello animale, hanno dimostrato che l'uso cronico di questi anti-ipertensivi può aumentare, di circa il triplo, l'espressione del recettore dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2)<sup>3,4</sup>. Questo è ormai noto essere il recettore di legame alla cellula per la proteina "spike" del SARS-CoV-2, legame che permette l'ingresso del virus<sup>5</sup> nella cellula stessa. Questa osservazione ha fatto sorgere quindi il dubbio che soggetti trattati, a vario titolo, con questi farmaci potessero essere esposti ad un maggior rischio di infezione ed ad una peggiore prognosi.

Al contrario di questa prima ipotesi, è stato anche ipotizzato che, a seguito del legame con il virus, l'espressione dell'ACE2 possa essere ridotta con una conseguente produzione incontrollata di angiotensina (ACE2 svolge un'azione inibitoria sul sistema renina-angiotensina) e facilitazione di una cascata di azioni che in ultimo porterebbero ad un'alterata permeabilità vascolare polmonare<sup>6</sup> favorente il quadro di distress respiratorio. Da questo punto di vista, la somministrazione di ACEI/ARBs svolgerebbe un'azione protettiva, bloccando l'iperattività del sistema renina-angiotensina, con l'effetto di prevenire il danno polmonare ed il rischio di una sindrome da distress respiratorio.

In mancanza di dati di certezza e nell'attesa di evidenze scientifiche chiare, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il 17 Marzo 2020 in una nota ufficiale<sup>7</sup> raccomandava "... di non modificare le terapie in atto a base di ACE inibitori o Sartani perché questo poteva esporre i pazienti (in particolare i più fragili) ad un aumentato rischio di mancato controllo della patologia di base oltre che esporli a potenziali nuovi effetti collaterali nel caso di utilizzo di farmaci alternativi. Allo stesso modo e per gli stessi motivi, AIFA sconsigliava di iniziare, quando non indicato, terapie a base di ACE-inibitori o Sartani a scopo meramente profilattico nei confronti della infezione da Covid-19. E per rafforzare questo concetto AIFA affermava che gli ACE-inibitori ed i Sartani vanno oggi utilizzati esclusivamente per il trattamento delle patologie per le quali vi sia un'indicazione approvata e nelle modalità descritte nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

Dello stesso avviso erano:

- a) L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).
- b) l'European Society of Cardiology Council on Hypertension .
- c) La Società Italiana dell'Iipertensione Arteriosa - Lega Italiana contro l'Iipertensione Arteriosa (SIIA).
- d) La Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).
- e) La società Italiana di Farmacologia Ospedaliera.
- f) La Hypertension Canada.

Nel mese di Aprile 2020 sono stati pubblicati due studi<sup>8,9</sup> che hanno valutato quale fosse l'effetto dell'uso cronico degli ACEI ed ARBs sul decorso dell'infezione da COVID-19 e sulla mortalità.

Sebbene entrambi gli studi abbiano delle limitazioni importanti, tra cui la grandezza del campione, la presenza di eventuali fattori confondenti residuali e lo stesso carattere retrospettivo, **tuttavia i loro risultati supportano le raccomandazioni fino ad oggi fatte da tutte le principali Società Scientifiche nazionali ed internazionali e dai principali Enti Regolatori (EMA ed AIFA) e cioè che il trattamento con ACEI e/o ARBs dei pazienti ipertesi non espone a maggiori rischi di peggiore prognosi o di mortalità per Covid-19.**

Juyi Li 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,<sup>8</sup> China.** JAMA Cardiology; 2020, Apr 23.

<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765049>

E' un studio di coorte retrospettivo, monocentrico, che ha valutato una serie di 1178 pazienti ricoverati presso il Central Hospital di Whuan, Cina, nel periodo compreso tra il 15 Gennaio ed il 15 Marzo 2020.

L'obiettivo era quello di valutare l'associazione tra ACEI/ARBs e la gravità di decorso della malattia virale o la mortalità. Dei 1178 pazienti studiati, il 30,7% era iperteso (362/1178) e, in quest'ultimo gruppo, il 31,8% (115/362) faceva uso di ACEI/ARBs.

I risultati sono stati i seguenti:

- La mortalità intraospedaliera per tutte le cause è stata del 11%.
- La mortalità intraospedaliera tra i pazienti ipertesi è stata del 21,3%, circa 3 volte superiore a quella di tutti gli altri pazienti.
- Non è stata riscontrata alcuna differenza, statisticamente significativa, per quanto riguarda la gravità di malattia tra la percentuale dei pazienti ipertesi che assumevano ACEI/ARBs e gli ipertesi che non ne assumevano (32,9% vs 30,7%;  $P = 0.645$ ).
- Non è stata riscontrata alcuna differenza per quanto riguarda la mortalità tra la percentuale dei pazienti ipertesi che assumevano ACEI/ARBs e gli ipertesi che non ne assumevano (27,3% vs 33,0%;  $P = 0.34$ )
- Per quanto riguarda l'uso del tipo di antipertensivo, ACEI, ARBs o eventuale associazione, non è stata evidenziata alcuna differenza nella gravità di malattia tra la percentuale di pazienti che utilizzavano solo ACEI (9,2% vs 10,1%;  $P = 0.80$ ), solo ARBs (24,9% vs 21,2%;  $P = 0.40$ ) o l'associazione di ACEI/ARBs (32,9% vs 30,7%;  $P = .65$ ) rispetto a quelli che non li utilizzavano. Allo stesso modo, non vi sono state differenze nella mortalità tra coloro che assumevano solo ACEI (9,1% vs 9,8%;  $P = 0.85$ ), solo ARBs (19,5% vs 23,9%;  $P = 0.42$ ) o l'associazione ACEIs/ARBs (27,3% vs 33,0%;  $P = 0.34$ ) e quelli che non assumevano tali farmaci.

