KU LEUVEN
ACADEMISCH CENTRUM HUISARTSGENEESKUNDE

De plaats van valeriaan en passieflora in de behandeling van slaapproblemen

Ilse Peeters

Promotor: Prof. Dr. F. Buntinx
Co-promotor: Dr. M. Goossens, KULeuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

Dankwoord

Tijdens het schrijven van deze thesis werd ik gemotiveerd en gestimuleerd door mijn promotor, Prof. Dr. F. Buntinx, en co-promotor, Dr. M. Goossens.
Met mijn praktijkopleider in het 1e jaar Haio, Dr. H. Nuyts, brainstormde ik over de aanpak van deze Manama. Ook dankzij de goede opvolging van mijn praktijkopleiders, Dr. D. Van Duppen en Dr. L. Seuntjens tijdens mijn tweede HAIO-jaar, ben ik tot deze manama gekomen.
Voor het ingewikkelde statistische verwerken en het bekomen van de praktijkgegevens hielp Dr. Thomas Engelbeen me verder. Als laatste wil ik het hele team van 'de Bres' bedanken om enthousiast deel te nemen aan het groepsgesprek en geïnteresseerd op te volgen hoe het verderwerken aan deze thesis verliep.

Inhoudstafel

ABSTRACT P4

A. INLEIDING P5

B. ONDERZOEKSVRAAG P5

C. METHODE P5

1. Literatuurstudie P6
2. Intego-analyse P13
3. Analyse praktijkgegevens P17
4. Brainstormgesprek in eigen praktijk P20

D. ALGEMENE DISCUSSIE P21

REFERENTIELIJST P22

BIJLAGE P25

Abstract

Titel: De plaats van valeriaan en passieflora in de behandeling van slaapproblemen.

HAIO: Ilse Peeters 2013-2015
KULeuven
Promotor: Prof. Dr. F. Buntinx
Co-Promotor: Dr. M. Goossens
Praktijkopleider: Dr. D. Van Duppen

Context: Slaapproblemen zijn een frequent voorkomend klacht in de huisartsenpraktijk. Richtlijnen omtrent het beleid duiden vooral op de gedragsmatige aanpak van het probleem. Benzodiazepines kunnen eventueel verlichting brengen voor een korte goed gelimiteerde periode indien er ernstig dagelijks disfunctioneren of lijdensdruk is bij de patiënt. Doch moet hiermee voorzichtig omgesprongen worden aangezien chronisch gebruik van deze middelen nefaste gevolgen met zich meebrengt. Kunnen valeriaan en passieflora een meerwaarde bieden bij insomnia-patiënten, die niet voldoende (snel) effect ondervinden van een niet medicamenteuze aanpak?

Onderzoeksvraag: Zijn valeriaan en passieflora werkzame preparaten in de behandeling van slaapproblemen? Hoe staat de huisarts hier tegenover?

Methode (literatuur en registratiewijze): Aan de hand van 4 verschillende methoden gaan we deze onderzoeksvraag na. In een literatuurstudie wordt gezocht naar de evidentie van het effect van fytotherapie. Daarnaast bekijken we de evolutie van de incidentie van insomnia, samen met het voorschrijfgedrag van slaapmiddelen en van valeriaan en passieflora in Vlaanderen via de Integogegevens. Het beleid binnen de eigen praktijk met betrekking tot het voorschrijven van slaapmiddelen en fytotherapie wordt geëvalueerd aan de hand van de praktijkcijfers voorhanden in het electronisch medisch dossier (EMD). De resultaten hiervan worden met de huisartscollega's besproken en er wordt verder gepeild naar hun houding en mening over fytotherapie in de aanpak van slaapproblemen.

Resultaten: In de literatuur vinden we weinig terug over de mogelijke werking van passieflora. Valeriaan geeft mogelijks een subjectieve vebetering van de slaapkwaliteit, vooral bij vrouwen en slecht slapers. Op basis van een erg beperkte set van artikels met kleine aantallen patiënten en tegenstrijdige resultaten vallen echter geen duidelijke conclusies te formuleren. In de Intego-analyse merken we een vrij stabiele incidentie van insomnia voor vrouwen en mannen. Het benzo-gebruik is de laatste jaren zowel voor vrouwen als mannen lichtjes gedaald, maar blijft hoog (9,5% van de vrouwen gebruikte in 2013 minstens éénmaal een benzo en 6% van de mannen). Fytotherapie-gebruik ondervindt een lichte stijging en blijft weinig gebruikt (0,5% van de vrouwen gebruikte in 2013 minstens éénmaal fytotherapie en 0,3% van de mannen). In de praktijkpeiling merken we tegenover de Integogegevens een hogere insomnia incidentie en minder benzo-voorschriften (4,5% van de vrouwen gebruikte minstens éénmaal een benzo in 2013 en 2,3% van de mannen). Fytotherapiegebruik loopt analoog als bij Intego-gegevens. In het praktijksgesprek kunnen we deze bevindingen bevestigen met gelijklopende uitspraken hierover qua beleid van insomnia.

Conclusie: De rol van passieflora bij slaapproblemen is weinig bewezen. Voor valeriaan bestaat er niet conclusieve evidentie die toont dat subjectieve slaapverbetering mogelijk is. Het gebruik van plantaardige middelen voor slaapproblemen is klein en we zien ook een dalend gebruik van benzo's. Dit zou kunnen komen door de focus op de gedragsmatige aanpak van insomnia. Verder wetenschappelijk onderzoek naar valeriaan zou nuttig kunnen zijn voor slaapproblemen bij patiënten die met de niet medicamenteuze aanpak alleen niet voldoende effect bekomen.

Trefwoorden: Passieflora, Valeriaan, slaapproblemen
Contact:ilse.peeters@student.kuleuven.be

A. Inleiding

Tijdens de eerste maanden van mijn huisartsenopleiding werd me al snel duidelijk dat insomnia of slapeloosheid een alom aanwezig probleem is. Uit de Vlaamse gezondheidsenquête van 2013 blijkt eveneens dat 30% van de bevolking (≥15jaar) slaapproblemen heeft. Deze klacht is reeds aanwezig bij één op de vier jongeren tussen 14 en 24 jaar en neemt duidelijk toe met de leeftijd (37% bij senioren). [(1)]

Men spreekt van insomnia wanneer minstens 3 nachten per week in- of doorslaapproblemen ondervonden worden én de patiënt minder goed functioneert overdag.[(2)] De effectieve aanpak van dit probleem is heel belangrijk in het voorkomen van chronische moeheid, depressie en verminderde levenskwaliteit. Goede voorlichting, adviezen en cognitieve therapie vormen de basis van de behandeling van slaapproblemen. Een korte periode kan eventueel medicamenteus ondersteund worden bij patiënten met een grote lijdensdruk of ernstig disfunctioneren overdag.[(2,3,4)] Vaak worden deze slaapmiddelen echter niet optimaal voorgeschreven, België is één van de koplopers in het gebruik van slaapmiddelen. Twintig % van de vrouwen en 12 % van de mannen zouden regelmatig slaapmedicatie gebruiken. In de leeftijdsgroep ≥75 jaar gebruiken zelfs tot 40% van de vrouwen en 26% van de mannen slaap- of kalmeringsmiddelen.[(1)]

Chronische inname van slaapmiddelen is echter niet zonder gevaar. Gebruik ervan kan gewenning en verslaving met zich meebrengen en problemen met het geheugen[(5)] en de concentratie veroorzaken. Verandering van psychomotorische functies kunnen het risico op vallen en ongevallen verhogen.

Artsen zijn gesensibiliseerd over deze effecten en doen hun best. Volgens de gegevens van de Gezondheidsenquête (zelfrapportage) bleef tussen 2004-2013 het slaap- en kalmerings-middelen gebruik stabiel in het Vlaamse gewest en zag men een daling in het Brusselse en Waalse gewest.[(1)] Bij de gedragsmatige aanpak van slaapproblemen ondervindt men soms veel weerstand van de patiënt. Slaapverbetering blijft soms lang op zich wachten en veel patiënten eisen een tussentijdse ondersteundende oplossing in de vorm van tabletten. Kunnen plantaardige middelen met valeriaan en passieflora hier misschien een alternatief bieden?

In deze thesis willen we nagaan wat de plaats van fytotherapie, meer specifiek valeriaan en passieflora, is in de behandeling van slaapproblemen.

B.Onderzoeksvraag

Wat is het plaats van de plantaardige middelen, valeriaan en passieflora, in de behandeling van personen met slaapproblemen?

C.Methode:

Aan de hand van 4 verschillende methoden gaan we deze onderzoeksvraag na.

In een literatuurstudie wordt gezocht naar de evidentie van het effect van fytotherapie. Daarnaast bekijken we de evolutie van de incidentie van insomnia, samen met het voorschrijfgedrag van slaapmiddelen en van valeriaan en passieflora in Vlaanderen via de Integogegevens. Het beleid binnen de eigen praktijk met betrekking tot het voorschrijven van slaapmiddelen en fytotherapie wordt geëvalueerd aan de hand van de praktijkcijfers voorhanden in het EMD. De resultaten hiervan worden met de huisartscollega's besproken en er wordt verder gepeild naar hun houding en mening over fytotherapie in de aanpak van slaapproblemen.

- 1. Literatuurstudie
- 2. Intego analyse
- 3. Analyse van praktijkgegevens
- 4. Brainstormgesprek in praktijk

1. Beschrijvend literatuuronderzoek:

-Inleiding:

Primaire insomnia start vaak door moeilijkheden bij het in slaap vallen, doorslapen en de klacht van vroeg wakker worden. Als deze slapeloosheid zich herhaaldelijk voordoet kan de bezorgdheid en het gepieker hierover slecht slapen verder doen toenemen. Een vicieuze cirkel start en een chronisch probleem kan ontstaan. Veel patiënten met slaapproblemen zijn angstig, gespannen en somber over hun slaapgewoonte en zoeken hulp. In deze behandeling kunnen slaapmiddelen voor korte termijn nuttig zijn.
In deze literatuurstudie onderzoeken we de plaats van fytotherapie in de aanpak van insomnia. Hierin leggen we ons enkel toe op valeriaan en passieflora.

-Onderzoeksvraag:

Wat is het effect van valeriaan en passieflora bij volwassen patiënten met slaapproblemen. Dit in vergelijking met benzo's of placebo.

-Methode:

We bekomen 4 PICO's, 2 voor valeriaan en 2 voor passieflora respectievelijk.
-PICO's voor valeriaan
P: volwassen studiepersonen (≥18jaar)
I: valeriaan
C: benzodiazepine
O: Totale slaapduur, Slaapkwaliteit

P: volwassen studiepersonen (≥18jaar)
I: valeriaan
C: placebo
O: Totale slaapduur, Slaapkwaliteit

P: volwassen studiepersonen (≥18jaar)
I: passieflora
C: benzodiazepine
O: Totale slaapduur, Slaapkwaliteit

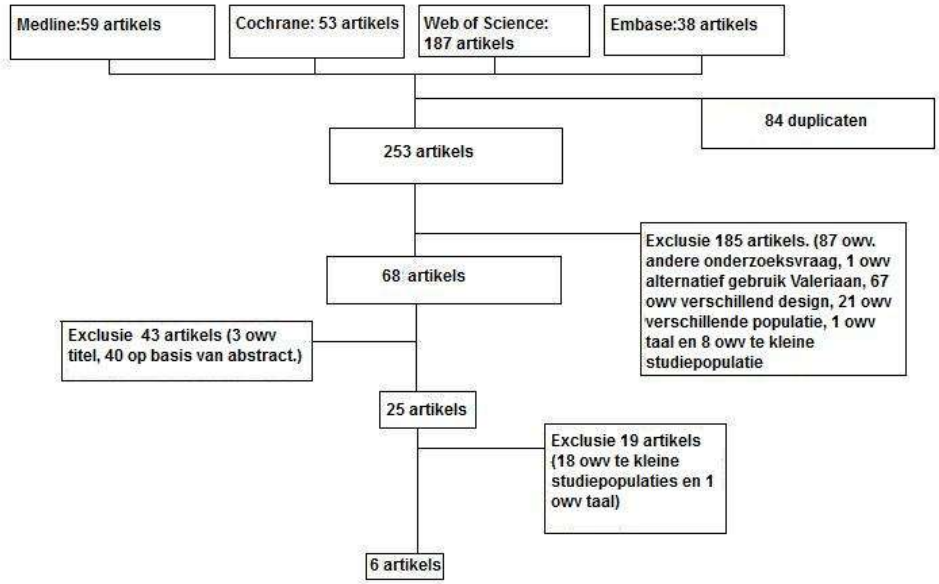
P: volwassen studiepersonen (≥18jaar)
I: passieflora
C: placebo
O: Totale slaapduur, Slaapkwaliteit

We zoeken volgens het 'waterval' principe eerst in de bestaande guidelines van Domus Medica[3], het Nederlandse Huisartsen Genootschap[2] en het Belgische Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie[4], dan bekijken we sytematische reviews in de Cochrane Library[6] en in de Medline[7] databank, Web of science[8] en Embase[9].
Als zoektermen gebruiken we Valeriaan/Passiflora, Insomnia en Sleep. Namelijk: [valerian AND (insomni* OR sleep*)] en [passiflora AND (insomni* OR sleep*)]. Als limieten stellen we Randomised Clinical Trails (RCT), taal (Engels/Nederlands/Frans), het aantal patiënten (≥ 40 studiepersonen), oraal gebruik fytotherapie, ≥18 jaar en menselijke studiepatiënten voorop. Ook studies die passieflora en valeriaan gebruiken maar niet kijken naar het effect op de slaap werden geëxcludeerd.

