

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Har behandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere (ARB) eller non-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID) betydning ved COVID-19?

David P. Sonne¹, Marie Lund¹, Tonny S. Petersen¹

I tidsskriftet *Lancet Respiratory Medicine* 11. marts 2020 blev der fremsat en hypotese om, at patienter i behandling med lægemidler, der øger niveauet af angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), har øget risiko for alvorligt forløb ved sygdom som følge af infektion med ny coronavirus (COVID-19) [1]. I nogle af de første kliniske opgørelser af karakteristika for patienter med COVID-19 så man, at mange af patienterne havde hypertension og diabetes. Både ACE-hæmmere (ACEi) og angiotensin II-receptorblokkere (ARB) kan indgå i behandlingen heraf. Ligesom det coronavirus (SARS-CoV), der forårsagede sygdommen SARS, bruger ny coronavirus, SARS-CoV-2, målcellernes ACE2 som entry-transport [2]. ACE2 udtrykkes i mange væv men især i pneumocytter og enterocytter [3]. Foruden ACE2 er coronavirus afhængig af bestemte transmembrane serinproteaser (TMPRSS2), som 'primer' såkaldte spike (S)-proteiner på virusets overflade [4]. S-proteinet binder til det katalytiske domæne på ACE2, hvorved virus kan optages i målcellen [2].

Der er fremsat en hypotese om, at behandling med ACEi/ARB, som skulle øge niveauet af ACE2, kan forværre prognosen ved COVID-19. I *Lancet*-kommentaren nævnes, at andre læge-

midler som fx ibuprofen også kan øge ekspressionen af ACE2 [1]. I det følgende gennemgås den tilgængelige evidens vedrørende hypoteserne.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere

Sammenfatning

Der er ikke videnskabelig evidens for at anbefale seponering af behandling med ACEi/ARB i lyset af COVID-19. Det vides ikke, om ACEi/ARB påvirker COVID-19. Hvis de gør, er det uklart i hvilken retning påvirkningen går, og hvilken betydning den i givet fald har. Omvendt er det velkendt, at ACEi/ARB-behandling beskytter mod hjertekar-sygdom.

Evidensgennemgang

Renin-angiotensin-systemet (RAS) er mål for flere lægemidler, heriblandt ACEi og ARB. Det er velkendt, at SARS-CoV nedregulerer ACE2 [5]. ACE2, der interagerer med angiotensin II-type 1-receptoren (AT1), er normalt ansvarlig for omdannelsen af angiotensin II til et vasodilaterende peptid (ANG-1-7), altså en slags negativ regulering af RAS. ACEi/ARB har i nogle dyrestudier vist at føre til opregulering af ACE2 [6–9]. Andre dyrestudier har dog ikke fundet opregulering af ACE2 ved behandling med ACEi/ARB [10, 11]. I humane studier er der ikke fundet sammenhæng mellem ACE2-koncentrationen og behandling med ACEi/ARB [12, 13]. Te-

oretisk vil ACE2-opregulering kunne føre til øget virusoptag og dermed øget risiko for COVID-19. Omvendt har losartan vist sig at beskytte mod virusinduceret lungeskade via øgning af ACE2-ekspression og hæmning af AT1-receptoren. Nedregulering af ACE2 vil normalt nedsætte omdannelsen af angiotensin II, der menes at øge permeabiliteten i lungekar gennem aktivering af AT1-receptoren [14]. Når AT1-receptoren hæmmes af losartan, reduceres den pulmonale permeabilitet og dermed lungeskaden [5, 9]. Der er set sammenhæng mellem ACEi-behandling og forbedret prognose (død og respiratorbehandling) hos indlagte patienter med viral pneumoni [15]. Administration af ACE2 (inkl. behandling med rekombinant ACE2) ser i dyrestudier ud til at kunne reducere lungeskade via påvirkning af RAS [14, 16]. Rekombinant ACE2 er testet i raske personer og en lille gruppe patienter med 'acute respiratory distress syndrome' (ARDS) [17, 18]. Behandlingen tålt godt, og der sås en tendens til reduktion af interleukin-6 og øgning af surfactant D protein i plasma. Betydningen heraf er ukendt, men kan tyde på mindre inflammation. Aktuelt udføres studier med rekombinant ACE2 til behandling af COVID-19 (www.clinicaltrials.gov, NCT04287686). Øget ACE2-ekspression (inkl. induceret af ARB-behandling) reducerer forekomst af ARDS i dyrestudier [14]. ACEi/ARB-behandling kan

