

De DREAMING studie: effectiviteit van laaggedoseerde amitryptiline en mirtazepine voor chronische slapeloosheid: een placebo gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek in de huisartsenpraktijk.

Gepubliceerd: 05-06-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

het vergelijken van de werkzaamheid van zowel laaggedoseerd amitriptyline (10-20 mg, *s-avonds) als laaggedoseerd mirtazepine (7,5-15 mg, *s-avonds) op de subjectieve slaapkwaliteit met het door placebo teweeggebrachte effect als toevoeging aan de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50436

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De DREAMING studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

slaapstoornis

Aandoening

slaapstoornissen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum
Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amitryptiline, mirtazepine, placebo gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek, slaapstoornissen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van de studie is de subjectieve mate van ernst van de slaapstoornis, die gemeten zal worden door de 'insomnia severity index'.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten bestaan uit subjectieve kwaliteit van slaap, gekwantificeerd door de slaapindex, dagelijks functioneren en symptomen (vermoeidheid, angst en depressie), veiligheid en evaluatie van de behandeling (bijwerkingen, onttrekkingsverschijnselen, tevredenheid over de behandeling en therapietrouw). Therapietrouw zal ook worden geëvalueerd door middel van een pill count. Zorggebruik zal worden gebaseerd op zelf rapportage en gegevens uit het patiëntendossier in de huisartsenpraktijk.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Door de hoge prevalentie, de aanzienlijke gevolgen voor het welzijn van de patiënt, het verhoogde risico op comorbiditeit en de forse (maatschappelijke) kosten ervan, is langdurende slapeloosheid een belangrijk gezondheidsprobleem

dat vooral speelt in de huisartsenpraktijk. Hoewel niet-medicamenteuze behandelingen de eerste behandelkeuze zijn (NHG standaard *Slaapproblemen en slaapmiddelen), wordt bij de behandeling van langdurende slapeloosheid veelvuldig van slaapmiddelen als benzodiazepines gebruik gemaakt. Het gebruik van deze middelen leidt echter vaak tot gewenning en afhankelijkheid. In de huisartsenpraktijk is er daarom grote behoefte aan effectieve en veilige alternatieven. Op basis van opgedane ervaringen met de off-label toegepaste antidepressiva amitriptyline en mirtazepine in lage dosering zouden deze middelen kunnen worden aangemerkt als effectieve, veilige en niet-verslavende alternatieven. Hoewel amitriptyline en mirtazepine in lage dosering in toenemende mate als slaapmiddel worden voorgeschreven, ontbreekt bewijsvoering middels een RCT voor deze specifieke indicatie echter nog altijd. Om hierin te kunnen voorzien is het hieronder te beschrijven pragmatische fase drie onderzoek opgezet.

Doel van het onderzoek

het vergelijken van de werkzaamheid van zowel laaggedoseerd amitriptyline (10-20 mg, *s-avonds) als laaggedoseerd mirtazepine (7,5-15 mg, *s-avonds) op de subjectieve slaapkwaliteit met het door placebo teweeggebrachte effect als toevoeging aan de door de huisarts geboden (niet-medicamenteuze) standaardzorg bij patiënten met langdurende slaapproblemen. Secundaire doelstellingen zijn onder meer het bepalen van de werkzaamheid op de lange termijn (12 maanden), het vaststellen van een mogelijke effecten van de medicatie op de dagelijkse bezigheden (slaperigheid, beperkingen in het functioneren), het vaststellen of de medicatie goed wordt verdragen en veilig is en of de medicatie in zijn algemeenheid voldoet als farmacotherapeutische behandeling van langdurende slapeloosheid.

Onderzoeksopzet

het onderzoek is opgezet als een gerandomiseerd dubbelblind, placebo-gecontroleerd, pragmatisch onderzoek met drie parallelle behandelgroepen (3x N=52) in de huisartsenpraktijk. Deelnemers worden gerandomiseerd onder gebruikmaking van willekeurige, opeenvolgende blokken (van 3 deelnemers) die zijn gestratificeerd op basis van het door hen aangegeven belangrijkste slaapprobleem (regelmatig ontwaken gedurende de nacht versus het te vroeg wakker worden). Het protocol van dit pragmatisch onderzoek volgt de huidige off-label behandelpraktijk conform de NHG standaard waarbij de deelnemers door hun eigen huisarts worden behandeld en gevolgd en de medicamenteuze behandeling is toegevoegd aan de niet medicamenteuze behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

een 16 weken durende behandeling met amitriptyline, mirtazepine of placebo, te beginnen met een dagdosis van 10 mg amitriptyline, 7,5 mg mirtazepine of placebo met de mogelijkheid deze na consultatie van de huisarts in (of vanaf) week 3 te verdubbelen, waarbij gedurende de laatste twee weken van de behandelperiode echter weer naar de laagste dosering wordt teruggegaan. Gedurende de behandelperiode en de follow-up periode biedt de huisarts tevens de gebruikelijke zorg als aangegeven in de NHG standaard. Primaire onderzoeksparameter/eindpunt: de primaire onderzoeksuitkomst is de ernst van het slaapprobleem als aangegeven door de patiënt onder gebruikmaking van de slapeloosheids index (>insomnia severity index>). Secundaire uitkomsten zijn onder meer de slaapkwaliteit (indexwaarde) als aangegeven door de patiënt, het effect van de medicatie op de dagelijkse bezigheden, het optreden van verschijnselen als vermoeidheid, angst en depressie, de medicatieveiligheid en verschillende behandelingservaringen (opgetreden bijwerkingen en de ernst daarvan, stakingsverschijnselen [rebound], therapietrouw en patiënttevredenheid). De therapietrouw wordt eveneens beoordeeld aan de hand van een medicatietelling (>pill count>). De beoordeling van de mate waarin zorg wordt genoten is gebaseerd op door de patiënt mbv. vragenlijsten verstrekte gegevens (>self-report>). en gegevens uit het door de huisarts bijgehouden medische dossier van iedere deelnemer en gegevens uit het door de huisarts bijgehouden medische dossier van iedere deelnemer.

