

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Angiotensin-Blockade und COVID-19:

Theorie und Praxis //

Angiotensin-Blockade und COVID-19:

**hypotheses and clinical
implications**

Kovarik J, Säemann M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2020; 27

(5), 164-167

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Angiotensin-Blockade und COVID-19: Theorie und Praxis

J. Kovarik, M. Säemann

Kurzfassung: Der Auslöser der weltweiten COVID-19-Pandemie das Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) benutzt als Ko-Rezeptor für seinen Eintritt in Wirtszellen membranständiges ACE2 (angiotensin converting enzyme-2), ein System, das zum Renin-Angiotensin-Systems (RAS) zählt. Zudem existieren Studien in experimentellen SARS-Modellen, in denen sowohl rekombinantes ACE2 als auch ACE-Hemmer (ACEi) sowie Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARBs) in der Lage waren, eine Virus Pneumonie sowohl negativ als auch positiv zu beeinflussen. Deshalb wurden in jüngster Zeit Vermutungen angestellt, dass direkte Effekte der ACE2-Expression sowie indirekte RAS-Modulation durch pharmakologische RAS-Blocker möglicherweise COVID-19 beeinflussen könnten. In dieser Übersicht wird das RAS mit seiner sogenannten klassischen und alternativen Achse, welche ACE2 und sein Produkt Ang-(1-7) beinhaltet, dargestellt und alle Arbeiten, welche eine Modulation des RAS durch COVID-19 untersucht

haben in einen Zusammenhang gestellt. Damit werden die jüngsten Empfehlungen diverser nationaler und internationaler Fachgesellschaften verständlich, wonach Patienten, welche eine klare Indikation für ihre Therapie mit RAS-Blockern haben – wie etwa Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankung – ihre entsprechende Therapie in Zeiten der COVID-19-Therapie unbedingt beibehalten sollten, solange keine gegenteilige solide Evidenz verfügbar ist.

Schlüsselwörter: Renin-Angiotensin-System, Coronavirus (COVID-19), ACE2

Abstract: Angiotensin-Blockade and COVID-19: hypotheses and clinical implications. The causative virus for the current COVID-19 pandemic, *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* employs angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) as a co-receptor for viral entry into host cells. Since ACE2 is also an important constituent

of the renin-angiotensin-system (RAS), it has been argued that blockers of the RAS such as ACE-inhibitors (ACEi) or angiotensin-receptor blockers (ARBs) might modify ACE2 expression in host cells and thereby alter virus susceptibility beyond hypothetical effects of RAS blockers on the clinical course of viral disease. Here, we provide a detailed overview of both the classical RAS axis and the so-called alternative RAS axis that includes ACE2 and its end-product angiotensin-1-7 and how they might theoretically affect viral susceptibility and disease progression. From the models outlined it becomes clear that any clinical inferences such as to halt or convert established RAS-blocking regimens in patients with heart failure and chronic kidney disease is rather preemptive, thereby enforcing current recommendations from several national and international societies. **J Kardiol 2020; 27 (5): 164–7.**

Key words: Renin-Angiotensin-System, coronavirus (COVID-19), ACE2

■ Einleitung

Das *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* ist für die gegenwärtig grassierende Virus-Pandemie COVID-19 kausal verantwortlich. Neben dem immensen globalen medizinischen und ökonomischen Schaden existiert bislang weder eine zielgerichtete antivirale Therapie noch eine Impfung gegen SARS-CoV-2.

Bereits aus der letzten Epidemie mit SARS-CoV-1 ist bekannt, dass Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) eine entscheidende Rolle für die Suszeptibilität gegenüber SARS-Erregern besitzen, da insbesondere ACE2 als Ko-Rezeptor neben der Typ-II-Transmembran-Serin-Protease (TMPRSS2) für den Wirtseintritt durch das SARS-CoV-2-Spikeprotein in Pneumozyten – genauer Typ-II-Alveolarepithel-Zellen und auch kapilläres Endothel – sowie auch u. a. Enterozyten dient. Darüber hinaus wurde in einigen experimentellen Modellen sowie renalen Tubuli über eine Interferenz mit RAS-Komponenten eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs demonstriert.