-Resultaten:

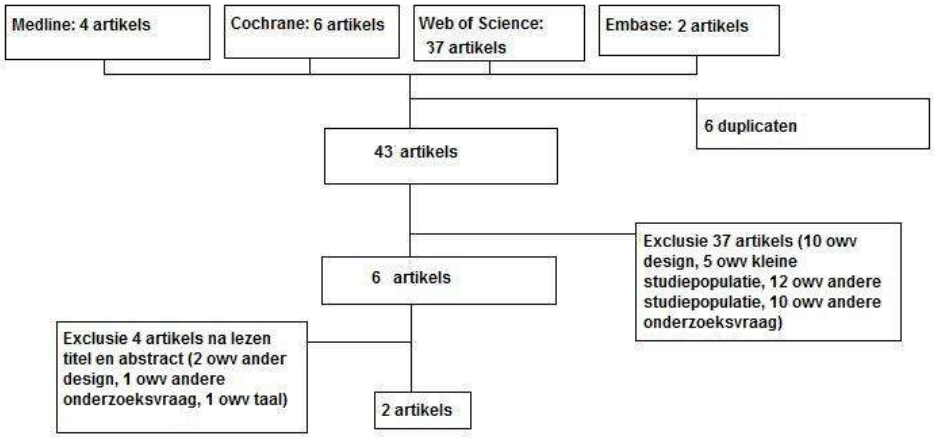
Tijdens de literatuurstudie voor valeriaan bekomen we 59 resultaten in de Medline databank. De Cochrane databank levert 53 resultaten. Hiervan weerhouden we 9 artikels na eliminatie van 44 artikels. (14 artikels worden op basis van een te verschillende onderzoeksvraag geëxcludeerd, één artikel omwille van het alternatieve gebruik van valeriaan, 28 artikels op basis van een verschillend studiedesign en één wegens een verschillende studiepopulatie). Web of Science gaf 187 artikels.
51 hiervan werden reeds gevonden, de overige 136 artikels worden niet verder bestudeerd (Exclusie gebeurd voor één artikel op basis van taal, acht omwille van te kleine studiepopulatie, 39 wegens verschillend studiedesign, 20 op basis van dierlijke studiepopulatie en ten slotte 68 wegens andere onderzoeksvraag). Embase vindt geen nieuwe artikels (38 artikels werden gevonden waarvan 33 artikels al gevonden werden en we vijf artikels ëxcluderen wegens andere onderzoeksvraag).
We weerhoud 68 artikels. Na screenen op abstract en titel weerhouden we nog 25 artikels (exclusie van 40 artikels omwille van abstract en drie op basis van titel). Bij het lezen van de artikels excluderen we 18 artikels wegens te kleine studiepopulatie en een laatste artikel omwille van de taal.
We weerhouden zes artikels voor de literatuurstudie van valeriaan. (zie Figuur 1: searchresultaten voor valeriaan)

Figuur 1: Searchresultaten met betrekking tot literatuuronderzoek naar valeriaan



In de literatuurstudie voor passieflora vinden we vier artikels in de Medline databank. De Cochrane databank geeft ons met zelfde zoektermen zes resultaten waarvan we 4 reeds gevonden hebben. Web of science vindt 37 artikels waarvan 10 geëxcludeerd worden op basis van verschillend studiedesign, vijf omwille van een te kleine studiepopulatie, 12 worden geëxcludeerd wegens andere studiepopulatie en 10 door andere onderzoeksvraag. Embase tenslotte gaf twee artikels die reeds geïncludeerd zijn. In totaal weerhouden we zes artikels waarvan we vier artikels excluderen na screening van abstract en titel. (Eén artikel owv andere onderzoeksvraag, twee andere artikels waren geen RCT en het vierde artikel wordt geëlimineerd op basis van de taal.)
We weerhouden twee artikels voor de literatuurstudie van passieflora. (zie Figuur 2: Searchresultaten passieflora)
In totaal weerhouden we zeven artikels, aangezien één artikel een combinatiepreparaat met valeriaan en passieflora onderzoekt en in beide searchresultaten weerhouden wordt.

Figuur 2: Searchresultaten met betrekking tot literatuuronderzoek naar passieflora



Tabel 1: Kenmerken van de geïncludeerde studies

Studie	design	Interventie groep	Controle groep	Studie populatie	(startpopulatie) effectieve populatie		Primaire outcome	Outcome mean (standard deviation)		Behandel effect
					valeriaan	benzo		valeriaan	benzo	
Ziegler 2002[10]	dubbel blind RCT, muticentered	600 mg Valeriaan 60min voor slapen, gedurende 6 weken	10 mg Oxazepam 60min voor slapen, gedurende 6 weken	202 patiënten tussen 18-70 jaar met primaire insomnia	(102) 93	(100)93	SQ[$] (SF-B*)	ITT laatste obs: 3,33(0,72)	ITT laatste obs: 3,23(0,7)	NS[#] verschil tussen groepen p<0,01 verbetering tov baseline
Maroo 2012[11]	dubbel blind RCT met parallelgroep	Combinatie van Valeriaan 300mg /Passieflora 80mg /Humulus Lupulus 30 mg (tablet bij slapen gedurende 2 weken)	Zolpidem 10mg (tablet bij slapen gedurende 2 weken)	91 personen met primaire insomnia (<6h TST[£], ISI [+]>7)	(45)39	(46)39	TST[£] in minuten (gemiddelde TST[£] over laatste 7 dagen)	Eind:356 (85)	Eind:341 (86)	NS[#] verschil tussen groepen (p<0,425) p<0,001 verbetering tov baseline
					valeriaan	placebo		valeriaan	placebo	
Morin 2005[12]	placebo gecontroleerde RCT, multicentered	Valeriaan/Hop (187mg/42mg) tablet bij slapen gedurende 28 dagen	placebo	140 gezonde personen tussen 25-65jaar met milde insomnia	(68)59	(72)65	TST[£]in minuten(dag-boek) op week 4	419(66)	406(71)	NS[#] verschil tussen groepen (p=0,08)
Barton 2011[13]	RCT dubbel blind	Valeriaan 450 mg 1 tablet 1u voor slapen gedurende 8 weken.	placebo	119 kankerpatiënten met insomnia	62	57	SQ[$](PSQI)[°] beter PSQI aan eind van week 8	55%	54%	NS[#] verschil tussen groepen(p=0,9)

Taavoni 2011[14]	placebo gecontroleerde RCT, tripleblind	530 mg Valeriaan gedurende 4 weken	placebo	100 gezonde vrouwen tussen 50-60jaar (≥1jaar post-menopauzaal; PSQI° score≥5)	50	50	SQ$(PSQI)° aan eind van week 4 verbetering PSQI na 4 weken	6,02(2,6) 30%	9,4(3,9) 4%	Significante verbetering tussen groepen (p<0,001) p<0,001
Leathwood 1981[15]	Crossover RCTμ	Valeriaan 400mg voor slapen (niet opeenvolgende nachten)	Placebo (gemalen bruine suiker)	128 gezonde studiepatiënten	128	128	% beter in SQ$ (vragenlijst)	43%	25%	Significant verschil tussen groepen p<0,05
					passie-flora	placebo		passieflora	placebo	
Ngan 2011[16]	dubbel blind gerandomiseerd herhaalde N=1 studie€	Passieflora thee(2 g in 250ml)	Placebo(2g Peterselie thee)	41 (gezonde personen tussen 18-35 jaar)	(41)40	(41)40	Gemiddelde SQ$ (dagboek)	3,83(0,61)	3,57(0,56)	Significant verschil tussen groepen p<0,01 (p=-2,7)

TST£: Total Sleep Time, totale slaapduur
NS#: niet significant
ISI+: Insomnia Severity Index. Deze vragenlijst gaat de tevredenheid over het slaappatroon na en de patiënt geeft een oordeel over de ernst van de slapeloosheid. Het is een gevalideerde index tov polysomnografie en andere metingen en kan gebruikt worden om een diagnose te stellen of een behandeling te evalueren. Scores van 0-7=geen insomnia/8-14=milde insomnia/15-21=gemiddelde insomnia/22-28=ernstige insomnia
SQ$: Sleep Quality, slaap kwaliteit
PSQI°: Pittsburgh Sleep Quality Index.
*SF-B (sleep questionair B, CIPS 1996)
Crossover RCTμ: 128 personen nemen op niet opeenvolgende nachten 6 keer een slaapmiddel in waarvan 3 Valeriaan- en 3 placebopillen.
N=1studie€: Elke persoon is de controle voor zichzelf.

Tabel 2: Consort Prisma statement checklist van de geïncludeerde studies

1e auteur, jaar			methode					randomisatie					resultaten						Discus-sie		ander e	
	1.Titel en abstract	2.Introductie	3. Design	4.Studiepersonen	5.Interventie	6.Outcome	7.Sample size	8.Randomisatie	9.Allocation concealment	10.Implementatie	11.Blinderen	12.Statistische methode	13.Studiepersonen flow	14.Recrutering	15. Baseline data	16.Analyse van getallen	17.Outcome	18.Schade	19.Beperkingen	20.Interpretatie	21.Registratie	22.Sponsering
Ziegler, 2002	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Maroo, 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Morin, 2005	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Barton, 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Taavoni, 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Leathwood, 1981	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Ngan, 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N

De weerhouden artikels controleerde we aan de hand van het ‘Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses’ of ‘PRISMA statement’ protocol. (Tabel 2) Dit is een tool dat gebruikt kan worden om op transparante basis resultaten van wetenschappelijke artikels te rapporteren.

De artikels gebruiken geblindeerde Randomized Clinical Trails als studiedesign, één artikel is een Nof1 RCT-studie[16] , één is een crossover RCT[15]. De duur van de studie varieerde van twee weken tot één maand. In totaal werden 775 patiënten bestudeerd in zeven verschillende studies. De grootte van de studiepopulatie was tussen de 40 en 186 patiënten met een gemiddelde van 111 studiepersonen.

In twee studies [10,11] wordt valeriaan tegenover een benzo geplaatst. In één[11] van deze studies wordt een combinatie van valeriaan en passieflora gebruikt. Vier andere studies[12-15] vergelijken valeriaan ten opzichte van

placebo. Als laatste studie[16] hebben we een vergelijking tussen passieflora en placebo. Valeriaan werd steeds oraal gebruikt met een dosis tussen de 300-600mg.
Er worden verschillende outcomes gerapporteerd. De totale slaaptijd (TST) en de slaapkwaliteit (SQ) zijn de frequentst gebruikte outcomes en weerhouden we hier.
Slaapkwaliteit wordt gemeten aan de hand van dagboek-registratie of (al dan niet) gestandaardiseerde vagenlijsten. Onder andere de 'Schlaffragenbogen B' (SF-B vragenlijst) en de Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). De SF-B is een gestandaardiseerde Duitse vragenlijst opgesteld door Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (CIPS 1996) om slaapproblemen na te gaan. De PSQI is een gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijst over slaapkwaliteit en –problemen. Deze werd ontwikkeld door een groep researchers in 1988. Zeven aspecten van slaap worden bevraagd, namelijk subjectieve slaapkwaliteit/slaap lantentietijd/totale slaaptijd/habituele slaapefficiëntie/slaapstoring/slaapmedicatiegebruik/dagdagelijks functioneren.)[17]

In de resultaten van de individuele studies zien we in de studies[10,11] waar valeriaan tegenover een benzo staat een even gunstige werking van beide middelen zonder superioriteit van één van de twee. Één studie[11] gebruikt een combinatie met valeriaan én passieflora, waardoor het moeilijk wordt onderscheid te maken in het effect van de plantaardige middelen afzonderlijk. Bovendien hadden de pillen van de interventie- en controlegroep in deze studie niet helemaal dezelfde vorm, wat een oorzaak van bias kan zijn.
Van de vier studies[12-15] die valeriaan met placebo vergelijken gebruikt één studie[12] naast TST-registratie ook drie polysomnografische (PSG) opnames van 75 willekeurig gekozen proefpersonen. Polysomnografisch werd geen significante slaapverlenging, noch verandering in slaapstructuur gezien. Enkel een lichte subjectieve verbetering van de slaap werd gemerkt via dagboekregistratie.
In twee artikels[13,14] wordt de PSQI nagegaan bij specifieke patiëntengroepen, namelijk kankerpatiënten[13] en postmenopauzale vrouwen[14]. Er wordt éénmaal geen significante[13] en één maal een wel significante slaapkwaliteitstoename[14] gezien. Vragenlijsten met de nadruk op het dagdagelijks functioneren gaven echter ook wél beterschap bij kankerpatiënten.
Therapietrouw werd echter niet gecontroleerd in Taavoni, 2011[14].
Leathwood, 1981[15] kijkt naar de slaapkwaliteit aan de hand van een opnieuw niet gestandaariseerde vragenlijst en ziet significante verbetering van slaapkwaliteit bij valeriaan tegenover placebo. Dit effect is het meest uitgesproken bij slechte/onregelmatige slapers en vrouwen. Ook hier is moeilijk door de subjectieve, niet gestandaardiseerde outcome deze met andere studieresultaten te vergelijken.
Voor passieflora afzonderlijk ten aanzien van benzo's hebben we geen studie weerhouden.
Passieflora tegenover placebo werd in Ngan, 2011[16] besprokenen en rapporteert een significante verbetering in de subjectieve slaapkwaliteit aan de hand van dagboeken (enkel kwalitatieve verbeteringen, geen kwantitatieve). Polysomnografische veranderingen werden geobserveerd bij 10 patiënten, en bespreken we niet omwille van de kleine groep. Er zijn nergens ernstige nevenwerkingen van valeriaan of passieflora geregistreerd.

