



## Inhoud september 2016 volume 15 nummer 7

### Editoriaal

Kan EBM nog enthousiasmeren?

Gilles Henrard

159

### Minerva

- Carpaletunnelsyndroom: manuele therapie met desensitisatie van het centrale zenuwstelsel of chirurgie?  
Jean-Marc Feron 161
- Geen overbrugging nodig met heparines met laag moleculair gewicht bij een onderbreking van orale anticoagulantia voor een electieve ingreep met bloedingsrisico bij patiënten met voorkamerfibrillatie?  
Pierre Chevalier 166
- Hebben de nieuwe orale anticoagulantia een plaats bij de langetermijnbehandeling van longembool?  
Jean-Paul Sculier 170
- Medisch onverklaarde lichamelijke klachten: de machteloosheid van artsen in opleiding  
Gilles Henrard 175
- Myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of instabiele angor bij 80-plussers: conservatieve of invasieve aanpak?  
Pierre Chevalier 180

### EBM-begrippen

Het placeboconcept. Deel 2. Werkingsmechanismen en neurologische beeldvorming

Isabelle Dagneaux

184



### Kan EBM nog enthousiasmeren?

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Evidence-Based Medicine opgelicht? Ja, volgens John Ioannidis, een vooraanstaand onderzoeker die vooral bekend is om zijn kritische houding over de betrouwbaarheid van gepubliceerde resultaten. Hij publiceerde begin 2016 een virtuele conversatie (1) met zijn vriend en mentor David Sackett, EBM-pionier die in mei 2015 overleden is. Hun conversatie begon in 2004 en Ioannidis wilde met zijn nu afwezige vriend zijn frustraties delen over de evolutie van EBM in de laatste 12 jaar. Hij doet dat op een zeer mooie, bitterzoete en heldere manier.

Het artikel heeft een historisch tintje. In 2004 was ik net afgestudeerd aan de universiteit. Onze generatie zorgverleners is enigszins geboren in de EBM-wieg. Daarom is het misschien nuttig om te wijzen op het emancipatorische aspect van de oorspronkelijke EBM-benadering die ontstaan is in Canada midden de jaren 90 als tegenwicht voor de arbitraire ‘eminence-based medicine’. Ioannidis beschrijft op uitstekende wijze hoe de academische wereld aanvankelijk veel weerstand had tegen de opkomst van EBM, om deze nadien uit opportunisme onder de arm te nemen. Vervolgens geeft hij helder en uitgebreid weer wat er momenteel fout loopt met EBM en hoe de beweging wordt opgelicht en op een zijspoor gezet. Lezers van Minerva zijn waarschijnlijk al vertrouwd met enkele manipulatieve technieken: de toenemende rol van de farmaceutische industrie bij het uitvoeren van gerandomiseerde studies, een publicatiestrijd zonder regels of wetten, en de uitgave van onderzoeksgelden aan onderzoeksvragen die weinig relevant zijn voor de volksgezondheid, maar wel economisch rendabel. De bibliografie die Ioannidis aanhaalt, is een echte bloemlezing.

Maar het belangrijkste aspect van dit artikel ligt op een ander vlak. Doorheen de gevoeligheid waarmee hij de figuur van David Sackett omschrijft, wijst Ioannidis op 2 essentiële middelen om niet op een zijspoor te belanden. Vooreerst het belang van de klinische praktijk die Sackett zelf altijd is blijven uitoefenen (2). Deze helpt ons om de relevante onderzoeksvragen te formuleren en met onze voeten op de grond te blijven staan. Vervolgens de weigering om vanaf een bepaald ogenblik een expert te worden. Tot tweemaal toe verliet Sackett een hem goed bekend onderzoeksdomein, omdat hij vond dat zijn positie als expert een belemmering vormde voor nieuwe onderzoekers en voor nieuwe ideeën (3).

Een collega die trouwens regelmatig een artikel bespreekt voor Minerva, schreef mij onlangs: *“Eén van de belangrijkste determinanten voor de kwaliteit van de zorg is de motivatie van de zorgverlener, en dat geldt zowel hier als in Afrika. Ik ben echter bang dat voor eender welke zorgverlener EBM eerder demotiverend werkt dan motiverend ...”*. Momenteel ervaren klinici ‘de best beschikbare evidentie’ al te veel als een harnas, als een domein dat zich afspeelt ver van hun bed en geen rekening houdt met hun klinische ervaring (4) en met hun communicatie met de patiënt (5). En dat terwijl klinische ervaring en dialoog met de patiënt integraal deel uitmaken van de oorspronkelijke EBM-benadering... De vraag is of EBM een waardevolle plaats en een actieve rol kan toekennen aan zorgverleners, waarbij de verschillende invalshoeken die elk op zich relevant zijn (het wetenschappelijke bewijs, de klinische intuïtie van de zorgverlener en de inbreng/competentie van de patiënt) geïntegreerd worden. Of eenvoudiger: kan EBM de zorgverleners nog enthousiasmeren?

De redactie van Minerva is overtuigd van wel. Wetenschappelijke benadering en onafhankelijkheid zijn 2 aspecten die bij de meeste zorgverleners motiverend werken door hen het gevoel te geven dat ze goed werk leveren. Minerva wordt opgemaakt door en voor zorgverleners op het terrein en zou in die zin misschien een motiverend effect kunnen bewerkstelligen. Wat kan ons stimuleren? Alert zijn voor de actualiteit en tijd nemen om hierbij stil te staan? (Zie het artikel in dit nummer: ‘Hebben de nieuwe orale anticoagulantia een plaats bij de langetermijnbehandeling van longembolus?’ (6)). Een therapeutische aanpak in de kijker zetten die al lang toegepast

wordt, maar niet gebaseerd is op enig overtuigend bewijs? (*Zie in dit nummer: 'Geen overbrugging nodig met heparines met laag moleculair gewicht bij een onderbreking van orale anticoagulantia voor een electieve ingreep met bloedingsrisico bij patiënten met voorkamerfibrillatie?' (7)*). Of een domein verkennen waarover weinig bekend is, maar dat toch relevant is voor de dagelijkse praktijk? (*Zie in dit nummer: 'Medisch onverklaarde lichamelijke klachten: de machteloosheid van artsen in opleiding' (8)*). Voor domeinen met veel wetenschappelijk bewijs hopen sommige zorgverleners op een gestandaardiseerde geneeskunde via EBM, terwijl anderen meer terughoudend zijn. EBM herleiden tot een catechismus is volgens *La Revue Prescrire* echter dubieus (9). Zelfs als er sterk wetenschappelijk bewijs beschikbaar is, kan iedere zorgverlener een aantal fundamentele hulpmiddelen gebruiken om te komen tot een gezamenlijke besluitvorming met de patiënt. Wat is de natuurlijke evolutie van dit probleem? Moet ik dit probleem medicaliseren? Welke gezondheidsdoelstellingen stellen zich hier: genezen, symptomen verlichten, de kwaliteit van leven verbeteren, deelname aan activiteiten van het dagelijkse leven bevorderen (10)? Hoe een maximum aan autonomie garanderen voor mijn patiënt... indien deze ertoe in staat is, en hoe mijn patiënt helpen om zijn autonomie te behouden of het verlies ervan te verwerken (11)?

We hopen dat dit nummer van *Minerva* het enthousiasme en de motivatie van de lezers kan aanwakkeren en enkele tools kan aanbieden voor een kwaliteitsvolle zorg. Het artikel van Ionnadis had op mij zeker dat reflecterende en enthousiasmerende effect. Een artikel dus voor alle zorgverleners die besloten hebben om het EBM-kind niet met het water van het farmaco-academisch-industriële bad weg te gooien.

## Referenties

1. Ioannidis JP, Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol* 2016;73:82-6.
2. Straus SE, Sackett DL. Clinician-trialist rounds: 7. Mentoring: why every clinician-trialist needs to get mentored. *Clin Trials* 2011;8:765-7.
3. Sackett DL. The sins of expertness and a proposal for redemption. *BMJ* 2000;320:1283.
4. Buist M, Middleton S. What went wrong with the quality and safety agenda? An essay by Michael Buist and Sarah Middleton. *BMJ* 2013;347:f5800.
5. Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. *JAMA* 2014;312:1295-6.
6. Sculier JP. Hebben de nieuwe orale anticoagulantia een plaats in de langtermijnbehandeling van longembool? *Minerva* 2016;15(7):170-4.
7. Chevalier P. Geen overbrugging nodig met heparines met laag moleculair gewicht bij een onderbreking van orale anticoagulantia voor een electieve ingreep met bloedingsrisico bij patiënten met voorkamerfibrillatie? *Minerva* 2016;15(7):166-9.
8. Henrard G. Medisch onverklaarde lichamelijke klachten: de machteloosheid van artsen in opleiding. *Minerva* 2016;15(7):175-9.
9. *Prescrire* Rédaction. L'un et l'autre. Gamberges. *Rev Prescrire* 2006;26:641.
10. De Jonghe M. Naar een gepersonaliseerde zorg of rekening houden met gezondheidsdoelstellingen? [Editoriaal] *Minerva* 2013;12(7):79.
11. Boeckxstaens P. Gepersonaliseerde zorgplanning voor volwassenen met chronische gezondheidsproblemen. *Minerva* 2015;14(10):124-5.

# Carpaletunnelsyndroom: manuele therapie met desensitisatie van het centrale zenuwstelsel of chirurgie?

## Referentie

Fernandez-de-las Peñas C, Ortega-Santiago R, de la Llave-Rincon AI, et al. Manual physical therapy versus surgery for carpal tunnel syndrome: a randomized parallel-group trial. *J Pain* 2015;16:1087-94.

## Duiding

Jean-Marc Feron, CAMG UCL

## Klinische vraag

Wat is het effect van manuele therapie met desensitisatie van het centrale zenuwstelsel versus chirurgie op pijn en functioneren bij patiënten met idiopathisch carpaletunnelsyndroom?

## Achtergrond

Hoewel carpaletunnelsyndroom (CTS) vooral beschouwd wordt als een perifere neuropathie (compressie van de mediane zenuw) komt er meer en meer bewijs beschikbaar dat het gaat om een complex pijnsyndroom inclusief sensitisatie van het centrale zenuwstelsel (1,2). Vroegere studies die conventionele behandelingen (o.a. medicamenteuze aanpak, oefeningen, acupunctuur, yoga, enzovoort) vergeleken met chirurgie voor de behandeling van CTS waren vooral gericht op lokale behandeling (3,4). Preliminare gegevens suggereren dat bij musculoskeletale pijn de centrale sensitisatiemechanismen gemoduleerd kunnen worden door middel van manuele therapie (5,6). Tot nu toe is het effect van desensitisatie nog niet onderzocht bij patiënten met CTS. Daarom vonden we het nuttig om een studie te bespreken die de werkzaamheid van deze aanpak vergelijkt met een operatieve ingreep, de referentiebehandeling.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: gedurende minstens 12 maanden pijn en paresthesie in de mediane zenuw, en verergering van de symptomen tijdens de nacht; positieve test van Tinel en test van Phalen; elektrodiagnostisch onderzoek voor het opsporen van tekenen van motorisch en sensorisch deficit volgens de richtlijnen van de American Association of Electrodiagnosis, de American Academy of Neurology, en de American Physical Medicine and Rehabilitation Academy; classificatie volgens verschillende graden: lichte, matige of ernstige vorm van CTS
- exclusiecriteria: motorisch of sensorisch deficit van de ulnaire of radiale zenuw; ouder dan 65 jaar; handchirurgie of behandeling met corticosteroïdinfusies in de voorgeschiedenis; meerdere diagnoses in bovenste extremiteit (bv. radiculopathie); trauma in bovenste extremiteit (nek of schouder); systemische aandoening die CTS kan veroorzaken (diabetes, hypothyroïdie); musculoskeletale co-morbiditeit (bv. reumatoïde artritis of fibromyalgie); zwangerschap; depressieve symptomen; mannelijk geslacht
- rekrutering in een regionaal ziekenhuis van Madrid tussen februari 2013 en januari 2014; screening van 200 opeenvolgende vrouwen met CTS; 120 vrouwen beantwoordden aan de inclusiecriteria en waren akkoord om deel te nemen; randomisatie over manuele therapie en chirurgie
- geen verschil in initiële kenmerken tussen de manuele therapiegroep en de groep die een chirurgische interventie onderging: gemiddelde leeftijd (47 en 46 jaar), duur van de pijn

(gemiddeld 3,1 en 3,5 jaar), type werk, unilaterale of bilaterale symptomen (bilateraal bij resp. 78 en 67% van de patiënten), ernst van CTS, pijnintensiteit, functionele status en score voor depressieve symptomen.