Im Rahmen der jüngsten Publikationen zu COVID-19-Patienten wurden Hypothesen in Fach- und Laienpresse generiert, welche die klassischen Therapeutika des RAS, nämlich ACE-Hemmer (ACEi) und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARBs), verdächtigen, den Verlauf von COVID-19 ungünstig zu beeinflussen [1]; gleichfalls kamen aber auch Spekulationen auf,

wonach ARBs oder ACEi eine SARS-Infektion möglicherweise sogar günstig beeinflussen könnten [2].

Nachdem klassische RAS-Blocker wie ACEi oder ARBs, aber auch kombinierte Nephilysin-Inhibitoren/Sartane bei richtiger Indikation und leitliniengerechter Anwendung die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität reduzieren können, z. B. bei systolischer Herzinsuffizienz und chronischer Niereninsuffizienz, sind die entsprechenden Implikationen solcher Hypothesen während der derzeit grassierenden COVID-19-Pandemie naturgemäß nicht zu unterschätzen. Deshalb soll im Folgenden kurz ein Überblick über die zentralen Komponenten des RAS inklusive der alternativen RAS-Achse gegeben werden, welche neben ACE2 auch sein Produkt Ang-(1-7) beinhaltet, um dann den Bogen zu den Schnittstellen von RAS und COVID-19 zu spannen. Die daraus abzuleitenden Schlüsse für die Anwendung von RAS-Blockern im klinischen Alltag in Zeiten der COVID-19-Pandemie ergeben sich daraus klar und eindeutig.

■ RAS – alternative versus klassische RAS-Achsen

Das RAS ist ein engmaschig reguliertes Netzwerk von Enzymen, Peptiden und Proteinen, welches zentral für die Regulation des Blutdruckes sowie des Salz-/Flüssigkeits-Haushaltes ist. Weitere potentiell pro- bzw. anti-inflammatorische oder pro- bzw. antifibrotische Effekte wurden bis dato jedoch vorwiegend in tierexperimentellen Modellen untersucht. Weiters scheint es wichtig festzuhalten, dass wir hier vom systemischen RAS sprechen und nicht vom organ- oder gewebespezifischen RAS, da die lokalen gewebeständigen Effekte von Angiotensinen und der ihrer Synthese zugrunde liegenden Enzymaktivitäten bislang vorwiegend spekulativer Natur sind.

Eingelangt am 09.04.2020, angenommen nach Revision am 14.04.2020
Aus der 6. Med. Abt. mit Nephrologie & Dialyse, Wilhelminenspital, Wien, und der Medizinischen Fakultät der Sigmund Freud PrivatUniversität, Wien.
Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. PD. Dr. Marcus Säemann, 6. Med. Abt. mit Nephrologie & Dialyse, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: saemannmarcus@gmail.com

Schrittmacher der RAS Peptid-Kaskade ist das renal produzierte Renin, welches aus dem Leber-produzierten Angiotensinogen dann Angiotensin-I Ang-(1-10) enzymatisch spaltet, woraus durch ACE schließlich Angiotensin-II Ang-(1-8) gebildet wird, welches über den endothelständigen sowie tubulären Angiotensin-II-Rezeptor-Typ 1 (AT1R) die physiologisch bekannten Effekte einer Vasokonstriktion und Natrium-Resorption vermittelt (Abb. 1). Gleichfalls unterliegt die Renin-Produktion einer negativen Rückkopplung durch die AT1R-Aktivierung. Der pharmakologischen Unterbindung dieser Angiotensin-II-vermittelten Effekte durch ACEi der ARBs liegt die Idee zugrunde, dass die chronische Stimulation des AT1R letztlich zu renaler und kardialer Organschädigung führt, inklusive Fibrose und möglicherweise proentzündlichen Prozessen.

