

Indicatie

Episoden van ernstige depressie bij volwassenen.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Mirtazapine wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van depressie bij ouderen, vergelijkbaar met fluvoxamine, paroxetine en venlafaxine, bij weinig bewijs voor effectiviteit bij ouderen, sedatie als veel voorkomende bijwerking en een groot interactiepotentieel.(3,4)

De voorkeursmiddelen binnen deze groep zijn **citalopram** en **sertraline** wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen (behalve bij depressie bij dementie) en een kleiner interactiepotentieel.(3)

Mirtazapine wordt off-label gebruikt bij slaapstoornissen vanwege de sedatieve effecten. Bij oudere patiënten is geen bewijs voor een gunstig effect. Bij ouderen met de ziekte van Alzheimer gaf 15 mg mirtazapine geen beter effect dan placebo.(5)

Dosering: aanvangsdosering 15 mg per dag. Indien nodig na 2-4 weken ophogen. De maximale dosis is 45 mg per dag. Bij ouderen is nauwkeurige controle bij dosisverhoging vereist. Therapeutic drug monitoring (TDM) is beschikbaar.(6)

Gebruiksgemak: 1x daagse dosering. De tablet mag worden fijngemalen; tevens in smelttablet en vloeibare vorm verkrijgbaar.(1,2)

Stoppen van de medicatie

Als na 8 weken geen respons optreedt het gebruik staken. Ontwenningssverschijnselen bij het staken van de behandeling kunnen voorkomen, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt. Verminder de dosis met een derde per 4-6 weken.(7)

Ervaring: bij ernstige depressie is een klein aantal oude patiënten (n=126) bestudeerd in één randomized active controlled trial (RCT).(4)

Effectiviteit:

Depressie

Uit een RCT blijkt dat mirtazapine bij ouderen met een ernstige depressie in de eerste 8 weken sneller effect heeft in vergelijking met paroxetine. De gemiddelde tijd tot respons was 26 dagen voor mirtazapine en 42 dagen voor paroxetine. Bij gebruik gedurende 16 weken was er geen verschil in effectiviteit.(4)

Slaapstoornissen

Mirtazapine wordt off-label gebruikt bij slaapstoornissen vanwege de sedatieve effecten. Bij oudere patiënten is geen bewijs voor een gunstig effect. In een pilot studie bij 8 ambulante ouderen met de ziekte van Alzheimer (leeftijd 84±9jaar) gaf 15 mg mirtazapine geen beter effect dan placebo (n=16, leeftijd 80±6 jaar). Er was een toename bij mirtazapine van de slaaptijd overdag in vergelijking met placebo.(5)

Bijwerkingen:

Zeer vaak (>10%) voorkomende anticholinerge bijwerkingen zijn een droge mond, sedatie en slaperigheid. Andere belangrijke bijwerkingen bij ouderen boven de 75 jaar zijn toename van eetlust en gewicht.

Vooraf in de beginfase van het gebruik van SSRI's kan hyponatriëmie optreden met een hoger risico voor ziekenhuisopname. Voor mirtazapine was dit 0,16% versus 0,05% voor niet-gebruikers; relatief risico 3,17 (95% CI=1,27-7,93; p=008).(8,9)

Interactiepotentieel: groot met 15-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2]

Farmacokinetiek: in een multiple-dose studie was de eliminatiehalfwaardetijd bij oude mannen (31±15 uur) en oude vrouwen (39±10 uur) niet significant verlengd ten opzichte van jongere mannen (22±4 uur) en vrouwen (35±14 uur).(10)

Uitgebreide tekst

Dosis

Begindosering 1dd 15 mg 's avonds. Bij uitblijven respons na 2–4 weken verhogen tot maximaal 45 mg. Bij ouderen is bij dosisverhoging nauwkeurige controle vereist. Therapeutic drug monitoring (TDM) is beschikbaar.(6) Bij optreden van respons de behandeling minstens 6 maanden voortzetten.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een matige en ernstige nierfunctiestoornis (creatineklaring resp. <40 ml/min en <10 ml/min) kan de klaring van mirtazapine verlaagd zijn, waardoor de plasmaconcentratie van mirtazapine significant hoger kan uitvallen. Hiermee dient rekening gehouden te worden; dosis beperken tot lage uiteinde van het dosis bereik. TDM is beschikbaar.(1,2,6)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij een milde tot matige leverfunctiestoornis kan de plasmaconcentratie mirtazapine 55% verhoogd zijn: dosis beperken tot het lage uiteinde van het doseringsbereik. Mirtazapine wordt gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. TDM is beschikbaar.(10) Bij het optreden van geelzucht dient de behandeling te worden gestaakt.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tabletten in verschillende sterktes (15, 30 en 45 mg), fijnmalen is toegestaan. Smelttablet, (15, 30 en 45 mg), valt in de mond uiteen, met of zonder water innemen. Drank 15 mg/ml; fles 66 ml met doseerpomp (elke neerwaartse pompbeweging levert 1 ml oplossing die 15 mg mirtazapine bevat). De eerste 3 pompbewegingen dienen weggegooid te worden, omdat deze nog niet de juiste hoeveelheid doseren. De drank moet men in een glas water doen en dan innemen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Als na 8 weken geen respons optreedt het gebruik staken.