Inschatting van belasting en risico

het gebruik van de te onderzoeken slaapmedicatie kan leiden tot voorbijgaande, milde bijwerkingen zoals bijvoorbeeld slaperigheid en een gevoel van vermoeidheid. Gezien echter de langjarige klinische ervaring met het gebruik van amitriptyline en mirtazepine in hogere doseringen als antidepressivum en van laaggedoseerd amitriptyline bij de bestrijding van zenuwpijn alsook de uitsluiting van mogelijke risicopatiënten worden de deelnemers aan dit onderzoek niet blootgesteld aan grote gezondheidsrisico's. Door deelname aan het onderzoek kunnen de langdurende slaapproblemen mogelijk effectief worden aangepakt waardoor de slaapkwaliteit van de deelnemers als beoogd wordt verbeterd. Ook bij deelnemers die placebo hebben gebruikt kan als gevolg van het bij andere onderzoeken waargenomen placebo-effect, de slaapkwaliteit verbeterd zijn. Ter beoordeling van het effect van de onderzoeksbehandeling krijgen de deelnemers aan het onderzoek vijfmaal een vragenlijst voorgelegd: voorafgaand aan de behandeling (nulmeting), tijdens de behandelperiode zes en 12 weken na het begin van de behandeling, en gedurende de follow-up 20 en 52 weken na het begin van de behandeling. De deelnemers houden in de week voorafgaand aan de behandelperiode, in de 12 e week van de behandelperiode, en na afloop in de 20 e week na de start van de behandeling gedurende één week *slaapdagboek* bij. Gedurende de behandelperiode bezoeken de deelnemers hun huisarts tenminste twee keer. Doordat helderheid wordt verschaft over de effectiviteit en veiligheid van deze veel toegepaste off- label behandeling dragen zowel een positieve - laaggedoseerd amitriptyline en/of mirtazepine zijn bij de behandeling van langdurende slapeloosheid effectief en veilig toepasbaar - als een negatieve onderzoeksuitkomst - het gebruik van laaggedoseerd amitriptyline en/of mirtazepine bij de behandeling van langdurende slapeloosheid is niet effectief en/of onveilig - bij aan de

totstandkoming van een op klinisch bewijs gestoelde behandelrichtlijn voor langdurige slapeloosheid.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- volwassenen met de leeftijd van 18-85 jaar, patiënten bij een van de deelnemende huisartsenpraktijken.
- slaapstoornis conform DSM-V classificatie, slaapproblemen, voor tenminste 3

nachten per week, voor tenminste 3 maanden, waarbij het dagelijks functioneren wordt belemmerd.

- Verzoek tot langdurige slaapmedicatie bij huisarts bij falen van leefstijladviezen en non-medicamenteuze behandeling conform NHG richtlijnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- een op zichzelf staand probleem bij het inslapen (er is geen doorslaapprobleem),
- langdurende slapeloosheid als gevolg van een specifieke aandoening als OSAS, depressie of chronische pijn,
- het verrichten van nachtelijke werkzaamheden op een regelmatige basis (nachtdiensten),
- behoefte tot voortzetting van (niet receptplichtig [OTC]) melatoninegebruik,
- off-label gebruik van amitriptyline of mirtazepine als slaapmiddel gedurende een periode van één jaar voor het begin van het onderzoek,
- het lijden aan een aandoening in de terminale fase,
- de aanwezigheid van een bekend risico op het plegen van zelfmoord,
- zwangerschap of het geven van borstvoeding dan wel de wens gedurende de deelname aan het onderzoek (tot 6 maanden na aanvang van de behandelperiode) zwanger te worden,
- kwetsbaarheid als gevolg van een niet stabiele gezondheidstoestand (naar het oordeel van de huisarts).
- niet in staat zijn de onderzoeksinstructies te kunnen begrijpen en/of de vragenlijsten te kunnen invullen,
- deelname aan een andere medische interventie studie, Contra-indicaties
- Overgevoeligheid voor amitriptyline of mirtazepine
- Hartritmestoornis / hartblokkade / QT verlenging / Brugada syndroom/ Acute hartdood in de familieanamnese
- Recent myocardi infarct (binnen de afgelopen 90 dagen)/ Angina pectoris / coronaire insufficiëntie.
- Ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 10)
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Epilepsie
- Verhoogde intra-oculaire druk / glaucoom
- Bipolaire stoornis
- Overmatig alcohol of drugs gebruik / verslaving, Potentiele interacties
- Actueel gebruik psychofarmaca (incl benzodiazepines, antidepressiva inclusief Sint Janskruid en anti-epileptica)
- Actueel gebruik van antimycotica (alle vormen)

-Gebruik van zekere enzyminductoren, anti-retrovirale middelen, cimetidine en clonidine (Deze middelen worden niet frequent gebruikt en personen die deze middelen gebruiken zullen geexcludeerd worden bij de receptcontrole door de huisarts en/of bij de tweede controle door de apotheek)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-01-2019
Aantal proefpersonen:	156
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	amitryptiline/mirtazepine
Generieke naam:	amitriptyline/mirtazepine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-003766-27-NL
CCMO	NL63470.029.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	28-06-2022
Totaal aantal deelnemers:	81

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries