
USO DI TRAZODONE NELLA PRATICA CLINICA, DALL'USO SECONDO INDICAZIONI ALL' OFF LABEL



Dr Bruno Pacciardi
Università di Pisa

Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder

Andrea Fagiolini · Alessandro Comandini ·
Mario Catena Dell'Osso · Siegfried Kasper

Published online: 13 October 2012

© The Author(s) 2012. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Trazodone is a triazolopyridine derivative that belongs to the class of serotonin receptor antagonists and reuptake inhibitors (SARIs). The drug is approved and marketed in several countries worldwide for the treatment of major depressive disorder (MDD) in adult patients. In clinical studies, trazodone has demonstrated comparable antidepressant activity to other drug classes, including tricyclic antidepressants (TCAs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin–noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitors (SNRIs). Moreover, the SARI action of trazodone may overcome the tolerability issues that are often associated with second-generation antidepressants such as SSRIs (i.e. insomnia, anxiety and sexual dysfunction). Recent focus has been placed on the development of a new prolonged-release once-a-day formulation of trazodone (TzCOAD), which may provide improved tolerability over the conventional immediate-release formulation of trazodone. Clinical studies have led to the recent approval in the USA of TzCOAD (as Olepro™; Angelini Labopharm LLC, Princeton, NJ, USA), which

may see resurgence of interest in the drug for the management of patients with MDD. Although trazodone is approved for the treatment of depression, evidence supports the use of low-dose trazodone as an off-label hypnotic for the treatment of sleep disorders in patients with MDD. The most common adverse effects reported with trazodone are drowsiness (somnolence/sedation), headache, dizziness and dry mouth. Other events reported, albeit with low incidence, include orthostatic hypotension (particularly in elderly patients or those with heart disease), minimal anticholinergic activity, corrected QT interval prolongation and torsade de pointes, cardiac arrhythmias, and rare occurrences of priapism and suicidal ideation. Overall, trazodone is an effective and well tolerated antidepressant (SARI) with an important role in the current treatment of MDD both as monotherapy and as part of a combination strategy. Trazodone is effective in controlling a wide range of symptoms of depression, while avoiding the negative effects on sleep seen with SSRI antidepressants. The recently approved prolonged-release formulation should provide further optimization of this antidepressant and may be useful for enabling an appropriate therapeutic dose to be administered with improved patient compliance.

A. Fagiolini (✉)
Division of Psychiatry, Department of Molecular Medicine,
University of Siena School of Medicine,
Viale Bracci 1, Siena, Italy
e-mail: andrea.fagiolini@gmail.com

A. Comandini
Angelini (ACRAF SpA), Pomezia, Rome, Italy

M. C. Dell'Osso
Psychiatric Unit, Department of Experimental and Clinical
Medicine, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy

S. Kasper
Vorstand, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien, AKH, Vienna, Austria

1 Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a common mental disorder that affects approximately 121 million people worldwide, and is among the leading causes of disability and disease burden [1]. In primary care, MDD can be reliably diagnosed and international treatment guidelines along with various algorithms are available to guide physicians in the treatment process [2]. Despite the availability

