

Kardiovaskulære risici ved behandling med nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler

Morten Schmidt^{1,2}, Emil Loldrup Fosbøl³, Christian Torp-Pedersen^{4,5}, Anne-Marie Schjerning Olsen⁶, Bo Christensen⁷ & Gunnar H. Gislason^{6,8}

STATUSARTIKEL

- 1) Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers
- 3) Kardiologisk Afdeling, Rigshospitalet
- 4) Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet
- 5) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 6) Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- 7) Sektion for Almen Medicin, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
- 8) Forskningsafdelingen, Hjertereforeningen

Ugeskr Læger
2016;178:V08160612

Nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) er blandt de hyppigst anvendte på verdensplan, og de anvendes for deres smertestillende og antiinflammatoriske egenskaber. De kardiovaskulære risici ved brug af traditionelle NSAID relateres til balancen mellem cyclooxygenase (COX)-1 og -2-hæmning (**Tabel 1**) og er i stigende grad kommet i fokus efter påvisningen af en øget tromboembolisk risiko ved brug af de nyere COX-2-hæmmere (coxibs) [1]. Flere af de ældre traditionelle NSAID har dog også en højere affinitet for COX-2 end for COX-1 (**Tabel 2**) [3, 4], og i starten af 2016 skærpede Dansk Kardiologisk Selskab [2] og the European Society of Cardiology [5] anbefalingerne om brugen af NSAID hos patienter med hjerte-kar-sygdom, særligt brugen af diclofenac.

Langt størstedelen af NSAID udskrives af praktiserende læger og giver i dagligdagen en række udfordringer i balancen mellem at hjælpe patienten af med smerter og ikke påføre patienten bivirkninger. I denne artikel formidles baggrunden for de kardiologiske selskabers anbefalinger, nogle af de dogmer, som persisterer om NSAID-behandling, adresseres (**Tabel 3**), og der gives anbefalinger om brugen af NSAID baseret på nuværende viden.

FORBRUGET AF NONSTEROIDE ANTIINFLAMMATORISKE LÆGEMIDLER I DANMARK

NSAID anvendes i gennemsnit af 15% af den danske befolkning hvert år, hyppigst af kvinder og personer

TABEL 1

Sammenhængen mellem cyclooxygenaseaktivitet og kardiovaskulær risiko.

	Effekt
COX-gruppen	Faciliterer syntesen af prostaglandiner fra arakidonsyre Den kardiovaskulære risiko relateres til balancen mellem COX-1- og COX-2-hæmning
COX-1	Er i trombocytter ansvarlig for produktionen af tromboxan A ₂ Stimulerer derved til trombocyttaggregering, vasokonstriktion og vaskulær/kardial remodellering
COX-2	Er i endotelet ansvarlig for produktionen af prostacyclin Stimulerer derved til vasodilatation samt hæmmer trombocyttaggregering, koagulation, kardial/vaskulær remodellering og optagelse af kolesterol
NSAID	Udviser forskellig affinitet for COX-1 og COX-2 Diclofenac har COX-2-selektivitet sammenlignelig med flere selektive COX-2-hæmmere: COX-1/COX-2-IC ₅₀ -ratio = 29 for diclofenac vs. 30 for celecoxib

COX = cyclooxygenase; IC₅₀ = den koncentration som kræves til at hæmme 50% af enzymet; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler.

over 40 år [6]. Ibuprofen er det eneste NSAID, som kan købes uden recept, og det hyppigst ordinerede NSAID i Danmark. Forskningsresultater fra de seneste ti år og lægemiddelfmyndighedernes udmeldinger [7] om potentielle kardiovaskulære bivirkninger har påvirket udskrivningsmønsteret af NSAID i Danmark (**Figur 1**) [6]. Overordnet er det receptordinerede salg af NSAID faldet siden 2004. Der er dog betydelige variationer inden for de enkelte NSAID-typer. Forbruget af ibuprofen har således været jævnt stigende, hvorimod forbruget af naproxen har været stort set uændret siden 2000. Diclofenac er klart det mest solgte NSAID i de vestlige lande [8]. Selvom diclofenacforbruget i Danmark er mere end halveret siden 2008 [6], vedbliver det at være højt i forhold til anbefalingerne [2, 5].

