

NSAID vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

Systematisk översikt gällande risk för skov



HTA Region Stockholm är ett centrum för utvärdering av det vetenskapliga underlaget för metoder och processer inom vården. På engelska kallas det Health Technology Assessment (HTA). En HTA-analys kan belysa nytta, risker samt hälsoekonomiska och etiska aspekter av utvärderade metoder och ger därigenom stöd för prioritering och beslutsfattande om vårdens utformning. Vi bidrar även med expertkunskap kring metodutvärdering och prioritering till Region Stockholms hälso- och sjukvårdsverksamhet samt stödjer regionernas nationella system för kunskapsstyrning.

Citera gärna HTA Region Stockholm, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Referera till rapporten enligt: HTA Region Stockholm. NSAID vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD): Systematisk översikt gällande risk för skov. HTA Region Stockholm, Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning, Region Stockholm; 2023. Rapport 2023:02.

Medverkande

Från HTA Stockholm





- Projektledare: Nathalie Peira
- Medicinsk sakkunnig: Sigurd Vitols
- Informationsspecialist: Eva Fjellgren
- Ansvarig chef: Monica Hultcrantz

Externa sakkunniga

Läkemedelskommitténs expertgrupp mag-tarmsjukdomar.

Extern granskare

Björn Pasternak, leg. läkare, docent, Avdelningen för klinisk epidemiologi, Institutionen för medicin Solna, Karolinska Institutet

-  HTA Region Stockholm
Tomtebodavägen 18A, 171 65 Solna
-  hta.regionstockholm.se
Dnr nr: 2023-3889
-  Omslagsfoto: Beatrice Johansson
-  Stockholm december 2023
Rapporten kan laddas ner från hta.regionstockholm.se

Innehållsförteckning

Sammanfattning	3
Bakgrund och syfte	4
Metod.....	5
Frågeställning och urvalskriterier	5
Övergripande frågeställning.....	5
Urvalskriterier	5
Behandlings- och uppföljningstid	6
Studiestorlek	6
Språk	6
Sökstrategi.....	6
Metod för urval av studier	6
Metod för bedömning av risk för systematiska fel (risk för bias).....	6
Metod för dataextraktion	7
Metod för sammanvägning av resultat.....	7
Metod för bedömning av storleken på en kliniskt relevant riskökning.....	7
Metod för bedömning av resultatens tillförlitlighet	7
Extern granskning av rapporten	8
Resultat.....	9
Urval av studier	9
Inkluderade studier	9
Bedömning av sammanvägd effekt och evidensstyrka.....	11
Diskussion och slutsatser	13
Ordförklaringar	14
Referenser.....	15
Appendix 1: Sökstrategier/Search strategies.....	16
Appendix 2: Beskrivning av inkluderade studier/Characteristics of included studies ...	20
Appendix 3: Lista på störfaktorer /List of confounders	28
Appendix 4: Risk för bias/Risk of bias	29
Appendix 5: Exkluderade studier/Excluded studies	30

Sammanfattning

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är ett relativt vanligt och allvarligt sjukdomstillstånd. Sjukdomen går oftast i skov med lugnare perioder i remission. Patienter med IBD kan ha olika smärttillstånd där behandling med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) kan bli aktuell. Det finns farhågor för att sådan behandling ökar risken för skov av IBD vilket skulle vara en allvarlig biverkning.

HTA Region Stockholm har genomfört en systematisk översikt över relevanta forskningsstudier för att få ett sammanvägt kunskapsunderlag. Resultaten från studierna har sammanvägts utan metaanalys och tillförlitligheten till resultatet har bedömts med hänsyn till risken för systematiska fel, resultatens samstämmighet, precision, överförbarhet och risk för publikationsbias.

Sammanvägningen av tre studier med olika studiedesign (RCT [1], kohort [2], fall-kontroll [3]) visar att:

En kortare kur med NSAID för personer med välkontrollerad IBD och därmed låg risk för skov, innebär möjligen ingen eller en försumbar riskökning för skov. Vid högre baslinjerisk (det vill säga risk för skov utan intag av NSAID) kan en eventuell riskökning bli större och kliniskt betydelsefull. Resultaten är dock osäkra på grund av den begränsade mängden data och metodologiska brister i studierna.

Bakgrund och syfte

Ulcerös kolit, Crohns sjukdom och mikroskopiska koliter är kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar med det engelska samlingsbegreppet IBD (Inflammatory Bowel Disease) som inte ska förväxlas med det lindrigare tillståndet IBS (Irritable Bowel Disease) som saknar den inflammatoriska komponenten. Prevalensen för IBD närmar sig 1 % i västvärlden och insjuknandet i Crohns sjukdom och ulcerös kolit är vanligast i 20-30 års åldern [4]. Vanliga symtom är slem- och blodtillblandade lösa avföringar. Ulcerös kolit påverkar huvudsakligen tjocktarmen medan Crohns sjukdom kan involvera hela mag-tarmkanalen och ge komplikationer i form av stenoser, fistlar och abscesser. IBD-sjukdomen går oftast i skov med lugnare perioder i remission. Behandlingen av IBD varierar utifrån diagnosen ulcerös kolit eller Crohns sjukdom och förekomst av komplikationer. Viktiga läkemedel är 5-aminosalicylsyra (enbart ulcerös kolit), kortison, azatioprin (immunhämmande) och i tredje hand biologiska läkemedel såsom TNF-hämmare.

Både vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom är symtom från andra organ än tarmen vanliga. Symtomen kan vara lokaliserade till leder, hud, ögon och lever/gallvägar och är vanligast hos patienter med utbredd kolit samt under ökad aktivitet av grundsjukdomen. En del av dessa symtom, såsom till exempel artrit, kan kräva smärtstillande och antiinflammatorisk behandling. Även andra smärttillstånd kan uppkomma där smärtlindrande läkemedelsbehandling kan behövas. När smärtlindring med paracetamol inte är ett alternativ eller inte har fullgod effekt och man vill vara restriktiv med morfinpreparat, kan en kortare kur med NSAID bli aktuell.

Det har funnits och finns farhågor hos behandlande läkare att behandling med NSAID ökar risken för skov av IBD vilket skulle vara en allvarlig biverkning. Praxisvariationen vad gäller smärtstillande behandling för patienter med IBD är sannolikt stor. Vad gäller internationella rekommendationer är de från England och USA flera år gamla och ger inte ett entydigt svar på frågan. USA har en stark rekommendation från 2018 för patienter med Crohns sjukdom om att undvika NSAID om möjligt, baserat på evidens med låg tillförlitlighet [5]. England har en svag rekommendation baserad på konsensus från 2019 om att kortvarig användning av NSAID, om IBD är i remission, är säkert medan en längre tids användning eller om sjukdomen är aktiv kan NSAID förvärra symtomen [6].

Syftet med denna rapport är att sammanställa och värdera den vetenskapliga evidensen för om behandling med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) ökar risken för skov av IBD. Viktiga målgrupper för utvärderingen är både behandlande läkare och patienter då NSAID-preparat kan köpas receptfritt.

Metod

Denna rapport innefattar en systematisk översikt genomförd av HTA Region Stockholm. Protokoll för denna systematiska översikt är förregistrerat i PROSPERO (CRD42023418238).

Syftet med en systematisk översikt är att få ett sammanvägt kunskapsunderlag utifrån den forskning som är genomförd på området. Metoden går ut på att samtliga vetenskapliga studier som är aktuella för rapportens frågeställningar identifieras och granskas med avseende på relevans och risk för systematiska fel (bias). Resultaten från studierna sammanvägs och tillförlitligheten till resultaten bedöms med hänsyn till risken för systematiska fel, resultatens samstämmighet, precision och överförbarhet samt risken för publikationsbias. HTA Region Stockholm preciserar alltid frågan i dialog med frågeställare och/eller andra sakkunniga på området.

Frågeställning och urvalskriterier

Syftet med specifika urvalskriterier är att ringa in vilka vetenskapliga studier som är aktuella för att besvara rapportens frågeställning. Litteratursökning och gallring av sökresultaten utgår ifrån urvalskriterierna för att säkerhetsställa att samtliga vetenskapliga studier som uppfyller dessa identifieras. Urvalskriterierna specificeras innan litteratursökningen utförs.

