

Risikoen for akut nyresvigt ved brug af NSAID
til patienter i fast behandling med diuretika
og/eller angiotensin-converting enzyme-hæmmere/
angiotensin-II-receptor-blokkere



Christina Groth
Geir Salte
Lena Larson
Amanda Skytte

Forskningstræningsopgave hold 54
Vejleder : Hans Christian Kjeldsen

Indhold

Baggrund:	2
Forskningsspørgsmål:	4
Metode	4
Resultater	7
Resultat tabel	13
Diskussion	15
Kvalitetsvurdering studier	16
Sammenfatning	19
Konklusion	19
Referencer	21

Baggrund

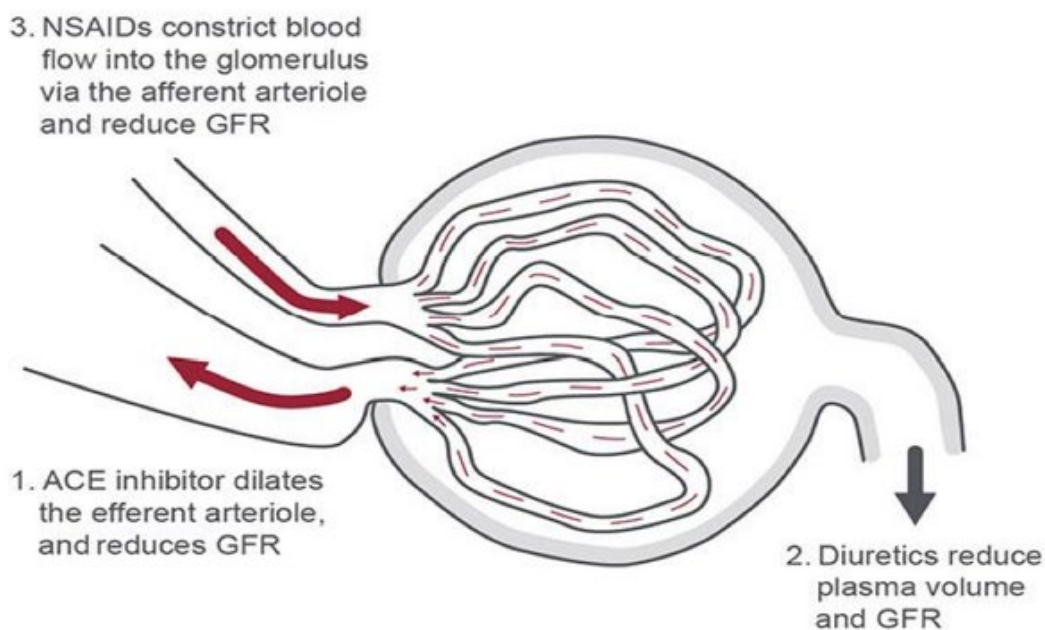
NSAID præparater bliver i almen praksis hyppigt ordineret som smertestillende medicin, samt som et antiinflammatorisk middel ved reumatiske tilstande. NSAID præparater fås også i håndkøb og er bredt anvendt i befolkningen som smertestillende, antiinflammatorisk og febernedsættende medicin. I 2019 blev der i Danmark solgt 67 mio. døgndoser NSAID (DDD) et tal, der tal dækker både medicin købt på recept og i håndkøb (Medstat.dk).

Ligeledes er der i befolkningen en stor andel, som får behandling for hypertension med ACE-hæmmere/Angiotensin-II-antagonister (i denne opgave forkortet ACE/AIIA), diuretika (dækker i denne opgave loop diuretika, thiazider, aldosteronantagonister) eller en kombination af disse medikamenter. En rapport fra sundhedsdatastyrelsen 2022 viser at der i 2020 blev furosemid solgt i 88 mio DDD og thiazider 67 mio. DDD (Sundhedsdatastyrelsen.dk: 2022, Samlet salg af lægemidler i Danmark). I samme rapport findes at der i 2020 blev solgt 192 mio. DDD ramipril/enalapril og 174 mio. DDD Losartan. Således meget anvendte præparater.

Flere studier har vist en sammenhæng mellem kombinationen af NSAID og ACE/AIIA og/eller diuretika og udvikling af akut nyreinsufficiens (i denne opgave forkortet AKI) (Prieto-Garcia et al 2016, Lapi et al. 2016, NORDKAP LME. 2017). Den bagvedliggende mekanisme, som kan føre til AKI skønnes at være medikamenternes evne til at nedsætte GFR ved at påvirke blodforsyningen i glomerulus (*Figur 1*). NSAID giver vasokonstriktion i den afferente artiole, mens ACE/AIIA dilaterer den efferente arteriole. Diuretika nedsætter plasmavolumen. Alle de 3 effekter medfører en reduktion i GFR (Prieto-Garcia et al 2016, NORDKAP LME. 2017).

Kombination af alle tre præparatgrupper har fået navnet ”*triple whammy*”, hvilket betegner 3 samtidige effekter som sammen giver en skadelig virkning på nyrerne. Kombinationen af NSAID med et enkelt præparat af enten ACE-I/AIIA eller diuretika betegnes ofte som *double whammy*. De ovenævnte 3 lægemiddelgrupper udgør tilsammen, enten anvendt alene eller i kombination, mere end halvdelen af indrapporterede tilfælde af AKI (NORDKAP LME. 2017).