Trazodone nella pratica clinica

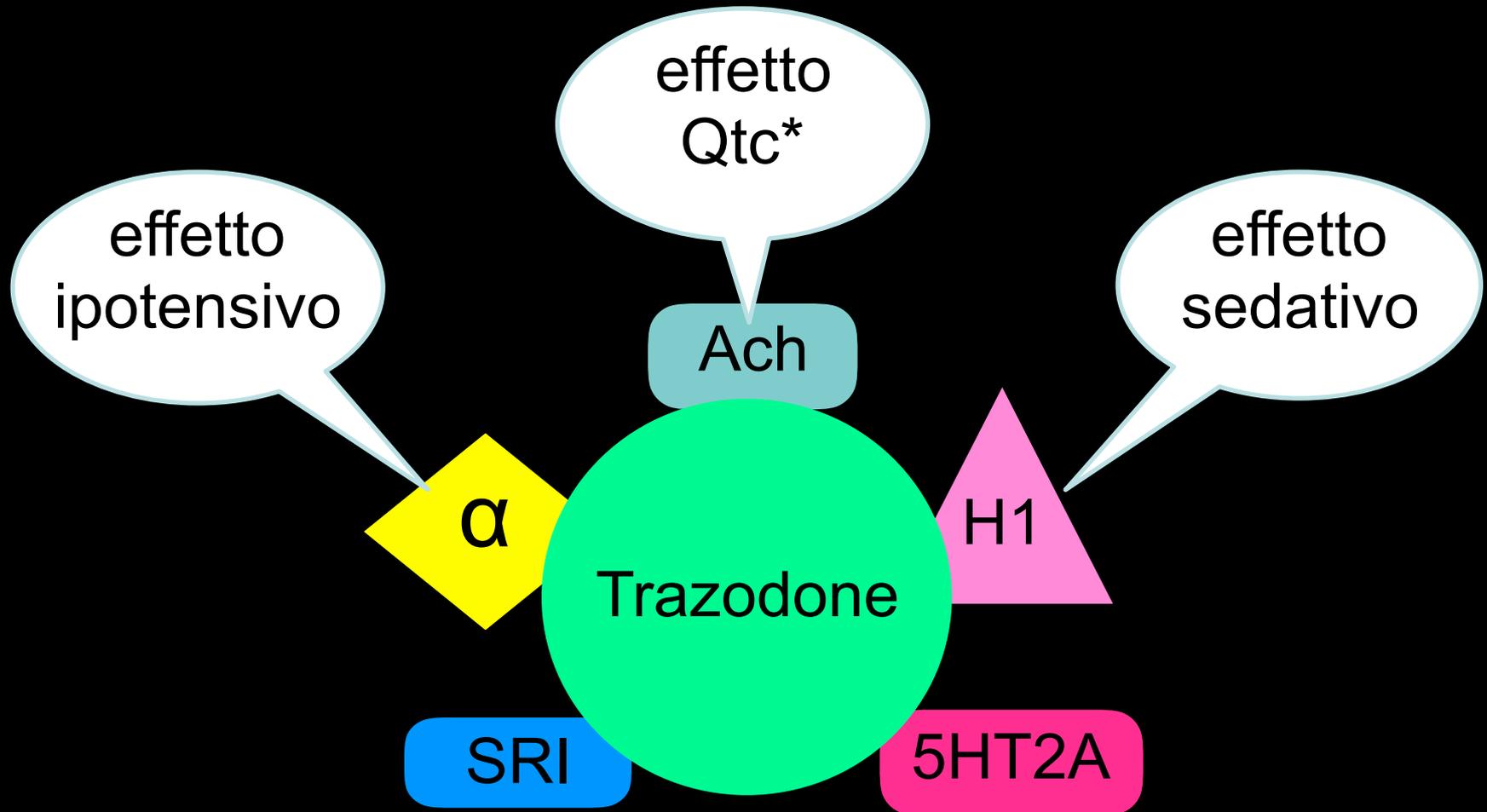
Scopo dei trattamenti antidepressivi è la remissione sintomatologica ed il recupero funzionale (*linee guida APA, WFSBP*). Ad oggi permangono alcune limitazioni nel raggiungimento di tali obiettivi:

- modeste percentuali di remissione (<50%)
- latenza di inizio dell'effetto terapeutico
- efficacia variabile sullo spettro dei sintomi MDD
- effetti indesiderati dei trattamenti (*sex, sleep, weight*)

