



NSAID och akut njurskada vid uthållighetsidrott – en kartläggande litteraturoversikt

Författare:

David Fhager, ST-läkare i allmänmedicin

Nötkärnan Masthugget Familjeläkare och BVC

Rapport: 283305 (rapportnr FoU i VGR), 2024

Litteraturstudie 2024

Länk till FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/283305>

Utförd under ST i allmänmedicin
inom Grundläggande kurs i forskningsmetodik

Kursort: Göteborg

Handledare:

Lena Bornhöft, fil dr, leg sjukgymnast, FoU-ledare FoUUI primär och nära vård
Göteborg och Södra Bohuslän

Studierektor:

Cecilia Munoz, ST-studierektor/Specialistläkare i allmänmedicin

Sammanfattning

Bakgrund

Uthållighetsidrotterna löpning, cykling, simning, längdskidåkning och triathlon kan medföra risk för muskuloskeletala skador. Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) används av uthållighetsidrottare för att dämpa smärta vid idrott. NSAID kan påverka njurfunktionen och i vissa fall leda till akut njurskada (AKI).

Syfte/frågeställning

Syftet med studien är att kartlägga och summera vetenskaplig litteratur om risken för akut njurskada eller reducerad njurfunktion hos uthållighetsidrottare som medicinerar med NSAID i samband med träning och tävling.

Metod

Studien är en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) utförd enligt Arksey och O'Malley's metodologi. Systematisk sökning i databaserna Pubmed och SPORTDiscus utfördes och studieurval gjordes efter uppsatta kriterier för att svara på frågeställningen. Studier på vuxna om löpning, cykling, simning, längdskidor och triathlon där uppgift om njurfunktionsmätningar fanns inkluderades.

Resultat

Studien inkluderar tolv studier, både översiktsartiklar av olika slag, RCT, observationella kohortstudier samt fallrapporter. Tio studier handlade om löpning, en om triathlon och en om cykling. Resultaten och konklusionerna i studierna är inte entydiga. Extraherbar data från översiktsartiklar pekar på att det verkar finnas en koppling mellan NSAID och AKI vid uthållighetsidrott. Vissa inkluderade RCT/interventionsstudier och observationsstudier kunde påvisa ökad risk för försämrad njurfunktion eller AKI, medan flertalet inte påvisade statistiskt signifikanta skillnader. Inkluderade fallrapporter stödjer hypotesen om ökad risk för AKI.

Konklusion

Det verkar finnas en koppling mellan NSAID och akut njurskada hos uthållighetsidrottare, men sambandet är osäkert och det skulle behövas mer högkvalitativ forskning för att säkert kunna svara på frågan. De flesta är ense om att det är klokt för uthållighetsidrottare och deras rådgivande vårdgivare att iaktta försiktighet med NSAID-intag inför/under uthållighetsidrott.

Nyckelord

NSAID, uthållighetsidrott, akut njurskada, akut njursvikt, AKI

Bakgrund

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs) används frekvent både i den allmänna populationen så väl som hos elitidrottsaktiva. Vanliga läkemedel inom gruppen är ibuprofen, naproxen och diklofenak. Indikationer är feber eller lätt till måttlig akut smärta (t.ex. muskuloskeletala skador) men också långvarig symtomatisk behandling av smärta och inflammation vid t.ex. reumatiska tillstånd (1). I Sverige är flera NSAID receptfria och är populära varor på apoteken. NSAID kan också förskrivas på recept, till exempel av allmänläkare i primärvården. År 2023 expedierades över 1,8 miljoner recept på läkemedel inom gruppen NSAID i Sverige (2).

NSAIDs verkningsmekanism anses vara att hämma enzymet cyklooxygenas (COX) (3). NSAID kallas därför också för COX-hämmare. Vid vävnadsskada av olika slag uppkommer smärta. Detta sker genom att inflammation uppstår i vävnaden som skadas. Inflammatoriska celler frisätter prostaglandiner som i sin tur signalerar smärta i nervsystemet. Enzymet COX möjliggör bildandet av bl.a. prostaglandiner. Det finns i sin tur två typer av COX, COX-1 och COX-2. COX-1 uttrycks konstitutivt i de flesta celler medan COX-2-uttrycket induceras vid inflammation. Det finns preparat som är icke-selektiva vad det gäller hämning av COX-1 respektive COX-2 (exempelvis ibuprofen och naproxen) och det finns preparat som är mer selektiva COX-2-hämmare (exempelvis etoricoxib och celecoxib). I huvudsak skiljer biverkningsprofilen dessa grupper åt (4).

Det är vedertaget att intag av NSAID kan medföra vissa biverkningar eller ökade risker. Risken för gastrointestinal blödning ökar efter intag av icke-selektiva COX-hämmare, genom olika mekanismer som påverkar magslemhinnan och koagulationsförmågan (5). NSAID påverkar också njurarna genom att de hämmar prostaglandinsyntesen. Särskilt prostaglandin E₂ (PGE₂) och prostacyclin (PGI₂) har en dilaterande effekt på de afferenta arteriolerna till njurens glomeruli (4). Hos en frisk individ som inte utsätts för stress (t.ex. dehydrering eller hypovolemi) behövs inte PGE₂ och PGI₂ för normal njurfunktion (6). Vid måttlig till uttalad fysisk ansträngning minskar blodflödet till njurarna med 25-50% och muskler prioriteras (7,8). När njurens blodcirkulation minskar, kan PGE₂ och PGI₂ svara för att upprätthålla adekvat cirkulation och därmed njurfunktion. NSAID kan alltså hämma denna skyddsmekanism och orsaka akut njurskada (acute kidney injury, AKI) (9).