KARDIOVASKULÆRE RISICI

Generelt om evidensen

Selvom risikoen ved NSAID-behandling har fået stor opmærksomhed over de seneste 15 år, er der fortsat relativt få store, randomiserede studier på området. Disse er opsummeret andetsteds [5]. Der er publiceret meta-analyser af den tilgængelige evidens på området fra

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) er blandt de hyppigst anvendte i verden, og selektive cyclooxygenase-2-hæmmere er påvist at øge risikoen for tromboemboliske komplikationer og død.
- ▶ Flere traditionelle NSAID, specielt diclofenac, er også blevet associeret med kardiovaskulære komplikationer, heriblandt destabilisering af blodtryksbehandling, hjertesvigt, myokardieinfarkt, atriefibrillation, venøs tromboemboli, blødning ved kombinationsbehandling med antitrombotika og pludselig hjertedød.
- ▶ Den absolutte risiko for disse komplikationer er størst hos patienter med hjerte-kar-sygdom, og NSAID, særligt diclofenac, bør derfor undgås hos dem, men hvis NSAID alligevel tages i anvendelse, bør lavdosis af naproxen (≤ 500 mg/dag) eller ibuprofen (≤ 1.200 mg/dag) benyttes, da de har den mindst skadelige kardiovaskulære risikoprofil.

TABEL 2

NSAID	Handelsnavn	COX-affinitet		Terapeutisk daglig dosis, mg		
		COX-1	COX-2	lav	høj	maks.
<i>Traditionelle NSAID</i>						
Naproxen	Bonyl, Naproxen	+++++	+	≤ 500	> 500	1.000
Ibuprofen	Ibuprofen, Brufen, Ipren	++++	+	≤ 1.200	> 1.200	2.400
Indometacin	Confortid	+++++	+	≤ 50	> 100	200
Ketoprofen	Orofen, Orudis	+++++	+	≤ 100	> 200	300
Piroxicam	Pirom, Felden	++	++++	≤ 20	> 20	40
Diclofenac	Voltaren, Diclon, Diclodan	+	+++++	< 100	≥ 100	300
Meloxicam	Meloxicam	+	+++++	≤ 7,5	> 7,5	15
Etodolac	Todolac		+++++	≤ 200	≥ 300	600
<i>Nyere COX-2-hæmmere</i>						
Celecoxib	Celebra, Celebrex	+	+++++	≤ 200	> 200	800
Etoricoxib	Arcoxia		+++++	≤ 60	≥ 90	120

Typer af nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler opdelt efter cyclooxygenasespecifik affinitet og terapeutisk dosis^a.

COX = cyclooxygenase; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler.

a) Modificeret med tilladelse fra Dansk Cardiologisk Selskab [2]. Acetylsalicylsyre adskiller sig fra andre NSAID ved en irreversibel hæmning af COX-1, som er baggrunden for dets kardioprotektive egenskaber. NSAID refererer i denne artikel derfor kun til nonacetylsalicylsyre-NSAID.

randomiserede og observationelle studier [9-11]. Evidensen er størst for hårde endepunkter som hjertesvigt, myokardieinfarkt og død, og der er god overensstemmelse mellem metaanalyser, der er lavet på randomiserede og observationelle data [10, 11]. I det følgende er de kardiovaskulære risici, som er forbundet med NSAID-brug, opsummeret.

Blodtryk

NSAID er væskeretinerende og øger risikoen for en stigning i blodtrykket [12, 13]. En metaanalyse har vist, at alle NSAID forårsager en dosisafhængig stigning i blodtrykket på gennemsnitligt 2-3 mmHg systolisk og 1-1,5 mmHg diastolisk [12]. Påvirkningen af blodtrykket kan dog være betydeligt mere markant hos nogle patienter,

og især kan NSAID destabilisere blodtryksregulering hos patienter, der har arteriel hypertension eller af anden grund er i behandling med angiotensinkonverterende enzym-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere, betablokkere eller diuretika [13]. Blodtrykspåvirkningen synes at være mindst for patienter, der er i behandling med calciumkanalblokkere [13].