Diese Achse, bestehend aus ACE-Angiotensin-II-AT1R wird auch als „klassische“ Achse des RAS angesehen, welcher die „alternative“ RAS-Achse gegenübersteht. Diese setzt sich aus ACE2 und seinem Produkt Ang-(1-7) sowie dessen Rezeptor, dem sogenannten Mas-Rezeptor (Mas-R) zusammen. ACE2 kann also aus Angiotensin-II ein Kohlenstoffatom spalten, um Ang-(1-7) zu generieren, welches in einigen experimentellen Tiermodellen in der Lage ist, die Effekte von Angiotensin-II teilweise zu antagonisieren [3]. Zudem ist es interessant, dass ACE2 genauso wie ACE sowohl löslich als auch membran-gebunden vorkommen kann. Daraus ist schließlich das Konzept gewachsen, dass alternatives und klassisches RAS durch genaue Balance beider Achsen einander komplementieren, indem sie auch antagonistisch funktionieren können, sodass ein Kippen des ausgeglichenen Verhältnisses von ACE zu ACE2 sowie seiner Endprodukte Angiotensin-II zu Ang-(1-7) als Grundlage diverser kardialer sowie renaler Krankheitsbilder angesehen wird. So wurde v. a. tierexperimentell in diversen Arbeiten gezeigt, dass die Regulation der ACE2-Expression sowie dessen Produkt Ang-(1-7) mit verschiedenen pathophysiologischen Prozessen korreliert und diese sogar therapeutisch mit exogen applizierten oder transgenproduzierten Produkten des alternativen RAS beeinflusst werden können, wie z. B. bei diabetischer Nierenerkrankung oder hypertensiver Kardiomyopathie sowie im Rahmen anderer Nephropathie-Modelle [4, 5].

■ RAS und COVID-19

Im Zusammenhang mit COVID-19 ist es wichtig zu wissen, dass neben vielen anderen Geweben auch distinkte Alveolarepithel-Zellen ACE2 exprimieren, wobei dessen funktionelle physiologische Bedeutung hier bislang unklar ist, genauso wie es dies für das Herz- und Nierengewebe ist, jedoch für SARS-Viren als Ko-Eintrittspforte über die viralen Spike-Proteine für die zelluläre Infektion dient. Interessanterweise existieren keine humanen Daten, welche zeigen, dass Lungengewebe *per se* eine höhere Dichte von ACE2 besitzt. Vielmehr existieren Tiermodelle, die klar belegen konnten, dass im Rahmen des Alterungsprozesses die ACE2-Expression deutlich abnimmt

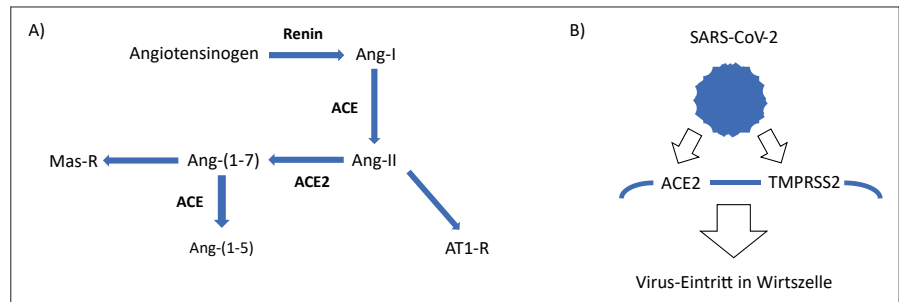


Abbildung 1: Übersicht zum Renin-Angiotensin-System (RAS). **(A):** Der ACE-Ang-II-AT1R-Signalweg charakterisiert das sog. „klassische RAS“, während das alternative RAS aus ACE2-Ang-(1-7)-Mas-R besteht. Bei selektiver Hemmung des RAS durch z. B. ACEi wird bei Überschuss der Substrate, z. B. von Angiotensinogen, ersichtlich, dass letztlich mehr Ang-(1-7) entstehen muss ohne dass eine erhöhte Aktivität oder Expression von ACE2 notwendig ist. **(B):** Membrangebundenes ACE 2 wird von SARS-Cov-2-Viren neben der Typ-II-Transmembran-Serin-Protease (TMPRSS2) für den Wirtseintritt durch das SARS-CoV-2-Spikeprotein u. a. in Pneumozyten benutzt. © J. Kovarik, M. Säemann.

[5]. In *Post-mortem*-Studien bei Menschen wurde im Lungengewebe gegenüber anderen Geweben sogar eher eine Armut von ACE2 mRNA beobachtet (siehe auch: *Genotype-Tissue Expression [GTEx] Project*).