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

altså måske mindske COVID-19-associeret pulmonal sygdom/ARDS. Det kan vise sig vigtigt, da sepsis og ARDS er blandt de hyppigste dødsårsager ved COVID-19 [19]. Nedreguleringen af ACE2 ved COVID-19 medfører også en øget risiko for udvikling af hypokaliæmi grundet øget aktivitet i RAS [20]. Dette kan måske modvirkes ved behandling med ACEi/ARB. Det er ønskværdigt, da hypokaliæmi øger risikoen for arytmier ved samtidig behandling med QTc-interval-førlængende lægemidler som fx azithromycin og hydroxychloroquin, der har været nævnt som mulige kandidater til behandling af COVID-19 [21, 22].

Der er aktuelt ingen data, der kan belyse, om patienter i behandling med ACEi/ARB er i øget risiko for at blive smittet med COVID-19. Opgørelser fra Kina og Singapore har heller ikke kunnet dokumentere, om ACEi/ARB-behandling forværrer eller forbedrer sygdomsforløb eller mortalitet hos patienter indlagt med COVID-19 [19, 23–28]. Mange har udtrykt bekymring over, at patienter med kardiovaskulær sygdom og diabetes ser ud til at være overrepræsenteret i de observationelle COVID-19-opgørelser [1, 19, 23, 26, 27, 29, 30]. Det har ført til overvejelser om ophør med ACEi/ARB-behandling pga. mistanke om øget risiko for COVID-19. Men bl.a. fordi behandlingen – qua studierne observationelle natur – ikke er tilfældigt fordelt, kan studierne ikke uden videre besvare dette spørgsmål. Studierne tager heller ikke i tilstrækkelig grad højde for forskelle i fx alder, sygdoms- og behandlingsvarighed, type af ACEi/ARB-eksponering og komorbiditet.

ACEi/ARB-behandling er en hjørnesten i behandlingen af hjertekarsygdomme og diabetes mv. På den baggrund anbefales, at alle patienter, der

er i behandling med ACEi/ARB, skal fortsætte denne – også i tilfælde af COVID-19-sygdom [31]. Denne anbefaling er i tråd med adskillige internationale lægevidenskabelige selskaber [32–42].

NSAID

WHO advarede 17. marts 2020 om, at patienter med sygdom som følge af COVID-19 bør undgå ibuprofen [43]. WHO's udmelding fulgte en udmelding fra de franske myndigheder om, at anti-inflammatoriske lægemidler kunne forværre effekten af virus [44]. Efterfølgende har både Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen meldt ud, at der aktuelt ikke er dokumentation for, at ibuprofen skulle forværre COVID-19 [45, 46], og WHO har trukket deres advarsel tilbage [43].

Sammenfatning

Aktuelt er der ikke videnskabelig evidens for, at ibuprofen/NSAID gør mere skade end gavn hos patienter med COVID-19, hvis der ikke er kontraindikationer for behandling med NSAID. Der er således ikke belæg for at anbefale seponering af i øvrigt velindiceret behandling med NSAID hos patienter med COVID-19. Generelt anses paracetamol som et fornuftigt førstevalg til smertelindring og feberreduktion.