Ontwenningverschijnselen bij het staken van de behandeling kunnen voorkomen, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt. De meest waargenomen ontwenningverschijnselen zijn duizeligheid, agitatie, angst, hoofdpijn en misselijkheid. Abrupt stoppen moet worden vermeden. Verminder de dosis met een derde per 4-6 weken.(7)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trial (RCT)

>65 jaar: >100 patiënten.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 7399 mannen en 11324 vrouwen.

≥75 jaar: 7860 mannen en 18879 vrouwen.

Mirtazapine is sinds 2005 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Depressie

Er zijn geen placebogecontroleerde studies bij ouderen gevonden.

Actief gecontroleerde studies

De effectiviteit en verdraagbaarheid van mirtazapine (n=126, gemiddelde leeftijd 72 jaar) werd gedurende 8 weken vergeleken met paroxetine (n=120, gemiddelde leeftijd 72 jaar) voor de behandeling van ernstig depressieve ouderen. De studieperiode was onderverdeeld in een fase van 8 weken en een verlengde behandelingsfase van 16 weken. De aanvangsdosis was 15 mg mirtazapine en 20 mg paroxetine. Na 14 dagen werd de dosis verhoogd naar 30 mg voor beide groepen. Op dag 28 en 42 was er nog een mogelijkheid om de dosis te verhogen, afhankelijk van of er vooruitgang was geboekt. De gemiddelde dagdosering waren aan het einde van de eerste fase 25,7 mg mirtazapine en 26,5 mg paroxetine.

De primaire effectiviteit die werd gemeten was het percentage patiënten met een 50% afname van HAM-D-17 score. Remissie werd bepaald als een HAM-D-17 score ≤7.

Op ieder meetpunt had de mirtazapinegroep meer responders en meer patiënten in remissie dan de paroxetinegroep. Voor responders was het verschil op dag 14 significant (35±28% versus 16±13%, p=0,005) en voor patiënten in remissie was het verschil significant op dag 42 (39±31% versus 23±19%; p=0,044). De gemiddelde tijd tot respons was 26 dagen voor de mirtazapine-groep en 42 dagen voor de paroxetine-groep. In de verlengde behandelingsfase was er geen significant verschil in effectiviteit.(4)

Slaapstoornissen

Mirtazapine wordt off-label gebruikt bij slaapstoornissen vanwege de sedatieve effecten. Bij oudere patiënten is geen bewijs voor een gunstig effect. In een pilot studie bij 8 ambulante ouderen met de ziekte van Alzheimer (leeftijd 84 ± 9 jaar, 75% vrouw) gaf 15 mg mirtazapine geen beter effect dan placebo (n=16, leeftijd 80 ± 6 jaar, 75% vrouw) op totale nachtelijke slaaptijd, het aantal keer wakker worden of de tijd van s' nachts wakker zijn. Er was een toename bij mirtazapine van de slaaptijd overdag in vergelijking met placebo. Het aantal keer in slaap vallen overdag was significant ($p=0.046$) vaker dan met placebo.(5)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet te bepalen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Nee, effect wordt doorgaans binnen 4-8 weken bereikt.(4)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Geen gegevens bekend.

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen?