Um einen rein theoretischen Einfluss einer RAS-Blockade auf ACE2 zu erwägen, sind vergleichende humane Daten von ACE2-Serumspiegel und/oder korrespondierende Messungen der Enzymaktivität lokal im Gewebe sinnvoll. Untersuchungen diesbezüglich haben aber bestenfalls gemischte, in den meisten Fällen aber neutrale Effekte in experimentellen Modellen sowie humanen Studien gezeigt. Zudem kann die enzymatische Bindungsstelle von ACE2 nicht durch ACEi blockiert werden. Selbst wenn es eine eindeutige Beziehung zwischen RAS-Blockade und ACE2-Expression und/oder Aktivität gäbe, wäre ein direkter Schluss einer verminderten Infektionsneigung fraglich, denn immerhin müsste die Reduktion von ACE2 zumindest auf den Alveolarepithelien stattfinden, zudem müsste diese auch wirklich dramatisch reduziert sein, damit das Modell auch weitergedacht werden kann, wonach RAS-Blocker über Modulation der ACE2-Expression die Infektion beeinflussen könnten.

ACE2, Ang-(1-7) und COVID-19: Weitere Hypothesen

Ein weiterer Punkt zur Regulation von ACE2 durch Angiotensin-II ist die Tatsache, dass dieses das membran-gebundene ACE2 über AT1R-Aktivierung durch sterische ACE2-AT1R-Interaktion deutlich herunterregulieren kann, zudem kann Angiotensin-II ACE2 direkt vermehrt ubiquitinieren und seine lysosomale Degradation beschleunigen [7]. Aus diesen Regelmechanismen könnten sowohl pro- als auch antivirale Eigenschaften für RAS-Blocker postuliert werden, solide Daten vor allem *in vivo* fehlen aber bislang. Erst sorgfältig durchgeführte mechanistische und klinische Studien können zu dieser Thematik Klarheit bringen können. Genauso müssen auch die Folgen etwa einer SARS-CoV-2-Infektion andere Zellen und Gewebe und der daraus entstehende Einfluss auf die Dynamik des RAS untersucht werden.

Wichtig ist es, herauszustreichen, dass in vielen Studien, auch bei Menschen, die Menge an zirkulierendem Ang-(1-7) nach z. B. Verabreichung von ACEi gemessen wurde [8]. Ein Rückschluss auf eine vermehrte ACE2-Expression/Aktivität ist jedoch nicht zulässig, da z. B. durch das fehlende AT1R-vermittelte Feedback nach RAS-Blockade und die damit vermehrte Renin-Aktivität

Tabelle 1: Ausgewählte Studien der Modulation des Renin-Angiotensin-Systems bei COVID-19-Infektion (siehe auch www.clinicaltrials.gov).

Studientitel	Studiennummer	Therapie	Primäres Outcome
Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization	NCT04312009	Losartan	Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Respiratory Score
ACE Inhibitors, Angiotensin II Type-I Receptor Blockers and Severity of COVID-19	NCT04318418	ACEi, ARBs	Schweregrad der Pneumonie bzw. des ARDS
Renin-Angiotensin System Inhibitors and COVID-19 (SARS-RAS)	NCT04331574	ACEi, ARBs	Schweregrad der klinischen Manifestationen
Coronavirus ACEi/ARB Investigation (CORONACION)	NCT04330300	ACEi, ARBs	All-Cause-Mortality, ICU-Bedarf, Hospitalisierung wegen NIV-Pflicht
Do Angiotensin Receptor Blockers Mitigate Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome with SARS-CoV-2 Infection?	NCT04340557	ARBs	Anzahl der mechanischen Beatmungen
ACE Inhibitors or ARBs Discontinuation in Context of SARS-CoV-2 Pandemic (ACORES-2)	NCT04329195	ACEi, ARBs	Zeitspanne bis zu klinischer Verbesserung innerhalb des ersten Monats nach ICU
Valsartan for Prevention of Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Infection Disease PRAETORIAN-COVID	NCT04335786	Valsartan	Gesamt-Mortalität
Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients with COVID-19 (APN01-COVID-19)	NCT04335136	Rekombinantes ACE2	Gesamt-Mortalität und Notwendigkeit invasiver Beatmung
Angiotensin-(1,7) Treatment in COVID-19: the ATCO Trial (ATCO)	NCT04331574	Ang-(1-7)	Schweregrad der klinischen Manifestationen

deutlich mehr Substrat für die Angiotensin-Produktion zur Verfügung steht. Damit entsteht letztlich auch mehr Ang-(1-7), wobei unter ACEi-Therapie, wie auch in unseren Studien bei CKD-Patienten gezeigt [9, 10], die Wahrscheinlichkeit einer höheren Ang-(1-7)-Produktion gegenüber einer ARB-Therapie signifikant steigt, insbesondere da die Konversion von Ang-(1-7) zu Ang-(1-5) durch ACEi gehemmt wird (Abb. 1).