Figur 1



I daglig klinisk praksis står man ofte i situationer, hvor man gerne vil ordinere NSAID til muskel og ledsmerter, men patienten er i forvejen er i behandling med ACE /AIIA og/eller diuretika. Eller man afdækker at patienten, som er i antihypertensiv behandling, selvmedicinerer med håndkøbs-NSAID. Her kan det være udfordrende at finde en løsning, som både varetager patientens behov for smertestillende behandling og samtidig undgå høj risiko for alvorlige bivirkninger.

Vores litteraturstudie tager sigte på at belyse risikoen for AKI ved behandling med NSAID i kombination med ACE/AIIA og/eller diuretika. Vi vil undersøge risikoen ved brug af NSAID sammen med et enkelt af de nævnte antihypertensiva, samt risikoen ved kombinationer af både ACE/AIIA og diuretika. Vi ønsker med dette at give os et bedre grundlag for at vurdere, hvornår brugen af NSAID er forsvarlig og hvornår den bør undgås.

Forskningsspørgsmål

Vi ønsker at undersøge risikoen for AKI ved brug af NSAID til patienter i fast behandling med lægemiddelgrupperne diuretika og/eller angiotensin-converting enzyme-hæmmere (ACE-hæmmer) eller angiotensin-II-receptor-blokkere (AIIA).

Således opstår 3 afledte spørgsmål:

- 1) Hvad er risikoen for akut nyresvigt ved indtag af NSAID for patienter i fast behandling med diuretika og ACE/AIIA (triple whammy)?
- 2) Hvad er risikoen for akut nyresvigt ved indtag af NSAID for patienter i fast behandling med diuretika (double whammy)?
- 3) Hvad er risikoen for akut nyresvigt ved indtag af NSAID for patienter i fast behandling med ACE/AIIA (double whammy)?

Metode

Vi har valgt at undersøge ovenstående forskningsspørgsmål ved et litteraturstudium.

Derfor foretog vi en søgning i pubmed d. 16. maj 2022 med følgende søgeord:

”Nsaid, antihypertensiva, kidney failure ”og begrænsede søgningen til artikler fra 2012 og frem. Dette gav 1137 artikler, hvilket må siges at være i overkanten, hvorfor vi valgte i stedet at lave en MeSH søgning med termerne:

```
((("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]) AND "Acute Kidney Injury"[Mesh])) AND ((("Diuretics"[Mesh]) OR ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh]) OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[Mesh]))
```

og begrænsede søgning med følgende filtre:

text availability: abstract and full text

age: +19 år

species: humans

results by year: 2012-

language: English

Dette gav 16 resultater.

De 16 artikler blev herefter screenet på overskrift og/eller abstract. Her ekskluderede vi 0 studier ud fra overskrift og 7 studier ekskluderede vi ud fra abstract, idet de ekskluderede studier ikke omhandlede vores forskningsspørgsmål, eksempelvis omhandlede de ikke *triple-* eller *double whammy*, omhandlede nyresvigt efter stor kirurgi eller de omhandlede ikke risiko for nyreinsufficiens. De tilbageværende 9 artikler blev herefter fordelt mellem forskningsgruppens medlemmer og gennemlæst. 3 blev efter gennemlæsning vurderet til ikke at være relevante for vores undersøgelse. Enten fordi de ikke omhandlede *double-* eller *triple whammy* kombinationen eller fordi det ikke omhandlede risiko for nyreinsufficiens.

De tilbageværende 6 artikler blev inkluderet i undersøgelsen.

Hvis man ved gennemlæsning af artiklen og dennes referenceliste fandt yderligere artikler, der kunne være relevante for vores projekt, blev disse artikler ligeledes screenet på abstract. Hvis de fortsat vurderedes relevante, blev de ligeledes gennemlæst. Det viste sig dog, at alle mulige relevante artikler enten faldt for være publiceret før år 2012 eller også var de allerede fundet udfra den forudgående søgning i pubmed. Man kunne have overvejet at medtage ældre artikler men af hensyn til opgavens omfang, valgte vi at lade være med at gøre dette.