Akut njursvikt var den tidigare benämningen på det som idag kallas akut njurskada eller *acute kidney injury* (AKI). Hädanefter används begreppet akut njurskada (AKI) i denna studie. AKI definieras och graderas enligt KDIGOs-kriterier (10). Det finns tre grader av AKI och graderingen baseras på stegrade serum-kreatininnivåer eller diureskriterier (se bilaga 1).

Många idrottare, både på elitnivå men också flitiga motionärer, utövar ofta träningsmängder som ökar risken för överbelastningsskador. En viktig aspekt vid överbelastningsskador är att ju högre tränings-

/tävlingsbelastning desto större risk för skador (11). Det är beskrivet i tidigare studier att intag av NSAID före match i stora fotbollsmästerskap är högt (12). Det finns också studier som beskriver högfrekvent användning av NSAID hos olympiska atleter under OS i Sidney år 2000 (13) precis som att det är vanligt förekommande hos friidrottare under stora internationella mästerskap (14). Hos ultramaratonlöpare har NSAID-bruk visat sig vara mycket vanligt (15,16) och i ett halvmaraton/maraton för både elit och motionärer i Bonn 2010 uppgav nästan hälften av de svarande deltagarna att de intagit NSAID eller paracetamol inför start (17).

I Sverige har det blivit allt vanligare med deltagande i långlopp i uthållighetsidrotterna löpning, simning, cykling, triathlon och längdskidåkning (18–20). Exempelvis deltar ca 10 000 personer varje år i konceptet ”En svensk klassiker” som omfattar olika lopp i löpning, cykling, simning och längdskidor (21). I en så stor deltagarskara förekommer också deltagare med t.ex. läkemedelsbehandlad hypertoni eller diabetes, vilket i vissa fall också kan öka risken för AKI. Många vänder sig till primärvården vid muskuloskeletal besvär. Hos allmänläkare som antingen förskriver NSAID eller ger råd om receptfri läkemedelsbehandling är det av vikt att känna till potentiella risker. Utifrån verkningsmekanismer och kända risker beskrivet ovan ämnar denna studie att kartlägga vad som finns beskrivet om risken för akut njurskada vid uthållighetsidrott och samtidig NSAID-behandling.

Syfte/frågeställning

Syftet med studien är att kartlägga och summera vetenskaplig litteratur om risken för akut njurskada eller reducerad njurfunktion hos uthållighetsidrottare som medicinerar med NSAID i samband med träning och tävling.

Metod

Studiedesign

Studien är en kartläggande litteraturöversikt, även kallad ”scoping review”. Studien följer det metodologiska ramverk som beskrivits av Arksey och O’Malley (2005) (22). Metodologin innefattar fem steg. Först identifieras forskningsfrågan. Därefter görs en systematisk sökning i vetenskaplig litteratur/databaser. Identifierade studier matchas mot på förhand uppsatta inklusions-/exklusionskriterier. Data från inkluderade studier extraheras och kartläggs sedan innan det avslutningsvis görs en sammanfattning och syntes av resultatet samt diskussion kring resultatets betydelse i relation till tidigare forskning.

Identifiering av forskningsfråga

Population: Vuxna (18 år och äldre) som utövar uthållighetsidrotterna löpning, cykling, simning eller längdskidåkning.

Exposure/Intervention: Intag av NSAID-preparat just inför eller under pågående tävling eller träning.

Outcome: Risk för njurfunktionspåverkan eller akut njurskada i samband med uthållighetsidrottande.

Studieurval

Inklusionskriterier:

Studier gjorda på vuxna. Endast studier på språk förståeliga för författaren inkluderades (engelska, svenska, norska, danska). Vedertaget mått för njurfunktionsskattning så som S-kreatinin eller cystatin C ska ha mätts i studien (eller, i förekommande fall, i inkluderade studier i översiktsartiklar). Uppgifter om intag av NSAID-preparat kort inför eller under pågående lopp ska finnas. De i Sverige vanligaste uthållighetsidrotterna studerades. För att säkerställa att studierna berörde just långdistansidrott sattes kriterier upp även för distansens längd. Triathlondistansen olympisk distans är vanligt förekommande och genom detta kriterium undveks studier om kortare distanser som t.ex. supersprint, som inte kan anses vara uthållighetsidrott. Följande studerade idrotter och distanser inkluderades:

- Löpning minst 10 km
- Cykling minst 40 km
- Simning minst 1 km
- Längdskidåkning minst 10 km
- Triathlon minst olympisk distans (1,5 km simning, 40 km cykling, 10 km löpning)

Exklusionskriterier:

Studier på personer under 18 år. Djurstudier. Studier på andra idrotter än ovan nämnda som t.ex. friidrott eller fotboll. Studier om uttalad ansträngningsutlöst rhabdomyolys har också exkluderats då detta ger njurskada med en annan typ av patogenes.

