

Folia Pharmacotherapeutica juin 2018

Fiches de transparence: mise à jour

TDAH

- L'usage de **stimulants centraux** chez les adultes atteints du TDAH reste trop peu étayé. Les données suggérant que la **bupropione** serait associée à un effet positif sur les symptômes du TDAH chez l'adulte doivent être confirmées.
- Dans une étude observationnelle, une incidence accrue de tentatives de suicide a été constatée chez les patients sous **méthylphénidate**, mais on doute qu'il y ait un lien de causalité.

– Concernant le méthylphénidate chez l'adulte atteint du TDAH, une *Cochrane Review* parue en 2014 a été éliminée en 2016 de la *Cochrane library*¹, suite à des commentaires critiques au sujet des conclusions trompeuses. La *Review* exprimait un haut degré de confiance ("high confidence") dans les preuves disponibles, malgré les nombreuses limites méthodologiques des études incluses (notamment durée très courte des études, nombre réduit de patients, notification sélective des résultats des études, levée de l'aveugle). Des études randomisées de bonne qualité sont nécessaires, dont la durée de suivi soit suffisamment longue, avant de pouvoir se prononcer sur l'utilité des stimulants centraux (et d'autres médicaments) chez l'adulte atteint du TDAH.

– La bupropione, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, apparentée aux amphétamines, pourrait être utile selon certains auteurs chez les adultes atteints du TDAH ayant des contre-indications aux stimulants centraux (tels que les adultes abusant de substances, anxieux ou dépressifs)². Toutefois, ce groupe de patients ayant généralement été exclu des études disponibles sur la bupropione, on ne peut que se prononcer sur l'effet chez les patients sans comorbidité. D'après les résultats d'une *Cochrane Review* (2017, 6 RCT, n= 438), la bupropione aurait un effet positif sur les symptômes du TDAH, mais les données sont de faible qualité ². Toutes les études étant de courte durée (10 semaines maximum), il n'est pas possible de se prononcer sur l'effet à long terme.

– Une étude observationnelle de grande taille, menée à Hong Kong (n=25.629) (âge entre 6 et 25 ans), dans laquelle les patients étaient leurs propres témoins, s'est penchée sur la question de savoir si les tentatives de suicide étaient plus fréquentes durant les périodes de traitement au méthylphénidate que durant les périodes sans méthylphénidate ^{3,4}. Le risque était près de 4 fois plus élevé dans les trois premiers mois de traitement au méthylphénidate que dans les périodes durant lesquelles le méthylphénidate n'était pas prescrit. Selon les auteurs de l'étude, rien n'indique un lien de causalité. Une explication possible serait que, lors des périodes sans traitement, le patient consulte plus facilement le médecin au moment d'éprouver des problèmes, et que le médecin (ré-)instaure alors plus rapidement un traitement par méthylphénidate pour y répondre. Dans l'attente de plus de données, il convient d'être particulièrement vigilant au moment d'instaurer un traitement au méthylphénidate et d'assurer un suivi rigoureux du patient.

Anxiété

- **Phobie sociale.** Chez les enfants souffrant de phobie sociale, la thérapie cognitivo-comportementale s'avère au moins aussi efficace que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), du moins à court terme. On ne dispose pas de résultats à long terme. Il ressort d'une *Cochrane Review* révisée (2017) sur la pharmacothérapie chez les adultes atteints de phobie sociale, que les preuves d'efficacité sont de faible qualité.
- **Trouble panique.** Dans une *Cochrane Review* (2016), aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les benzodiazépines et les antidépresseurs chez l'adulte (au sein de la même classe ou entre les différentes classes). Une autre *Cochrane Review* (2016) n'a pas observé de différence d'efficacité, dans cette population de patients, entre la psychothérapie (principalement thérapie cognitivo-comportementale) et les traitements médicamenteux de tout type, du moins à court terme. On ne dispose pas de résultats à long terme.