Evidensgennemgang

Hypotesen om, at NSAID kan forværre forløbet ved COVID-19 bygger på teoretiske overvejelser og enkelte kasuistikker. Den franske Sundhedsminister Olivier Véran tweetede 14. marts 2020, at patienter med formodet COVID-19 bør undgå anti-inflammatoriske lægemidler [47]. Før da havde en infektionsmedicinsk læge i Frankrig berettet om fire tilfælde af unge raske patienter

med COVID-19, som udviklede alvorlige symptomer efter brug af NSAID i det tidlige sygdomsforløb [48]. Det har været nævnt, at ibuprofen øger niveauet af ACE2 [1]. Ved en søgning på PubMed efter studier, der underbygger dette udsagn, findes to relevante dyrestudier, som imidlertid ikke frembringer overbevisende evidens herfor. I det ene studie så man på betydningen af ibuprofen på kardiell fibrose i rotter med type 1-diabetes og fandt, at ratioen mellem ACE og ACE2 var øget sammenlignet med kontrolgruppen [49]. Denne forskel mellem ACE og ACE2 blev udvisket ved behandling med ibuprofen. I det andet studie så man på vævsekspressionen af ACE og ACE2 i rotter med arthritis behandlet med forskellige NSAID (rofecoxib, meloxicam, celecoxib og flurbiprofen). Rotterne blev sammenlignet med rotter, der ikke fik NSAID, og med raske rotter. Man fandt, at de forskellige NSAID så ud til at øge ACE2 i væv fra nyre og hjerte [50].

Der er aktuelt hverken kliniske kontrollerede studier eller velgennemførte observationelle studier, der kan dokumentere, hvorvidt patienter med COVID-19 bør undgå NSAID. Lægemiddelstyrelsen gennemfører aktuelt en hesteundersøgelse for at belyse spørgsmålet med udgangspunkt i data fra de danske sundhedsregistre (46). Paracetamol anbefales generelt som et fornuftigt førstevalg til smertelindring og feberreduktion ved COVID-19 [51].

Korrespondance:

Marie Louise Schougaard Christiansen
irf@sst.dk

Habilitetserklæringer og referencer

kan ses på www.irf.dk

De oversete bivirkninger

Peter Skov Esbech¹ og Jesper Hallas^{1,2}

Når patienter behandles med lægemidler, kan der opstå velkendte bivirkninger, der ufrivilligt ikke erkendes af en kliniker og dermed ikke identificeres.

I det følgende belyses udfordringen ved oversete bivirkninger, og de hyppigst forekommende udfordringer fremhæves ved hjælp af eksempler. Denne artikel definerer oversete bivirkninger som både velkendte og ikke-velkendte bivirkninger, der ufrivilligt ikke erkendes af en kliniker. Dette skal ikke ses som en nedvurdering af lægernes evner, men som en konstatering af, at over-

sete bivirkninger er en udfordring, som kan bunde både i en forskellig opfattelse mellem læger og patienter og i, hvordan man modtager oplysningerne om bivirkninger fra sine patienter.

En konsekvens af, at disse ellers velkendte bivirkninger ikke identificeres, kan være, at patienten på eget initiativ ophører med medicinen netop på grund af bivirkninger, og bivirkningerne såle-

1) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

2) Klinisk Farmakologi og Farmaci, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet

Faktaboks:**Konsekvenser ved manglende håndtering af bivirkninger**

- Nedsat compliance
- Uproportional lidelse eller gene
- Risiko for ordinationskaskader

des ikke registreres. En anden konsekvens af ikke-erkendte bivirkninger fra behandlingen kan være unødvendig lidelse i forhold til, hvilken gavn patienten har af behandlingen. Det kan dreje sig om kvalme, appetitløshed eller lignende, som måske af klinikerens anses som mindre betydende bivirkninger, men som potentielt har stor indvirkning på patientens livskvalitet. En tredje konsekvens ved ikke at erkende bivirkninger er, at bivirkningerne bliver opfattet som et nyt helbredsproblem af både kliniker og patient. Det kan føre til medikamentel behandling af bivirkninger, hvor der så igen er potentiale for nye bivirkninger og ultimativt en risiko for at skabe en uheldig ordinationskaskade.

Et eksempel på uhensigtsmæssige ordinationskaskader er fx parkinsonistiske bivirkninger til metoclopramid. Metoclopramid blokerer dopaminreceptorerne i CNS, og behandling med yderligere dopamin giver ikke anledning til bedring af symptomer, da receptorerne fortsat er optaget [1]. Endvidere kan nævnes brugen af receptpligtig hostemedicin, codein og noscapin ordineret efter opstart af en ACE-hæmmer til trods for, at anbefalingen ved irritativ hoste er at skifte til angiotensin II-blokker [2]. Det er endvidere påvist, at bivirkninger, der ikke håndteres tilstrækkeligt, nedsætter kompliance for det givne lægemiddel [2].

