臺北市立聯合醫院
TAIPEI CITY HOSPITAL



Original Investigation

Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality

臺北市立聯合醫院教研部
朱智邦教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

JAMA The Journal of the American Medical Association

Access provided by Taipei City Hospital

Emil L. Fosbøl, MD, PhD. Et al., JAMA. Published online June 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.11301

整理日期:2020/06/24

Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality

- ACEI/ARB的使用是否會增加得到COVID-19的機會？或是讓COVID-19患者預後變差？
  - 本研究利用丹麥資料庫進行包含4480位COVID-19患者的回溯世代研究，使用ACEI/ARB的患者並不比未使用者死亡率增加（adjusted HR: 0.83）
  - 巢式病例對照研究494170名高血壓患者，使用ACEI/ARB相較其他降血壓藥並不會增加被診斷COVID-19的機會(adjusted HR: 1.05)
- **使用ACEI/ARB不會增加COVID-19感染或是得病後死亡的機會**

JAMA The Journal of the American Medical Association

JAMA. Published online June 1, 2020.
doi:10.1001/jama.2020.7603

前言

- SARS-CoV-2造成的新冠肺炎(COVID-19)是目前世界健康的重要威脅
  - 危險因子的研究發現有心血管疾病，高血壓或糖尿病的患者對感染抵抗力較弱，預後較差
  - 由於SARS-CoV-2經由ACE2(angiotensin-converting enzyme 2)進入細胞。增加ACE2表現的藥物，如ACEIs(angiotensin-converting enzyme inhibitors)與ARBs(angiotensin receptor blockers)，一直是專家討論的重點
  - 目前專家認為使用ACEI/ARBs的患者不需要中斷藥物，但仍需要進一步研究
    - 過往研究也認為ACEI/ARBs使用與COVID-19的預後不相關
  - 此為丹麥進行至2020/5/4全國性的觀察性研究，在考慮年齡與其他共病的影響下，探討ACE/ARBs的使用與COVID-19的嚴重感染或死亡的相關性

方法

- 利用丹麥全國登記資料(Danish national administrative registries)所進行回溯性研究
  - 資料連結，可以獲取個人身份，住院，醫療與處方
    - 丹麥的全國性登記可以得到1978年之後的所有住院資料，1995年後的所有處方與1996年後所有醫療資料
    - 資料庫完整，高品質，並經過驗證
- 所有的丹麥居民都包含在收案範圍
  - 資料抓取2020/2/1後有COVID-19相關ICD-10診斷的個案
  - 利用一家地區醫院做ICD-10收案的品質分析
    - 98人有COVID-19相關診斷，其中97人有陽性SARS-CoV-2的RT-PCR結果，外展陽性預測率為98%
  - 以診斷COVID-19的日期作為指標日(index date)
  - 社經地位使用教育程度以及前一年家庭收入（四分位）
  - 疾病與藥物史則利用門診，前一次住院與藥局的處方資料
    - 有使用一種或更多降血壓藥定義為高血壓
  - 在之前研究已使用過這些定義，並經過驗證

方法

- ACE/ARB使用
  - 指標日前六個月有領處方
  - 更進一步分析使用指標日前三個月有領處方，或是六個月內有領超過一次處方的患者
- 回溯性研究比較有無使用ACEI/ARB造成的全因**死亡率差異**
  - 次要結果包括
    - 1.死亡或嚴重COVID-19感染（診斷碼中有嚴重急性呼吸道症候群或是進加護病房）
    - 2.嚴重COVID-19感染
- 病患會追蹤到死亡或嚴重COVID-19感染，由丹麥出境或是到研究截止日(2020/5/4)
- 敏感性分析(sensitivity analysis)做了另外兩種比較
  - 比較ACEI/ARB與其他高血壓藥使用者
  - 比較ACEI/ARB與鈣離子阻斷劑(CCBs)使用者