– Une méta-analyse incluait deux études randomisées ayant comparé 12 semaines de thérapie cognitivo-comportementale avec 12 semaines de traitement par fluoxétine ou sertraline (dans les deux cas à raison de 40 mg/j) chez des enfants atteints de phobie sociale⁵⁻⁷. La thérapie cognitivo-comportementale s'avérait au moins aussi efficace que les ISRS et aboutissait plus fréquemment à une rémission. Des études observant une plus longue durée de suivi sont nécessaires.

– Les résultats d'une nouvelle *Cochrane Review* (2017) sur l'effet de la pharmacothérapie chez les adultes atteints de phobie sociale confirment les conclusions d'une *Cochrane Review* précédente (2004) sur l'efficacité des antidépresseurs dans cette indication, mais on précise que les preuves sous-jacentes sont de faible voire de très faible qualité. Les ISRS se sont avérés efficaces en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire "réponse thérapeutique", mais ils sont également plus souvent arrêtés que le placebo en raison d'effets indésirables. On a pu démontrer que la venlafaxine améliorait les symptômes anxieux, mais elle n'était pas associée à une réponse thérapeutique plus fréquente selon une échelle d'évaluation globale (*Clinical Global Impression – Improvement Scale*). Par ailleurs, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était plus élevé avec la venlafaxine qu'avec le placebo⁸.

– Dans une autre *Cochrane Review* (2016), aucune différence n'a été observée entre les benzodiazépines et les antidépresseurs en ce qui concerne leur efficacité dans le trouble panique, selon des données de faible qualité (2 études auprès de 215 patients, RR = 0,99, IC à 95% 0,67 à 1,47). On n'a pas non plus relevé de différences d'efficacité en comparant séparément les "benzodiazépines versus ISRS" ou les "benzodiazépines versus antidépresseurs tricycliques (ATC)". Le taux d'abandon général semble plus élevé dans le groupe sous antidépresseurs (7 RCT, n=1.449, RR=1,64, IC à 95% 1,03 à 2,63), mais les données à ce sujet sont de très faible qualité. Aucune différence n'est observée entre les différentes benzodiazépines (2 RCT, n=209, durée des études de 6 à 8 semaines) ou entre les ISRS et les ATC (9 RCT, n=1.290, durée médiane des études : 10 semaines), que ce soit en termes d'efficacité ou en termes de taux d'abandon. De même, aucune différence d'efficacité n'est constatée, dans la *Cochrane Review* (2016), entre les différents ISRS (5 RCT, n=1.026, durée médiane des études : 12 semaines). La sertraline est associée à un taux d'abandon moins élevé que la paroxétine (2 études, n=546, RR=0,74, IC à 95% 0,55 à 0,99) mais, dans les autres études comparatives des différents ISRS, aucune différence n'est observée en termes de taux d'abandon⁹.

– Dans une nouvelle *Cochrane Review* (2016) concernant des adultes atteints du trouble panique (16 RCT, n=966), aucune différence n'est observée entre la psychothérapie (principalement techniques de thérapie cognitivo-comportementale) et les différents traitements médicamenteux étudiés (ISRS, ATC et benzodiazépines) en termes d'efficacité ou de taux d'abandon à court terme (durée médiane des études: 12 semaines). Aucune étude ne rapportait de résultats à long terme (6 mois ou plus)¹⁰.

Douleurs neuropathiques

- La place des **dérivés du cannabis** dans les douleurs neuropathiques reste peu claire.
- La place de l'**oxcarbazépine** dans la neuropathie diabétique n'est pas démontrée.
- La place du **tramadol** dans les douleurs neuropathiques n'est pas suffisamment étayée.

