

## **La sicurezza della prosecuzione della terapia con ACE-inibitori o sartani in pazienti ospedalizzati con COVID-19: i risultati del BRACE CORONA**

I pazienti ospedalizzati per infezione sintomatica da SARS-CoV-2 (COVID-19) che continuano ad assumere inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS), ossia ACE-inibitori e sartani, già precedentemente prescritti, non hanno aumentato rischio di morte o di ricovero prolungato rispetto ai pazienti che ne sospendano l'assunzione. È quanto emerso dai risultati dello studio BRACE CORONA, presentato in una sessione "Hot Line" al Congresso ESC 2020, da Renato Lopes, del Duke Clinical Research Institute di Durham, *principal investigator* dello studio.

ACE-inibitori e sartani sono farmaci di comune utilizzo in pazienti ipertesi e/o con insufficienza cardiaca, che rappresentano una categoria ad alto rischio, nonché una larga quota dei soggetti che sviluppano una malattia da moderato a severa a seguito di infezione da SARS-CoV-2 tale da necessitare un ricovero ospedaliero. Precedenti dati avevano fornito dati contrastanti sul potenziale impatto clinico di tali farmaci in corso di COVID-19. Le principali preoccupazioni, per lo più basate su concetti fisiopatologici poi divenute dilaganti in tempi di pandemia, nascevano dall'osservazione che SARS-CoV-2 si internalizza nelle cellule del tratto respiratorio tramite il recettore dell'ACE2, enzima particolarmente espresso a livello polmonare. Di qui l'ipotesi che gli inibitori del RAAS, aumentando per un sistema di feedback positivo l'espressione di ACE2, potessero portare ad un aumento del rischio di infezione e/o di complicanze e morte correlate all'infezione stessa. D'altro canto dati osservazionali non hanno riscontrato una reale traslazione clinica di tale ipotesi. In particolare un ampio studio osservazionale di Mehra e colleghi, pubblicato sul *New England Journal of Cardiology*, condotto su circa 9000 pazienti ricoverati per COVID-19 in Asia, Europa e Nord America, aveva dimostrato che non era l'utilizzo degli inibitori del RAAS, ma piuttosto la presenza di patologie cardiovascolari sottese al loro utilizzo, a correlare con un aumentato rischio di morte in questi pazienti.

Il BRACE CORONA, studio multicentrico, randomizzato e controllato con placebo, è stato dunque rapidamente lanciato (e completato in 5 mesi) proprio allo scopo di risolvere definitivamente queste diatribe. Sono stati arruolati 659 pazienti ricoverati per COVID-19 in uno dei 29 centri partecipanti brasiliani, e che fossero già in terapia cronica con inibitori del RAAS. Sono stati esclusi pazienti con età minore di 18 anni, che assumessero sacubitril/valsartan o più di 3 farmaci anti-ipertensivi, e instabili emodinamicamente al momento del ricovero. Tali pazienti sono stati randomizzati a sospendere il trattamento con ACE-inibitori o sartani per 30 giorni o procedere con la terapia già in atto.

I pazienti inclusi erano relativamente giovani, con età media di 56 anni, circa il 40% dei partecipanti erano di sesso femminile, e il 52% era obeso (BMI medio 31 kg/m<sup>2</sup>). I soggetti arruolati, erano in terapia con ACE-inibitori o sartani in media da circa 5 anni.

L'endpoint primario, selezionato come il numero di giorni in vita e fuori dall'ospedale a 30 giorni dall'arruolamento, è stato di 21.9 giorni per i pazienti che hanno sospeso il trattamento e di 22.9 giorni per i pazienti che hanno continuato il trattamento (P=0.09). La percentuale di pazienti in vita e fuori dall'ospedale entro la fine di 30 giorni nel gruppo sospensione è stata del 91.8% contro il 95.0% nel gruppo continuazione. Il tasso di mortalità è risultato simile a 30 giorni: 2.8% nel gruppo sospensione contro 2.7% del gruppo continuazione (rischio relativo, RR 0.97, P=NS).

I risultati sono stati coerenti in tutti i sottogruppi analizzati compresi quelli più a rischio come gli obesi.

Per quanto riguarda i risultati secondari, non è stata osservata alcuna differenza significativa nel rischio di eventi cardiovascolari maggiori, così come nel rischio di progressione della malattia comportante la necessità di intubazione, ventilazione meccanica o farmaci vasoattivi.

«Si tratta dei primi dati randomizzati che valutano il ruolo della continuazione rispetto alla sospensione degli ACE-inibitori e dei sartani nei pazienti con COVID-19», ha osservato Lopes. «Nei pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19, la sospensione di tali farmaci per 30 giorni non ha influito sul numero di giorni in vita e fuori dall'ospedale». Ha aggiunto: «Poiché questi dati indicano che non vi è alcun beneficio clinico dall'interruzione ordinaria di questi farmaci in pazienti ospedalizzati con COVID-19 da lieve a moderata, questi dovrebbero generalmente essere continuati».

Questi risultati, si allineano quindi con le raccomandazioni già emesse dalle più autorevoli società professionali che già dal mese di marzo avevano pubblicato note cautelative per arginare il fenomeno dilagante della sospensione preventiva e immotivata di ACE-inibitori e sartani.

**Fonti:**

- Lopes RD, European Society of Cardiology Virtual Congress, Hotline Session, September 1, 2020.
- Lopes RD et al. On behalf of BRACE CORONA investigators. Am Heart J. 2020 Aug;226:49-59.