De verdraagbaarheid van 15-45 mg mirtazapine (n=126, gemiddelde leeftijd 72 jaar) werd gedurende 20 weken vergeleken met 20-45 mg paroxetine (n=120, gemiddelde leeftijd 72 jaar) bij depressieve ouderen. In totaal had 80% in de mirtazapinegroep en 83% in de paroxetinegroep een bijwerking. Met mirtazapine rapporteerden significant minder patiënten misselijkheid (6% vs. 19%), tremor (4% vs. 11%) en flatulentie (3% vs. 12%) en meer gewichtstoename (11% vs. 0%) en droge mond (27% vs. 10%) dan met paroxetine. In totaal beëindigden gedurende de eerste acht weken 23% van de patiënten met mirtazapine de behandeling vanwege bijwerkingen en 31% met paroxetine.(4)

In een retrospectieve cohort studie uit 9 databases in Canada (n=138.246 in SSRI en controle groep) over de periode 2003-2012 bij ouderen boven de 65 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) was het gebruik van tweede generatie SSRI's geassocieerd met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname met hyponatriëmie in de eerste 30 dagen na aanvang van de medicatie (RR 5,46; 95% CI, 4,32-6,91) ten opzichte van niet-gebruikers. Voor mirtazapine was dit 19/11748 (0,16%) versus 6/11748 (0,05%) voor niet-gebruikers; relatief risico 3,17 (95% CI=1,27-7,93; $p=008$). Congestief hartfalen en gebruik van diuretica zijn geassocieerd met een absolute toename van hyponatriëmie bij SSRI gebruik.(8)

Ook een database analyse in Zweden liet een sterke associatie zien tussen de aanvang van behandeling met mirtazapine en ziekenhuisopname met hyponatriëmie (OR 2,54 [2,04-3,16]).(9)

De zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen slaperigheid, sedatie, toename van eetlust en gewicht en droge mond zijn het belangrijkste voor de kwetsbare oude patiënt.

Verder zijn suïcidale gedachten en -gedrag, convulsies en serotoninesyndroom gemeld.(1)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Boven 75 jaar komen hyponatriëmie, verwardheid en misselijkheid vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën. Vooral in de beginfase van het gebruik kan hyponatriëmie optreden met een 3x hoger risico voor ziekenhuisopname.(8,9)

Fatale afloop van beenmergdepressie komt zeer zelden voor, doch is vooral gemeld bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Er loopt een effectiviteits/veiligheidsstudie voor het gebruik van mirtazapine bij longkanker in combinatie met depressie. Oudere patiënten zijn geïnccludeerd in deze studie. Het studienummer is NCT02650544.

Anticholinerge effecten: zeer vaak (>10%) droge mond, slaperigheid, sedatie, soms (<1%) verwardheid.

Delier: soms (<1%) hallucinaties.

Duizeligheid: vaak:1-10%.

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) duizeligheid, en orthostatische hypotensie. Bij kwetsbare ouderen is het valrisico en het risico op botfracturen vergroot.

Sedatieve effecten: zeer vaak (>10%) slaperigheid en sedatie.

Orthostatische effecten: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie.

Invloed op voedselinname: zeer vaak (>10%) toename van eetlust en gewicht, droge mond en vaak (1-10%) misselijkheid, braken en diarree.

Hemostase: beenmergdepressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie trombocytopenie) komt zeer zelden voor, doch fatale afloop is vooral gemeld bij patiënten ouder dan 65 jaar. Alertheid is geboden bij symptomen zoals koorts, keelpijn en stomatitis en andere tekenen van infectie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie.

Cognitie: soms (< 1%) verwardheid en hallucinaties. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Interactiepotentieel

Gelijktijdig gebruik met irreversibele MAO-remmers is gecontra-indiceerd; aanbevolen wordt tussen het gebruik van mirtazapine en een MAO-remmer tenminste een interval van twee weken aan te houden.

Serotoninesyndroom

Bij gelijktijdig gebruik met andere serotonerge stoffen (zoals SSRI's, andere serotonerge antidepressiva en tramadol) is er mogelijk meer kans op het serotoninesyndroom.

CYP remming

Mirtazapine is slechts een zeer zwakke remmer van CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4. Wees voorzichtig bij gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers, zoals HIV-proteaseremmers, azoolantimycotica en erytromycine; gelijktijdig gebruik met ketoconazol verhoogt de maximale plasmaspiegel en de AUC met resp. 40 en 50%.

Versterking effect mirtazapine

Fluvoxamine verhoogt de plasmaconcentratie van mirtazapine.
Cimetidine kan de beschikbaarheid met meer dan 50% verhogen.

Vermindering effect mirtazapine

Carbamazepine, rifampicine en fenytoïne verlagen de plasmaspiegel met 45–60%.

Overige interacties

In combinatie met clonidine kan een hypertensieve reactie optreden.

De kans op QTc-verlenging en ventriculaire aritmieën neemt toe bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals bepaalde antipsychotica en antibiotica.