Selbst bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Kardiomyopathie, Vorhofflimmern, Aortenstenose sowie koronarer Herzerkrankung konnten keine Unterschiede der Plasma-ACE2-Konzentrationen bei RAS-Blocker-behandelten versus unbehandelten Patienten gefunden werden [11]. Hinweise auf z. B. mehr ACE2-mRNA oder ACE2 im Harn durch z. B. ACEi oder ARBs lassen klarerweise genauso wenig Rückschlüsse auf eine RAS-Blocker-vermittelte Änderung der gewebeständigen oder systemischen Konzentrationen, geschweige denn der Funktionalität zu wie auch bloße Bestimmungen von Ang-(1-7)-Konzentrationen.

Weitere Hypothesen zum RAS und COVID-19 basieren auf In-vitro-Beobachtungen, wonach unmittelbar nach viralem Eintritt in Alveolarzell-Linien, die ACE2-Expression herunterreguliert wird, was über verminderten Bradykinin-Abbau eine Akkumulation von neutrophilen Granulozyten und damit eine Aggravation eines Lungenschadens begünstigen könnte. Vorteilhaft Eigenschaften von rekombinantem ACE2 in experimentellen SARS-Modellen wurden u. a. auf eine Normalisierung dysregulierter Angiotensin-II-Spiegel oder normalisierter Bradykininspiegel, insbesondere von Des-Arg9-Bradykinin zurückgeführt [12]. Die klinischen Effekte einer therapeutischen Verabreichung von rekombinantem ACE2 werden derzeit in klinischen Studien bei COVID-19-Patienten untersucht. Hier wird es interessant, ob neben einem Einfluss auf den klinischen Verlauf der Infektion auch andere klinische Parameter signifikant beeinflusst werden, da ACE2 systemisches Angiotensin-II komplett inaktiviert, mit

den entsprechenden Konsequenzen wie z. B. renaler Minderdurchblutung bei kritisch kranken Patienten (Tab. 1).

■ Angiotensin-Blockade und COVID-19: Klinische Überlegungen

Während aus dem bislang Gesagten direkte molekulare Einflüsse von RAS-Blockern auf eine COVID-19-Infektions-Suszeptibilität als sehr spekulativ anzusehen sind, stellt sich die klinische Frage, ob RAS-Blocker aus anderen Gründen bei COVID-19 bei Patienten mit entsprechender Indikation bei ihrer Grunderkrankung pausiert werden sollten. In den bisherigen Studien zu Patienten, welche einen klinisch schweren Infektionsverlauf untersuchten, sind eine oder mehrere kardiovaskuläre Komorbiditäten bei diesen Patienten neben fortgeschrittenem Alter präexistent, insbesondere Diabetes, CKD und Kardiomyopathie [13, 14]. Sollten Patienten pulmonal und/oder kardial bereits kompromittiert sein, so ist sicherlich zu beachten, dass ACEi mit möglicherweise verminderter Bradykinin-Clearance vermutlich eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein „capillary leakage“ aufweisen, welche insbesondere bei Sepsis, z. B. durch bakterielle Superinfektionen, noch gesteigert werden kann, und damit letztlich das Patienten-Outcome ungünstig beeinflussen könnte. Desgleichen ist sicher von einem erhöhten Risiko eines akuten Nierenversagens im Rahmen einer Intensiv-Pflichtigkeit bei RAS-Blockade auszugehen, insbesondere, wenn schon eine CKD präexistent ist. Rezenten Daten zufolge ist zudem die Rate an schwerem, weil dialysepflichtigem akutem Nierenversagen bei COVID-19 nicht unbeträchtlich [14].

