Een prospectieve observationele case-control studie met amitriptyline bij chronische nek- en rugklachten in de huisartsenpraktijk.

Dr. Reza Yousefpour

Promotor: Prof. Dr. P. Vankrunkelsven

Praktijkopleider: Dr. L. Devlies – Dr. H. Nuyts

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar 2014-2015

Een prospectieve observationele case-control studie met amitriptyline bij chronische nek- en rugklachten in de huisartsenpraktijk.

HAIO/Onderzoeker: Dr. Reza YOUSEFPOUR
Universiteit Antwerpen
Promotor: Prof. Dr. Patrik VANKRUNKELSVEN
Praktijkopleiders: Dr. L. DEVLIES, Dr. H. NUYTS

Abstract

Context

Chronische nek en- rugklachten zijn vaak voorkomende problemen in onze maatschappij. Huisartsen worden dagelijks met zulke klachten geconfronteerd. Op maatschappelijk vlak veroorzaken de pijnklachten enerzijds ziekteverzuim en soms langdurige arbeidsongeschiktheid. Anderzijds hebben ze ook een impact op levenskwaliteit en het psychisch welzijn van de patiënt, die een hogere kans heeft op depressie. Verschillende studies tonen aan dat tricyclische antidepressiva (o.a. amitriptyline) effectief zijn in de behandeling van chronische rug- of nekpijn. Of het antidepressivum naast het verlichten van de somatosensorische component van de pijnklachten ook de affectieve component kan verbeteren, is een controversieel onderwerp en het is een uitdaging om een verder onderzoek te doen. Daarom kan het gebruik van antidepressiva zowel impact hebben op de pijn als ook op de levenskwaliteit en het dagelijks functioneren.

Onderzoeksvraag

Is amitriptyline een werkzaam alternatief bij vrouwen en mannen ouder dan 18 jaar die lijden aan chronische nek- en rugklachten bij wie usual care onvoldoende effect had om de pijn te verlichten en de functionaliteit te verhogen?

Methode

Patiënten in behandeling voor chronische rug (nek)pijn wordt een alternatieve behandeling met amitriptyline aangeboden. Deze groep wordt vergeleken met patiënten die de behandeling met usual care (paracetamol, NSAID) verderzetten. Evaluatie op dag 0, na 1 week, na 4 weken en na 8 weken. Patiënten mogen indien nodig noodmedicatie innemen, onder vorm van conventionele pijnstillers (paracetamol, NSAID, tramadol, enz.).

Meetinstrumenten zijn een pijn- en functioneringsschaal (VAS, CGI-S, CGI-I).

Resultaten

Zowel bij de behandeling met amitriptyline als met usual care was er een merkbare daling van de pijnscore op VAS en CGI-S, maar niet significant. Door de vele nevenwerkingen bij de behandeling met amitriptyline verminderde het dagelijkse functioneren ook zodat de patiënten de inname van de medicatie niet konden volhouden tot het effect van de pijnstilling bereikt werd.

Conclusies

Hieruit kan men besluiten dat in deze studie beide behandelingen (amitriptyline en usual care) een beperkt positief effect hadden bij nek- en rugklachten, maar door de neveneffecten werd de behandeling met amitriptyline vaker onderbroken. Het gebruik van amitriptyline had dus meer na- dan voordelen ten opzichte van usual care. Grootschalige studies op langere termijn zijn nodig om een significant pijnstillend effect aan te tonen en de impact van de nevenwerkingen beter te beoordelen.

ICPC: L01 Symptomen/klachten nek, L03 Symptomen/klachten lage-rug

Contact: reza.yousefpour@student.uantwerpen.be

Dankwoord

Graag wil ik de patiënten bedanken voor hun medewerking. Ik bedank ook mijn praktijkopleiders dr. L. Devlies, dr. N. Lenders en dr. H. Nuyts en mijn promotor prof. P. Vankrunkelsven voor de begeleiding en ondersteuning bij het tot stand komen van deze masterproef. Voor de statistische verwerking ben ik dankbaar voor de tips die ik gekregen heb van mijn collega's. Gelukkig kon ik ook rekenen op mijn schoonouders en mijn partner om te zorgen voor mijn dochtertje zodat ik ongestoord aan mijn masterproef kon werken.

Inhoudstafel

Abstract

Dankwoord

1. Inleiding 5

1.1. Definitie 5

1.2. Literatuurstudie 5

Epidemiologie
Therapie
Antidepressiva als analgetica
Nevenwerkingen van antidepressiva

1.3. Doelstelling 7

2. Methodologie 8

2.1. Onderzoekspopulatie 8

2.2. Contactmomenten 8

2.3. Geregistreerde parameters 9

2.4. Medicatie 10

2.5. Statistische verwerking 10

3. Resultaten 10

3.1. Onderzoekspopulatie 10

Initiële waarden

3.2. Verloop van studie 11

3.3. Bespreking van schalen 13

VAS
CGI-S
CGI-I
Evolutie van de schalen

3.4. Nevenwerkingen 17

4. Discussie 18

5. Besluit 19

6. Reflectie 19

7. Referenties 20

8. Bijlage 21

1. Inleiding

1.1 Definitie

Over het algemeen wordt chronische lage rugpijn gedefinieerd als pijn die langer dan 3 maanden duurt. Subacute lage rugpijn is pijn die tussen 7 dagen en 3 maanden duurt, terwijl acute rugpijn minder dan 7 dagen duurt.[1] Voor nekpijn geldt eveneens dat chronische nekpijn langer dan 12 weken duurt, terwijl acute nekpijn gedurende minder dan 12 weken aanwezig is.[2]

1.2 Literatuurstudie

Epidemiologie

Rugpijn is een van de meest voorkomende problemen in de eerstelijnszorg. De beschikbare gegevens over incidentie en prevalentie zijn echter niet eenduidig. Dit is grotendeels te wijten aan het gebruik van niet-eensluidende definities. In Nederland variëren de cijfers voor chronische lage rugpijn tussen 10,4% en 15 tot 45%.[3] Chronische en acute lage rugpijn zijn gezondheidsproblemen die bij 70 tot 85% van de volwassenen wel eens voorkomen.[1] In de Verenigde Staten zijn deze rugklachten de voornaamste oorzaak van beperking van activiteit bij personen jonger dan 45 jaar en de tweede meest frequente oorzaak van doktersbezoeken. Ook in het Verenigd Koninkrijk tonen schattingen lage rugpijn als een van de grootste redenen voor ziekteverzuim.[1]

Ook nekpijn is bijna universeel en een veel voorkomende klacht van patiënten.[4] Het komt voor bij ongeveer 1/3 van de volwassenen en het resulteert in aanzienlijke kosten voor de gezondheidszorg.[5] De prevalentie van nekpijn bedraagt ongeveer 9%. De prevalentie neemt toe met de leeftijd en is hoger bij vrouwen dan bij mannen.[4] Volgens Finse epidemiologische gegevens hebben 26% van de mannen en 40% van de vrouwen ouder dan 30 jaar pijn ervaren in de nek in de afgelopen maand. 5,3% van de mannen en 7% van de vrouwen had een chronisch nek-syndroom, gediagnosticeerd door een arts.[2]