Övergripande frågeställning

Vilken effekt har användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) på risken för skov hos personer med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)?

Urvalskriterier

Population

Studierna ska inkludera patienter med IBD. Med IBD inkluderas personer med:

- Crohns sjukdom
- Ulcerös kolit
- Obestämbar IBD (IBD-U= undefined /unclassified or indeterminate colitis)

Interventioner

Studierna ska inkludera smärtlindring med NSAID (såsom ketoprofen, naproxen, ibuprofen) inklusive COX-2 hämmare (celecoxib och etoricoxib).

Kontrollintervention

Studierna ska inkludera en kontrollgrupp som fått placebo, sedvanlig behandling, annan definierad behandling eller ingen behandling.

Effektmått

Studierna ska inkludera något av följande effektmått:

- Skov bekräftat med endoskopi eller F-kalprotektin, eller eventuellt MR om det gäller tunntarmen.
- Återinläggning eller akutbesök på grund av skov (endast om diagnos är fastställd)

Studiedesign

Studierna ska ha med en kontrollgrupp som uppfyller kriterierna för populationen (se ovan). Detta inkluderar randomiserade studier (RCT) samt prospektiva och retrospektiva studier med kontrollgrupp.

Behandlings- och uppföljningstid

Studierna kan inkludera en behandlingstid från enstaka behandlingstillfällen upp till långvarig användning. Uppföljningstiden kan vara direkt efter behandling upp till några månader efter behandling.

Studiestorlek

Inga begränsningar.

Språk

Engelska, svenska.

Sökstrategi

Sökningen utfördes den 31 mars 2023 i databaserna PubMed, Cochrane och Embase. Sökstrategin utformades för att fånga alla artiklar som i titel eller abstrakt angivit någon av nämnda populationer samt någon av nämnda interventioner (för fullständig sökstrategi, se Appendix 1).

Metod för urval av studier

Urvalet av studier gjordes från de sökningar som genomförts på HTA Region Stockholm. Två personer granskade oberoende av varandra litteratursammanfattningarna (abstrakten) från de studier som identifierades. De artiklar vars abstrakt uppfyllde urvalskriterierna, eller där det fanns en osäkerhet om de uppfyllde kriterierna, beställdes i fulltext. De fulltexter som visade sig vara konferensbidrag eller protokoll exkluderades i detta steg. Fulltexterna granskades av två personer oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion och konsensus. Fulltexter som inte uppfyllde urvalskriterierna sorterades bort och orsak till exklusion noterades (se Appendix 5).

Metod för bedömning av risk för systematiska fel (risk för bias)

Alla studier som uppfyllde urvalskriterierna granskades för risk för systematiska fel med granskningsmallar speciellt framtagna för respektive studietyp (RoB2 [7] för randomiserade studier och ROBINS-I [8] för icke-randomiserade studier). Risken för systematiska fel bedömdes för varje relevant utfallsmått. Två personer granskade studierna oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion eller en ytterligare bedömning av en tredje person. Inför granskningen listades viktiga störfaktorer som bedömdes kunna snedvridera resultaten. Dessa var; ålder, kön, rökning, sjukdomsgrad, samtidig läkemedelsbehandling, följsamhet till läkemedelsbehandling för IBD, annan reumatologisk eller dermatologisk sjukdom (för detaljer, se Appendix 3). Listan av störfaktorer togs fram av HTA Region Stockholm i samarbete med externa sakkunniga (se Medverkande).

Metod för dataextraktion

Data extraherades av en person och verifierades av en annan. Data extraherades utifrån en på förhand bestämd mall. I första hand extraherades antal händelser och andel händelser i procent. Data som gav relevant information om effekten så som riskkvot och hazardkvot med tillhörande konfidensintervall från statistiska beräkningar extraherades när sådana angavs för de jämförelser som var av intresse för rapporten.

Metod för sammanvägning av resultat

Alla inkluderade studier undersökte liknande populationer och interventioner och har därmed ingått i en och samma grupp inför sammanvägning. De studier som hade låg, måttlig eller hög risk för bias bedömdes kunna bidra med information i sammanvägningen. De studier som bedömdes ha mycket hög risk för bias (eng. critical risk for bias) ingår inte i sammanvägningen.

Planen var att sammanväga resultaten med metaanalys (random effect model). Analyserna var även tänkta att göras för olika studietyper (RCT, icke-randomiserade interventionsstudier, observationsstudier) och subgrupper (sjukdomsfas; sjukdomstyp, läkemedelstyp, behandlingstid, uppföljningstid). Metaanalys var dock inte möjlig på grund av för få studier med samma studiedesign. Resultaten sammanvägdes istället utan metaanalys (SWiM; eng. Synthesis Without Meta-analysis [9]).

I sammanvägningen av resultaten har vi tagit hänsyn till studiernas risk för bias (se Appendix 4) och storlek samt studiernas enskilda resultat (se Appendix 2). I beskrivningen av studiernas resultat har HTA Region Stockholm använt det 95% konfidensintervallet för effekttestimatet uttryckt som en riskkvot (RR; eng. risk ratio) för att beskriva intervallet inom vilket risken troligast ligger. Om RR inte rapporterades i studien så räknades det ut i programmet Review Manager. När det varit möjligt har vi använt RR och baslinjefrekvensen (andel personer med utfallet i kontrollgruppen) för att uppskatta effekten i absoluta termer i form av andel fler/färre personer som skulle få utfallet jämfört med kontrollgruppen.

Metod för bedömning av storleken på en kliniskt relevant riskökning

Bedömningen om hur stor en kliniskt relevant riskökning skulle vara har vi gjort i termer av absolut riskökning och där har vi utgått från två saker. Dels har Region Stockholm haft dialog med externa sakkunniga (se Medverkande) för att få en bild av vad som skulle kunna vara en kliniskt relevant riskökning. Dialogen resulterade i att om patienter som fick NSAID under 14 dagar fick en riskökning för skov från 1% till 5% under behandlingstiden (det vill säga 4 fler per 100), skulle det bedömas som en kliniskt relevant riskökning. Dels har författarna i en av de inkluderade studierna [1] angett att de på förhand antog att den absoluta risken för skov utan NSAID, under studiens två veckor, skulle ligga på 1% och att en ökning från 1% till 10% (det vill säga 9 fler per 100) skulle vara kliniskt meningsfull. Vi har därför utgått från att en riskökning på mellan 4 och 9 fler per 100 är en kliniskt relevant riskökning.

Metod för bedömning av resultatens tillförlitlighet

Bedömning av resultatens tillförlitlighet gjordes utifrån det internationellt utarbetade systemet GRADE (the grading of recommendations assessment, development and evaluation) [10]. Med GRADE bedöms tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet

på en 4-gradig skala (hög, måttlig, låg, mycket låg). Bedömningen görs utifrån fem domäner (risk för bias, samstämmighet, precision, överförbarhet, publikationsbias). För mer information kring de domäner som bedöms och de olika nivåerna av tillförlitlighet hänvisar vi till GRADE working-group [10].