– Les résultats d'une *Cochrane Review* (2018) sur les dérivés du cannabis (plante de cannabis fumée, mais aussi tétrahydrocannabinol et cannabidiol, cannabinoïdes synthétiques et quelques autres), comparés avec un placebo, dans les syndromes douloureux neuropathiques, dressent un tableau contrasté. D'un côté, on constate une amélioration des critères d'évaluation de la douleur lorsque toutes les causes possibles de douleur neuropathique sont regroupées (*Numbers Needed to Treat* (NNT) de 11 pour une réduction d'au moins 30% de la douleur et NNT de 20 pour une réduction de la douleur d'au moins 50%). D'un autre côté, on observe également une augmentation du nombre d'effets indésirables (troubles neurologiques (*Number Needed to Harm* (NNH) de 3) et troubles psychiatriques (NNH de 10)). En ce qui concerne la neuropathie diabétique en particulier, des analyses séparées sont disponibles, portant sur le profil d'efficacité. Aucune différence significative n'a été constatée, sur aucun critère d'évaluation de la douleur, entre les dérivés du cannabis et le placebo¹¹. [Note: en Belgique, seule la spécialité Sativex®, contenant deux extraits de cannabis, est commercialisée, ayant comme seule indication la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques [voir Folia d'avril 2016 et document de l'AFMPS "FAQ Cannabis" (dernière mise à jour le 27/04/2018).]

– Une nouvelle *Cochrane Review* (2017) inclut 3 études ayant comparé l'oxcarbazépine avec un placebo chez des patients neuropathiques diabétiques, mais une seule étude, comportant des limites méthodologiques, rapportait des critères d'évaluation adéquats. Comparée au placebo, l'oxcarbazépine était associée chez un plus grand nombre de patients à une réduction d'au moins 50% de la douleur (NNT de 6 (IC à 95% 3 à 41)) ou à une réduction d'au moins 30% de la douleur (NNT de 6 (IC à 95% 3 à 114)). La réponse dans le groupe placebo était très élevée (près de 30% pour le critère d'évaluation "réduction d'au moins 30% de la douleur", contre 45% avec l'oxcarbazépine). Les effets indésirables étaient généralement légers à modérés, et survenaient plus fréquemment dans le groupe sous oxcarbazépine (NNH de 17 (IC à 95 % 11 à 42))¹². [Note: l'indication « neuropathie diabétique » ne figure pas parmi les indications mentionnées dans les RCP.]

– Une attention croissante est accordée à la place des opioïdes dans les douleurs chroniques (non cancéreuses). Dans une mise à jour récente d'une *Cochrane Review* (2017) sur le tramadol dans les douleurs neuropathiques chez l'adulte, le tramadol est associé à un bénéfice statistiquement significatif en termes de réduction de la douleur d'au moins 50% après 4 à 6 semaines (en comparaison avec un placebo), mais seules les douleurs cancéreuses neuropathiques et la polyneuropathie étaient étudiées à ce sujet, et non la neuropathie diabétique¹³. Les preuves étaient de faible voire très faible qualité (notamment courte durée des études, nombre réduit de patients, risque de biais). La durée des études n'est pas suffisante pour se faire une idée correcte des effets indésirables et des problèmes qui peuvent être liés à une utilisation prolongée de tramadol. En particulier dans les douleurs chroniques non cancéreuses, l'utilisation d'opioïdes exige de la prudence [voir Folia de septembre 2016 et février 2018].

Insomnie

- La **thérapie cognitivo-comportementale sur mesure** par internet donne de meilleurs résultats que l'information générale par internet chez les adultes atteints d'insomnie chronique.
- Aucun médicament n'a une utilité avérée en traitement adjuvant à **l'arrêt progressif de benzodiazépines**.

– D'après une étude randomisée (n=303), la thérapie cognitivo-comportementale sur mesure par internet (n=303), chez des adultes atteints d'insomnie chronique, est associée à de meilleurs résultats et des résultats plus durables que l'information générale sur le sommeil par internet^{14,15}. Un an après l'intervention, 57% des patients du groupe ayant bénéficié de l'intervention étaient en rémission selon l'*Insomnia Severity Index* (contre 27% dans le groupe ayant reçu une éducation générale en ligne) et 70% montraient une réponse (contre 43% dans le groupe ayant reçu une éducation générale en ligne). Comme dans toutes les études sur les interventions par internet, un biais de sélection est possible, parce que ce sont surtout les patients bien formés, familiarisés avec l'internet, qui seront disposés à essayer de telles interventions¹⁶.