### Onderzoeksopzet

- pragmatische, gerandomiseerde, **parallelgroepen** studie met blinding van de evaluatie
- interventies:
  - manuele therapie (n=60): 3 sessies van een half uur, 1 maal per week, door kinesitherapeuten met minstens 6 jaar ervaring in manuele therapie; desensitisatie op de anatomische plaatsen met mogelijke zenuwbeknelling (mobilisatie van de weke delen en glijdende bewegingen langs pezen en de mediane zenuw vanaf de nek tot de handpalmzijde van de pols)
  - operatieve ingreep (n=60): open of endoscopische ingreep om de druk op de mediane zenuw te verminderen; door chirurgen met minstens 15 jaar ervaring in handchirurgie
- beide groepen kregen een educatieve sessie waarin ze leerden om thuis zelf glijdende bewegingen uit te voeren langs pezen en zenuwbanen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: intensiteit van pijn aan de hand (gemiddelde en ergste pijnniveau in de loop van de voorbije week) op een numerieke schaal van 0 tot 10; minimaal klinisch relevant verschil van 2 punten (30%) in pijnintensiteit vooropgesteld ten opzichte van de aanvangsmeting; bij bilaterale CTS werd de hand met de meeste symptomen opgenomen in de analyse
- secundaire uitkomstmaten: scores op functionele capaciteiten en mate van ernst volgens de **Boston Carpal Tunnel Questionnaire** (BCTQ - hogere scores wijzen op slechtere functionele capaciteiten en meer ernstige symptomen); zelfgerapporteerde verbetering op basis van de GROC (**Global Rating Of Change** - scores van -7 voor zeer veel verslechtering tot +7 voor zeer veel verbetering)
- alle deelnemers noteerden eventuele ongewenste effecten
- evaluatie bij inclusie en 1, 3, 6 en 12 maanden na de interventie
- gemiddeld gestandaardiseerd effect voor de vergelijking van de effectgrootte tussen de beide groepen; **Chi<sup>2</sup>**-toets voor de vergelijking van zelfgerapporteerde verbetering en succes tussen beide groepen na 6 en na 12 maanden
- analyse volgens **intention to treat** en **covariantieanalyses**.

### Resultaten

- studie-uitval: 55 op de 60 patiënten in de manuele therapiegroep en 56 op de 60 in de chirurgiegroep konden geëvalueerd worden na 1 jaar; 3 patiënten in de manuele therapiegroep ondergingen uiteindelijk een operatieve ingreep
- primaire uitkomstmaat: na correctie voor de aanvangswaarden toonde de ANCOVA-analyse aan dat 1 en 3 maanden na de interventies de vrouwen die manuele therapie kregen in vergelijking met de chirurgiegroep een grotere vermindering rapporteerden van het gemiddelde pijnniveau ( $\Delta$  -2,0 met 95% BI van -2,8 tot -1,2 versus  $\Delta$  -1,3 met 95% BI van -2,1 tot -0,6) en van het ergste pijnniveau ( $\Delta$  -2,9 met 95% BI van -4,0 tot -2,0 versus  $\Delta$  -2,0 met 95% BI van -3,0 tot -0,9); het verschil tussen beide groepen was statistisch significant ( $p < 0,01$ ) maar bleef onder de drempel voor klinische relevantie; 6 maanden en 1 jaar na de interventie was er geen statistisch significant verschil meer tussen beide groepen
- secundaire uitkomstmaten: 1 en 3 maanden na de interventie rapporteerden de vrouwen die manuele therapie kregen in vergelijking met de chirurgiegroep meer verbetering van hun functionele capaciteiten ( $\Delta$  -0,8 met 95% BI van -1,0 tot -0,6 en  $p < 0,001$  versus  $\Delta$  -0,3 met 95% BI van -0,5 tot -0,1 en  $p > 0,01$ ); de veranderingen in functionele capaciteiten waren gelijklopend na 6 maanden en na 1 jaar; op ieder evaluatiemoment was er tussen beide groepen voor de ernst van de symptomen volgens de BCTQ geen statistisch significant

verschil; 6 maanden na de interventie was de zelfgerapporteerde verbetering gelijk in beide groepen

- geen klinisch relevante ongewenste effecten of chirurgische complicaties gerapporteerd door de patiënten.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat bij vrouwen met carpaletunnelsyndroom chirurgie en manuele therapie met desensitisatie van het centrale zenuwstelsel, bij middellange en lange opvolging in dezelfde mate effectief zijn voor de verbetering van pijn aan de hand en van functionele capaciteiten, maar dat manuele therapie op korte termijn een beter effect heeft op beide uitkomstmaten.

### **Financiering van de studie**

Health Institute Carlos III en de Spaanse overheid die in geen enkel stadium van de studie tussenkwamen.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

In deze RCT onderzoeken de auteurs de werkzaamheid van een goed omliggende interventie met een beperkt aantal sessies, een opzet dat goed overeenkomt met een pragmatische benadering. De controlegroep onderging een operatieve ingreep die over het algemeen als standaardbehandeling beschouwd wordt, hoewel sommige studies de superioriteit van chirurgie ten opzichte van lokale corticosteroïdinfusies in vraag stellen (7,8) of chirurgie alleen toepassen bij de meest ernstige vormen van CTS (9). Door de aard van de interventies was het niet mogelijk om de studie dubbelblind uit te voeren. De basiskenmerken van de deelnemers in beide onderzoeksgroepen waren gelijklopend. De auteurs pasten een intention-to-treat-analyse toe en de studie-uitval was lager dan de 15% die ze hadden verwacht. De inclusiecriteria zijn een heikel methodologisch punt omdat de auteurs alleen vrouwen includeerden en deze keuze niet verantwoord was. Verder was de gemiddelde duur van de symptomen bij aanvang van de studie opmerkelijk lang: waarom moesten de symptomen minstens 1 jaar duren om in aanmerking te komen voor de studie en waarom bedroeg de gemiddelde duur van de symptomen meer dan 3 jaar in beide onderzoeksgroepen?

### **Interpretatie van de resultaten**

Eerst willen we wijzen op de natuurlijke evolutie van idiopathisch CTS zonder behandeling: bij ongeveer 30% van de patiënten ziet men regressie en bij ongeveer 20% van de patiënten verergeren de klachten, soms met definitieve gevoelloosheid en krachtverlies van de duim tot gevolg (10). Op korte termijn is volgens deze RCT manuele therapie met desensitisatie van het centrale zenuwstelsel effectiever dan chirurgie voor de verlichting van de pijn. Dat positieve resultaat zou gedeeltelijk verklaard kunnen worden door de tijd die nodig is om te herstellen van een chirurgische interventie. Op lange termijn (1 jaar na de interventie) verdwijnen de verschillen tussen beide interventies. Zowel voor de primaire als voor de secundaire uitkomstmaten zien we na 6 maanden en na 1 jaar een grote individuele variabiliteit in respons binnen de onderzoeksgroepen. Deze variatie dient nader onderzocht te worden om te zien of bepaalde subgroepen van patiënten eventueel meer baat zouden hebben bij een bepaalde interventie. Uit deze studie kunnen we niet opmaken of manuele therapie met desensitisatie in vergelijking met chirurgie tot een betere klinische respons leidt bv. bij patiënten met een lichte, een matige of een ernstige vorm van CTS. Voor een correcte interpretatie van de resultaten is het verschil tussen beide groepen het belangrijkste te evalueren aspect, zowel op het vlak van statistische significantie als op het vlak van klinische relevantie. De auteurs van deze studie kijken echter vooral naar het minimale klinisch relevante verschil vóór en na de interventie binnen de 2 groepen, en veel minder naar dit verschil tussen de 2 groepen. Om de juiste plaats van deze vorm van

manuele therapie te kennen binnen het zorgaanbod, moet het effect van deze therapeutische optie ook nog vergeleken worden met het effect van corticosteroïdinfusies en van andere vormen van manuele therapie.

Bij het veralgemenen van deze resultaten moeten we voorzichtig zijn. Het gaat vooreerst om een zeer geselecteerde groep patiënten, zonder dat de auteurs de keuze van deze selectiecriteria verantwoorden. Anderzijds gaf dit wel de mogelijkheid om een populatie te includeren waarvan 75% last had van matig tot ernstig CTS. Wat zou het effect zijn van dezelfde interventie bij mannen? De pragmatische aanpak die de auteurs voor ogen hadden, gaat hier wat verloren en we kunnen de resultaten dus niet veralgemenen naar alle patiënten met CTS. Verder is de techniek in de manuele therapiegroep gebaseerd op een vrij nieuwe theorie (desensitisatie van het centrale zenuwstelsel bij patiënten met carpaletunnelsyndroom). Andere studies zijn dus nodig in andere centra (bv. via **multicenter studies**), met een zeer gedetailleerde beschrijving van de techniek zodat de resultaten kunnen worden gereproduceerd en geverifieerd.

Door de methodologische beperkingen kunnen we deze vorm van manuele therapie met desensitisatie van het centrale zenuwstelsel (die hier vergeleken wordt met chirurgie) niet aanbevelen en we kunnen evenmin de correcte plaats bepalen van deze aanpak binnen de verschillende beschikbare therapeutische behandelingsmogelijkheden van CTS.

### **Andere studies**

In 2012 publiceerde de Cochrane Collaboration een systematisch literatuuroverzicht over de werkzaamheid van verschillende niet-chirurgische en niet-medicamenteuze interventies voor de behandeling van carpaletunnelsyndroom (3). De interventies bestonden uit verschillende vormen van mobilisatie, spalkbehandeling, ultrasone golven, yoga en chiropraxie. De auteurs besloten dat de bewijskracht voor het nut van deze diverse en gevarieerde behandelingen zeer beperkt is en van geringe kwaliteit. Manuele therapie met desensitisatie van het centrale zenuwstelsel was niet opgenomen als interventie in deze systematische review.

## **Besluit van Minerva**

Deze studie met fundamentele methodologische beperkingen toont aan dat manuele therapie met desensitisatie van het centrale zenuwstelsel op korte en middellange termijn in vergelijking met chirurgie een gunstig effect heeft op pijn en functionele capaciteiten bij vrouwen met een matige tot ernstige vorm van carpaletunnelsyndroom. Op lange termijn is er geen verschil tussen beide interventies. Deze vorm van manuele therapie vraagt om meer aandacht, maar andere studies zijn noodzakelijk om de plaats van deze aanpak tegenover de standaardbehandeling (chirurgische interventie) te kunnen bepalen.