Den slutgiltiga sökningen arbetades fram med hjälp av en bibliotekarie specialiserad på sökningar i vetenskapliga databaser. Trunkerade söktermer (tecknet *) användes i vissa fall, för att få med varianter av samma ord till exempel *runner* och *runners*. Följande sökstrategi användes:

Tabell 1 Sökstrategi

Population	running OR runner* OR bicycling OR cycling OR cyclist* OR swimming OR swimmer* OR cross-country skiing OR cross-country skier* OR nordic skiing OR nordic skier* OR triathlon OR triathlete* OR Marathon OR ultramarathon OR endurance OR ultraendurance OR long-distance
AND	
Exposure/ intervention	NSAID OR Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal[MeSH Terms] OR Cyclooxygenase Inhibitors OR naproxen OR ibuprofen OR diclofenac OR Aspirin OR Acetylsalicylic Acid OR Advil
AND	
Outcome	renal OR kidney

Kartläggning av data

Sökningar gjordes i databaserna Pubmed samt SPORTDiscus. Pubmed är en bred biomedicinsk vetenskaplig databas medan SPORTDiscus är en mindre databas med fokus på forskning inom idrottsmedicin, träning och fysiologi.

De slutgiltiga sökningarna gjordes 7 oktober 2024. I ett första steg granskades studietitlarna där många kunde avfärdas. Därefter lästes sammanfattningar för resterande titlar innan ett antal artiklar lästes i fulltext.

Sammanställning och rapportering av resultat

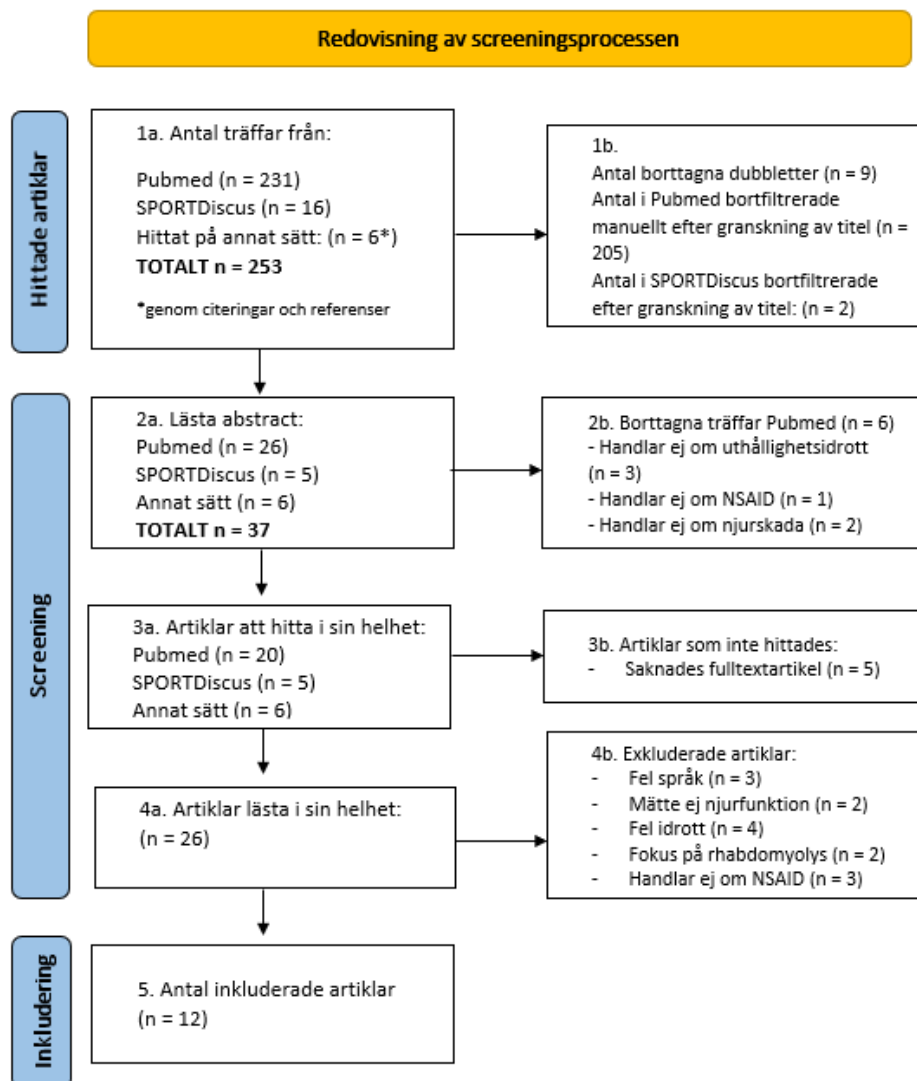
En sammanställning av inkluderade studier ses i tabell 2. Studiens land, vilken idrott och sammanfattat huvudresultat är presenterat i tabellen. Vissa studier har betydligt bredare eller annan primär frågeställning än min studie. Endast data för påverkan på njurfunktion eller akut njurskada har extraherats ur studierna, vanligtvis beskrivet genom mätning av kreatinin (S/P-kreatinin) eller cystatin C.

Etiska överväganden

Inget etiskt godkännande krävdes för denna studie eftersom det är en sammanställning av redan befintliga data samt att den inte behandlar data som går att koppla till person. Resonemang om inkluderade studiers etiska överväganden presenteras i avsnittet "Diskussion".