Therapie

Een brede waaier aan therapieën wordt aanbevolen voor de behandeling van lage rugpijn, zowel orale medicatie, fysieke therapie (bedrust, kine), chirurgie, injecties (lokaal, intramusculair, epiduraal, intradiscaal), gedragstherapie of een educatieve benadering.[1]

Er bestaat tot op heden geen gouden standaard op vlak van therapie.[6] In verschillende klinische studies werd de efficiëntie en veiligheid van verschillende medicijnen zoals NSAID's, spierrelaxantia en antidepressiva onderzocht.[1]

Schnitzer et al. deden een uitgebreide review van 50 klinische studies gepubliceerd tussen januari 1980 en oktober 2002. Daaruit bleek dat bij chronische lage rugpijn studies met NSAID's en antidepressiva de enige waren waarvoor voldoende gegevens beschikbaar waren om conclusies te kunnen trekken. Beide bleken efficiënt in placebogecontroleerde trials. Over spierrelaxantia en opioïden waren te weinig studies gebeurd om ze objectief te kunnen beoordelen. De efficiëntie van antidepressiva in de behandeling van chronische lage rugpijn werd bewezen in 7 trials, waarbij antidepressiva meer effectief waren dan placebo om de pijn te verminderen. Bij fluoxetine (6-weken studie) stopte echter 10% van de patiënten vroegtijdig met de behandeling en bij

amitriptyline/atropine (16-weken) stopte 44% van de patiënten voortijdig. Ook NSAID's bleken effectief in verschillende studies, waarbij het percentage van patiënten die vroegtijdig stopten door nevenwerkingen varieerde tussen 3% (oxamethacin) en 23% (indomethacine). [1] Deze laatste worden echter niet in België gebruikt voor deze indicatie.

Uit een review van Dharmshaktu et al. bleek dat de meeste studies rapporteerden dat tricyclische antidepressiva (TCA) bij pijn effectief waren bij doseringen lager dan die bij depressie.[7]

Het gebruik van Paracetamol 2 tot 4g per dag als eerstelijnstherapie is goed bewezen.[4] Voor NSAID's is er sterk bewijs voor hun werkzaamheid bij acute pijn en matig bewijs bij chronische pijn. Ze worden in vele richtlijnen aanbevolen. De verschillende NSAID's hebben een gelijkaardige werkzaamheid. In de Verenigde Staten worden COX-2 inhibitoren aanbevolen als eerste keuze onder de NSAID's.[4] Bij nekpijn zijn er wat betreft adjuvante antidepressiva of anticonvulsiva weinig gerandomizeerde, placebogecontroleerde trials van goede kwaliteit om het nut van deze middelen te bewijzen, vooral bij chronische en neuropathische pijn. Ondanks dit worden ze in de literatuur wijd aanbevolen. Men moet hierbij opmerken dat chronische pijnsyndromen frequent gepaard gaan met depressie. Krachtige behandeling van deze depressie is vaak gunstig.[4] Tot slot is ook de epidurale injectie van corticoïden een vaak toegepaste procedure voor radiculaire nek- en lage rugpijn, met wisselend resultaat. Het is belangrijk om de patiënten die hier baat bij kunnen hebben, goed te selecteren en gestandaardiseerde technieken te gebruiken. Bij niet-radiculaire pijn bestaat er weinig bewijs voor de werkzaamheid van epidurale corticoïd-infiltraties.[4]

Er is een tekort aan gegevens van goede kwaliteit over de efficiëntie, veiligheid en tolerantie en kosten- effectiviteit van de verschillende behandelingen, ondanks het wijdverspreide gebruik van veel verschillende therapeutische methodes. Men heeft nood aan een gestandaardiseerde evaluatie van behandelingen voor lage rugpijn, zowel farmacologische als niet-farmacologische. Men heeft gestandaardiseerde uitkomstmaten nodig over verschillende domeinen, zodat de rol van verschillende therapieën beter begrepen wordt.[1]

Antidepressiva als analgetica

Bepaalde antidepressiva onderdrukken pijn door verschillende mechanismes en worden nu beschouwd als een essentiële component van de therapeutische strategie voor de behandeling van vele types van persisterende pijn. Het voornaamste werkingsmechanisme houdt het versterken van de dalende inhibitoire pathways is door de hoeveelheid noradrenaline en serotonine in de synaptische spleet te verhogen, zowel op supra- als op spinaal niveau. Verschillende open-label studies, gerandomiseerd gecontroleerde klinische studies, meta-analyses en systematische reviews hebben de klinische efficiëntie van geselecteerde antidepressiva bij persisterende pijn bevestigd.[7]

Bewijsmateriaal dat verzameld werd over verschillende tientallen jaren suggereert dat TCA's de "gouden standaard" antidepressiva zijn voor de behandeling van persisterende neuropathische pijn, met name amitriptyline.[7]

Bij lage rugpijn zijn TCA's de meest frequent geteste antidepressiva. Volgens de richtlijnen van de American Pain Society en American College of Physicians, zijn TCA's effectief voor de verlichting van pijn bij lage rugpijn.

Hun analgetisch effect werd gerapporteerd als zijnde gelijkaardig aan dat van NSAID's en statistisch significant effect tegenover placebo. In een systematische review werd gerapporteerd dat antidepressiva die noradrenaline reuptake inhiberen (amitriptyline, imipramine, nortriptyline) meer effectief zijn om pijn te verminderen dan middelen die noradrenaline niet inhiberen.[7] Voor chronische lage rugpijn werd in 2 systematische reviews gezien dat antidepressiva effectiever waren dan placebo voor pijnverlichting (en ook meer nevenwerkingen veroorzaakten). Effecten op functionele resultaten waren niet erg duidelijk. TCA's waren effectiever dan placebo, paroxetine en trazodone (antidepressiva zonder inhibitoir effect op NA uptake) daarentegen waren niet meer effectief dan placebo.[8] In een meta-analyse van Salerno et al. werden 9 gerandomiseerde gecontroleerde trials met 10 behandel-armen en 504 patiënten geëvalueerd. Hieruit bleek dat patiënten die behandeld werden met antidepressiva verbeterden in ernst van pijn maar niet significant in functionele status (ADL). De definitie van chronische pijn was hier meestal: langer dan 6 maanden. [9]

Er bestaan verschillende theorieën over het nut van antidepressiva bij patiënten met rugpijn. Antidepressiva moduleren de 'perceptie van pijn door de onderliggende depressie te behandelen en de slaap te verbeteren. Sommige auteurs formuleren de hypothese dat er gelijkenissen zijn tussen neurotransmitter systemen betrokken bij depressie en pijn en dat er gunstige effecten zijn op pijn apart van de antidepressieve effecten. [9]

Nevenwerkingen van antidepressiva

De relatief beperkte verbetering van de ernst van de rugpijn moet afgewogen worden tegen het aanzienlijke aantal nevenwerkingen die geobserveerd werden. In de meta-analyse van Salerno et al. ondervonden meer dan 1/5 van de patiënten die antidepressiva namen nevenwerkingen, tegenover 14% van de controles, waarbij vermoed werd dat dit cijfer een onderschatting is. De hoge dosis van antidepressiva gebruikt in de studies kan de hoge incidentie van nevenwerkingen verklaren.[9]