-Discussie:

Over het algemeen zien we tegenstrijdige resultaten voor valeriaan. Eenderzijds is er een evenwaardige effect van valeriaan op slaapverlenging en slaapkwaliteit als benzo's en een subjectieve slaapverbetering ten opzichte van placebo. Anderzijds wordt met een andere vragenlijst geen slaapverlenging of slaapkwaliteitsverbetering tegenover placebo gezien. Over passieflora vinden we één studie die slaapkwaliteitsverbetering aantoont ten aanzien van placebo.
Ernstige beperkingen in bijna al deze studies zijn de moeilijk te objectiveren en grote verscheidenheid aan outcome-maten over telkens vrij korte studieperiodes. Door de verscheidenheid aan vragenlijsten is het moeilijk om de objectieve en subjectieve gegevens van slaap constructief naast elkaar te plaatsen.
Bestaande meta-analyses over valeriaan en passiflora zijn niet eenduidig. Een cochrane review[18] gaf aan dat valeriaan een optie kan zijn in de behandeling van slapeloosheid, aangezien er wetenschappelijke evidentie bestaat dat valeriaan een gunstig effect zou bieden. Jammerlijk zijn er te weinig beschikbare studies en werden deze significante studies niet door mij geïncludeerd omwille van te kleine studiepopulaties en de afwezigheid van een controlegroep. Nog een review[19] besprak 16 RCT's met heel verschillende dosissen/preparaten/studieduur/methoden waardoor conclusie niet mogelijk was. Een laatste review[20] besprak 4 niet door ons weerhouden artikels (op basis van taal) zonder objectief slaapverwekkend effect van Valeriaan.
Omtrent passieflora was er enkel een op één studie gebaseerde Cochrane review[21] waarin noch een

slaapverwekkend, noch een angstremmende werking gezien werd van passieflora tegenover benzo's.
Opmerkelijk is dat valeriaan meer effect zou hebben bij bepaalde patiëntengroepen (namelijk vrouwen en slechte slapers) waar placebo dit effect niet veroorzaakt. Vele studies[12,15,16] rekruteerden enkel gezonde patiënten met eventueel lichte insomnia waardoor deze patiëntengroepen reeds geëxcludeerd zijn. Verder onderzoek op deze populaties kan eventueel nuttig zijn.
Als parameter worden vaak subjectieve maatstaven gebruikt. Ook al is het subjectieve aanvoelen van slaap essentieel en dient dit verder bevraagd te worden, doch zijn uniformere maatstaven nodig.
Globaal geven deze korte termijn onderzoeken naar valeriaan aan dat weinig nevenwerkingen, hang-over of afhankelijkheid gezien wordt. Hierdoor heeft valeriaan een interessant profiel dat zeker de moeite waard is verder te exploreren. Langere termijnstudies met grotere studiepopulaties zijn nodig om zekere conclusies te kunnen vormen.

-Besluit:

Op basis van deze erg beperkte set van artikels met kleine aantallen patiënten en tegenstrijdige resultaten vallen geen duidelijke conclusies te formuleren.

2. Intego analyse

-Onderzoeksvraag:

Hoe evolueerde het (geregistreerde) benzo- en fytotherapiegebruik bij vrouwen en mannen tijdens de laatste 10jaar in Vlaanderen in verhouding tot de (geregistreerde) insomnia-diagnose.

-Methode:

Aan de hand van gegevens uit de Intego-databank gaan we het voorschrijfgedrag van huisartsen inzake benzo's en fytotherapeutische middelen met valeriaan of passieflora na over de afgelopen 10jaar (2004-2013) en plaatsen we die naast de geregistreerde insomnia incidentie.
'Intego'[22] is een databank, gefinancierd door de Vlaamse overheid, die gegevens over morbiditeit routinegewijs registreert aan de hand van informatie uit meer dan 90 verschillende huisartspraktijken in Vlaanderen.
Gegevens uit het gestructureerde medische dossier (Medidoc) van deze praktijken worden op frequente basis verzameld. Deze longitudinale gegevens over verschillende gezondheidsparameters (zoals incidentie, prevalentie, voorschriften, tijdsgebonden veranderingen, risicofactoren,…) voor verschillende relevante subgroepen kunnen eenvoudig bestudeerd worden en informatie opleveren. Het doel is om hieruit te leren en zowel het beleid van de afzonderlijke huisarts bij te schaven als ook de publieke gezondheid (qua etiologie van ziekten en preventie) te verbeteren.
In de Intego databank onderzoeken we het aantal patiënten die minstens één benzo-voorschrift kregen per jaar tussen 2004 en 2013 per leeftijdsgroep en geslacht en in verhouding tot de totale jaarlijkse contactgroep (JCG). De leeftijdsklassen zijn 0 tot 14, 15 tot 44, 45-64j en ≥65jaar. We onderzoeken enkel benzodiazepines die therapeutisch gebruikt worden als slaapmiddel. In de 'Anatomical Therapeutic Chemical classification' (ATC) '*N05-Psycholeptica'* includeren we de deelgroep '*N05C-hypnotica en sedativa'* en hieruit de '*N05CD -Benzodiazepinederivaten'* en de *'N05CF -Benzodiazepineverwante middelen'*. Ook de '*N05BA* -Benzo derivaten' onder de deelgroep *'N05B-anxiolitica'* worden geïncludeerd omdat ze naast angstremmend ook een slaapverwekkende werking hebben waar ze voor gebruikt worden.(Tabel 3)
Bovendien analyseerde we voor elk jaar het aantal en percentage patiënten die minstens één voorschrift met valeriaan of passieflora kreeg per jaar tussen 2004 en 2013. Ook hier telkens per leeftijdsgroep en geslacht en in verhouding tot de jaarlijkse totale contactgroep. We onderzochten enkel fytotherapeutische middelen die gebruikt worden voor slaapproblemen. In de ATC klasse weerhouden we in de klasse *'N05CM- andere hypnotica en sedativa'* de deelklassen '*N05CM09-Valeriaanwortel'* en '*N05CM20- Passifloramiddelen'*. Ook '*N05CX30-Sedinal'* in de klasse '*N05CX-hypnotica en sedativa in combinatie'* wordt geïncludeerd. '*Sedinal Plus'* is niet opgenomen in de ATC klassificatie maar wordt wel mee geanalyseerd (Tabel 3). (zie bijlage 2 voor inhoud fytotherapeutische middelen)

Tabel 3: ATC klasse benzo's en fytotherapie

N05 PSYCHOLEPTICS

N05B ANXIOLYTICS

N05BA Benzodiazepine derivates

N05BA01	Diazepam
N05BA02	Chlordiazepoxide
N05BA03	Medazepam
N05BA04	Oxazepam
N05BA05	Potassium clorazepate
N05BA06	Lorazepam
N05BA07	Adinazolam
N05BA08	Bromazepam
N05BA09	Clobazam
N05BA10	Ketazolam
N05BA11	Prazepam
N05BA12	Alprazolam
N05BA13	Halazepam
N05BA14	Pinazepam
N05BA15	Camazepam
N05BA16	Nordazepam
N05BA17	Fludiazepam
N05BA18	Ethyl loflazepate
N05BA19	Etizolam
N05BA21	Clotiazepam
N05BA22	Cloxazolam
N05BA23	Tofisopam
N05BA56	Lorazepam, combinations

N05C HYPNOTICS AND SEDATIVES

N05CD Benzodiazepine derivates

N05CD01	Flurazepam
N05CD02	Nitrazepam
N05CD03	Flunitrazepam
N05CD04	Estazolam
N05CD05	Triazolam
N05CD06	Lormetazepam
N05CD07	Temazepam
N05CD08	Midazolam
N05CD09	Brotizolam
N05CD10	Quazepam
N05CD11	Loprazolam
N05CD12	Doxefazepam
N05CD13	Cinolazepam

N05CF Benzodiazepine related drugs

N05CF01	Zopiclone
N05CF02	Zolpidem
N05CF03	Zaleplan
N05CF04	Eszopiclone

N05CM Other hypnotics and sedatives

N05CM09	Valerian radix
N05CM20	Passiflora

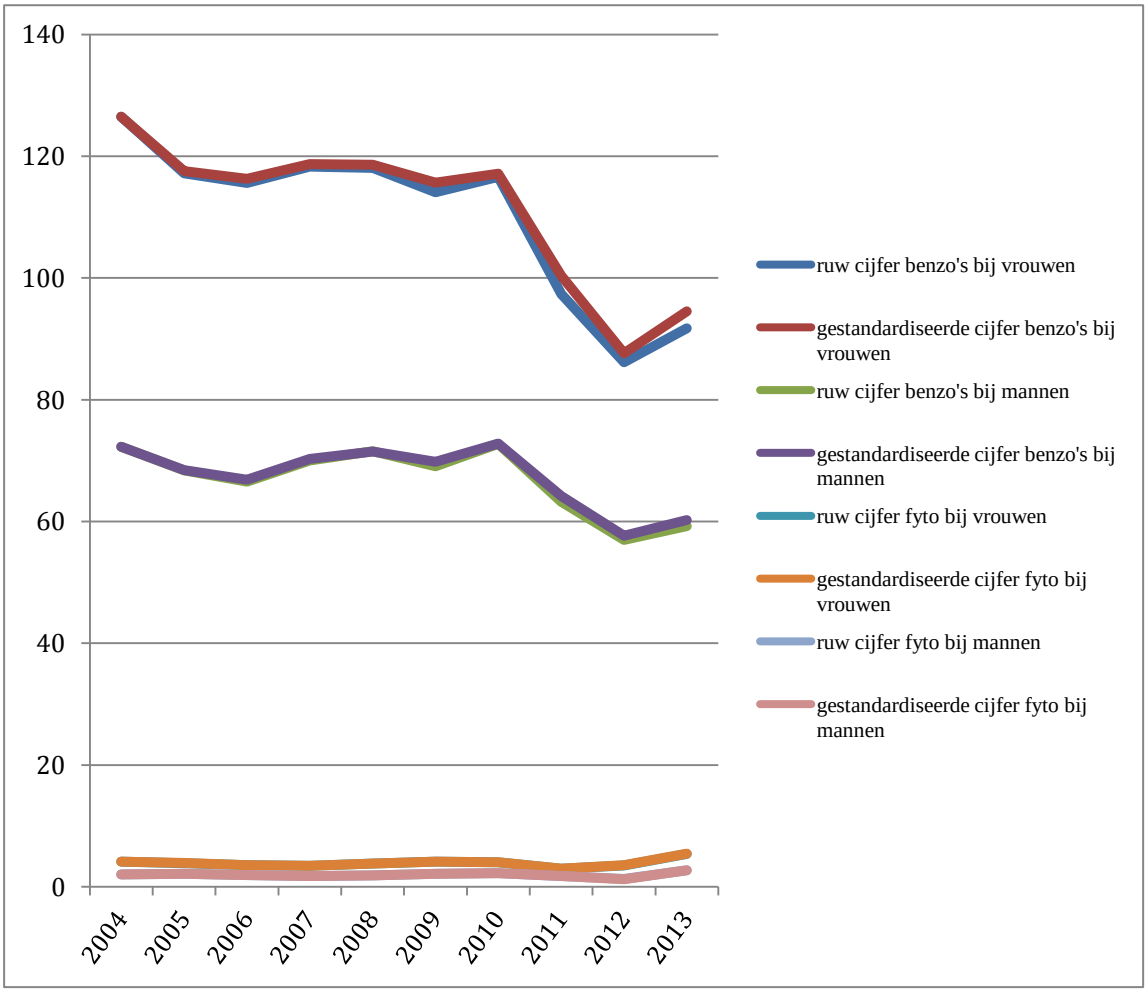
N05CX Hypnotics and sedatives in combination, excl. Barbiturates

Als laatste zoekvraag in de Intego-databank onderzochten we de geregistreerde incidentie van insomnia per jaar van 2004 tot en met 2013, telkens per leeftijdsgroep en geslacht en in verhouding tot de totale jaarlijkse contactgroep. Als International Classification of Primary Care (ICPC) wordt hiervoor P06 gebruikt. Dit refereert naar 'slapeloosheid en andere slaapstoornissen'. Dit is een erg brede groep waarin zowel niet-organische slaap-waak-ritme stoornissen, primaire insomnia, psychische insomnia, psychofysiologishe insomnia, psychogene slaapstoornissen als somatische insomnia zijn opgenomen.
Om deze jaarlijkse resultaten te kunnen vergelijken met elkaar en een evolutie-trend af te leiden, hebben wij de resultaten gestandaardiseerd voor leeftijd en geslacht via directe standaardisatie[23]. Op deze manier houden we rekening met de jaarlijks verschillende verdeling van leeftijdsgroepen binnen de Integopopulatie. We standaardiseren de gegevens naar de Integopopulatie van 2004. (zie bijlage 3)

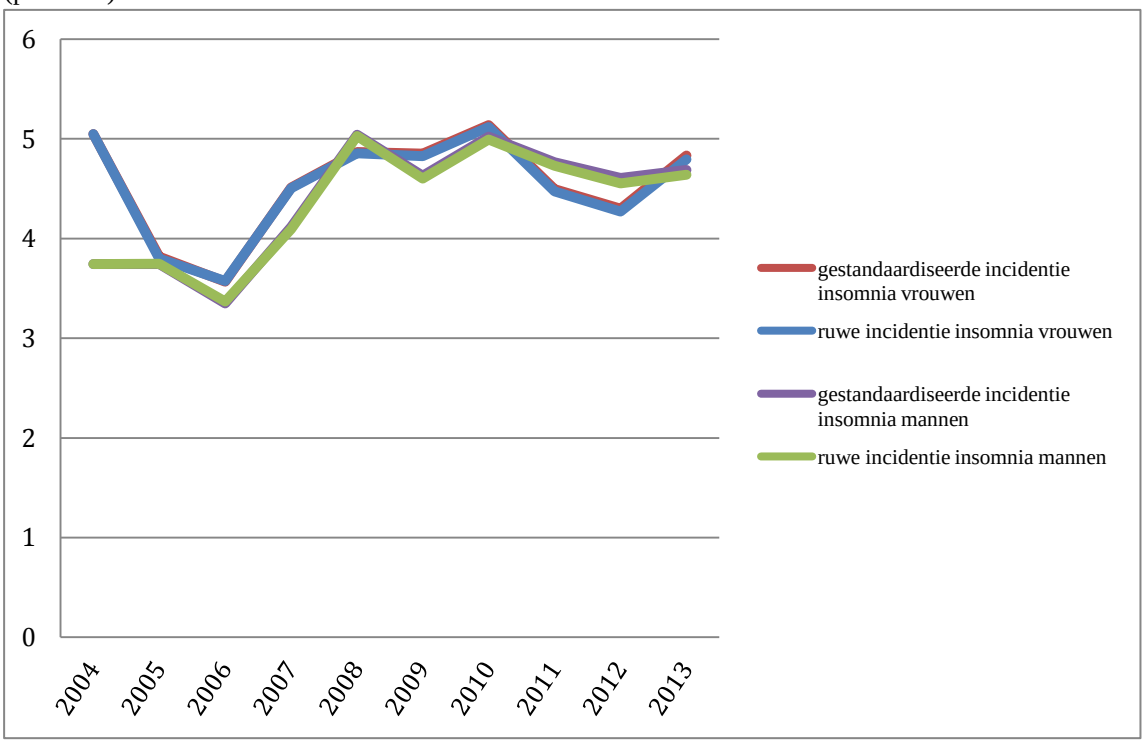
-Resultaten:

In de resultaten zien we telkens heel weinig verschil tussen de ruwe en de gestandaariseerde cijfers. In ruwe en gestandaardiseerde cijfers geven we respectievelijk voor de 'feitelijke' populatie van dat jaar en de 'gestandardiseerde'(naar de Intego populatie-2004) populatie van dat jaar het aantal personen die minstens één benzo/fyto-voorschrift kreeg in dat jaar of die minstens éénmaal de diagnose insomnia kregen weer. In de grafiek zien we dat het gebruik van benzo's over de jaren, zowel bij vrouwen als mannen, in dalende lijn gaat. Mannen gebruiken bijna de helft minder benzo's dan vrouwen. Valeriaan en passieflora worden in een recent licht stijgende lijn voorgeschreven, zowel voor mannen als vrouwen. Vrouwen gebruiken deze middelen dubbel zoveel als mannen. Het gebruik van fytotherapie is vrijwel verwaarloosbaar tenopzichte van benzo's.
De incidentie van insomnia blijft min of meer gelijk bij vrouwen, bij mannen zien we een toename waardoor de incidentie nu bijna even hoog is bij mannen als bij vrouwen.

