

## Mirtazapine\_monografie

### Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten .....	1
Synoniemen.....	2
Toxische dosis .....	2
Kinetiek .....	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose .....	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Therapie.....	4
Auteurs .....	5
Literatuur.....	5
Revisie .....	5

### Algemeen

Mirtazapine is geregistreerd voor de behandeling van episoden van ernstige depressie bij volwassenen. Mirtazapine grijpt centraal aan als een antagonist van de presynaptische  $\alpha_2$ -adrenerge receptor en stimuleert daarmee de afgifte van noradrenaline. Daarnaast blokkeert het de postsynaptische serotonine-receptoren 5-HT<sub>2</sub> en 5-HT<sub>3</sub>, waardoor de 5-HT<sub>1</sub>-receptoren selectief worden geactiveerd. Het heeft een antihistaminerge werking. Het heeft een relatief zwakke anticholinerge en  $\alpha_1$ -blokkerende werking en geen invloed op de synaptische heropname van noradrenaline. Netto is het effect een toename in de centrale noradrenaline en serotonine (5-HT<sub>1</sub>) neurotransmissie (1,2).

Mirtazapine is niet geregistreerd, maar wordt wel toegepast bij volwassenen:

- profylaxe van chronische spanningshoofdpijn
- slaapproblemen, al dan niet bij posttraumatische stressstoornis (PTSS)
- slaapproblemen in de palliatieve fase, met name als er ook sprake is van depressie
- angst in de palliatieve fase, bij onvoldoende effect van of contra-indicaties voor benzodiazepines
- jeuk in de palliatieve fase (bij kanker en bij cholestase) als alternatief voor paroxetine
- acathisie ten gevolge van antipsychotica (MDR Schizofrenie).

Bij adolescenten van 12 tot 18 jaar wordt mirtazapine off-label toegepast bij ernstige slaapproblemen bij onderliggende depressie, indien andere opties niet werkzaam zijn (1,2)

### Preparaten

Mirtazapine tablet 3,75, 15, 30 of 45 mg

Mirtazapine filmomhulde tablet 3,75, 15 of 45 mg

# TOXICOLOGIE.ORG

---

Mirtazapine smelttablet 15, 30 of 45 mg  
Mirtazapine drank 15mg/ml, fles 66 ml (met doseerpomp; magistrale bereiding)  
Remeron® smelttablet omhuld 15,30 of 45 mg

## Synoniemen

Mirtazapinum  
Azamianserine

## Toxische dosis

De precieze toxische dosis is gezien het milde beloop van een mono-intoxicatie met mirtazapine niet goed bekend, bij doseringen >1000 mg komt depressie van het centraal zenuwstelsel meer voor. Symptomen ontstaan meestal binnen 2-3 uur na inname. Een depressie van het centrale zenuwstelsel verbetert meestal binnen 6-8 uur.

Therapeutische concentratie (3)

- Therapeutische plasmaconcentraties van mirtazapine is 0,02-0,1 mg/L.
- Therapeutische plasmaconcentraties van mirtazapine *plus* desmethylmirtazapine is 0,05-0,3 mg/L.

Toxische concentratie patiëntenmateriaal

- De toxische plasmaconcentraties van mirtazapine *plus* desmethylmirtazapine is 1 mg/L.
- Vanuit casuïstiek zijn toxische plasmaconcentraties beschreven tussen de 0,2 en 2,3 mg/L en een lethale dosis van 9,32 mg/l (zie ook casuïstiek)

## Kinetiek

F (%)	T <sub>max</sub> (uren)	V <sub>d</sub> (L/kg)	Eiwitbinding	Metabolisme/Eliminatie	T <sub>1/2</sub> (uren)
50%; snelle absorptie	1-3 uur; (orodispergeerbare) tablet: 2 uur; SmeltTab: 1-2 uur; drank: 1 uur.	1,5-5 L/kg; lipofiel	85%	Metabolisatie: door CYP3A4 tot o.a. actief desmethylmirtazapine en inactieve metabolieten en via CYP2D6, CYP1A2 tot inactieve metabolieten. Het metabolisme van mirtazapine is verzadigbaar, waardoor er bij hogere doses mogelijk sprake is van een toegenomen concentratie en/of langere halfwaardetijd van actieve metabolieten.	20-40 uur; incidenteel tot 65 uur; m.n. bij jongere mannen korter.