Resultat

Sökningen i Pubmed gav 231 träffar och sökningen i SPORTDiscus gav 16 träffar, varav 9 var dubletter. Ytterligare sex träffar relevanta för arbetet hittades genom granskning av referenslistor och citeringar under arbetets gång. Efter granskning av studiernas titlar kunde en stor andel sorteras bort som irrelevanta för forskningsfrågan och 37 artiklar återstod. Efter granskning av dessa 37 artiklars sammanfattningar kunde ytterligare sex artiklar exkluderas. Av dessa 31 artiklar återfanns 26 i fulltext och lästes i sin helhet. Totalt mötte 12 artiklar uppsatta inklusions-/exklusionskriterier (se tabell 2). Urvalsprocessen redovisas i ett flödesschema (figur 1) enligt riktlinjer från PRISMA-ScR (23)



Figur 1. Flödesschema för urvalsprocessen (PRISMA flow chart)

Studietyperna varierade. De 12 inkluderade studierna innefattade en systematisk översikt (24), en kartläggande litteraturoversikt (25), en narrativ översiktsartikel (26), tre mindre randomiserade interventionsstudier (RCT) och en icke-randomiserad interventionsstudie (27–30). Tre studier var observationella kohortstudier (31–33) och två var fallrapporter (34,35). Majoriteten av studierna handlade om löpning (10 av 12), kortaste distansen var maraton (42,195 km). Den systematiska översikten (24) innefattade också en absolut majoritet av studier med fokus på löpning, enstaka om cykling och triathlon. Ingen studie om längdskidåkning eller simning kunde återfinnas. Geografiskt var studierna spridda över stora delar av världen. Ingen svensk studie gick att hitta. I de RCT/interventionsstudier som inkluderades (27–30) var ibuprofen den typ av NSAID som användes i samtliga fall. Kön fördelningen i studierna var

genomgående ojämn, med en majoritet män i de allra flesta studier. Undantaget är Lipman et al. (28) som istället har 75% kvinnliga deltagare.

I en systematisk översikt från 2017 fokuserade Hodgson et al. (24) på studier om akut njurskada (AKI) i samband med uthållighetstävlingar. Som en del av sin studie undersökte man även kopplingen mellan AKI och NSAID vid uthållighetstävlingar. Man beskrev att det endast fanns ett fåtal studier som undersökte påverkan på njurfunktionen av NSAID efter ett uthållighetslopp, jämfört med individer som inte tagit NSAID. I två av deras inkluderade studier sågs en signifikant ökning av S-kreatinin i grupperna som tagit NSAID medan en av studierna inte kunde påvisa en signifikant skillnad i njurfunktion mellan grupperna. Man kunde också notera att det finns fallrapporter som talar för att NSAID-intag inför ett uthållighetslopp kan vara en riskfaktor för AKI. Sammantaget tolkar man det som att intag av NSAID inför ett långlopp verkar vara en riskfaktor för AKI.

En kartläggande översikt av Pannone et al. fokuserade på generella hälsoeffekter av NSAID vid enbart långdistanslöpning. Ur denna studie extraherades resultat tillämpbara för min frågeställning. Man fann en möjlig koppling mellan NSAID och AKI vid långdistanslöpning men att mer högkvalitativ forskning behövs (25). En narrativ översiktsartikel om AKI och ultra-uthållighetsidrott (definieras bl.a. som distanser längre än maraton för löpning) undersöker delvis denna studies fråga och konkluderar sitt resultat till att det finns motstridiga resultat men att försiktighet med NSAID-intag vid denna typ av idrott bör tillämpas (26).

Inkluderade RCT och icke-randomiserade interventionsstudier var generellt små studier. Den studie med flest deltagare omfattade 42 respektive 49 personer i grupperna (28) medan den minsta hade två grupper om 6 personer (27). Lipman et al. (28) kunde visa på ökad förekomst av AKI i gruppen som intagit NSAID men resultaten var icke-signifikanta ($p=0,13$). Övriga RCT/interventionsstudier kunde inte påvisa signifikanta skillnader i njurfunktion mellan grupperna (27,29,30).

I de tre observationella kohortstudierna sågs blandade resultat avseende kreatininvärden jämförda mellan NSAID-användare och icke-NSAID-användare. Reid et al. och Wharam et al. (31,33) kunde påvisa signifikanta skillnader mellan grupperna, men det var små och sannolikt kliniskt irrelevanta skillnader. I en studie påvisades ingen signifikant skillnad (32).

Två fallrapporter med totalt tre beskrivna fall inkluderades i studien (34,35). Dessa beskriver båda hur NSAID-intag inför och/eller under loppet (cykel/löpning) bör ha kunnat vara en riskfaktor till att personerna utvecklade allvarlig akut njurskada.

Samtliga studier förutom fallrapporten av Lange et al. (34) och den systematiska översikten av Hodgson et al. (24) beskriver etiska överväganden och godkännande av etiska kommittéer. I den sistnämnda verkar dock alla inkluderade studier som berör detta resultat ha etiskt godkännande.