De nevenwerkingen van antidepressiva zijn primair gerelateerd aan hun farmacologische eigenschappen. Dharmshaktu et al. zagen dat TCA's nevenwerkingen veroorzaken bij 30-100% van de patiënten behandeld voor pijn. De anticholinergische activiteit van TCA's resulteert in de eerste plaats in droge mond, slaperigheid, duizeligheid en constipatie. Verder worden ook urineretentie, wazig zicht, tachycardie, geheugenstoornissen en verwardheid vermeld. Blokkade van alfa-1-noradrenerge receptoren leidt tot orthostatische hypotensie, tachycardie en duizeligheid. Beven en impotentie worden veroorzaakt door noradrenaline reuptake inhibitie. De blokkade van histamine H1 receptoren kan resulteren in sedatie, slaperigheid en gewichtstoename.[7] Een overzicht van alle mogelijke bijwerkingen wordt gegeven in tabel 8 (in bijlage), gebaseerd op BCFI[10].

1.3 Doelstelling

In deze studie wordt onderzocht of amitriptyline evenwaardig is met de usual care om de pijn te verlichten en de functionaliteit te verhogen bij vrouwen en mannen ouder dan 18 jaar die lijden aan chronische nek- en rugklachten.
De uiteindelijke bedoeling is om pijn en verwijzingen naar de tweede lijn te verminderen (minder medische procedures, ziekenhuisopnames, artsenbezoeken), operaties te vermijden, inname van sedatieve hypnotische medicatie te verminderen en de functionaliteit (ADL, zelf-management, terugkeer naar werk) te verhogen.

2. Methodologie

Onderzoekspopulatie

Rekrutering: het is een volledig open label onderzoek. Patiënten werden in juli en augustus 2014 gerekruteerd in de groepspraktijk Kerkendijk - Nieuwmoer-Dorp (Kalmthout) en van september tot en met februari 2015 in de groepspraktijk Balansstraat (Antwerpen).

Inclusie: 50 mannen en vrouwen ouder dan 18 jaar.* Nek- en rugklachten zijn aanwezig sinds meer dan 6 weken maar nog onvoldoende onder controle met usual care (medicatie: paracetamol 3x1gr of NSAID en eventueel tevens kinesitherapie). Aan deze patiënten werd het aanbod gedaan om ofwel de behandeling te continueren ofwel over te schakelen op een lage dosis antidepressiva, namelijk amitriptyline 10 tot 25 mg (Redomex diffucaps retard), op te hogen volgens het schema in tabel 2. De patiënten werden gewezen op de aard van de medicatie (antidepressiva) en het bewezen nut voor de behandeling van chronische pijn in een lagere dosis. De patiënten beslisten dan zelf om op basis van deze informatie al dan niet te kiezen voor de alternatieve behandeling. Op basis van deze werkwijze ontstonden volgende groepen:

- Een Redomex-groep: patiënten kiezen op vrijwillige basis voor een andere aanpak en schakelen over op Redomex.
- Usual Care-groep: patiënten kiezen op vrijwillige basis om niet over te schakelen op Redomex en zetten de medicatie die ze al nemen verder in.

Exclusie: zwangere vrouwen

*Uiteindelijk werden in totaal 29 patiënten geïncludeerd in deze studie.

Contactmomenten

De studie bestond uit 4 visites, namelijk visite 1 (dag 0), visite 2 (één week na eerste visite), visite 3 (drie weken na tweede visite) en visite 4 (vier weken na derde visite). In tabel 1 wordt aangegeven welke acties op welk moment werden ondernomen.

Tabel 1 Overzicht visites

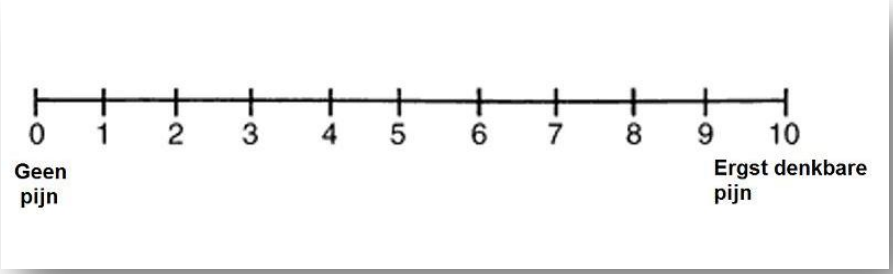
	Visite 1 **Dag 0**	**Visite 2** **Dag 7**	**Visite 3** **Dag 28**	**Visite 4** **Dag 56**
Informed consent	X			
Inclusie/exclusie criteria	X			
Visueel analoge schaal (VAS)	X	X	X	X
Clinical Global Impression-Severity scale (CGI-S)	X			
Clinical Global Impression–Improvement scale (CGI-I)		X	X	X
Nevenwerkingen		X	X	X

Geregistreerde parameters

Pijn is een subjectieve beleving en daardoor moeilijk te meten. Met behulp van schalen zal in deze studie in de huisartspraktijk gekeken worden naar het effect van de behandeling op de pijnklachten. De gebruikte instrumenten zijn een pijn- en functioneringsschaal (VAS[11], CGI-S, CGI-I [12, 13]).

VAS staat voor Visual Analogue Scale. Dit is een lijnstuk van 10 cm lengte waarop de patiënt een subjectief gevoel of een mening kan uitdrukken over hoeveel pijn hij ervaart. Daarbij staat het ene uiteinde voor 'geen pijn' en het andere uiteinde voor de 'ergst denkbare pijn'. (Figuur 1).

Figuur 1: VAS



CGI-S is de afkorting van Clinical Global Impression – Severity. Dit is een schaal van één tot zeven waarop de patiënt de ernst van zijn ziektebeeld aanduidt, gemiddeld gedurende de laatste week.
(1 = normaal tot 7 = zeer ernstig) (Figuur 2)

CGI-I staat voor Clinical Global Impression – Improvement. Op deze schaal duidt de patiënt de verbetering van zijn pijn aan ten opzichte van het begin van behandeling.
(1 = zeer sterk verbeterd tot 7 = zeer veel slechter). (Figuur 2)

Figuur 2: CGI-S en CGI-I

CGI-S	*CGI-I*
☐ 1 Normaal, niet ziek	☐ 1 Zeer veel verbeterd
☐ 2 Minimaal ziek	☐ 2 Veel verbeterd
☐ 3 Licht ziek	☐ 3 Minimaal verbeterd
☐ 4 Matig ziek	☐ 4 Geen verandering
☐ 5 Matig ernstig ziek	☐ 5 Minimaal slechter
☐ 6 Ernstig ziek	☐ 6 Veel slechter
☐ 7 Zeer ernstig ziek	☐ 7 Zeer veel slechter

Tevens werden nevenwerkingen geregistreerd door middel van een open vraag en ook via gerichte anamnese waarbij gevraagd werd naar de meest voorkomende nevenwerkingen van NSAID en TCA. Om de karakteristieken van de populatie te kennen, werd gevraagd naar afkomst, beroep, rookgedrag en thuismedicatie. Verder werd het geslacht en de leeftijd genoteerd.