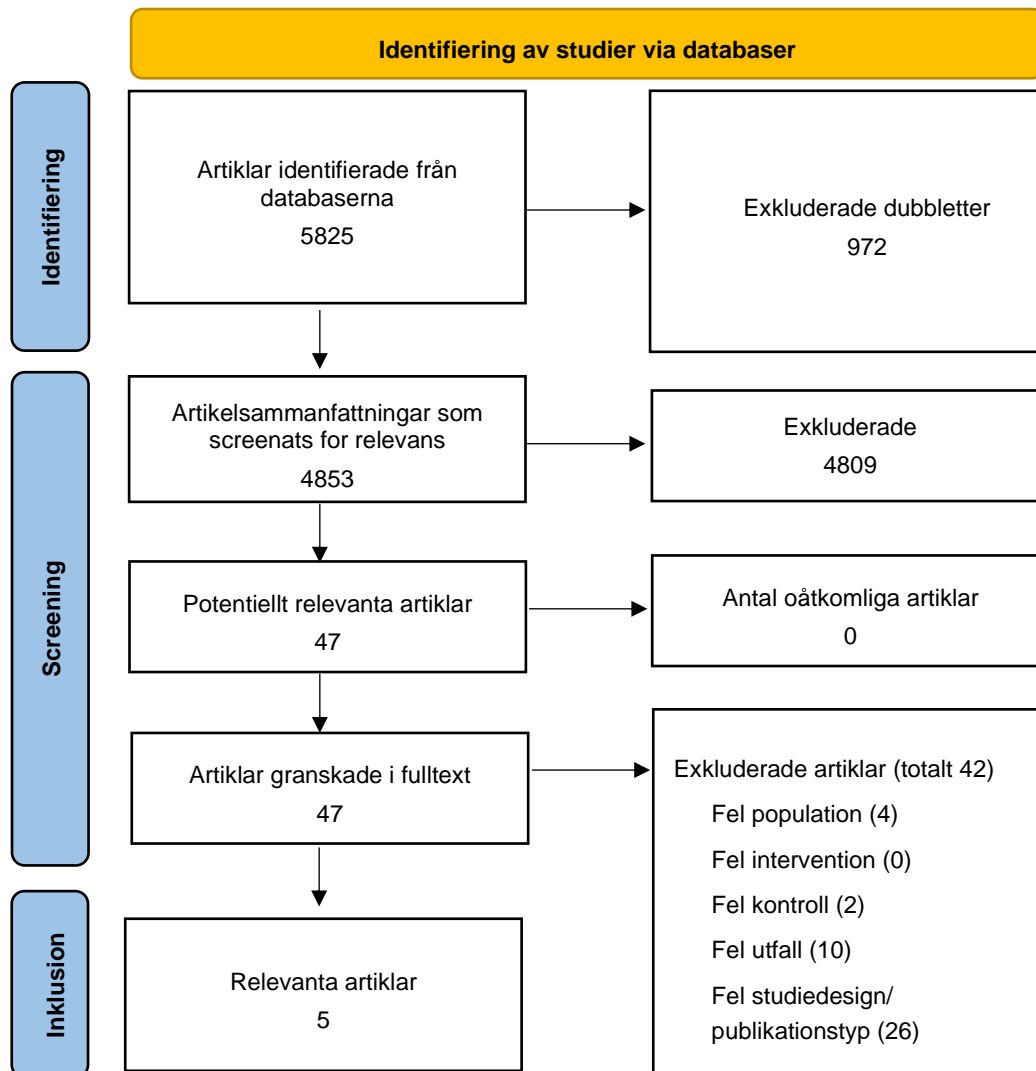
Extern granskning av rapporten

Rapporten har granskats i sin helhet avseende metod och innehåll av en extern granskare (se Medverkande). Extern granskare har lämnat deklARATION om bindningar och jäv. HTA Region Stockholm har bedömt att de förhållanden som redovisats är förenliga med våra krav på saklighet och opartiskhet.

Resultat

Urval av studier

Litteratursökningarna genererade 5825 abstrakt, varav 972 kunde exkluderas eftersom dessa var dubletter. Från de 4853 unika abstrakten bedömdes 44 vara potentiellt relevanta för frågeställningen och granskades i fulltext. Av dessa fulltexter var fem artiklar relevanta för frågeställningen (se Figur 1).



Figur 1. Flödesschema.

Inkluderade studier

De fem relevanta studierna som togs fram i sökningen bedömdes för risk för bias (se Tabell 1). Tre av dessa ingår i resultatsammanvägningen: en RCT [1] som bedömdes ha måttlig risk för bias, en stor kohort-studie [2] som bedömdes ha hög risk för bias samt en fall-kontroll-studie [3] som bedömdes ha hög risk för bias (för risk för bias, se Tabell 1 samt Appendix 4). För resterande två studier [11, 12] bedömdes risken för bias vara för hög för att de skulle kunna bidra till analysen, framför allt på grund av en stor risk för att

bakomliggande störfaktorer (eng. confounders) snedvridit resultaten. Flera av de viktiga störfaktorerna vi listat på förhand (se Appendix 3) var varken redovisade eller hade tagits hänsyn till i resultatredovisningen i dessa studier

Tabell 1. Risk för bias i relevanta studier

Låg RoB	Måttlig risk för bias	Hög risk för bias	Mycket hög risk för bias
	Inkluderade i analysen		Ej med i analysen
	RCT: Sandborn 2006 [1]	Kohort: Cohen-Mekelburg 2022 [2]	Kohort: Takeuchi 2006 [12]
		Fall-kontroll: Feagins 2014 [3]	Fall-kontroll: Meyer 2006 [11]

Beskrivning av studierna som ingår i analysen

Studien av Sandborn [1] är en multicenter RCT där 222 patienter med ulcerös kolit i remission randomiserades dubbelblint till behandling med en COX-2 hämmare (celecoxib 200mg x 2) eller placebo i 14 dagar. Primärt utfall var skov under behandlingstiden. Studien har inget förregistrerat protokoll, vilket kan förklaras med att den är från 2006 då denna praxis inte var lika vanlig. Utan förregistrerat protokoll ökar risken för att analyserna kan ha ändrats baserat på det data som framkommit. Detta i kombination med att författarna rapporterar jäv (företagssponsrad studie) har gjort att vi bedömt risken för bias som måttlig. Resultatet i studien visade att 3% (tre personer) i interventionsgruppen och 4% (fyra personer) i kontrollgruppen utvecklade ett skov under studiens uppföljning på 14 dagar. Risken för skov beräknades till en relativ minskning med 27% men osäkerheten (brett konfidensintervall) gör att den skulle kunna vara så låg som en relativ minskning med 83% eller så hög som en relativ ökning med 218%, jämfört med risken i kontrollgruppen (RR (95%KI) = 0,73 (0,17 till 3,18); p= 0,675). Resultatet kan tolkas som att studien inte visat en signifikant riskökning men inte heller kan utesluta en ökad eller minskad risk.

Studien av Cohen-Mekelburg [2] är en stor kohortstudie med en uppföljning på 5,9 år, på patienter med IBD där man identifierat 15 705 patienter som exponerats för NSAID och 19 326 som inte exponerats. Studien har alltså en lång observationstid som inkluderar en hög andel oexponerad tid och där patienterna har exponerats av och till för NSAID. I studien använde man en justerad hazard-modell (eng. Cox proportional hazards model) för att analysera risk för skov efter NSAID-exponering. Fortsatta analyser gjordes därefter enbart på den grupp som exponerats för NSAID, motsvarande självkontrollerade fallserier. Risken för bias bedömdes som hög. Största risken bedömdes vara risken för att bakomliggande störfaktorer påverkat resultatet. I studien har man kontrollerat för flera av de viktiga störfaktorerna men inte alla. Resultatet i studien visade att 25% av de som exponerats för NSAID (ibuprofen 49% av registrerade NSAIDs, naproxen 41%, etodolac 20%, COX-2 hämmare bara 3%), hade fått ett skov och i kontrollgruppen, utan NSAID-exponering, hade 18% fått ett skov, det vill säga risken för skov kan öka med cirka 16% till 33% av kontrollgruppens risk (HR (95%KI) = 1,24 (1,16 till 1,33)). Denna riskskillnad mellan grupperna var dock ungefär lika stor även ett år före uttaget av NSAIDs (HR (95%KI) = 1,30 (1,21 till 1,39)). Eftersom den förhöjda risken för skov fanns redan innan intaget av NSAID menar författarna att det inte är intaget av NSAID som lett till skov utan det omvända, det vill säga att man tagit NSAID för att dämpa tidiga symtom på ett skov. Risken för skov skulle då inte vara förhöjd vid intag av NSAID. Författarna argumenterar för att studier med retrospektiv design har denna inbyggda överestimering av risken.

Studien av Feagins [3] är en fall-kontroll-studie på 134 patienter med IBD (66 fall med skov och 68 kontroller i remission) som undersökt olika faktorer som kan ha utlöst skov. Patienter som inkom till kliniken med IBD-skov tillfrågades bland annat om läkemedelsanvändning tre månader innan, inklusive NSAID-preparat. Kontrollerna, utan skov, intervjuades på samma sätt. Man frågade också om följsamhet till underhållsbehandling, infektioner, livskriser, rökning och infektioner. Risken för bias bedömdes som hög, främst för att bakomliggande störfaktorer kan ha snedvridit resultatet. I studien har man kontrollerat för några av de viktiga störfaktorerna (se Appendix 3) men inte alla. I studien hade 62% av de som fått skov använt NSAID, och 62% av de som inte fått skov. Resultaten visar att risken för skov kan ligga mellan en cirka 30% minskning och en 30% ökning av kontrollgruppens risk (RR 1.01 (95% KI) = 1,01 (0,77 till 1.33)).