方法

- 易感性分析(susceptibility analysis)
  - 利用巢式病例對照研究(nested case-control study)
  - 所有丹麥高血壓的病人從2020/2/1開始追溯，直到被診斷COVID-19，因其他原因死亡，或是到2020/5/4
  - 同時有高血壓與COVID-19的個案為病例，與10位性別與年齡相符有高血壓但無COVID-19的個案作對照
    - 排除有其他ACEI/ARBs適應症的病患，避免干擾
  - 主要的結果為被診斷COVID-19
    - 使用ACEI/ARB者COVID-19的發生率會與使用
      - 其他降血壓藥 或是
      - 鈣離子阻斷劑的患者作比較（排除掉兩者同時使用的患者）

方法

- 患者的特性，連續變項以中位數及四分位距統計(利用Wilcoxon檢定)，類別變相以百分比表示（利用卡方檢定）
- 結果以Kaplan-Meier分析，並以Cox迴歸分析比較校正與未校正結果
  - 校正變項包括
    - 年齡，性別，最高教育程度，收入
    - 疾病史：心肌梗塞，心衰竭，腎臟病，中風，週邊動脈疾病，心房顫動，糖尿病，慢性阻塞性肺病與惡性腫瘤
    - 藥物：其他降血壓藥物，將血脂藥物，抗凝血藥物，或是非類固醇類消炎藥
  - 以風險比(Hazard ratios; HRs)，依風險因子標準化的30天內風險性，與30天內風險性的比較表示

方法

- 對於嚴重COVID-19感染，主要的Cox迴歸模型會與沒有嚴重感染者的死亡風險模型結合
  - 與沒有假設的模型(random survival forest model)相比，雖然Cox回歸模型有一些假設(等比例風險，沒有交互作用，年齡影響線性)，但結果仍然有效

- 過去曾經使用ACEI，或是ARB也有被拿出來單獨與未使用者做比較，並做次群體分析(利用Wald檢定)
  - 依性別，年齡，是否有高血壓，住院
  - 3個月內領處方或是6個月內領超過一次處方者分析

方法

- 對COVID-19的易感性分析也是利用年齡與性別分層的Cox迴歸模型，去近似巢式病例對照的資料，此一模型對年齡與性別沒有等比例風險假設
  - 對其他變項則有，會額外檢視
  - 一名確診個案會與10名未診斷COVID-19，性別年齡相符個案對照
  - 模型會針對慢性阻塞性肺病，糖尿病，癌症，心肌梗塞，腦血管疾病做校正
  - 資料不齊的狀況很少，只有少於1%個案缺少教育程度
  - 因為本研究可能會發生多重比較的問題，次要結果分析只能視為探索性的結果
- 本研究利用SAS或 R 統計軟體，統計顯著設為5%，所有比較皆為雙尾

結果

- 回溯性研究搜集了4480位COVID-19患者
  - 895(20.0%)使用ACEI/ARBs，3585(80.0%)則無
  - 2222人(49.6%)有因COVID-19住院
  - 第一位收案者診斷於2020/2/22，最後一位2020/5/4
  - 追蹤天數中位數為34天(IQR 25-47)
  - 收案結束時仍有165人住院當中
- ACEI/ARB使用者vs 未使用者
  - 較老：72.8 vs 50.1
  - 男性較多：55.1% vs 46.1%
  - 較多共病
    - 心肌梗塞：21.6% vs 5.2%
    - 心衰竭：14.6% vs 3.1%

Table 1. Baseline Characteristics of Patients With COVID-19 by Use and Nonuse of ACEI/ARBs