Medicatie

Paracetamol werd gedoseerd aan 3 x 1 gr per dag.

NSAID volgens de aanbevolen dagdosis van het NSAID dat reeds werd opgestart.

Amitriptyline werd gedoseerd volgens het schema in tabel 2.

Patiënten mogen indien nodig noodmedicatie innemen, onder vorm van conventionele pijnstillers (paracetamol, NSAID, tramadol, enz.)

Tabel 2: Dosering amitriptyline

	Bejaarde, NI, LI*	**Volwassene****
Aanvangsdosis (Dag 0)	10mg 1x per dag	25mg 1x per dag
Opdrijvingsdosis (dag 8)	20mg 1x per dag	50mg 1x per dag
Maximale dosis (dag 15)	30mg 1x per dag	50mg 1x per dag

*bejaarde (>65 jaar), patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie [10, 14]

**volwassene (19-64 jaar)

Statistische verwerking

De antwoorden op de vragen en schalen werden verwerkt met Microsoft Office Excel en met het statistisch programma IBM SPSS Statistics 22. Om de verschillen tussen de 4 visites binnen elke groep te bekijken, werd een paired t-test gebruikt. Om het verschil in evolutie van de verschillende schalen tussen de beide groepen te bekijken, werd gebruik gemaakt van een Mixed ANOVA test.
De p-waarde werd als significant beschouwd bij $p < 0,05$.

3. Resultaten

Onderzoekspopulatie

In deze studie werden in totaal 29 personen geïncludeerd: 28 personen met chronische lage rugpijn en 1 persoon met chronische nekpijn. Eén persoon werd geëxcludeerd omdat de oorzaak van de chronische ruglast een nierkoliek bleek te zijn, genezen na behandeling van de niersteen. 27,6 procent van de deelnemers was Belg van oorsprong, 27,6% was Turk en 17,2 % was van Marokkaanse oorsprong. De overige deelnemers waren afkomstig uit 6 verschillende andere landen. 12 van de 29 deelnemers (41,4%) deden geen betaald werk. Vier van hen waren gepensioneerd, 6 huisvrouw en 2 werkloos. 37,9% van de deelnemers rookte. De jongste deelnemer was 27 jaar, de oudste 68 jaar. Gemiddeld waren de deelnemers 46,7 jaar oud.

16 van de 29 personen (55,2%) kozen bij inclusie voor een behandeling met Redomex. De overige 13 personen (44,8%) kregen usual care als behandeling. Een overzicht van de kenmerken van de twee groepen wordt gegeven in tabel 3.

Tabel 3: Onderzoekspopulatie

		Redomex-groep	Usual Care-groep	Totaal
Aantal deelnemers		16 (55,20%)	13 (44,80%)	29 (100,00%)
Geslacht	Man	5 (31,25%)	6 (46,20%)	11 (37,90%)
	Vrouw	11 (68,75%)	7 (53,80%)	18 (62,10%)
Origine	Belg	3 (18,8%)	5 (38,5%)	8 (27,60%)
	Niet-Belg	13 (81,2%)	8 (61,5%)	21 (72,40%)
Werksituatie	Werkend	9 (56,25%)	8 (61,5%)	17 (58,60%)
	Niet-werkend	7 (43,75%)	5 (38,5%)	12 (41,40%)
Roker		7 (43,75%)	4 (30.8%)	11 (37,90%)
Gemiddelde leeftijd (jaar) (min.-max.)		49,6 (37-61)	43,1 (27-68)	46,7 (27-68)

Initiële waarden

De gemiddelde VAS-waarde voor beide groepen bedroeg bij de eerste visite 7,4 en varieerde tussen 5 en 10. De gemiddelde CGI-S bij de eerste visite bedroeg voor beide groepen 5,6. Deze varieerde tussen licht ziek (3) en zeer ernstig ziek (7).

De gemiddelde VAS bij de Redomex-groep in de eerste visite bedroeg 7,7 en de gemiddelde CGI-S bedroeg 5,8.

De gemiddelde VAS bij Usual Care-groep in de eerste visite bedroeg 7,1 en de gemiddelde CGI-S bedroeg 5,3.

<u>Verloop van de studie</u>

17 deelnemers (58,60%) kwamen niet meer opdagen op de volgende studieconsultaties. Hierover hebben we dus onvoldoende follow-up gegevens. Het is onduidelijk of ze vroegtijdig met de behandeling gestopt zijn. 11 van hen werden behandeld met usual care, 6 met Redomex. Met andere woorden, 12 van de 29 deelnemers (41,40%) hebben de studie volledig afgerond en de 4 visites doorlopen.

In de Redomex-groep stopten 5 van de 10 deelnemers die de studie voltooiden vroegtijdig de behandeling met Redomex. Vier van hen zijn gestopt met Redomex tussen de tweede en derde

visite. Eén persoon is met Redomex gestopt tussen de derde en vierde visite. Uiteindelijk waren er 5 patiënten die op het einde van de studie Redomex innamen.

In de Usual Care-groep zijn er geen personen vroegtijdig gestopt met de behandeling. Hierbij dient nogmaals vermeld te worden dat 2 van 13 deelnemers de studie voltooid hebben en er dus geen follow-up gegevens beschikbaar zijn voor 11 patiënten.

Het overzicht van het studieverloop wordt weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Verloop van de studie

	Redomex-groep	**Usual Care-groep**	**Totaal**
Aantal deelnemers	16 (55,20%)	13 (44,80%)	29 (100,00%)
Behandeling vroegtijdig gestopt	5 (31,25%)	0 (0,00%)	5 (17,20%)
Onvoldoende follow-up gegevens (studie vroegtijdig gestopt)	6 (37,50%)	11 (84,60%)	17 (58,60%)
Studie voltooid	10 (62,50%)	2 (15,40%)	12 (41,40%)
Behandeling voltooid	5 (31,25%)	2 (15,40%)	7 (24,10%)

In de tabel hieronder wordt weergegeven hoeveel deelnemers per visite de behandeling continueren, zowel voor Usual Care als voor Redomex. Op de laatste visite waren er nog 10 deelnemers in de Redomex-groep (waarvan 5 gestopt zijn met Redomex en 5 personen nog Redomex namen) en 2 deelnemers in de Usual Care-groep (die beiden nog Usual Care continueerden). (Tabel 5)

Tabel 5: Continuering van behandeling per visite

	Redomex-groep		**Usual Care-groep**	
	Aantal deelnemers studie	Aantal Redomex continuerend	Aantal deelnemers studie	Aantal Usual Care continuerend
Visite 1	16 (55,20%)	NVT	13 (44,80%)	NVT
Visite 2	11 (68,80%)	11	7 (53,80%)	7
Visite 3	11 (68,80%)	7	5 (38,50%)	5
Visite 4	10 (62,50%)	5	2 (15,40%)	2

Bespreking van schalen

In Tabel 6 wordt per visite en per groep de gemiddelde VAS-, CGI-S- en CGI-I score weergegeven. Per score staat het aantal patiënten vermeld dat deze waarden heeft ingevuld. Bij het totaal wordt eveneens de spreiding (minimale-maximale waarde) weergegeven. Onder de tabel volgt een uitgebreide bespreking van de waarden, telkens met een bijbehorende figuur.

