FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AUGUSTUS 2026

80+

Mirtazapine voor chronische slapeloosheid bij ouderen?

Chronische slapeloosheid komt vaak voor bij ouderen, maar de bestaande medicamenteuze behandelingen hebben allemaal hun tekortkomingen. Biedt offlabel gebruik van mirtazapine een alternatief voor klassieke slaapmedicatie? Een universitair medisch centrum in Canada onderzocht dit in een kleine, placebogecontroleerde studie bij 65-plussers.

Kernboodschappen

- In een kleine, dubbelblinde gerandomiseerde studie bij thuiswonende ouderen met chronische slapeloosheid kregen de deelnemers gedurende één maand een lage dosis mirtazapine of placebo. De mirtazapinegroep rapporteerde meer verbetering van de slapeloosheid (*Insomnia Severity Inventory*), maar niet van de slaapkwaliteit (*Pittsburgh Sleep Quality Index*).
- Ruim één op drie deelnemers zette de behandeling met mirtazapine voortijdig stop, vooral vanwege ongewenste effecten. Slaperigheid overdag, duizeligheid, abnormale dromen en griepachtige symptomen kwamen beduidend vaker voor met mirtazapine dan met placebo.
- **Commentaar van het BCFI:** De zeer kleine steekproef, het onvoldoende controleren voor relevante verschillen tussen de interventie- en controlegroep, en de aanzienlijke uitval in de mirtazapinegroep laten geen betrouwbare conclusies toe. De studie maakt in ieder geval duidelijk dat ongewenste effecten een belangrijke belemmering vormen voor het offlabel gebruik van mirtazapine bij ouderen met chronische slapeloosheid. Bijkomend toont nog een andere studie dat het gunstig effect van mirtazapine op de slaap na 12 weken verdwenen is.

Waarom is deze studie belangrijk?

Chronische slapeloosheid komt vaak voor bij ouderen, maar is niet altijd even gemakkelijk te behandelen. De Belgische richtlijn "Multimodale aanpak van slaapklachten en insomnie" beveelt aan het gebruik van slaapmedicatie bij ouderen (65-plussers) te beperken tot uitzonderlijke gevallen, omdat het effect op de slaapkwaliteit bij ouderen doorgaans beperkt is en zelden opweegt tegen de verhoogde gevoeligheid voor ernstige ongewenste effecten, zoals cognitieve stoornissen, valincidenten en fracturen. De voorkeur gaat daarom uit naar bewezen effectieve niet-medicamenteuze alternatieven.[1]

Met de MIRAGE-studie[2] wilden onderzoekers van het *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal* (Canada) nagaan of mirtazapine een nuttig alternatief kan bieden voor ouderen, omdat die extra gevoelig zijn aan de ongewenste effecten van klassieke slaapmedicatie. Studies hadden eerder al aangetoond dat mirtazapine vaak offlabel voorgeschreven wordt in een lage dosis bij slapeloosheid, ondanks het gebrek aan goed uitgevoerd onderzoek over de werkzaamheid en veiligheid in die indicatie.

Opzet van de studie

De MIRAGE studie is een dubbelblinde, gerandomiseerde klinische studie bij niet-geïnstitutionaliseerde 65-plussers met chronische slapeloosheid (volgens de criteria van de *International Classification of Sleep Disorders*). Potentiële kandidaten voor de studie mochten depressieve symptomen hebben maar geen formele diagnose van majeure depressie. Personen die slaapmedicatie namen, psychotherapie kregen, leden aan een psychiatrische ziekte of majeure neurocognitieve stoornis, of meermaals gevallen waren in de voorbije drie maanden, kwamen niet in aanmerking.

De deelnemers werden gerandomiseerd over 28 dagen dagelijkse inname van mirtazapine 7,5 mg of placebo voor bedtijd.

Het **primaire eindpunt** van de studie was de verandering in ernst van de zelfgerapporteerde slapeloosheid volgens de *Insomnia Severity Index* (ISI, hogere score is ernstigere slapeloosheid, range 0 tot 28). Een score ≥8 op de ISI wijst op slapeloosheid en een scoreverbetering van minstens 6 punten wordt beschouwd als klinisch relevant.