Characteristic	ACEI/ARB, No. (%)	
	Users (n = 895 [20.0%])	Nonusers (n = 3585 [80.0%])
Sex		
Male	493 (55.1)	1651 (46.1)
Female	402 (44.9)	1934 (53.9)
Age, median (IQR), y	72.8 (61.0-81.0)	50.1 (37.2-64.5)
Married	537 (60.0)	2139 (59.7)
Living alone	355 (39.7)	1284 (35.8)
Ethnic group		
Native Danish	781 (87.3)	2927 (81.7)
Immigrant	112 (12.5)	546 (15.2)
Descendant from immigrant	<3[a]	112 (3.1)
Medical history		
Hypertension	634 (70.8)	209 (5.8)
Diabetes	217 (24.2)	194 (5.4)
Myocardial infarction	193 (21.6)	186 (5.2)
Cancer	188 (21.0)	367 (10.2)
Cerebrovascular disease	174 (19.4)	228 (6.4)
COPD	171 (19.1)	463 (12.9)
Heart failure	131 (14.6)	112 (3.1)
Atrial fibrillation	128 (14.3)	189 (5.3)
Peripheral artery disease	107 (12.0)	124 (3.5)
Chronic kidney disease	67 (7.5)	105 (2.9)
Concomitant pharmacotherapy		
Lipid-lowering drug	415 (46.4)	382 (10.7)
Calcium channel blocker	291 (32.5)	196 (5.5)
β-Blocker	284 (31.7)	241 (6.7)
Aspirin	192 (21.5)	151 (4.2)
Loop diuretic	187 (20.9)	181 (5.0)
Anticoagulation	146 (16.3)	202 (5.6)
Socioeconomics, income quartile		
Lowest	251 (28.0)	869 (24.2)
Highest	132 (14.7)	988 (27.6)
Highest obtained educational level		
Basic school	313 (35.0)	845 (23.6)
High school/vocational education	369 (41.2)	1300 (36.3)
Short/medium length higher education	150 (16.8)	967 (27.0)
Long higher education	63 (7.0)	473 (13.2)

Abbreviations: ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19, coronavirus disease 2019; IQR, interquartile range.

[a] The exact number of patients is withheld to maintain confidentiality.

結果:死亡與嚴重COVID-19感染

- 在未校正的分析當中，ACEI/ARB的死亡率較高
  - HR, 2.65 [95% CI, 2.18-3.23]
  - 但在校正年齡與病史後則不顯著
    - HR, 0.83 [95% CI, 0.67-1.03]
- 死亡或嚴重感染也是在校正前有差別，但在校正年齡及病史後差異不顯著

Table 2. Hazard Ratios for ACEI/ARB Use vs No Use and Death, Composite of Death or Severe COVID-19, and Severe COVID-19

	No. (%)		Unadjusted model		Age- and sex-adjusted model		Fully adjusted model[a]	
	ACEI/ARB users (n = 895)	ACEI/ARB nonusers (n = 3585)	Hazard ratio (95% CI)	*P* value	Hazard ratio (95% CI)	*P* value	Hazard ratio (95% CI)	*P* value
Primary outcome								
Mortality	181 (20.2)	297 (8.3)	2.65 (2.18-3.23)	<.001	0.97 (0.79-1.18)	.82	0.83 (0.67-1.03)	.09
Secondary outcomes								
Mortality or severe COVID-19	292 (32.6)	526 (14.7)	2.49 (2.15-2.88)	<.001	1.17 (1.00-1.36)	.04	1.04 (0.89-1.23)	.61
Severe COVID-19	203 (22.6)	373 (10.4)	2.34 (1.97-2.77)	<.001	1.32 (1.10-1.58)	.003	1.15 (0.95-1.41)	.15

Abbreviations: ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; COVID-19, coronavirus disease 2019.

[a] Fully adjusted model includes the following covariates: age; sex; highest obtained educational level; medical history of myocardial infarction, heart failure, kidney disease, stroke, peripheral artery disease, atrial fibrillation, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, or malignancy; and use of the following concomitant medications: other antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, and anticoagulation.