Tabell 2 Inkluderade studier

Försteförfattare	År	Land	Typ av studie	Population (män/kvinnor)	Idrott	Huvudresultat
Hodgson (24)	2017	England	Systematisk översikt	Totalt n=1359 personer i studier som har uppgift om NSAID	Löpning (majoritet, enstaka cykel, triathlon)	NSAID verkar vara en riskfaktor för AKI.
Pannone (25)	2024	England	Kartläggande översikt	Fyra studier, totalt n =145	Löpning, från maraton upp till 160 km	Blandade resultat i inkluderade studier. Flera visar icke-signifikanta korrelationer mellan AKI och NSAID.
Tidmas (26)	2022	England	Narrativ översikt	Fem av 22 studier med uppgifter om NSAID-intag, totalt n=51	Löpning och cykling, ultradistanser	Mer forskning behövs, motstridiga resultat. Författarna rekommenderar försiktighet gällande NSAID-intag hos ultraidrottare.
de Souza (27)	2020	Brasilien	RCT	Ibuprofen n=6 (6/0) Placebo n=6 (6/0)	Löpning (terräng, 42 km)	Ingen statistiskt signifikant skillnad i kreatinin mellan grupperna (ibuprofengrupp kreatinin +35 µmol/L, kontrollgrupp kreatinin +26 µmol/L)
Lipman (28)	2017	USA (loppen dock i Chile, Kina, Ecuador och Sri Lanka)	RCT	Ibuprofen n=47 (13/34) Placebo n=42 (9/33)	Löpning, (ultralopp 80 km)	En statistiskt signifikant korrelation mellan ibuprofen och ökade kreatininnivåer. Högre frekvens av AKI i ibuprofengruppen (p=0,13).
McDermott (29)	2018	USA	RCT samt observationsstudie	Ibuprofen n=18 Placebo n=17 (34/6)	Cykling, 100–164 km	Ingen statistiskt signifikant ökning av kreatinin i gruppen som fick ibuprofen jämfört med placebo (ibuprofengrupp +33 µmol/L, placebo +26 µmol/L)
Dumke (30)	2007	USA	Interventionsstudie, icke-randomiserad	Ibuprofen n=29 (21/8) Kontroller n=25 (22/3))	Löpning 160 km	Ingen statistiskt signifikant skillnad i kreatinivärden mellan gruppen som fått ibuprofen inför/under loppet och de som inte fått (kreatinin +34 µmol/L i ibuprofengruppen respektive +29 µmol/L i kontrollgruppen).
Wharam (31)	2006	Nya Zeeland	Observationell kohortstudie	N=333 (264/69)	Triathlon (Ironman)	Endast efter loppet-värden. Statistiskt signifikant ökning av P-kreatinin i NSAID-gruppen (130 vs 120 µmol/L).
Page (32)	2007	Nya Zeeland	Observationell kohortstudie	n=123 (97/26)	Löpning (terräng, 60 km)	Endast efter loppet-värden. Ingen statistiskt signifikant skillnad i kreatinivärden mellan NSAID-gruppen och icke-NSAID-användare (kreatinin 120 vs 110 µmol/L)
Reid (33)	2004	Nya Zeeland	Observationell kohortstudie	n=134 (98/36)	Löpning, maraton	Endast efter loppet-värden. De som intagit NSAID inom 24h före start hade

						högre kreatinivärden (NSAID 120 µmol/L, icke-NSAID 110 µmol/L)
Scheer (35)	2020	Frankrike	Fallrapport	n=1 (1/0)	Löpning (ultralopp 110 km)	Intag av naproxen 500 mg inför start ansågs vara en riskfaktor till att en patient utvecklade svår akut njurskada.
Lange (34)	2016	Danmark	Fallrapport	n=2 (2/0)	Löpning samt cykling	NSAID-intag kan sannolikt varit en betydande riskfaktor i utveckling av två fall av AKI

Förkortningar: AKI = acute kidney injury/akut njurskada, RCT = randomized controlled trial, NSAID = Non-steroidal anti inflammatory drugs

Diskussion

Sammantaget kartlägger studien den vetenskapliga litteraturen på området NSAID och risken för njurfunktionspåverkan eller akut njurskada vid uthållighetsidrotterna löpning, cykling, simning, längdskidåkning och triathlon. Studiens resultat är motstridiga men NSAID-intag inför/under uthållighetsidrott verkar kunna vara länkat till ökad risk för tillfälligt nedsatt njurfunktion.

Som beskrivet i studiens bakgrund finns det goda skäl att tro att NSAID bör kunna vara en riskfaktor för AKI om intaget inför/under ansträngning. Flera författare till studier inom området återkommer till begreppet "the perfect storm", ursprungligen myntat i ett konferensbidrag av Priscilla M Clarkson 2007 (36). Det syftar till att flera faktorer kan alla bidra till att en uthållighetsidrottare utvecklar AKI, där NSAID-intag är en sådan. Övriga kan vara värme, dehydrering, underliggande (okända) myopater eller infektioner. Detta synsätt håller även jag för sannolikt efter att ha läst in mig på området.

I vilken utsträckning förekommer AKI hos uthållighetsidrottare som inte tagit NSAID inför/under loppet? Det har visat sig vara vanligt förekommande med stegrade kreatininnivåer och/eller AKI hos löpare även utan intag av NSAID (24). De flesta fall av AKI går sannolikt i spontan regress efter avslutad aktivitet och kräver aldrig vård. I en fransk studie från 2024 har man gjort upprepade mätningar av ultralöparens njurfunktion under loppet och kan se att den varierar över tid (37). Flest löpare möter AKI-kriterier cirka efter maraton-distans, medan en absolut majoritet återhämtar sig 24h efter loppet. Även om studien inte berörde löpare som intagit NSAID betonar författarna vikten av att löpare ska undvika NSAID eftersom många befinner sig i ett njurfysiologiskt riskstadium under loppets gång där NSAID kan vara den faktor som får tillståndet att bli kliniskt relevant.