Secundaire eindpunten:

- Evolutie van de zelfgerapporteerde slaapkwaliteit, gemeten met de *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI, range 0 tot 21, hogere score is slechtere slaapkwaliteit, score ≥5 wijst op slapeloosheid).
- Duur tot inslapen, totale slaapduur, tijd van wakker liggen na het inslapen (WASO), duur van WASO en slaapefficiëntie, zoals geregistreerd in een slaapdagboek. Al deze slaapparameters, behalve de duur tot inslapen, werden ook gemeten met actigrafie (bewegingsregistratie met behulp van een apparaatje in de vorm van een polshorloge).
- Respons, gedefinieerd als minstens 6 punten verbetering op de ISI.
- Remissie, gedefinieerd als een score van minder dan 8 punten op de ISI.

Veiligheidseindpunten waren het optreden van ongewenste effecten, het vroegtijdig stopzetten van de behandeling door ongewenste effecten, en fysiologische parameters zoals gewicht en QT-verlenging.

De analyses gebeurden volgens een *modified intention-to-treat* methode, waarin alle patiënten opgenomen werden die minstens 1 dosis van de studiemedicatie kregen. Voor het primaire eindpunt, maar niet voor de secundaire eindpunten, werd de ernst van de slapeloosheid bij studieaanvang in rekening genomen in de statistische analyse (ANCOVA).

Resultaten in het kort

Van de 231 ouderen die gescreend werden voor inclusie, konden er 60 gerandomiseerd worden over mirtazapine of placebo. De meest voorkomende reden van exclusie was reeds bestaand gebruik van slaapmedicatie. De deelnemers waren gemiddeld 73 jaar oud (range 64 – 85, 60% vrouwen). De helft vertoonde symptomen van depressie volgens de *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, respectievelijk 57% in de mirtazapinegroep (50% milde en 7% matige symptomen) en 43% in de placebogroep (allemaal mild). In de mirtazapinegroep had 40% in het verleden al eens slaapmedicatie genomen, versus 13% in de placebogroep.

Primair eindpunt: Bij de personen die minstens 1 dosis van de studiemedicatie namen, daalde de score op de ISI met gemiddeld 6,5 punten in de mirtazapinegroep, versus een daling met gemiddeld 2,9 punten in de placebogroep (statistisch significant).

Secundaire eindpunten:

- De zelfgerapporteerde slaapkwaliteit, zoals gemeten met de PSQI, vertoonde geen verschil in verbetering tussen beide groepen: de gemiddelde score daalde van 12,3 naar 7,2 punten met mirtazapine versus van 11,4 naar 7,8 punten in de placebogroep.
- Volgens het slaapdagboek sliepen de patiënten langer met mirtazapine dan met placebo en lagen ze minder lang wakker na het inslapen.
- De actigrafie kon voor geen enkele slaapparameter een statistisch significant verschil aantonen tussen beide groepen.
- Het aantal responders op de ISI bij de personen die minstens 1 dosis van de studiemedicatie namen, bedroeg 50% in de mirtazapinegroep (10 van de 20 personen) versus 21% in de placebogroep (6 van de 28 personen). De remissiepercentages bedroegen respectievelijk 40% en 4%.

Veiligheidseindpunten:

- Er was meer uitval in de mirtazapinegroep (37%) dan in de placebogroep (13%), vooral vanwege ongewenste effecten zoals slaperigheid overdag, verwardheid, en troebel zicht.
- Ongewenste effecten die beduidend vaker optraden in de mirtazapinegroep dan in de placebogroep waren slaperigheid overdag (70% vs. 50%), duizeligheid (30% vs. 13%), abnormale dromen (30% vs. 17%) en griepachtige symptomen (41% vs. 10%).
- In de mirtazapinegroep nam het lichaamsgewicht toe met gemiddeld 0,79 kg, maar het verschil met placebo (gem. +0,14 kg) was niet statistisch significant. De gemiddelde toename van het QTc-interval was vergelijkbaar en alle QT-waarden bleven onder de 485 ms. Ernstige ongewenste effecten werden niet gemeld.

Beperkingen van de studie

De resultaten zijn gebaseerd op een kleine groep van ouderen die gerekruteerd werden door één universitair medisch centrum in Canada, die niet in een instelling verbleven, niet aan een psychiatrische ziekte leden en geen majeure

neurocognitieve stoornis hadden. De steekproef kan bijgevolg niet geëxtrapoleerd worden naar bijvoorbeeld de groep van geïnstitutionaliseerde ouderen.
De hogere uitval in de mirtazapinegroep vormt een belangrijke beperking van deze studie, die mogelijk heeft bijgedragen tot vertekening van de resultaten.