結果:死亡與嚴重COVID-19感染

- ACEI/ARB與未使用組的未校正30天內死亡率
  - 18.1% vs 7.3%
- 30天內標準化死亡率在校正過後結果則不顯著
  - ACEI/ARB使用者vs 未使用者
    - 8.8% (95% CI, 7.6%-10.1%) vs 10.2% (95% CI, 9.1%-11.3%)
  - 差距 −1.3% [95% CI, −2.9% to 0.2%]; *P* = .09

30天內標準化死亡或嚴重感染校正前有差別，但校正年齡及病史後差異不顯著

Table 3. Standardized 30-Day Absolute Risks for Death, Composite of Death or Severe COVID-19, and Severe COVID-19

	Risk, % (95% CI)[a]		30-d Risk difference, % (95% CI)	*P* value
	ACEI/ARB users	ACEI/ARB nonusers		
Primary outcome				
Standardized 30-d mortality				
Unadjusted	18.2 (15.7 to 20.7)	7.3 (6.4 to 8.2)	10.9 (8.3 to 13.6)	<.001
Age- and sex-adjusted	9.4 (8.2 to 10.7)	9.7 (8.6 to 10.7)	−0.2 (−1.7 to 1.2)	.75
Fully adjusted	8.8 (7.6 to 10.1)	10.2 (9.1 to 11.3)	−1.3 (−2.9 to 0.2)	.09
Secondary outcomes				
Death or severe COVID-19				
Unadjusted	31.7 (28.8 to 34.6)	14.2 (13.0 to 15.4)	17.5 (14.3 to 20.8)	<.001
Age- and sex-adjusted	19.0 (17.1 to 20.8)	16.7 (15.5 to 18.0)	2.2 (0 to 4.5)	.05
Fully adjusted	17.8 (15.9 to 19.7)	17.2 (15.9 to 18.5)	0.6 (−1.7 to 2.9)	.62
Severe COVID-19				
Unadjusted	23.8 (20.9 to 26.8)	10.7 (9.6 to 11.7)	13.2 (10.0 to 16.3)	<.001
Age and sex-adjusted	16.0 (13.9 to 18.2)	12.4 (11.2 to 13.6)	3.6 (1.0 to 6.2)	.006
Fully adjusted	14.8 (12.7 to 16.9)	12.9 (11.7 to 14.2)	1.9 (−0.8 to 4.5)	.17

結果:死亡與嚴重COVID-19感染

- 嚴重感染部分，30天內嚴重感染發生率校正前
  - ACEI/ARB vs control:203 (22.6%)vs 373 (10.4%)
  - **校正年齡及病史後差異不顯著（見上頁與上上頁表格）**

臺北市立聯合醫院
TAIPEI CITY HOSPITAL

- 易感性分析部分
  - 高血壓族群中，ACEI/ARB使用者與總群體的年齡類似，年齡中位數皆為71歲（IQR皆為62-78）
  - 糖尿病與心肌梗塞的盛行率，ACEI/ARB使用者與總體類似
  - CCB使用者較老中位數73歲（IQR 65-80），且心肌梗塞盛行率較高，但糖尿病較少

Table 4. Baseline Characteristics of All Danish Persons With Hypertension (and No Heart Failure or Kidney Disease) on February 1, 2020[a]

