

Mirtazapine

Synoniemen

Remeron **Laatst bijgewerkt:**
dinsdag 6 januari 2015 19:47:00

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Geldt voor: Volwassen patiënten met depressie

Monster materiaal: Serum (stolbuis), plasma

Afname tijdstip: Dalspiegel

Bewaar condities: -20°C

Interpretatie: Therapeutische conc: Mirtazapine: 30-80 µg/l
Normale ratio N-desmethyilmirtazapine /mirtazapine: 0,2-1,2

Toxische conc: Mirtazapine: onbekend

Inleiding

Mirtazapine is geregistreerd voor de behandeling van episoden van ernstige depressie bij volwassenen. Het is een tetracyclisch antidepressivum afgeleid van mianserine (1). Mirtazapine grijpt centraal aan als een antagonist op de α_2 -autoreceptor waardoor de noradrenaline afgifte toeneemt. Noradrenaline kan vervolgens aangrijpen op de post-synaptische α_1 -receptor die de afgifte van serotonine stimuleert. Daarnaast wordt door sterke blokkade van de presynaptische inhiberende α_2 -heteroreceptoren de beschikbaarheid van serotonine verder vergroot (2). Het serotonerge effect van mirtazapine vindt vervolgens plaats via de 5-HT₁ receptor. Daarnaast blokkeert mirtazapine direct de 5-HT₂ en 5-HT₃ receptoren.

Mirtazapine tabletten bevatten zowel de S(+) als de R(-)enantiomeer. De S(+)enantiomeer is een potentere α_2 -antagonist dan de R(-)enantiomeer. Het omgekeerde is het geval voor de 5-HT₃ receptor. De S(+)enantiomeer van mirtazapine zorgt waarschijnlijk voor het antidepressieve effect. De R(-)enantiomeer voorkomt, door het blokkeren van de 5-HT₃ receptor, een aantal bijwerkingen zoals misselijkheid. De R(-)enantiomeer is ook geassocieerd met het effect van mirtazapine op de hartfrequentie en bloeddruk. De metaboliet, N-desmethyilmirtazapine (NDM), bindt voornamelijk aan de 5-HT₁ receptor. NDM levert een bijdrage van 5-10% aan het effect ten opzichte van mirtazapine en levert daarmee geen klinisch relevante bijdrage (2).

Doseringsrichtlijnen

Volwassenen: aanvankelijk wordt er gestart met 15-30 mg per dag, zo nodig verhogen tot 45 mg per dag, bij voorkeur in 1 dosis 's avonds, of in 2 doses 's morgens en 's avonds waarbij de hogere dosis 's avonds wordt ingenomen. Mirtazapine begint over het algemeen na 1 tot 2 weken te werken. De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering in de loop van 2 tot 4 weken inzetten (1). Mirtazapine wordt ook vaak gekozen als additief antidepressivum wanneer andere antidepressiva als monotherapie onvoldoende effect hebben. Dit vanwege een ander werkingsmechanisme ten opzichte van de SSRI's en TCA's (17).

Naast de werking als antidepressivum wordt mirtazapine ook gebruikt om de slaap te bevorderen. Dit effect treedt al op bij lage doseringen (3,4). Bij nierfunctie stoornissen is er geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (1). Het wordt aanbevolen de behandeling met mirtazapine geleidelijk af te bouwen om onttrekkingverschijnselen te voorkomen (1).

Kinderen: mirtazapinediet niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat de werkzaamheid niet is aangetoond in twee kortdurende klinische studies en vanwege veiligheidsredenen (5).

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Idealiter wordt er een dal spiegel afgenomen (12 of 24 uur na de gift). De eerste spiegel kan na circa 1 week een constante dosering worden afgenomen (6,7,8). Het wordt aanbevolen de monsters in te vriezen bij -20°C indien analyse niet direct plaatsvindt. Mirtazapine in plasma is stabiel gedurende 1 jaar in de koelkast en 6 uur op kamer temperatuur. (8, 15, 16).

Interpretatie resultaten

De AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry adviseert mirtazapine streefwaarden tussen de 30 en 80 µg/l (7). Dit is onder andere gebaseerd op een onderzoek van Grasmader et al. Hieruit bleek dat het percentage responders significant hoger was bij patiënten met een plasmaconcentratie > 30 µg/l dan bij patiënten met lagere plasma concentraties (9).

