

Onttrekkingsyndroom ook bij mirtazapine relevant

Geleidelijk uitsluipen helpt

Een onttrekkingssyndroom na staken van mirtazapinegebruik lijkt zeldzaam, in tegenstelling tot bij selectieve serotonineheropnameremmers. Maar er kunnen wel degelijk ernstige klachten optreden die staken van mirtazapine bemoeilijken. Psychiater Kleinsman en internist-allergoloog Bijl geven een toelichting.

A.C.M. Kleinsman
A.M.H. Bijl



Na stoppen met mirtazapine kunnen ernstige klachten ontstaan.

Onttrekkingsverschijnselen na staken van antidepressivagebruik zijn een bekend verschijnsel. Ze zijn beschreven bij zowel tricyclische antidepressiva (TCA's) als selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), evenals bij venlafaxine. De verschijnselen kunnen zeer hinderlijk zijn en aanleiding geven tot het (ten onrechte) hervatten van het middel, vooral als ze geïnterpreteerd worden als terugkeer van de klachten waarvoor het middel aanvankelijk werd voorgeschreven.

Men spreekt van een onttrekkingssyndroom als na staken of dosisverlaging van een middel abrupt klachten optreden die niet zijn toe te schrijven aan andere oorzaken. Meestal zijn deze verschijnselen mild en kortdurend en verdwijnen ze na herinstructie van het middel. Een onttrekkingssyndroom is te voorkomen of te beperken door geleidelijk staken [1].

De symptomen van onttrekkingssyndromen kennen een grote variatie; de literatuur meldt zowel bij SSRI's als bij TCA's vooral misselijkheid, lethargie, slaapproblemen en hoofdpijn. Kenmerkend voor onttrekking van SSRI's

zijn duizeligheid en sensorische symptomen als paresthesiën. Verder zijn zeldzamere verschijnselen als hypomanie, bewegingsstoornissen en parkinsonisme beschreven. Onttrekkingsverschijnselen treden vooral op na langdurige behandeling en duren normaal gesproken niet langer dan drie weken [2].

Literatuurgegevens over mirtazapine

Over onttrekkingssverschijnselen bij mirtazapine is weinig bekend. Mirtazapine is een noradrenerg en specifiek serotonerg antidepressivum. Volgens de productmonografie van de fabrikant leert klinische ervaring dat in het algemeen geen onttrekkingssymptomen ontstaan na het staken van mirtazapine [3]. De IB-tekst vermeldt bij waarschuwingen en voorzorgen dat – hoewel antidepressiva niet verslavend zijn – abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, hoofdpijn en malaise kan teweegbrengen [4]. Het *Farmacotherapeutisch Kompas* geeft aan dat de behandeling niet plotseling mag worden gestaakt, zonder te vermelden welke symptomen

te verwachten zijn [5]. Het *Informatorium Medicamentorum* noemt eveneens misselijkheid, hoofdpijn en malaise als mogelijke onthoudingsverschijnselen [6].

Een casuïstische melding beschrijft na het (abrupt) staken van mirtazapine misselijkheid, duizeligheid, angst, slapeloosheid en paresthesieën [7]. Tevens zijn er gevalsoverbeschrijvingen van paniekaanvallen en hypomanie [8, 9]. In al deze gevallen verdwenen de verschijnselen kort na de herintroductie van mirtazapine.

Lareb en WHO

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb heeft twee eerdere meldingen ontvangen van een onttrekkingsyndroom na het staken van mirtazapine. Een melding betreft een oudere vrouw die gedurende enkele jaren 30 mg mirtazapine gebruikte. Na afbouwen tot 15 mg werd het middel na vijf dagen gestaakt. De patiënt raakte twee dagen hierna in een motorisch en verbaal ontremde toestand. Herstart met 15 mg gaf binnen 2 uur verbetering. Hierna werd mirtazapine geleidelijker, in twee maanden, afgebouwd. De tweede casus betreft een vrouw van middelbare leeftijd die mirtazapine 15 mg gebruikte. Zij ondernam twee pogingen om te stoppen, maar werd telkens misselijk, zwak in de benen en 'naar', zodat de pogingen mislukten.

De bijwerkingendatabank van de WHO, met meldingen uit meer dan zeventig landen, bevat 29 meldingen van een onttrekkingsyndroom op mirtazapine. De associatie tussen mirtazapine en deze bijwerking is echter niet statistisch significant. Uit deze meldingen komen meer dan twintig verschillende symptomen naar voren. In verscheidene casussen is sprake van angst, agitatie, duizeligheid, misselijkheid en slaapstoornissen. Een aantal andere symptomen, waaronder hoofdpijn, jeuk en manie, wordt slechts een enkele keer genoemd [10].

Geleidelijk uitsluipen

Bij de in het kader beschreven patiënt, en bij twee andere patiënten over wie Lareb meldingen ontving,

verliep het discontinueren van mirtazapine zeer moeizaam wegens onttrekkingsverschijnselen. Onze patiënt koos er uiteindelijk zelfs voor, het middel in lage dosering door te gebruiken. Haar symptomen van misselijkheid, hoofdpijn en slaapstoornissen komen overeen met de symptomen die beschreven zijn bij onttrekking van SSRI's. Bij deze middelen is plotselinge daling van de hoeveelheid serotonine in de synaps waarschijnlijk het oorzakelijke mechanisme. Bij mirtazapine zou deze daling eveneens een rol kunnen spelen.