Tabel 6: Gemiddelde VAS, CGI-S en CGI-I voor beide groepen

	Redomex-groep				Usual Care-groep				Totaal			
	Gem. VAS	**Gem. CGI-S**	**Gem. CGI-I**	**Aantal**	**Gem. VAS**	**Gem. CGI-S**	**Gem. CGI-I**	**Aantal**	**Gem. VAS (min.-max.)**	**Gem. CGI-S (min.-max.)**	**Gem. CGI-I (min.-max.)**	**Aantal**
Visite 1	7,7	5,8	NVT	16 (100%)	7,1	5,3	NVT	13 (100%)	7,4 (5-10)	5,6 (3-7)	NVT	29 (100%)
Visite 2	6,3	4,4	3,2	11 (68,8%)	5,9	4,7	3,4	7 (53,8%)	6,2 (2,5-9)	4,2 (2-7)	3,5 (3-5)	18 (62,1%)
Visite 3	5,5	4,5	3,0	11 (68,8%)	5,0	3,6	3,4	5 (38,5%)	5,4 (3-9)	4,2 (3-7)	3,3 (2-5)	16 (55,2%)
Visite 4	5,1	4,2	3,1	10 (62,5%)	4,0	2,5	3	2 (15,4%)	4,9 (0-8)	3,9 (1-6)	3,1 (2-4)	12 (41,4%)

VAS

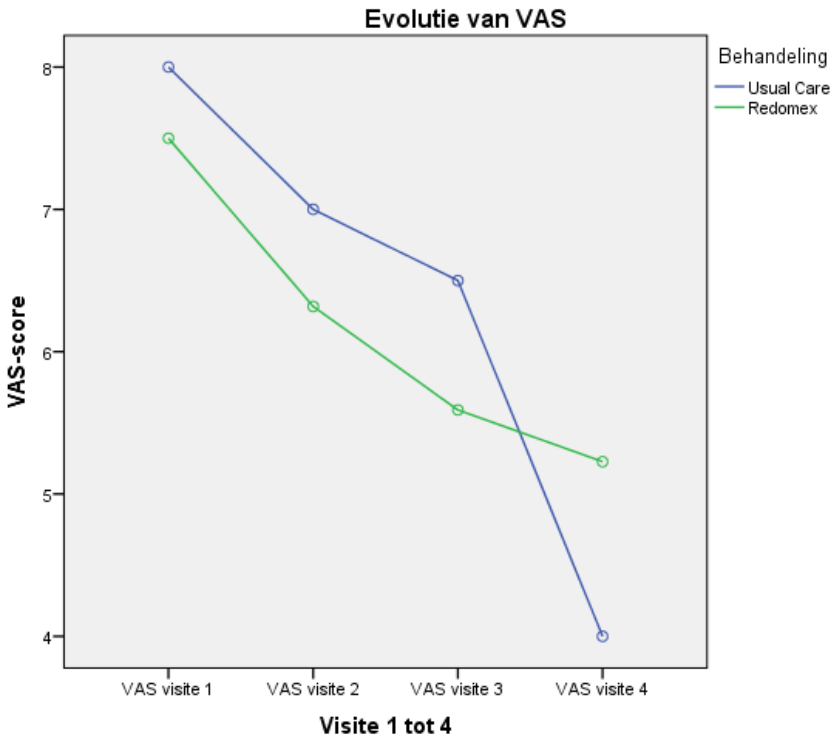
In de Usual care-groep is de VAS-score tussen visite 1 en visite 2 en tussen visite 1 en 3 significant gedaald. (respectievelijk p=0.013 en p= 0.031) Tussen visite 1 en 4 is de daling echter niet significant (p=0,500) wat te maken heeft met het feit dat er slechts 2 patiënten opdaagden tijdens het laatste contact.

In de Redomex-groep is de VAS-score tussen visite 1 en visite 2 niet significant gedaald (p=0.063), maar er is wel een significante daling te zien tussen visite 1 en 3 en visite 1 en 4. (respectievelijk p=0.017 en p= 0.003)

Wanneer we kijken naar het verschil tussen de evolutie van de VAS-score bij beide groepen (Redomex en Usual Care), merken we op dat er geen significant verschil is tussen beide groepen. (p = 0.486)

In Figuur 3 wordt de evolutie van de VAS-score weergegeven voor beide behandelgroepen.

Figuur 3: Evolutie van VAS in Redomex- en Usual Care-groep



CGI-S

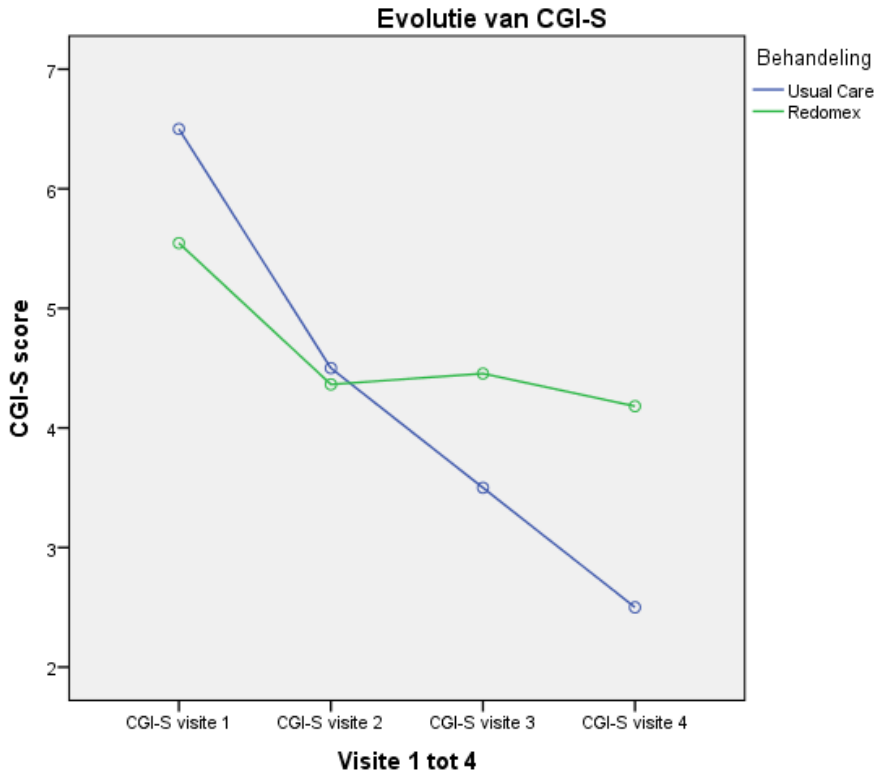
In de Usual Care-groep is de CGI-S score tussen visite 1 en visite 2 en tussen visite 1 en 3 significant gedaald. (respectievelijk p=0.002 en p=0.003) Tussen visite 1 en 4 is de daling niet significant. (p=0.156)

In de Redomex-groep is de CGI-S score tussen de 3 opvolgvisites significant gedaald ten opzichte van de eerste visite. (respectievelijk p=0.019, p=0.010 en p=0.010)

Wanneer we kijken naar het verschil tussen de evolutie van de CGI- S-score bij beide groepen (Redomex en Usual Care), merken we op dat er geen significant verschil is tussen beide groepen. (p = 0.064)

In Figuur 4 wordt de evolutie van de CGI-S-score weergegeven voor beide behandelgroepen.