Det rationelle valg ved behandlingskrævende bivirkninger vil være en reduktion af dosis eller en seponering af det udløsende lægemiddel, da bivirkningerne herefter som oftest vil fortage sig.

Hyppe præparater og oversete bivirkninger

I det følgende tages der udgangspunkt i de mest solgte lægemidler, da en gennemgang af disse vil have størst potentiel nyttevirkning og kan tjene som eksempler på en generel fremgangsmåde. I Tabel 1 er præsenteret de 21 mest solgte præparater i Danmark i 2018 baseret på antallet af borgere, der har indløst en recept.

Ibuprofen har nogle ganske voldsomme og velkendte bivirkninger såsom øget risiko for akut myokardieinfarkt og gastrisk blødning. Ibuprofen har dog også nogle mere ukendte bivirkninger, som er svære at spore for både patient og kliniker, hvis ikke problemstillingen kendes. Ifølge veludførte epidemiologiske kohortestudier [3, 4] kan brugen af NSAID-præparater føre til en lille, men ikke ubetydelig stigning i blodtryk eller behov for intensivisering af antihypertensiv behandling. Selvom det endnu ikke er klarlagt, mistænkes prostaglandin-inhibitionen blandt de ikke-selektive COX-hæmmere (herunder ibuprofen) for at være en af de mere sandsynlige virkningsmekanismer bag øgningen i patienternes blodtryk, som medfører behov for intensivisering af behandlingen.

Pantoprazol nedsætter i lighed med andre protonpumpehæmmere (PPI) syresekretionen i mavesækken ved irreversibelt at inaktivere H⁺/K⁺-ATPasen i parietalcellerne. Det medfører, at fornyet syreproduktion sker ved nydannelse af parietalceller. PPI betragtes generelt som sikre lægemidler og er også godkendt til langtidsbehandling. Dog er PPI-behandling associeret med en øget risiko for bakteriel gastroenteritis [5, 6].

PPI kan også inducere mundtørhed. For pantoprazol er det i produktresumé-

erne angivet som en ikke almindelig bivirkning (0,1-1%). Mundtørhed kan føre til andre problemer, subjektive fx i form af smagsforstyrrelser og objektive fx i form af øget risiko for caries og paradontose – ofte med deraf følgende større tandlægegninger. Mundtørhed er dog også et relativt hyppigt selvstændigt problem [7].

Både atorvastatin og simvastatin har myalgi som velkendt bivirkning. Myalgi er dermed ikke en overset bivirkning, men en bivirkning, som i nogle tilfælde håndteres forkert. Myalgi optræder i varierende grad for alle statiner svarende til 2,5-5% [8], og det er en hyppig årsag til seponering af statiner [9]. Statinrelaterede muskelsmerter er dosisafhængige, og patienter, der behandles med statiner, vil derfor ofte kunne have gavn af lavere dosis frem for fuldstændig seponering af lægemidlet. Så til trods for at myalgi er en velkendt bivirkning, kan der ved at ændre adfærd i håndteringen af denne bibeholdes flere på statinbehandling (om end på en lavere dosis).

Amlodipin har perifere ødemer som en meget almindelig bivirkning og derudover obstipation som en almindelig bivirkning. Hvis disse bivirkninger opstår, vil den rationelle håndtering bestå i at ændre behandlingen til et andet præparat med samme blodtryksænkende effekt. Men netop perifere øde-