## **Voor de praktijk**

Volgens de aanbevelingen van EBMPPracticeNet wordt over het algemeen een therapeutische gradatie voorgesteld bij de behandeling van carpaletunnelsyndroom (11). In de eerste plaats zal men de uitlokkende fysieke belastende factoren op het werk beoordelen en focussen op de eliminatie ervan. De natuurlijke evolutie van de symptomen afwachten is een aanvaardbare therapeutische optie (3,9). Bij een matige vorm van carpaletunnelsyndroom kan een nachtspalk overwogen worden met de pols in neutrale stand. Bij onvoldoende therapeutische respons na enkele weken, is het verantwoord om een corticosteroïdinfusie voor te stellen (9,11,12). Er is geen bewijs dat NSAID's (zoals ibuprofen) en diuretica nuttig zijn (13). Bij ernstige klachten wordt vaak chirurgie aanbevolen om motorische uitval en gevoelloosheid van de duim te verhinderen (9,11). De bewijskracht voor het nut van manuele therapie is anno 2016 zeer beperkt en van geringe kwaliteit (3,9). Manuele therapie met desensitisatie van het centrale zenuwstelsel kan een nieuwe therapeutische aanpak betekenen, maar bijkomend onderzoek is nodig vooraleer deze optie te kunnen aanbevelen en vooraleer deze een plaats te kunnen geven binnen het huidige zorgaanbod.

## Referenties

1. Fernandez-de-las Peñas C, de la Llave-Rincon AI, Fernandez-Carnero J, et al. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in carpal tunnel syndrome: evidence of central processing in unilateral neuropathy. *Brain* 2009;132:1472-9.
2. Zanette G, Cacciatori C, Tamburin S. Central sensitization in carpal tunnel syndrome with extraterritorial spread of sensory symptoms. *Pain* 2010;148:227-36.
3. Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Exercise and mobilisation interventions for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 6.
4. Shi Q, MacDemid JC. Is surgical intervention more effective than non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome? A systematic review. *J Orthop Surg Res* 2011;6:17.
5. Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, et al. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Man Ther* 2009;14:531-8.
6. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther* 2010;15:135-41.
7. Barbier O, Chevalier P. Carpaletunnelsyndroom: corticoïdinfiltaties of chirurgie? *Minerva* 2005;4(10):168-9.
8. Ly-Pen D, Andréu JL, de Blas G, et al. Surgical decompression versus local steroid injection in carpal tunnel syndrome : a one-year, prospective, randomized, open, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:612-9.
9. Prescrire Rédaction. Syndromes du canal carpien : proposer des alternatives à la chirurgie. *Rev Prescrire* 2011;31:280-4.
10. Padua L, Padua R, Aprile I, et al. Multiperspective follow-up of untreated carpal tunnel syndrome: a multicenter study. *Neurology* 2001;56:1459-66.
11. Carpaletunnelsyndroom (CTS). Duodecim Medical Publications. Laatste update : 27/07/2009.
12. Carpal tunnel syndrome. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Last reviewed: December 2009.
13. Carpal tunnel syndrome : treatment. NHS Choices. Last reviewed: 18/09/2014.



# Geen overbrugging nodig met heparines met laag moleculair gewicht bij een onderbreking van orale anticoagulantia voor een electieve ingreep met bleedingsrisico bij patiënten met voorkamerfibrillatie?

## Referentie

Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Heeft bij volwassenen met voorkamerfibrillatie de vervanging van warfarine door een heparine met laag moleculair gewicht op het vlak van arteriële tromboembolie of majeure bloedingen een meerwaarde boven geen vervanging in de periode vóór een geplande chirurgische interventie (of een invasief onderzoek)?

## Achtergrond

Klinische richtlijnen raden aan om 5 dagen vóór een geplande, risicovolle chirurgische interventie (of invasief onderzoek), de orale anticoagulatiebehandeling met een vitamine K-antagonist te onderbreken. Over het al dan niet vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht (LMWH, low molecular weight heparin) tijdens de onderbreking lopen de aanbevelingen in de richtlijnen uiteen. Bij ingrepen met een hoog risico (bv. bij patiënten met een mechanische hartklep) wordt een vervanging aanbevolen (1,2). Voor patiënten met voorkamerfibrillatie zijn de richtlijnen niet eenduidig. De ACCP-richtlijn (American College of Chest Physicians) (2012) raadt een systematische vervanging aan, maar deze aanbeveling is gebaseerd op gering niveau van bewijskracht (2). De AHA/ACC/HRS-richtlijn (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society), gepubliceerd in 2014, beveelt een overbrugging aan bij patiënten met voorkamerfibrillatie en hoog risico (niveau van bewijskracht C) (3). Bij patiënten met voorkamerfibrillatie zonder hartkleprothese stelt deze richtlijn voor om de risico's en de voordelen van een overbrugging af te wegen tegen de risico's en de voordelen van geen overbrugging (niveau van bewijskracht C). De hoofdauteurs van de ACCP-richtlijn werkten mee aan de hier besproken RCT waarin ze betrouwbaar bewijs zochten voor het nut van vervanging bij een perioperatieve onderbreking van de anticoagulatie bij patiënten met voorkamerfibrillatie.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 1 884 patiënten met chronische voorkamerfibrillatie (persisterend of paroxismaal) of flutter; minstens 18 jaar oud; sinds minstens 3 maanden behandeld met warfarine; met INR tussen 2 en 3; met een geplande chirurgische interventie of een invasief onderzoek die een onderbreking van de warfarinebehandeling vereisten; met minstens 1 van de CHADS<sub>2</sub>-risicofactoren (congestief hartfalen of linkerventrikeldisfunctie, hypertensie, ≥75 jaar, diabetes, en antecedenten van ischemisch CVA, systemische embolie of TIA)
- exclusiecriteria: patiënten met hartkleprothese; CVA, systemische embolie of TIA in de voorbije 12 weken; majeure bloeding in de voorbije 6 weken; creatinineklaring <30 ml per minuut; bloedplaatjes <100x10<sup>3</sup>/ml; geplande cardiale, intracraniele of intraspinale chirurgie

- belangrijkste kenmerken van de geïncludeerde patiënten: gemiddelde leeftijd van 71,7 jaar; 73,4% mannen; in beide groepen resp. 40,2 en 37,6% van de patiënten met een CHADS<sub>2</sub>-score=2; gemiddelde CHADS<sub>2</sub>-score=2,3; 87% van de patiënten had hypertensie, 41% diabetes en 11% nierinsufficiëntie; 34,7% van de patiënten nam aspirine (60% van hen ononderbroken)
- 89,4% van de uitgevoerde ingrepen waren ingrepen met een gering bloedingsrisico.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, **multicenter non-inferioriteitsstudie** (V.S. en Canada)
- onderbreking van warfarine 5 dagen vóór de ingreep en herstart de avond na de ingreep of de dag nadien
- toediening van dalteparine 100 IE per kg lichaamsgewicht 2 maal per dag (n=934) versus placebo (n=950) in subcutane vorm vanaf 3 dagen vóór de ingreep tot 24 uur vóór de ingreep; de toediening werd hervat 12 tot 24 uur na een ingreep met gering bloedingsrisico en 48 tot 72 uur na een ingreep met hoog bloedingsrisico, tot een INR  $\geq 2$  bereikt was
- bloedingsrisico bepaald op basis van een classificatie, maar uiteindelijk overgelaten aan het oordeel van de onderzoekers.

### Uitkomstmeting

- evaluatie van alle uitkomstmaten op dag 37 na de ingreep; vergelijking van de primaire uitkomstmaat tussen beide groepen op dag 30
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: incidentie van arteriële trombo-embolie (inclusief ischemisch of hemorragisch CVA, TIA, systemische embolie)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: acuut myocardiinfarct, diepe veneuze trombose, longembool, overlijden
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding
- secundaire uitkomstmaat voor veiligheid: mineure bloeding
- non-inferioriteitsanalyse voor de primaire uitkomstmaat van werkzaamheid.

### Resultaten

- 71 patiënten zetten de studie stop en 162 patiënten ondergingen niet de voorziene ingreep
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: incidentie van arteriële trombo-embolie bij 0,4% van de patiënten zonder vervanging door een LMWH versus 0,3% van de patiënten met vervanging; 0,1% verschil (95% BI van -0,6 tot 0,8) met  $p=0,01$  voor non-inferioriteit en  $p=0,73$  voor superioriteit; bij analyse van alleen de patiënten die de voorziene ingreep ondergingen, waren de resultaten gelijkaardig; de mediane tijd tot een arteriële trombo-embolie na de ingreep bedroeg 19 dagen (IQR van 6 tot 23)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: geen statistisch significante verschillen
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding bij 1,3% van de patiënten zonder vervanging en bij 3,2% van de patiënten met vervanging; superioriteit voor geen vervanging door een LMWH: RR van 0,41 met 95% BI van 0,20 tot 0,78 en  $p=0,005$ ; geen enkele majeure bloeding was fataal; de mediane tijd tot een majeure bloeding bedroeg 7 dagen (IQR van 4 tot 18)
- secundaire uitkomstmaat voor veiligheid: minder mineure bloedingen zonder vervanging (12,0%) dan met vervanging (20,9%) ( $p<0,001$ ).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie die hun warfarinebehandeling onderbreken voor een chirurgische ingreep of voor een andere invasieve electieve ingreep, het niet vervangen van de anticoagulatiebehandeling niet inferieur is aan een vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht voor de preventie van arteriële trombo-embolie en dat het niet vervangen van de anticoagulatie het risico van majeure bloedingen doet dalen.

### **Financiering van de studie**

National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health (NHLBI, USA); de firma Eisai leverde dalteparine zonder zich te mengen in het verloop van de studie of de publicatie ervan.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

4 van de 14 auteurs verklaren voor dit onderzoek mogelijke belangenconflicten te hebben (waaronder 3 auteurs die verklaren vergoedingen te hebben gekregen van het NHLBI).

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De opzet en het protocol van deze studie zijn van goede methodologische kwaliteit. De uitkomstmaten zijn goed gedefinieerd.

Voor de berekening van de steekproefgrootte gingen de auteurs uit van een power van 80% voor werkzaamheid en 99% voor veiligheid. Omdat uit intermediaire analyses bleek dat de incidentie van arteriële trombo-embolie lager was dan voorzien, moesten de auteurs in de loop van de studie de steekproefgrootte herzien om minstens 90% power te bekomen voor de primaire uitkomstmaten. De primaire analyse volgens het protocol was een non-inferioriteitsanalyse met een non-inferioriteitsmarge van 1,0% en dat is correct in het licht van de resultaten van andere studies. De toegediende dosis van dalteparine komt overeen met de in België aanbevolen behandelingsdosis. De belangrijke beperkingen van deze studie situeren zich op het vlak van de interpretatie van de resultaten (*zie volgende paragraaf*).

### **Interpretatie van de resultaten**

De resultaten van deze RCT tonen aan dat op het vlak van werkzaamheid (preventie van arteriële trombo-embolie) geen substitutie van warfarine door LMWH niet inferieur is aan substitutie bij patiënten met voorkamerfibrillatie op het ogenblik dat de orale anticoagulatie met warfarine onderbroken moet worden voor een ingreep met bloedingsrisico. In deze RCT onderging de overgrote meerderheid van de patiënten (89,4%) een ingreep met mineur bloedingsrisico (volgens de opgegeven indeling van het protocol), maar in werkelijkheid werd slechts 69,1% van de patiënten behandeld als patiënten met een gering bloedingsrisico.

