

De Transparantiefiches: een update

ADHD

- De evidentie over het gebruik van **centrale stimulantia** bij volwassenen met ADHD blijft te beperkt. De suggesties van een gunstig effect van **bupropion** op de ADHD-symptomen bij volwassenen dienen te worden bevestigd.
- In een observationeel onderzoek vond men een verhoogde incidentie van suïcidepogingen bij patiënten op **methyfenidaat**, maar een causaal verband wordt betwijfeld.

– Over methyfenidaat bij volwassenen met ADHD werd een in 2014 verschenen *Cochrane Review* in 2016 verwijderd uit de *Cochrane library*⁴, n.a.v. kritische commentaren over de misleidende conclusies. De Review sprak van een groot vertrouwen ('high confidence') in de beschikbare evidentie, ondanks de talrijke methodologische tekortkomingen van de geïnccludeerde studies (o.a. de zeer korte studieduur, kleine patiëntenaantallen, selectief rapporteren van studieresultaten, doorbreken van de blinding). Er is nood aan gerandomiseerde studies van goede kwaliteit met een voldoende lange opvolgingsduur vooraleer er uitspraak kan gedaan worden over het nut van centrale stimulantia (en andere medicatie) bij volwassenen met ADHD.

– Bupropion, een noradrenaline- en dopamineheropnameremmer verwant met de amfetamines, zou volgens sommige auteurs nuttig kunnen zijn bij volwassenen met ADHD met contra-indicaties voor gebruik van centrale stimulantia (zoals volwassenen met middelenmisbruik, angst of depressie)². In de beschikbare studies met bupropion werd deze groep patiënten echter meestal geëxcludeerd, zodat enkel uitspraak mogelijk is over het effect bij patiënten zonder comorbiditeit. Volgens de resultaten van een *Cochrane Review* (2017, 6 RCT's, n= 438) is er evidentie voor een gunstig effect van bupropion op de ADHD-symptomen, maar deze is van lage kwaliteit. De studies zijn alle van korte duur (maximaal 10 weken) zodat geen uitspraak mogelijk is over het effect bij langdurig gebruik.

– Een grote observationele studie in Hong Kong (n=25.629) (leeftijd tussen 6 en 25 jaar) waarbij de patiënten dienden als hun eigen controle, bestudeerde of suïcidepogingen vaker voorkwamen in periodes van behandeling met methyfenidaat dan in periodes zonder methyfenidaat^{3,4}. Het risico was bijna 4 keer hoger in de eerste drie maanden behandeling met methyfenidaat dan in de periodes waarin geen methyfenidaat voorgeschreven werd. Volgens de auteurs van de studie zijn er geen aanwijzingen voor een causaal verband. Een mogelijke verklaring zou zijn dat de patiënt in behandelingsvrije periodes gemakkelijker de arts zal raadplegen op het ogenblik dat hij problemen ondervindt, en dat de arts in antwoord daarop sneller een behandeling met methyfenidaat zal (her)opstarten. In afwachting van meer evidentie, is bij het opstarten van methyfenidaat extra alertheid nodig en moet de patiënt van nabij opgevolgd worden.

Angststoornissen

- **Sociale fobie.** Bij kinderen met sociale fobie blijkt cognitieve gedragstherapie minstens even werkzaam als selectieve serotonineheropname-inhibitoren (SSRI's), althans op korte termijn. Resultaten op lange termijn zijn niet voorhanden. Uit een bijgewerkte *Cochrane Review* (2017) over farmacotherapie bij volwassenen met sociale fobie blijkt dat de evidentie over de werkzaamheid van lage kwaliteit is.
- **Paniekstoornis.** Een *Cochrane Review* (2016) vond geen verschil in werkzaamheid tussen benzodiazepines en antidepressiva bij volwassenen (binnen dezelfde klasse of tussen beide klassen onderling). Een andere *Cochrane Review* (2016) vond bij deze patiëntenpopulatie geen verschil in werkzaamheid tussen psychotherapie (vooral cognitieve gedragstherapie) en alle types medicatie, althans op korte termijn. Resultaten op lange termijn zijn niet voorhanden.

– Een meta-analyse includeerde twee gerandomiseerde studies die twaalf weken cognitieve

gedragstherapie vergeleken met twaalf weken fluoxetine of sertraline (beide 40 mg/d) bij kinderen met sociale fobie⁵⁻⁷. Cognitieve gedragstherapie bleek minstens even werkzaam als SSRI en gaf frequenter aanleiding tot remissie. Studies met een langere opvolgingsduur zijn nodig.