Bedömning av sammanvägd effekt och evidensstyrka

Ingen av de sammanvägda studierna har påvisat en förhöjd risk för skov vid intag av NSAID. De estimerade effekterna ligger inom vad som kan anses vara en försumbar ökning eller minskning av skov (se effektstorlek nedan). Dock finns osäkerheter som beror av den begränsade mängden data och risken för bias i de inkluderade studierna (se Tabell 3). RCT:n [1] har enbart studerat en COX2-hämmare för personer med UC men de andra två studierna har inkluderat olika NSAIDs samt olika IBD-diagnoser. Utifrån det har vi valt att formulera den sammanvägda effekten för personer med IBD och NSAID som grupp. Vår bedömning är att för personer med välkontrollerad IBD innebär en kortare kur med NSAID möjligen ingen eller en försumbar riskökning för skov.

Tabell 3. Kortare kur med NSAID för personer med välkontrollerad IBD, summering av effekt på risk för skov och evidensstyrka.

Utfall	Antal deltagare [ref] studier	[ref] Effekt (95% KI)	Tillförlitlighet Avdrag *	Summerande tolkning
Risk för skov	16 061 deltagare [1]1 RCT [2]1 Cohort [3]1 fall-kontroll	[1] RR 0,73 (0,17 till 3,18) [2] Na; ingen ökad risk [3] RR 1.01 (0,77 till 1.33)	Låg Risk för bias -1 ¹ Bristande precision -1 ²	NSAID har möjligen ingen eller försumbar påverkan på risken för skov.

* Avdrag kan göras vid brister i domänerna: risk för bias, samstämmighet, överförbarhet, precision, publikationsbias; Na: data är inte tillgängliga; RR: relativ risk; KI: konfidensintervall; Låg tillförlitlighet innebär att vår tilltro till resultatet är begränsad.
1: Risk för bias på grund av störfaktorer i de icke-randomiserade studierna samt att RCT:n är utan förregistrerat protokoll i kombination med att vara industrisponsrad.
2: Bristande precision eftersom bedömningen av storleken på den estimerade risken för skov endast baseras på data från en studie med få händelser och dess konfidensintervall tangerar en kliniskt relevant riskökning vid högre baslinjerisk (se Effektstorlek samt Tabell 2 nedan).

Effektstorlek

Ingen av de sammanvägda studierna visar på en statistiskt signifikant effekt på risken för skov. För att hantera den statistiska osäkerheten kring resultatet vill vi bedöma om den övre gränsen för det intervall inom vilket risken troligast ligger (konfidensintervallet) inkluderar vad som kan ses som en kliniskt relevant riskökning. Eftersom vi inte kunnat beräkna ett sammanvägt konfidensintervall för studierna genom metaanalys, har vi utgått från resultaten i RCT:n [1] där både riskkvot och baslinjerisk

finns tillgängliga. Vidare har vi bedömt att resultaten från de två andra studierna [2, 3] rymms inom ramen för det konfidensintervall som RCT:n [1] redovisar.

För att illustrera hur den absoluta risken påverkas av baslinjerisken (se tTabell 2) har vi beräknat denna för en baslinjerisk på 1% (vilket externa sakkunniga och författarna till RCT:n [1] bedömt som mest trolig för populationen), 2% samt 4% (eftersom detta var baslinjerisken i kontrollgruppen i RCT:n [1]).

Vid en välkontrollerad IBD med en låg risk för skov (1–2 %) inkluderar konfidensintervallet enbart en försumbar riskökning. Vi har dock bedömt att konfidensintervallet vid högre baslinjerisk (det vill säga sämre kontrollerad IBD med högre risk för skov) kan inkludera en kliniskt relevant riskökning (se Tabell 2).

En osäkerhet gällande bedömningen är att den baseras på data från en studie (RCTn; [1]) med få händelser (tre skov i kontrollgruppen och fyra skov i NSAID-gruppen). En liten skillnad i antal skov skulle kunna påverka den absoluta riskberäkningen och ändra bedömningen om en förändring i risk är klinisk relevant eller inte.

Tabell 2. Illustration av absoluta risker baserat på resultaten i RCT:n

Baslinjerisk	Absolut risk (95% KI) för skov under 14 dagars behandling med NSAID Givet RR (95%KI) = 0,73 (0,17 till 3,18)
4%	Utan NSAID: 4 per 100 Med NSAID: 3 per 100 (-1 till 13) Skillnad: -1 (-3 till + 9) per 100
2%	Utan NSAID: 2 per 100 Med NSAID: 1,5 per 100 (0 till +6) Skillnad: -0,5 (-2 till + 4) per 100
1%	Utan NSAID: 1 per 100 Med NSAID: 1 per 100 (0 till +3) Skillnad: 0 (-1 till + 2) per 100

Den övre gränsen i konfidensintervallet för risken i RCT:n [1] anger en relativ riskökning på upp emot 218% av baslinjerisken (RR = 3,18). Vid en baslinjerisk på 1% motsvarar en relativ riskökning på 218% en absolut riskökning med 2 fler per 100 ($2,18 \cdot 1 = 2,18$). Risken skulle alltså öka från att 1 av 100 (utan intag av NSAID) till att 3 av 100 (vid intag av NSAID) skulle få ett skov under 14 dagars användning av NSAID. Om baslinjerisken är 4%, är motsvarande siffra 9 fler per 100 och vi kan då inte utesluta en riskökning som skulle kunna vara kliniskt relevant.

Diskussion och slutsatser

Patienter med IBD kan ha olika smärttillstånd där smärtlindrande behandling kan bli aktuell. I vissa fall kan behandling med NSAID vara ett alternativ till morfinpreparat. Risken för negativa effekter för båda typerna av behandling måste då vägas mot varandra.

Denna sammanställning och värdering av den vetenskapliga evidensen visar att för personer med välkontrollerad IBD innebär en kortare kur med NSAID möjligen ingen eller en försumbar riskökning för skov. För personer med högre baslinjerisk (det vill säga högre risk för skov utan intag av NSAID) är resultaten mer osäkra då en eventuell effekt kan bli större och närma sig en kliniskt relevant riskökning. Resultaten är osäkra på grund av den begränsade mängden data och metodologiska brister i studierna.

För att resultaten skall kunna bli mer tillförlitliga behövs fler randomiserade studier där studieprotokoll registrerats i förhand och där uppföljningen sträcker sig längre än behandlingstiden. Randomiseringen gör att möjliga störfaktorer minimeras vilket flera av de studier som genomförts hittills brister i. Då risken för jävsproblematik är större vid företagssponsring kan ett förregistrerat protokoll minimera en sådan risk. När underlaget är mer tillförlitligt för hur risken för skov påverkas av behandling med NSAID kan nästa steg vara att undersöka om undergrupper av patientpopulationen (till exempel baserat på svårighetsgrad eller typ av symtom), typ av NSAID eller längden på behandlingen påverkar eventuell effekt.

Som vid all läkemedelsbehandling måste behandlande doktor tillsammans med patienten göra en individualiserad riskavvägning och bedöma hur angelägen NSAID-behandlingen är i förhållande till eventuell risk för skov.