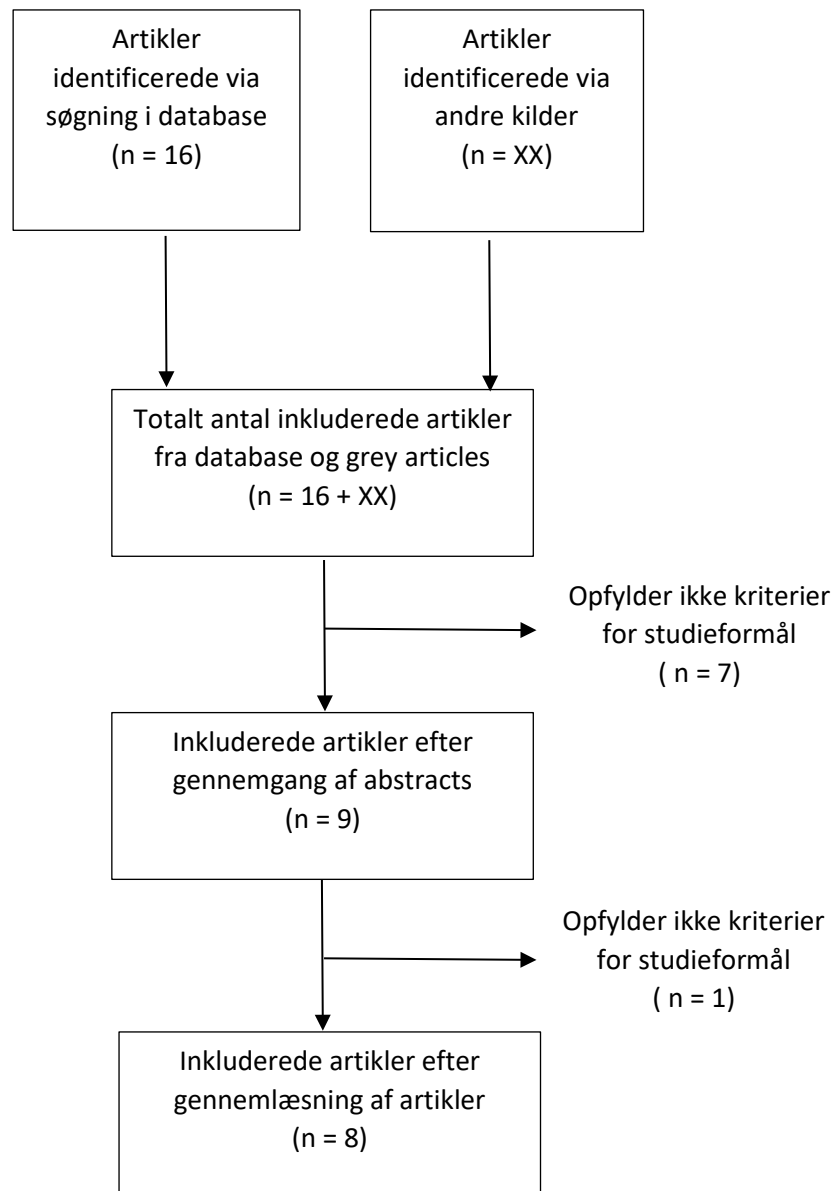
Efterfølgende foretog vi d. 16. maj 2022 en søgning på google.dk med søgeordene “Triple whammy, double whammy, NSAID, antihypertensiva og forskning”. Det viste sig da, at der i Region Midt aktuelt pågår et projekt, der ønsker at kortlægge omfanget af triple og double whammy og udarbejde og afprøve en patientvejledning omkring brug af NSAID for patienter i fast behandling med ACE/AIIA eller diuretika. Ligeledes en instruks for personalet i praksis i forhold til behandlingsstrategier og evt. monitorering af relevante kliniske mål ved fortsat NSAID behandling (Vidensbanken.dsam.dk/projekt/triple-whammy-i-almen-praksis-69, adgang den 1/6 2022). Vi valgte derfor at kontakte kontaktpersonen for dette projekt, Mette Kjærgaard Nielsen og bad om deres referenceliste.

Herved fandt vi dog ikke yderligere artikler, der var relevante for vores projekt eller som ikke allerede var fundet.

D. 1. juni 2022 søgte vi også på Cochrane Librarys database for reviews om emnet ved at benyttet MeSH termen “kidney failure, acute”. Der fandtes 21 reviews omhandlende akut nyreinsufficiens, men udfra titel og/eller abstract vurderedes det, at ingen af dem omhandlede risikoen for akut nyreinsufficiens ved samtidig brug af ACE/AIIA/diuretika og/eller NSAID.

D. 2. juni 2022 gennemgik vi endvidere Dansk Nefrologisk selskabs hjemmeside (<https://nephrology.dk>) for at se, om de havde links til studier omhandlende emnet, hvilket ikke var tilfældet.

Figure 1. Flow chart over arbejdsgang af inklusion af artikler



Resultater

Gennemgang af artikler:

Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. Lapi et al. 2013

Studiedesign:

Studiet er et nested case-control studie med en studiepopulation inkluderet fra "Clinical practice research datalink" en database med longitudinel data fra almen praksis i Storbritannien. Cases defineres som patienter, der oplever førstegangsindlæggelse på sygehus grundet AKI. Op til 10 kontroller/case randomiseres og matches på køn, alder, årstal ved kohorteindgang samt varighed af opfølgningstid. Eksposition defineres ved dobbelt behandling med NSAID kombineret med diuretika eller ACE/AIIA eller tredobbelt behandling med NSAID kombineret med diuretika og ACE/AIIA .

Resultater:

2 215 inkluderede cases. 21 993 inkluderede kontroller, gennemsnitsalder 77 år og opfølgningstid 5,9 år. Ved gennemgang af baggrundsvariable ses at cases har større sandsynlighed for komorbiditet samt større forbrug af andre lægemiddelklasser.

Ved beregning af rate ratio med 95 % sikkerhedsinterval findes ingen signifikant øget risiko for AKI ved dobbelt behandling med NSAID kombineret med diuretika eller ACE/AIIA. Der findes dog en 31 % øget risiko ved tredobbelt behandling med NSAID kombineret med diuretika og ACE/AIIA (adjusted rate ratio 1.31, 95 % CI 1.12 til 1.53). Rate ratio er justeret for vægt, hjertesygdom, diabetes, forbrug af alkohol og tobak, forbrug af statiner, antibiotika, paracetamol, kortikosteroider, anti-arytmika, clopidogrel, digoxin samt immunosuppressiv medicin.

Ved undersøgelse af sekundære effektmål findes en øget risiko ved brug ved triple whammy ved langtidsvirkende (>12 h) (adjusted RR 1.77 CI 1.07 til 2.93) sammenlignet med korttidsvirkende (<12) NSAID (adjusted RR 1.29 CI 1.11 til 1.59), dog uden at opnå statistisk signifikans

Ved opdeling efter behandlingsvarighed findes der signifikant øget risiko for AKI både indenfor 30 dage (justeret RR 1.82 CI 1.35 - 2.46), 31-60 dage (justeret RR 1.63 CI 1.24-

2.15), 61-90 dage justeret RR 1.56 CI 1.24-1.97). Som det ses af tallene er der en klar trend mod at risikoen er størst indenfor 30 dage men ikke signifikant forskel imellem subgrupperne.