Trazodone nella pratica clinica

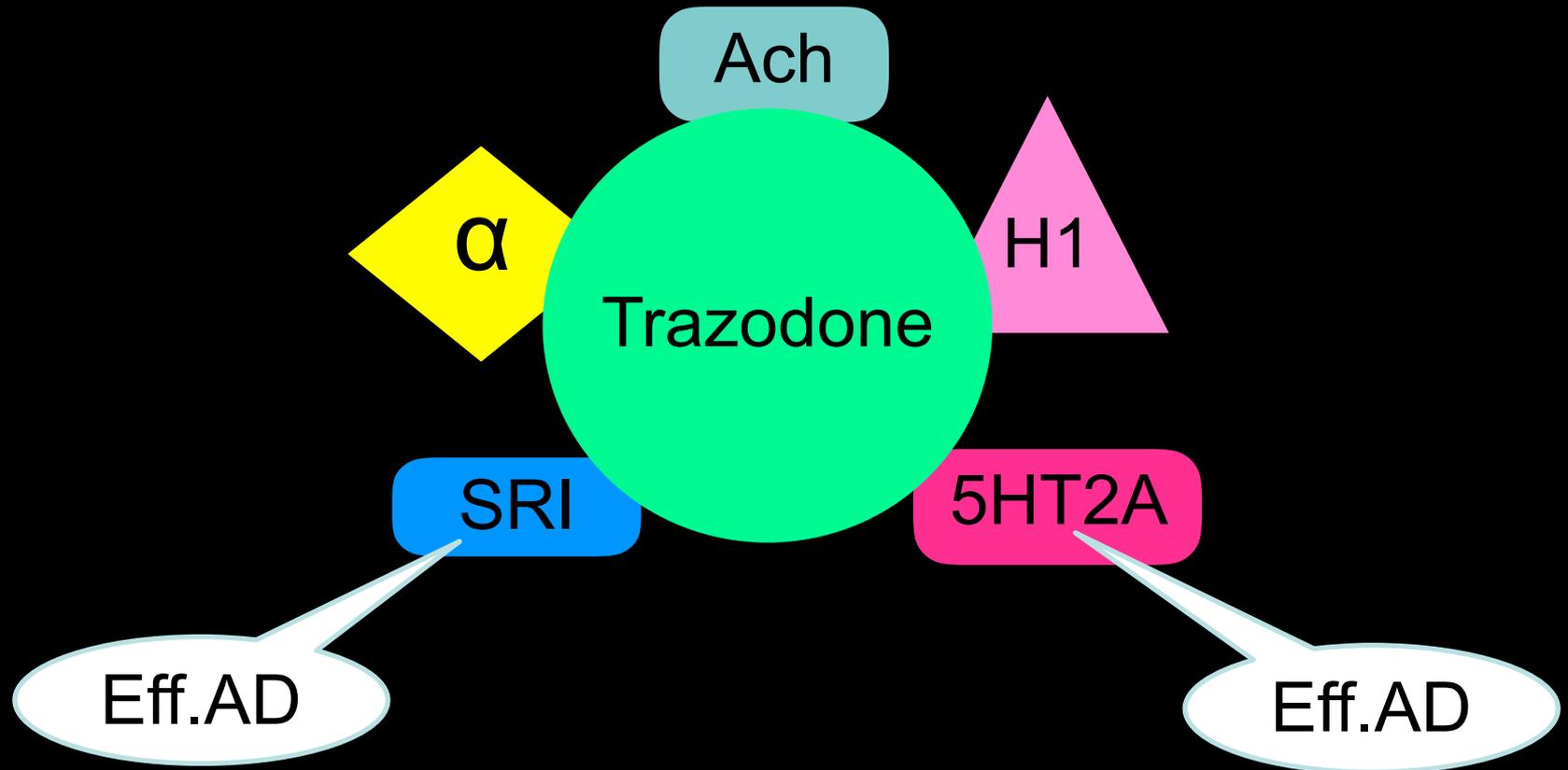
- PROBLEM
- PHARMACOLOGICAL PROFILE
- FLEXIBILITY
- SOLUTION

Profilo recettoriale di Trazodone



* = praticamente apprezzabile solo in sovradosaggio

Profilo recettoriale di Trazodone



Effetto antagonista su 5HT_{2A} e 5HT_{2C} è prevalente rispetto all'inibizione del reuptake 5HT da cui contribuisce all'effetto antidepressivo e riduzione di effetti indesiderati rispetto a SSRI