Hoewel personen met een diagnose van majeure depressie werden uitgesloten, rapporteerde de helft van de deelnemers depressieve symptomen bij de aanvang van de studie. Dat meer personen in de mirtazapinegroep dan in de placebogroep depressieve symptomen vertoonden én in het verleden vaker slaapmedicatie gebruikt hadden, kan de resultaten vertekend hebben, omdat niet gecorrigeerd werd voor die verschillen in de statistische analyse.

Hoewel het studieprotocol zowel de ernst van de slapeloosheid volgens de ISI als de slaapkwaliteit volgens de PSQI als primaire eindpunten vermeldde, wordt in de publicatie enkel de ISI-score als primair eindpunt naar voor geschoven. Dat kan wijzen op bias, want alleen op de ISI werd een beter resultaat vastgesteld met mirtazapine dan met placebo.

Commentaar van het BCFI

Deze studie vindt een positief effect van een lage dosis mirtazapine op de zelfgerapporteerde slapeloosheid, maar niet op de zelfgerapporteerde slaapkwaliteit bij ouderen met chronische slapeloosheid. Belangrijke methodologische beperkingen zoals de erg kleine steekproef, verschillen tussen de mirtazapine- en placebogroep bij de basismeting en de hoge uitval met mirtazapine, laten geen definitieve conclusies toe.

Ongewenste effecten zoals slaperigheid overdag en duizeligheid vormen een belangrijke belemmering voor het gebruik van mirtazapine bij ouderen, omdat ze het valrisico verhogen. Ook de gewichtstoename met mirtazapine (gemiddeld 0,79 kg op één maand tijd) is op te volgen.

Chronische slapeloosheid is per definitie een langdurige aandoening. Gezien een medicamenteuze aanpak enkel aan symptoombestrijding doet, zou de behandeling in principe verder gezet moeten worden zo lang de slaapklachten aanhouden. Deze studie geeft geen antwoord op de vraag of de verbetering en de ongewenste effecten van mirtazapine op korte termijn ook aanhouden bij langdurig gebruik. Een andere kleine RCT die in hetzelfde jaar gepubliceerd is (DREAMING studie), kon alvast geen blijvend effect van een lage dosis mirtazapine (7,5 tot 15 mg/d) aantonen bij volwassenen (gemiddelde leeftijd 50 jaar, range 20 tot 83) met slapeloosheid maar zonder comorbiditeit van depressie.[3]

Volgens de score op de *Insomnia Severity Index* ervoeren de deelnemers meer verbetering met mirtazapine dan met placebo na zes weken, maar vanaf twaalf weken behandeling was de winst verdwenen. Ook in deze studie zette een op drie deelnemers de behandeling met mirtazapine vroegtijdig stop (versus 22% in de placebogroep) en traden ongewenste effecten zoals slaperigheid, levendige dromen en gewichtstoename veel vaker op met mirtazapine dan met placebo.

Grootschalige studies van goede kwaliteit zijn nodig om meer duidelijkheid te scheppen over de risico-batenbalans van mirtazapine bij chronische slapeloosheid. Een niet-medicamenteuze aanpak blijft de eerste keuze, zoals aanbevolen in de Belgische richtlijn "Multimodale aanpak van slaapklachten en insomnie". Bij ouderen kan dezelfde aanpak toegepast worden als bij volwassenen, mits bij de keuze van adviezen en niet-medicamenteuze behandeling rekening gehouden wordt met hun fysieke en cognitieve capaciteiten.[1]

Bronnen

1. Van Thienen K, De Coninck L, Goossens A et al.Multimodale aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn WOREL, juni 2026.

2. Nguyen PVQ, Dang-Vu T, Forest G et al. Mirtazapine for chronic insomnia in older adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial-the MIRAGE study. Age and Ageing 2025;53:afaf050. DOI: https://doi.org/10.1093/ageing/afaf050

3. Bakker MH, Huygtenburg JG, Bet PM et al. Effectiveness of low-dose amitriptyline and mirtazapine in patients with insomnia disorder and sleep maintenance problems: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in general practice (DREAMING). Br J Gen Pract July 2025:e474-e483. DOI: https://doi.org/10.3399/BJGP.2024.0173

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.