The Concomitant Use of Diuretics, Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers (Triple Whammy), Extreme Heat, and In-Hospital Acute Kidney Injury in Older Medical Patients. Mangoni et al. 2017.

Studiet omhandler både risiko for akut nyresvigt AKI ved behandling af diuretika, ACE/AIIA samt NSAID, samt perioder med ekstrem hede (hedebølge). I nedenstående gennemgang behandles kun risikoen for AKI ved behandling af diuretika, ACE/AIIA samt NSAID.

Studiedesign:

Studiet er et retrospektivt observationelt studie. Studiepopulationen består af patienter ≥ 65 år, med mindst en komorbiditet (gigt, cancer, kronisk nyresygdom, osteoporose, KOL, iskæmisk hjertesygdom og stroke), indlagt på geriatrisk afdeling, Flinders Medical Centre i Australien. Indtag af medicin, både håndkøbsmedicin samt medicin på recept, blev registreret af farmaceut i forbindelse med indlæggelse. Eksposition defineres som behandling med diuretika, ACE/AIIA samt NSAID. Det primære effektmål er akut nyreinsufficiens, som defineres ved enten øgning af serum kreatinin på $\geq 27 \mu\text{mol/l}$ de første 48 timer efter indlæggelse eller øgning af serum kreatinin på $\geq 27 \mu\text{mol/l}$ under hele indlæggelsen.

Resultater:

382 patienter inkluderes under periodens varmebølge og 1 339 patienter inkluderes i mellemliggende perioder. BaggrundsvARIABLE foreligger i en tabel, hvor patienter sammenlignes i forhold til om de inkluderes i en periode af ekstrem varme eller ej. Indenfor 48 timer findes der ingen signifikant øget risiko for AKI ved brug af diuretika, ACE/AIIA samt NSAID i perioder med varmebølge og normaltempererede perioder (justeret OR 0.79, CI 0.34 til 0.83 i perioder med varmebølge og justeret OR 1.02, CI 0.21 til 2.97 i normal tempererede perioder). Til gengæld findes en signifikant nedsat risiko for AKI de første 48 timer i varmebølgeperioder.

Under hele indlæggelsen findes en tendens til øget risiko for AKI ved brug af diuretika, ACE/AIIA samt NSAID men uden at være signifikant. Justeret OR 1.21, CI 0.75-1.96 i

perioder med varmebølge og justeret OR 2.08, CI 0.83-5.22 i normal tempererede perioder. OR er justeret for alder, køn, ankomst af ambulance, ankomst i weekend, varmebølge, Charlson co morbidity index, non-tripple whammy medicin, udskrivelsesdato, gig, cancer, kronisk nyresygdom, osteoporose, KOL, iskæmisk hjertesygdom og stroke.

Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: “The Triple Whammy”. Camin et al. 2015

Studiedesign:

Retrospektivt observationsstudie, 3 stadier mixed design.

Spansk studie lavet i en population på 127.151 personer, hvoraf 8.029 indlægges i en periode på 15 måneder i 2011.

Patienter identificeres som de patienter, der ved udskrivelse gives ICD10 kode for AKI og får en given kombination af ACE/AIIA, diuretika og/eller NSAID.

Disse gennemgås vha. audit af en nefrolog, der vurderer om en given kombination af disse præparater kan være årsag til AKI. Data for medicinforbrug op til indlæggelse bruges til at vurdere incidensen af AKI i populationen, der får forskellige kombinationer af ACE/AIIA, diuretika, NSAID

Resultater

Ved gennemgang findes 85 patienter, hvor det vurderes at ACE/AIIA, diuretika og eller NSAID er medvirkende årsag til AKI. Af de 85 tilfælde med AKI kan medicininformation op til indlæggelse tilgås for 62 patienter. Incidensen af AKI findes høj for gruppen af patienter, der får triple whammy kombinationen 8.82 95% CI 4.48-17.31 pr 1000/brugere/år men også høj i gruppen, der får NSAID og diuretika 8.99 95% CI 3.16-25.30 pr 1000/brugere/år. Konfidensinterval er dog ret bredt for begge pga. det lille antal.

For kombinationen ACE/AIIA og diuretika uden NSAID 6.87 95% CI 4.81-9 pr 1000/brugere/år.

Der er ikke tal for incidensen af AKI i baggrundspopulation.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute adverse renal outcomes in diabetes and diabetic kidney disease. Lim et al. 202

Studiedesign:

Retrospektivt kohortestudie, der ønsker at vurdere risiko for AKI for diabetikere ved administration af NSAID. Data er trukket ud fra INSIDER kohorte studiet og findes via elektroniske patientjournaler. For at finde kohorten har man valgt individer med diagnosekode for diabetes mellitus (DM), patienter, der får DM-medicin, laboratorie svar i form af forhøjet glukose og hb1ac. Outcome er AKI, hvor se-kreatinin er $> 50\%$ øget i forhold til udgangsværdi for den enkelte patient og/eller hyperkaliæmi $\geq 5,5$ mmol /L indenfor 30 dage efter udskrevet NSAID.

Den initielle kohorte er på 33276 voksne med DM og alder ≥ 21 år. 3896 kan inkluderes og en større gruppe ekskluderes pga. manglende data om udskrivelse af medicin, manglende baseline serum kreatinin, se kreatinin < 15 ml /min/1,73m² eller patienter, der har fået udskrevet NSAID 6 md. op til studiet.