Er is een positieve relatie tussen de effectiviteit van mirtazapine en plasma concentraties (7, 9).

De inter-individuele variatie van mirtazapine, NDM en de NDM/mirtazapine ratio is groot, de CV is respectievelijk 38%, 33% en 36%. De intra-individuele variatie is echter ook hoog, de CV is 20% voor alle variabelen. Ouderen (>65 jaar) hadden gemiddeld hogere spiegels dan jongeren (10). Rokers hadden significant lagere plasma concentraties van S(+)-mirtazapine en R(-)-NDM (6). Significant lagere NDM concentraties en lagere NDM/mirtazapine ratios zijn gevonden bij patiënten die last hadden van bijwerkingen vergeleken met patiënten bij wie geen bijwerkingen optraden. Hierbij zijn vooral gewichtstoename, duizeligheid en droge mond gerapporteerd (10,11).

De serum concentratie in relatie met de dagelijkse dosering kan worden weergegeven met de dose corrected concentration (C/D). De C/D van mirtazapine en NDM was significant hoger in vrouwen dan in mannen. Dit betekent dat vrouwen een lagere dagelijkse dosering nodig hebben dan mannen voor een zelfde serum concentratie. Dit is mogelijk te wijten aan een lager lichaamsgewicht en lager distributie volume. Ook hadden vrouwen een hogere ratio NDM/mirtazapine. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat mirtazapine voor een groot deel door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd tot NDM. CYP3A4 wordt sterker tot expressie gebracht bij vrouwen dan bij mannen (11,10).

Er wordt geadviseerd te doseren op klinisch effect. TDM kan echter nuttig zijn bij onvoldoende respons op een normale dosering, om toxiciteit of bijwerkingen te voorkomen, bij patiënten met nier en/of leverfunctie stoornissen, bij geneesmiddel interacties, bij een onverklaard verminderd effect of toename van toxiciteit en bij patiënten die zijn gestopt of gaan stoppen met roken (ivm met CYP1A2 inductie). Daarnaast kan de spiegel ook informatie geven over de therapietrouw (7).

NDM levert geen klinisch relevante bijdrage echter het meten van NDM kan toch zinvol zijn om therapietrouw te monitoren, informatie te krijgen of bloedafname op het juiste moment heeft plaatsgevonden, om geneesmiddel interacties te meten of om een afwijkend metabolisme op te sporen.

Bij de toepassing van mirtazapine om de slaap te bevorderen worden lagere doseringen toegepast dan bij de behandeling van depressie. Bij de toepassing van mirtazapine als combinatie therapie (met ander antidepressivum) worden vergelijkbare doseringen toegepast als bij monotherapie.

Toxiciteit

Over het algemeen verloopt een intoxicatie met mirtazapine zeer mild. Overlijden ten gevolge van een overdosis mirtazapine is zeer zeldzaam. De klinische verschijnselen bestaan met name uit slaperigheid/somnolentie, hypertensie en tachycardieën (14).

Achtergrondinformatie

Na orale toediening vindt er snel absorptie plaats. De C_{max} wordt na 1 tot 3 uur bereikt. De steady-state van mirtazapine wordt na 4 dagen bereikt. Bij ouderen is dit na 6 dagen. De gemiddelde biologische beschikbaarheid is 50%. Dit is bijna geheel te wijten aan een groot first pass effect.

De belangrijkste bio-transformatie routes zijn demethylatie en oxidatie die worden gevolgd door conjugatie. Mirtazapine gaat via CYP3A4 naar N-desmethylmirtazapine en mirtazapine-N-oxide. 8-hydroxymirtazapine wordt door CYP2D6 en deels door CYP1A2 gevormd. CYP1A2 gaat een belangrijkere rol spelen als de dosering wordt verhoogd. CYP2B6 speelt ook een mogelijke rol in de bio-transformatie van mirtazapine (11). Excretie vindt voornamelijk plaats via de urine (75%), het overige gaat via de feces. Het percentage mirtazapine dat onveranderd wordt uitgescheiden is kleiner dan 4% (12).