Het verschil tussen beide behandelingsopties situeert zich op het vlak van majeure bloedingen, waarvoor geen substitutie door LMWH duidelijk superieur is aan substitutie.

Door de talrijke exclusiecriteria zijn veel patiënten niet opgenomen in deze studie. We kunnen geen conclusies trekken voor patiënten met hogere CHADS<sub>2</sub>-scores (>4), voor patiënten die een ingreep met een hoog bloedingsrisico en met een hoog risico van arteriële trombo-embolie moesten ondergaan, noch voor patiënten met een hartklepprothese.

Het lijkt ons belangrijk om te wijzen op 2 specifieke elementen. De patiënten bij wie een arteriële trombo-embolie optrad, hadden een gemiddelde CHADS<sub>2</sub>-score van 2,6 (range 1 tot 4) en die score was dus hoger dan de gemiddelde CHADS<sub>2</sub>-score van de totale studiebevolking. Verder duurde het mediaan 7 dagen vooraleer een majeure bloeding optrad, maar de mediane tijd tot een arteriële trombo-embolie bedroeg 19 dagen (IQR van 6 tot 23). Patiënten moeten dus relatief lang nauwkeurig opgevolgd worden.

### **Resultaten in perspectief**

Bij de onderbreking van vitamine K-antagonisten lijkt de incidentie van trombo-embolie gering te zijn. In een prospectief observationeel onderzoek stelde men bij patiënten met voorkamerfibrillatie (54% van de studiebevolking waarvan slechts 2,7% met substitutie door LMWH) een incidentie van arteriële trombo-embolie vast van 0,7% (95% BI van 0,2 tot 1,9) (4).

Tot nu toe is de meerwaarde van substitutie door LMWH boven geen substitutie bijna uitsluitend onderzocht in observationeel onderzoek. In 2012 publiceerden Siegal et al. een meta-analyse van 33 observationele onderzoeken en 1 gerandomiseerd onderzoek (5). In deze studies waren onder meer

patiënten met voorkamerfibrillatie of met een mechanische hartklepprothese opgenomen. Substitutie door LMWH leidde niet tot een statistisch significante vermindering van het aantal trombo-embolische gebeurtenissen (OR 0,80 met 95% BI van 0,42 tot 1,54). Het risico van majeure bloedingen was echter hoger bij de patiënten die substitutie kregen (OR 3,60 met 95% BI van 1,52 tot 8,50). Deze vaststellingen zijn nadien bevestigd in ander prospectief observationeel onderzoek (6).

De aanbevelingen van de huidige richtlijnen om de perioperatieve onderbreking van een anticoagulerende behandeling met vitamine K-antagonisten al dan niet te overbruggen met heparine met laag moleculair gewicht zijn niet eenduidig (1-3). De ene richtlijn suggereert een systematische vervanging (2), terwijl andere richtlijnen een overbrugging in specifieke situaties aanbevelen (1,3). De auteurs van deze richtlijnen geven zelf aan dat de bewijskracht waarop de aanbevelingen gebaseerd zijn, zeer gering is.

Het nut van al of niet substitutie bij een onderbreking van orale anticoagulatie met de nieuwe orale anticoagulantia is nog niet uitgeklaard. Douketis et al. (dezelfde hoofdauteur als deze van de hier besproken studie) publiceerden in 2015 een subanalyse van de RE-LY-studie waarbij ze het nut evalueerden van substitutie bij onderbreking van orale anticoagulatie met dabigatran of warfarine (7). Zij stelden geen verschil vast tussen al of niet substitutie voor de incidentie van trombo-embolie, maar bij substitutie nam het risico van majeure bloedingen toe (6,8%) in vergelijking met geen substitutie (1,6%) ( $p < 0,001$ ).

## Besluit van Minerva

Deze RCT over de onderbreking van een vitamine K-antagonist bij patiënten met voorkamerfibrillatie en met een geplande risicovolle interventie, toont aan dat voor de preventie van arteriële trombo-embolie het niet vervangen van de anticoagulatie door een heparine met laag moleculair gewicht niet inferieur is aan het wel vervangen. Het risico van majeure bloedingen vermindert significant bij het niet vervangen van de anticoagulatie. Patiënten en ingrepen met een hoog risico waren niet opgenomen in deze studie.

## Voor de praktijk

Als de behandeling van voorkamerfibrillatie met vitamine K-antagonisten moet stopgezet worden omwille van een electieve interventie met een hemorragisch risico, beveelt de richtlijn van het American College of Chest Physicians (2012) eerder een systematische vervanging aan met heparines met laag moleculair gewicht dan geen vervanging, maar deze aanbeveling is gebaseerd op een zeer gering niveau van bewijskracht (2). Andere richtlijnen raden vervanging aan in specifieke omstandigheden, maar ook hier is het niveau van bewijskracht gering (1,3). Een meta-analyse van hoofdzakelijk observationeel onderzoek en de resultaten van de hier besproken RCT trekken de zwakke aanbeveling om bij een perioperatieve onderbreking systematisch de anticoagulerende behandeling te vervangen, in twijfel. Voor patiënten met de meeste risico's en voor ingrepen met een hoog bloedingsrisico of een hoog trombo-embolisch risico kunnen we echter geen besluiten formuleren omdat er hiervoor geen gegevens beschikbaar zijn.

**Referenties:** zie website

# Hebben de nieuwe orale anticoagulantia een plaats bij de langetermijnbehandeling van longembool?

## Referentie

Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 12.

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB)

## Klinische vraag

Wat zijn bij de behandeling van longembool op lange termijn de werkzaamheid en de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia in vergelijking met de standaardbehandeling (heparines en vitamine K-antagonisten)?

## Achtergrond

Voor de behandeling van longembool, een mogelijk fatale aandoening, wordt conventioneel als standaardbehandeling een anticoagulatetherapie met heparine of een vitamine K-antagonist toegediend. Sinds geruime tijd zijn er ook nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) beschikbaar met verschillende werkingsmechanismen: factor Xa-inhibitoren (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) en direct werkende trombine-inhibitoren (dabigatran). De NOAC's bieden het voordeel dat ze beschikbaar zijn in orale vorm aan een vaste dosis zonder noodzaak van dosisaanpassing via biologische monitoring, maar er is echter geen antidotum beschikbaar. In verschillende RCT's is de werkzaamheid van de NOAC's voor de behandeling van longembool vergeleken met de standaardbehandeling (1-9). De hier besproken studie van de Cochrane Collaboration is een meta-analyse van deze RCT's en evalueert de werkzaamheid en de veiligheid van NOAC's voor de behandeling van longembool op lange termijn.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Studies, MEDLINE, EMBASE, CINAHL en AMED (tot januari 2015)
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov, ISRCTN Register
- referentielijsten van gevonden relevante artikels
- handmatige zoektocht in relevante tijdschriften
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- RCT's bij patiënten met longembool bevestigd op pulmonaire ventilatie-perfusiescan, pulmonaire angiografie of pulmonaire angiografie met CT-scan; orale toediening gedurende minstens 3 maanden van een factor Xa-inhibitor of een direct werkende trombine-inhibitor in minstens 1 van de studie-armen
- gepubliceerde studies en lopende studies indien preliminaire resultaten beschikbaar
- inclusie van 5 RCT's: AMPLIFY (1); EINSTEIN-PE (3); Hokusai-VTE (5); RE-COVER (7) en RE-COVER II (9)

- 2 RCT's met een direct werkende trombine-inhibitor (dabigatran (7,9))
- 3 RCT's met een factor Xa-inhibitor (rivaroxaban (3), edoxaban (5) en apixaban (1)).

#### *Bestudeerde populatie*

- 7 897 patiënten.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten:
  - recidief van longembool
  - recidief van veneuze trombo-embolie inclusief bevestigde diepe veneuze trombose
  - bewezen diepe veneuze trombose
- secundaire uitkomstmaten:
  - globale mortaliteit
  - ongewenste effecten o.a. majeure bloedingen volgens de definitie van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (**ISTH**):
    - fatale bloedingen
    - symptomatische bloedingen in een kritisch gebied of orgaan
    - bloedingen die een daling veroorzaken in hemoglobine van  $\geq 2$  g/dl of die een transfusie vereisen
    - combinatie van de 3 bovenvermelde bloedingen
  - gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
- afzonderlijke analyse van de resultaten voor de 2 soorten NOAC's
- meta-analyse volgens het fixed effects model als er geen statistische heterogeniteit was vastgesteld
- evaluatie van de heterogeniteit tussen de studies op basis van een **forest plot** en de Chi<sup>2</sup>- en I<sup>2</sup>-testen.

#### **Resultaten**

##### **1. dabigatran (direct werkende trombine-inhibitor) versus standaard anticoagulatie (7,9):**

- recidiverend longembool: OR=1,02 (95% BI van 0,50 tot 2,04); N=2; n=1 602 (hoog niveau van bewijskracht)
- recidiverende veneuze trombo-embolie: OR=0,93 (95% BI van 0,52 tot 1,66); N=2; n=1 602 (hoog niveau van bewijskracht)
- diepe veneuze trombose: OR=0,79 (95% BI van 0,29 tot 2,13); N=2; n=1 602 (hoog niveau van bewijskracht)
- globale mortaliteit: geen gegevens beschikbaar voor de patiënten met longembool
- ongewenste effecten van de behandeling (majeure bloeding): OR=0,50 (95% BI van 0,15 tot 1,68); N=2; n=1 527 (hoog niveau van bewijskracht)
- kwaliteit van leven: niet opgenomen als uitkomstmaat in de originele studies.

##### **2. apixaban, edoxaban of rivaroxaban (factor Xa-inhibitoren) versus standaard anticoagulatie (1,3,5):**

- recidiverend longembool: OR=1,08 (95% BI van 0,46 tot 2,56), I<sup>2</sup>=58%; N=2; n=4 509 (matig niveau van bewijskracht)
- recidiverende veneuze trombo-embolie: OR=0,85 (95% BI van 0,63 tot 1,15); N=3; n=6 295 (matig niveau van bewijskracht)
- diepe veneuze trombose: OR=0,72 (95% BI van 0,39 tot 1,32); N=2; n=4 509 (matig niveau van bewijskracht)
- globale mortaliteit: OR=1,16 (95% BI van 0,79 tot 1,70); N=1; n=4 817 (matig niveau van bewijskracht)
- ongewenste effecten van de behandeling: majeure bloeding: OR=0,97 (95% BI van 0,59 tot 1,62); N=2; n=4 507 (matig niveau van bewijskracht)
- kwaliteit van leven: niet opgenomen als uitkomstmaat in de originele studies.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten met een matig tot hoog niveau van bewijskracht dat er geen verschillen zijn tussen de nieuwe orale anticoagulantia en standaard anticoagulatietherapie voor de langetermijnbehandeling van longembool op het vlak van recidiverend longembool, recidiverende veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose, globale mortaliteit en majeure bloedingen.

### **Financiering van de studie**

National Institute for Health Research (UK); Chief Scientist Office, Scottish Government Health Directorates, The Scottish Government, UK.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Eén van de 3 auteurs verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's (o.a. producenten van dabigatran, rivaroxaban en enoxaban) en was rechtstreeks betrokken bij de studies over de nieuwe orale anticoagulantia; één auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van firma's in medische technologie; de andere auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze systematische review is opgezet volgens de criteria van de Cochrane Collaboration. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en verwerkten de gegevens. Bij discrepantie zochten ze samen naar een consensus. Ze zochten in de belangrijkste databanken en naast de gepubliceerde studies vonden ze 5 niet-gepubliceerde studies. Eén hiervan is ondertussen wel beschikbaar: de Japanse AMPLIFY-J-studie (10) die apixaban vergelijkt met warfarine voor de behandeling van acute veneuze trombo-embolie.