Resultater:

I alt får 13,5% DM patienter AKI og/eller hyperkaliæmi. Der findes ikke signifikant forskel mellem gruppen, der fået langvarig NSAID behandling ≥ 14 dage og dem der fik kortere behandling (OR 1.62 95% CI 0.99-2.65). Det noteres at konfidensintervallet er meget tæt på at opfylde krav til signifikans.

Til gengæld er hyppigheden af hyperkaliæmi statistisk signifikant højere i gruppen med langvarig NSAID behandling, 8,0 % mod 3,2 % p 0,007.

Risikoen for AKI var signifikant forhøjet, hvis NSAID blev givet i kombination med ACE/AIIA, OR 4.17, 95% CI 1.74-9.98 p =0.001. Kombinationen af NSAID og diuretika OR 3.31 95% CI 1.09-10.08 p = 0.04.

Der er lavet multivariat analyse men det fremgår ikke klart, hvad der er justeret for.

Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. Dreishulte et al:

Studiedesign:

Nested case-kontrol studium fra Skotland fra 2015. Studiepopulationen blev inkluderet fra en NHS (National Health service) database, der indeholder data om indbyggernes demografi, indlæggelser, udleverede recepter og laboratorietests, i periode 2004 til 2011.

Cases var personer, der udviklede akut nyreinsufficiens (>x1,5 stigning i kreatinin) (2804 personer). Alle cases blev matchet med op til 10 kontroller fra samme database.

Eksposering var indløst recept på NSAID indenfor 30 dage før personen fik nyreinsufficiens.

Resultater:

Studiet viste en 64 % øget risiko for AKI ved indløst recept på NSAID i tiden op til og samtidig brug af ACE/AIIA og diuretika (RR 1,64, 95%CI 1,25-2,14). Studiet viste til gengæld også at risikoen for AKI ligeledes steg med 64 % ved NSAID og diuretika alene (RR 1,64 95% CI 1,17-2,29) samt 60 % ved brug af NSAID og ACE/AIIA alene RR 1,60 95% CI 1,18-2,17). Alle fundene er signifikante. Risikoen steg yderligere ved alder over 75 (RR 2,64 CI 1.5-1.64) samt ved lav udgangs-eGFR <60 ml/min, (RR 2.51 CI 1.09-5.78).

Der blev justeret for demografiske oplysninger, komorbiditet, samtidige proxy parametre for sygdomme med flere.

Time until onset of acute kidney injury by combination therapy with “triple whammy” drugs obtained from Japanese Adverse Drug Event report database. Kunitsu et al.

Studiedesign:

Studiet havde primært til hensigt at finde intervallet mellem opstart af triple whammy og udløst AKI.

Studiet er fra Japan fra år 2022 og har en case-kontrollignende opbygning.

Studiepopulationen blev fundet i en japansk database for ”adverse drug events”, altså en database med indrapporterede bivirkninger fra lægemidler, i perioden 2004 til 2020.

Databasen indholdt som udgangspunkt data om demografi, indrapporteret lægemiddel, samtidige lægemidler, reaktion, samt medicinsk historie.

I dette studium brugte man ROR (reporting odds ratio) som mål for risikoen for AKI. ROR defineredes som odds for AKI ved brug af det undersøgte lægemiddel divideret med odds for AKI ved brug af andre lægemidler i databasen.

Resultater

Studiet viste en ROR på 2.44 (95% CI 2,14-2,77) ved brug af triple whammy kombinationen, altså en 144 % øget risiko for AKI. Man fandt også en 55 % øget risiko for AKI ved brug af ACE/AIIA og NSAID (ROR 1,55 95% CI 1,40-1,71) samt 70 % øget risiko ved kombinationen af diuretika og NSAID (ROR 1,70 95% CI 1,50-1,93). Man fandt ligeledes en 141 % øget risiko for AKI ved samtidig brug af ACE/AIIA og diuretika (ROR 2,41 95% CI 2,27-2,56), men hvor mediantiden til AKI for kombinationer med NSAID var 6-9 dage, var mediantiden for kombinationen for ACE/AIIA og diuretika 109-130 dage. Dette illustreres med et kaplan meier plot.

Forfatter	Titel	Design	Publikationsår	Størrelse	Resultat
Lapi et al	Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study.	Nested Case -Control studie	2013	2 215 cases, 21 993 kontroller follow-up 5,9 år	Ingen signifikant øget risiko for AKI ved "Double Whammy." 31 % øget risiko for AKI ved "Triple whammy". (Adjusted RR 1.31 (1.12 til 1.53)
Mangoni et al.	The Concomitant Use of Diuretics, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers (Triple Whammy), Extreme Heat, and In-Hospital Acute Kidney Injury in Older Medical Patients.	Retrospektivt observationelt studie	2017	382 patienter inkluderes under varmebølge og 1 339 patienter inkluderes i mellemliggende perioder.	Ingen signifikant øget risiko for AKI ved "Triple Whammy" hverken efter 48 timer eller under hele indlæggelsen
Camin et al.	Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: "The Triple Whammy"	retrospektivt observationsstudie	2015	Total studie population 87.160 Patienter med AKI: 62	Incidens for akut nyreinsufficiens hos patienter, der får triple whammy 8,82, 95% CI 4.48-17.31 pr 1000/brugere/år, NSAID+diuretika 8,99, 95% CI 3.16-25.30 pr 1000/brugere/år, samt ACE/AIIA + diuretika 6,87, 95% CI 4.81-9 pr 1000/brugere/år.

Lim et al.	Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute adverse renal outcomes in diabetes and diabetic kidney disease	Retrospective cohort study	2022	Population størrelse: 3896	13,8 % af DM patienter i kohorten har outcome i form af AKI og/eller hyperkaliæmi op til 30 dage efter opstart af NSAID behandling. Risikoen stiger ved samtidig brug af ACE/AIIA eller diuretika.
Dreischute et al.	Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury	Nested case-control stadium	2015	2804 cases, 21206 kontroller	Kombination af diuretika og/eller ACE/AIIA med NSAID gav 66 pct. øget risiko for nyreskade.
Kunitsu et al	Time until onset of acute kidney injury by combination therapy with "triple whammy" drugs obtained from Japanese Adverse Drug Event report database	Nested case-control stadium	2022	27. 032 target cases dvs AKI og tripple whammy lægemiddel	144 % øget risiko for AKI ved triple whammy-kombination sammenlignet med risikoen ved andre lægemidler.

Diskussion

Vi har gennemgået 6 artikler, der er publicerede i løbet af de sidste 10 år. Artiklerne er af varierende kvalitet, størrelse, lokalisation og set up. De artikler, der primært har lagt grundlag for vores konklusion omkring risikoen for brug af NSAID til patienter i behandling med diuretika og ACE-hæmmer/ATII antagonist, er Lapi et al, Dreischulte et al, Kunitsu et al samt Lim et al.. Mangoni et al og Camin et al vurderes at være af lavere kvalitet på baggrund af størrelse, studiedesign, formål og metode.

Efter gennemgang af de ovenstående artikler, må vi samlet set vurdere, at der foreligger relativt god evidens for at kombinationen af diuretika og ACE/AIIA med NSAID giver en øget risiko for AKI.

Hovedparten af studierne finder en signifikant øget risiko for AKI ved triple whammy-kombinationen. Til gengæld er studierne ikke enige om, hvor stor risikoen er. Den øgede risiko for AKI svinger fra 31 % (Lapi et al.) til 144 % (Kunitsu et al.). Dette kan være på baggrund af forskellige studiepopulationer for eksempel alder og etnicitet. Studiedesign er forskellige - hvor Lapi et al. og Dreischulte et al. matcher kontroller, sammenligner Kunitsu et al. sine cases med patienter fra en medicinbivirkningsdatabase. Udover dette er der også forskel på hvilke baggrundsvariabler, der bliver justeret for i de forskellige studier.

Yderligere et problem er, at de forskellige studier definerer AKI forskelligt. De studier som har brugt et specifikt angivet fald i kreatinin som mål for AKI er gennemskuelige og klinisk relevante i en dansk kontekst. De studier som ikke har en specifikt mål for AKI men hvor det er op til den enkelte læge at definere, anser vi for problematiske, da det bliver svært at sammenligne grupperne med hinanden. (Camin et al., Kunitsu et al.).

5 af de 6 studier (Lapi et al., Carmin et al., Lim et al., Dreishulte et al., Kunitsu et al.) undersøger også risikoen for AKI ved dobbelt whammy (ACE/AIIA eller diuretika i kombination med NSAID). Lapi et al. finder ikke at dobbelt whammy giver signifikant øget risiko for AKI, hvilket de andre 4 studier enige om.

De fleste af studierne fandt dog, at risikoen er mindre ved dobbelt whammy end ved triple whammy. Som nævnt ovenfor kan dette være på baggrund af forskellige studiedesign og studiepopulationer.

For kombinationen med fast diuretika med tillæg af NSAID var Dreishulte et al. og Kunitsu et al. ret enige om, hvor stor den øgede risiko var: Dreishulte et al. fandt 64% øget risiko, mens Kunitsu et al. fandt en 70% øget risiko – begge signifikante og ikke signifikant forskellige. Lim et al. fandt en 231% øget risiko for AKI ved denne kombination for diabetikere, dog med et ganske stort sikkerhedsinterval (95% CI 1.09-10.08).

Risikoen for AKI ved kombinationen af ACE/AIIA og NSAID lå på samme niveau. 55% øget risiko ifølge Kunitsu et al. og 60% øget risiko ifølge Dreishulte et al. Igen ser det ud til at risikoen for diabetikere er endnu større idet Lim et al fandt 317% øget risiko for AKI ved behandling med ACE/AIIA med tillæg af NSAID, igen dog med et ganske stort sikkerhedsinterval.

Kunitsu et al. har også set på, hvor lang tid, der går fra tillæg af NSAID til der opstår AKI. De fandt, at 50 % de patienter der får AKI, får det indenfor 6,5 dage ved triple whammy og indenfor 6-9 dage ved dobbelt whammy kombinationer. Lapi et al. viser lignende resultater, hvor der findes en tendens til øget risiko i starten af behandling.

Dreischulte et al. fandt – måske ikke så overraskende – at høj alder (>75 år) gav øget risiko for AKI, ligesom at eGFR<60 ligeledes gav højere risiko. Begge resultater havde dog relativt store sikkerhedsintervaller, idet der i disse grupper var relativt få cases. Det kunne godt tænkes at denne gruppe er så lille, da disse patienter allerede i forvejen kun ganske sjældent får ordineret NSAID, både grundet andre kontraindikationer (tidligere blødning med flere) og at det er ganske velkendt at NSAID påvirker nyrerne og dermed næppe er godt for patienter, der allerede på forhånd er kronisk nyreinsufficiente.

Kvalitetsvurdering af de enkelte studier

Lapi et al og Dreischulte et al.