– Une nouvelle *Cochrane Review* (2018) confirme le message de la Fiche de transparence: pour aucun

médicament, il n'a été démontré de manière convaincante qu'il soit susceptible d'augmenter les chances de réussir l'arrêt progressif d'un traitement chronique par benzodiazépines, ou d'en diminuer les symptômes de sevrage¹⁷. Les études disponibles ont évalué un large éventail de médicaments (notamment des ATC, des ISRS, des antiépileptiques et le propranolol) et présentaient des limites méthodologiques. Les données disponibles ne suffisent pas pour pouvoir se prononcer sur le profil d'efficacité et d'innocuité des médicaments utilisés en traitement adjuvant à l'arrêt progressif des benzodiazépines, quels qu'ils soient.

Fibrillation auriculaire

- Lorsque l'**apixaban** est utilisé en prévention des complications thrombo-emboliques associées à la fibrillation auriculaire, il est conseillé dans le RCP de diminuer de moitié la dose habituelle de 2 x 5 mg/j, soit 2 x 2,5 mg/j, lorsque 2 des 3 critères suivants sont remplis : ≥ 80 ans, ≤ 60 kg ou une créatinémie $\geq 1,5$ mg/dl. Aux patients ne répondant qu'à un seul de ces trois critères justifiant une réduction posologique, on conseille d'utiliser la dose normale. La question de savoir si le rapport bénéfice/risque de la dose réduite de 2 x 2,5 mg/j d'apixaban chez les patients répondant à 1 critère de réduction posologique serait meilleur que celui de la dose standard, reste sans réponse.
- Dans une récente mise à jour d'une *Cochrane Review* (2018) ayant comparé les **inhibiteurs du facteur Xa** (dont l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban) avec la **warfarine** dans la fibrillation auriculaire non valvulaire, les inhibiteurs du facteur Xa sont associés à de meilleurs résultats, mais ces résultats doivent être interprétés avec une grande prudence et la différence en chiffres absolus est minime.
- La comparaison entre les **AOD (en tant que groupe)** et la **warfarine** chez des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant une insuffisance rénale modérée, n'établit aucune différence en ce qui concerne l'apparition d'hémorragies majeures, mais ces résultats ne peuvent pas être étendus aux patients dont la fonction rénale est plus mauvaise, ni simplement extrapolés à chaque AOD individuel.

– Lorsque l'apixaban est utilisé en prévention des complications thromboemboliques associées à la fibrillation auriculaire, il est conseillé dans le RCP de diminuer de moitié la dose habituelle de 2 x 5 mg/j, soit 2 x 2,5 mg/j, lorsque 2 des 3 critères suivants sont remplis : ≥ 80 ans, ≤ 60 kg ou une créatininémie $\geq 1,5$ mg/dl. Aux patients ne répondant qu'à 1 seul de ces 3 critères justifiant une réduction posologique, on conseille d'utiliser la dose normale. Cette recommandation posologique a également été appliquée dans l'étude ARISTOTLE, ayant comparé l'apixaban à la warfarine dans la fibrillation auriculaire. Cette stratégie n'est toutefois pas encore étayée par des preuves concluantes. Une nouvelle analyse de sous-groupe de cette étude évalue l'effet de l'apixaban à raison de 5 mg 2x/j chez les patients qui ne répondent qu'à 1 seul critère justifiant une réduction posologique¹⁸⁻²⁰. En comparaison avec les patients ne présentant aucun critère de réduction posologique, les patients répondant à 1 critère (n=3.966) présentaient un risque un peu plus élevé d'AVC/embolie systémique et d'hémorragie majeure. Lorsque l'apixaban à raison de 5 mg 2x/j est comparé avec la warfarine chez les patients répondant à 1 critère de réduction posologique, le risque d'AVC/embolie systémique s'avère comparable dans les deux groupes. Chez ces patients, le risque d'hémorragie majeure était plus faible avec l'apixaban qu'avec la warfarine. Il ne semble pas y avoir de différence manifeste entre les patients ne répondant à aucun ou à 1 seul critère de réduction posologique en ce qui concerne le profil d'efficacité et d'innocuité de l'apixaban, en comparaison avec la warfarine. Il n'est pas certain toutefois que ces résultats puissent être extrapolés à une population dont le profil de risque serait plus sévère que celui de la population incluse dans l'étude ARISTOTLE ou aux patients qui se trouvent à l'extrémité de l'un des critères de réduction posologique. La question de savoir si le rapport bénéfice/risque de la dose réduite de 2 x 2,5 mg/j d'apixaban chez les patients répondant à 1 critère de réduction posologique serait meilleur que celui de la dose standard, peut seulement être évaluée dans une étude qui compare les deux doses entre elles.

