

# Effectiviteit van een lage dosering amitriptyline versus cognitieve gedragstherapie bij insomnie en medische aandoeningen: een gerandomiseerd non-inferiority studie.

Gepubliceerd: 17-07-2019 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518320-71-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het hoofddoel van de studie is om te bepalen of een lage dosis amitriptyline (10-20 mg) bij chronische slapeloosheid bij mensen...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55662

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

de TIMELAPSE studie

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

insomnie, slapeloosheid

### Aandoening

insomnia stoornis

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Ziekenhuisvoorzieningen Gelderse Vallei

**Overige ondersteuning:** geen extra financiering

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** amitriptyline, cognitieve gedragstherapie, insomnie, medische comorbiditeit

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste studie-parameter is de gemiddelde Subjectieve Insomnie Ernst score, gemeten met de Insomnia Severity index (ISI). Primair eindpunt is bij 12 weken.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten betreffen slaapkwaliteit, gekwantificeerd als slaap efficiëntie (middels een slaapdaboek) en vragenlijsten omtrent klachten en functioneren overdag (vermoeidheid, emotionele klachten, fysiek functioneren, beperkingen in het functioneren). Mogelijke moderatoren zijn pijn, type insomnie, behandelvoorkeur, causale attributies omtrent insomnia, disfunctionele gedachten en houdingen ten aanzien van slap, pre slaap gerelateerde arousal. Tevens worden negatieve gebeurtenissen, en behandelevaaluatie (bijwerkingen, withdrawal symptomen en therapietrouw) gemeten.

## Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Slapeloosheid (insomnia) komt vaak voor bij mensen met medische aandoeningen. Slapeloosheid wordt in verband met een verhoogde mortaliteit en morbiditeit. Cognitieve gedragstherapie voor slapeloosheid (CGT-I) is de eerste keuze van behandeling en ook effectief bij mensen met slapeloosheid en medische aandoeningen. CGT-I verliest niet zijn effectiviteit als het in een groepstherapie (een kosteneffectiever format) wordt aangeboden. Ondanks het bewijs dat CGT-I een effectieve interventie is, kunnen er beperkingen zijn bij CGT-I voor patiënten met een medische aandoening, waardoor een veilig alternatief van belang is. Voorlopig bewijs en klinische ervaring suggereert dat off-label lage dosis van sederende antidepressiva zoals amitriptyline, mogelijk een niet verslavend, effectief en goed te verdragen alternatief is voor de behandeling van slapeloosheid bij patiënten met een medische comorbiditeit.

## Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518320-71-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het hoofddoel van de studie is om te bepalen of een lage dosis amitriptyline (10-20 mg) bij chronische slapeloosheid bij mensen met een medische aandoening even effectief als CGT-I ten aanzien van verbetering van de subjectieve slaap. Secundaire doelstellingen zijn onder andere (1) onderzoek naar de lange termijn werkzaamheid van amitriptyline in vergelijking met CGT-I, (2) bepalen van het effect op klachten en functioneren overdag, (3) om te bepalen of de medicatie goed verdragen wordt (veilig) (4) identificeren van mediators en moderators van de behandeluitkomsten.

## Onderzoekopzet

De studie is een gerandomiseerde gecontroleerde trial van non-inferiority. Deelnemers ( $n = 2 \times 95$ ) voltooien klinische evaluaties en worden vervolgens willekeurig toegewezen aan (1) cognitieve gedragstherapie (CGT-I), of (2) lage dosering amitriptyline voor 12 weken (AM). Resultaten zullen worden beoordeeld op basislijn en na 12 weken. De gemiddelde score op de Insomnie Ernst Index (ISI), een vragenlijst, zal dienen als het primaire eindpunt voor de vergelijkingen van de behandelingen. Alle responders worden tot terugval gevolgd voor een periode van maximaal 12 maanden na de behandeling. Een responder wordt gedefinieerd als het hebben van  $\geq 8$  punt vermindering op ISI (Morin e.a. 2011). Gegevens zullen worden verzameld op de secundaire uitkomstmaten, basislijn kenmerken, en mogelijk moderators en mediators. In beide behandelingen worden therapietrouw en bijwerkingen gemeten en withdrawal bij de AM-groep.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden behandeld gedurende 12 weken met amitriptyline (beginnen met 10 mg per dag, en zo nodig, mogelijk verdubbeling van deze dosis na 3 weken, medicatie stoppen na 12 weken) of cognitieve gedragstherapie 6 wekelijkse groepssessies en een follow-up sessie na 6 weken, gevolgd door de gebruikelijke zorg van de neuroloog.