2 af de studier vi især vil fremhæve er Lapi et al. og Dreischulte et al. Det er 2 nested case control studier med et klart og tydeligt design og de har en betydelig størrelse. Lapi et al. og Dreischulte bruger data fra henholdsvis en database fra almen praksis i storbritannien og en national sundhedsdatabase i Skotland, hvilket må forventes at være af god kvalitet. AKI er veldefineret og de har adgang til mange co-variabler og har gjort omfattende analysearbejde mhp. at reducere risikoen for potentielle confounders. Et problem med disse studier er at

NSAID kan købes i håndkøb og data indsamling over det samlede indtag må betegnes som usikker. Dette ville dog ikke give en falsk positiv sammenhæng, men det vil underestimere vores resultat. Både Lapi et al og Dreischulte et al finder en øget risiko for AKI ved brug af triple whammy (hhv 31 % og 64 %), men kun Dreischulte et al finder øget risiko ved double whammy.

Kunitsu et al.:

Kunitsu et al bidrager med klinisk relevant viden og er et stærkt studie i kraft af sin størrelse. Data kommer fra en database med indrapporterede bivirkninger for lægemiddel i Japan, det fremgår ikke helt specifikt af artikel, men vores indtryk er at data er indberettet af sundhedspersonale. De har inkluderet et stort antal patienter og har lavet analyser, hvor der også fremgår risiko for AKI i forhold til køn og alder, hvilket også er klinisk relevant ved brug af NSAID både til patienter uanset om de er i behandling med triple whammy lægemidler. Det er et problem at AKI ikke er systematisk defineret, men er defineret af den enkelte kliniker som indrapporteret bivirkningen, som har vurderet at der er tale om AKI. Dette kan føre til en over- eller underestimering af resultater. Data udgår fra en database med indrapporterede lægemiddelbivirkninger og ved analyse bruges de patienter, som har indrapporterede lægemiddelbivirkninger af alle andre lægemidler end triple whammy, som kontrol gruppe. I deres analyser har de kun justeret for køn og alder men ikke yderligere co-variabler, hvilket er problematisk da case og kontrol gruppen må antages at være forskellige i forhold til baggrundsvariabler. Ifølge Kunitsu et al. vurderes risikoen for brug af triple whammy at være 144 %, hvilket er en del højere end både Lapi et al. og Dreischulte et al. Til gengæld findes der sammenlignelige resultat med Dreischulte et al i forhold til risikoen ved brug af double Whammy. Det er klinisk relevant at vide, hvor lang tid det tager for AKI at udvikle sig ved brug af NSAID hos patienter i samtidig behandling med diuretika og/eller ACE/AIIA. Kunitsu kigger på, hvor hurtigt AKI udvikler sig ved indtag af triple whammy-lægemidler. Dette illustreres på en flot måde ved et kaplan meier plot.

Mangoni et al

Mangoni et al har lavet et lille retrospektivt observationelt studie med data trukket fra en geriatrisk afdeling. Det er et tydeligt studiedesign, AKI er veldefineret og en farmaceut har gennemgået medicinindtag med patienter, således at også håndkøbsmedicin så vidt muligt er blevet registreret. Det er ikke lavet tabel med baggrundsvariabler for de grupper, der skal

sammenlignes, men til gengæld findes der omfattende justeringsanalyser med mange baggrundsvariable. Alle data er opdelt i hvorvidt de er indsamlet i hedeølge eller ej, således bliver antallet af inkluderede patienter i de forskellige grupper, der sammenlignes, små. Studiets analyser viser en tendens til øget risiko for AKI, men denne opnår ikke signifikans og der foreligger store konfidens intervaller. Muligvis er dette pga. det lille antal deltagere og de mange variabler, der er blevet justeret for. Yderligere findes tastefejl i tabeller, hvilket gør disse svære at tolke. Alt i alt vurderes studiet at være af lavere kvalitet.

Camin et al:

Camin et al er et spansk studie med et kringlet og kompliceret design. Det beskrives som et 3 stadier mixed design med 3 hovedformål i forskellige stadier, hvoraf sidste dels formål er at beregne omkostninger og mortalitet grundet brug af triple whammy. De mange end points gør, at det er svært at følge den røde tråd i artiklen. Det udgår fra en baggrundsbefolkning på 127 151 personer, hvoraf 85 patienter bliver indlagt grundet triple whammy induceret AKI. Denne definition angives at være sat af en nefrolog. Der beregnes incidens for AKI grundet triple whammy lægemidler, hvor der ses en tendens til stigende incidens ved brug af flere triple whammy relaterede lægemidler. Men da konfidensinterval er store og overlapper hinanden er dette ikke signifikant. Desværre har de ikke kigget på AKI i baggrundsbefolkningen og har således ikke beregnet risiko for AKI grundet brug af triple whammy lægemidler. Alt i alt findes studiet rodet og med lav kvalitet, og vores indtryk er at de forsøger få for mange formål og end-points ind i samme studie, hvorfor vi har valgt at ikke tillægge studiet større betydning.

Lim et al

Studiet udgår fra data fra elektroniske patientjournaler trukket fra et andet kohorte studie i Singapore. Lim et al kigger mere specifikt på risikoen for AKI ved brug af NSAID hos patienter med diabetes og nyresygdom, men rapporterer også risikoen ved samtidig brug af triple whammy lægemidler. Studiet fokuserer kun på en undergruppe i forhold til vores studieformål men er klinisk relevant, da denne patientgruppe som regel er i behandling med ACE/AIIA. De har et klart og tydeligt studiedesign, studiet er af en betydelig størrelse og AKI er tydeligt defineret. Indsamling af data omkring NSAID kan diskuteres, da dette er et lægemiddel som kan købes i håndkøb. Som angivet tidligere kan dette give en

underestimering af resultatet. Analyserne er dog svære at gennemskue, da de ikke tydeligt gør rede for hvilke co-faktorer, de justerer for og i brødtekst og abstract angives justeret OR at være lige med det rå OR fra tabel. Også dette studie finder øget risiko ved brug af NSAID i kombination med triple whammy lægemidler. De beskriver, at det ikke er signifikant øget risiko ved brug af NSAID grundet, justeret OR 1,62 (CI: 0.99-2.65), dette er dog så tæt på signifikant, at vi vurderer at det må tolkes som en øget risiko.