Hjerteinsufficiens

I metaanalyser forbindes brug af alle NSAID med en omtrentlig fordobling i risikoen for hjertesvigt [10, 14]. NSAID-brug hos patienter med hjerteinsufficiens er også forbundet med en øget risiko for genindlæggelser pga. inkomensation og iskæmiske komplikationer [15]. Patienter med hjerteinsufficiens er ligeledes i høj

TABEL 3

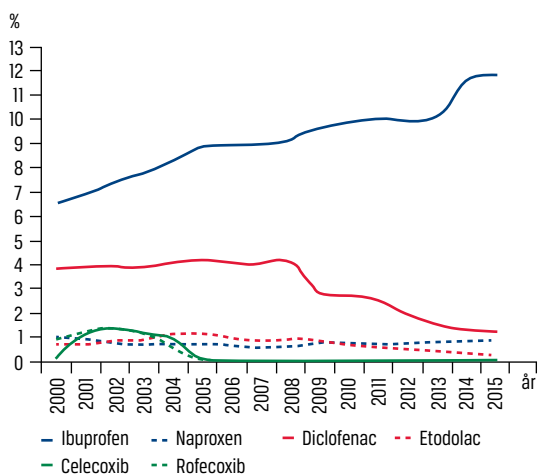
Dogmer vs. evidens om behandling med nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler.

	Rigtigt	Forkert
Generelt gælder at jo højere COX-1- og COX-2-selektivitet, desto højere risiko for hhv. gastrointestinale og kardiovaskulære komplikationer	X	
COX-2-hæmmere øger ikke risikoen for gastrointestinale blødninger		X
Der er forskel på traditionelle NSAID's kardiovaskulære bivirkningsprofil	X	
Diclofenac har COX-2-selektivitet som nyere COX-2-hæmmere og den dårligste kardiovaskulære risikoprofil af de traditionelle NSAID	X	
Diclofenac giver en dokumenteret mere effektiv symptomlindring end andre traditionelle NSAID med færre kardiovaskulære risici		X
Der er en dosisrelateret øgning i den kardiovaskulære risiko ved NSAID-behandling modsat den terapeutiske og smertestillende effekt, som ikke øges tilsvarende	X	
Kortvarig NSAID-behandling kan betragtes som risikofri		X
Det er kun hjertepatienter, der har en øget risiko for kardiovaskulære komplikationer ved NSAID-behandling		X
Hjertepatienter har dog den største absolutte risiko ved NSAID-behandling, fordi deres underliggende risiko er størst	X	
På trods af bivirkningsprofilen kan NSAID stadig være indiceret i nogle patienter med hjerte-kar-sygdom, hvis andre tiltag er forsøgt og fordele og ulemper er opvejet, ofte specialistvurdering	X	
Lavdosisnaproxen: ≤ 500 mg/dag, og lavdosisibuprofen: ≤ 1.200 mg/dag, synes at have de mindst skadelige kardiovaskulære risikoprofiler	X	

COX = cyclooxygenase; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler.


FIGUR 1

Den procentvise andel af den danske befolkning, der har indløst mindst en recept på nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler om året siden 2000. Modificeret fra [6].



risiko for at få samtidig nyreinsufficiens, og behandling med NSAID kan udløse dette.

Iskæmisk hjertesygdom

I en metaanalyse af 280 placebokontrollerede ($n = 124.513$) og 474 ikkeplacebokontrollerede randomiserede studier ($n = 229.296$) [10] har man konkluderet, at særligt diclofenac er forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære komplikationer, og at diclofenacs risikoprofil er sammenlignelig med den nu tilbagetrukne COX-2-hæmmer rofecoxibs risikoprofil. Den relative risiko for kardiovaskulære komplikationer er estimeret til 1,41 (95% konfidens-interval (KI): 1,12-1,78) for diclofenac (sammenlignet med intet brug), men endnu højere for iskæmiske komplikationer (1,70, 95% KI: 1,19-2,41), hvor den primært er drevet af akut myokardieinfarkt [10]. Risikoen ved brug af diclofenac stiger med dosis. De kardiovaskulære risici ved brug af ibuprofen er også dosisafhængige, men hvor højdosis-ibuprofen er forbundet med øget risiko for iskæmiske komplikationer (2,22, 95% KI: 1,10-4,48) [10], synes lavdosis-ibuprofen (≤ 1.200 mg/dag) ikke at øge risikoen [11]. Metaanalyserne tyder på, at brug af naproxen generelt ikke øger risikoen for kardiovaskulære komplikationer [10, 11].