Figuur 3: Ruwe en gestandaardiseerde Intego-cijfers voor het aantal vrouwen of mannen die minstens éénmaal een benzo-/fyto-voorschrift kregen gedurende dat jaar ten aanzien van de totale groep vrouwen of mannen (per 1000)



Figuur 4: Ruwe en gestandaardiseerde Intego-cijfers voor het aantal vrouwen of mannen die minstens éénmaal de diagnose insomnia kregen gedurende dat jaar ten aanzien van de totale groep vrouwen of mannen (per 1000)



-Discussie:

We kunnen in de grafieken zien dat de ruwe en gestandaardiseerde cijfers dicht bijeen liggen. Hieruit kunnen we besluiten dat de Integopopulatie een min of meer constante en representatieve leeftijdsverdeling behoud over deze 10 jaar. In de grafieken zien we dat de insomnia-incidentie ongeveer gelijk blijft voor vrouwen(van 5,04 naar 4,83) en een lichte stijging toont voor mannen(van 3,70 naar 4,70). Hierdoor is de incidentie in 2013 gelijklopend voor vrouwen en mannen. Hiertegenover zien we een dalend aantal voorschriften voor benzo's (bij vrouwen van 126,48 naar 95,54 en bij mannen van 72,28 naar 60,24) en een recente toename in het aantal voorschriften valeriaan en passieflora(bij vrouwen van 4,13 naar 5,44 en bij mannen van 2,03 naar 2,72). Duidelijk te zien in Figur 3 is dat het gebruik van fytotherapie nagenoeg verwaarloosbaar is ten aanzien van benzo's. Zowel voor benzo's als fytotherapie ligt het gebruik door vrouwen dubbel zo hoog dan door mannen. Door middel van deze gegevens krijgen we een beeld hoe het voorschrijfgedrag van de huisarts in Vlaanderen evolueerde van 2004 tot en met 2013 voor benzodiazepines en fytotherapie. Ten aanzien van insomnia kunnen we zo een beeld vormen over de tendens van het beleid bij slaapproblemen.

Zoals hiervoor vermeld werd in de gezondheidsenquête van 2014 gezien dat tussen 2004 en 2013 het slaap- en kalmerings-middelen gebruik stabiel bleef in het Vlaamse gewest en een daling gezien werd in het Brusselse en Waalse gewest.[(1)] In deze enquête worden gegevens via de patiënten zelf gerapporteerd terwijl Intego gegevens verzameld van een groter patiëntenbestand via het EMD van verschillende Integopraktijken. We kunnen dus uit deze gegevens opmerken dat er bewuster met benzo's wordt omgegaan.

In de Integogegevens merken we simultaan in 2012 een daling in de curves van insomnia-incidentie, fyto- en benzo-gebruik. Dit zou kunnen wijzen op een effect van sensibiliserende campagnes[(24)] omtrent slaapmiddelen waardoor een effectieve verandering in de aanpak van slaapproblemen van medicamenteus naar gedragsmatig gebeurd. Na deze tijdelijke daling in fyto-gebruik rond 2012 neemt het gebruik opnieuw toe (tevens in mindere mate voor benzo's en de insomnia-incidentie). Dit zou kunnen liggen aan patiënten met slaapproblemen die toch ook medicamenteuze ondersteuning vragen naast de gedragsmatige aanpak. Anderzijds is naast de

terughoudendheid ten opzichte van benzo's ook een registratieprobleem in 2012 een mogelijke verklaring voor deze simultane daling in alle curves.
Belangrijk is ook te beseffen dat er meerdere indicaties zijn dan enkel insomnia waarvoor benzo's (en fytotherapie) gebruikt worden. Exacte besluiten over de verhouding van benzo's en fytotherapie tegenover insomnia kunnen we dus niet afleiden.
We hebben gekozen geen medicatiegebruik via het EMD gelinkt aan insomnia te onderzoeken omdat we van mening waren zo meer voorgeschreven middelen te missen. Bij het analyseren van deze Intego-gegevens moeten we rekening houden dat ze afkomstig zijn van enthousiast, goed coderende huisartsen die wellicht de laatste nieuwe medische richtlijnen beter opvolgen dan de gemiddelde arts. Tevens is de ICPC registratiecode *'P06-slapeloosheid/en andere slaapstoornissen'* een ruime groep zoals hierboven beschreven. Niet enkel primaire insomnia maar ook onderliggende somatische en psychische problemen of dagritme stoornissen worden geïncludeerd die telkens een specifieke aanpak nodig hebben. Veel slaapklachten zullen gemist worden doordat ze niet gecodeerd worden of tegelijk met een andere aanmeldklacht gebracht worden. Dit geldt ook voor benzo- en fytotherapie-voorschriften. Veel van deze middelen worden niet nauwkeurig geregistreerd (voorbeeld met de hand voorgeschreven,…) waardoor er onderregistratie is.

Besluit:
We kunnen besluiten dat er nauwkeuriger wordt omgesprongen met het benzo-beleid. Zowel bij vrouwen als mannen worden benzo's in dalende lijn voorgeschreven onder een vrij constant blijvende insomnia-incidentie. Voor valeriaan en passieflora zien we recent een algemeen iets verhoogd gebruik. Vrouwen gebruiken dubbel zoveel benzo's en fytoherapie dan mannen. Deze trend in medicatiebeleid zou te maken kunnen hebben met een goede gedragsmatige aanpak van slaapproblemen.

3.Analyse van praktijkgegevens:

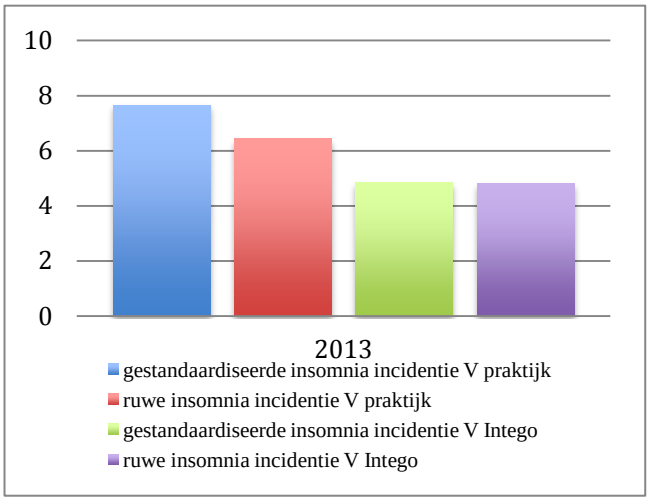
-Onderzoeksvraag:
Hoe is het voorschrijfgedrag van fytotherapie en benzo's door de huisartsen in onze praktijk in 2013?

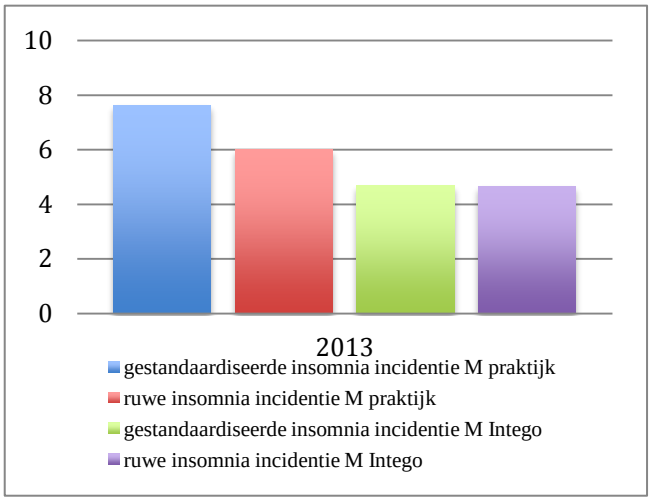
-Methode:
Na de beschrijving van de tienjaarlijkse evolutie van de geregistreerde insomnia-incidentie en het voorschrijfgedrag van fytotherapie en slaapmiddelen in Vlaanderen willen we toetsen hoe het er in onze eigen praktijk aan toe gaat. Dit aan de hand van een steekproef van de gegevens van 2013. 'De Bres' is een wijkgezondheidscentrum met een tiental artsen en werd tevens Integopraktijk in 2007.
We trachtten op analoge manier als de Intego-procedure deze gegevens over insomnia incidentie, fytotherapie- en slaapmiddelenvoorschriftjes te bekomen. Onder andere door het gebrek aan een eenduidige handleiding van het statistische programma 'StatDPpro' was het niet eenvoudig een goede manier hiervoor te vinden. Maar na veel overleg/trail en error hebben we via volgende methode een goede vergelijking kunnen construeren.
In Medidoc werkten we met het programma'StatDPpro' waarmee we verschillende lijsten maakten voor de periode van 01/01/2013-31/12/2013. Dit voor dezelfde 4 leeftijdsgroepen als hierboven beschreven en per geslacht. In deze lijsten keken we voor deze periode naar het voorkomen van de diagnose 'insomnia' (P06) éénderzijds. Anderzijds gingen we het gebruik van benzo's na. Hiervoor includeerden we exact dezelfde middelen als hierboven volgens de ATC-klassen. Tenslotte zochten we ook naar plantaardige middelen die valeriaan en/of passieflora bevatten. Ook hier werden exact dezelfde ATC-klassen weerhouden en Sedinal Plus afzonderlijk die zoals reeds besproken niet in deze klasse is opgenomen. (zie bijlage 2: inhoud fytotherapeutische middelen). Van deze gegevens berekenen we het 'ruwe cijfer' en voeren we zoals hierboven ook een leeftijdsstandaardisatie uit naar de Integopopulatie van 2004. Dit maakt dat we de bekomen

gestandaardiseerde praktijkcijfers voor 2013 kunnen vergelijken met deze van Intego 2013. (zie bijlage 4: berekeningen standaardisatie praktijkgegevens)

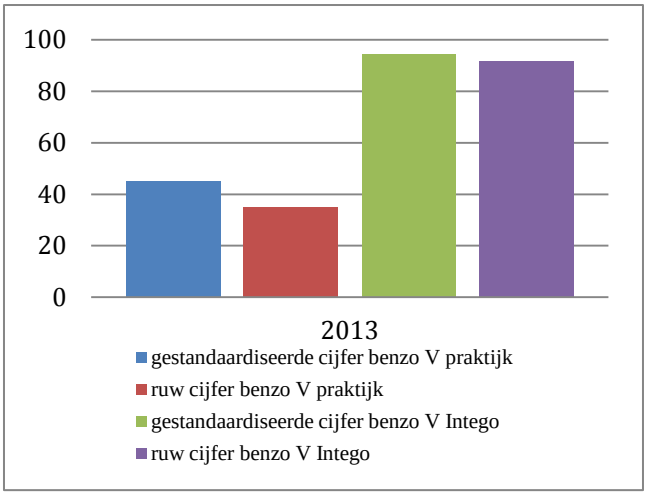
-Resultaten:

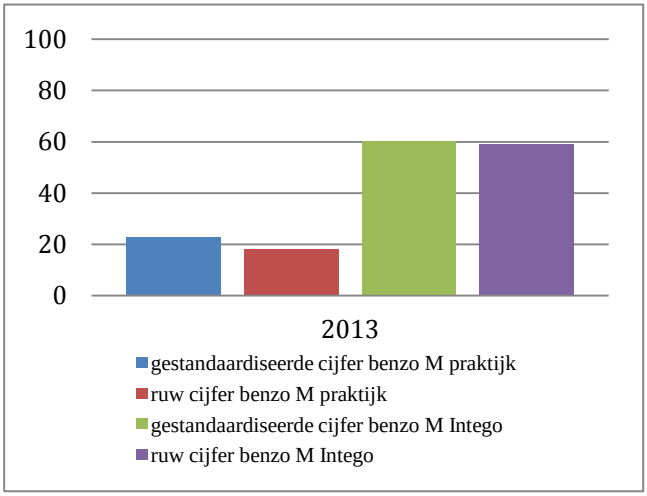
Figuur 5: Vergelijking van de ruwe en gestandaardiseerde incidentie van insomnia voor 2013 in de praktijk en Intego respectievelijk voor vrouwen en mannen.