Tabel 1. Hyppigst brugte lægemidler i Danmark, 2018

Lægemiddel	Antal individuelle brugere	Hyppigt oversete/ mistolkede bivirkninger*
Paracetamol	1.086.915	Ingen
Phenoxymethylpenicillin	641.120	Diarré
Ibuprofen	608.605	Væskeretention, svigt af antihypertensiv beh.
Amlodipin	336.435	Obstipation, ødemer
Pantoprazol	330.630	Infektios gastroenteritis
Simvastatin	310.410	Myalgier
Atorvastatin	305.555	Myalgier
Acetylsalicylsyre	288.065	Ingen
Losartan	280.330	Ingen
Metoprolol	280.315	Impotens
Pivmecillinam	278.755	Diarré
Levonorgestrel og ethinylestradiol	242.620	Dysfori
Bendroflumethiazid og kalium	225.110	Mundtørhed
Tramadol	212.320	Obstipation, mundtørhed
Estradiol	201.165	Dysfori
Salbutamol	194.655	Tremor
Hydrocortisonbutyrat salve	193.200	Ingen
Kaliumchlorid	191.140	Dyspepsi
Metformin	181.485	Dyspepsi
Dicloxacillin	174.170	Diarré, dyspepsi, hududslæt
Furosemid	172.600	Central dehydrering, hypovolæmi

*) Obs! Listen er ikke udtømmende.

mer og obstipation kan føre til uhenigtsmæssige ordinationskaskader.

Perifere ødemer ses ikke sjældent forsøgt behandlet med furosemid, som dog ikke afhjælper perifere ødemer, men afhjælper central overhydrering. Som beskrevet tidligere ses her ingen positiv effekt af det tillagte lægemiddel, og patienten oplever kun bivirkninger heraf, eksempelvis central dehydrering eller inkontinens som følge af øget diurese. Der er eksempler på, at inkontinens efterfølgende forsøges farmakologisk behandlet til trods for, at en utilsigtet virkning af furosemid er en oplagt forklaring på inkontinens [10].

Risikoen for disse ordinationskaskader stiger, hvis flere læger involveres i behandlingen af patienten. I 2019 blev der publiceret et epidemiologisk studie, der ved hjælp af lægemiddel- og helbredsregistre dokumenterede en øget risiko for at få udskrevet loop-diuretika efter opstart af calciumkanalblokkere (CKB). I studiet finder de øget risiko ved høje doser, højere risiko for patienter, der ikke modtager andre antihypertensiva, og størst risiko inden for de første fire måneder efter start af behandling med CKB [11]. Obstipation inddebærer en lignende risiko for tillæg af lægemidler og uheldige ordinationskaskader.

Foruden de kendte bivirkninger, der kan føre til ordinationskaskader, er amlodipin associeret til gingival hyperplasi i flere publicerede kasuistikker, heriblandt en anført estimeret frekvens på 1,7% og 3,3% [12], hvilket er markant hyppigere end, hvad der er angivet i de respektive produktresuméer (< 0,01%). Gingival hyperplasi er både generende for patienterne og kan føre til hyppigere tandlægebesøg, tandkødsproblemer og større tandlægeregninger.

Hvad er klinikerens rolle?

I udvalgte situationer bør klinikerens aktivt interessere sig for, om patienten har bivirkninger, der kompromitterer livskvaliteten eller behandlingsadhærens. Det er ikke altid nok at stille patienten et åbent spørgsmål om, hvorvidt han eller hun har gener af behandlingen. Et fyldestgørende svar forudsætter, at patienten kommer i tanke om bivirkningen i konsultationen, at patienten selv overhovedet har opfattet bivirkningen som en sådan og ikke som en tilfældigt opstået gene, og at der ikke er andre barrierer for at fortælle om det, fx patientens blufærdighed. Det er da også påvist, at sådanne åbne spørgsmål er langt

mindre produktive end, hvis man systematisk udspørger om præparatets kendte bivirkninger ved brug af en tjekliste [13]. Præparatets produktresumé kan bruges som tjekliste, men man bør dog være opmærksom på, at ikke alt, hvad der er anført, reelt er bivirkninger. Disse lister baseres oftest til dels på spontane bivirkningsindberetninger, der kan generere falske sammenhænge. Det vil derfor være rimeligt at begrænse den systematiske udspørgen til de hyppigst forekommende bivirkninger.