Atrieflimren

Atrieflimren er blandt de kardiovaskulære risici, som senest er forbundet med NSAID-brug. Evidensen på området stammer fra en metaanalyse af fem observationelle studier [16], som er drevet af resultaterne fra danske data [17]. Sammenlignet med ikkebrugere har nye NSAID-brugere 40-70% øget risiko for at få atrie-

flimren (højest ved brug af COX-2-hæmmere, inklusive diclofenac) [17]. Patienter med hjertesvigt eller kronisk nyreinsufficiens synes at have en speciel høj risiko for at få atrieflimren efter påbegyndelse af NSAID-behandling [16, 17].

Venøs tromboemboli

Der er i caserapporter, dyreeksperimentelle studier og observationelle studier rapporteret om en sammenhæng mellem NSAID-brug og risiko for dyb venetrombose og lungeemboli [18]. Dertil kommer en fem gange højere rate af venøs tromboemboli blandt rofecoxibbrugere end blandt naproxenbrugere i et af de første større randomiserede studier (VIGOR) [19]. Resultaterne fra dette studie skal dog tages med forbehold pga. relativt få tilfælde af venøs tromboemboli og dermed en statistisk usikkerhed på estimaterne [19, 20]. Resultaterne af en nyligt publiceret metaanalyse, som er baseret på de tilgængelige observationelle data, støtter også en association [21].

Blødningsrisiko ved samtidig antitrombotisk behandling

Samtidig indtag af NSAID og antitrombotisk behandling er i observationelle studier forbundet med en mere end fordoblet blødningsrisiko sammenlignet med risikoen hos patienter, der er i antitrombotisk behandling uden samtidig indtag af NSAID [22-24]. Dette er fundet for patienter med både atrieflimren, myokardieinfarkt og venøs tromboemboli [22-24]. Behandling med protonpump hæmmere anbefales derfor, hvis NSAID-behandling vurderes at være nødvendig hos disse patientgrupper. Blødningsrisikoen ved brug af NSAID samtidig med de nye trombocytfunctions hæmmere (ticagrelor og prasugrel) og non-vitamin K-orale anti-coagulantia er endnu ikke belyst.

BEHANDLINGSVARIGHED

De fleste patienter behandles kun med NSAID i en kort periode. En kort behandlingsperiode med NSAID er tidligere blevet betragtet som risikofri. Randomiserede og observationelle data tyder dog på, at selv kortvarig behandling (i nogle studier under en uge) kan være forbundet med øget risiko [10, 25, 26]. Denne risiko svarer til, at én ud af 1.000 personer, som påbegynder diclofenacbehandling, får reinfarkt eller dør inden for den første uge [25], hvilket er tre gange flere end, hvad der gælder for ikkebrugere (relativ risiko: 3,24, 95% KI: 2,75-3,86). Risikøgningen forbliver fordoblet selv efter tre måneders diclofenacbrug (1,92; 95% KI: 1,66-2,22) [25]. Den nuværende evidens tyder således på, at der ikke er et risikofrit behandlingsinterval.

ABSOLUT RISIKO

Det er værd at bemærke, at de kardiovaskulære risici

ved NSAID-brug ikke er begrænset til patienter med hjerte-kar-sygdom. Den relative øgning af risikoen for at få atrieflimren svarer årligt til 4-7 ekstra tilfælde af atrieflimren for hver 1.000 patienter, der påbegynder NSAID-behandling. Der er flest ekstratilfælde ved brug af COX-2-selektive NSAID [17]. Den relative risiko-øgning for iskæmiske komplikationer er stort set den samme for patienter med og uden hjerte-kar-sygdom [10]. Således er den relative risiko uafhængig af, om den underliggende femårsrisiko for kardiovaskulære komplikationer er < 5%, 5-10% eller > 10% [10]. Den absolutte risiko ved NSAID-behandling er dog influeret af tilstedeværelsen af hjerte-kar-sygdom, fordi disse patienter har en højere underliggende risiko for komplikationer. Den relative risikoøgning svarer i absolutte tal til, at hvis 1.000 personer uden hjerte-kar-sygdom behandles med diclofenac i ét år, vil der blandt disse forekomme tre ekstra tromboemboliske tilfælde, hvoraf ét vil være fatalt [10]. Til sammenligning vil diclofenac-behandling i et år hos 1.000 hjertepatienter medføre gennemsnitligt otte ekstra tilfælde af tromboemboliske komplikationer, hvoraf to vil være fatale. Selv beskedne absolutte risikoøgninger for den enkelte patient har stor samfundsmæssig betydning, fordi NSAID-behandling bruges så hyppigt [27].