## Inschatting van belasting en risico

10 evaluaties zullen plaatsvinden: op de basislijn (voor de start van de behandeling), bij 3, 6, 12 en 14 weken na de start van de behandelingen. De responders tot terugval vervolgd worden op 2, 4, 6, 8, 10 en 12 maanden post behandeling. Een slaapdagboek van één week wordt ingevuld bij de start van de behandeling, 12 weken, en 12 maanden na behandeling. Tijdens de behandeling met medicatie bezoeken de patiënten ten minste eenmaal hun neuroloog. Naar verwachting zijn er geen grote gezondheidsrisico's ten aanzien van het gebruik van de medicatie, gezien de klinische ervaring met deze antidepressiva die over het algemeen goed verdragen worden, de lage dosering in deze studie, en de exclusie van risicogroepen. De medicatie interventie groep kan profiteren van de interventie door verbetering van de kwaliteit van hun slaap en kan milde omkeerbare bijwerkingen ervaren. De CGT-I groep kan baat hebben bij het ontvangen van de behandeling van eerste keuze. Beide groepen zullen profiteren van de frequente controles (post) behandeling en de mogelijkheid om toegang te krijgen tot de andere behandelingsoptie, wanneer slapeloosheid niet verbetert of na behandeling terugvalt. Zowel de goedkeuring of de verwerping van de hypothese zal bijdragen aan een klinische richtlijn van het gebruik van amitriptyline.

## Contactpersonen

### Publiek

Ziekenhuisvoorzieningen Gelderse Vallei

Willy Brandtlaan 10  
Ede 6716 RP  
NL

### Wetenschappelijk

Ziekenhuisvoorzieningen Gelderse Vallei

Willy Brandtlaan 10

## 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)

- Insomniastoorning conform DSM-5
- Score van  $\geq 10$  op de Insomnia Severity Index (ISI)
- Een medische aandoening of chronische pijn ( $> 3$  maanden)

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Nachtdienstwerker
- Wens om over the counter slaaphulpmiddelen te blijven gebruiken, zoals cannabis en over the counter melatonine
- Gebruik van off label amitriptyline in afgelopen jaar
- Onvermogen de studie instructies kunnen begrijpen en vragenlijsten kunnen invullen (in Nederlands)
- Dementie
- Zwangerschap, borstvoeding of wens om zwanger te worden in komende 6 maanden
- Terminale ziekte (prognose  $< 1$  jaar)
- Suïciderisico
- Epilepsie
- Oculaire hypertensie / glaucoom
- Aanwezigheid van een ernstige psychiatrische aandoening niet in remissie of adequaat behandeld
- Huidig alcohol/drugs misbruik of verslaving (met uitzondering van

benzodiazepinen)

- Deelname aan een andere wetenschappelijke studie
- Huidig gebruik van psychofarmaca uitgezonderd benzodiazepinen
- Huidig gebruik van antimycotica
- Allergie voor amitriptyline
- Cardiale arrhythmia / blockade / verlegd QT syndroom / Brugada syndroom
- Familie geschiedenis van acuut cardiaal overlijden
- Recent doorgemaakt myocard infarct (in afgelopen 90 dagen)
- Angina pectoris / coronaire insufficiëntie
- Ernstige nier insufficiëntie (GFR < 10)
- Ernstige lever disfunctie
- Doorgemaakt delier in voorgeschiedenis

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 03-09-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 190                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | amitriptyline                                    |
| Generieke naam: | tricyclisch antidressivum                        |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-07-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2021

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                     |
|----------|------------------------|
| CTIS     | CTIS2024-518320-71-00  |
| EudraCT  | EUCTR2019-001520-35-NL |
| CCMO     | NL68611.018.19         |