– Une *Cochrane Review* (2018, 13 RCT incluant au total 67.688 patients) ayant comparé les inhibiteurs du facteur Xa (dont l'apixaban, l'édoxaban, le rivaroxaban) avec la warfarine dans la fibrillation auriculaire non valvulaire a été mise à jour récemment²¹. Les conclusions restent inchangées. Comparés à la

warfarine, les inhibiteurs du facteur Xa diminuaient le risque d'AVC ou d'embolie systémique. Le risque d'hémorragies majeures pourrait être plus faible avec les inhibiteurs du facteur Xa. Les études incluses étaient toutefois très hétérogènes. Les inhibiteurs du facteur Xa étaient moins souvent associés à des hémorragies intracrâniennes que la warfarine. Le taux de mortalité était également moins élevé avec les inhibiteurs du facteur Xa. Ces résultats positifs doivent toutefois être interprétés avec une certaine réserve, notamment parce que les données d'une partie des patients manquent. Par ailleurs, les différences absolues de risque entre les inhibiteurs du facteur Xa et la warfarine s'avéraient tout à fait minimales, ce qui remet en question la pertinence clinique de ces résultats. Cette méta-analyse a évalué les divers inhibiteurs du facteur Xa ensemble (les doses, formes d'administration, populations de patients et la durée des études étant différentes) et a trouvé des résultats hétérogènes. Ces résultats ne peuvent donc pas être simplement extrapolés à chaque inhibiteur du facteur Xa individuel.

– Une nouvelle *Cochrane Review* (2017, 5 RCT incluant au total 12.545 patients) a comparé les AOD avec la warfarine en prévention des complications thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et d'une insuffisance rénale modérée à sévère^{22,23}. Cinq études, portant au total sur 12.545 patients, ont été incluses. Les études ont évalué l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban. 97% des patients présentaient une insuffisance rénale modérée, la clairance de la créatinine se situant entre 30 et 50 ml/min. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les AOD et la warfarine en ce qui concerne le risque d'AVC et d'embolie systémique, ni en ce qui concerne l'hémorragie majeure. Les différentes études étaient toutefois hétérogènes. Comme dans la population générale, le risque d'hémorragie intracrânienne s'avérait plus faible avec les AOD qu'avec la warfarine. Les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés avec prudence. Il n'est pas recommandé de les extrapoler aux patients dont la fonction rénale est plus mauvaise (<30 ml/min) et il n'est pas possible de les extrapoler simplement à chaque AOD individuel.

Obésité, zona

Aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a été publiée sur ces sujets.