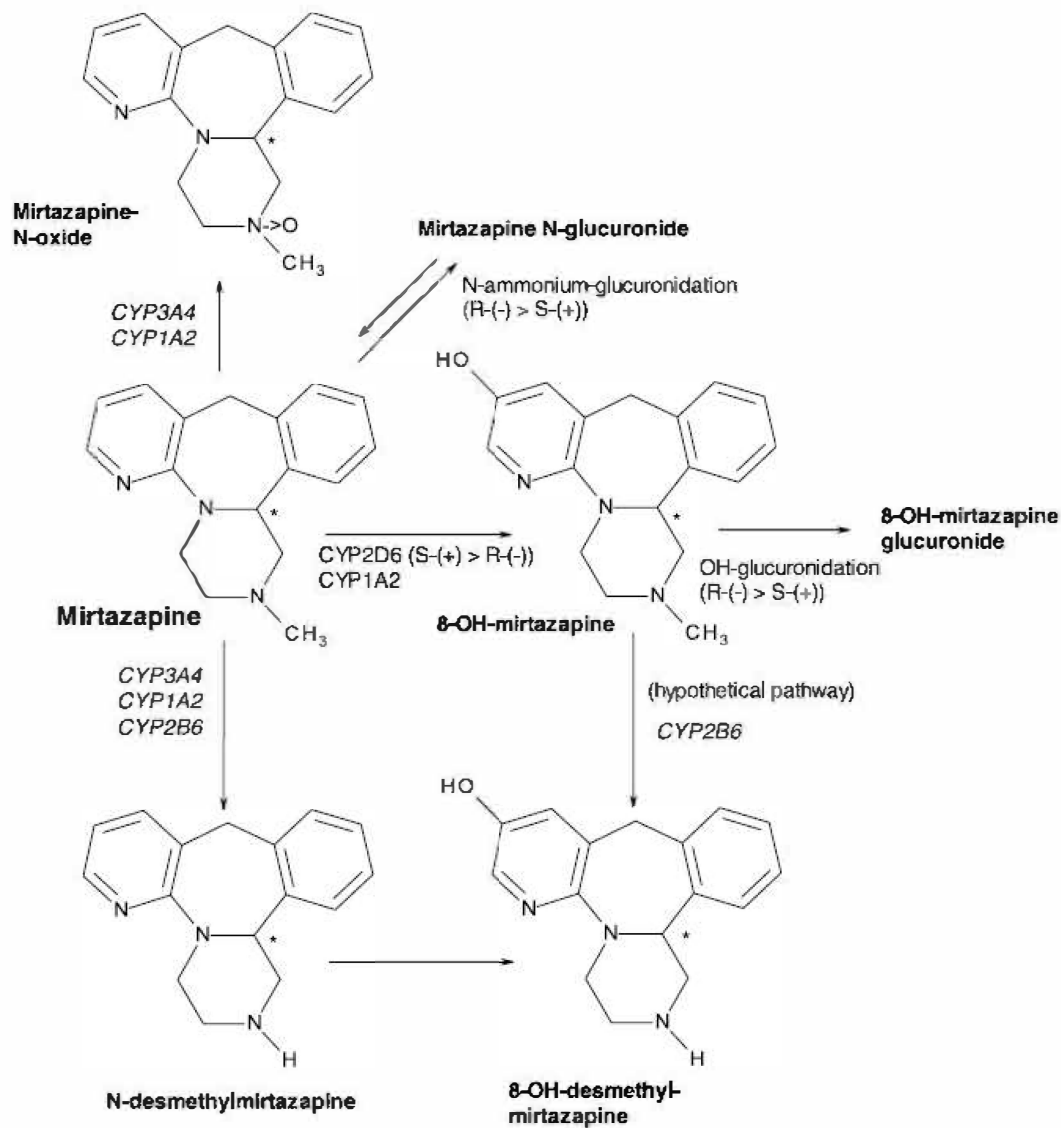
Binnen de concentratierange van 15 tot 80 µg/l is de kinetiek van mirtazapine lineair (1,5).

Farmacogenetica

Dalspiegels van S(+)-mirtazapine blijken significant verhoogd te zijn bij patiënten die PM en IM zijn voor het CYP2D6 genotype (6,13). Daarnaast was de concentratie van de metaboliet S(+)-NDM hoger bij PM dan bij EM.