Characteristic	No. (%)		
	All persons with hypertension (N = 494 170)	ACEI/ARB use and no CCB use (n = 199 510)	CCB use and no ACEI/ARB use (n = 45 758)
Sex			
Men	242 755 (49.1)	90 223 (45.2)	18 957 (41.4)
Women	251 415 (50.9)	109 287 (54.8)	26 801 (58.6)
Age, median (IQR), y	71 (62-78)	71 (62-78)	73 (65-80)
Married	312 028 (63.1)	127 199 (36.2)	27 047 (59.1)
Living alone	181 920 (36.8)	72 218 (36.2)	18 682 (40.8)
Ethnic group			
Native Danish	463 856 (93.9)	186 897 (93.7)	42 982 (93.9)
Immigrant	29 405 (5.9)	12 248 (6.1)	2693 (5.9)
Descendant from immigrant	909 (0.2)	365 (0.2)	83 (0.2)
Medical history			
Myocardial infarction	59 732 (12.1)	24 849 (12.5)	7753 (16.9)
Heart failure	0	0	0
Hypertension	494 170 (100)	199 510 (100)	45 758 (100)
Atrial fibrillation	46 182 (9.3)	20 080 (10.1)	5871 (12.8)
Cerebrovascular disease	64 461 (13.0)	23 090 (11.6)	6688 (14.6)
Peripheral artery disease	35 573 (7.2)	12 757 (6.4)	3866 (8.4)
Diabetes	66 536 (13.5)	25 263 (12.7)	3680 (8.0)
COPD	48 327 (9.8)	19 052 (9.5)	5224 (11.4)
Cancer	79 647 (16.1)	31 625 (15.9)	8452 (18.5)
Chronic kidney disease	0	0	0
Concomitant pharmacotherapy			
β-Blocker	184 274 (37.3)	77 856 (39.0)	27 148 (59.3)
CCB	268 077 (54.2)	0	45 758 (100)
ACEI/ARB	424 019 (85.8)	199 510 (100)	0
Antiadrenergic drug	10 578 (2.1)	2886 (1.4)	1092 (2.4)
Thiazides	151 951 (30.8)	69 846 (35.0)	20 834 (45.5)
Spironolactone	25 219 (5.1)	9044 (4.5)	2717 (5.9)
Loop diuretic	37 068 (7.5)	14.144 (7.1)	4071 (8.9)
Lipid-lowering drug	242 014 (49.0)	95 518 (47.9)	21 485 (47.0)
Aspirin	96 100 (19.4)	37 151 (18.6)	10 546 (23.0)
Anticoagulation	58 760 (11.9)	25 298 (12.7)	7243 (15.8)
Socioeconomics, income quartile			
Lowest	123 542 (25.0)	48 383 (24.3)	13 737 (30.0)
Highest	123 542 (25.0)	50 628 (25.4)	8991 (19.6)
Highest obtained educational level			
Basic school	172 608 (34.9)	68 684 (34.4)	18 045 (39.4)
High school/vocational education	213 704 (43.2)	86 333 (43.3)	18 694 (40.9)
Short/medium length higher education	84 378 (17.1)	35 009 (17.5)	7232 (15.8)
Long higher education	23 480 (4.8)	9484 (4.8)	1787 (3.9)

Abbreviations: ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; COPD; chronic obstructive pulmonary disease; IQR, interquartile range.

[a] Users of both ACEI/ARBs and CCBs are not shown in the table (n = 232 807).

易感性分析

- 利用巢式病例對照研究找到571位個案同時有高血壓及COVID-19感染
  - 年齡中位數 73.9歲 IQR 63.1-80.8，54.3%男性
  - 對照5710位年齡性別相符，有高血壓但無COVID-19個案
  - 感染個案86.5%使用ARB/ACEI，對照則為85.4%

- 與其他血壓藥相比ACEI/ARB並不與COVID-19感染症相關
  - adjusted HR, 1.05 [95% CI, 0.80-1.36]
  - 單獨分析ACEI或是ARB結果也沒有顯著
  - 比較ACEI/ARB與CCB結果亦不顯著

Table 5. Susceptibility Analysis Using Nested Case-Control Design for ACEI/ARB Use and Adjusted Associated Incidence Rate of COVID-19 Among Patients With Hypertension[a]

	Hazard ratio (95% CI)	*P* value
Associated incidence rate of COVID-19		
ACEI/ARB use vs use of other antihypertensives	1.05 (0.80-1.36)	.67
ACEI use vs use of other antihypertensives	0.85 (0.70-1.01)	.08
ARB use vs use of other antihypertensives	1.15 (0.96-1.37)	.11
ACEI/ARB use vs use of CCB	1.23 (0.89-1.70)	.21

Abbreviations: ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; COVID-19, coronavirus disease 2019.

