

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2025

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

NSAID + oraal anticoagulans: een combinatie met hoog risico op bloeding?

Kernboodschappen

- In een (nationale) Deense cohortstudie bij patiënten die orale anticoagulantia (DOAC's, warfarine) namen voor een veneuze trombo-embolie ging het gelijktijdig gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) gepaard met **een meer dan verdubbeld risico op bloedingen**.
- Het bloedingsrisico was niet voor alle onderzochte NSAID's even groot: **het grootste risico werd gevonden voor naproxen**, gevolgd door *diclofenac* en nadien *ibuprofen*.
- Het verhoogde risico op bloedingen door anticoagulantia + NSAID's gold voor **alle orale anticoagulantia** (*apixaban*, *dabigatran*, *edoxaban*, *rivaroxaban*, *warfarine*).
- Het risico op **gastro-intestinale, maar ook intracranieële bloedingen** was verhoogd.
- **Voorzichtigheid** is dus geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van een NSAID en een oraal anticoagulans, met inbegrip van warfarine. Bij patiënten die een anticoagulans gebruiken en een pijnstillend middel nodig hebben, is het daarom nuttig de risico-batenverhouding opnieuw te evalueren en alternatieve opties te overwegen alvorens een NSAID voor te schrijven. Patiënten kunnen bepaalde NSAID's zonder voorschrift verkrijgen (bv. *ibuprofen*, *naproxen*) en bij het afleveren ervan is bijzondere aandacht vereist.

Waarom is deze studie belangrijk?

- NSAID's worden vaak gebruikt om pijn, koorts en ontstekingen te verlichten – symptomen die vaak voorkomen bij patiënten met veneuze trombo-embolie (VTE). Het is dus niet ongewoon dat deze patiënten een oraal anticoagulans samen met een NSAID nemen.
- Er blijft bezorgdheid bestaan over het **risico op bloedingen** bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia en NSAID's. Omdat NSAID's een effect hebben op de bloedplaatjesfunctie en het maagslijmvlies, moet specifiek (maar niet uitsluitend) rekening worden gehouden met mogelijke gastro-intestinale bloedingen.
- Eerdere studies over dit onderwerp zijn **beperkt**, ofwel door een onvoldoende grote steekproef, ofwel doordat er slechts één type anticoagulans in het onderzoek was opgenomen. We weten dus niet of het risico op bloedingen afhankelijk is van het type anticoagulans en NSAID, en of het eventuele verhoogde bloedingsrisico beperkt blijft tot het gastro-intestinaal stelsel of ook geldt voor andere orgaanstelsels.

Opzet van de studie

- Het betreft een (nationale) **Deense cohortstudie met gebruik van alle ambulante en ziekenhuisgegevens van de hele Deense bevolking** tussen januari 2012 en december 2022. De studie is gebaseerd op een populatie van patiënten (≥ 18 jaar) met een eerste episode van veneuze trombo-embolie die tussen 1/1/2012 en 31/12/2022 een behandeling zijn gestart met een direct oraal anticoagulans (*rivaroxaban*, *apixaban*, *dabigatran* of *edoxaban*) of een vitamine K-antagonist (*warfarine*).
- Het doel van de studie was **het beoordelen van het risico op bloedingen bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia en NSAID's** bij patiënten met veneuze trombo-embolie.
- Het primaire eindpunt was een **samengesteld** eindpunt "alle soorten bloedingen": in het ziekenhuis gediagnosticeerde gastro-intestinale, intracranieële, thoracale/respiratoire of urinaire bloedingen, of door bloeding veroorzaakte anemie.
- Het secundaire eindpunt omvatte de afzonderlijke onderdelen van het primaire eindpunt.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsdiagnoses werden uitgesloten.

Resultaten in het kort

- De cohortstudie omvatte 51 794 patiënten met een eerste episode van VTE die een behandeling met orale anticoagulantia waren gestart (48% vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 69 jaar).
- De incidentie van alle soorten bloedingen, uitgedrukt per 100 persoonsjaren, bedroeg 3,5 (periodes met alleen een anticoagulans) en 6,3 (periodes met een anticoagulans + NSAID), ongeacht het gebruikte anticoagulans. Dit komt overeen met een Number Needed to Harm (NNH) van 36 [95% BI 24 tot 72], wat betekent dat de behandeling van 36 patiënten met een anticoagulans + NSAID (vergeleken met alleen een anticoagulans) gedurende één jaar resulteerde in één extra bloeding.
- Risico op alle soorten bloedingen geassocieerd met het gebruik van oraal anticoagulans + NSAID versus enkel oraal anticoagulans:

– **Risico op bloeding per type NSAID:**

Alle NSAID's	2,09 (1,67–2,62)
Ibuprofen	1,79 (1,36–2,36)
Diclofenac	3,30 (1,82–5,97)
Naproxen	4,10 (2,13–7,91)

Het grotere bloedingsrisico dat werd waargenomen met naproxen kan mogelijk worden verklaard door zijn langere halfwaardetijd dan de andere NSAID's (SKP).

– **Risico op bloeding per type anticoagulans:**

- directe orale anticoagulantia (DOAC): adjusted hazard ratio = 2,27 (95% BI 1,73 tot 3,00)
- warfarine: adjusted hazard ratio = 1,79 (95% BI 1,16 tot 2,76)
- Risico op bloedingen geassocieerd met het gebruik van oraal anticoagulans + NSAID versus enkel oraal anticoagulans, volgens de locatie van de bloeding:

Gastro-intestinale bloedingen	2,24 (1,61–3,11)
Intracraniele bloedingen	3,22 (1,69–6,14)
Respiratoire/thoracale bloedingen	1,36 (0,67–2,77) (statistisch niet significant)
Urinaire bloedingen	1,57 (0,98–2,51) (statistisch niet significant)
Anemie door de bloedingen	2,99 (1,45–6,18)

Beperkingen van de studie

- Dit is een observationele cohortstudie, dus resterende bias en confounding kunnen niet worden uitgesloten. Toch versterkt het nationale karakter van de studie, gebaseerd op de hele bevolking (nation-wide), waarschijnlijk de generaliseerbaarheid van de resultaten naar andere populaties en gezondheidszorgsystemen die vergelijkbaar zijn met die van Denemarken.
- Er werd geen rekening gehouden met NSAID's die zonder voorschrift worden gebruikt. De blootstelling aan NSAID's in de controlegroep kan daarom worden onderschat.
- Gegevens over de therapietrouw met NSAID's ontbreken, we weten niet of de patiënten hun voorgeschreven NSAID's daadwerkelijk hebben ingenomen.

Commentaar van het BCFI

- Deze studie herinnert ons aan het verhoogde risico op bloedingen, gastro-intestinaal, maar ook intracranieel, bij het associëren van een anticoagulans (DOAC, warfarine) met een NSAID.
- **Voorzichtigheid** is dus geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van een NSAID en een oraal anticoagulans, met inbegrip van warfarine. Bij patiënten die een anticoagulans gebruiken en een pijnstillend middel nodig hebben, is het daarom nuttig de risico-batenverhouding opnieuw te evalueren en alternatieve opties te overwegen alvorens een NSAID voor te schrijven. Patiënten kunnen bepaalde NSAID's zonder voorschrift verkrijgen (bv. ibuprofen, naproxen) en bij het afleveren ervan is bijzondere aandacht vereist.
- Ter herinnering: het bloedingsrisico is ook verhoogd bij het associëren van DOAC's of vitamine K-antagonisten met andere geneesmiddelen die bloedingen kunnen veroorzaken, zoals SSRI's en SNRI's (zie Repertorium 2.1.2.1.2. Directe orale anticoagulantia (DOAC's) en Folia december 2024).

Over welke specialiteiten gaat het?

- Apixaban: Eliquis® (zie Repertorium).
- Dabigatran: Dabigatran(e), Pradaxa® (zie Repertorium).
- Diclofenac: Cataflam®, Diclofenac(e), Motifene®, Voltaren® (zie Repertorium).
- Edoxaban: Lixiana® (zie Repertorium).

- Ibuprofen: Algidrin®, Brufen®, Ibuprofen(e), Nurofen®, Perdofemina®, Spidifen® (zie Repertorium).
- Naproxen: Aleve®, Apranax®, Naprosyne®, Naproxen(e) (zie Repertorium).
- Rivaroxaban: Rivaroxaban(e), Xarelto® (zie Repertorium).
- Warfarine: Marevan® (zie Repertorium).

Bronnen

- Petersen, S. R., Bonnesen, K., Grove, E. L., Pedersen, L., & Schmidt, M. (2025). Bleeding risk using non-steroidal anti-inflammatory drugs with anticoagulants after venous thromboembolism: a nationwide Danish study. *European Heart Journal* 2025;46(1):58-68 (doi: 10.1093/eurheartj/ehae736).

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.