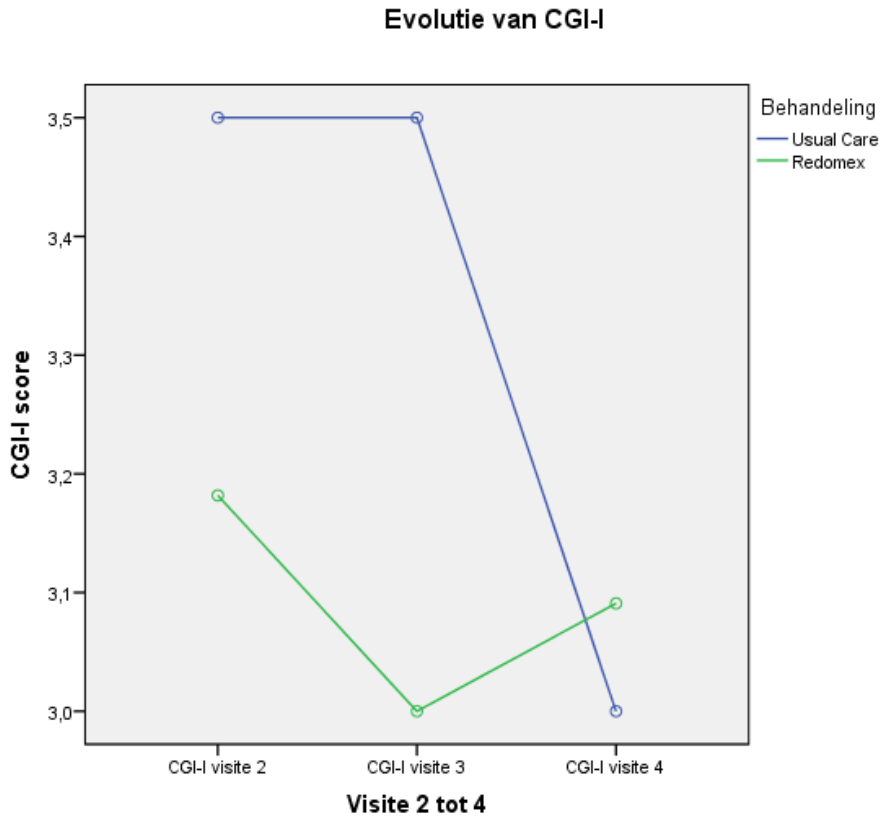
Figuur 4: Evolutie van CGI-S in Redomex- en Usual Care-groep



CGI-I

In de Usual Care-groep is de CGI-I score (dus de mate van verbetering) tussen visite 2 en visite 3 en tussen visite 2 en 4 is niet significant verschillend. (respectievelijk p=0.083 en p=0.337)
Ook in de Redomex-groep is de CGI-I score (dus de mate van verbetering) tussen visite 2 en visite 3 en tussen visite 2 en 4 is niet significant verschillend. (respectievelijk p=0.167 en p=0.588)
Wanneer we kijken naar het verschil tussen de evolutie van de CGI- I-score bij beide groepen (Redomex en Usual Care), merken we op dat er geen significant verschil is tussen beide groepen. (p = 0.227)
In Figuur 5 wordt de evolutie van de CGI-I-score weergegeven voor beide behandelgroepen.

Figuur 5: Evolutie van CGI-I in Redomex- en Usual Care-groep



Evolutie van de schalen

Wat betreft de begin- en eindmeting tussen de twee groepen voor VAS, CGI-S en CGI-I blijken er geen verschillen te zijn tussen beide groepen. (p-waarde voor VAS= 0.396, p-waarde voor CGI-S=0,514 en p-waarde voor CGI-I=0,227)

Nevenwerkingen.

In de Usual Care-groep werden geen neveneffecten gemeld.

In de Redomex-groep kwamen volgende nevenwerkingen voor: slaperigheid, nausea, concentratieproblemen, droge mond, duizeligheid, gewichtstoename en verminderd libido. (Tabel 7)

Tabel 7: Neveneffecten Redomex

Neveneffecten	**Redomex-groep**	**Gestopt wegens neveneffecten**	**Dosis op moment van ontstaan nevenwerking**
Slaperigheid	7/11 (63,6%)	3/7 (42,8%)	25mg
Nausea	2/11 (18,2%)	1/2 (50,0%)	25mg
Concentratieproblemen	1/11 (9,1%)	1/1 (100,0%)	25mg
Droge mond	1/11 (9,1%)	1/1 (100,0%)	25mg
Duizeligheid	1/11 (9,1%)	-	25mg
Gewichtstoename	1/11 (9,1%)	1/1 (100,0%)	50mg
Verminderd libido	1/11 (9,1%)	1/1 (100,0%)	25mg

De eerste nevenwerkingen werden vermeld op visite 2. Op dat moment waren er nog 11 van 16 deelnemers in de studie (waarvan iedereen nog Redomex nam). Zeven van 11 patiënten hebben geen neveneffecten ondervonden.

Vier personen ondervonden slaperigheid op visite 2, maar hebben de studie toch volledig voltooid zonder de behandeling te stoppen. Eén van deze vier had bij de slaperigheid ook nausea en duizeligheid.

Drie patiënten hadden last van slaperigheid tussen visite 2 en 3 en zijn met Redomex gestopt. Eén van deze 3 had bij de slaperigheid ook concentratieproblemen en een droge mond. Een andere van hen had bij de slaperigheid ook een verminderd libido.

Eén patiënt ondervond nausea tussen visite 2 en 3 en is met Redomex gestopt.

Eén patiënt had last van gewichtstoename tussen visite 3 en 4 en is eveneens met Redomex gestopt.

Met andere woorden, 6 personen ondervonden 1 nevenwerking en 3 personen ondervonden meer dan 1 nevenwerking.

Tot slot dient nog vermeld te worden dat 4 van de 5 deelnemers die met Redomex gestopt zijn omwille van nevenwerkingen, de startdosis van 25mg namen. De dosis van de vijfde deelnemer (die met Redomex gestopt is omwille van gewichtstoename) was opgetitreerd van 25mg naar 50mg op visite 3. (Tabel 7) De deelnemers die neveneffecten ondervonden hebben maar die de medicatie toch gedurende de volledige studie genomen hebben, hadden (opgetitreerde) dosissen die varieerden tussen 10 en 50mg.