Zoals in alle reviews van de Cochrane Collaboration gaat bij de evaluatie van de geselecteerde RCT's veel aandacht naar het opsporen van bias. Op basis van het Cochrane 'risk of bias'-tool onderzochten 2 auteurs onafhankelijk van elkaar de risico's van bias: o.a. selectiebias (randomisatiemethode, geheimhouding van de toewijzing), performance bias (dubbele blindering), detectiebias, attrition bias, **rapporteringsbias**. Bij afwijkingen kwam de derde auteur tussenbeide. Volgens de auteurs was het risico van bias gering behalve voor de randomisatiemethode die moeilijk beoordeeld kon worden op basis van de gepubliceerde rapporten. De populatie is in de meta-analyse zelf niet beschreven, maar de patiëntkenmerken van iedere studie zijn opgenomen in de bijlagen. We willen wel wijzen op een aantal exclusiecriteria in de originele studies: patiënten met een hoog bloedingsrisico, ouder dan 65 jaar, met een gestoorde nierfunctie (soms eGFR <50-60 mL/min.) of die gelijktijdig CYP3A4-inhibitoren of krachtige CYP3A4-inductoren gebruikten.

De uitkomstmaten voor de meta-analyse zijn duidelijk omschreven en geanalyseerd en zijn klinisch zeer relevant. De auteurs maakten bij de analyse een onderscheid tussen de 2 categorieën nieuwe orale anticoagulantia.

We willen erop wijzen dat één van de auteurs belangenconflicten heeft met producenten van de nieuwe orale anticoagulantia.

### **Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief**

Dit is de eerste systematische review van de Cochrane Collaboration over de plaats van de nieuwe orale anticoagulantia bij de behandeling van longembool. In de literatuur is het overigens ook de enige die specifiek over longembool handelt. De meeste onderzoeken evalueren de nieuwe orale anticoagulantia voor de behandeling van veneuze trombo-embolie in zijn globaliteit.

De auteurs besluiten dat er geen verschil is tussen de nieuwe orale anticoagulantia en de standaard anticoagulatie voor de behandeling van longembool op lange termijn. De nieuwe orale anticoagulantia kunnen dus een alternatief zijn met als voordeel een orale toediening in vaste vorm zonder noodzaak van biologische monitoring.

Zoals hoger vermeld is er sindsdien slechts 1 nieuwe, kleine studie verschenen (10). Deze studie onderzocht het effect van apixaban bij 80 Japanse patiënten en de resultaten wijzen in dezelfde richting. Ook de besluiten van het online themadossier van Minerva over de nieuwe orale anticoagulantia (laatste update in 2014) zijn niet in tegenspraak met de hier besproken meta-analyse en bevelen vitamine K-antagonisten aan omdat er meer ervaring is met deze geneesmiddelen en omdat ze beter onderzocht zijn (11).

Een vaste dosis heeft echter het nadeel dat er met NOAC's geen monitoring van de anticoagulatie mogelijk is. Op die manier kan niet nagegaan worden of de patiënt het voorschrift volgt en kan de dosis niet aangepast worden bij onder- of overdosering. Verder is er geen antidotum beschikbaar in geval van hemorragie en dit is het belangrijkste nadeel van de nieuwe orale anticoagulantia.

Een aantal aspecten van het gebruik van de nieuwe orale anticoagulantia moet nog uitgeklaard worden. Zoals blijkt uit de hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration, is het effect op de kwaliteit van leven nog niet onderzocht. Aangezien de nieuwe orale anticoagulantia gebruiksvriendelijker zijn, zou men kunnen verwachten dat de kwaliteit van leven enigszins verbetert en het is verwonderlijk dat de farmaceutische industrie tot nu toe hieraan geen aandacht besteed heeft. Het economische aspect (de nieuwe orale anticoagulantia zijn veel duurder) komt in de hier besproken studie niet aan bod, noch bij het verzamelen van de gegevens noch in het discussiegedeelte. Misschien spelen de belangenconflicten van één van de auteurs hierin een rol. Het economische probleem is in het online themadossier van Minerva over de nieuwe orale anticoagulantia wel een argument tegen hun gebruik bij patiënten met voorkamerfibrillatie.

Drie RCT's zijn non-inferioriteitsstudies (3,5,7), maar de auteurs vermelden in hun publicaties niet welk voordeel ze verwachten van een non-inferioriteitsopzet. Deze doelstelling moet duidelijk toegelicht worden (12,13), maar wordt in de praktijk ontweken. Het is zeer onwaarschijnlijk dat de enkele nog niet gepubliceerde studies die de auteurs vermelden, de resultaten van de meta-analyse zullen veranderen. Toch hebben we gegevens uit farmacovigilantie en uit onafhankelijke studies op het terrein nodig om de werkzaamheid en de veiligheid te bevestigen die is vastgesteld in de door de farmaceutische firma's uitgevoerde studies.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat de nieuwe orale anticoagulantia (factor Xa-inhibitoren en direct werkende trombine-inhibitoren) bij de behandeling van longembool eenzelfde effect hebben op recidiverend longembool, recidiverende veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose, globale mortaliteit en majeure bloedingen als de standaard anticoagulatietherapie. De grotere gebruiksvriendelijkheid van de nieuwe orale anticoagulantia (vaste dosis, geen biologische monitoring nodig) is een voordeel, maar het ontbreken van een antidotum en de hogere kostprijs zijn nadelen. Alleen gegevens uit de dagelijkse praktijk kunnen uitmaken of het gebruik van deze geneesmiddelen nuttig is, en dat op voorwaarde dat de kostprijs aanvaardbaar is.

## Voor de praktijk

Deze systematische review met meta-analyse versterkt de beschikbare Belgische aanbevelingen, de besluiten van Minerva (11) en deze van de consensusconferentie van het RIZIV in 2013 over de preventie en de behandeling van veneuze trombo-embolie (14). Het juryrapport van de consensusconferentie handelde niet specifiek over longembool, maar over alle aspecten van veneuze trombo-embolie en sluit aan bij de besluiten van Minerva: starten met heparine met laagmoleculair gewicht en onderhoud met vitamine K-antagonisten (sterke aanbeveling). Het juryrapport vermeldt verder dat de nieuwe orale anticoagulantia een alternatief kunnen zijn. Dat wordt ook bevestigd door de hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration, maar we moeten rekening houden met de hierboven vermelde nadelen, onder andere de hoge kostprijs.



## Productnamen

- apixaban: Eliquis®
- dabigatran: Pradaxa®
- rivaroxaban: Xarelto®
- edoxaban: niet beschikbaar in België (07/07/2016)

## Referenties

1. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
2. Chevalier P. Apixaban voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. *Minerva* 2013;12(9):114-5.
3. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
4. La rédaction Minerva. Rivaroxaban voor de behandeling van symptomatisch longembool? *Minerva bondig* 28/01/2013.
5. Buller HR, Decousus H, Grosso MA et al; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
6. Chevalier P. Initiële behandeling en secundaire preventie van symptomatische veneuze trombo-embolie: nut van edoxaban? *Minerva* 2016;15(1):9-12.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
8. Chevalier P. Dabigatran voor veneuze trombo-embolie. *Minerva bondig* 28/08/2010.
9. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
10. Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I et al. Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects with Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circ J* 2015;79:1230-6.
11. Minerva. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Themadossier. Synthese. Laatste update: 31/03/2014.
12. Mulla SM, Scott IA, Jackevicius CA, et al. How to use a noninferiority trial: users' guides to the medical literature. *JAMA* 2012;308:2605-11.
13. Paesmans M, Grigoriu B, Ocak S, et al. Systematic qualitative review of randomised trials conducted in nonsmall cell lung cancer with a noninferiority or equivalence design. *Eur Respir J* 2015;45:511-24.
14. RIZIV. Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën. Consensusvergadering van 21 november 2013. Juryrapport.

# Medisch onverklaarde lichamelijke klachten: de machteloosheid van artsen in opleiding

## Referentie

Yon K, Nettleton S, Walters K, et al. Junior doctors' experiences of managing patients with medically unexplained symptoms: a qualitative study. *BMJ Open* 2015;5:e009593.

## Duiding

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

## Klinische vraag

Hoe gaan toekomstige artsen om met medisch onverklaarde lichamelijke klachten en welke suggesties hebben ze om de opleiding op dit vlak te verbeteren?

*“That’s the thing I find about medically unexplained symptoms, I’ve got no answer and I often feel very powerless...I just don’t know what to do..” (P12, Male, FY1)*

## Achtergrond

Uit internationaal onderzoek blijkt dat bij 40 tot 50% van de patiënten in de eerste lijn sprake is van medisch onverklaarde lichamelijke klachten, d.w.z. klachten die niet verklaard kunnen worden door een specifieke diagnose van een organische pathologie (1). Bij deze patiënten staan zorgverleners voor het dilemma om al dan niet onderzoek te verrichten en/of door te verwijzen naar de tweede lijn, met het risico van (over)medicalisering en onnodige onderzoeken (2,3). Intuïtief weten we dat de aanpak van deze patiënten zeker voor artsen in opleiding niet gemakkelijk is. Daarom lijkt het interessant om op een meer wetenschappelijke manier en specifiek via kwalitatief onderzoek te peilen naar hun ervaringen met deze patiënten en naar hun wensen op het vlak van opleiding.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- na het bekomen van een eerste certificaat in medische wetenschappen, beginnen studenten in Engeland aan een basisopleiding van 2 jaar ('Foundation Training Programme', equivalent aan 3<sup>de</sup> en 4<sup>de</sup> master in België) in verschillende specialiteiten (interne geneeskunde, algemene chirurgie, pediatrie, anesthesie en huisartsgeneeskunde).
- rekrutering via e-mail in 3 Londense ziekenhuizen van deze studenten die het 1<sup>ste</sup> of 2<sup>de</sup> stagejaar in het kader van de basisopleiding beginnen; 1 onderzoeker gaf tijdens een opleidings sessie in elk van de 3 ziekenhuizen uitleg over de studie en verzamelde de contactgegevens van de toekomstige artsen die vrijwillig wilden deelnemen; de auteurs vermelden in hun publicatie geen expliciete in- of exclusiecriteria, maar ze kozen deelnemers uit op basis van hun demografische kenmerken om een zo groot mogelijke diversiteit in geslacht, leeftijd, etniciteit en niveau van opleiding te bekomen
- interview bij 22 artsen in opleiding: 13 vrouwen; 15 deelnemers uit het 2<sup>de</sup> opleidingsjaar; 14 deelnemers jonger dan 29.

### Onderzoeksopzet

- kwalitatief onderzoek op basis van individuele diepte-interviews

- de interviews hadden plaats in het ziekenhuis waar de deelnemers werkten en werden afgenomen door een onderzoeker die opgeleid was in kwalitatief interview en die voorafgaand 4 pilootinterviews afnam; de items van het interview waren gebaseerd op achtergrondliteratuur en werden aangepast naarmate nieuwe relevante elementen naar voor kwamen in het interview; de interviews duurden gemiddeld 36 minuten (variërend van 19 tot 59 minuten); wanneer de onderzoeker vaststelde dat er geen nieuwe elementen meer aan bod kwamen, werden de interviews stopgezet (gegevenssaturatie)
- thema's in de interviews: ervaringen bij de deelnemers met de behandeling van patiënten met medisch onverklaarde lichamelijke klachten (en hieraan verbonden emoties); hun opinie over het omgaan met deze patiënten en over de belemmeringen voor het verlenen van een kwaliteitsvolle zorg; hun ideeën over de aanpak op korte en lange termijn; hun aanbevelingen hoe de opleiding op het vlak van deze problematiek er zou moeten uitzien
- audio-opname van de interviews; gegevensverwerking in Excel; analyse van de gegevens volgens de frameworkmethode (4)
- de deelnemers ontvingen een boekenbon van 20 pond als vergoeding.

