

Februari 2002

## Mirtazapine en droge mond

### Inleiding

Mirtazapine (Remeron<sup>®</sup>) is een noradrenerge en specifieke serotonerge antidepressivum, dat sinds maart 1994 geregistreerd is voor *de behandeling van episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken*. Mirtazapine heeft een centraal antagonistische werking op presynaptische  $\alpha_2$ -receptoren, hetgeen de noradrenerge en serotonerge neurotransmissie bevordert. De verhoogde serotonerge neurotransmissie leidt tot een selectieve activering van 5-HT<sub>1</sub> receptoren, aangezien de 5-HT<sub>2</sub> en 5-HT<sub>3</sub> receptoren worden geblokkeerd door mirtazapine. Daarnaast heeft mirtazapine antihistaminerge eigenschappen. Mirtazapine heeft vrijwel geen anticholinerge activiteit. De meest frequent voorkomende bijwerkingen van mirtazapine zijn een toename van de eetlust, gewichtstoename, sedatie/sufheid, oedeem, duizeligheid en hoofdpijn[1].

De stichting Lareb ontving vanaf het moment van toelating tot de markt tot 1 juli 2001 in totaal 190 meldingen van 297 vermoede bijwerkingen in samenhang met mirtazapine.

### Meldingen

Lareb heeft tot nog toe 3 meldingen ontvangen van droge mond bij gebruik van mirtazapine. Het betrof personen in de leeftijd tussen 64 en 77 jaar, waaronder twee vrouwen en een man. Bij 2 meldingen ontstonden de klachten op dezelfde dag als de start van de therapie. Bij de derde melding trad droge mond en smaakverandering op na een week. Deze patiënte gebruikte tevens zopiclon als comedatie. Droge mond en smaakverandering is een bekende bijwerking van zopiclon. Echter deze medicatie was chronisch en al lang geleden gestart. Pas toen mirtazapine als medicatie werd toegevoegd, ontstonden de klachten.

Voor geen van de drie patiënten was het optreden van de droge mond reden om de therapie te staken. Er trad geen verbetering op van de klachten.

### Overige gegevens

#### Literatuur

In de Nederlandse 1B-tekst wordt droge mond niet als mogelijke bijwerking vermeld. Echter in de Amerikaanse productinformatie staat beschreven dat droge mond bij 25% van de patiënten optreedt[2].

Droge mond was één van de meest voorkomende bijwerkingen, die gemeld was in twee zesweekse ongecontroleerde studies (1.0 en 1.3%). In twee meta-analyses werd droge mond ook significant vaker gemeld bij mirtazapine dan bij placebo ( $p \leq 0.05$ )[3]. Bij één meta-analyse was de incidentie van droge mond bij mirtazapine 25%, tegen 16% bij placebo[4]. De droge mond trad op tijdens het begin van de therapie en de klachten namen na de eerste week af, ondanks dosisverhoging[3,4,5].

In vergelijking met andere antidepressiva, traden anticholinerge bijwerkingen, waaronder droge mond, minder op bij mirtazapine dan bij de tricyclische antidepressiva en trazodon[3,5]. Tevens is mirtazapine vergeleken met fluoxetine. Anticholinerge bijwerkingen bleken vaker op te treden bij mirtazapine (25,8%) dan bij fluoxetine (6,0%)[3].

#### Databanken

Van de 297 vermoede bijwerkingen die stichting Lareb heeft ontvangen op mirtazapine, hebben 3 betrekking op droge mond. Dit is 1% van het aantal vermoede bijwerkingen. In de Lareb databank wordt droge mond niet significant vaker gemeld op mirtazapine dan op andere geneesmiddelen. De 'reporting odds ratio' met 95% betrouwbaarheidsinterval voor droge mond is: 1.15 (95% CI 0.37-3.61).

Behalve de Lareb meldingen heeft de WHO-databank nog 24 meldingen ontvangen van droge mond in vermoede samenhang met mirtazapinegebruik. Dit is 1.0% van het totaal aantal meldingen van 2522. De associatie droge mond bij mirtazapine is disproportioneel aanwezig in de WHO-databank.

#### *Mechanisme*

Mirtazapine is een gematigde muscarine receptor antagonist. Deze eigenschap kan, naast een aanwezig ziektebeeld, de relatief lage incidentie van anticholinerge bijwerkingen, waaronder droge mond, verklaren[2].

#### **Beschouwing en conclusie**

Zowel in de Lareb-databank als in de WHO-databank heeft circa 1% van de mirtazapine-meldingen betrekking op droge mond. Droge mond staat niet in de Nederlandse 1B-tekst beschreven. Het optreden van droge mond ten gevolge van mirtazapine wordt ondersteund door de literatuur en is tevens farmacologisch verklaarbaar. Droge mond moet worden beschouwd als een risicofactor voor cariës.

Signaalwaarde: de associatie tussen droge mond en mirtazapine wordt ondersteund door 3 Nederlandse casus, farmacologische plausibiliteit, literatuur, en de WHO-databank.

#### Referenties

1. 1B-tekst Remeron®
2. Product information Remeron®, In: Physicians' Desk References 2001, 55th ed: p.2290-3.
3. Holm KJ, Markham A. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs* 1999;57(4):607-631.
4. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; suppl 4:37-45.
5. Kasper S, Praschak-Rieder N, Tauscher J, Wolf R. A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. *Drug Safety* 1997; 17(4): 251-264.
6. Orale bijwerkingen van geneesmiddelen. E.L. Swart, I. van der Waal, A.J. Wilhelm. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;35:133-137.