BEHANDLINGSALTERNATIVER

Ved valg af alternativer til NSAID-behandling bør man tage udgangspunkt i den enkelte patient og dennes øvrige sygdomstilstand. Af analgetiske tiltag bør paracetamol forudgå NSAID-behandling. Er paracetamol og ikkefarmakologiske tiltag ikke nok, bør tillæg af svage opioider som f.eks. tramadol og kodein overvejes. Hvad angår ikkefarmakologiske tiltag, bør det bemærkes, at træning på land som behandling af artrose har en smertestillende effekt af mindst samme størrelsesorden som den, der opnås ved NSAID-behandling [28-30]. I tillæg til dette har træning en række positive effekter på det generelle helbred og er uden de potentielt alvorlige bivirkninger, som NSAID har [29]. Afhængigt af den enkelte patient bør træning, vægttab, uddannelse og aflastning derfor altid tænkes ind i forsøget på at minimere NSAID-forbruget.

TILGANG TIL BEHANDLING MED NONSTEROIDE ANTIINFLAMMATORISKE LÆGEMIDLER

I **Figur 2** ses en anbefalet trinvis tilgang til farmakologisk behandling af smerter i bevægeapparatet hos patienter, der har eller er i særlig høj risiko for at få hjerte-kar-sygdom. Generelt frarådes NSAID-behandling til disse patienter, fordi deres absolutte risiko for kardiovaskulære komplikationer er højere end hos baggrundsbeholdningen uden manifesteret hjerte-kar-sygdom. Som med alle andre behandlinger er der undtagelser for de generelle forbehold, og der vil være patienter

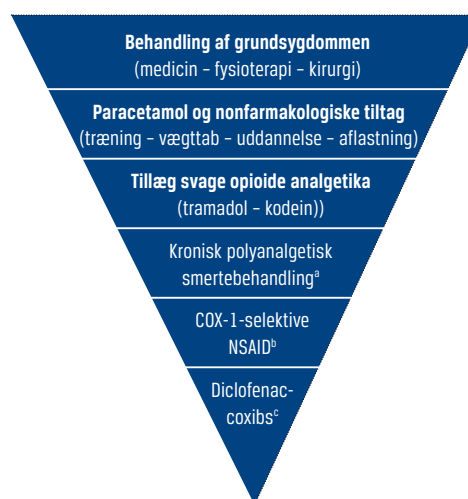
med så store smerter, at NSAID-behandling kan være berettiget trods risikoen. I disse tilfælde hvor behandling med NSAID alligevel påbegyndes, bør det ske med de mindst farlige typer, i lavest mulig dosis og i kortest mulig tid. I praksis vil det sige, at hvis NSAID-behandling hos patienter med hjerte-kar-sygdom ikke kan undgås trods alternative analgetiske og nonfarmakologiske tiltag, bør man benytte naproxen \leq 500 mg/dag eller ibuprofen \leq 1.200 mg/dag [10, 11]. Det er værd at bemærke, at diclofenac heller ikke er påvist at give en mere effektiv symptomlindring end andre traditionelle NSAID med lavere kardiovaskulær risiko [28]. Ved påbegyndelse af NSAID-behandling skal der desuden være relevant kontrol af væskeophobning, blodtryk og nyrefunktion. For langt den største patientpopulation vil en restriktiv tilgang til NSAID-behandlingen som skitseret i **Figur 2** dog minimere den kardiovaskulære risiko.