Derudover kan klinikerens overveje at tage stilling til bivirkningens kausalitet, dvs. sandsynligheden for, at det generende symptom reelt er en bivirkning og ikke en tilfældigt opstået gene. Her kan man fx lægge vægt på den tidsmæssige sammenhæng mellem start af behandling med lægemidlet og problemets opståen, om patienten har andre dispositioner for symptomet, om symptomet svinder ved dosisreduktion eller seponering, og om det kommer igen ved fornyet start af behandlingen. For de særligt interesserede findes der algoritmer til at estimere en årsagssammenhæng [14].

Endelig bør klinikerens overveje, om andre behandlingsalternativer skal forsøges. Hvis klinikerens skønner, at bivirkningen er acceptabel i forhold til lægemidlets gavn, og at patienten derfor skal fortsætte behandlingen, bør klinikerens sikre sig patientens accept af denne afvejning. Det kan tænkes, at patienten har andre værdier eller præferencer end lægen.

Konklusion

Bivirkningshåndtering er en svær disciplin, som kræver fokus, da første skridt er korrekt identifikation. Hvis ikke bivirkningen identificeres korrekt, er det heller ikke muligt at håndtere den korrekt. I denne gennemgang er der eksempler på uacceptable gener, farmakologisk behandling af bivirkninger, og at bivirkninger fører til seponering eller autoseponering. Uagtet hvilken konsekvens det måtte have, er det vigtigt at have bivirkningers karakter for øje, da bivirkninger, som af klinikerens måske opfattes som ubetydelige, kan have stor indvirkning på livskvaliteten for den enkelte patient. Det drejer sig både om velkendte bivirkninger, erkendte bivirkninger og ikke-erkendte bivirkninger. Udfordringen i disse bivirkninger, der jo også kan forekomme som selvstændige symptomer, er at adskille dem fra interindividuelle forskelle.

Hvis ikke opmærksomheden fastholdes, kan tolkningen af bivirkninger som nye symptomer føre til uhenigtsmæssig farmakologisk behandling. Udfordringen i dette er blandt andet, at der vil være tale om symptombehandling, som ikke nødvendigvis rationelt giver mening. Eksemplet med at behandle bivirkningen ved en dopaminantagonist med tilførsel af mere dopamin står som et lysende eksempel på, hvor vigtigt det er at undersøge nye symptomer og bivirkninger kritisk for at kunne håndtere dem mest rationelt.

Mængden af oplysninger, man kan modtage fra sine patienter, kan variere afhængigt af, om man spørger dem åbent eller udleverer en tjekliste, som man kan drøfte ud fra [13]. Forskellen i opfattelse af bivirkninger, hvilke man kan acceptere, og hvilke man ikke kan acceptere, kan udgøre et vigtigt skel mellem patient og læge. For at imødekomme dette skel bedst muligt kan man for de hyppigst benyttede præparater overveje at anvende en tjekliste, som patienter kan udfylde, før de møder op til kontrol for deres medicinske behandling. Denne tjekliste kan fx udleveres i forbindelse med udskrivelse af det pågældende præparat. Det repræsenterer således én mulig tilgang til at skabe et bedre overblik over, hvilke ændringer patienten har oplevet i forbindelse med sin medicinske behandling. I en presset hverdag kan det være svært at implementere ovenstående, men ved at prioritere identifikation af bivirkninger kan disse også behandles korrekt. Dermed øges komplians og kvaliteten af farmakologisk behandling. Ved tvivlsspørgsmål om bivirkninger kan der søges råd i de respektive lægemidlers produktresuméer, hos bivirkningsmanagere eller hos de regionale lægemiddelinformationer.