Hinsichtlich der Hypothese, dass vornehmlich Patienten mit arterieller Hypertonie und hier vielleicht jene, die mit RAS-Blockern behandelt wurden, überproportional oft an COVID-19 erkranken, ist zu bemerken, dass alle bisher verfügbaren Daten lediglich nicht-adjustierte Rohdaten darstellen. Während etwa das mediane Alter verstorbener COVID-19-Patienten in China und Italien bei 80,5 Jahren lag, so liegt die Prävalenz einer arteri-

ellen Hypertonie in dieser Alterskategorie bei ca. 75 %, also exakt der berichteten Hypertonie-Prävalenz, die bei diesen Patienten berichtet wurde [5]. Erst weitere Studien, welche die Patienten sorgsam stratifizieren und nach Alter adjustieren, können solide Aussagen zum Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und dem Risiko, einen schweren klinischen COVID-19-Verlauf zu erleiden, zulassen. Desgleichen sind alle bisherigen Berichte zu RAS-Blockade versus Nicht-RAS-Blockade bei Patienten mit COVID-19 ebenso statistisch auf schwachen Beinen stehend und deshalb rein spekulativer Natur [15, 16].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fazit für die klinische Praxis

Im Einklang mit den zahlreichen Statements nationaler und internationaler Fachgesellschaften, z. B. ESC, ESH, ADA etc. muss von den bis dato rein spekulativen Hypothesen, wonach RAS-Blocker einen direkten ursächlichen Zusammenhang mit einer erhöhten Infektionsneigung für COVID-19 aufweisen, unbedingt Abstand genommen werden [17, 18]. Dies wird untermauert durch die Tatsache, dass bei genauer Betrachtung die „ACE2-SARS-CoV-2-Hypothese“ auf schwachen und vorwiegend tierexperimentellen Daten sowie *In-vitro*-Experimenten basiert. Weiters sind sämtliche Hypothesen, welche einen direkten Zusammenhang zwischen RAS-Blockade, arterieller Hypertonie und dem COVID-19-Outcome vermuten, bislang ungetestet und unterliegen zumindest einem klassischen Selektions-Bias, einem Missklassifikations-Bias sowie Confounding (z. B. Alter, Dauer der antihypertensiven Therapie und Komorbiditäten). Erst weitere solide prospektive Studien müssen klären, ob klassische Hemmer des RAS irgendeinen Einfluss auf die Infektionsanfälligkeit oder den klinischen Verlauf einer mainfesten COVID-19-Infektion besitzen bzw. ob auch direkte Komponenten des RAS wie rekombinantes ACE2 oder Ang-(1-7) den Krankheitsverlauf einer COVID-19-Infektion beeinflussen können (Tab. 1). Bis dahin gilt gerade in Zeiten großer allgemeiner Verunsicherung weiterhin das Prinzip „*primum nil nocere*“ für das ärztliche Handeln.

Literatur:

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
2. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol* 2020; [Epub ahead of print].
3. Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev* 2019; 71: 539–70.
4. Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, et al. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 1610–6.
5. ACE2 and hypertension. <http://www.nephjc.com/news/covidace2>
6. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006; 78: 2166–71.
7. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2014; 64: 1368–75.
8. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605–10.
9. Kovarik JJ, Antlanger M, Domenig O, et al. Molecular regulation of the renin-angiotensin system in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 851.
10. Kovarik JJ, Kaltenecker CC, Kopecky C, et al. Intrarenal renin-angiotensin-system dysregulation after kidney transplantation. *Sci Rep* 2019; 9: 9762.
11. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMs2005760.
12. van de Veerdonk FN, van Deuren MG, van der Meer M, et al. Kinins and Cytokines in COVID-19: A comprehensive pathophysiological approach. *Preprints* 2020, 2020040023. Doi: 10.20944/preprints202004.0023.v1.
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
14. Arentz M, Kim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
15. Guang Yang ZT, Ling Zhou, Min Yang, et al. Angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors usage is associated with improved inflammatory status and clinical outcomes in COVID-19 patients with hypertension. *medRxiv* 2020. doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.31.20038935v1>.
16. Yingxia Liu FH, Jun Xu, Penghui Yang, et al. Anti-hypertensive angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039586> (Link zuletzt gesehen: 15.04.2020).
17. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: What is the evidence? *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.4812.
18. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular disease: A viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016219. Alle Links zuletzt gesehen: 15.04.2020

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)