## Resultaten

De auteurs groepeerden de inhoud van de interviews in 3 hoofdthema's met elk een aantal subthema's. Hieronder geven we een korte samenvatting van hun belangrijkste bevindingen:

### 1. attitudes en percepties van toekomstige artsen in verband met de behandeling van patiënten met medisch onverklaarde lichamelijke klachten

- rol en verantwoordelijkheid: de studenten voelen zich niet voorbereid op het omgaan met deze patiënten en vermijden soms communicatie, omdat ze niet zeker zijn hoe ze de behandelingsopties moeten uitleggen en bespreken; ook het gevoel van machteloosheid speelt een rol; veel toekomstige artsen zouden meer steun willen bieden, maar hun idee over de rol van de arts loopt sterk uiteen (sommige deelnemers denken zelfs dat de behandeling van deze patiënten geen taak is van de arts, maar eerder een specifieke taak voor de huisarts, de psychiater of de psycholoog)
- types patiënten met medisch onverklaarde lichamelijke klachten: ze onderscheiden 3 types: patiënten met psychiatrische of psychologische problemen (mentaal gezondheidsprobleem, trauma of stress), patiënten met een niet-geïdentificeerde organische pathologie en patiënten met 'verzonnen' symptomen
- aanpak en onderzoek: artsen in opleiding vinden dat ze de neiging hebben om te veel onderzoek te doen en voor velen is de aanleiding hiervoor schrik om iets ernstigs te missen en de negatieve gevolgen daarvan; voor sommige deelnemers is onderzoek van de patiënt een middel om de gesprekstijd met de patiënt te verkorten en om geen uitleg te moeten geven over de klachten

### 2. belemmeringen bij toekomstige artsen voor een effectieve aanpak

- belemmeringen op het vlak van organisatie: toekomstige artsen ervaren een tekort aan tijd voor patiënten die veel aandacht vragen; in drukke omstandigheden zijn patiënten met medisch onverklaarde lichamelijke klachten soms geen prioriteit
- psychologische belemmeringen: patiënten met medisch onverklaarde lichamelijke klachten roepen ergernis, frustratie, verwarring en angst op bij toekomstige artsen; de onzekerheid van toekomstige artsen geeft hen een gevoel van incompetentie of geeft hen de indruk dat patiënten zich niet gehoord voelen en dat heeft een negatieve invloed op hun motivatie om met deze patiënten te werken
- rolmodel: de meeste toekomstige artsen melden een tekort aan opleiding in dit domein en wijzen erop dat de observatie van hun stagemeesters een belangrijk element is in het leerproces; toekomstige artsen worden beïnvloed door de negatieve attitudes van vooral oudere artsen en hebben schrik en vinden zich ook niet in de goede positie om in te gaan tegen de gangbare normen door een alternatieve aanpak voor te stellen

### 3. aanbevelingen van toekomstige artsen voor de opleiding

- opinions over de opleiding: toekomstige artsen zijn zich ervan bewust dat medisch onverklaarde lichamelijke klachten een belangrijk probleem zijn en vinden dat meer opleiding een goed hulpmiddel zou zijn om patiënten met deze klachten adequaat te behandelen
- suggesties voor inhoud van de opleiding: toekomstige artsen vinden dat de opleiding op het vlak van medisch onverklaarde lichamelijke klachten een interactieve aanpak vereist; als geschikte leermethodes bevelen ze casusbesprekingen aan met oudere en jongere artsen, sessies voor het aanleren van praktische communicatievaardigheden, groepsdiscussies voor de uitwisseling van ideeën en ervaringen, en probleemgericht leren via video-opnames; ze denken dat het aanleren van communicatievaardigheden via simulatiepatiënten centraal moet staan in de opleiding, vooral als het gaat om het overbrengen van negatieve testresultaten aan de patiënt of om het geven van psychologische uitleg over fysieke symptomen; naast de vraag naar communicatievaardigheden willen ze meer technieken aanleren over de aanpak op middellange en lange termijn van patiënten met medisch onverklaarde lichamelijke klachten en over de mogelijkheden om deze patiënten op een adequate manier te verwijzen (servicecentra in de gemeenschap of psychologische dienstverlening).

#### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er dringend nood is aan de verbetering van de continue opleiding van artsen voor de aanpak van medisch onverklaarde lichamelijke klachten, vooral om het teveel aan onderzoeken te vermijden. De huidige opleiding voorziet toekomstige artsen immers niet van de nodige kennis en vaardigheden om op een effectieve en zelfzekere manier om te gaan met deze patiënten. De opleiding moet vooral gericht zijn op het ontwikkelen van praktische vaardigheden om aan deze patiënten de geschikte informatie te kunnen geven en samen met de patiënten te kunnen bekijken welke individuele behandelingsstrategie het meest geschikt is. Op die manier kan de opleiding toekomstige artsen helpen om het hoofd te bieden aan de onzekerheid in de omgang met patiënten met medisch onverklaarde lichamelijke klachten.

#### Financiering van de studie

National School of Primary Care Research (UK).

#### Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Dit kwalitatief onderzoek voldoet aan de voorwaarden die Minerva eerder in de reeks 'EBM-concepten' voor dit soort onderzoeken besproken heeft (5). Voor de rapportering van de resultaten volgden de auteurs de 'Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research' (COREQ) (6), een vragenlijst met 32 items specifiek ontwikkeld voor de rapportering van diepte-interviews en focusgroepen. Het internationale EQUATOR-netwerk (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) (7) beveelt eveneens deze criteria voor kwalitatief onderzoek aan. De problematiek van deze studie is goed gedefinieerd en de bestudeerde populatie is goed omljnd. De uitgekozen deelnemersgroep beantwoordt aan de onderzoeksvraag hoewel de selectiecriteria van de deelnemers binnen de onderzoekspopulatie vaag waren. De interviews werden stopgezet als er geen nieuwe inzichten meer aan bod kwamen, m.a.w. als saturatie bereikt was. Het gebruik van diepte-interviews is de geschikte methode voor de onderzoeksvraag en de gegevens lijken op een adequate manier verzameld. Het theoretische kader voor de interpretatie van de gegevens is goed beschreven. Er is geen sprake van echte **triangulatie**, in ieder geval niet voor de observatiemethodes, maar de auteursgroep die de thema's identificeerde, was pluridisciplinair samengesteld (2 artsen, 2 sociologen en 1 psycholoog met ervaring in medisch onverklaarde lichamelijke klachten). Vooroordelen en

opvattingen van de auteurs over de onderzoeksvraag werden verduidelijkt en getoetst aan de gegevens van de andere auteurs. De auteurs vermelden niet of ze de gegevens codeerden en ook de overeenstemming tussen de observatoren is niet geëvalueerd of niet gerapporteerd. Deze studie is alleen een verkenning van de noden van toekomstige artsen, en niet van de noden van hun collega's of opleiders en nog minder van de patiënten.

### **Interpretatie van de resultaten**

Fundamenteel gaat het bij kwalitatief onderzoek om hypothesevorming, inzicht over een bepaald onderwerp en oriëntatie van interventies. De bestudeerde populatie van de hier besproken studie lijkt goed overeen te komen met de studenten van het 3<sup>de</sup> en 4<sup>de</sup> jaar masteropleiding in België. We zouden de resultaten dus voorzichtig kunnen extrapoleren naar deze context. De meeste van deze studenten zullen stage lopen in de huisartspraktijk. Uit de resultaten blijkt dat sommige toekomstige artsen vinden dat medisch onverklaarde lichamelijke klachten vooral het domein zijn van de huisarts. Maar ze benadrukken ook dat er weinig opleiding voorzien is voor deze klachten en dat ze leren door anderen te observeren. Het gaat hier over het rolmodel (8). Dit gegeven verwijst naar de capaciteit van iedere zorgverlener om op een professionele en empathische manier om te gaan met medisch onverklaarde lichamelijke klachten. Naast aandacht voor dit eenvoudige rolmodel dient iedere zorgverlener ook te beschikken over de vaardigheden om toekomstige artsen hierin te begeleiden. De deelnemers wijzen op een tekort aan opleiding in communicatievaardigheden. Ook dit is een aandachtspunt bij de supervisie van toekomstige artsen tijdens hun stageperiode. In de hier besproken studie lijkt de notie van medisch onverklaarde lichamelijke klachten zeer positivistisch en medisch gericht. Eenmaal voorbij de onduidelijke grens van voldoende onderzoek, zou het aangewezen zijn om uit te kijken naar andere referentiekaders, andere behandelingsopties of andere therapeuten. Ten slotte willen we erop wijzen dat omgaan met onzekerheid één van de pijlers is van de huisartsgeneeskunde (9). Medisch onverklaarde lichamelijke klachten verwijzen onmiddellijk naar een fundamenteel aspect van de rol van de huisarts, namelijk quaternaire preventie, of preventie van onnodige geneeskunde of van overmedicalisering (9).

## **Besluit van Minerva**

Dit kwalitatief onderzoek van goede methodologische kwaliteit toont aan dat artsen in opleiding (equivalent aan het 3<sup>de</sup> en 4<sup>de</sup> master) die in de huisartspraktijk stage zullen lopen, te weinig opleiding hebben gekregen in het omgaan met medisch onverklaarde lichamelijke klachten. De toekomstige artsen stellen vooral interactieve leermethoden voor als opleiding. Ze vinden ook het rolmodel belangrijk in het leerproces en dat zou stagemesters er moeten toe aanzetten attent te zijn voor de hulpeloosheid van sommige studenten in dergelijke klinische situaties waar onzekerheid een grote rol speelt, het dagelijkse lot van de huisarts.

## **Voor de praktijk**

De NHG-Standaard 'Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten' geeft enkele handvaten voor de opvolging van deze patiënten (10). De Standaard stelt dat een goede arts-patiëntrelatie en communicatie van essentieel belang zijn in het beleid. Voor de behandeling maakt de Standaard een onderscheid tussen 3 categorieën medisch onverklaarde lichamelijke klachten:

- patiënten met matige medisch onverklaarde lichamelijke klachten: behandeling door de huisarts door middel van voorlichting en advies, bespreking van de factoren die het herstel belemmeren en opstellen van een tijdcontingent plan
- patiënten met matige tot ernstige medisch onverklaarde lichamelijke klachten: samenwerking met of verwijzing naar een kinesitherapeut of een oefentherapeut, een geestelijke gezondheidswerker in de eerste lijn of een hulpverlener geschoold in cognitieve gedragstherapie
- patiënten met ernstige medisch onverklaarde lichamelijke klachten: samenwerking met of verwijzing naar multidisciplinaire hulpverleningsteams in de tweede lijn.

Voor de clinicus bestaan er heel wat hulpmiddelen op het vlak van communicatie (11,12) die o.m. nuttig kunnen zijn als ze een voorbeeldfunctie willen vervullen (rolmodel) voor de toekomstige artsen die stage lopen in hun praktijk.

Vanuit pedagogisch standpunt zijn het omgaan met onzekerheid en quaternaire preventie belangrijke elementen in de opleiding van toekomstige artsen en van stagemeeesters.