4. Discussie

In deze studie werden in totaal 29 patiënten geïncludeerd in plaats van het geplande aantal van 50. Dit is erg weinig om significante resultaten te bekomen. Enerzijds waren er in de eerste praktijk in deze korte periode minder patiënten met rugklachten en anderzijds was de mentaliteit van de patiënten anders in de tweede praktijk. Vele van deze patiënten hebben namelijk deelname aan de studie geweigerd omdat ze vreesden als studieobject beschouwd te worden en niet gelijkwaardig aan andere patiënten behandeld te worden. Ze wilden geen document handtekenen, ondanks uitgebreide uitleg over wat de studie inhield.

Uit de resultaten blijkt verder dat deze onderzoekspopulatie een gebrekkige therapietrouw heeft. De patiënten stoppen zelf met de medicatie zonder de arts te raadplegen. De verklaring hiervoor is meervoudig: enerzijds kan het zijn dat de patiënten de instructies minder goed begrepen omdat ze anderstalig waren. Sommigen onder hen waren bang voor het mogelijke verslavende effect van de medicatie. Tot slot kunnen ook de nevenwerkingen een oorzaak zijn. Gewichtstoename en slaperigheid werden in dit kader vermeld. De voornaamste nevenwerking in de gevolgde groep was slaperigheid, maar het is niet duidelijk in hoeverre deze nevenwerking meespeelde als om te stoppen met de medicatie.

Ook in de literatuur wordt een hoog percentage vermeld van patiënten die vroegtijdig met de behandeling (amitriptyline) stopten.[1] Dit komt overeen met wat in deze studie gevonden werd.

Daarenboven blijkt ook dat het moeilijk is om in een huisartspopulatie patiënten te motiveren om naar vervolgraadplegingen te komen: uiteindelijk waren er in de Usual Care-groep slechts 2 patiënten die op visite 4 zijn gekomen. Mogelijk komt dit doordat sommigen die Paracetamol namen redeneerden dat de medicatie vrij verkrijgbaar is en het nut van een vervolgconsultatie niet inzagen.

In de onderzoekspopulatie had maar 1 patiënt nekpijn, terwijl de overige patiënten lage rugpijn hadden. Hierdoor is het niet mogelijk om betekenisvolle uitspraken te doen over de patiëntengroep met nekpijn.

Wat betreft de CGI-I, zou men kunnen verwachten dat er meer verbetering optreedt naarmate de patiënten de behandeling langer voortzetten, met name voor de Redomex-groep. Het is namelijk

bekend dat nevenwerkingen zoals slaperigheid verdwijnen naarmate men de medicatie langer inneemt. Dit komt in deze studie niet naar voor omdat de meeste patiënten te vroeg gestopt zijn met Redomex.

5. Besluit

Uit deze kleine studie blijkt dat zowel bij een behandeling met usual care als met amitriptyline (Redomex) de score op de pijnschalen (VAS, CGI-ernst) in positieve zin evolueerde. Het is echter opvallend dat door de vele nevenwerkingen bij de behandeling met amitriptyline het dagelijkse functioneren (ADL) zodanig verslechterde dat patiënten de inname van de medicatie niet konden volhouden tot het effect van de pijnstilling bereikt werd. Ze stopten vaak vroegtijdig zonder overleg met de behandelende arts. Hieruit kan men besluiten dat in deze studiepopulatie een beperkt positief effect van amitriptyline aangetoond werd, maar dat grootschaligere studies nodig zijn op langere termijn om een significant pijnstillend effect aan te tonen en de impact van de nevenwerkingen beter te beoordelen.

6. Reflectie

Enerzijds was ik teleurgesteld dat zo weinig mensen met chronische rug- of nekklachten toestemden om deel te nemen aan deze studie ondanks de hoge prevalentie van deze klachten. Anderzijds heb ik geleerd dat deze soort studie, waarbij effect op lange termijn beoordeeld moet worden, zeer moeilijk uit te voeren is in deze stedelijke huisartsenpraktijk met meer dan 70% allochtone populatie. Het vroeg veel tijd om de patiënten aan te moedigen om een afspraak te maken voor de volgende visite. Soms was het zelfs nodig om de patiënten actief op te bellen. Een positief punt van deze studie voor mijn toekomstige job is dat ik nu bij chronische rug- of nekpijn andere medicatie dan usual care zou durven voorstellen, zoals amitriptyline, en dat ik geleerd heb om de patiënten het werkingsmechanisme uit te leggen en hen aan te moedigen om een nieuwe therapie lang genoeg vol te houden. Het is me ook opgevallen hoe dankbaar de patiënten achteraf waren dat ik als arts hun chronische klachten ernstig nam en dat ik voldoende tijd nam om keer op keer naar hen te luisteren.

7. Referenties

1. Schnitzer, T.J., et al., *A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain.* J Pain Symptom Manage, 2004. **28**(1): p. 72-95.
2. Viikari-Juntura, E., *Duodecim richtlijn 'Neck and shoulder pain'.* ebm00398(020.001), 21-5-2010.
3. de Jongh, T.O.H., de Vries, H., Grundmeijer, H.G.L.M., *Diagnostiek van alledaagse klachten*. 3rd ed2011.
4. Douglass, A.B. and E.T. Bope, *Evaluation and treatment of posterior neck pain in family practice.* J Am Board Fam Pract, 2004. **17 Suppl**: p. S13-22.
5. Feng, F.L. and J. Schofferman, *Chronic Neck Pain and Cervicogenic Headaches.* Curr Treat Options Neurol, 2003. **5**(6): p. 493-498.
6. Sanders, S.H., R.N. Harden, and P.J. Vicente, *Evidence-based clinical practice guidelines for interdisciplinary rehabilitation of chronic nonmalignant pain syndrome patients.* Pain Pract, 2005. **5**(4): p. 303-15.
7. Dharmshaktu, P., V. Tayal, and B.S. Kalra, *Efficacy of antidepressants as analgesics: a review.* J Clin Pharmacol, 2012. **52**(1): p. 6-17.
8. Chou, R. and L.H. Huffman, *Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline.* Ann Intern Med, 2007. **147**(7): p. 505-14.
9. Salerno, S.M., R. Browning, and J.L. Jackson, *The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis.* Arch Intern Med, 2002. **162**(1): p. 19-24.
10. *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie*. Available from: www.bcfi.be.
11. Schreiber, S., et al., *A randomized trial of fluoxetine versus amitriptyline in musculo-skeletal pain.* Isr J Psychiatry Relat Sci, 2001. **38**(2): p. 88-94.
12. Farrar, J.T., et al., *Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale.* Pain, 2001. **94**(2): p. 149-58.
13. Rani, P.U., et al., *An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions.* Anesth Analg, 1996. **83**(2): p. 371-5.
14. *Farmaka vzw*. Available from: www.formularium.be.