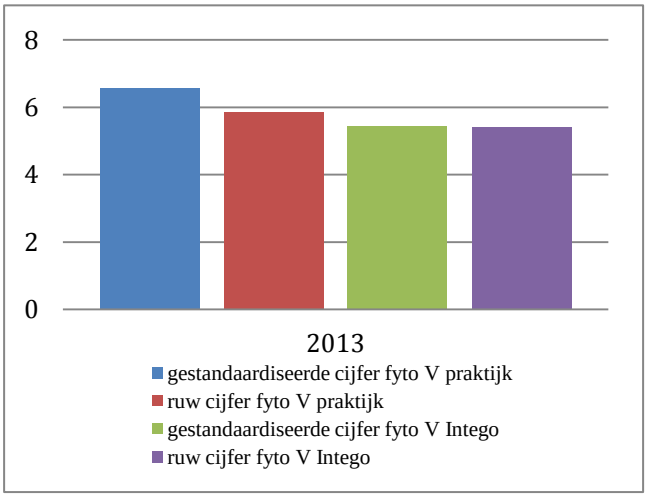


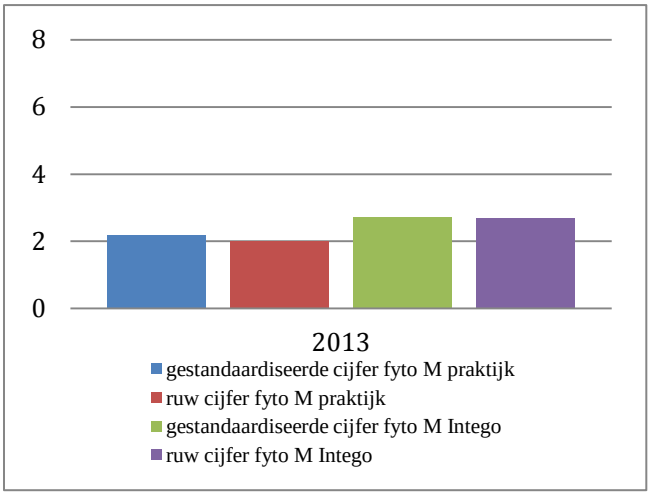
Figuur 6: Het ruwe en gestandaardiseerde praktijk- en Integocijfer van 2013 voor het aantal vrouwen/mannen die minstens éénmaal een benzovoorschrift kregen ten opzichte van de totale groep vrouwen/mannen in 2013 (per 1000)





Figuur 7: Het ruwe en gestandaardiseerde praktijk- en Integocijfer van 2013 voor het aantal vrouwen/mannen die minstens éénmaal een fytovoorschrift kregen ten opzichte van de totale groep vrouwen/mannen in 2013 (per 1000)





We geven enkel de som van de gestandaardiseerde en ruwe cijfers voor vrouwen (V) en mannen (M) weer. Bij het vergelijken van de gestandaardiseerde cijfers zien we dat zowel bij vrouwen als mannen de geregistreerde insomnia-incidentie hoger is in onze praktijk.
Voor benzo's merken we een opvallend lagere gebruik bij patiënten van 'de Bres'. Zowel voor vrouwen als mannen wordt bijna de helft minder benzo's voorgeschreven. Fyto-gebruik in de praktijk en Intego geven vrij gelijkwaardige resultaten. Net zoals in Intego zien we in 'de Bres' ruim dubbel zoveel valeriaan- en passieflora-voorschriften voor vrouwen dan voor mannen. In de praktijk wordt er frequentst fytotherapie gebruikt bij vrouwen in de leeftijdsklasse van 45 tot 64jaar , in de Intego-gegevens zowel bij vrouwen van 15 tot 44 als 45 tot 64 jaar.

-Discussie:

Uiteraard moeten net zoals bij de Intego-gegevens rekening houden dat de zowel het voorschrijfgedrag als de registratie arts-afhankelijk zijn. Niet alle voorschriften worden gecodeerd of via de computer geschreven, niet elke insomnia wordt gecodeerd en niet elke benzo-/fytovoorschrift wordt voor insomnia voorgeschreven. Er is dus sowieso enige over- en onder-registratie. Ook voerden we deze vergelijking met Intego uit aan de hand van gegevens over slechts 1 jaar, namelijk 2013, wat natuurlijk maakt dat we maar matig sterke conclusies kunnen maken.
De hoger geregistreerde insomnia-incidentie in de praktijk ten opzicht van Intego zou kunnen duiden op nauwkeurig registrerende artsen die gesensibiliseerd zijn over slaapproblematiek of een effectief hogere insomnia-incidentie binnen het patiëntenbestand. Doch kunnen we wel concluderen dat 'de Bres' een sterk beleid blijkt te hebben qua slaapproblemen. Ondanks deze veel voorkomende slaapproblemen in de praktijk worden ruim de helft minder voorschriften voor slaapmiddelen gezien.
Fytotherapie wordt weinig voorgeschreven, net zoals in de rest van de Vlaamse huisartspraktijken. Duidelijk zien we ook in de praktijk meer valeriaan en passieflora voor vrouwelijke patiënten.

4.Groepsgesprek in eigen praktijk:

-Onderzoeksvraag:

Wat is de houding van de huisartsen in onze praktijk ten aanzien van fytotherapie bij slaapproblemen?

-Methode:

Tijdens de medische vergadering op 02/04/2015 voeren we gedurende één uur een groepsgesprek over de ideeën en de ervaringen met het gebruik van fytotherapie. Acht artsen van het team waren aanwezig waaronder twee rond de 50 jaar, drie veertigers en drie jongere artsen.
Als inleiding werd een open vraag over fytotherapiegebruik gesteld. Hierna leiden we het gesprek verder aan de hand van 9 casussen. Deze casussen werden bekomen door een oplijsting te maken van insomniapatiënten in de praktijk via een statistische peiling in het EMD op 12/02/2015. Via 'StatDPpro' maakten we een lijst van alle patiënten met de diagnose insomnia (P06). Deze patiëntenlijst werd opgedeeld in de drie leeftijdsklassen(18-44j, 45-54j, en ≥65j). Uit elke klasse selecteerden we willekeurig 3 patiënten waarvan we het EMD nauwkeurig bekeken. Bij het bespreken van het gevolgde insomniabeleid bij deze patiënten stellen we enkele specifieke vragen. We peilen naar de reden voor het gevolgde beleid; op wiens initiatief het beleid werd aangebracht en of er beter iets zou aangepast worden?
Aan de hand hiervan krijgen we een idee over de opvattingen in onze praktijk.

-Resultaten:

Eén arts uit de leeftijdscategorie 50jaar zei vroeger valeriaan vaker voor te schrijven. In het kader van placebo-effect liet hij patiënten magistrale valeriaan-thee drinken voor het slapengaan om zo een soort slaapconditionering en rustgevend slaapritueel aan te leren. Een arts uit de leeftijdsklasse 40jaar verwijst patiënten eerder naar thee met plantaardige middelen die op de markt zijn. Voor alletwee is hun insomniabeleid nu eerder enkel nog gedragsmatig en maken ze gebruik van de slaaptips beschreven in de NHG patiëntenbrieven. Een valeriaanpil schrijven ze enkel voor als het een benzo kan uitstellen of vermijden.
De veertigers en jongere artsen antwoorden daarentegen valeriaan en passieflora nooit spontaan voor te stellen tenzij de patiënt er expliciet zelf naar zou vragen. Ook hier zou het dan als placebo gegeven worden. Ook is de mening dat het vaak al in de apotheek over de toonbank wordt meegegeven.
Naar aanleiding van enkele kritieke val-incidenten bij bejaarde patiënten een zevental jaar geleden werd het benzo-beleid in de praktijk stevig aangepakt. Vooral bij bejaarde patiënten werd geprobeerd benzo's af te bouwen. Vaak zijn patiënten helemaal niet meegaand en voelen artsen zich erg onder druk gezet in het herhalen van benzo-voorschriften. Opvallend is de mening dat fytotherapie bij deze oudere populatie weinig soelaas kon brengen.
Bij acute slaapproblemen bij jongere patiënten schrijven de artsen van 'de Bres' voor een korte gelimiteerde periode soms wel een Benzo voor.
Deze bevindingen komen overeen met hetgeen we vinden in de praktijkpeiling waarin fytotherapie af en toe wordt voorgeschreven bij jongere patiënten. Bij ≥65jarigen zien we zelden plantaardige middelen. Het benzo-gebruik stijgt echter wel duidelijk met de leeftijd.
Uit de casussen viel op dat chronische benzo's vaak gebruikt worden bij patiënten met complexere psychische problemen waar de huisartsen het beleid volgen dat in 2^{e} lijn gestart werd.
We kunnen besluiten dat de praktijk niet inzet op medicatie voor de behandeling van slaapproblemen, maar wel op cognitieve gedragstherapie. Fytotherapie kan eventueel bij jongere patiënten zonder medische voorgeschiedenis de rol van placebo vervullen. Door dit gesprek werden artsen weer alert gemaakt oog te blijven hebben voor het chronische benzo-gebruik en de afbouw waar mogelijk te ondersteunen.

Conclusie:

Binnen de praktijk heeft fytotherapie enkel de rol van placebo bij slaapproblemen. De nadruk van het beleid voor insomnia ligt op de gedragsmatige aanpak.

D. Algemene discussie

In deze thesis werkten we aan de hand van verschillende methoden en invalshoeken rond dezelfde vraag. Hierdoor kregen we een bredere omkadering van het onderwerp ‘valeriaan en passieflora voor slaapproblemen’. Uit de door ons uitgevoerde literatuurstudie en raadpleging van reeds bestaande reviews kunnen we weinig effectiviteit van passieflora in de behandeling van slapeloosheid terugvinden. Voor valeriaan blijft ons antwoord genuanceerd; er is een beperkte subjectieve slaapverbetering in bepaalde studies. Grotere studies met een uniforme outcome-maat die vergelijking mogelijk maken zijn nodig om hier duidelijkheid in te kunnen brengen. Wel vonden we veel literatuur over het gebruiksveilige profiel van valeriaan, waardoor verder onderzoek naar effectiviteit enkel kan aangemoedigd worden. Momenteel laat het de mogelijkheid open valeriaan als placebo te gebruiken bij insomniapatiënten die met cognitieve gedragstherapie en slaaptips alleen niet voldoende gebaat zijn.
Duidelijk is wel dat het benzogebruik dient afgebouwd en verminderd te worden in België. Uit Intego-gegevens blijkt dat we hiervoor op goede weg zijn. We zien een dalend benzo-gebruik bij een continu blijvende insomnia-incidentie. En ook in de praktijk-gegevens merken we een beperkt benzo-voorschrijfgedrag tegenover de aanwezige insomnia-incidentie. Sensibilisering kan hierin een belangrijke en effectieve rol spelen. In het gesprek met enkele artsen binnen de eigen praktijk werd ook duidelijk dat het verstevigen van het praktijkbeleid na enkele kritische incidenten geholpen heeft artsen te ondersteunen in éénzelfde gedragsmatige aanpak. De rol hierin van fytotherapie blijft voor artsen klein, wat wegens gebrek aan robuust wetenschappelijk bewijs evident is. Als het gebruikt wordt is het met het oog op een mogelijkse werkzaamheid en vooral placebo-effect. Verdere inzet op het volhouden en effectiever maken van cognitieve gedrapsaanpak, blijven sensibiliseren tot het beperken van benzo’s en eventuele studies naar valeriaan of andere middelen zonder nefaste effecten zijn zeker nuttige pistes voor het blijvende slaapprobleem in onze samenleving.

Referenties

1. Van der Heyden J., Charafeddine R. et al. Gezondheidsenquête 2013, België. Gezondheid en welzijn. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid Operationele Directie Volksgezondheid en surveillance. Beschikbaar via website: www.his-isp.be. Geraadpleegd 2015 april 5.

2. Dr. Gorgels W., dr. Knuistingh A., dr. Lucassen P.L.B.J. et al. Slaapproblemen en slaapmiddelen. (NHG standaard juli 2014). Beschikbaar via website: www.nhg.org/standaarden. Geraadpleegd 2015 januari 16.

3. Declercq T., Rogiers R., Habraken H., Michels J et al. Aanpak van slapeloosheid in de eerstelijn. (Domus medica richtlijn 2005). Beschikbaar via website: www.domusmedica.be. Geraadpleegd 2014 september 12.

4. Transparantiefiche:Aanpak van slapeloosheid, oktober 2010. Beschikbaar via website: www.bcfi.be. Geraadpleegd 2014 september.

5. S. B. de Gage, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study, BMJ 2014;349:g5205. Geraadpleegd 2015 maart.

6. Cochrane Library. Beschikbaar via website :www.cochranelibrary.com. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 31/12/2014.

7. Medline, National Library of Medecine. Beschikbaar via website :www.pubmed.com. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 31/12/2014.

8. Web of Science, Web of Knowledge. Beschikbaar via website :www.webofknowledge.com. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 31/12/2014.

9. Embase, Elsevier. Beschikbaar via website :www.embase.com. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 31/12/2014.

10. Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia--a randomized, double-blind, comparative clinical study.Eur J Med Res. 2002 Nov 25;7(11):480-6. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

11. Maroo N, Hazra A, Das T.Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: a randomized controlled trial. Indian J Pharmacol. 2013 Jan-Feb;45(1):34-9. doi: 10.4103/0253-7613.106432. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

12. Morin CM1, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. Sleep. 2005 Nov;28(11):1465-71. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

13. Barton DL , Atherton PJ , Bauer BA , Moore DF , Mattar BI , Lavasseur BI , Rowland KM , Zon RT , Lelindqwister NA , Nagargoje GG , Morgenthaler TI , Sloan JA and Loprinzi CL. The use of Valeriana officinalis (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5). J Support Oncol. 2011 Jan-Feb;9(1):24-31. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

14. Taavoni S , Ekbatani N , Kashaniyan M and Haghani H. Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. Menopause. 2011 Sep;18(9):951-5. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

15. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (Valeriana officinalis L) improves sleep quality in man. Pharmacol Biochem Behav 1982;17:65-71. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

16. Ngan A and Conduit R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of Passiflora incarnata (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. Phytother Res. 2011 Aug;25(8):1153-9. Epub 2011 Feb 3. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

17. Backhaus J. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. J. Psychosom Res. 2002 Sep; 53(3): 737-40. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

18. Stevinson C., Ernst E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trails. Sleep Med. 2000 April 1;1(2) 91-99. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

19. Bent S., Padula A., Moore D., Patterson M., Mehling W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2006 dec 119(12) 1005-12. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

20. Taibi DM, Landis CA, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid:safe but not effective. Sleep Med 2007 June 11(3) 209-30. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

21. Lincoln S. M., Álvaro N A., Bernardo Soares Editorial Group: Passiflora for anxiety disorder. Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis GroupPublished Online: 24 January. Geraadpleegd tussen 01/09/2014 en 22/04/2015.