– De resultaten van een nieuwe *Cochrane Review* (2017) over het effect van farmacotherapie bij volwassenen met sociale fobie bevestigen de bevindingen van een vorige *Cochrane Review* (2004) over de werkzaamheid van antidepressiva voor deze indicatie, maar voegt eraan toe dat de onderliggende evidentie van lage tot zeer lage kwaliteit is. SSRI's zijn doeltreffend gebleken voor het primair eindpunt 'therapierespons', maar worden ook vaker gestopt dan placebo omwille van ongewenste effecten. Met venlafaxine kan een verbetering in de angstsymptomen aangetoond worden, maar geen frequenter therapie-antwoord volgens een globale beoordelingsschaal (*Clinical Global Impression – Improvement Scale*). Bovendien wordt de behandeling met venlafaxine vaker stopgezet omwille van ongewenste effecten dan met placebo⁸.

– In een andere *Cochrane Review* (2016) was er geen verschil tussen benzodiazepines en antidepressiva op het vlak van werkzaamheid bij paniekstoornis volgens evidentie van lage kwaliteit (2 studies bij 215 patiënten, RR= 0,99, 95% BI 0,67 tot 1,47). Ook voor de afzonderlijke vergelijkingen 'benzodiazepines versus SSRI' en 'benzodiazepines versus tricyclische antidepressiva (TCA)' kon geen verschil in werkzaamheid aangetoond worden. In de groep onder antidepressiva lijkt er meer algemene uitval te zijn (7 RCT's, n=1.449, RR=1,64, 95% BI 1,03 tot 2,63), maar de evidentie hiervoor is van zeer lage kwaliteit. Er kan geen verschil aangetoond worden tussen benzodiazepines onderling (2 RCT's, n=209, studieduur 6 tot 8 weken) of tussen SSRI's en TCA's (9 RCT's, n=1.290, mediane studieduur 10 weken), noch op het vlak van werkzaamheid, noch op het vlak van uitval. Ook tussen SSRI's onderling (5 RCT's, n=1.026, mediane studieduur 12 weken) kan de *Cochrane Review* (2016) geen verschil in werkzaamheid aantonen. Er wordt minder uitval gevonden met sertraline dan met paroxetine (2 studies, n=546, RR=0,74, 95% BI 0,55 tot 0,99) maar er kan geen verschil in uitval gevonden worden in de andere vergelijkende studies tussen SSRI's onderling⁹.

– Een nieuwe *Cochrane Review* (2016) bij volwassenen met paniekstoornis (16 RCT's, n=966) vindt geen verschil tussen psychotherapie (vooral cognitief-gedragstherapeutische technieken) en alle bestudeerde medicatie (SSRI, TCA en benzodiazepines) op het vlak van werkzaamheid of uitval op korte termijn (mediane studieduur 12 weken). Geen enkele studie rapporteerde resultaten op lange termijn (6 maanden of meer)¹⁰.

Neuropathische pijn

- De plaats van **cannabisderivaten** bij neuropathische pijn blijft onduidelijk.
- De plaats van **oxcarbazepine** bij diabetische neuropathie wordt niet aangetoond.
- De plaats van **tramadol** bij neuropathische pijn is onvoldoende aangetoond.

– De resultaten van een *Cochrane Review* (2018) over cannabisderivaten (gerookte cannabisplant, maar ook tetrahydrocannabinol en cannabidiol, synthetische cannabinoïden en nog een paar andere), vergeleken met placebo bij neuropathische pijnsyndromen, geven een gemengd beeld. Aan de ene kant ziet men een verbetering van de uitkomstmaten voor pijn wanneer alle mogelijke oorzaken van neuropathische pijn worden gepoold (*Number Needed to Treat* (NNT) van 11 voor minstens 30% pijnvermindering en NNT van 20 voor minstens 50% pijnvermindering). Aan de andere kant ziet men ook een stijging van het aantal ongewenste effecten (neurologische stoornissen (*Number Needed to Harm* (NNH) 3) en psychiatrische stoornissen (NNH 10)). Wat betreft diabetische neuropathie in het bijzonder zijn er afzonderlijke analyses beschikbaar voor de werkzaamheid. Voor geen enkele pijnuitkomst is er een significant verschil tussen cannabisderivaten en placebo¹¹. [Nota: in België is enkel de specialiteit Sativex®, op basis van twee cannabisextracten, op de markt, met als enige indicatie spasticiteit bij MS-patiënten [zie Folia april 2016 en document van het FAGG "FAQ Cannabis" (laatste update op 27/04/2018)].]

– Een nieuwe *Cochrane Review* (2017) includeerde 3 studies die oxcarbazepine vergeleken met placebo

bij patiënten met diabetische neuropathie, maar slechts 1 studie met methodologische tekortkomingen rapporteerde geschikte uitkomstmaten. Met oxcarbazepine werd bij een groter aantal patiënten minstens 50% pijnvermindering (NNT van 6 (95% BI 3 tot 41)) of minstens 30% pijnvermindering (NNT van 6 (95% BI 3 tot 114)) bereikt dan met placebo. De respons in de placebogroep was erg hoog (tot bijna 30% voor het eindpunt 'minstens 30% pijnvermindering' vs. 45 % met oxcarbazepine). Ongewenste effecten waren veelal mild tot matig, en kwamen vaker voor in de oxcarbazepine groep (NNH 17 (95% BI 11 tot 42))¹². [Nota: de indicatie "diabetische neuropathie" wordt niet als indicatie vermeld in de SKP.]