8. Bijlage

Tabel 8: Overzicht bijwerkingen [10]

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Verminderde beenmergaanmaak, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie, thrombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verwardheid, verminderde libido
	Soms	Hypomanie, manie, angst, insomnia, nachtmerries
	Zelden	Delirium (bij bejaarden), hallucinaties (bij schizofrene patiënten)
	Niet bekend	Zelfmoordideatie en zelfmoordgedrag*
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Slaperigheid, tremor, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Aandachtsstoornis, dysgeusie, paresthesieën, ataxie
	Soms	Convulsies
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Accommodatiestoornissen
	Vaak	Mydriase
	Soms	Verhoogde intra-oculaire druk
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Palpitatie, tachycardie
	Vaak	Verstoorde EKG waarden – verlengd QT-interval, verlengd QRS-complex. Atrioventriculaire blokkade, blokkade van de Bundel van Hiss
	Zelden	Aritmie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Orthostatische hypotensie
	Soms	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Monddroogte, obstipatie, nausea

	Soms	Diarree, braken, oedeem van de tong
	Zelden	Vergrote speekselklier, paralytische ileus
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht. Abnormale leverfunctietesten, verhoogde alkalinefosfatase, verhoogde transaminases
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose
	Soms	Huiduitslag, urticaria, oedeem van het aangezicht
	Zelden	Alopecia, fotosensibiliteitsreactie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
	Vaak	Erectiestoornissen
	Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Koorts
Onderzoeken	Zeer vaak	Gewichtstoename
	Zelden	Gewichtsverlies

*Gevallen van zelfmoordideatie en zelfmoordgedrag werden gerapporteerd gedurende behandeling met Redomex of kort na de onderbreking van de behandeling.

STUDIEPROTOCOL

Onderzoek

Een prospectieve observationele case-control studie met amitriptyline bij chronische nek- en rugklachten in de huisartsenpraktijk.

Promotor

Prof. dr. P. Vankrunkelsven, huisarts, deeltijds docent Faculteit Geneeskunde KU Leuven

Begeleiders

dr. L. Devlies en dr. H. Nuyts, praktijkopleiders

Onderzoeker

Dr. R. Yousefpour, HAIO

Dit onderzoek maakt deel uit van de Master na Master Huisartsgeneeskunde en leidt naar de masterproef huisartsgeneeskunde, voorzien voor academiejaar 2013-2014.

Probleemstelling

Chronische nek en- rugklachten zijn vaak voorkomende problemen in onze maatschappij. Huisartsen worden dagelijks met zulke klachten geconfronteerd. Op maatschappelijk vlak veroorzaken de pijnklachten enerzijds ziekteverzuim en soms langdurige arbeidsongeschiktheid. Anderzijds hebben ze ook een impact op levenskwaliteit en het psychisch welzijn van de patiënt, die een hogere kans heeft op depressie. Pijn is echter een subjectieve beleving en daardoor moeilijk te meten. Met behulp van schalen zal in deze studie in de huisartspraktijk gekeken worden naar het effect van een tricyclisch antidepressivum, namelijk amitriptyline, op de pijnklachten. Verschillende studies tonen namelijk aan dat deze tricyclische antidepressiva (o.a. amitriptyline) effectief zijn in de behandeling van chronische rug- of nekpijn.[1-3] Of het antidepressivum naast het verlichten van de somatosensorische component van de pijnklachten ook de affectieve component kan verbeteren, is een controversieel onderwerp en heeft een uitdaging om een verder onderzoek te doen. Daarom zal niet alleen de mate van ernst van de pijn voor en na behandeling beoordeeld worden, maar ook de impact op de levenskwaliteit en het dagelijks functioneren.

Onderzoeksvraag

Helpt amitriptyline bij vrouwen en mannen ouder dan 18 jaar die lijden aan chronische nek- en rugklachten om de pijn te verlichten en de functionaliteit te verhogen?

Studieopzet

Behandeling met amitriptyline (zo nodig op te drijven volgens schema) of usual care (paracetamol, NSAID). Evaluatie op dag 0, na 1 week, na 4 weken en na 8 weken. Patiënten mogen indien nodig noodmedicatie innemen, onder vorm van conventionele pijnstillers (paracetamol, NSAID, tramadol, enz.).

Methodologie

Meetinstrumenten zijn een pijn- en functioneringsschaal (bv. VAS[4], CGI-S, CGI-I [5, 6]) Tevens zullen nevenwerkingen geregistreerd worden.

Onderzoekspopulatie

Inclusie: 50 mannen en vrouwen ouder dan 18 jaar. Nek- en rugklachten zijn aanwezig sinds meer dan 6 weken.

Exclusie: zwangere vrouwen

Rekrutering: patiënten zullen gerekruteerd worden in groepspraktijk Kerkendijk - Nieuwmoer-Dorp en (vanaf september 2014) in de volgende opleidingspraktijk (Balansstraat Antwerpen).

Doel

De bedoeling is om pijn en verwijzingen naar de tweede lijn te verminderen, operaties te vermijden en de functionaliteit te verhogen.

Referenties

1. Chou, R. and L.H. Huffman, *Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline.* Ann Intern Med, 2007. **147**(7): p. 505-14.
2. Salerno, S.M., R. Browning, and J.L. Jackson, *The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis.* Arch Intern Med, 2002. **162**(1): p. 19-24.
3. al., P.D.e., *Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review.* Journal of Clinical Pharmacology, 2012. **52**: p. 6-17.
4. Schreiber, S., et al., *A randomized trial of fluoxetine versus amitriptyline in musculo-skeletal pain.* Isr J Psychiatry Relat Sci, 2001. **38**(2): p. 88-94.
5. Farrar, J.T., et al., *Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale.* Pain, 2001. **94**(2): p. 149-58.
6. Rani, P.U., et al., *An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions.* Anesth Analg, 1996. **83**(2): p. 371-5.

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

KATHOLIEKE
UNIVERSITEIT
LEUVEN

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

ONS KENMERK ML10531
LEUVEN, 27 juni 2014

Een prospectieve observationele case-control studie met amitriptyline bij chronische nek- en rugklachten in de huisartsenpraktijk.

B322201421425

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 7 mei 2014.

Na inzage van de bijkomende informatie en/of aangepaste documenten met betrekking tot vermeld dossier (17 april 2014 en 26 juni 2014) is de Commissie van oordeel dat de voorgestelde studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. In het kader van de gesprekken met Prof. Schotsmans (Raadgevend Comité voor Bio-ethiek) aangaande dergelijke studies geeft de Commissie dan ook een gunstig advies over dit onderzoeksproject.

Dit gunstig advies betreft onder meer:

- Protocol: cf. adviesaanvraag ingediend op 17/4/2014
- Informatie- en toestemmingsformulier voor de deelnemer: IC formulier (voor patiënten behandeld met amitriptyline en voor patiënten behandeld met usual care), versie 2, 26/6/2014

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.

ONS KENMERK ML10531
UW KENMERK
LEUVEN, 27 juni 2014

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.
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,

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

Prof. Dr. Walter VAN DEN BOGAERT
Voorzitter Commissie Medische Ethiek
UZ K.U.LEUVEN

Cc CTC Clinical Trial Center

Cc Promotor
Dr. P. Vankrunkelsven

Student
Yousefpour Reza

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.