22. Truyers C., Goderis G., Dewitte H., Vanden Akker M., Buntinx F.The Intego database: background, methods and basic results of a Flemish general practice-based continuous morbidity registration project. BMC Medical Informatics and Decision Making 2014, 14:48. Geraadpleegd tussen februari-april 2015.

23. Dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: Principles and methods. Lyon; IARC/WHO 1999: 70-76. (Measures of occurrence of disease and other health related events, hoofdstuk 4, pagina 70-75 (direct method of standarization)). Geraardpleegd tussen februari-april 2015.

24. De meest recente overheidscampagne werd gevoerd in december 2011 - januari 2012 ."Slaap- en kalmeringsmiddelen slik je niet zomaar. Praat erover met je huisarts of apotheker ".
Info over slaap- en kalmeringsmiddelen vanwegen De Federale overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu Beschikbaar via website: http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Properuse/Benzodiazepines/BenzoHistory. Geraadpleegd op 10/04/2015

Bijlage Tabel 1:
uitgebreide outcometabel literatuurstudie

Studie	design	Interventie groep	Controle groep	Studie populatie	(startpopulatie) effectieve populatie		Primaire outcome	Outcome mean (standard deviation)		Behandel effect
					valeriaan	benzo		valeriaan	benzo	
Ziegler 2002[10]	dubbel blind RCT, muticentered	600 mg Valeriaan (alcoholische Valeriaanwortelextract 300mg (extractie ratio 3,6:1) 2 tabletten 60min voor slapen, gedurende 6 weken) R/ Sedonium®, LI 156	10 mg Oxazepam (2 tabletten 5mg Oxazepam 60min voor slapen, gedurende 6 weken)	202 patiënten tussen 18-70 jaar met primaire insomnia	(102) 93	(100)93	SQ[$] (SF-B*)	ITT laatste obs: 3,33(0,72)	ITT laatste obs: 3,23(0,7)	NS[#] verschil tussen groepen ITT verschil last obs Valeriaan: 1,14(0,83) ITT verschil last obs Oxazepam: 1,11(0,76) p<0,01 verbetering tov baseline
Maroo 2012[11]	dubbel blind RCT met parallelgroep	Combinatie van Valeriaan 300mg /Passieflora 80mg /Humulus Lupulus 30 mg (1 tablet bij slapen gedurende 2 weken) R/ NSF-3	Zolpidem 10mg(1 tablet bij slapen gedurende 2 weken)	91 personen met primaire insomnia (<6h TST[£], ISI [+]>7)	(45)39	(46)39	TST[£] in minuten (gemiddelde TST[£] over laatste 7 dagen)	Eind:356 (85)	Eind:341 (86)	NS[#] verschil tussen groepen (p<0,425) p<0,001 verbetering tov baseline
					valeriaan	placebo		valeriaan	placebo	
Morin 2005[12]	placebo gecontroleerde RCT, multicentered	Valeriaan/Hop (187mg/42mg) 2 tabletten bij slapen gedurende 28 dagen	placebo	140 gezonde personen tussen 25-65jaar met milde insomnia	(68)59	(72)65	TST[£](dag-boek) op week 4 in minuten	419(66)	406(71)	NS[#] verschil tussen groepen (p=0,08)
Barton 2011[13]	RCT dubbel blind	Valeriaan 450 mg 1 tablet 1u voor slapen gedurende 8 weken.	placebo	119 kankerpatiënten met insomnia	62	57	SQ[$](PSQI)[°] beter PSQI aan eind van week 8	55%	54%	NS[#] verschil tussen groepen(p=0,9)

Taavoni 2011[14]	placebo gecontroleerde RCT, tripleblind	530 mg Valeriaan (Valeriaanwortelextract, 1 capsule 2x/dag gedurende 4 weken)	placebo	100 gezonde vrouwen tussen 50-60jaar (≥1jaar post-menopauzaal; PSQI° score≥5)	50	50	SQ$(PSQI)° aan eind van week 4 verschil start and einde verbetering PSQI na 4 weken	6,02(2,6) 3,8(1,7) 30%	9,4(3,9) 9,4(3,9) 4%	Significante verbetering tussen groepen (p<0,001) p(0,04) p<0,001
Leathwood 1981[15]	Crossover RCTμ	Valeriaan 400mg voor slapen (niet opeenvolgende nachten)	Placebo (gemalen bruine suiker)	128 gezonde studiepatiënten	128	128	% beter in SQ$(vragenlijst)	43%	25%	Significant verschil tussen groepen p<0,05
					passieflora	placebo		passieflora	placebo	
Ngan 2011[16]	dubbel blind gerandomiseerd herhaalde N=1 studie€	Passieflora thee(2 g in 250ml, 10 min laten trekken)	Placebo(2g Peterselie thee)	41 (14 gezonde mannen en 27 vrouwen tussen 18-35 jaar)	(41)40	(41)40	Gemiddelde SQ$ (dagboek)	3,83(0,61)	3,57(0,56)	Significant verschil tussen groepen p<0,01 (p=-2,7)

TST£: Total Sleep Time, totale slaapduur
NS#: niet significant
ISI+: Insomnia Severity Index. De totale score gaat van 0-28; scores van 0-7=geen insomnia/8-14=milde insomnia/15-21=gemiddelde insomnia/22-28=ernstige insomnia
SQ$: Sleep Quality, slaap kwaliteit
PSQI°: Pittsburgh Sleep Quality Index.
*SF-B (sleep questionair B, CIPS 1996)
Crossover RCTμ: 128 personen nemen op niet opeenvolgende nachten 6 keer een slaapmiddel in waarvan 3 Valeriaan- en 3 placebopillen.
N=1studie €: Elke persoon is de controle voor zichzelf.

Bijlage 2: Bespreking inhoud fytotherapeutische middelen met valeriaan en passieflora.

Groep 'Hypnosedativa op basis van plantenextracten'

-Dormiplant Mono (Valeriana officinalis, droog extract, compr. 500mg)
-Relaxine (Valeriana officinalis, droog extract, compr. 500mg)
-Valdispert (Valeriana officinalis, droog extract, compr. 450mg)
-Valdispert Sleep (Valeriana officinalis, droog extract, 125mg. Passiflora incarnata, droog extract, 250mg. compr.)
-Valdispert Stress (Valeriana officinalis, droog extract, 449mg. Citroenmelisse, droog extract, 300mg. compr.)
-Calmiplant (Valeriana officinalis, droog extract, 160mg. Melissa officinalis, droog extract, 80mg. compr.)
-Seneuval (Valeriana officinalis, droog extract, 100mg. Passiflora incarnata, droog extract, 25mg. Crataegus, door extract, 25mg. caps.)
-Seneuval Drops (niet meer beschikbaar)
-Sedanxio (Passiflora incarnata, droog extract, 200mg. caps.)
-Sedinal (Passiflora incarnata, vloeibaar extract, 0,33ml/ml. Ballota foetida, vloeibaar extract, 0,33ml. Crataegus ocyacantha, vloeibaar extract, 0,33ml. druppels)
-Sedistress (Passiflora incarnata, droog extract, compr. 200mg)
-Songha (Valeriana officinalis, droog extract,120mg. Melissa officinialis, droog extract,80mg. compr.)
-Sedaphar (niet meer beschikbaar)
-Sediphym (niet meer beschikbaar)
-Natudor (Valeriana officinalis, waterig droog, 130 mg . meidoornextract, 130 mg. droog lindebloesemextract,70 mg.)
-Noctisan (niet meer beschikbaar)

Extra
-Sedinal Plus (Valeriana officinalis, 150mg. Passiflora incarnata, 20mg. Hop, 80mg. Andoorn, 20mg.)

Bijlage tabel 3: standaardisatie Intego-gegevens
Insomnia (P06)

	2004JCG	2004P06	2005JCG	2005P06	2006JCG	2006P06	2007JCG	2007P06	2008JCG	2008P06	2009JCG	2009P06	2010JCG	2010P06	2011JCG	2011P06	2012JCG	2012P06	2013JCG	2013P06
00-04F	2139		2476	1	2596	2	2852	1	2945	4	3226	4	3181	2	4335	2	3747	1	3975	3
00-04M	2402		2684	2	2877	3	3076	1	3243	2	3545	1	3520	2	4683	1	4036	1	4211	4
05-14F	4800	4	5267	1	5503	5	5293	3	5312	3	5694	5	5520	9	6952	6	5979	5	6249	8
05-14M	5252	5	5736	1	6020	2	5847	1	5789	5	6272	8	5929	15	7530	8	6659	5	6799	8
15-24F	6979	18	7664	20	8078	14	8079	25	8395	29	8682	38	8382	33	10975	44	9317	50	9175	45
15-24M	6244	20	6793	17	7235	16	7107	25	7216	38	7501	28	7264	36	9279	35	7920	33	7999	34
25-44F	16510	78	17456	77	18487	89	17698	96	18110	106	18784	107	18225	120	23506	130	20811	90	20843	121
25-44M	14703	64	15797	67	16538	58	16209	68	16440	105	17194	104	16399	105	21040	148	18278	103	18364	106
45-64F	14119	117	15353	87	16285	72	16212	104	16622	115	17190	120	17000	125	21324	135	18316	111	18219	120
45-64M	13442	60	14875	83	15452	90	15530	100	15867	97	16344	106	16241	110	20110	120	17370	120	17353	107
65-74F	5594	40	5807	21	5842	22	5704	31	5628	30	5681	24	5614	19	6885	29	6133	25	5904	22
65-74M	4942	23	5211	20	5287	18	5220	25	5258	29	5418	22	5279	14	6605	24	5554	22	5629	30
75-110F	5932	26	6545	23	6997	24	6968	23	7280	25	7479	24	7550	27	8761	24	8285	28	8021	28
75-110M	3791	18	4158	17	4479	8	4431	15	4671	18	4789	12	4868	15	5795	19	5443	13	5399	16
0-14F	6939	4	7743	2	8099	7	8145	4	8257	7	8920	9	8701	11	11287	8	9726	6	10224	11
15-44F	23489	96	25120	97	26565	103	25777	121	26505	135	27466	145	26607	153	34481	174	30128	140	30018	166
45-64F	14119	117	15353	87	16285	72	16212	104	16622	115	17190	120	17000	125	21324	135	18316	111	18219	120
≥65F	11526	66	12352	44	12839	46	12672	54	12908	55	13160	48	13164	46	15646	53	14418	53	13925	50
somF	56073	283	60568	230	63788	228	62806	283	64292	312	66736	322	65472	335	82738	370	72588	310	72386	347
0-14M	7654	5	8420	3	8897	5	8923	2	9032	7	9817	9	9449	17	12213	9	10695	6	11010	12
15-44M	20947	84	22590	84	23773	74	23316	93	23656	143	24695	132	23663	141	30319	183	26198	136	26363	140
45-64M	13442	60	14875	83	15452	90	15530	100	15867	97	16344	106	16241	110	20110	120	17370	120	17353	107
≥65M	8733	41	9369	37	9766	26	9651	40	9929	47	10207	34	10147	29	12400	43	10997	35	11028	46
somM	50776	190	55254	207	57888	195	57420	235	58484	294	61063	281	59500	297	75042	355	65260	297	65754	305

mean annual age specific rate per 1000 (aantal P06 per jaar/totale leeftijdsgroep van het jaar)*1000=Crude rate

0-14F	0,576452	0,258298	0,864304	0,491099	0,847766	1,008969	1,264223	0,70878	0,616903	1,0759	
15-44F	4,087019	3,861465	3,877282	4,694107	5,093379	5,279254	5,750366	5,046257	4,64684	5,530015	
45-64F	8,286706	5,666645	4,421247	6,415001	6,918542	6,980803	7,352941	6,330895	6,060275	6,586531	
≥65F	5,726184	3,562176	3,582834	4,261364	4,260923	3,647416	3,494379	3,387447	3,675961	3,590664	
somF	5,046992	3,797385	3,57434	4,505939	4,852859	4,824982	5,116691	4,471948	4,270678	4,793745	
0-14M	0,653253	0,356295	0,561987	0,22414	0,775022	0,916777	1,799132	0,73692	0,56101	1,089918	
15-44M	4,010121	3,718459	3,112775	3,988677	6,044978	5,345212	5,95867	6,035819	5,191236	5,310473	
45-64M	4,463621	5,579832	5,824489	6,43915	6,113317	6,48556	6,772982	5,967181	6,908463	6,166081	
≥65M	4,694836	3,949194	2,662298	4,144648	4,733609	3,331047	2,857988	3,467742	3,182686	4,171201	
somM	3,741925	3,746335	3,368574	4,092651	5,027016	4,601805	4,991597	4,730684	4,551027	4,638501	

standarisatie:Intego 2004 als standard populatie genomen

0-14F	6939	0-14M	7654
15-44F	23489	15-44M	20947
45-64F	14119	45-64M	13442
≥65F	11526	≥65M	8733
somF	56073	somM	50776

mean annual age-standarised rate per 1000= leeftijdsgestandaariseerde rate

age-adjusted expected number of cases (gestandariseerd naar populatie 2004)