Mirtazapine blokkeert, anders dan de SSRI's, selectief de postsynaptische 5HT₂- en 5HT₃-receptoren, een mechanisme waarvan men veronderstelt dat het verantwoordelijk is voor het slaapregulerende effect van mirtazapine en het ontbreken van gastro-intestinale bijwerkingen. Het wegvallen van deze blokkade zou eveneens een rol kunnen spelen in het ontstaan van onttrekkingsverschijnselen. Aangezien de klachten van de patiënten overeenkomen met de theoretisch te verwachten symptomen, is het niet erg waarschijnlijk dat sprake is geweest van een placebo-effect.

Uit voorschrijfgegevens van het College voor Zorgverzekeringen blijkt dat in de afgelopen jaren een duidelijke stijging is opgetreden in het aantal antidepressivagebruikers. In 2004 werd het aantal mirtazapinegebruikers onder hen geschat op ruim 90.000, een aanzienlijk aantal [11]. Aannemend dat het grootste deel van hen dit middel ook weer zal moeten staken, is het raadzaam met onttrekkingsverschijnselen rekening te houden, ook al lijken ze niet frequent op te treden. Mogelijk zijn klachten te voorkomen door geleidelijk uitsluipen van het middel ●

VERANTWOORDING

A.C.M. Kleinsman: psychiater, Adhesie GGZ Midden-Overijssel, Almelo.
A.M.H. Bijl: internist-allergoloog, regiocoördinator, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.
Correspondentie: a.kleinsman@adhesie.nl.

LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

Casus: stoppen met mirtazapine lukt niet

Een vrouw, geboren in 1975, die bekend is met een specifieke eetstoornis (vasten, preoccupatie met eten en gewicht; normaal gewicht) werd in 1999 in verband met depressieve klachten ingesteld op mirtazapine 30 mg, met goed resultaat. In 2002 werd de dosering verhoogd naar 45 mg en later naar 60 mg in verband met recidiverende depressieve klachten, waarop zij herstelde.

Na een stabiele periode, waarin de behandeling voor de eetstoornis werd afgesloten, meldde de vrouw zich in 2003 met de wens de mirtazapine af te bouwen, mede in verband met haar kinderwens. De dosering werd eerst verlaagd tot 30 mg, wat geen problemen gaf. Na zes weken werd deze dosering in één keer gestaakt. Tien dagen daarna meldde de vrouw zich met sinds acht dagen bestaande ernstige klachten van hoofdpijn, misselijkheid en slaapstoornis. De klachten waren, mede gezien de duur, voor de vrouw zodanig invaliderend dat zij de medicatie wenste te hervatten. Bij een dosering van

30 mg waren de klachten binnen een dag verdwenen. Na enkele maanden werd een nieuwe, meer geleidelijke poging tot afbouwen gedaan. De dosering werd eerst verlaagd tot 15 mg per dag, wat geen problemen gaf. Na zes weken werd overgegaan op 7,5 mg per dag (in drankvorm). Toen deze dosering na zes weken werd gestaakt, ontstonden opnieuw dezelfde onttrekkingsverschijnselen, waarbij alleen de slaapstoornis minder ernstig was. Aangezien de klachten na een week nog persisteerden, wilde de vrouw de medicatie hervatten, ook al omdat zij zich ziek had moeten melden op haar werk. Met een dosering van 7,5 mg om de dag waren de klachten acceptabel. Op de dagen dat zij geen medicatie nam, sliep de vrouw echter minder goed en had zij de volgende dag hoofdpijn, zodat zij besloot weer dagelijks 7,5 mg mirtazapine te nemen. Daarop had zij geen klachten meer en kon zij haar werk zonder problemen hervatten. De vrouw heeft besloten voorlopig het gebruik van mirtazapine te continueren.

LITERATUUR

- 1 Schatzberg AF. Antidepressant discontinuation syndrome: an update on serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 7).
- 2 Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndroms; clinical relevance, prevention and management. *Drug Saf.* 2001; (3):183-97.
- 3 Remeron® (mirtazapine) [Productmonografie]. Oss: Organon.
- 4 Remeron® (mirtazapine) [IB-tekst]. <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/16685-16686-18217.pdf>, versie 22 maart 2002, geraadpleegd mei 2005.
- 5 Farmacotherapeutisch Kompas 2005. Diemen: Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor Zorgverzekeringen; 2005.
- 6 Informatorium Medicamentorum. Den Haag: WINAp;2005.
- 7 Benazz F. Mirtazapine withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry* 1998; 43:525.
- 8 Klesmer J, Sarcevic A, Fomari V. Letter to the editor. *Can J Psychiatry* 2000;45:570-1.
- 9 MacCall C, Callendar J. Mirtazapine withdrawal causing hypomania. *Br J Psychiatry* 1999;175:390.
- 10 WHO database. <https://vigisearch.who-umc.org> (geautoriseerde toegang Lareb), geraadpleegd mei 2005.
- 11 Overzicht geneesmiddelengebruik. College voor Zorgverzekeringen. <http://www.gipdatabank.cvz.nl>. Geraadpleegd mei 2005.