Ordförklaringar

IBD: inflammatorisk tarmsjukdom

Skov: återfall, relaps

Remission: sjukdomen i lugnt skede

NSAID: Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (eng. non-steroid antiinflammatory drug; COX hämmare)

COX: cyklooxygenas (ett enzym)

Selektiva COX-2 hämmare: hämmar huvudsakligen cyklooxygenas 2 enzymet

Icke-selektiva COX-hämmare: hämmar både COX-1 och COX-2 (till exempel naproxen, ibuprofen med flera)

5-aminosalicylsyra: antiinflammatoriskt läkemedel med ej helt klarlagda mekanismer

TNF: tumörnekrosfaktor (en cytokin), central faktor i immunförsvaret

Referenser

1. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(2):203-11.
2. Cohen-Mekelburg S, Van T, Wallace B, Berinstein J, Yu X, Lewis J, et al. The Association Between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Inflammatory Bowel Disease Exacerbations: A True Association or Residual Bias? *Am J Gastroenterol.* 2022;117(11):1851-7.
3. Feagins LA, Iqbal R, Spechler SJ. Case-control study of factors that trigger inflammatory bowel disease flares. *World J Gastroenterol.* 2014;20(15):4329-34.
4. Hertervig E, Ekesbo R. Inflammatoriska tarmsjukdomar. 2018. In: *Läkemedelsboken* [Internet]. Stockholm: Läkemedelsverket. Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/mage-tarm/inflammatoriska_tarmsjukdomar.html.
5. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2018;113(4):481-517.
6. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
7. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [Internet] London: Cochrane Bias Methods Groups; 2019 [Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-o-tool?authuser=0>].
8. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I tool (Risk of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions [Internet] London: Cochrane Bias Methods Group; 2016 [Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home?authuser=0>].
9. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ.* 2020;368.
10. GRADE Working Group. GRADE [Internet]: GRADE Working Group; [Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>].
11. Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, Leighton JA. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci.* 2006;51(1):168-72.
12. Takeuchi K, Smale S, Premch, P, Maiden L, Sherwood R, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(2):196-202.

Appendix 1: Sökstrategier/Search strategies

PubMed via NLM 2023-03-31		
	Search terms	Items found
	Patient, problem	
1	Inflammatory bowel disease[Mesh]	95 532
2	inflammatory bowel disease*[ti/ab] OR IBD[ti/ab] OR ulcerat* colitis[ti/ab] OR crohn*[ti/ab]	125 452
3	1 OR 2	137 317
	Intervention	
4	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal[Mesh]	88 203
5	Ketoprofen[Mesh]	2 965
6	Naproxen[Mesh]	4 407
7	Ibuprofen[Mesh]	9 948
8	Celecoxib[Mesh]	4 855
9	Cyclooxygenase 2 Inhibitors[Mesh]	9 672
10	Etoricoxib[Mesh]	516
11	non steroid antiinflammatory drug*[ti/ab] OR nonsteroid antiinflammatory drug*[ti/ab] OR non steroid antiinflammatory agent*[ti/ab] OR nonsteroid antiinflammatory agent*[ti/ab] OR non-steroidal anti-inflammatory agent*[ti/ab] OR non-steroidal anti-inflammatory drug*[ti/ab] OR NSAID[ti/ab] OR NSAIDs[ti/ab] OR nonsteroidal antiinflammatory agent*[ti/ab] OR nonsteroidal antiinflammatory drug*[ti/ab] OR ketoprofen[text word] OR orudis[ti/ab] OR dexketoprofen[ti/ab] OR profenid[ti/ab] OR alrheumum[ti/ab] OR alrheumat[ti/ab] OR naproxen[text word] OR naprosyn[ti/ab] OR methoxypropioicin[ti/ab] OR anaprox[ti/ab] OR aleve[ti/ab] OR proxen[ti/ab] OR synflex[ti/ab] OR naprosin[ti/ab] OR naproxenate sodium[ti/ab] OR ibuprofen[text word] OR brufen[ti/ab] OR rufen[ti/ab] OR advil[ti/ab] OR ibumetin[ti/ab] OR motrin[ti/ab] OR nuprin[ti/ab] OR salprofen[ti/ab] OR celecoxib[text word] OR celebrex[ti/ab] OR celebra[ti/ab] OR cyclooxygenase 2 inhibitor*[ti/ab] OR cox-2 inhibitor*[ti/ab] OR cox2 inhibitor*[ti/ab] OR cox-ii inhibitor*[ti/ab] OR coxii inhibitor*[ti/ab] OR etoricoxib[text word] OR arcoxia[ti/ab]	73 097
12	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	126 693
13	3 AND 12	3 860
Final	13 AND Limits: English, Swedish	3 437

[Mesh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti/ab] = Term found in title and/or abstract

* = Truncation

Cochrane Library via Wiley 2023-03-31		
	Search terms	Items found
	Patient, problem	
1	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees	4 774
2	(inflammatory bowel disease* OR IBD OR ulcerat* colitis OR crohn*):ti,ab,kw	12 533
3	1 OR 2	12 533
	Intervention	
4	MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees	8 739
5	MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	607
6	MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees	1 230
7	MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees	2 290
8	MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees	1 117
9	MeSH descriptor: [Cyclooxygenase 2 Inhibitors] explode all trees	809
10	MeSH descriptor: [Etoricoxib] explode all trees	262
11	(non steroid antiinflammatory drug* OR nonsteroid antiinflammatory drug* OR non steroid antiinflammatory agent* OR nonsteroid antiinflammatory agent* OR non-steroidal anti-inflammatory agent* OR non-steroidal anti-inflammatory drug* OR NSAID OR NSAIDs OR nonsteroidal antiinflammatory agent* OR nonsteroidal antiinflammatory drug* OR ketoprofen OR orudis OR dexketoprofen OR profenid OR alrheumum OR alrheumat OR naproxen OR naprosyn OR methoxypropicocin OR anaprox OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naproxenate sodium OR ibuprofen OR brufen OR rufen OR advil OR ibumetin OR motrin OR nuprin OR salprofen OR celecoxib OR celebrex OR celebra OR cyclooxygenase 2 inhibitor* OR cox-2 inhibitor* OR cox2 inhibitor* OR cox-ii inhibitor* OR coxii inhibitor* OR etoricoxib OR arcoxia):ti,ab,kw	26 446
12	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	26 582
13	3 AND 12	505
Final	13 AND Limits: English, CENTRAL (Trials) NOT (ct.gov + ictrp)	376

[Mesh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti,ab,kw= Term found in title, abstract or keywords

* = Truncation

Embase via Elsevier 2023-03-31		
	Search terms	Items found
	Patient, problem	
1	Inflammatory bowel disease/exp	196 797
2	inflammatory bowel disease*:ti,ab,kw OR ulcerat* colitis:ti,ab,kw OR ibd:ti,ab,kw OR crohn*:ti,ab,kw	204 755
3	1 OR 2	239 894
	Intervention	
4	nonsteroid antiinflammatory agent/de	141 332
5	ketoprofen/de	14 841
6	naproxen/de	29 255
7	ibuprofen/de	58 799
8	celecoxib/de	25 798
9	cyclooxygenase 2 inhibitor/de	22 168
10	etoricoxib/de	3 506
11	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10	228 283
12	non steroid antiinflammatory drug*:ti,ab,kw OR nonsteroid antiinflammatory drug*:ti,ab,kw OR non steroid antiinflammatory agent*:ti,ab,kw OR nonsteroid antiinflammatory agent*:ti,ab,kw OR nonsteroidal anti-inflammatory agent*:ti,ab,kw OR non-steroidal anti-inflammatory drug*:ti,ab,kw OR nsaid:ti,ab,kw OR nsaid:ti,ab,kw OR nonsteroidal antiinflammatory agent*:ti,ab,kw OR nonsteroidal antiinflammatory drug*:ti,ab,kw OR ketoprofen:ti,ab,kw OR orudis:ti,ab,kw OR dexketoprofen:ti,ab,kw OR profenid:ti,ab,kw OR alrheumum:ti,ab,kw OR alrheumat:ti,ab,kw OR naproxen:ti,ab,kw OR naprosyn:ti,ab,kw OR methoxypropicocin:ti,ab,kw OR anaprox:ti,ab,kw OR aleve:ti,ab,kw OR proxen:ti,ab,kw OR synflex:ti,ab,kw OR naprosin:ti,ab,kw OR naproxenate sodium:ti,ab,kw OR ibuprofen:ti,ab,kw OR brufen:ti,ab,kw OR rufen:ti,ab,kw OR advil:ti,ab,kw OR ibumetin:ti,ab,kw OR motrin:ti,ab,kw OR nuprin:ti,ab,kw OR salprofen:ti,ab,kw OR celecoxib:ti,ab,kw OR celebrex:ti,ab,kw OR celebra:ti,ab,kw OR cyclooxygenase 2 inhibitor*:ti,ab,kw OR cox-2 inhibitor*:ti,ab,kw OR cox2 inhibitor*:ti,ab,kw OR cox-ii inhibitor*:ti,ab,kw OR coxii inhibitor*:ti,ab,kw OR etoricoxib:ti,ab,kw OR arcoxia:ti,ab,kw	110 678
13	11 OR 12	252 852
14	3 AND 13	5 676

Final	14 AND Limits: English,Swedish	2 012
	Article, article in press	

/exp = Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy

/de = Term from the Emtree controlled vocabulary

:ab,ti,kw= Term found in title and/or abstract and/or keyword

* = Truncation

Totalt antal träffar: 5 825; Efter borttag av dubletter: 4 853

Appendix 2: Beskrivning av inkluderade studier/Characteristics of included studies

Notes and abbreviations

* Calculated by HTA Region Stockholm from values reported in the published article

n= number of participants; NA= not available; RCT= randomized controlled trial; I= intervention group; C= control group; CI= confidence interval; p= probability value; ns= not statistically significant; SD= standard deviation; RR= risk ratio; HR= hazard ratio; IBD-U= undefined /unclassified or indeterminate colitis; CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis.