– Er is toegenomen aandacht voor de plaats van opioïden bij chronische (niet-kanker)pijn. Een recente update van een *Cochrane Review* (2017) over tramadol bij neuropathische pijn bij volwassenen toont een statistisch significant voordeel van tramadol voor 50% pijnreductie na 4 à 6 weken (vergeleken met placebo) maar bestudeert dit enkel bij neuropathische kankerpijn en polyneuropathie, niet bij diabetische neuropathie¹³. De kwaliteit van de evidentie was laag tot zeer laag (o.a. korte studieduur, lage patiëntenaantallen, risico van bias). De studieduur is onvoldoende om een correct beeld te geven van de ongewenste effecten en de problemen die langetermijngebruik van tramadol kan veroorzaken. Zeker bij chronische niet-kankerpijnen dient men voorzichtig te zijn met gebruik van opioïden [zie Folia september 2016 en februari 2018].

Slapeloosheid

- **Cognitieve gedragstherapie op maat** via internet scoort beter dan algemene voorlichting via internet bij volwassenen met chronische slapeloosheid.
- Geen enkel geneesmiddel heeft zijn nut bewezen als hulpmedicatie bij **afbouw van benzodiazepines**.

– Cognitieve gedragstherapie op maat via internet geeft, volgens de resultaten van een gerandomiseerde studie (n=303), bij volwassenen met chronische slapeloosheid betere en meer duurzame resultaten dan algemene voorlichting over de slaap via internet^{14,15}. Eén jaar na de interventie was 57% van de interventiegroep in remissie volgens de *Insomnia Severity Index* (vs. 27% van de groep die online algemene educatie kreeg) en 70% vertoonde respons (vs. 43% in de groep die online algemene educatie kreeg). Zoals bij alle studies over interventies via internet is er wel de mogelijkheid van selectiebias, omdat vooral hoogopgeleide patiënten die vertrouwd zijn met internet, bereid zullen zijn om dergelijke interventies uit te proberen¹⁶.

– Een nieuwe *Cochrane Review* (2018) bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: voor geen enkel geneesmiddel is overtuigend aangetoond dat het de slaagkans van de afbouw van chronisch benzodiazepinegebruik verhoogt of de ontwenningsverschijnselen vermindert¹⁷. De beschikbare studies onderzochten een uitgebreid gamma aan geneesmiddelen (o.a. TCA's, SSRI's, anti-epileptica en propranolol) en vertoonden methodologische tekortkomingen. Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om conclusies te trekken over de werkzaamheid en veiligheid van eender welk geneesmiddel gebruikt als hulpmedicatie bij afbouw van benzodiazepines.

Voorkamerfibrillatie

- Bij het gebruik van **apixaban** ter preventie van trombo-embolische complicaties bij voorkamerfibrillatie wordt in de SKP geadviseerd de gebruikelijke dosis van 2 x 5 mg/d te halveren naar 2 x 2,5 mg/d wanneer aan 2 van de volgende 3 criteria wordt voldaan: ≥ 80 jaar, ≤ 60 kg of een creatininemie $\geq 1,5$ mg/dL. Patiënten met slechts 1 van de 3 criteria voor dosisreductie worden geadviseerd om de normale dosis te gebruiken. De vraag of een lagere dosis van 2 x 2,5 mg/d apixaban bij patiënten met 1 criterium voor dosisreductie een betere risico-batenverhouding zou hebben dan de standaarddosis blijft echter nog onbeantwoord.
- Een recente update van een *Cochrane Review* (2018) die **Factor Xa-inhibitoren** (waaronder apixaban, edoxaban en rivaroxaban) vergeleek met **warfarine** bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie toont gunstiger resultaten voor de Factor Xa-inhibitoren, maar deze resultaten moeten zeer voorzichtig worden geïnterpreteerd en het verschil in absolute cijfers is zeer klein.
- Vergelijking van **DOAC's (als groep)** met **warfarine** bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en met matige nierinsufficiëntie toont geen verschil in optreden van majeure bloedingen, maar deze resultaten mogen niet worden uitgebreid naar patiënten met een slechtere nierfunctie en kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar elke individuele DOAC.