Samtliga inkluderade studier hade uppgifter om S-kreatinin som mått för att uppskatta njurfunktion. Samtidigt är S-kreatinin som markör för njurfunktion vid kraftig fysisk ansträngning ifrågasatt. Är stegrade kreatininnivåer ett resultat av långvarig muskelnedbrytning vid kraftig ansträngning eller är det, som avsett i studierna, ett mått på sänkt GFR? Det finns studier som pekar på att en del av kreatininstegringen snarast beror ökad muskelnedbrytning (38). Alternativa metoder för att detektera AKI har eftersökts och ett mått som studerats är NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), ett glykoprotein som kan mätas i blod och urin och verkar kunna vara av diagnostiskt och prognostiskt värde för AKI(39). Även studier med cystatin C har gjorts. I en studie som mätte både kreatinin och cystatin C hos maratonlöpare var ökningen av cystatin C hälften så stor som kreatininökningen, vilket kanske indikerar att cystatin C är mindre känslig för muskelsönderfall vid ansträngning (40).

Studiens inkluderade artiklar har både styrkor och svagheter. Att en systematisk översiktsartikel är publicerad och vissa resultat i den kunnat

appliceras i min studie är en styrka. Likaså är den nyligen publicerade (2024) kartläggande översikten delvis överlappande med min frågeställning. Att studien är så nyligt publicerad är en styrka för min studie. Däremot är alla de inkluderade RCT/interventionsstudierna små (få deltagare) vilket gör resultaten mindre tillförlitliga. Av inkluderade RCT/interventionsstudier (27–30) är det endast Lipman et al. (28) som gjort en statistisk powerberäkning inför studien i syfte att göra en tillräckligt stor studie för att kunna öka resultatens tillförlitlighet. Få deltagare och frånvaro av powerberäkningar i flera RCT är värt att ta i beaktning vid tolkning av denna kartläggnings resultat. Likaså är det svårt att dra kausala samband från de observationella studier som granskats. Genomgående i studierna är könsfördelningen ojämn med en majoritet manliga deltagare, vilket är en svaghet och gör resultaten mindre generaliserbara till kvinnor. Däremot har könsfördelningen inom ultralöpning generellt varit ojämn, med en man/kvinna-ratio på ca 4:1 (41), så populationen speglar åtminstone den typen av event. Övrigt noteras att den största RCT:n av Lipman et al. (28) har ett omvänt könsförhållande med 75,3 % kvinnliga deltagare, vilket inte är vanligt inom ultralöpning. Detta diskuterar författarna inte vidare i artikeln, vilket annars hade varit av intresse.

Syftet med denna studie var att undersöka kopplingen mellan NSAID och all typ av njurfunktionspåverkan (ofta mätt med kreatinin) och/eller AKI. Begreppen överlappar eftersom AKI baseras på kreatinin (eller diures, se bilaga 1). Många studier har valt att undersöka begreppet AKI som utfall, medan vissa av studierna har valt att endast jämföra kreatininnivåer. Detta leder oss in på en diskussion om vad som är relevant ur ett kliniskt perspektiv. Sannolikt är inte en skillnad i kreatinin på 10-20 µmol/L kliniskt relevant för en enskild individ, som vissa av mina studier kommit fram till (32,33). Däremot säger det något om att NSAID verkar ha en tendens att öka kreatinin på gruppnivå hos uthållighetsidrottare. Begreppet AKI myntades 2012 av nätverket KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (10). Ett syfte var att underlätta standardiserad forskning på området men också att man sett att både mortalitet och morbiditet även vid mild AKI (grad 1). Denna studie är bred och kartläggande, men för framtida studier är AKI som enda utfallsmått en bättre och mer klinisk relevant väg att gå.

Studien syftade till att inkludera även långdistanssimmare och längdskidåkare. Trots systematisk databassökning återfanns inga studier om dessa idrotter. Detta belyser att det saknas forskning om dessa idrotter och kopplingen mellan NSAID och njurpåverkan. Man kan spekulera i att skidåkarens och simmarens omgivande klimat och miljö är annorlunda än de flesta lopp-/cykellopp och risken för störfaktorer som t.ex. dehydrering och värme är möjligtvis lägre.

Det faktum att hela sex studier återfanns genom referenser/citering och inte genom den ursprungliga sökningen får betraktas som en svaghet i studien. Det indikerar att sökningen kan ha varit för smal och missat relevanta studier. Resultatet bör därför tolkas med detta i åtanke. Om studien ska upprepas skulle en bredare sökning utan söktermer för NSAID

(endast population *uthållighetsidrottare* och utfall *njurfunktion/AKI*) potentiellt kunna inkludera fler studier där man har intag av NSAID som en subanalys.

Studien undersöker inte vilka doser eller NSAID-preparat som potentiellt ger störst risker. Doser och preparat varierade i de inkluderade studierna. I en studie av Küster et al. (17) beskriver man att det under Bonns maraton 2010 var vanligt förekommande med supraterapeutiska doser intagna av löparna inför loppet. I studiens enkätsvar uppgav 11% att de intagit >100 mg diklofenak och 43% av de som intog ibuprofen uppgav att de hade tagit >800 mg. Doser och preparatval är något som behöver ytterligare studier för att kartlägga risker, flera av de inkluderade studierna nämner just detta som ett förslag till vidare forskning.