Author	Cohen-Mekelburg
Year	2022
Country	USA
Ref #	[2]
Study design	Cohort with and without NSAID exposure (n= 15705 and 19326 respectively)
Setting	Veterans Affairs Corporate Data Warehouse patients with IBD who had an outpatient encounter
Recruitment	Outpatient encounter between January 1, 2004, and September 30, 2015
Population	<p>Gender (Fema %/ Male %): Exposed=9%/91%, Non-exposed=5%/95%</p> <p>Mean age (SD): I =57 (15) years; C =62 (16) years</p> <p>Smoking status (smokers/non-smokers): NA</p> <p>Diagnosis, n (%): Crohn's Disease: NSAID exposed= 5 429 (34.6), Non-exposed = 7 021 (36.3) Ulcerative Colitis: NSAID exposed= 8 274 (52.7), Non-exposed = 10 590 (54.8) IBD-U: NSAID exposed= 2 002 (12.7), Non-exposed= 1 715 (8.9)</p> <p>Severity of disease: NA</p> <p>Concurrent treatment, n (%): Immunomodulator or biologic: NSAID exposed = 2 242 (14.3), Non-exposed = 2 532 (13.1)</p> <p>Treatment compliance: NA</p> <p>Other rheumatological/dermatological disease: Charlson comorbidity index, mean (SD): NSAID exposed= 0.96 (1.25); Non-exposed = 0.84 (1.12)</p>
Inclusion criteria	Combination of inpatient and outpatient codes for IBD patients. Inclusion if data available at least 1 year preceding the index day defined as first NSAID exposure or matched date for non-exposed. Case series analyses: From the cohort of patients with IBD exposed to NSAID patients who had also experienced an IBD exacerbation were selected.

	Exclusion: Patients with less than 6 months of follow-up after initial NSAID exposure.
Follow up	Until first exacerbation, death or study end date (December 31, 2015)
Intervention/Exposed	NSAID exposed cohort
Participants, n	Dose / frequency: any 15705
Drop-outs, n (%)	NA
Comparison/Non-exposed	Non-NSAID exposed cohort
Participants, n	Dose / frequency: none 19326
Drop-outs, n (%)	NA
Primary outcomes	<p>Exacerbation</p> <p><u>Definition:</u> defined as any outpatient IBD-related encounter requiring steroids or IBD hospitalizations for an IBD flare, based on the need for corticosteroids.</p> <p>NSAID exposed (n = 15 705) = 3 968 (25%) Non-exposed (n = 19 326) = 3 441(18%)</p> <p><u>Effect size:</u> Cox proportional hazards model; adjusted for confounders age, gender, race, the Charlson comorbidity score, smoking status, IBD type, and the use of an immunomodulator or biologic medication.</p> <p>Pre exposure: HR (95%CI) = 1.30 (1.21 to 1.39) Post exposure: HR (95%CI) = 1.24 (1.16 to 1.33)</p> <p><u>Additional analysis (case-series):</u> Similar exacerbation rates for one year preceding exposure, 2–6 weeks postexposure, and 6 weeks to 6 months postexposure, but a higher incidence in 0–2 weeks postexposure, suggesting potential confounding by reverse causality.</p>
Reported adverse events	NA
Comments	
Risk of bias	Serious

Author	Feagins
Year	2014
Country	USA
Ref #	[3]
Study design	Case-control study of IBD (UC and CD) patients with flares (n=66) and controls (n=68) without flares (>6 month),
Setting	Division of Gastroenterology at the Dallas VA Medical Center, patients either in clinics or as inpatients,

Recruitment	Between July 2009 and April 2012, all patients with flares of UC or CD were invited to participate.
Population	<p>Gender (Female %/ Male %): Cases= 11%/89%, Controls= 7%/93%</p> <p>Mean age (SD): Cases =49 (14) years, Controls =53 (16) years</p> <p>Smoking status (smokers), n (%): Cases= 6 (9.1%), Controls = 6 (8.8%)</p> <p>Diagnosis, n (%):</p> <p>Crohn's Disease: Cases= 33 (50%), Controls= 30 (44%)</p> <p>Ulcerative Colitis: Cases=33 (50%), Controls=37 (54%)</p> <p>IBD-U: Cases=1 (1,5%), Controls= 0(0%)</p> <p>Severity of disease, mean (SD):</p> <p>CDAI score for CD: Cases= 349.8 (161.2), Controls= 69.0 (52)</p> <p>Full Mayo score for UC: Cases=1 7.55 (2.9), Controls =1 (1.1)</p> <p>Concurrent treatment, n (%):</p> <p>Biologics: Cases= 12 (18.2), Controls= 15 (22.1)</p> <p>Immunomodulators: Cases= 17 (25.8), Controls= 30 (44.1)</p> <p>Treatment compliance: NA</p> <p>Other rheumatological/dermatological disease: NA</p>
Inclusion criteria	<p>CDAI > 150 or Mayo > 2 (or partial Mayo ≥ 2) defining a flare, Control patients were required to have CDAI < 150 or Mayo score ≤ 2 (or < 2 for partial Mayo)</p> <p>Exclusion: Not given</p>
Follow up	
Intervention/Cases	Recent flares
Participants, n	N=66
Drop-outs, n (%)	NA
Dose / frequency:	within the previous 3 months
Comparison/Controls	No flares
Participants, n	N=68
Drop-outs, n (%)	NA
Dose / frequency:	for at least 6 months
Primary outcomes	<p>NSAID use, n (%)</p> <p>Cases (n= 66) = 41*(62%)</p> <p>Controls (n=68) = 42*(62%)</p> <p>Effect size: Test of difference from multivariate regression analyses:</p> <p>OR (95%CI) = 1.02 (0.505-2.04); p > 0.99</p> <p>RR (95%CI)*= 1.01 (0.77-1.33)</p>
Reported adverse events	NA
Comments	
Risk of bias	Serious

Author	Meyer
Year	2006
Country	USA
Ref #	[11]
Study design	Retrospective records review, cohort n=60
Setting	The medical records of patients with IBD (Crohn's disease, ulcerative colitis, or indeterminate colitis) who were examined at a single outpatient tertiary care center between July 17, 2000, and November 1, 2001, were identified in the institutional database and reviewed
Recruitment	History of IBD, documentation of maintenance medications, and stability of maintenance medications in the month prior to their last visit if in remission (or month prior to flare for relapsed group)
Population	<p>Gender (Female %/ Male %): Cases=64%/36%, Controls= 58%/42%</p> <p>Mean age (SD): Cases= 44.6 (18.2) years, Controls= 52.3 (18.5) years</p> <p>Smoking status (smokers/non-smokers): NA</p> <p>Diagnosis, n (%):</p> <p>Crohn's Disease: Cases= 7 (32), Controls= 5 (13)</p> <p>Ulcerative Colitis: Cases= 11 (50), Controls= 30 (79)</p> <p>IBD-U: Cases= 4 (18), Controls=3 (8)</p> <p>Severity of disease: NA</p> <p>Concurrent treatment:</p> <p>Maintenance therapy, n (%): Cases= 15*(68%), Controls= 35*(92%)</p> <p>Treatment compliance: NA</p> <p>Other rheumatological/dermatological disease: NA</p>
Inclusion criteria	Exclusion: if at the last visit i) they were in relapse after tapering corticosteroids in the month before the start of the relapse, or ii) they were in remission but had had an IBD flare in the past month.
Follow up	
Intervention/Cases	Relapse
Participants, n	n=22
Drop-outs, n (%)	NA
Comparison/Controls	Remission
Participants, n	n =38