Korrespondance

Peter Skov Esbech
Peter.Skov.Esbech@rsyd.dk

Habilitetserklæringer og referencer

kan ses på www.irf.dk

Referencer

- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* [Internet]. 11. marts 2020 [henvist 19. marts 2020];0(0). Tilgængelig hos: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/abstract)
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, m.fl. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 27. november 2003;426(6965):450–4.
- Hemming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, Goor H van. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–7.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, m.fl. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 5. marts 2020 [henvist 9. marts 2020]; Tilgængelig hos: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, m.fl. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. august 2005;11(8):875–9.
- Ferrario Carlos M., Jessup Jewell, Chappell Mark C., Averill David B., Brosnihan K. Bridget, Tallant E. Ann, m.fl. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 24. maj 2005;111(20):2605–10.
- Ocaranza Maria Paz, Godoy Ivan, Jalil Jorge E., Varas Manuel, Collantes Patricia, Pinto Melissa, m.fl. Enalapril Attenuates Downregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Late Phase of Ventricular Dysfunction in Myocardial Infarcted Rat. *Hypertension*. 1. oktober 2006;48(4):572–8.
- Ishiyama Yuichiro, Gallagher Patricia E., Averill David B., Tallant E. Ann, Brosnihan K. Bridget, Ferrario Carlos M. Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 After Myocardial Infarction by Blockade of Angiotensin II Receptors. *Hypertension*. 1. maj 2004;43(5):970–6.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* [Internet]. [henvist 9. marts 2020];n/a(n/a). Tilgængelig hos: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ddr.21656>
- Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, m.fl. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J*. 1. februar 2005;26(4):369–75.
- Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin–angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci*. 1. december 2012;123(11):649–58.
- Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *EP Eur*. 1. august 2017;19(8):1280–7.
- Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS ONE* [Internet]. 13. juni 2018 [henvist 19. marts 2020];13(6). Tilgængelig hos: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5999069/>
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, m.fl. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 7. juli 2005;436(7047):112–6.
- Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 26. oktober 2018;31(4):419–23.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [Internet]. 3. marts 2020 [henvist 22. marts 2020]; Tilgængelig hos: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
- Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, m.fl. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 7. september 2017;21(1):234.
- Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, Loibner H, Salzberg M, Bruggisser M, m.fl. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Healthy Human Subjects. *Clin Pharmacokinet*. 1. september 2013;52(9):783–92.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, m.fl. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;9.
- Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. 29. februar 2020;2020.02.27.20028530.
- Trinkley KE, II RLP, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 1. december 2013;29(12):1719–26.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, m.fl. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. marts 2020;105949.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, m.fl. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 28. februar 2020;0(0):null.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, m.fl. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15. februar 2020;395(10223):497–506.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, m.fl. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 7. februar 2020 [henvist 11. marts 2020]; Tilgængelig hos: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
- Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, m.fl. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* [Internet]. [henvist 19. marts 2020];n/a(n/a). Tilgængelig hos: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14238>
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, m.fl. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 13. marts 2020 [henvist 19. marts 2020]; Tilgængelig hos: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, m.fl. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* [Internet]. 3. marts 2020 [henvist 12. marts 2020]; Tilgængelig hos: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, m.fl. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet].