	2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
0-14F	4		1,792329		5,997407		3,407735		5,882645		7,001233		8,77244		4,918225		4,280691		7,465669	
15-44F	96		90,70195		91,07348		110,2599		119,6384		124,0044		135,0704		118,5315		109,1496		129,8945	
45-64F	117		80,00736		62,42358		90,5734		97,68289		98,56195		103,8162		89,3859		85,56503		92,99522	
≥65F	66		41,05764		41,29574		49,11648		49,1114		42,04012		40,27621		39,04372		42,36912		41,386	
somF	283	**5,046992**	214	**3,816454**	200	**3,566779**	253	**4,511975**	273	**4,868653**	272	**4,850819**	288	**5,136162**	252	**4,494142**	241	**4,297969**	271	**4,832986**
0-14M	5		2,727078		4,30145		1,715567		5,932019		7,017011		13,77056		5,640383		4,293969		8,342234	
15-44M	84		77,89057		65,2033		83,55082		126,6242		111,9661		124,8163		126,4323		108,7408		111,2385	
45-64M	60		75,0041		78,29278		86,55505		82,17521		87,1789		91,04242		80,21084		92,86356		82,88446	
≥65M	41		34,48831		23,24985		36,19521		41,3386		29,09004		24,95881		30,28379		27,7944		36,42709	
somM	190	**3,741925**	190	**3,741925**	170	**3,348038**	209	**4,116118**	256	**5,041752**	235	**4,628171**	255	**5,022058**	242	**4,766031**	234	**4,608476**	238	**4,687254**

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
0-14F										
15-44F										
45-64F										
≥65F										
somF	5,046992	3,816454	3,566779	4,511975	4,868653	4,850819	5,136162	4,494142	4,297969	4,832986
crude rate F	5,046992	3,797385	3,57434	4,505939	4,852859	4,824982	5,116691	4,471948	4,270678	4,793745
0-14M										
15-44M										
45-64M										
≥65M										
somM	3,741925	3,741925	3,348038	4,116118	5,041752	4,628171	5,022058	4,766031	4,608476	4,687254
crude rate M	3,741925	3,746335	3,368574	4,092651	5,027016	4,601805	4,991597	4,730684	4,551027	4,638501

Benzodiazepines

	2004JCG	2004benzo	2005JCG	2005benzo	2006JCG	2006benzo	2007JCG	2007benzo	2008JCG	2008benzo	2009JCG	2009benzc	2010JCG	2010benzc	2011JCG	2011benzc	2012JCG	2012benzc	2013JCG	2013benzc
00-04F	2139	1	2476	2	2596	7	2852	6	2945	5	3226	2	3181	1	4335	4	3747		3975	4
00-04M	2402		2684	2	2877	1	3076	2	3243	3	3545	4	3520		4683	5	4036	3	4211	4
05-14F	4800	34	5267	29	5503	31	5293	32	5312	32	5694	36	5520	27	6952	29	5979	7	6249	8
05-14M	5252	28	5736	30	6020	30	5847	34	5789	39	6272	24	5929	32	7530	23	6659	12	6799	23
15-24F	6979	118	7664	138	8078	161	8079	155	8395	170	8682	179	8382	179	10975	180	9317	163	9175	248
15-24M	6244	121	6793	74	7235	96	7107	103	7216	108	7501	129	7264	125	9279	145	7920	117	7999	140
25-44F	16510	1110	17456	1147	18487	1160	17698	1207	18110	1240	18784	1280	18225	1301	23506	1354	20811	932	20843	1176
25-44M	14703	663	15797	683	16538	744	16209	782	16440	808	17194	853	16399	951	21040	1075	18278	772	18364	921
45-64F	14119	2476	15353	2492	16285	2628	16212	2655	16622	2746	17190	2737	17000	2770	21324	2900	18316	2238	18219	2457
45-64M	13442	1372	14875	1504	15452	1499	15530	1560	15867	1632	16344	1654	16241	1679	20110	1766	17370	1437	17353	1478
65-74F	5594	1583	5807	1541	5842	1560	5704	1554	5628	1559	5681	1592	5614	1576	6885	1736	6133	1348	5904	1386
65-74M	4942	781	5211	785	5287	783	5220	824	5258	838	5418	816	5279	824	6605	903	5554	676	5629	698
75-110F	5932	1770	6545	1748	6997	1829	6968	1822	7280	1841	7479	1789	7550	1779	8761	1853	8285	1567	8021	1362
75-110M	3791	705	4158	702	4479	699	4431	716	4671	755	4789	737	4868	719	5795	827	5443	702	5399	630
0-14F	6939	35	7743	31	8099	38	8145	38	8257	37	8920	38	8701	28	11287	33	9726	7	10224	12
15-44F	23489	1228	25120	1285	26565	1321	25777	1362	26505	1410	27466	1459	26607	1480	34481	1534	30128	1095	30018	1424
45-64F	14119	2476	15353	2492	16285	2628	16212	2655	16622	2746	17190	2737	17000	2770	21324	2900	18316	2238	18219	2457
≥65F	11526	3353	12352	3289	12839	3389	12672	3376	12908	3400	13160	3381	13164	3355	15646	3589	14418	2915	13925	2748
somF	56073	7092	60568	7097	63788	7376	62806	7431	64292	7593	66736	7615	65472	7633	82738	8056	72588	6255	72386	6641
0-14M	7654	28	8420	32	8897	31	8923	36	9032	42	9817	28	9449	32	12213	28	10695	15	11010	27
15-44M	20947	784	22590	757	23773	840	23316	885	23656	916	24695	982	23663	1076	30319	1220	26198	889	26363	1061
45-64M	13442	1372	14875	1504	15452	1499	15530	1560	15867	1632	16344	1654	16241	1679	20110	1766	17370	1437	17353	1478
≥65M	8733	1486	9369	1487	9766	1482	9651	1540	9929	1593	10207	1553	10147	1543	12400	1730	10997	1378	11028	1328
somM	50776	3670	55254	3780	57888	3852	57420	4021	58484	4183	61063	4217	59500	4330	75042	4744	65260	3719	65754	3894

mean annual rate per 1000 (aantal benzo per jaar/totale leeftijdsgroep van het jaar)*1000= Crude rate

0-14F	5,043954	4,003616	4,691937	4,665439	4,4810464	4,26009	3,218021	2,923718	0,71972	1,173709
15-44F	52,27979	51,15446	49,72708	52,8378	53,19751	53,12022	55,62446	44,48827	36,34493	47,4382
45-64F	175,3665	162,3136	161,3755	163,7676	165,20274	159,2205	162,9412	135,997	122,1883	134,8592
≥65F	290,9075	266,2727	263,9614	266,4141	263,40254	256,9149	254,8617	229,3877	202,1778	197,3429
SOMF	126,478	117,1741	115,633	118,3167	118,10179	114,1063	116,5842	97,36759	86,17127	91,74426
0-14M	3,658218	3,800475	3,484321	4,034518	4,6501329	2,852195	3,386602	2,292639	1,402525	2,452316
15-44M	37,42779	33,5104	35,3342	37,95677	38,721677	39,76513	45,47183	40,23879	33,93389	40,2458
45-64M	102,0681	101,1092	97,0101	100,4507	102,85498	101,1992	103,3803	87,81701	82,72884	85,17259
≥65M	170,1592	158,7149	151,751	159,569	160,43912	152,1505	152,0646	139,5161	125,3069	120,4207
SOMM	72,27824	68,41134	66,54229	70,02786	71,523836	69,05982	72,77311	63,21793	56,98743	59,22073

standarisatie: Intego 2004 als standard populatie genomen

0-14F	6939	0-14M	7654
15-44F	23489	15-44M	20947
45-64F	14119	45-64M	13442
≥65F	11526	≥65M	8733
somF	56073	somM	50776

mean annual age-standarided rate per 1000 = leeftijdsgestandaariseerde rate

age-adjusted expected number of cases (gestandariseerd naar populatie 2004)

	2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
0-14F	35		27,78109		32,55735		32,37348		31,093981		29,56076		22,32985		20,28768		4,994139		8,144366	
15-44F	1228		1201,567		1168,039		1241,107		1249,5563		1247,741		1306,563		1044,985		853,706		1114,276	
45-64F	2476		2291,705		2278,461		2312,234		2332,4975		2248,034		2300,566		1920,142		1725,176		1904,077	
≥65F	3353		3069,059		3042,419		3070,689		3035,9777		2961,201		2937,536		2643,923		2330,302		2274,574	
SOMF	7092	**126,478**	6591	**117,5432**	6522	**116,3127**	6656	**118,7024**	6650	**118,5954**	6487	**115,6885**	6568	**117,133**	5629	**100,387**	4914	**87,63576**	5301	**94,53748**
0-14M	28		29,08884		26,66899		30,8802		35,592117		21,8307		25,92105		17,54786		10,73492		18,77003	
15-44M	784		701,9424		740,1455		795,0804		811,10298		832,9603		952,4985		842,882		710,8132		843,0288	
45-64M	1372		1359,11		1304,01		1350,259		1382,5767		1360,32		1389,638		1180,436		1112,041		1144,89	
≥65M	1486		1386,057		1325,241		1393,516		1401,1148		1328,73		1327,981		1218,394		1094,305		1051,634	
SOMM	3670	**72,27824**	3476	**68,45754**	3396	**66,88199**	3570	**70,30881**	3631	**71,510162**	3544	**69,79675**	3697	**72,80999**	3259	**64,18387**	2928	**57,66504**	3059	**60,245**

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
0-14F										
15-44F										
45-64F										
≥65F										
somF	126,478	117,1741	115,633	118,3167	118,1018	114,1063	116,5842	97,367594	86,171268	91,74426
crude rate F	126,478	117,5432	116,3127	118,7024	118,5954	115,6885	117,133	100,387	87,635761	94,53748
0-14M										
15-44M										
45-64M										
≥65M										
somM	72,27824	68,41134	66,54229	70,02786	71,52384	69,05982	72,77311	63,217931	56,987435	59,22073
crude rate M	72,27824	68,45754	66,88199	70,30881	71,51016	69,79675	72,80999	64,183866	57,665039	60,245

	2004 CG	2004 fyto	2005 CG	2005 fyto	2006 CG	2006 fyto	2007 CG	2007 fyto	2008 CG	2008 fyto	2009 CG	2009 fyto	2010 CG	2010 fyto	2011 CG	2011 fyto	2012 CG	2012 fyto	2013 CG	2013 fyto
00-04F	2139	5	2476	3	2596	3	2852	10	2945	4	3226	6	3181	7	4335	3	3747	1	3975	4
00-04M	2402	4	2684		2877	1	3076	6	3243	5	3545	5	3520	4	4683	6	4036	2	4211	5
05-14F	4800	21	5267	12	5503	17	5293	16	5312	24	5694	28	5520	24	6952	13	5979	13	6249	20
05-14M	5252	15	5736	14	6020	8	5847	14	5789	13	6272	13	5929	18	7530	20	6659	19	6799	15
15-24F	6979	34	7664	45	8078	41	8079	39	8395	42	8682	45	8382	38	10975	37	9317	46	9175	91
15-24M	6244	22	6793	22	7235	21	7107	13	7216	28	7501	19	7264	20	9279	15	7920	11	7999	31
25-44F	16510	78	17456	82	18487	78	17698	83	18110	76	18784	98	18225	98	23506	92	20811	91	20843	135
25-44M	14703	32	15797	33	16538	34	16209	30	16440	28	17194	43	16399	36	21040	50	18278	32	18364	59
45-64F	14119	66	15353	63	16285	64	16212	43	16622	70	17190	58	17000	70	21324	71	18316	73	18219	107
45-64M	13442	24	14875	42	15452	34	15530	23	15867	26	16344	39	16241	38	20110	30	17370	16	17353	50
65-74F	5594	13	5807	13	5842	13	5704	14	5628	15	5681	18	5614	13	6885	13	6133	15	5904	17
65-74M	4942	2	5211	5	5287	9	5220	8	5258	3	5418	5	5279	9	6605	5	5554	2	5629	8
75-110F	5932	15	6545	18	6997	11	6968	12	7280	13	7479	23	7550	13	8761	18	8285	17	8021	18
75-110M	3791	4	4158	3	4479	6	4431	7	4671	7	4789	7	4868	10	5795	7	5443	2	5399	9
0-14F	6939	26	7743	15	8099	20	8145	26	8257	28	8920	34	8701	31	11287	16	9726	14	10224	24
15-44F	23489	112	25120	127	26565	119	25777	122	26505	118	27466	143	26607	136	34481	129	30128	137	30018	226
45-64F	14119	66	15353	63	16285	64	16212	43	16622	70	17190	58	17000	70	21324	71	18316	73	18219	107
≥65F	11526	28	12352	31	12839	24	12672	26	12908	28	13160	41	13164	26	15646	31	14418	32	13925	35
somF	56073	232	60568	236	63788	227	62806	217	64292	244	66736	276	65472	263	82738	247	72588	256	72386	392
0-14M	7654	19	8420	14	8897	9	8923	20	9032	18	9817	18	9449	22	12213	26	10695	21	11010	20
15-44M	20947	54	22590	55	23773	55	23316	43	23656	56	24695	62	23663	56	30319	65	26198	43	26363	90
45-64M	13442	24	14875	42	15452	34	15530	23	15867	26	16344	39	16241	38	20110	30	17370	16	17353	50
≥65M	8733	6	9369	8	9766	15	9651	15	9929	10	10207	12	10147	19	12400	12	10997	4	11028	17
somM	50776	103	55254	119	57888	113	57420	101	58484	110	61063	131	59500	135	75042	133	65260	84	65754	177

mean annual rate per 1000 (aantal fyto per jaar/totale leeftijdsgroep van het jaar)*1000= Crude rate