– Bij het gebruik van apixaban ter preventie van trombo-embolische complicaties bij voorkamerfibrillatie wordt in de SKP geadviseerd de gebruikelijke dosis van 2 x 5 mg/d te halveren naar 2 x 2,5 mg/d wanneer aan 2 van de volgende 3 criteria wordt voldaan: ≥ 80 jaar, ≤ 60 kg of een creatininemie $\geq 1,5$ mg/dL. Patiënten met slechts 1 van de 3 criteria voor dosisreductie worden geadviseerd om de normale dosis te gebruiken. Dit doseringsadvies werd ook toegepast in de ARISTOTLE studie, waarin apixaban werd vergeleken met warfarine bij voorkamerfibrillatie. Er is echter nog geen sluitend bewijs voor deze strategie. Een nieuwe subgroepenanalyse van deze studie onderzoekt het effect van apixaban 5 mg 2x/d bij patiënten bij wie slechts 1 dosisreductiecriteria aanwezig is¹⁸⁻²⁰. In vergelijking met patiënten zonder dosisreductiecriteria hadden patiënten met 1 criterium (n=3.966) een enigszins hoger risico op CVA/systemische embolen en op majeure bloeding. Wanneer apixaban 5 mg 2x/d wordt vergeleken met warfarine bij patiënten met 1 dosisreductiecriteria, blijkt het risico op CVA/systemisch embolus vergelijkbaar in beide groepen. Het risico op majeure bloeding was bij deze patiënten lager met apixaban dan met warfarine. Er lijkt geen manifest verschil te bestaan tussen patiënten zonder of met 1 criterium voor dosisreductie wat betreft de werkzaamheid en veiligheid van apixaban in vergelijking met warfarine. Het is echter niet zeker dat deze resultaten kunnen geëxtrapoleerd worden naar een populatie met een ernstiger risicoprofiel dan deze opgenomen in de ARISTOTLE-studie, of naar patiënten met extreme afwijkingen voor één van de dosisreductiecriteria. De vraag of een lagere dosis van 2 x 2,5 mg/d apixaban bij patiënten met 1 criterium voor dosisreductie een betere risico-batenverhouding zou hebben dan de standaarddosis, kan enkel worden onderzocht in een studie die beide dosissen onderling vergelijkt.

– Een *Cochrane Review* (2018, 13 RCT's met in totaal 67.688 patiënten) die de factor Xa-inhibitoren (waaronder apixaban, edoxaban, rivaroxaban) vergelijkt met warfarine bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werd recent geüpdatet²¹. De conclusies werden niet gewijzigd. Vergeleken met warfarine verminderden factor Xa-inhibitoren het risico op CVA of systemisch embolus. Het risico op majeure bloedingen was mogelijk lager met de factor Xa-inhibitoren. Er was echter grote heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies. Intracraniale bloedingen traden minder op met factor Xa-inhibitoren vergeleken met warfarine. Ook de mortaliteit bleek lager met de factor Xa-inhibitoren. Deze gunstige resultaten moeten enigszins terughoudend geïnterpreteerd worden, onder andere omdat de gegevens van een deel van de patiënten ontbreken. Verder bleken de absolute risicoverschillen tussen factor Xa-inhibitoren en warfarine erg klein, wat de klinische relevantie van deze resultaten in vraag stelt. In deze meta-analyse werden de verschillende factor Xa-inhibitoren (met verschillende doses, toedieningsvormen, patiëntpopulaties, studieduur) samen geanalyseerd en werden heterogene resultaten gevonden. De resultaten van deze meta-analyse kunnen dus niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar elke individuele factor Xa-inhibitor.

– Een nieuwe *Cochrane Review* (2017, 5 RCT's met in totaal 12.545 patiënten) vergelijkt DOAC's met

warfarine ter preventie van trombo-embolische complicaties bij patiënten met voorkamerfibrillatie en matige tot ernstige nierinsufficiëntie^{22,23}. Vijf studies met in totaal 12.545 patiënten werden geïncorporeerd. Het betrof studies met apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban. 97% had een matige nierinsufficiëntie, met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min. Er was geen statistisch significant verschil tussen DOAC's en warfarine wat betreft het risico op CVA en systemisch embolus. Wat betreft majeure bloeding werd evenmin een statistisch significant verschil vastgesteld. Er was echter sprake van heterogeniteit tussen de verschillende studies. Zoals in de algemene populatie bleek het risico op intracraniale bloeding lager met DOAC's dan met warfarine. De resultaten van deze meta-analyse moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Extrapolatie naar patiënten met een slechtere nierfunctie dan 30 ml/min is niet aangewezen. De resultaten van deze meta-analyse kunnen ook niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar elke individuele DOAC.

Obesitas, zona

Over deze onderwerpen verschenen geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

Specifieke bronnen

- 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 Verbeeck 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=bde57769a48bc3fb02802a594e74d2cccd0c869>.
- 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?sessionid=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=j5i0m27h&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>.

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.