Folia Pharmacotherapeutica juni 2020

Goed om te weten

COVID-19 en ACE-inhibitoren en sartanen: gegevens uit observationele studies blijven geruststellend ondanks terugtrekking van één studie [update van bericht van 12 mei 2020]

Update 5 juni 2020

Eén van de grote observationele studies over het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen en het verloop van COVID-19, die we bespraken in ons "Goed om te weten"-bericht van 12 mei 2020 (zie onder), wordt teruggetrokken (zie bericht van 4 juni op de website van *NEJM*). De onderzoekers, die waren aangesteld om een onafhankelijke *peer review* te doen van de studie en van de databank waarop de studie is gebaseerd (Surgisphere), melden dat zij de noodzakelijke gegevens niet verkregen en een *peer review* daarom niet mogelijk is. De waarheidsgetrouwheid van de studie kan niet meer worden gegarandeerd. Dit verandert niets aan de conclusies van ons bericht van 12 mei 2020, aangezien de twee andere grote observationele studies over het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen en het verloop van COVID-19 niet gebaseerd zijn op deze database en dus overeind blijven. Er is dus nog steeds geen evidentie uit grote studies die het veronderstelde nadelige effect van RAAS-remmers op het verloop van COVID-19 onderbouwt en er zijn geen redenen om de behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen te onderbreken bij patiënten met (vermoeden van) COVID-19.
Ook *The Lancet* trekt een grote studie over chloroquine en hydroxychloroquine, gebaseerd op dezelfde databank, terug (zie bericht van 4 juni op de website van *The Lancet*). We bespraken deze studie in ons "Goed om te weten"-bericht van 26 mei 2020 met update op 28 mei 2020. We passen ook deze berichten aan. De terugtrekking van beide artikels moet ons waakzaam maken voor de kwaliteitsrisico's die gepaard gaan met een versnelde peer review en publicatie van artikels onder tijdsdruk tijdens deze corona-pandemie, ook in de grote medische tijdschriften.

Ons "Goed om te weten"-bericht van 12 mei 2020:

Er heerst veel onzekerheid over het verband tussen RAAS-remmers en het verloop van COVID-19. Enkele onderzoekers stelden op 11 maart 2020 in *The Lancet Respiratory* dat het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen een mogelijke verklaring kon zijn voor het grote aantal patiënten met hypertensie of en/of diabetes onder patiënten die een ernstig verloop van COVID-19 kenden of eraan overleden[1]. Het veronderstelde onderliggende mechanisme is een verhoogde expressie van angiotensine converterend enzym 2 (ACE2) ten gevolge van de remming van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS). ACE2 is de functionele receptor voor SARS-CoV-2, het virus dat verantwoordelijk is voor de actuele COVID-19-pandemie. Aangezien de datasets waarop deze onderzoekers zich baseerden geen gegevens bevatten over het gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen (maar enkel over de prevalentie van hypertensie en diabetes, aandoeningen waarbij deze geneesmiddelen vaak gebruikt worden), kan hier enkel gesproken worden over een mogelijk verband en niet over een rechtstreeks of causaal verband (zie ons Goed om te Weten-bericht van 20 maart 2020, met update op 31 maart 2020).

In *The New England Journal of Medicine* verscheen op 30 maart 2020 een artikel dat dieper ingaat op de interactie tussen COVID-19 en het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS)[2]. De auteurs stellen dat er onvoldoende gegevens zijn om vast te stellen of gebruik van RAAS-remmers *in vivo* leidt tot een verhoogde expressie van ACE2. Ze wijzen ook op een andere hypothese die momenteel onderzocht wordt: angiotensine II zou mede verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van orgaanschade ten gevolge van COVID-19. RAAS-inhibitoren verminderen de angiotensine II-concentraties en zouden zo dus een beschermend effect kunnen hebben tegen een ernstiger verloop van COVID-19. Studies met sartanen als behandeling voor COVID-19 zijn lopende.

Ondertussen komen ook de resultaten beschikbaar van de eerste studies die een verband tussen het gebruik van RAAS-remmers en de ernst van het verloop van COVID-19 onderzoeken. Nadat kleinere observationele studies eerder al geruststellende resultaten rapporteerden[3-5], verschenen begin mei in de *New England Journal of Medicine* drie grote observationele studies die geen nadelig effect van het gebruik van RAAS-remmers op het verloop van COVID-19 aantonen[6-8]. Volgens het editoriaal bij deze studies is het geruststellend dat in 3 grote studies in verschillende populaties en met een verschillend studie-opzet er consistent geen argumenten worden gevonden dat gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen nadelig zou zijn bij patiënten met COVID-19[9]. **Eén van deze studies[7] werd ondertussen teruggetrokken omdat er onduidelijkheid is over de betrouwbaarheid van de gegevens in de databank waarop ze gebaseerd is (zie bericht van 4 juni op de website van *NEJM*). Dit verandert evenwel niets aan de conclusies in het editoriaal, aangezien de andere 2 studies, niet gebaseerd op deze databank, overeind blijven.** Idealiter worden deze resultaten nog bevestigd in bijkomend prospectief gerandomiseerd onderzoek.

