

Videnskabelig Leder

Ugeskr Læger 2020;182:V205024

De første kliniske data fra RASi-behandlede indlagte patienter med COVID-19 kommer nu, og vi skal ikke ændre medicinering

Per Lav Madsen

Ugeskr Læger 2020;182:V205024

Mens vi venter på en vaccine mod SARS-CoV-2, må vi koncentrere os om behandling, der dæmper sygdomsprocessen hos patienter med COVID-19, og her er det særlig vigtigt at undgå udvikling af alvorlige lungekomplikationer (ARDS). I dyreeksperimentelle studier forbindes ARDS med et højt angiotensin 2 (Ang2)-niveau, og i de seneste uger har megen diskussion samlet sig om angiotensinkonverterende enzym (ACE)1-hæmmere og Ang2-receptor antagonist (RASi), medicin der netop modulerer Ang2's aktivitet [1]. Diskussionen bunder i studier fra Wuhan og Lombardiet, der har vist, at patienter med COVID-19 og et alvorligt forløb ofte har hjertesygdom, hypertension eller diabetes. Der var ikke medicinangivelse i opgørelserne, men disse patienter behandles ofte med RASi, så måske kunne medicinen per se være et problem på linje med grundmorbus. Ang2 nedreguleres normalt af ACE2-aktivitet, men SARS-CoV-2 binder i lungerne netop til ACE2-receptorer, hvorfor Ang2-niveauet stiger ved COVID19. RASi hæmmer normalt Ang2-niveauet eller blokerer dets påvirkning af type 1-receptoren, men RASi kan omvendt også øge antallet af ACE2-receptorer og dermed måske give højere viralt load. Usikkerheden bygger på dyreeksperimentelle studier, og RASi er livsvigtig især hos patienter med hjertesvigt, så samlet har man foreløbig valgt at anbefale at fortsætte RASi-behandling. Som også diskuteret på Ugeskrift for Lægers debatsider har videnskabelige selskaber verden over været enige om at slå koldt vand i blodet, indtil der forelå kliniske data. Patienter med hjertesvigt risikerer inkompenation, hvis de ophører med RASi-behandling, og der har ikke været data, der tyder på, at RASi-behandlede patienter med isoleret hypertension med sikkerhed skulle være dårligere stillet end patienter, der ikke får denne behandling [1].

Siden hypoteserne om betydning af RASi-behandling blev fremlagt, har man derfor over hele verden arbejdet på at få data for den medicin, der tages under indlæggelse, relateret til patientens udkomme, og i denne uge er der kommet data fra Hubeiprovensen [2, 3] og data fra Region Sjælland og Region Hovedstaden [4]. Data tyder på, at RASi-behandling givet under

indlæggelse ikke er skadelig, og hos patienter med isoleret hypertension måske endda gavnlige. *Zhang et al* [2] undersøgte 1.128 patienter, der havde hypertension og var indlagt på ni hospitaler i Hubeiprovensen i januar og februar. Der var ingen forskel i frekvens af respiratorbehandling, men de RASi-behandlede patienter havde signifikant lavere 30-dagesmortalitet end andre (Hazardratio: 0,29; 95% konfidens-interval: 0,12-0,69 vs. patienter, der fik mindst én anden antihypertensiv medicin; $p = 0,005$). *Li et al* [3] undersøgte 1.178 patienter, der var indlagt på Central Hospital i Wuhan indtil marts, og fandt ingen sammenhæng mellem RASi-behandling og respiratorbehandling eller død. Via data fra Sundhedsplatform har vi set på de 689 patienter, der i marts måned var indlagt mindst 24 timer med polymerasekædeverificeret COVID-19-infektion og relateret det til intensivindlæggelse eller død [4]. Høj alder, mandligt køn og brug af anden hjertesvigtsmedicin (betablokkere) var i en logistisk regressionsanalyse forbundet med øget risiko for intensivindlæggelse eller død, men RASi-medicinering var ikke. Disse studier giver den første indikation på, at der ikke synes at være overdødelighed forbundet med brug af RASi under indlæggelse med COVID-19, og giver anledning til ikke at fjerne RASi-behandling. Ved isoleret hypertension synes Hubei-dataene at kunne tolkes som, at RASi har en beskyttende effekt [2]. Over 30% af alle indlagte i Danmark fik RASi [4], og det er endnu ikke klart, om RASi har betydning for, om man overhovedet indlægges til at starte med eller har et mildere forløb af COVID-19 hjemme, men i Hubei fik kun 15% af patienterne med isoleret hypertension RASi [2], så det er sandsynligt, at indlæggelse vidtgående er relateret til alder, køn og grundmorbus. Der pågår nu randomiserede studier af RASi-behandling ved COVID-19. Indtil vi kender udfaldet af disse studier, er de største problemer for kardiologer ikke medicineringen af deres patienter med COVID-19, men at de måske ser for få andre patienter med hjertesygdomme, nu hvor epidemien isolerer folk, og en del af den akutte overdødelighed i hele verden måske delvist kan tilskrives suboptimalt behandlet anden hjerte-lunge-sygdom.

Korrespondance: *Per Lav Madsen*. Afdeling for Hjertesygdomme, Herlev-Gentofte Hospital og Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet. E-mail: lav.madsen@gmail.com

Interessekonflikter: ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653-9.
2. Zhang P, Zhu L, Cai L 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* 17. apr 2020 (e-pub ahead of print).
3. 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* 23. apr 2020 (e-pub ahead of print).

4. Holt A, Mizrak I, Lamberts M et al. Influence of inhibitors of the renin-angiotensin-system on risk of ARDS in Danish hospitalized COVID-19 patients. *J Hypertension* 2020 (i trykken).