Drop-outs, n (%)	NA
Primary outcomes	<p>NSAID use, n (%)</p> <p>Cases (n= 22) = 9 (41%)</p> <p>Controls (n=38) = 10 (26%)</p> <p><u>Effect size:</u> Logistic regression adjusted for age, gender, and maintenance therapy.</p> <p>OR (95%CI) = 6.31 (1.16 to 34.38); p = 0.03</p>
Reported adverse events	NA
Comments	
Risk of bias	Critical

Author	Sandborn
Year	2006
Country	Argentina, Canada, Croatia, Denmark, Russia, Sweden, Turkey, and the United States
Ref #	[1]
Study design	RCT n = 222
Setting	Multinational (Canada, Croatia, Denmark, Russia, Sweden, Turkey, and the United States between August 13, 2001, and March 10, 2004.
Recruitment	Men and women (18 –75 years of age) with a history of ulcerative colitis, previously documented by endoscopy, that was in clinical remission
Population	<p>Gender (Female %/ Male %): I= 54%/46%, C= 55%/45%</p> <p>Mean age (SD): I = 47.2 (12.15) years; C = 48.3 (13.41) years</p> <p>Smoking status (smokers/non-smokers): NA</p> <p>Diagnosis: Ulcerative Colitis=222 (100%)</p> <p>Severity of disease: I=0.73; C= 0,57 Mayo Clinic score</p> <p>Concurrent treatment, n (%):</p> <p>Azathioprine, 6-mercaptopurine: I=9 (8%), C= 4 (4%)</p> <p>5-aminosalicylatesb: I= 109 (97%), C= 110 (100%)</p> <p>Treatment compliance: Withdrawals, n (%): I= 8 (7%), C=3 (3%)</p> <p>Other rheumatological/dermatological disease: I= NA, C= NA; past history of nonspecific arthritis, arthralgia, or other condition amenable to nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy</p>
Inclusion criteria	men and women (18–75 years of age) with a history of ulcerative colitis, previously documented by endoscopy, that was in clinical remission as defined

Follow up	<p>by a total Mayo Clinic score²⁰ of 2 points or less, and in endoscopic remission as defined by a Mayo Clinic endoscopic subscore²⁰ of 0 or 1 (0 = normal mucosa; 1= mild erythema, decreased vascular pattern, mild friability).</p> <p>Exclusion: patients were excluded if they had endoscopic evidence of active colitis; a history of gastroduodenal ulcer within 1 month; received any NSAIDs (including aspirin), anti-ulcer medication, or antacids within 2 weeks; received corticosteroids within 1 month; needed treatment with antibiotics, analgesics (except acetaminophen 4 g/day), or corticosteroids during the study; or had a known sulfa allergy and/or hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitors</p> <p>14 days</p>
Intervention	NSAID, Celecoxib
Participants, n	112
Drop-outs, n (%)	8 (7%)
Comparison	Placebo
Participants, n	110
Drop-outs, n (%)	3 (3%)
Primary outcomes	<p>Exacerbation, n (%)</p> <p><u>Definition:</u> total Mayo Clinic score of 5 or more at the final assessment and an increase in the endoscopy score of at least 1.</p> <p>I (n=110) = 3 (3%)</p> <p>C (n=107) = 4 (4%)</p> <p><u>Effect size: NA:</u> p = 0.709</p> <p>RR (95%CI)* = 0.73 (0.17 to 3.18); p* = 0.675</p> <p>OR (95%CI)* = 0.72 (0.16 to 3.30)</p>
Reported adverse events	Bowel-related adverse event. No patients experienced any cardiovascular adverse events.
Comments	
Risk of bias	Moderate

Author	Takeuchi
---------------	----------

Year	2006
Country	UK
Ref #	[12]
Study design	Non-randomized intervention study (n=209)
Setting	Gastroenterology outpatient clinics where patients are followed up every 4–12 months.
Recruitment	Patients were in full clinical remission defined by clinical disease activity score questionnaire, and that they had not had a clinical relapse during the last 6 weeks requiring treatment.
Population	<p>Gender (Female %/ Male %): Not given, only per treatment arm.</p> <p>Mean age (SD): 20-70 years, only mean ages per treatment arm.</p> <p>Smoking status (smokers/non-smokers): NA</p> <p>Diagnosis: Crohn's Disease (n= 74*); Ulcerative Colitis (n= 96*); IBD-U (n= 0)</p> <p>Severity of disease: NA</p> <p>Concurrent treatment: Not given, only per treatment arm.</p> <p>Treatment compliance: NA</p> <p>Other rheumatological/dermatological disease: NA</p>
Inclusion criteria	Principal inclusion criterion was that patients were in full clinical remission defined by clinical disease activity score questionnaire, and that they had not had a clinical relapse during the last 6 weeks requiring treatment.
Exclusion	extensive surgery, patients receiving more than 10 mg prednisolone/day, those requiring elemental diets or nutritional support, and those who had received tumor necrosis factor antibodies (or other biologicals) or undergone surgery during the preceding 6 months
Follow up	1 month
Intervention	NSAIDS (naproxen, diclofenac, indomethacin)
Dose / frequency:	Various doses NSAIDS for one month
Participants, n	part 1= 83, part 2= 40
Drop-outs, n (%)	NA, for both groups collapsed: 209-(40+20+26+83) = 40* (19%*)
Comparison	Paracetamol (Acetaminophen)
Dose / frequency:	paracetamol 1g x3 for one month
Participants, n	part 1= 26, part 2=20
Drop-outs, n (%)	NA, for both groups collapsed: 209-(40+20+26+83) = 40* (19%*)
Primary outcomes	<p>Exacerbation, n (%): Part 1</p> <p><u>Definition:</u> a Harvey-Bradshaw clinical disease activity index of 4 or less during the preceding week.</p>

	<p>NSAID (n= 83) = 19* (23%*)</p> <p>Acetaminophen (n= 26) = 0 (0%)</p> <p>Test of difference/effect size: NA</p> <p>Part 2</p> <p>Exacerbation, n (%):</p> <p>Definition: a Harvey-Bradshaw clinical disease activity index of 4 or less during the preceding week.</p> <p>NSAID (n= 40) = 9 (23%)</p> <p>Acetaminophen (n= 20) = 1 (10%)</p> <p>Test of difference/effect size: NA</p> <p>Intestinal inflammation, (fecal calprotectin levels), mean (SD):</p> <p>NSAID (n= 40) = NA</p> <p>Acetaminophen (n= 20) = NA</p> <p><u>Additional analysis:</u> Fecal calprotectin levels ($\mu\text{g/g}$), median (inter quartile range):</p> <p>Participants with relapse (n=10): before relapse= 418 (NA), after relapse= 3537 (NA); before-after difference= NA (NA); $p < .03$</p> <p>Participants without relapse (n=60): before = 243 (NA), after 1 week = 260 (NA); after 4 weeks= 278 (NA); before-after difference= NA (NA); $p > 0.6$</p> <p>Difference between participants with relapse and after relapse= NA</p>
Reported adverse events	NA
Comments	Exacerbations were not confirmed with sigmoidoscopy as was requested by our PICO. However, additional analysis on fecal calprotectin levels was done on a subsample.
Risk of bias	Critical

Appendix 3: Lista på störfaktorer /List of confounders

Lista på störfaktorer som projektgruppen bedömt som viktiga att kontrollera för i icke-randomiserade studier:

- ålder
- kön
- rökning
- sjukdomsgrad (Crohn´s disease activity index för CD, Mayo, UCEIS för UC)
- samtidig behandling (grundbehandling, biologisk och immunmodulerande behandling)
- följsamhet till behandling, eng. compliance (surrogatmått: socioekonomi, samtida psykiska sjukdomar)
- annan reumatologisk/dermatologisk sjukdom (artrit, RA, psoriasis)