Sulla base di questi risultati, gli autori concludono che l'uso di ACEI e ARBs da soli o in associazione tra di loro, in pazienti ipertesi ospedalizzati affetti da COVID-19, non è associato ad un decorso della malattia virale più grave, né ad incremento della mortalità. Gli stessi autori sottolineano che i risultati del loro studio supportano le linee guida e le raccomandazioni già date dalle Società Scientifiche e dagli enti regolatori per una non modifica dei trattamenti cronici con ACEI ed ARBs nel corso della pandemia da COVID-19.

Zhang P 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**<sup>9</sup> Circ Res. 2020 Apr 17.

(<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134> )

E' uno studio di coorte retrospettivo il cui obiettivo era quello di determinare l'esistenza di un'associazione tra l'utilizzo di ACEI/ARBs nei pazienti ipertesi ed ospedalizzati per Covid-19 e la mortalità per tutte le cause.

Lo studio ha incluso 1128 pazienti ipertesi ed ospedalizzati per Covid-19, di questi 188 facevano uso di ACEI/ARBs e 940 no. I pazienti sono stati reclutati da 9 ospedali nella Provincia dell'Hubei, in Cina, nel periodo compreso tra il 31 Gennaio 2019 ed il 20 Febbraio 2020.

I risultati sono stati i seguenti:

- Il tasso grezzo di mortalità è stato inferiore nel gruppo ACEI/ARBs rispetto al gruppo non-ACEI/ARBs (3,7% contro 9,8%;  $P = 0,01$ ).
- Dopo aggiustamento per età, sesso, comorbidità e farmaci assunti, il rischio di mortalità per tutte le cause rilevato è stato più basso nel gruppo ACEI/ARBs rispetto al gruppo non-ACEI/ARBs (HR aggiustato, 0,42; 95% CI, 0,19-0,92;  $P = 0,03$ ).
- In seguito ad eliminazione ed aggiustamento di fattori confondenti, i risultati hanno continuato a dimostrare un minor rischio di mortalità nei pazienti trattati con ACEI/ARBs rispetto ai non trattati (HR aggiustato, 0,37; 95% CI, 0,15-0,89;  $P = 0,03$ ).
- Ulteriori analisi sono state in linea nel dimostrare che ACEI/ARBs riducono il rischio di mortalità anche rispetto ad altri farmaci antipertensivi (HR aggiustato: 0.30; 95%CI, 0.12-0.70;  $P = 0.01$ ).

Con questo studio, gli autori evidenziano che, in pazienti ipertesi ospedalizzati per infezione da Covid-19, l'uso cronico di ACEI/ARBs è associato ad un minore rischio di morte per tutte le cause rispetto ai non utilizzatori. Sulla base di questi risultati, gli autori, pur ammettendo che la interpretazione deve tener conto della possibile esistenza di residui fattori di confondimento non valutati nella analisi, concludono comunque che è estremamente improbabile il fatto che l'uso di ACEI ed ARBs sia associato ad aumento del rischio di morte in corso di infezione da COVID-19.

## Bibliografia

1. Flack JM and Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. Trends Cardiovasc Med. 2020;30:160-164. doi:10.1016/j.tcm.2019.05.003
2. Kovell LC, Ahmed HM, Misra S, Whelton SP, Prokopowicz GP, Blumenthal RS and McEvoy JW. US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future. J Am Heart Assoc. 2015;4doi:10.1161/JAHA.115.002315
3. Igase M, Kohara K, Nagai T, Miki T and Ferrario CM. Increased expression of angiotensin converting enzyme 2 in conjunction with reduction of neointima by angiotensin II type 1 receptor blockade. Hypertens Res. 2008;31:553-9. doi:10.1291/hypres.31.553
4. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI and Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation. 2005;111:2605-10.
5. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, Hu Y, Tao Z-W, Tian J-H, Pei Y-Y, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020.
6. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. 2005;11:875-9.
7. Precisazioni AIFA su Malattia da coronavirus Covid-19 ed utilizzo di ACE-Inibitori e Sartani <https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-aifa-su-malattia-da-coronavirus-covid-19-ed-utilizzo-di-ace-inibitori-e-sartani>
8. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. 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. Published online April 23, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624
9. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, 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 Apr 17.

***N.B. Particolarmente in questo periodo, si ricorda l'importanza della tempestiva segnalazione delle Reazioni Avverse da Farmaci attraverso l'apposita scheda AIFA (<https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>) o registrando il caso attraverso il sito web: [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)***

Per comunicazioni

Centro Regionale di Farmacovigilanza – Regione Umbria – [farmacovigilanza@regione.umbria.it](mailto:farmacovigilanza@regione.umbria.it)

Giampaolo Bucaneve – [gbucaneve@regione.umbria.it](mailto:gbucaneve@regione.umbria.it) – [giampaolo.bucaneve@ospedale.perugia.it](mailto:giampaolo.bucaneve@ospedale.perugia.it)

Rosalba Elisabetta Rocchi – [rerocchi@regione.umbria.it](mailto:rerocchi@regione.umbria.it)

Mariangela Rossi – [mrossi@regione.umbria.it](mailto:mrossi@regione.umbria.it)