## Referenties

1. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:279-87.
2. Nettleton S. 'I just want permission to be ill': towards a sociology of medically unexplained symptoms. *Soc Sci Med* 2006;62:1167-78.
3. Barsky AJ, Orav J, Bates DW. Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:903-10.
4. Ritchie J, Spencer L. Qualitative data analysis for applied policy research. In: Bryman A, Burgess RG (eds). *Analyzing qualitative data*. London: Taylor & Francis Books, 1994:173-94.
5. Poelman T. Aan welke criteria moet kwalitatief onderzoek voldoen? *Minerva* 2015;14(2):24.
6. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care* 2007;19:349-57.
7. Equator Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. URL: <http://www.equator-network.org/>.
8. Chamberland M, Hivon R. Les compétences de l'enseignant clinicien et le modèle de rôle en formation clinique. *Pédagogie Médicale* 2005;6:98-111.
9. Kuehlein T, Sghedoni D, Visentin G, et al. La prévention quaternaire, une tâche du médecin généraliste. *Santé conjugulée* 2011;55:11-8.
10. Olde Hartman TC, Blankenstein AH, Molenaar AO, et al. NHG-Standaard Onvoldoende Verklaarde Lichamelijke klachten (SOLK). *Huisarts Wet* 2013;56:222-30.
11. EACH (European Association for Communication in Healthcare) is an interdisciplinary charity which brings together researchers and trainers in the field of communication in healthcare: <http://www.each.eu/>.
12. Richard C, Lussier MT. *La communication professionnelle en santé*. Pearson Erpi, 2e édition 2016.

# Myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of instabiele angor bij 80-plussers: conservatieve of invasieve aanpak?

## Referentie

Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1057-65.

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Wat is bij 80-plussers met een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of met instabiele angor het nut van een invasieve aanpak versus een conservatieve aanpak op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen of sterfte?

## Achtergrond

Een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentelevatie (NSTEMI - *non ST elevation myocardial infarction* - of instabiele angor) is de meest frequente aanwijzing van een cardiale ischemische pathologie bij 80-plussers. De Europese richtlijnen bevelen routinematig een invasieve therapeutische aanpak aan bij patiënten met risico van recidief (1), zonder onderscheid te maken tussen zeer oude patiënten (ondervetegenwoordigd in studies) en jongere patiënten. Zeer oude patiënten krijgen in de praktijk minder vaak de aanbevolen invasieve en medicamenteuze behandeling dan jongere patiënten (2,3). De hier besproken studie evalueert beide therapeutische opties specifiek bij 80-plussers.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- patiënten van minstens 80 jaar oud die zich aanboden in een ziekenhuis in Noorwegen met een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of met instabiele angor
- exclusiecriteria: klinisch onstabiele patiënten met persisterende pijn op de borst of andere ischemische symptomen of tekenen, cardiogene shock, persisterende bloedingsproblemen, korte levensverwachting (<12 maanden) omwille van ernstige co-morbiditeit, ernstige mentale problemen waardoor de patiënt het protocol niet kan volgen
- inclusie van 457 patiënten in 16 lokale ziekenhuizen; gemiddelde leeftijd van 84,8 jaar; 49% mannen; 43% van de patiënten met voorgeschiedenis van myocardinfarct en 52% met voorgeschiedenis van angor; 59% met hypertensie, 17% met diabetes, 22% met voorkamerfibrillatie en 93% met een verhoogd troponinegehalte.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, open label, **multicenter studie**
- invasieve aanpak (n=229): vroegtijdige coronaire angiografie (90% via de radiale arterie) in het universitair ziekenhuis van Oslo binnen de 2 dagen na opname; onmiddellijke keuzemogelijkheid voor percutane coronaire interventie (47%) of bypassoperatie (3%) en optimale medicamenteuze behandeling; 4 tot 18 uur na de invasieve ingreep keerden de patiënten terug naar het lokale ziekenhuis
- conservatieve aanpak (n=228): alleen optimale medicamenteuze behandeling

- alle patiënten kregen optimale medicamenteuze behandeling: bij ontslag uit het ziekenhuis kregen in de invasieve en in de conservatieve groep resp. 95 en 93% van de patiënten aspirine, 72 en 73% clopidogrel, 4 en 4% ticagrelor, 22 en 14% warfarine, <1 en 3% dabigatran, 1 en 1% rivaroxaban, 86 en 85% een bèta-blokker, 91 en 84% een statine, 52 en 54% een ACE-inhibitor of een sartan, 24 en 23% een calciumantagonist en 34 en 48% een nitraat.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengestelde uitkomstmaat van myocardinfarct, nood aan dringende revascularisatie, CVA en overlijden
- secundaire uitkomstmaat: overlijden door eender welke oorzaak
- veiligheid: bloedingen en andere ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse.

### Resultaten

- mediane opvolging van 1,53 jaar (tussen december 2010 en november 2014)
- studie-uitval: 5 patiënten in de groep met invasieve aanpak en 1 patiënt in de groep met conservatieve aanpak
- primaire uitkomstmaat: 93 patiënten (40,6%) in de groep met invasieve aanpak versus 140 (61,4%) in de groep met conservatieve aanpak: **HR** van 0,53 met 95% **BI** van 0,41 tot 0,69 en  $p=0,0001$ ; 2 componenten van de samengestelde uitkomstmaat gaven een statistisch significant verschil: myocardinfarct en nood aan dringende revascularisatie
- een analyse in functie van de leeftijd toonde aan dat het voordeel progressief daalt naarmate de leeftijd verhoogt (zelfs bij correctie voor het creatininegehalte)
- secundaire uitkomstmaat (globale mortaliteit): 25% in de groep met invasieve aanpak versus 27% in de groep met conservatieve aanpak: **HR** 0,89 met 95% **BI** van 0,62 tot 1,28 en  $p=0,5340$
- veiligheid: majeure bloedingen: 1,7% in de groep met invasieve aanpak versus 1,8% in de groep met conservatieve aanpak; mineure bloedingen: 10% in de groep met invasieve aanpak versus 7% in de groep met conservatieve aanpak.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij 80-plussers met myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of met instabiele angor een invasieve aanpak superieur is aan een conservatieve aanpak voor de vermindering van het geheel van gebeurtenissen. De werkzaamheid van de invasieve strategie vermindert bij een hogere leeftijd (na correctie voor creatinine en effectverandering bij patiënten ouder dan 90 jaar). Op het vlak van bloedingscomplicaties is er geen verschil tussen beide opties.

### Financiering van de studie

Norwegian Health Association (ExtraStiftelsen) en Inger and John Fredriksen Heart Foundation die in geen enkel stadium van de studie of van de publicatie zijn tussengekomen.

### Belangenconflicten van de auteurs

De eerste auteur ontving subsidies van de sponsor; de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze RCT is correct: de auteurs randomiseerden in blokken met **geheimhouding van de toewijzing**. De basiskennmerken in beide groepen waren gelijklopend, maar in de groep met invasieve aanpak waren meer mannen opgenomen.

De studie was niet geblindeerd voor artsen en patiënten, maar dat lijkt geen invloed gehad te hebben op de resultaten. De medicamenteuze behandeling was in beide groepen dezelfde, behalve voor



warfarine en nitraten. De primaire uitkomstmaat is een samenstelling van ‘objectieve’ criteria, behalve gedeeltelijk voor de nood aan dringende revascularisatie die beoordeeld werd door de cardioloog van de lokale ziekenhuizen (verergering van symptomen van angor ondanks optimale medische behandeling met of zonder wijzigingen op ECG).

De resultaten zijn correct uitgetekend op curves die de overleving zonder gebeurtenissen weergeven in functie van de tijd (**Kaplan-Meier**). Bij de evaluatie van eventuele versturende factoren stelden de auteurs vast dat het creatininegehalte een vertekend effect had. Ze analyseerden de studieresultaten ook in functie van de leeftijd van de patiënten.

Het stroomdiagram met de rekrutering en inclusie van patiënten is zeer informatief. De auteurs zijn vertrokken van 4 187 80-plussers met myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of instabiele angor. 2 214 van deze patiënten (53%) werden geëxcludeerd op basis van de vooraf vastgelegde criteria en 1 516 patiënten werden niet opgenomen om andere redenen (overwegend wegens logistieke redenen, weigering tot deelname bij ongeveer 10% van de patiënten,...). De auteurs konden dus slechts 11% van de potentiële deelnemers randomiseren.

### **Resultaten in perspectief**

Het voordeel van een invasieve aanpak bij 80-plussers is al aangetoond in observationeel onderzoek (4,5), maar nog niet in RCT's. Damman et al. publiceerden in 2012 een meta-analyse met individuele patiëntgegevens uit 3 studies en stelden vast dat een invasieve aanpak een gunstig effect had bij 75-plussers (6). Voor 80-plussers waren er in deze meta-analyse geen gegevens beschikbaar.

In een RCT met een ander protocol includeerden Savonitto et al. 313 75-plussers (gemiddelde leeftijd van 82 jaar) (7). Deze auteurs konden geen statistisch significant voordeel van een invasieve aanpak vaststellen, hoogstwaarschijnlijk omdat deze studie te weinig power had.

De hier besproken studie toont een meerwaarde aan van de invasieve aanpak door een reductie van het (recidief)risico van myocardinfarct en van de nood aan dringende revascularisatie. Zoals hoger vermeld waren echter heel wat patiënten uitgesloten, vooral op basis van de vooraf vastgelegde exclusiecriteria. We kunnen de resultaten van deze studie dus zeker niet veralgemenen naar de algemene populatie van 80-plussers met een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie (93% van de patiënten in de hier besproken studie) of instabiele angor. De globale mortaliteit is niet significant gedaald, maar mogelijk was de power onvoldoende voor deze uitkomstmaat. De auteurs stelden ook vast dat het voordeel van een invasieve aanpak daalt bij een hogere leeftijd na correctie voor het creatininegehalte dat een versturende factor bleek te zijn. Het effect kan zelfs omkeren bij een hogere leeftijd, maar het aantal patiënten ouder dan 90 jaar was te klein (n=34) om hierover een uitspraak te doen.

In een editoriaal bij de hier besproken studie vermelden Psaltis et al. dat, in vergelijking met vroegere studies, contrastgeïnduceerde nefropathie en majeure bloedingen in de groep met een invasieve aanpak van deze RCT veel minder frequent waren en dat heeft bijgedragen aan de positieve resultaten van de invasieve aanpak (8). Volgens hen hebben de strikte exclusiecriteria, het niet toedienen van glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren (abciximab, eptifibatide en tirofiban) en een coronaire angiografie via de radiale arterie bij 90% van de patiënten, zeker ook bijgedragen aan de meer gunstige resultaten. De optimale medicamenteuze behandeling van deze pathologie is in evolutie: nieuwere antiaggregantia voor deze indicatie (prasugrel, ticagrelor), krachtiger statines of andere nieuwe hypolipemiërende middelen (PCSK9-remmers) moeten nog geëvalueerd worden.

## **Besluit van Minerva**

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat een invasieve aanpak samen met een optimale medicamenteuze behandeling gunstiger is dan alleen een optimale medicamenteuze behandeling voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij een zeer geselecteerde populatie van klinisch stabiele 80-plussers met myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie (NSTEMI) of met instabiele angor (veel minder frequent in deze studie).

## Voor de praktijk

De richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC) (1) raden aan, met een sterk niveau van aanbeveling en zonder specificatie van de leeftijd, om binnen de 72 uur een invasieve strategie toe te passen bij patiënten met een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie met recidiverende symptomen en bij patiënten met minstens 1 hoogrisicofactor. Volgens de ESC-richtlijn zijn de volgende hoogrisicofactoren een indicatie voor een invasieve aanpak: relevante stijging of daling van de troponineconcentratie, dynamische verandering van ST-segment of T-golven (symptomatisch of silenteus), diabetes, eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, linkerventrieklejectiefractie <40%, angina post infarct in de voorgeschiedenis, recente percutane coronaire interventie, coronaire bypass in de voorgeschiedenis, intermediaire tot hoge **GRACE**-risicoscore.