0-14F	3,746938	1,937234	2,469441	3,192142	3,3910621	3,811659	3,562809	1,41756	1,439441	2,347418
15-44F	4,768189	5,055732	4,479578	4,732901	4,4519902	5,206437	5,111437	3,741191	4,547265	7,528816
45-64F	4,674552	4,103433	3,929997	2,652356	4,2112862	3,374055	4,117647	3,329582	3,985586	5,87299
≥65F	2,42929	2,509715	1,869304	2,051768	2,1691974	3,115502	1,975084	1,981337	2,219448	2,513465
somF	4,137464	3,896447	3,558663	3,455084	3,7951845	4,135699	4,016984	2,985327	3,526754	5,415412
0-14M	2,482362	1,662708	1,011577	2,241399	1,9929141	1,833554	2,328289	2,128879	1,963534	1,81653
15-44M	2,577935	2,434706	2,313549	1,844227	2,3672641	2,51063	2,366564	2,14387	1,641347	3,413876
45-64M	1,785449	2,823529	2,200362	1,481005	1,638621	2,386197	2,339757	1,491795	0,921128	2,881346
≥65M	0,687049	0,85388	1,535941	1,554243	1,0071508	1,175664	1,872475	0,967742	0,363736	1,541531
somM	2,028517	2,15369	1,952045	1,758969	1,8808563	2,145325	2,268908	1,772341	1,287159	2,691851

standarisatie: Intego 2004 als standard populatie genomen

0-14F	6939	0-14M	7654
15-44F	23489	15-44M	20947
45-64F	14119	45-64M	13442
≥65F	11526	≥65M	8733
somF	56073	somM	50776

mean annual age-standarised rate per 1000 = leeftijdsgestandaardiseerde rate

age-adjusted expected number of cases (gestandariseerd naar populatie 2004)

	2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
0-14F	26		13,44246		17,13545		22,15028		23,53058		26,4491		24,72233		9,836449		9,988279		16,28873	
15-44F	112		118,7541		105,2208		111,1711		104,5728		122,294		120,0625		87,87683		106,8107		176,8444	
45-64F	66		57,93636		55,48763		37,44862		59,459151		47,63828		58,13706		47,01036		56,27249		82,92074	
≥65F	28		28,92698		21,5456		23,64867		25,002169		35,90927		22,76481		22,83689		25,58136		28,9702	
somF	232	**4,137464**	219	**3,905623**	200	**3,566779**	194	**3,459776**	213	**3,79862**	232	**4,137464**	226	**4,03046**	168	**2,996094**	199	**3,548945**	305	**5,439338**
0-14M	19		12,72637		7,74261		17,15567		15,253764		14,03402		17,82072		16,29444		15,02889		13,90372	
15-44M	54		50,99978		48,46191		38,63103		49,587082		52,59016		49,57241		44,90765		34,38129		71,51045	
45-64M	24		37,95388		29,57727		19,90766		22,026344		32,07526		31,45102		20,05271		12,38181		38,73106	
≥65M	6		7,456932		13,41337		13,5732		8,7954477		10,26707		16,35232		8,45129		3,176503		13,46219	
somM	103	**2,028517**	109	**2,146683**	99	**1,94974**	90	**1,772491**	96	**1,890657**	109	**2,146683**	115	**2,26485**	89	**1,752797**	64	**1,260438**	138	**2,717819**

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
0-14F										
15-44F										
45-64F										
≥65F										
somF	4,137464	3,905623	3,566779	3,459776	3,79862	4,1374637	4,03046	2,996094	3,548945	5,439338
crude rate F	4,137464	3,896447	3,558663	3,455084	3,795184	4,1356989	4,016984	2,985327	3,526754	5,415412
0-14M										
15-44M										
45-64M										
≥65M										
somM	2,028517	2,146683	1,94974	1,772491	1,890657	2,1466835	2,26485	1,752797	1,260438	2,717819
crude rate M	2,028517	2,15369	1,952045	1,758969	1,880856	2,1453253	2,268908	1,772341	1,287159	2,691851

Bijlage 4: Berekening van standaardisatie praktijkgegevens van 2013

Insomnia- P06

	JCGP2013	P06P2013
0-14F	379	0
15-44F	761	4
45-64F	346	5
≥65F	225	2
SOMF	1711	11
0-14M	395	0
15-44M	608	0
45-64M	319	8
≥65M	177	1
SOMM	1499	9

mean annual age specific rate per 1000

(insomnia per jaar/totale leeftijdsgroep van het jaar)*1000= crude rate

0-14F	0
15-44F	5,256242
45-64F	14,45087
≥65F	8,888889
SOMF	6,428989
0-14M	0
15-44M	0
45-64M	25,07837
≥65M	5,649718
SOMM	6,004003

standarisatie: Intego 2004 populatie

0-14F	6939	0-14M	7654
15-44F	23489	15-44M	20947
45-64F	14119	45-64M	13442
≥65F	11526	≥65M	8733
SOMF	56073	SOMM	50776

mean annual age-standarised rate per 1000= leeftijdsgestandaariseerde rate

age-ajusted expected number of cases (gestandaariseerd naar populatie 2004)

0-14F	0	
15-44F	123,4639	
45-64F	204,0318	
≥65F	102,4533	
SomF	429	
SOMF praktijk		**7,650741**
SOMF Intego		**4,832986**
Crude rate F praktijk		6,428989
Crude rate F Intego		4,793745
0-14M	0	
15-44M	0	
45-64M	337,1034	
≥65M	49,33898	
SomM	386	
SOMM praktijk		**7,602017**
SomM Intego		**4,687254**
Crude rate M praktijk		6,004003

Benzodiazepines

	JCG 2013	Benzo 2013
0-14 F	379	0
15-44 F	761	14
45-64 F	346	26
≥65 F	225	20
SOM F	1711	60
0-14 M	395	0
15-44 M	608	7
45-64 M	319	10
≥65 M	177	10
SOM M	1499	27

mean annual age specific rate per 1000
(benzogebruikers per jaar/totale leeftijdsgroep van jaar)*1000= crude rate

0-14 F	0
15-44 F	18,39685
45-64 F	75,14451
≥65 F	88,88889
SOM F	35,06721
0-14 M	0
15-44 M	11,51316
45-64 M	31,34796
≥65 M	56,49718
SOM M	18,01201

standarisatie: Intego 2004 populatie

0-14 F	6939	0-14 M	7654
15-44 F	23489	15-44 M	20947
45-64 F	14119	45-64 M	13442
≥65 F	11526	≥65 M	8733
SOM F	56073	SOM M	50776

mean annual age-standarised rate per 1000= leeftijdsgestandaariseerde rate
age-ajusted expected number of cases (gestandaariseerd naar populatie 2004)

0-14 F	0
15-44 F	432,1235
45-64 F	1060,965
≥65 F	1024,533
Som F	2518
SOM F praktijk	**44,90575**
SOM F Intego	**94,53748**
Crude rate F praktijk	35,06721
Crude rate F Intego	91,74426
0-14 M	0
15-44 M	241,1661
45-64 M	421,3793
≥65 M	493,3898
Som M	1155
SOM M praktijk	**22,74697**
Som M Intego	**60,245**

Fytotherapie

	JCG 2013	Fyto 2013
0-14 F	379	0
15-44 F	761	5
45-64 F	346	4
≥65 F	225	1
SOM F	1711	10
0-14 M	395	0
15-44 M	608	2
45-64 M	319	1
≥65 M	177	0
SOM M	1499	3

mean annual age specific rate per 1000

(aantal fytogebruikers per jaar/totale leeftijdsgroep van het jaar)*1000= crude rate

0-14 F	0
15-44 F	6,570302
45-64 F	11,56069
≥65 F	4,444444
SOM F	5,844535
0-14 M	0
15-44 M	3,289474
45-64 M	3,134796
≥65 M	0
SOM M	2,001334

standarisatie: Intego 2004 populatie

0-14 F	6939	0-14 M	7654
15-44 F	23489	15-44 M	20947
45-64 F	14119	45-64 M	13442
≥65 F	11526	≥65 M	8733
SOM F	56073	SOM M	50776

mean annual age-standarised rate per 1000= leeftijdsgestandaariseerde rate

age-ajusted expected number of cases (gestandaariseerd naar populatie 2004)

0-14 F	0	
15-44 F	154,3298	
45-64 F	163,2254	
≥65 F	51,22667	
Som F	368	
SOM F praktijk		**6,562873**
SOM F Intego		**5,439338**
Crude rate F praktijk		5,844535
Crude rate F Intego		5,415412
0-14 M	0	
15-44 M	68,90461	
45-64 M	42,13793	
≥65 M	0	
Som M	111	
SOM M praktijk		**2,186072**
Som M Intego		**2,717819**
Crude rate M praktijk		2,001334
Crude rate M Intego		2,691851

Bijlage 5: Goedkeuring Ethische Commissie

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK VAN DE UNIVERSITAIRE ZIEKENHUIZEN KULEUVEN
U.Z. GASTHUISBERG
HERESTRAAT 49
B-3000 LEUVEN (BELGIUM)

KATHOLIEKE
UNIVERSITEIT
LEUVEN

Professor Bert Aertgeerts
Diensthoofd vakgroep Huisartsgeneeskunde
Academisch centrum voor Huisartsgeneeskunde
Kapucijnenvoer 33 blok 1 bus 7001
3000 Leuven

ONS KENMERK ML10473
LEUVEN, 22 april 2014

MANAMA HUISARTSGENEESKUNDE De plaats van alternatieve medicatie bij slaapproblemen. S56594

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

De Commissie Medische Ethiek van de Universitaire Ziekenhuizen K.U.Leuven heeft vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering van 18 april 2014.

Dit project is dermate vaag omschreven dat een wetenschappelijke beoordeling onmogelijk is. Er zijn geen ethische gevaren en dus hebben we ook geen bezwaar tegen het uitvoeren van de studie.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Een ledenlijst wordt bijgevoegd.

De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Aandachtspunten: (indien van toepassing)

Indien er een Clinical Trial Agreement is, kan de studie in ons centrum pas aangevat worden wanneer dit Clinical Trial Agreement goedgekeurd en ondertekend werd door de gedelegeerd bestuurder van UZ Leuven.

Studies met geneesmiddelen en sommige studies met "medische hulpmiddelen" dienen door de opdrachtgever aangemeld te worden bij het FAGG.

SECRETARIAAT:
Tel +32 16 34 86 00 Fax +32 16 34 86 01 ec@uzleuven.be ec-submission@uzleuven.be www.uzleuven.be/ec

ONS KENMERK ML10473
UW KENMERK
LEUVEN, 22 april 2014

Studies met geneesmiddelen mogen slechts aanvangen op voorwaarde dat de minister (FAGG) geen bezwaren heeft kenbaar gemaakt binnen de wettelijke termijnen zoals beschreven in art.13 van de Belgische wet van 7/5/2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.
Voor bepaalde studies met medische hulpmiddelen gelden eveneens wettelijke termijnen (zie KB van 17/3/2009).
Voor meer informatie hieromtrent verwijzen we naar de website van het FAGG www.fagg-afmps.be

Gelieve ook rekening te houden met de regelgeving van het ziekenhuis betreffende weefselbeheer.

Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. Bovendien dient U er over te waken dat uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door U waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan de commissie medische ethiek moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Indien de studie niet binnen het jaar beëindigd is, vereist de ICH-GCP dat een jaarlijks vorderingsrapport aan de commissie wordt bezorgd.

Tenslotte verzoeken wij U ons mee te delen indien een studie niet wordt aangevat, of wanneer ze wordt afgesloten of vroegtijdig onderbroken (met opgave van eventuele reden). Gelieve het (al dan niet vroegtijdig) stopzetten van een studie binnen de door de wet vastgelegde termijnen mee te delen en een Clinical Study Report aan de Commissie te bezorgen.

Met collegiale groeten,

E. VERHOEVEN

Prof. dr. W. Van den Bogaert
Voorzitter
Commissie Medische Ethiek van de UZ KULeuven

Cc CTC Clinical Trial Center

Cc Promotor
Prof. F. Buntinx

Student
Dr. Ilse Peeters

Cc Mevr. An Stockmans, Administratieve coordinator ICHO vzw

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK VAN DE UNIVERSITAIRE ZIEKENHUIZEN K.U.LEUVEN
TOETSINGSCOMMISSIE
UZ GASTHUISBERG E330
HERESTRAAT 49
3000 LEUVEN BELGIUM

KATHOLIEKE
UNIVERSITEIT
LEUVEN

Ledenlijst Commissie Medische Ethiek/Toetsingscommissie (OG032)
vanaf 1 januari 2014 tot heden
List of Members Ethics Committee/IRB (OG032)
from January 1st, 2014 until present

Prof. Walter Van den Bogaert, M.D.	Chairman (M)	Radiotherapy-Oncology
Prof. Guido Verhoeven, M.D.	Vice-Chairman (M)	Experimental Medicine
Dr. Sabine Graux, M.D.	Secretary (F)	Physician
Dr. Sonja Haesendonck, M.D.	Secretary (F)	Physician
Prof. Xavier Bossuyt, M.D.	Member (M)	Immunology
Prof. D. Bullens, M.D.	Member (F)	Paediatrics
Prof. Willem Daenen, M.D.	Member (M)	Cardiac Surgery
Dr. Lut De Groote, M.D.	External Member (F)	General Practitioner
Prof. Jan de Hoon, M.D.	Member (M)	Clinical Pharmacology
Prof. Ivo De Wever, M.D.	Member (M)	Surgical Oncology
De heer Filip Gybels	Member (M)	Head Nurse
Mrs. Christine Mathieu, Law	Member (F)	Medical Legislation
Dr. José Thomas, M.D.	Member (M)	Medical Oncology
Prof. Josse R. Thomas	External Member (M)	Clinical Pharmacology
Prof. Ben Van Calster	Member (M)	Statistics
Prof. Jan Van Hemelrijck, M.D.	Member (M)	Anesthesiology
Prof. Raymond Verhaeghe, M.D.	Member (M)	Cardiology

(M) = Male (F) = Female

De Commissie voor Medische Ethiek volgt de voorschriften van ICH Good Clinical Practice en de lokale wettelijke bepalingen terzake (wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon en bijbehorende KB's en programmawet)

The Ethics Committee operates according to ICH Good Clinical Practice and local applicable regulations.