[a] For the nested analysis of COVID-19 cases, 571 patients with hypertension and COVID-19 were compared with 5710 age- and sex-matched controls. Among cases, 245 (42.9%) and 48 (8.4%) used ACEI/ARBs and no CCBs and CCBs and no ACEI/ARBs, respectively, and this was 2218 (38.8%) and 545 (9.5%) among controls.

敏感性分析

- 回溯性研究
  - 比較ACEI/ARB與CCB使用者
    - ACEI/ARB使用者較年輕，心衰竭與心肌梗塞比例較高
    - 但與之前結果相同，ACEI/ARB使用者死亡及嚴重感染風險並未較高

Table 6. Hazard Ratios for Death, Composite of Death or Severe COVID-19, and Severe COVID-19[a]

	No. (%)		Unadjusted model		Age- and sex-adjusted model		Fully adjusted model[b]	
	ACEI/ARB users (n = 895)	ACEI/ARB nonusers (n = 3585)	Hazard ratio (95% CI)	*P* value	Hazard ratio (95% CI)	*P* value	Hazard ratio (95% CI)	*P* value[c]
Primary outcome								
Mortality								
ACEI/ARB nonusers (reference)								
ACEI use (n = 377)	76 (20.2)	256 (7.1)	2.79 (2.12-3.67)	<.001	1.08 (0.79-1.46)	.64	0.98 (0.71-1.35)	.97
ARB use (n = 630)	84 (15.8)	256 (7.1)	2.05 (1.58-2.65)	<.001	0.90 (0.68-1.20)	.49	0.80 (0.60-1.09)	.24
CCB use (n = 196) vs ACEI/ARB use (n = 895)	161 (18.0)	36 (18.4)	1.01 (0.69-1.46)	.99	0.94 (0.64-1.38)	.81	0.94 (0.65-1.37)	.83
Secondary outcomes								
Death or severe COVID-19								
ACEI/ARB nonusers (reference)								
ACEI use	130 (34.5)	500 (13.9)	2.80 (2.23-3.51)	<.001	1.29 (1.00-1.65)	.047	1.15 (0.89-1.49)	.29
ARB use	151 (28.5)	500 (13.9)	2.10 (1.71-2.58)	<.001	1.01 (0.81-1.27)	.91	0.90 (0.71-1.14)	.42
CCB use (n = 196) vs ACEI/ARB use (n = 895)	282 (31.5)	59 (30.1)	0.97 (0.73-1.31)	.94	0.93 (0.69-1.25)	.62	0.94 (0.70-1.25)	.74
Severe COVID-19								
ACEI/ARB nonusers (reference)								
ACEI use	90 (23.9)	370 (10.3)	2.37 (1.84-3.06)	<.001	1.34 (1.03-1.75)	.03	1.21 (0.91-1.60)	.22
ARB use	110 (20.8)	370 (10.3)	1.99 (1.58-2.50)	<.001	1.18 (0.93-1.50)	.19	1.01 (0.78-1.31)	.97
CCB use (n = 196) vs ACEI/ARB use (n = 895)	201 (22.5)	37 (18.9)	0.90 (0.62-1.29)	.61	0.86 (0.59-1.25)	.37	0.88 (0.61-1.27)	.53

Abbreviations: ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; COVID-19, coronavirus disease 2019.

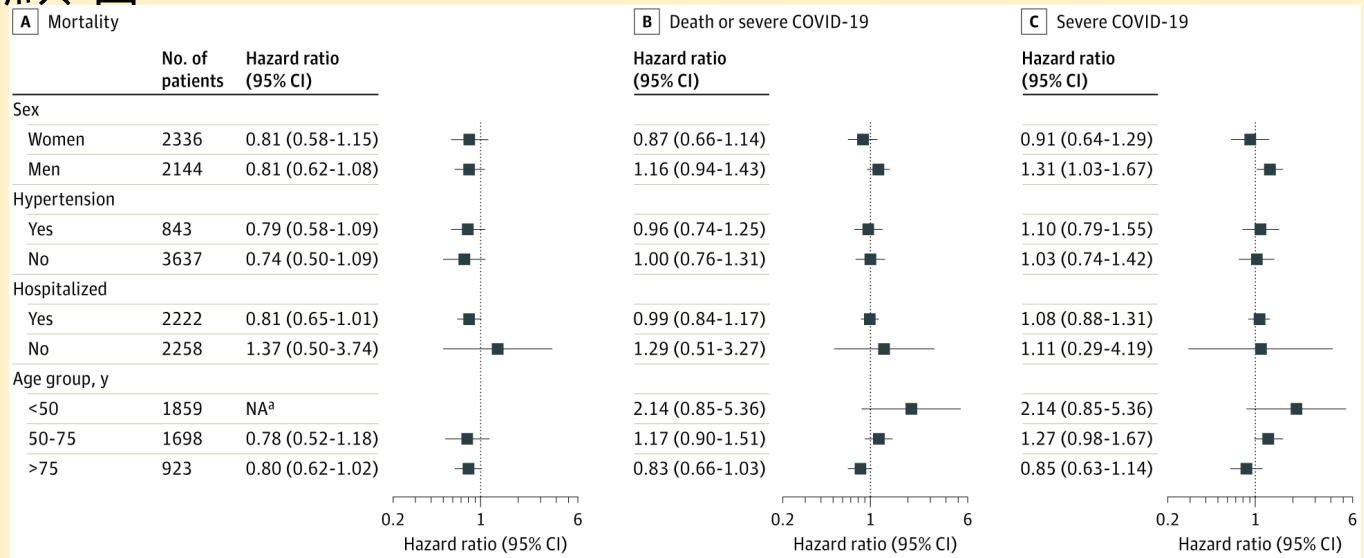
[a] Subgroups of ACEI and ARB users separately and analysis using active control of CCB users.

[b] Fully adjusted model includes the following covariates: age; sex; highest obtained educational level; medical history of myocardial infarction, heart failure, kidney disease, stroke, peripheral artery disease, atrial fibrillation, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, and malignancy; and use of the following concomitant medications: other antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, and anticoagulation.

[c] Fully adjusted *P* value for difference between ACEI and ARB estimate for mortality was .67, .29 for the composite outcome of death or severe COVID-19, and .37 for severe COVID-19.

敏感性分析

- 其他的回溯性研究的子群體分析包括
  - 需要住院的病人
  - 有高血壓的病人
  - 不同性別
  - 不同年齡層
- 結果都是ACEI/ARB使用與死亡或嚴重感染關係不顯著



敏感性分析

- 所有的分析都有針對三個月內領過ACEI/ARB處方的個案再做分析（原本是六個月）
  - 結果相同（校正前 vs 校正後）
  - 死亡風險：
    - 2.23 (95% CI, 1.80-2.75) vs 0.77 (95% CI, 0.61-0.96)
  - 死亡或嚴重感染
    - 2.27 (95% CI, 1.94-2.65) vs 1.01 (95% CI, 0.85-1.20)
  - 嚴重感染
    - 2.23 (95% CI, 1.86-2.68) vs 1.16 (95% CI, 0.95-1.42)

討論

- 在COVID-19的病人中，本研究發現
  - 控制人口學變項以及其他疾病後，ACEI/ARB的使用與死亡或嚴重感染不相關
  - 在易感性分析中，ACEI/ARB使用相較於其他血壓藥，並不會增加疾病感染的機會
- 目前ACEI/ARB與COVID-19毒性的報告認為之間的關係需要進一步研究
  - 從動物實驗得到的學理認為ACE2的抑制會讓COVID-19的預後變差
    - ACE2是SARS-CoV-2進入細胞所憑藉的細胞膜蛋白
  - 但實驗動物的實際研究結果則不明確，增加ACE2在細胞膜的表現與COVID-19的毒性與預後並沒有明確機轉上的連結