Sources

- 1 Boesen K, Saiz LC, Erviti J, et al. The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Evidence Based Medicine* 2017;22:143-7. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537554/pdf/ebmed-2017-110716.pdf>.
- 2 Verbeek W, Bekkering GE, Van den Noortgate W, et al. Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD009504.pub2/asset/CD009504.pdf?v=1&t=j8ub4mpq&s=bde57769a48bc3fb02802a594e74d2ccdb0c869>.
- 3 Orciari A. Methylphenidate - suicide link doesn't appear causal. *Physician's First Watch* 2017, July 27.
- 4 Man KC, Coghill D, Chan EW, et al. Association of risk of suicide attempts with methylphenidate treatment. *JAMA Psychiatry* 2017, July 26. url: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2183>.
- 5 Wang Z, Whiteside SH, Sim L, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for childhood anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2017, August 31. url: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3036>.
- 6 Joffe A. Cognitive-behavioral therapy vs. medication for childhood anxiety. *NEJM J Watch* 2017, September 12.
- 7 Wang PDZ, Whiteside PDLPS, Sim PDLPL, et al. Anxiety in children. *Comparative Effectiveness Review No. 192*. Agency for Healthcare Research and Quality 2017.
- 8 Williams T, Hattingh CJ, Kariuki CM, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD001206.pub3/asset/CD001206.pdf?v=1&t=ja3y18ax&s=5c1a6d48761013d4a36c1f2bcab9c6fae7e30ed2>.
- 9 Bighelli I, Trespidi C, Castellazzi M, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD011567, Sep 12. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618521>.
- 10 Imai H, Tajika A, Chen P, et al. Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011170, Oct 12. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27730622>.
- 11 Mücke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database*

- of Systematic Reviews 2018. url: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012182.pub2/abstract;jsessionid=C6EFB252565E46FDEB472F6E9A77DF62.f04t01>.
- 12** Zhou M, Chen N, He L, et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD007963, Dec 2. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD007963.pub3/asset/CD007963.pdf?v=1&t=jcg45zxd&s=ac3ddb13c82eb44d6a1c8c91e2dbfe299a9dd851>.
- 13** Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD003726.pub4/asset/CD003726.pdf?v=1&t=5i0m27h&s=adce8fa763b3c8f32c2a76c0780532a4abf50699>.
- 14** Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, et al. Effect of a web-based cognitive behavior therapy for insomnia intervention with 1-year follow-up: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016;74:68-75, Jan 01. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902836>.
- 15** Dubovsky S. Treat yourself for insomnia on the web. *NEJM Journal Watch* 2016, Dec 12. Comment on: Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, et al. Effect of a Web-Based Cognitive Behavior Therapy for Insomnia Intervention With 1-Year Follow-up: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016, Nov 30.
- 16** Krystal AD, Prather AA. Should internet cognitive behavioral therapy for insomnia be the primary treatment option for insomnia?: Toward getting more SHUTi. *JAMA Psychiatry* 2016, Nov 30. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902827>.
- 17** Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. url: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011481.pub2>.
- 18** Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* 2016;1:673-81. url: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1829>.
- 19** Chevalier P. Intérêt de l'apixaban en cas de FA à la dose de 5 mg 2 fois par jour en cas d'âge \geq 80 ans, de poids \leq 60 kg ou de créatininémie \geq 1,5 mg/dl. *Minerva Online* 2017. Comment on: Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.1829.
- 20** Chevalier P. Nut van apixaban aan een dosis van 5 mg tweemaal per dag bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een hogere leeftijd, een laag lichaamsgewicht of een hoog creatininegehalte. *Minerva Online* 2017, 15/06/2017. Comment on: Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.1829.
- 21** Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD008980, Mar 6. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509959>.
- 22** Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD011373.pub2/asset/CD011373.pdf?v=1&t=ja3xw1c9&s=87074cd32b05d534cc1a0ca90d56473673a8c65d>.
- 23** Patel T, Patel V. Review: Doacs reduce intracranial hemorrhage more than warfarin in af with ckd. *Annals of Internal Medicine* 2018;168:JC18. url: <http://dx.doi.org/10.7326/ACPJC-2018-168-4-018>.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.