Dal profilo farmacologico alla clinica: i pro

- Effetto antag. su H
- No antag. su D
- Scarso antag. su ACh
- Metabolismo epatico

(utile nei d. del sonno)

(no eff. extrapiramidali)

(pz. prostatici, intestinali o glaucoma)

(può essere usato in insufficienza renale)

Dal profilo farmacologico alla clinica: i contro

- Possibile effetti ipotensivo
- Sconsigliabile l'uso in pazienti con storia di gravi patologie cardiovascolari (*disturbi della conduzione, blocco A- V, infarto del miocardio*).
- Possibile (seppure raro) priapismo
- Sconsigliabile l'uso in pazienti con patologie epatiche clinicamente significative

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA

Bruno Pacciardi, Biagio Cotugno, Cecilia Mainardi



Centro Studi Farfalle di Luce

Uso di Trazodone fiale in fase acuta

Durante il trattamento farmacologico di fase acuta possono verificarsi alcuni eventi avversi. Riportiamo il possibile ruolo di trazodone in proposito:

- stato soporoso (*rischio possibile, effetto anti H1*)
- problemi cardiovascolari (*rischio possibile, eff anti Ach*)
- disturbi del movimento (*rischio trascurabile*)
- sindrome neurolettica maligna (*rischio trascurabile*)
- depressione respiratoria (*rischio trascurabile*)
- ipotensione (*rischio possibile, effetto anti $\alpha 1$, $\alpha 2$*)

TRAZODONE ?

Condizioni ostative (rischio letale) all'utilizzo di un farmaco IM durante il trattamento dell'agitazione in emergenza

Condizione	Considerazione Sulla Sicurezza	Farmaco Da Evitare
abuso di alcol/intossicazione	possibile insufficienza respiratoria	BDZ
intossicazione da oppioidi	possibile insufficienza respiratoria	BDZ
condizione medica generale che influisce sulla funzionalità respiratoria	possibile insufficienza respiratoria	BDZ
condizione medica generale che influisce sulla funzionalità cardiaca	rischio cardiovascolare	FGA
nessuna informazione	possibile rischio cardiovascolare/ allungamento del QT	Aloperidolo
instabilità della funzione respiratoria	possibile insufficienza respiratoria	BDZ
Delirium	possibile peggioramento	BDZ
intossicazione da stimolanti	rischio cardiovascolare	FGA
ridotta funzionalità renale/cocaina	tossicità propilene glycole	Lorazepam, Diazepam
pre trattamento con BDZ	depressione cardiorespiratoria	Olanzapina

FGA = antipsicotici di prima generazione, BDZ = benzodiazepine

modificato da Pacciardi B, Mauri M, Cargioli C, Belli S, Cotugno B, Di Paolo L, Pini S. "Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety?" *Front Psychiatry*. 2013 May 7;4:26. doi: 10.3389/fpsy.2013.00026. Print 2013

Rapida Tranquillizzazione e terapia orale:

Trazodone: passaggio dal trattamento parenterale a quello orale

primo giorno

- 1 fl. da 50 mg IM (ripetibile dopo due/tre ore)

secondo giorno

- da 25 a 50 gocce da 60 mg/ml, corrispondenti a 50-100 mg di principio attivo, suddivise in tre somministrazioni/die

terzo giorno

- da 50 a 75 gocce da 60 mg/ml, corrispondenti a 100-150 mg di principio attivo, suddivise in tre somministrazioni/die

quarto giorno

- continuare con la terapia di mantenimento al dosaggio efficace e tollerato con la somministrazione in gocce suddivise in tre somministrazioni al giorno oppure con la compressa a rilascio prolungato del dosaggio corrispondente una volta al giorno