Sammenfatning

Det er kommet som en overraskelse, at der ikke findes flere studier af højere kvalitet, da det er en hyppig klinisk relevant problemstilling. Der mangler større, randomiserede kontrolleret studier for at belyse den præcise størrelse af risikoen. Dette vil give nogen etiske dilemmaer.

Formålet med vores forskningsspørgsmål var at komme nærmere, hvordan vi skal håndtere et typisk klinisk dilemma, hvor en patient med en smerteproblematik, vil have god effekt af NSAID men får en given kombination af præparater, der øger risikoen for double/triple whammy.

På baggrund af vores litteratur må vi anbefale skærpet opmærksomhed ved brug triple whammy-lægemidler.

I vores litteratur finder vi at mediantiden til nyreinsufficiens for kombinationer med NSAID og ACE/AIIA/diuretika var 6-9 dage (Kunitsu et al.), hvilket tydeliggør at såfremt en AKI indtræder, sker det relativt hurtigt. Risikoen formentlig vedvarer de første 90 dage, hvorpå den efterfølgende nærmer sig nul (Kunitsu et al, Lapi et al) . På baggrund af dette vil vi anbefale nyretal ved opstart og efter 1 uge ved tillæg af NSAID ved risiko for double whammy/triple whammy. Ved de få patienter, som har brug for længerevarende NSAID behandling anbefales yderligere kontrol af nyrefunktion, særligt i de første 90 dage.

Ovenstående anbefaling ligger tæt opad en nylig publiceret artikel i månedsskriftet for almen praksis (Kjærgaard Nielsen et al. 2022).

Som tidligere nævnt savner vi større studier af god kvalitet. Herunder studier, der undersøger om der er forskel i risikoprofil for de forskellige NSAID præparater imellem og om der findes "laveste sikre dosis" af NSAID.

Der mangler yderligere forskning på området men den viden, der allerede foreligger, er det en problemstilling man som læge i almen praksis er nødt at forholde sig til.

Konklusion:

Samlet set må vi konkludere, at der er en betydelig risiko ved at ordinere NSAID til patienter, der er i behandling med ACE/AIIA og/eller diuretika.

Jfr. vores forskningsspørgsmål finder vi at:

1:

Der er en signifikant øget risiko for AKI ved triple whammy kombination. De studier, vi tillægger størst værdi (Lapi et al. og Dreischulte et al), finder en risikoøgning på 31-64%.

2:

Flere studier finder en signifikant øget risiko for AKI ved kombinationen af NSAID og diuretika, dog ikke Lapi et al. som ellers er studie, vi vurderer er af god kvalitet.

Risikoøgningen er på mellem 64-70%. (Dreischulte et al. og Kunitso et al.)

3:

Flere studier finder en signifikant øget risiko for AKI ved kombinationen af NSAID og ACE/AIIA (Dreischulte et al. og Kunitso et al.) på mellem 55-60 %. Her finder Lapi et al. heller ikke en statistisk signifikant sammenhæng.

Alt i alt finder vi at evidensen er størst for øget risiko for AKI ved triple whammy kombination.

Evidensen er ikke lige så entydig for double whammy men vi vurderer, at det har klinisk relevans ud fra de data vi har gennemgået.

Referencer

Medstat.dk adgang 20.06.2022

Sundhedsdatastyrelsen: 2022, Samlet salg af lægemidler i Danmark

Nord-KAP LME: Lægemiddelenhedens nyhedsbrev, februar 2017. side 3.

[95772_lgemiddelenhedens-nyhedsbrev-nr-1-2017.pdf \(sundhed.dk\)](#)

Camin RM, Cols M, Chevarria JL, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDS: "The Triple Whammy". *Nefrologia*. 2015;35(2):197-206. doi:10.1016/j.nefro.2015.05.021

Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88(2):396-403. doi:10.1038/ki.2015.101

Mette Kjærgaard Nielsen, Thyge Traulsen, Louise Schmeltz, Dorte bojer. Tripple Whammy, NSAID til patienter med kronisk sygdom. Månedsskriftet for almen praksis/ juni/ juli 2022.

Kunitsu Y, Hira D, Morikochi A, et al. Time until onset of acute kidney injury by combination therapy with "Triple Whammy" drugs obtained from Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263682. Published 2022 Feb 9. doi:10.1371/journal.pone.0263682

Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525. Published 2013 Jan 8. doi:10.1136/bmj.e8525

Lim CC, Kadir HBA, Tan NC, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute adverse renal outcomes in diabetes and diabetic kidney disease. *Int J Risk Saf Med*. 2022;33(1):27-36. doi:10.3233/JRS-200096

Mangoni AA, Kholmurodova F, Mayner L, Hakendorf P, Woodman RJ. The Concomitant Use of Diuretics, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers (Triple Whammy), Extreme Heat, and In-Hospital Acute Kidney Injury in Older Medical Patients. *Adv Ther.* 2017;34(11):2534-2541. doi:10.1007/s12325-017-0629-1

Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther.* 2016;167:132-145. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.07.011