Appendix 4: Risk för bias/Risk of bias

RoB2

Study	RoB: D1 Randomization	RoB: D2 Adhering to intervention	RoB: D3 Missing outcome data	RoB: D4 Measurement of the outcome	RoB: D5 Reported results	RoB: Overall
Sandborn 2006	Low	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns

ROBINS-I

Study	RoB: D1 a Confounding	RoB: D1 b Selection of participants	RoB: D1 c Classification of interventions	RoB: D2 Starting and adhering to intervention	RoB: D3 Missing outcome data	RoB: D4 Measurement of the outcome	RoB: D5 Reported results	RoB: Overall
Cohen- Mekelburg 2022	Serious	Low	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Serious
Feagins 2014	Serious	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Serious
Meyer 2006	Critical	Moderate	Serious	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Critical
Takeuchi 2006	Critical	Serious	Low	Serious	Low	Moderate	Moderate	Critical

Appendix 5: Exkluderade studier/Excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Aabakken, L. and M. Osnes, Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced disease in the distal ileum and large bowel. <i>Scand J Gastroenterol Suppl</i> , 1989. 163: p. 48-55.	study design/ publication type
Ananthakrishnan, A.N., et al., Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. <i>Ann Intern Med</i> , 2012. 156(5): p. 350-9.	outcome
Banerjee, A.K. and T.J. Peters, Crohn's disease and NSAID enteropathy--a unifying model. <i>Gastroenterology</i> , 1990. 99(4): p. 1190-2.	study design/ publication type
Biancone, L., et al., Rofecoxib and early relapse of inflammatory bowel disease: an open-label trial. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2004. 19(7): p. 755-64.	outcome
Bonner, G.F., A. Fakhri, and S.R. Vennamaneni, A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. <i>Inflamm Bowel Dis</i> , 2004. 10(6): p. 751-7.	outcome
Bonner, G.F., et al., Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. <i>Am J Gastroenterol</i> , 2000. 95(8): p. 1946-8.	population
Bonner, G.F., Exacerbation of inflammatory bowel disease associated with use of celecoxib. <i>Am J Gastroenterol</i> , 2001. 96(4): p. 1306-8.	study design/ publication type
Bonner, G.F., Using COX-2 inhibitors in IBD: anti-inflammatories inflame a controversy. <i>Am J Gastroenterol</i> , 2002. 97(4): p. 783-5.	study design/ publication type
Chan, F.K., et al., Celecoxib versus diclofenac and omeprazole: a randomized controlled trial comparing a composite outcome across the entire GI tract (The condor trial). <i>Gastroenterology</i> , 2010. 138(5): p. S20.	study design/ publication type
Chan, S.S., et al., Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2011. 34(6): p. 649-55.	outcome
Elia, J.R., Aspirin, NSAIDs, and Inflammatory Bowel Disease: An Exercise Physiology Perspective. <i>Inflamm Bowel Dis</i> , 2020. 26(9): p. e93.	study design/ publication type
Evans, J.M., et al., Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. <i>Gut</i> , 1997. 40(5): p. 619-22.	study design/ publication type
Faucheron, J.L. and R. Parc, Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colitis. <i>Int J Colorectal Dis</i> , 1996. 11(2): p. 99-101.	study design/ publication type
Feagins, L.A. and B.L. Cryer, Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? <i>Dig Dis Sci</i> , 2010. 55(2): p. 226-32.	study design/ publication type
Forrest, K., D. Symmons, and P. Foster, Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2004. 20(10): p. 1035-43.	study design/ publication type
Ghimire, S., et al., Association of Statins and NSAIDs with Flare of Inflammatory Bowel Diseases (IBD). <i>American journal of gastroenterology</i> , 2020. 115: p. S394-S395.	study design/ publication type
Gibson, G.R., E.B. Whitacre, and C.A. Ricotti, Colitis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Report of four cases and	study design/ publication type

review of the literature. Arch Intern Med, 1992. 152(3): p. 625-32.	
Gleeson, M.H. and B.F. Warren, Emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. Gut, 1998. 42(1): p. 144.	study design/ publication type
Goh, J., et al., Rofecoxib and cytomegalovirus in acute flare-up of ulcerative colitis: coprecipitants or coincidence? Am J Gastroenterol, 2002. 97(4): p. 1061-2.	study design/ publication type
Gonzalez, A., et al., Risk factors associated with hospital readmission and costs for pouchitis. Crohn's and Colitis 360, 2021. 3(2).	population
Guo, J., L. Li, and Q. Ren, Safety evaluation of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission stage with arthritis. Minerva Med, 2021.	outcome
Habib, I., et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: pathophysiology and clinical associations. Inflamm Bowel Dis, 2014. 20(12): p. 2493-502.	study design/ publication type
Hayashi, Y., et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions identified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease. J Gastroenterol, 2009. 44: p. 57-63.	outcome
Hebuterne, X., et al., Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced colitis and misoprostol. Dig Dis Sci, 1996. 41(3): p. 520-1.	study design/ publication type
Hensley, A. and I.L. Beales, Use of Cyclo-Oxygenase Inhibitors Is Not Associated with Clinical Relapse in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. Pharmaceuticals (Basel), 2015. 8(3): p. 512-24.	population
Hijos-Mallada, G., C. Sostres, and F. Gomollón, NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol, 2022. 45(3): p. 215-222.	study design/ publication type
Hovde, O. and P.G. Farup, NSAID-induced irreversible exacerbation of ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol, 1992. 15(2): p. 160-1.	study design/ publication type
Joseph B. Felder, B.I.K., Ramona Rajapakse, Samuel Schwarz, Angelo P. Horatagis, Gilbert Gleim, Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: A case-control study. American Journal of Gastroenterology, 2000. 95(8): p. 1949-1954.	control
Kaufmann, H.J. and H.L. Taubin, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. Ann Intern Med, 1987. 107(4): p. 513-6.	study design/ publication type
Kefalakes, H., et al., Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? Eur J Clin Pharmacol, 2009. 65(10): p. 963-70.	study design/ publication type
Keohane, J. and F. Shanahan, Are patients with IBD knowledgeable about the risks of their medications? Inflamm Bowel Dis, 2008. 14: p. S70-1.	study design/ publication type
Keuchel, M., N. Kurniawan, and P. Baltés, Small bowel ulcers: when is it not inflammatory bowel disease? Curr Opin Gastroenterol, 2019. 35(3): p. 213-222.	study design/ publication type
Korelitz, B.I., Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbation of Inflammatory Bowel Disease. J Clin Gastroenterol, 2016. 50(2): p. 97-8.	study design/ publication type
Korzenik, J.R. and D.K. Podolsky, Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. 4(2): p. 157-9.	study design/ publication type
Kvasnovsky, C.L., U. Aujla, and I. Bjarnason, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol, 2015. 50(3): p. 255-63.	study design/ publication type

Lee, S.P., et al., Effect of Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents on Small Intestinal Injuries as Evaluated by Capsule Endoscopy. <i>Dig Dis Sci</i> , 2021. 66(8): p. 2724-2731.	outcome
Long, M.D., et al., Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. <i>J Clin Gastroenterol</i> , 2016. 50(2): p. 152-6.	outcome
Matsumoto, T., et al., Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: A Japanese multicenter study. <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> , 2008. 43(4): p. 490-496.	outcome
Matuk, R., et al., The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. <i>Inflamm Bowel Dis</i> , 2004. 10(4): p. 352-6.	control
Reinisch, W., et al., An open-label trial of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2003. 17(11): p. 1371-80.	study design/ publication type
Subendran, J., et al., NSAID use and anastomotic leaks following elective colorectal surgery: a matched case-control study. <i>J Gastrointest Surg</i> , 2014. 18(8): p. 1391-7.	population
Tanner, A.R. and A.S. Raghunath, Colonic inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drug administration. An assessment of the frequency of the problem. <i>Digestion</i> , 1988. 41(2): p. 116-20.	outcome

Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning består av Nationellt centrum för suicidforskning och prevention (NASP), Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE) och HTA Region Stockholm. CHIS är en universitetsjukvårdsenhet, vilket bland annat innebär att vi bedriver forskning av hög nationell och internationell kvalitet, bedriver utbildning av hög kvalitet samt bidrar till en evidensbaserad hälso- och sjukvård genom att överföra våra egna forskningsresultat till praktisk vård och fortlöpande utvärdera etablerade och nya metoder.