Deze gegevens leveren extra ondersteuning voor de adviezen van onder andere Sciensano[10] en het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA)[11] om behandelingen met ACE-inhibitoren of sartanen bij COVID-19-patiënten niet stop te zetten (zie ons Goed om te Weten-bericht van 20 maart 2020, met update op 31 maart 2020).

- In een Italiaanse case-control studie werden 6.272 patiënten met een bevestigde COVID-19-infectie vergeleken met 30.759 inwoners uit dezelfde regio (Lombardije) zonder COVID-19-infectie[6]. Cases en controles waren gematcht voor leeftijd, geslacht en woonplaats. Gegevens over voorgeschiedenis, comorbiditeiten en geneesmiddelengebruik werden verzameld uit de administratieve database van de regionale Gezondheidsdienst. Het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen was significant hoger onder de cases dan onder de controles, maar ook heel wat andere cardiovasculaire en antidiabetische geneesmiddelen werden significant vaker gebruikt door de cases dan door de controles. Er was immers ook een hogere prevalentie van cardiovasculaire en andere comorbiditeiten onder de cases en zij hadden een slechter klinisch profiel dan de controles. Na correctie voor onder andere deze onderliggende aandoeningen, kan geen verband aangetoond worden tussen het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen en het risico op COVID-19 infectie (OR 0,96 [95%BI 0,87 tot 1,07] voor ACE-inhibitoren en OR 0,95 [95%BI 0,86 tot 1,05] voor sartanen) of op een ernstig verloop van COVID-19 (noodzaak tot mechanische ventilatie of overlijden) (OR 0,91 [95%BI 0,69 tot 1,21] voor ACE-inhibitoren en OR 0,83 [95%BI 0,63 tot 1,10] voor sartanen).
- **Deze studie werd teruggetrokken wegens onduidelijkheid over de betrouwbaarheid van de gegevens in de databank waarop ze gebaseerd werd.** Amerikaanse onderzoekers verzamelden gegevens van 8.910 patiënten opgenomen met COVID-19 uit 169 ziekenhuizen in Azië, Europa en Noord-Amerika en onderzochten het verband tussen geneesmiddelengebruik en overlijden in het ziekenhuis[7]. 515 patiënten overleden in het ziekenhuis. Het gebruik van sartanen (OR 1,23 [95%BI 0,87 tot 1,74]) bleek niet gepaard te gaan met een hoger risico op overlijden in het ziekenhuis. Onder gebruikers van ACE-inhibitoren was de mortaliteit zelfs lager (OR 0,33 [95%BI 0,20 tot 0,54]), maar de auteurs waarschuwen ervoor dat, gezien het observationele opzet van de studie, we hieruit zeker geen causaliteit mogen afleiden. Factoren die in deze studie wel geassocieerd waren met een significant verhoogd risico op overlijden in het ziekenhuis waren: oudere leeftijd (≥ 65 jaar), coronair lijden, hartfalen, aritmie, COPD en roken.
- In een grote ziekenhuisgroep, verbonden aan de universiteit van New York werd een studie opgezet onder 12.594 patiënten die werden getest voor COVID-19[8]. 5.894 patiënten testten positief en 1.002 hadden een ernstig verloop (opname op intensieve zorgen, mechanische ventilatie of overlijden). Elke patiënt die positief testte werd gematcht met een patiënt die negatief testte, rekening houdend met leeftijd, geslacht, etniciteit, BMI, rookgedrag, voorgeschiedenis van hypertensie, hartinfarct, hartfalen, diabetes, chronische nierinsufficiëntie en COPD, en gebruik van andere klassen van medicatie (*propensity score matching*). Noch onder de patiënten met hypertensie, noch in de volledige studiepopulatie was er een verband tussen het gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen en toegenomen kans op een positieve test. Het gebruik van deze geneesmiddelen ging evenmin gepaard met een toename van het risico op een ernstig verloop van COVID-19.

Referenties

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;8:e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8

2. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1653-9. doi: 10.1056/NEJMsr2005760

3. 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) indection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 23 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624

4. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with CVOVID-19. *Circ Res.* 2020 Apr 17 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134

5. Bean MD, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A et al. Treatment with ACE-inhibtors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi site UK acute hospital trust. *MedRxiv* 2020 Apr 11 [preprint]. doi: 10.1101/2020.04.07.20056788

6. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi:10.1056/NEJMoa2006923

7. Studie teruggetrokken. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy and mortality in Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa2007621

8. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi:10.1056/NEJMoa2008975

9. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB, Harrington DP. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi:10.1056/NEJMe2012924

10. Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 8, 6 May 2020. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

11. European Medicines Agency. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heaurt or kidney disease during COVID-19 pandemic. Press release 27/03/2020. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.