討論

- 也有人認為renin-angiotensin系統的抑制可能對感染有好處
  - 最近的觀察性研究發現ACEI/ARB的使用不會增加COVID-19感染的機會與較差預後
    - 包括各式醫療系統，各式各樣病患特質與背景的觀察
    - 中國武漢，北美，義大利
- 本研究為完整國家群體，並利用完整認證過的資料所做的分析，再次確認ACEI/ARB的使用不會改變COVID-19的感染率與預後
  - 並對不同子群體以及比較CCB使用者做了敏感性分析

討論

- ACEI/ARB被廣泛用於各式心血管疾病，並被證明可減少死亡與心血管疾病併發症
  - 本研究，21.6%使用ACEI/ARB的患者曾有心肌梗塞，14.6%的病患有心衰竭
  - 在這兩種情況，ACEI/ARB都被證明可減少死亡率
    - 臨床試驗發現，在沒有COVID-19感染下，心衰竭病患停用ACEI/ARB會增加死亡率
  - 本研究發現除非是血液動力不穩的狀態下，在有適應症使用的情況下，ACEI/ARB應該繼續使用
    - 目前仍有數個隨機試驗在研究ACEI/ARB在COVID-19疫情下是否應停用

討論

- ACEI/ARB使用的爭議始於中國的資料顯示高血壓的患者COVID-19的預後較差
  - 然而該分析很粗糙，與高血壓相關的干擾因子像是年齡與心血管疾病沒有排除
  - 心血管疾病患者COVID-19的死亡率亦會增加，控制這些干擾因子很重要
  - 本研究發現年紀大的個案，高血壓，心血管疾病的盛行率與ACEI/ARB的使用率都較高
    - 因此校正前的統計，ACEI/ARB與較差COVID-19預後相關
    - 但在校正年齡後，或是校正更多變項後，相關性已不存在
- 本研究認為ACEI/ARB使用與COVID-19是否容易感染無關，也與COVID-19的預後無關

討論

- 本研究支持專家社群目前的看法—
  - COVID-19患者不應該停用ACEI/ARB
  - 此外，在肺炎病患，ACEI/ARB與較佳的預後有關
  - 其他的觀察性研究也支持
  - 但目前仍有數個隨機試驗在研究此一議題

討論

- 本研究的限制
  - 觀察性研究，只能建立相關性，無法斷定因果關係
  - 資料雖然是全國性的，但追蹤時間短
    - 疫情開始時的篩檢策略可能造成偏差
  - 利用COVID-19診斷碼未使用實驗室檢查確認診斷
    - 但在單一醫院，98個案例的確認中，陽性率高達98%
  - 與丹麥官方COVID-19案例相比，本研究案例較少，只包含醫院系統診斷的病患（不包含快速篩檢確診者）
    - 利用診斷碼有較低的敏感度，但有較高的特異性
  - ACEI/ARB的使用利用藥局領處方資料，資料應該完整，且如果把領藥時間縮短為三個月，結果相同。
    - 無法包含只有住醫用藥的個案
  - 主要分析比較ACEI/ARB使用者與非使用者，但適應症干擾的可能仍然存在，因此額外做了ACEI/ARB與CCB使用組的分析，結果仍然相同

本文重點(Summary)

- 有高血壓並使用ACEI/ARB個案並不會增加COVID-19感染的機會
- 高血壓且有COVID-19患者中，使用ACEI/ARB也不會增加死亡或是嚴重感染的機會
- 本研究並不建議再有適應症的COVID-19患者停用ACEI/ARB