Uit de hier besproken RCT blijkt dat we deze aanbeveling ook kunnen toepassen voor tachtigers als ze zorgvuldig geselecteerd worden zoals in deze studie (voor negentigers is er geen bewijs). Als clinicus moeten we dus de tijd nemen om voor iedere patiënt zo correct mogelijk de balans op te maken van de mogelijke voordelen en de risico's.

### Referenties

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
2. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549-69.
3. Bagnall AJ, Goodman SG, Fox KA, et al. Influence of age on use of cardiac catheterization and associated outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:1530-6.
4. Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2008;29:1275-82.
5. Kolte D, Khera S, Palaniswamy C, et al. Early invasive versus initial conservative treatment strategies in octogenarians with UA/NSTEMI. *Am J Med* 2013;126:1076-83.
6. Damman P, Clayton T, Wallentin L, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart* 2012;98:207-13.
7. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:906-16.
8. Psaltis PJ, Nicholls SJ. Management of acute coronary syndrome in the very elderly. *Lancet* 2016;387:1029-30.



### Het placeboconcept

Isabelle Dagneaux, Médecin généraliste, Centre de Bioéthique de l'université de Namur (CBUN)

*Minerva publiceerde in 2009 een editoriaal over de verschillende aspecten van placebobehandelingen (1). Sindsdien contacteerden lezers ons regelmatig met vragen over de betekenis en de effecten van placebo. Daarom nodigden we dr. Isabelle Dagneaux, huisarts en filosofe met expertise in gezondheidsethiek, uit om voor ons een reeks van 3 methodologische artikelen te schrijven waarin ze een ruime blik werpt zowel op het placeboconcept als op het tegenovergestelde, het lessebo-effect. Deze artikelenreeks valt enigszins buiten het klassieke kader van onze methodologische teksten. In een eerste bijdrage (juni 2016) ging dr. Dagneaux dieper in op de betekenis van het placebo-effect en van placeborespons. Hier volgt een tweede artikel over de mechanismen die het placebo-effect veroorzaken en over medische beeldvorming. Begin 2017 sluiten we deze reeks af met een bijdrage over het lessebo-effect.*

#### Deel 2. Werkingsmechanismen en neurologische beeldvorming

##### Hypothesen over het werkingsmechanisme van placebo

De courante hypothesen om het placebo-effect te verklaren beantwoorden maar gedeeltelijk aan onze vraagstelling. Klassiek gezien gaat het om 3 mechanismen: conditionering, verwachting en de implicatie van endorfinen; McMillan (2) voegt hieraan het menselijke contact toe in het geval van placebo-effecten die men vaststelde bij dieren. Wat betreft de derde hypothese moeten we momenteel aannemen dat het mechanisme achter het placebo-effect niet beperkt is tot de endorfinen maar dat ook andere neurotransmitters een rol spelen (*zie verder*). De werkingsmechanismen zijn ook niet exclusief. In die zin kunnen we spreken over 'placebo-effecten', want ze kunnen worden veroorzaakt door meerdere mechanismen (3). Placebogeïnduceerde pijnstilling wordt, net zoals morfingeïnduceerde pijnstilling, geblokkeerd door de injectie van naloxon, terwijl de injectie van naloxon geen invloed heeft op de pijnstilling door hypnose. De wijze waarop het pijnstillende effect bekomen wordt, moet dus verschillend zijn. Actuele experimenten met behulp van cerebrale beeldvorming laten toe om de mogelijke basis van de placebowerking vast te stellen. Boussageon wijst echter ook hier op het gevaar van 'Beecher's error' (4). Hij stelt dat studies met moderne beeldvormingstechnieken zoals de PET-scan, die een placebogroep includeren om anatomische en functionele veranderingen aan te tonen, verrassend genoeg niet noodzakelijk een controlegroep 'zonder behandeling' includeren.

- **Conditionering**

Bij herhaalde blootstelling aan een specifieke stimulus met een therapeutische respons kan een neutrale stimulus die gelijktijdig optreedt, geconditioneerd raken waardoor de neutrale stimulus dezelfde reactie uitlokt als de specifieke stimulus. We spreken hier over het Pavlov-effect. Toegepast op het placebo-effect betekent dit dat de geconditioneerde respons (genezing of verbetering) op een neutrale stimulus (placebo) toegeschreven kan worden aan de therapeutische of experimentele context. Het organisme ervaart positieve ervaringen bij een geheel van omstandigheden, memoriseert deze en brengt deze over als dezelfde omstandigheden behalve één element, bv. de actieve stof, zich opnieuw voordoen. Op die manier kunnen we het placebo-effect verklaren, maar ook vooral het tegenovergestelde namelijk een afzwakking van het placebo (*Engels: placebo sag*). Dit komt erop neer dat herhaalde negatieve ervaringen met verschillende behandelingen het placebo-effect afremmen (5). Deze hypothese kan een

verklaring zijn voor bepaalde situaties, maar laat niet toe om alles te verklaren. Er kan bv. ook een placebo-effect optreden wanneer een situatie zich voor de eerste maal voordoet of bij een eerste raadpleging zonder voorafgaandelijke conditionering. Overigens kan zich bij het placebo-effect ook tolerantie-ontwikkeling voordoen met een afname van de respons bij chronisch gebruik (6), wat in tegenstelling is met de theorie van conditionering.

- **Verwachtingen**

De hypothese van verwachtingen past in een cognitivistische benadering van het probleem: “de verwachting van de patiënt, zijn hoop en wens om te genezen kunnen een placebo-effect teweegbrengen” (5). Om verwachtingen te kunnen koesteren is een reflectief bewustzijn vereist en een stuk intentioneel handelen. Het mechanisme van verwachtingen gaat echter niet op voor pasgeborenen en dieren en in het eerste deel van deze artikelenreeks merkten we in deze context al op dat er geen betere intellectuele capaciteiten vereist zijn om een placebo-effect te kunnen vaststellen. Een andere bedenking is volgens Tilmans-Cabiaux het feit dat een placebo werkt, ook al weet de gebruiker dat het placebo is (6). Deze auteur geeft als voorbeeld het voorschrijven van een placebo in de plaats van een actief product in het kader van therapeutische vensters, om ongewenste effecten van medicamenteuze behandelingen op lange termijn te vermijden. Dat illustreert volgens ons duidelijk het fenomeen van conditionering. We kunnen nog andere voorbeelden aanhalen zoals luchtweginfecties en de inname van vitamine C voor de preventie van influenza. Bovenop de verwachtingen van de patiënt hebben de inbreng, de verwachtingen en de overtuiging van de arts ook een invloed en kunnen deze aspecten het therapeutische resultaat conditioneren.

### **Neurologische mechanismen en beeldvorming**

Het placebo-effect is vooral duidelijk bij aandoeningen die te maken hebben met angst, bv. pijn, depressie, maar ook hypertensie, maagklachten... Dat verklaart de vrij snelle aanname dat de productie van endorfinen een rol speelt. De vaststelling van Levine et al. dat placebogeïnduceerde pijnstilling geblokkeerd werd door naloxon, een narcotische antagonist, bevestigt dit (7). Zubieta et al. stelden via beeldvorming een placebogeïnduceerde activering vast van  $\mu$ -opioïd receptor-gemedieerde neurotransmissie (8). Het dopamine- en het GABA-systeem spelen afhankelijk van de neurotransmitter ook een rol: het dopaminesysteem speelt een rol in de belonings- en verwachtingscomponenten bij de patiënt, terwijl GABA-receptoren een angstverlagende werking hebben (9). De la Fuente-Fernández et al. stellen dat de rol van het dopaminesysteem vooral merkbaar is in de werkzaamheid van placebo's bij de ziekte van Parkinson: placebo induceert de endogene afgifte van dopamine in het striatum (10). Het dorsale striatum speelt een rol bij de motorische controle (wat de verbetering van de symptomen verklaart), terwijl het ventrale striatum betrokken is in neurologische mechanismen die verband houden met de respons (*reward circuitry*): men neemt aan dat de verwachting (niet het bekomen) van een beloning (de verbetering van symptomen) de afgifte van dopamine veroorzaakt in het ventrale striatum. Volgens deze auteurs kan het dopaminesysteem een invloed hebben op het placebo-effect bij patiënten met pijn, depressie en ongetwijfeld ook andere klinische beelden. Het model werd positief bevonden bij dieren. Dit kader is dus ruimer dan de hierboven vermelde cognitivistische benadering, waarbij we evenwel de rol van intentioneel handelen en reflectief bewustzijn niet mogen verwaarlozen. De activatie van neurotransmitters die vastgesteld is in studies met neurologische beeldvorming, onderbouwt de hypothese van Godfroid (11). Hij stelt dat een stimulus (een situatie, een gedachte, een suggestie, ...) de cerebrale microarchitectuur wijzigt waardoor endogene stoffen vrijkomen die een somatisch effect mediëren. Deze hypothese integreert dus de 3 voorgestelde werkingsmechanismen van het placebo-effect: verwachtingen, conditionering en activatie van neurotransmissie.

## **Besluit**

De werkingsmechanismen van placebo zijn nog niet volledig uitgeklaard. In de literatuur wordt placebo soms nog aanzien als een vergissing van de patiënt. Andere publicaties benadrukken echter de mogelijkheden van placebo voor artsen die zich bewust zijn van de context, van de suggestie en van relationele factoren. Ook patiënten kunnen in placebo een hulpmiddel zien om hun gezondheid beter te

controleren door zich meer bewust te zijn van de lichamelijke mechanismen die een rol spelen (12). In de praktijk is het belangrijk om voor ogen te houden dat placebo aanwezig is in elke therapeutische relatie en dat het effect toegevoegd wordt aan het effect van het actief geachte geneesmiddel. Om het werkelijke effect van een placebo te evalueren is het noodzakelijk het effect van een behandeling in de placebogroep te vergelijken met het effect in een niet-behandelde groep. Dat geldt trouwens ook voor de visualisatie van placebo via neurologische beeldvorming.

## Referenties

1. Michiels B. Krachtige of nutteloze placebo's ? Believers en non-believers ? [Editoriaal] *Minerva* 2009;8(8):101.
2. McMillan FD. The placebo effect in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:992-9.
3. Philipon P. L'effet placebo pris sur le fait. *La Recherche* 2003;366:54-7.
4. Boussageon R. Placebo et effet placebo. Quatrième partie : la difficile mesure de l'effet placebo « L'erreur de Beecher ». *Médecine* 2013;9:128-31.
5. Tilmans-Cabiaux C. Effet placebo ou la subjectivité à l'œuvre dans la guérison. In: Ravez L, Tilmans C (editors). *La médecine, autrement ! Pour une éthique de la subjectivité médicale*. Presses universitaires de Namur, 2011:273-96.
6. Peck C, Coleman G. Implications of placebo theory for clinical research and practice in pain management. *Theor Med* 1991;12:247-70.
7. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2:654-7.
8. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005;25:7754-62.
9. Bardot V, Charvy P, Airagnes G, et al. L'origine du placebo. *Perspectives Psy* 2013;52:314-20.
10. de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2004;56:67-71.
11. Godfroid IO. *L'effet placebo. Un voyage à la frontière du corps et de l'esprit*. Socrate Editions Promarex, 2003.
12. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, et al. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005;25:10390-402.