Echter is in een studie van Sirot et al. een significante beïnvloeding door CYP2D6 genotype enkel gevonden bij NDM. Dit leidde niet tot het optreden van meer bijwerkingen of een veranderde klinische respons. Ook de kennisbank meldt dat een afwijkend CYP2D6 metabolisme niet leidt tot klinisch relevante veranderingen in de mirtazapine concentratie (1,2). Bij patiënten met het genotype CYP2B6 *6/*6 is er wel een significante reductie in de HAMD (Hamilton Depression Rating Scale) score waargenomen (dus een hoger klinisch effect) (2). Sirot et al bevestigen dat rokers een lagere mirtazapine spiegel hadden dan niet-rokers. Alleen bij niet-rokers was de serumconcentratie afhankelijk van CYP2D6 genotype. De verhoogde CYP1A2 activiteit bij rokers lijkt de invloed van CYP2D6 te maskeren (2).

Metabole route van mirtazapine (2).



Interacties

Afname mirtazapine: de plasmaconcentratie kan dalen door CYP-inductoren, zoals bosentan, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifabutine en rifampicine, roken (1).

Toename mirtazapine: de plasmaconcentratie kan stijgen door fluvoxamine (1).

PK parameters

	F(%)	Cl (ml/min)	V (l/kg)	T1/2 (h)	Eiwitbinding (%)	T _{max} (h)
Mirtazapine	50	455-945	1,5-5	20-40	85	2

Populatiemodellen

-

Literatuur

1. KNMP. Informatorium Medicamentorum. Geraadpleegd op 6-6-2014.
2. Jaquenoud Sirot E, Harenberg S, Vandel P, et al. Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression. *J Clin Psychopharmacol* 2012 Oct;32(5):622-629.
3. Jindal RD. Insomnia in patients with depression: some pathophysiological and treatment considerations. *CNS Drugs* 2009;23(4):309-329.
4. Lancel M, Karsten J. Antidepressiva: effecten op de slaap. *Psyfar* 2013;2:20-26.
5. SPC mirtazapine CF 25 mg. 2012. geraadpleegd op 7-6-2014.
6. Lind AB, Reis M, Bengtsson F, et al. Steady-state concentrations of mirtazapine, N-desmethylmirtazapine, 8-hydroxymirtazapine and their enantiomers in relation to cytochrome P450 2D6 genotype, age and smoking behaviour. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(1):63-70.

7. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011 Sep;44(6):195-235.
8. Meineke I, Kress I, Poser W, et al. Therapeutic drug monitoring of mirtazapine and its metabolite desmethylmirtazapine by HPLC with fluorescence detection. *Ther Drug Monit* 2004 Jun;26(3):277-283.
9. Grasmader K, Verwohlt PL, Kuhn KU, et al. Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry* 2005 May;38(3):113-117.
10. Reis M, Prochazka J, Sitsen A, et al. Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations of mirtazapine and its N-demethyl metabolite in patients treated for major depressive disorder: a 6-month therapeutic drug monitoring study. *Ther Drug Monit* 2005 Aug;27(4):469-477.
11. Shams M, Hiemke C, Hartter S. Therapeutic drug monitoring of the antidepressant mirtazapine and its N-demethylated metabolite in human serum. *Ther Drug Monit* 2004 Feb;26(1):78-84.
12. Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000 Jun;38(6):461-474.
13. Grasmader K, Verwohlt PL, Kuhn KU, et al. Population pharmacokinetic analysis of mirtazapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 Sep;60(7):473-480.
14. NVIC. monografie mirtazapine: www.vergiftigingen.info. Geraadpleegd op 6-6-2014.
15. Amundsen I, Øiestad A, Ekeberg D, et al. Quantitative determination of fifteen basic pharmaceuticals in ante- and post-mortem whole blood by high pH mobile phase reversed phase ultra high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 927 (2013) 112– 123.
16. Borges N.C, Barrientos-Astigarraga R.E, Sverdlhoff C.E, et al. A fast, sensitive and simple method for mirtazapine quantification in human plasma by HPLC-ESI-MS/MS. Application to a comparative bioavailability study *Biomed. Chromatogr.* 2012; 26: 1399–1407.
17. Palaniyappan L, Insole L, Ferrier N. Combining antidepressants: a review of evidence. *APT* 2009; 15: 90-99

Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: F. Lubberman, AIOS ziekenhuisfarmacie en I. van Berlo, ziekenhuisapotheker.

Onder auspiciën van de commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, 2014, november.

Bijlage

Revisie