Bij gebruik van bloedverdunnende middelen dient men rekening te houden met een verlengde bloedingstijd.

De werking van alcohol en andere centraal dempende stoffen kan worden versterkt

Het interactiepotentieel is groot met 15-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

De contra-indicatie prostaathyperplasie is voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Wees voorzichtig bij epilepsie, organisch hersensyndroom, diabetes mellitus, hypotensie, leverfunctiestoornis, matige tot ernstige nierfunctiestoornis, mictiestoornissen (zoals prostaathypertrofie), verhoogde intra-oculaire druk, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom en risico van hyponatriëmie.

Wees voorzichtig bij aanwezigheid van risicofactoren voor QT-verlenging zoals hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, relevante hartziekte, bradycardie, comediatie met geneesmiddelen die QT-interval verlengen.

Een onderliggende psychose of manie kan verergeren of manifest worden.(1)

Farmacokinetiek

Mirtazapine is een tetracyclisch antidepressivum met een sterk antihistaminerge (H₁), en gering anticholinerge werking. Het stimuleert door blokkade van presynaptische α ₂-adrenerge receptoren sterk de afgifte van noradrenaline. Hierdoor wordt de vuurfrequentie van de serotonerge neuron verhoogd en neemt de serotonineafgifte toe. Omdat mirtazapine daarnaast de 5-HT₂- en 5-HT₃-receptoren blokkeert, worden de 5-HT₁-receptoren selectief geactiveerd.(1,2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Er is een single-dose studie uitgevoerd met 20 mg mirtazapine, waarbij oude mannen (n=8; 65-74 jaar) en vrouwen (n=8; 65-74 jaar) zijn vergeleken met jongere mannen (n=9; 25-43 jaar) en vrouwen (n=8; 25-48 jaar).

Er was een verschil in area under the curve (AUC) na een enkele toediening, waarbij oude mannen (647±294), oude vrouwen (770±270) en jongere vrouwen (673±248) een ongeveer 2x hogere AUC hadden dan jongere mannen (355±119).

De plasmaconcentratie bij oude mannen, vrouwen en jongere vrouwen was ongeveer 2x hoger dan bij jongere mannen.

De eliminatiehalfwaardetijd was significant langer voor oude mannen (32±16 uur), oude vrouwen (41±13 uur) en jongere vrouwen (38±13) in vergelijking met jongere mannen (22±4 uur).(10)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

In dezelfde studie is het effect van meervoudige dosis bestudeerd. De AUC voor oude mannen (692±357), oude vrouwen (860±238) en jongere vrouwen (769±234) was bijna 2x hoger dan voor jongere mannen (387±170).

De eliminatiehalfwaardetijd was bij oude mannen (31±15) langer dan bij jongere mannen (22±4) en bij oude vrouwen (39±10) langer dan bij jongere vrouwen (35±14).

Deze verschillen waren niet significant. Wel is er een gender effect te zien, waarbij de eliminatiehalfwaardetijd voor vrouwen significant hoger is dan die van mannen.(10)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.(1)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee, de biologische beschikbaarheid is circa 50%.(1)

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring (TDM) of lab controle gewenst?

Er is TDM beschikbaar.(6)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Als u echter tot de groep ouderen behoort kan het zijn dat uw arts de dosis aanpast. Wanneer u tot de groep ouderen behoort kunt u gevoeliger zijn voor de bijwerkingen van antidepressiva.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [mirtazapine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [mirtazapine](#).
3. Ephor rapport_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double-Blind Randomized Comparison of Mirtazapine and Paroxetine in Elderly Depressed Patients. Am J Geriatr Psychiatry 2002;10(5): 541-550.
5. Scoralick FM, Louzada LL, Quintas JL, Naves JOS, Camargos EF, Nóbrega OT. Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: results

- from a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychogeriatrics* 2017;17(2): 89-96.
6. <http://tdm-monografie.org/monografie/mirtazapine>
 7. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
 8. Gandhi S Shariff SZ, Al-Jaishi A et al. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: a population-based cohort study of older adults. *American Journal Kidney disease* 2017; 69(1): 87-96.
 9. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J et al. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. *American Journal of Medicine* 2018; 131(1): 56-63.
 10. Timmer CJ, Paanakker JE and Van Hal HJM. Pharmacokinetics of mirtazapine from orally administered tablets: influence of gender, age and treatment regimen. *Human Psychopharmacology* 1996; 11: 497-509.