				Eliminatie 75% via urine, 25% via de feces	
--	--	--	--	---	--

## Klinisch beeld

Over het algemeen verloopt een mono-intoxicatie met mirtazapine (zeer) mild. Overlijden ten gevolge van een mono-intoxicatie met mirtazapine is zeer zeldzaam: er is één casus bekend van een letale mirtazapine mono-intoxicatie (zie onderstaande tabel), de overige letale intoxicaties waren mengintoxicaties. De klinische verschijnselen bestaan met name uit slaperigheid/somnolentie, desoriëntatie, lichte hypo- of hypertensie en tachycardiëen (1,2).

Co-ingestie met alcohol maakt de kans op somnolentie groter. Co-ingestie met serotonerge middelen kan sporadisch leiden tot een serotonerg syndroom, in grote series met case-reports is deze bijwerking zeer zeldzaam. Depressie van het centraal zenuwstelsel is wel beschreven bij doses >1000 mg, maar is alsnog zeldzaam. Bij een verminderde EMV-score moet gezocht co-ingestie met andere middelen of een andere oorzaak van de bewustheidsdaling overwogen worden.

### Overdosering – Casuïstiek

Aantal (n)	Innamedosis	Symptomatologie	Bron
117 (23 mono-intoxicaties)	Median 450 mg (range 30-2520 mg)	Somnolentie/moeheid (27,2%); EMV <14 in 5,1% (allen co-ingestie waarbij mediane dosering mirtazapine 720 mg (450–1020 mg)). Geen overlijdens	5
267 (89 mono-intoxicaties, eventueel icm alcohol)	Median 420 mg (range 150–1350 mg)	Van 89 mono-intoxicaties wars er bij 2 (5%) sprake van hypotensie, 29 (33%) tachycardie, 32 (36% hypertensie) 41 (46%) EMV < 15, laagste EMV was 10. Geen aritmie of overlijdens.	6
1	990 mg en niet-toxische dosis lorazepam	Overleden ten gevolge van hartstilstand bij mirtazepine concentratie (LC-MS/MS) van 9,32 mg/l.	7

In de bovenste twee series werd behoudens tachycardie, geen ernstige geleidingsproblematiek of andere cardiotoxiciteit gezien (5,6). Somnolentie bij mono-ingestie van mirtazapine kwam voor, maar interventie was bij geen van de gevallen noodzakelijk. Bij doseringen <1000mg is depressie van het centraal zenuwstelsel minder waarschijnlijk. Het is onwaarschijnlijk dat een mono-intoxicatie met mirtazapine een serotonerg syndroom veroorzaakt, daar het een 5-HT<sub>2A</sub>-antagonist is en een serotonerg syndroom veroorzaakt wordt door 5-HT<sub>2A</sub>-stimulatie (6).

### Interacties van belang in het kader van toxiciteit

- Mirtazapine is een substraat voor CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. De mirtazapineconcentratie daalt door krachtige CYP3A4-inducoren (<https://go.drugbank.com/categories/DBCAT002649>; krachtige CYP3A4-inductoren zijn carbamazepine, efavirenz, enzalutamide, fenobarbital, fenytoïne, hypericum,

mitotaan, nevirapine, primidon, rifabutine en rifampicine) en stijgt door fluvoxamine via (CYP1A2-remming)

- De kans op QTc-verlenging en ventriculaire aritmieën neemt toe bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (bepaalde antipsychotica, antibiotica, anti-aritmica; zie <https://www.crediblemeds.org/index.php/login/dlcheck>).

## Differentiaal diagnose

Toxicologisch: alcohol of benzodiazepine intoxicatie, barbituraten, antihistaminica, TCA's.

Overige: hypoxie (CO), hyperammonie, hypoglycemie, meningitis.

## Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Medium	Wisselend, afhankelijk van lokale afname voorwaarden: Bij voorbeeld 4 ml bloed in EDTA-buis (UMCUtrecht) of 1 ml in stolbuis (UMCG).
Methode	HPLC
Therapeutische waarden	30-80 mcg/liter (Mirtazapine) en 20-100 mcg/liter (desmethyilmirtazapine); de normale ratio N-desmethyilmirtazapine/mirtazapine is 0,2-1,2; dit gaat over dalspiegels die 12-24 uur na de gift zijn afgenomen
Toxische waarden	>0,2mg/liter

## Therapie

### 1. Absorptievermindering

In principe niet toepassen gezien het relatief milde verloop van de intoxicatie. Overweeg bij een acute intoxicatie (<1-2 uur voor presentatie) met een grote hoeveelheid mirtazapine of een co-intoxicatie met andere middelen om maagspoeling toe te passen en/of geactiveerde kool te geven, met name wanneer deze middelen elkaars toxiciteit versterken. Darmlavage is niet geïndiceerd gezien het niet bestaan van een preparaat met gereguleerde afgifte, maar kan in specifieke gevallen overwogen worden. Maagspoelen mag geen routine procedure zijn.

Eventueel kan een anti-emetikum worden toegediend om inname van de actieve kool bij braken mogelijk te maken (cave QTc-verlenging). Bij paralytische ileus geen actieve kool toedienen.

Middel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	-
	4-12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natrium-sulfaat drank	> 12	30 g	Concentratie drank
	< 12	1 g per levensjaar	1 g = 10 ml

### 2. Eliminatieversnelling

Gezien de hoge eiwitbinding en het grote verdelingsvolume is er geen plaats voor eliminatieversnellende therapie door middel van osmotische diurese, hemoperfusie of hemodialyse. Er is 1 casus beschreven waar intraveneuze lipiden emulsie (ILE) gebruikt is tijdens een (geslaagde) reanimatie van een 24-jarige vrouw

met een co-ingestie van mirtazapine en chloorpromazine (beide lipofiele middelen) (8). ILE kan overwogen worden bij ernstige toxiciteit indien andere therapie niet of onvoldoende werkzaam is.

### 3. Symptoombestrijding

Bij ademhalingsdepressie evt beademen, bij doseringen <1000mg is het minder waarschijnlijk dat er een significante ademdepressie optreedt. Het risico op een significante ademdepressie is groter bij co-intoxicaties met alcohol en/of andere sederende middelen, en bij patiënten met onderliggend longlijden zoals COPD en slaapapneusyndroom.

In verband met het mogelijk optreden van ernstige cardiovasculaire effecten, is het noodzakelijk na een ernstige intoxicatie continue bewaking van observatie van de vitale functies in te zetten.

Asymptomatische patiënten dienen na ingestie minimaal 6 uur te worden geobserveerd op een Medium care of observatorium of andere bewaakte afdeling.

## Auteurs

M. Zeeman  
C. Kramers

## Literatuur

1. Farmacotherapeutisch kompas - Mirtazapine (geraadpleegd dd 11-2-2021)
2. KNMP Kennisbank Mirtazapine (geraadpleegd dd 11-2-2021)
3. Vergiftigingen.info stofmonografie Mirtazapine (geraadpleegd dd 11-2-2021)
4. TDM Mirtazapine NVZA 2014
5. Waring WS, Good AM, Bateman DN. Lack of significant toxicity after mirtazapine overdose: a five-year review of cases admitted to a regional toxicology unit. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(1):45-50.
6. Berling I, Isbister GK. Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2013 Nov 14.
7. Vignali C et al. Mirtazapine fatal poisoning. *Forensic Science International* 2017; 276: e8-e12
8. Matsumoto et al. Effect of lipid emulsion during resuscitation of a patient with cardiac arrest after overdose of chlorpromazine and mirtazapine. *Am J Emerg Med.* 2015 Oct;33(10):1541.e1-2

## Revisie

TLC Wolters, internist in opleiding, Radboudumc