Etiskt godkännande/överväganden var inte ett av studiens inklusionskriterier. Det faktum att Lange et al. (34) inte nämner något om etiska överväganden i sin fallrapport är en svaghet. De två fall som beskrivs i studien innehåller bakgrundsinformation och hälsodata som möjligen skulle kunna kopplas till de enskilda individerna. Kanske har författarna patienternas godkännande till publikation av data, men detta framkommer inte i studien och får anses vara en brist.

Är resultaten applicerbara i en svensk primärvårdkontext? Inga studier var gjorda i Sverige, men liknande långlopp genomförs även i Sverige. De vanligaste preparaten i studierna var ibuprofen och naproxen som båda finns att tillgå både receptfritt och receptbelagt i Sverige. Väderförutsättningar kan såklart variera beroende på var loppet genomförs och torde kunna påverka risken för akut njurskada. Ju varmare under loppet desto högre risk för dehydrering som också kan öka risk för njurpåverkan. En allmänläkare möter alla typer av patienter då långlopp är vanligt förekommande i befolkningen bör dessa data absolut vara relevanta för en kliniskt praktiserande läkare i svensk primärvård.

Konklusion

Studien kartlägger aktuell vetenskaplig litteratur om risken för uthållighetsidrottare att insjukna i akut njurskada påverkas av intag av NSAID-preparat. Det verkar finnas en koppling mellan NSAID och akut njurskada hos uthållighetsidrottare, men sambandet är statistiskt osäkert och det skulle behövas mer högkvalitativ forskning för att säkert kunna svara på frågan. De flesta är ense om att det är klokt för uthållighetsidrottare och deras rådgivande vårdgivare att iaktta försiktighet med NSAID-intag inför/under uthållighetsidrott.

Referenslista

1. Ipren (McNiel) tablett 400 mg. I: FASS Vårdpersonal [Internet]. Stockholm: Läkemedelsindustriföreningen; [citerad 30 september

- 2024]. Tillgänglig vid:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19851206000039>
2. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för läkemedel [Internet]. Stockholm; [citerad 18 november 2024]. Tillgänglig vid:
https://sdb.socialstyrelsen.se/if_lak/val.aspx
 3. Yaksh TL, Dirig DM, Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Invest.* 1998;16(7):509–27.
 4. Stiller CO, Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med.* oktober 2022;292(4):557–74.
 5. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev.* oktober 2008;88(4):1547–65.
 6. Waller DG. *Medical Pharmacology and Therapeutics. I: 6e upplagan.* Elsevier Ltd; s. 361–70.
 7. Poortmans JR. Exercise and renal function. *Sports Med.* 1984;1(2):125–53.
 8. Suzuki M, Sudoh M, Matsubara S, Kawakami K, Shiota M, Ikawa S. Changes in renal blood flow measured by radionuclide angiography following exhausting exercise in humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology.* 01 augusti 1996;74(1):1–7.
 9. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Braz J Nephrol.* mars 2019;41(1):124–30.
 10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements.* mars 2012;2(1):1.
 11. Windt J, Gabbett TJ. How do training and competition workloads relate to injury? The workload–injury aetiology model. *Br J Sports Med.* mars 2017;51(5):428–35.
 12. Tscholl PM, Vaso M, Weber A, Dvorak J. High prevalence of medication use in professional football tournaments including the World Cups between 2002 and 2014: a narrative review with a focus on NSAIDs. *Br J Sports Med.* 01 maj 2015;49(9):580.

13. Corrigan B, Kazlauskas R. Medication Use in Athletes Selected for Doping Control at the Sydney Olympics (2000): *Clinical Journal of Sport Medicine*. januari 2003;13(1):33–40.
14. Tscholl P, Alonso JM, Dollé G, Junge A, Dvorak J. The Use of Drugs and Nutritional Supplements in Top-Level Track and Field Athletes. *Am J Sports Med*. januari 2010;38(1):133–40.
15. Robach P, Trebes G, Buisson C, Mechin N, Mazzarino M, Garribba F, m.fl. Prevalence of Drug Use in Ultraendurance Athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. maj 2024;56(5):828–38.
16. Didier S, Vauthier JC, Gambier N, Renaud P, Chenuel B, Poussel M. Substance use and misuse in a mountain ultramarathon: new insight into ultrarunners population? *Research in Sports Medicine*. 03 april 2017;25(2):244–51.
17. Küster M, Renner B, Opperl P, Niederweis U, Brune K. Consumption of analgesics before a marathon and the incidence of cardiovascular, gastrointestinal and renal problems: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(4).
18. Henriksson P. Positiv trend för svenska motionslopp [Internet]. 2024 [citerad 16 oktober 2024]. Tillgänglig vid: <https://cykla.se/artiklar/positiv-trend-for-svenska-motionslopp/>
19. Sundblad O. Allt fler unga söker sig till Vätternrundan: ”Vi ser tydligt hur det trendar” [Internet]. 2024 [citerad 16 oktober 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.svt.se/nyheter/lokalt/orebro/allt-fler-unga-soker-sig-till-vatternrundan-vi-ser-tydligt-hur-det-trendar>
20. Lager K. 2024 ser ut att bli ett nytt rekordår för adidas Stockholm Marathon [Internet]. 2024 [citerad 16 oktober 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.marathon.se/loppningen/tavling/2024-ser-ut-att-bli-ett-nytt-rekordar-adidas-stockholm-marathon>
21. Historik – En Svensk Klassiker [Internet]. [citerad 11 november 2024]. Tillgänglig vid: <https://ensvenskklassiker.se/historik/>
22. Arksey H, O’Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*. februari 2005;8(1):19–32.
23. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O’Brien KK, Colquhoun H, Levac D, m.fl. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 02 oktober 2018;169(7):467–73.
24. Hodgson L, Walter E, Venn R, Galloway R, Pitsiladis Y, Sardat F, m.fl. Acute kidney injury associated with endurance events—is it a cause for concern? A systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. maj 2017;3(1):e000093.