KONKLUSION

NSAID-behandling er associeret med en lang række kardiale komplikationer i form af destabilisering af

FIGUR 2

Trinvis tilgang til farmakologisk behandling af smerter i bevægeapparatet hos patienter, som har eller er i særlig høj risiko for at få hjerte-kar-sygdom. Fordele og ulemper ved smertebehandlingen bør opvejes for hvert trin, i takt med at den kardiovaskulære risiko stiger nedefter. Modificeret med tilladelse fra Dansk Cardiologisk Selskab [2].



a) Samråd på tværs af specialer kan være påkrævet (f.eks. reumatologi, kardiologi og smerteklinik).

b) Fortrinsvis naproxen (\leq 500 mg/dag) eller ibuprofen (\leq 1.200 mg/dag). Evt. tillæg af opioide analgetika mhp. at reducere NSAID-dosis og protonpumpehæmmer til at forebygge gastrointestinale bivirkninger.

c) Kun undtagelsesvist ved eksisterende eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom. Kun indiceret for patienter, der ikke kan undvære NSAID-behandling og ikke tåler COX-1-selektive NSAID pga. gastrointestinale bivirkninger til trods for behandling med protonpumpehæmmere.

COX = cyclooxygenase; NSAID = nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler

blodtryksbehandling, hjertesvigt, myokardieinfarkt, atrieflimren, venøs tromboemboli, blødning ved kombinationsbehandling med antitrombotika og pludselig hjertedød. Selv korttidsbehandling synes at være associeret med en øget risiko, og særligt diclofenac har en uheldig risikoprofil. Dertil kommer, at der er en dosisrelateret øgning i de kardiovaskulære risici forbundet med NSAID-behandling, hvorimod den terapeutiske og smertestillende effekt ikke øges tilsvarende. NSAID-behandling frarådes derfor til patienter med hjerte-kar-sygdom, og anvendelse af diclofenac frarådes generelt.

KORRESPONDANCE: Morten Schmidt. E-mail: morten.schmidt@clin.au.dk

ANTAGET: 5. oktober 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. december 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Morten Schmidt, Emil Loldrup Fosbøl, Christian Torp-Pedersen, Anne-Marie Schjerning Olsen, Bo Christensen & Gunnar H. Gislason:

Cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment

Ugeskr Læger 2016;178:V08160612

Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used drugs. Current evidence supports that all NSAIDs increase the risk of heart failure and elevate blood pressure, whereas the risk of thrombotic events varies with the type of drug. Use of newer selective cyclooxygenase-2 inhibitors has been associated with a substantial vascular risk but increasing concern also relates to traditional NSAIDs, in particular diclofenac. This review summarizes the current evidence regarding the cardiovascular safety of NSAIDs and presents recommendations for their use.

LITTERATUR

- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- Schmidt M, Olsen AMS, Fosbøl EL et al. NSAID behandling hos patienter med hjertekarsygdom – et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab. *Cardiologisk Forum*, 2016.
- Warner TD. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004;18:790-804.
- Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L et al. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *PMID* 2007;82:85-94.
- Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:1015-23.
- Schmidt M, Hallas J, Friis S. Potential of prescription registries to capture individual-level use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Denmark: trends in utilization 1999-2012. *Clin Epidemiol* 2014;6:155-68.
- Danish Health and Medicines Authority. New information about cardiovascular adverse reactions from the use of NSAID. Danish Medicines Agency, 20. nov 2008. <http://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2008/new-information-about-cardiovascular-adverse-reactions-from-the-use-of-nsaid>. (1. dec 2013).
- McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med* 2013;10:e1001388.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Em-

- berson J et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001098.
 - Aw TJ, Haas SJ, Liew D et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:490-6.
 - Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens* 2006;24:1457-69.
 - Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1102-7.
 - Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009;169:141-9.
 - Liu G, Yan YP, Zheng XX et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114:1523-9.
 - Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ* 2011;343:d3450.
 - Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho E et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:1326-33.
 - Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
 - Grosser T, Yu Y, FitzGerald GA. Emotion recollected in tranquility: lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med* 2010;61:17-33.
 - Ungprasert P, Srivaii N, Wijarnpreecha K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:736-42.
 - Lamberts M, Lip GYH, Hansen ML et al. Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:690-8.
 - Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA* 2015;313:805-14.
 - Davidson BL, Verheijen S, Lensing AWA et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med* 2014;174:947-53.
 - Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011;123:2226-35.
 - Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ* 2006;174:1563-9.
 - Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther* 2008;85:190-7.
 - Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:46-54.
 - Fransen M, McConnell S, Harmer AR et al. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *Br J Sports Med* 2015;49:1554-7.
 - Skou ST. Træning som smertestillende medicin ved artrose er effektiv og uden alvorlige bivirkninger. *Ugeskr Læger* 2016;178:V68364.