24. februar 2020 [henvist 11. marts 2020]; 0(0). Tilgængelig hos: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/abstract)
30. Scientists Seek Answers to Hypertension-COVID-19 Link [Internet]. Medscape. [henvist 19. marts 2020]. Tilgængelig hos: <http://www.medscape.com/viewarticle/926665>
31. Fortsæt din lægemiddelbehandling for hjertesvigt og forhøjet blodtryk [Internet]. Sundhedsstyrelsen. [henvist 24. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sst.dk/da/nyheder/2020/fortsaet-din-laegemiddelbehandling-for-hjertesvigt-og-forhoejet-blodtryk>
32. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angi [Internet]. European Society of Cardiology. [henvist 24. marts 2020]. Tilgængelig hos: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
33. Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB [Internet]. Hypertension Canada. Tilgængelig hos: <https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf>
34. CCS_CHFS_Update_COVID__CV_medications_Mar20 [Internet]. Canadian Cardiovascular Society. Tilgængelig hos: https://www.ccs.ca/images/Images_2020/CCS_CHFS_Update_COVID__CV_medications_Mar20.pdf
35. The Renal Association, UK position statement for patients: novel corona virus infection and the use of blood pressure medications - The Renal Association [Internet]. The UK Renal Association. [henvist 24. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://renal.org/renal-association-uk-position-statement-patients-novel-corona-virus-infection-use-blood-pressure-medications/>
36. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19 | The International Society of Hypertension [Internet]. International Society of Hypertension. [henvist 24. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>
37. COVID-19: An ACP Physician's Guide + Resources (Last Updated March 23, 2020) - COVID-19: Treatment - Pharmacotherapy [Internet]. American College of Physicians. [henvist 24. marts 2020]. Tilgængelig hos: https://assets.acponline.org/coronavirus/scormcontent/#/lessons/anzGFkqpoH_6MKJZWAmio-srvvn8swCa
38. COVID-19: Comunicado Urgente | Manejo de pacientes hipertensos [Internet]. Seh-Ielha - Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. 2020 [henvist 24. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.seh-ielha.org/covid-19/>
39. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician [Internet]. American Heart Association. [henvist 24. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>
40. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 [Internet]. American College of Cardiology. [henvist 24. marts 2020]. Tilgængelig hos: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/fact-articles/2020/2f03%2f17%2f08%2f59%2fhfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
41. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician [Internet]. Heart Failure Society of America. 2020 [henvist 24. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>
42. COVID-19 News and Information [Internet]. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association. [henvist 24. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/>
43. AFP. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms [Internet]. ScienceAlert. [henvist 20. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>
44. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [henvist 20. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>
45. FRANCISCO EM. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [henvist 20. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatory-covid-19>
46. EMA: Ingen dokumentation for, at Ibuprofen skulle forværre COVID19 [Internet]. Lægemiddelstyrelsen. [henvist 20. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2020/ema-ingen-dokumentation-for-at-ibuprofen-skulle-forvaerre-covid19/>
47. Olivier Véran på Twitter: "m #COVID-19 | La prise d'anti-inflammatoires (ibuprofène, cortisone, ...) pourrait être un facteur d'aggravation de l'infection. En cas de fièvre, prenez du paracétamol. Si vous êtes déjà sous anti-inflammatoires ou en cas de doute, demandez conseil à votre médecin." / Twitter [Internet]. Twitter. [henvist 20. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://twitter.com/olivierveran/status/1238776545398923264>
48. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. BMJ. 17 2020;368:m1086.
49. Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, m.fl. Ibuprofen Attenuates Cardiac Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Cardiology. 15. april 2015; 131(2):97–106.
50. Asghar W, Aghazadeh-Habashi A, Jamali F. Cardiovascular effect of inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renin-angiotensin system in experimental arthritis. Inflammopharmacology. oktober 2017; 25(5):543–53.
51. Christiansen MLS, Lund M, Sonne DP, Petersen TS, Lundgren J. Information til læger om status af mulig forebyggelse og behandling af SARS-CoV-2 og COVID-19. Ration Farmakoter. 2020(4).

Referencer

1. Avorn J. Increased incidence of levodopa therapy following metoclopramide use. *JAMA* 1995;274:1780.
2. Vegter S, de Boer P, van Dijk KW et al. The effects of antitussive treatment of ACE inhibitor-induced cough on therapy compliance: a prescription sequence symmetry analysis. *Drug Saf* 2013; 36: 435-9.
3. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA et al. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12:93.
4. Fournier J-P, Sommet A, Bourrel R et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1533-40.
5. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011-9.
6. Chen Y, Liu B, Glass K et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of hospitalization for infectious gastroenteritis. *PLoS One* 2016; 11:e0168618.
7. Mundtørhed. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/mundhule/mundtoerhed/ (28. feb 2020).
8. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-90.
9. Wei MY, Ito MK, Cohen JD et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol* 2013; 7: 472-83.
10. Nguyen PV-Q, Spinelli C. Prescribing cascade in an elderly woman. *Can Pharm J* 2016; 149: 122-4.
11. Vouri SM, Jiang X, Manini TM et al. Magnitude of and characteristics associated with the treatment of calcium channel blocker-induced lower-extremity edema with loop diuretics. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e1918425.
12. Madi M, Shetty S, Babu S et al. Amlodipine induced gingival hyperplasia – a case report and review. *West Indian Med J* 2015; 64: 279-82.
13. Bent S, Padula A, Avins AL. Brief communication: better ways to question patients about adverse medical events: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 257.
14. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.