25. Pannone E, Abbott R. What is known about the health effects of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in marathon and ultraendurance running: a scoping review. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2024;10(1):e001846.
26. Tidmas V, Brazier J, Bottoms L, Muniz D, Desai T, Hawkins J, m.fl. Ultra-Endurance Participation and Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 15 december 2022;19(24):16887.
27. de Souza RF, de Matos DG, Ferreira ARP, Chilibeck P, Barros N de A, Oliveira AS, m.fl. Effect of Ibuprofen on Muscle, Hematological and Renal Function, Hydric Balance, Pain, and Performance During Intense Long-Distance Running. *J Strength Cond Res.* juli 2020;34(7):2076–83.
28. Lipman GS, Shea K, Christensen M, Phillips C, Burns P, Higbee R, m.fl. Ibuprofen versus placebo effect on acute kidney injury in ultramarathons: a randomised controlled trial. *Emerg Med J.* oktober 2017;34(10):637–42.
29. McDermott BP, Smith CR, Butts CL, Caldwell AR, Lee EC, Vingren JL, m.fl. Renal stress and kidney injury biomarkers in response to endurance cycling in the heat with and without ibuprofen. *J Sci Med Sport.* december 2018;21(12):1180–4.
30. Dumke CL, Nieman DC, Oley K, Lind RH. Ibuprofen does not affect serum electrolyte concentrations after an ultradistance run. *Br J Sports Med.* augusti 2007;41(8):492–6; discussion 496.
31. Wharam PC, Speedy DB, Noakes TD, Thompson JMD, Reid SA, Holtzhausen LM. NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. *Med Sci Sports Exerc.* april 2006;38(4):618–22.
32. Page AJ, Reid SA, Speedy DB, Mulligan GP, Thompson J. Exercise-Associated Hyponatremia, Renal Function, and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use in an Ultraendurance Mountain Run. *Clin J Sport Med.* januari 2007;17(1):43–8.
33. Reid SA, Speedy DB, Thompson JMD, Noakes TD, Mulligan G, Page T, m.fl. Study of hematological and biochemical parameters in runners completing a standard marathon. *Clin J Sport Med.* november 2004;14(6):344–53.
34. Lange MLK, Skansing TB. Akut nyresvigt hos to unge veltrænede mænd efter deltagelse i ekstremsportskonkurrence. *Ugeskr Laeger.* 18 januari 2016;178(3):Vo8150682.
35. Scheer V. Severe Kidney Injury After a 110-km Trail Race. *Cureus.* 24 april 2020;12(4):e7814.

36. Clarkson PM. Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure in marathon runners. *Sports Med.* 2007;37(4–5):361–3.
37. Vauthier JC, Touze C, Mauvieux B, Hingrand C, Delaunay PL, Besnard S, m.fl. Increased risk of acute kidney injury in the first part of an ultra-trail-Implications for abandonment. *Physiol Rep.* maj 2024;12(9):e15935.
38. Irving RA, Noakes TD, Burger SC, Myburgh KH, Querido D, Smit RVZ. Plasma volume and renal function during and after ultramarathon running. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [Internet]. 1990;22(5). Tillgänglig vid: https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/1990/10000/plasma_volume_and_renal_function_during_and_after.7.aspx
39. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* december 2009;54(6):1012–24.
40. Mingels A, Jacobs L, Kleijnen V, Wodzig W, Dieijen-Visser MV. Cystatin C a Marker for Renal Function after Exercise. *Int J Sports Med.* september 2009;30(09):668–71.
41. Ehrensperger L, Knechtle B, Rüst CA, Rosemann T. Participation and performance trends in 6-hour ultra-marathoners – a retrospective data analysis of worldwide participation from 1991-2010. *Journal of Human Sport and Exercise.* 2013;8(4):905–24.

Tabell 3. Definition och gradering av akut njurskada (AKI) enligt KDIGO-kriterier

Grad	S-kreatinin	Diures
1	Ökad 1,5 ggr inom 7 dagar eller ökning med 26,5 $\mu\text{mol/L}$ inom 48 h	<0,5 ml/kg/timme i \geq 6 timmar
2	Ökad 2 ggr	<0,5 ml/kg/timme i \geq 12 timmar
3	Ökad 3 ggr eller ökning av serumkreatinin till \geq 354 $\mu\text{mol/l}$ inom 7 dagar eller start av dialys	<0,3 ml/kg/timme \geq 24 timmar eller anuri \geq 12 timmar