Trazodone nelle “Special Populations”

Esistono tipologie di pazienti che richiedono una particolare attenzione nell'impostazione del trattamento farmacologico poiché sono da considerarsi a rischio dal punto di vista medico generale (c.d. “Special Populations”)

Trazodone nelle “Special Populations”

DEPRESSIONE AGITATA

DELIRIUM

DECADIMENTO COGNITIVO

PAZIENTE CHIRURGICO

DISTURBI LEGATI ALL'USO DI ALCOLICI

DISTURBI CARDIOVASCOLARI

DISTURBI DELLA FUNZIONALITÀ RENALE O EPATICA

DISTURBI RESPIRATORI

DISTURBI LEGATI ALL'USO DI STUPEFACENTI

Trazodone nelle “Special Populations”

- Dato il profilo farmacologico multifunzionale, l’appropriatezza del dosaggio è essenziale per ottimizzare l’efficacia clinica del farmaco
- Le caratteristiche recettoriali, farmacodinamiche e farmacocinetiche permettono di comprendere il potenziale per il suo impiego nelle special populations

Trazodone nella Depressione Agitata

La combinazione della malattia depressiva con varie forme di attivazione psichica e motoria crea quadri psicopatologici complessi.

L'agitazione, uno dei risultati di questa combinazione, può ritrovarsi sia nel disturbo bipolare, sia nel disturbo depressivo unipolare. In entrambi i casi influenza drammaticamente la presentazione clinica di un paziente depresso.

Trazodone nella Depressione Agitata

La depressione agitata non è adeguatamente valorizzata nei sistemi classificativi attuali (DSM e ICD) anche se buona parte della letteratura sull'argomento ne riconosce la diffusione e l'impatto sul piano clinico

(Benazzi, 2004) (Judd et al., 2012)

Trazodone nella Depressione Agitata

Una terapia antidepressiva mirata andrebbe utilizzata nei pazienti con depressione unipolare. Nei casi selezionati come appartenenti al disturbo bipolare, saranno invece necessari antipsicotici o stabilizzatori dell'umore.

Nei casi in cui si renda necessaria una terapia antidepressiva, sarà consigliabile orientarsi verso farmaci come il trazodone, dato la sua scarsa tendenza a causare attivazione e viraggi maniacali

(Wichniak et al., 2015)

Trazodone nella Depressione Agitata

Nell'impostazione del trattamento non si dovrebbe trascurare il fatto che l'avvento dei nuovi antidepressivi è associato ad un declino complessivo a livello mondiale dei tassi di suicidio

(Akiskal et al., 2005)

La tempestiva diagnosi, un adeguato trattamento ed un accurato monitoraggio dei pazienti con depressione agitata possono ridurre il discontrollo degli impulsi ed il rischio suicidario

(Judd et al 2012)

Trazodone nel Decadimento Cognitivo

- Crescenti preoccupazioni riguardano sicurezza ed efficacia dei neurolettici in questa popolazione di pazienti.
- Praticamente tutti gli antipsicotici sono stati associati ad aumento del rischio di ictus e di morte quando usati per controllare l'agitazione in pz con demenza.
- Oltre alla scarsa tollerabilità è stata documentata la limitata efficacia in tale popolazione di pazienti.

(Sacchetti, Turrina, & Valsecchi, 2010) (Schneider, Dagerman, & Insel, 2005)

(Gill et al., 2007) Schneider et al., 2006)

Trazodone nel Decadimento Cognitivo

L'uso degli atipici per i disturbi comportamentali negli anziani è stato sconsigliato nella Comunità Europea (*Committee on Safety Medicines, 2004*). In Inghilterra tale posizione si è concretizzata nella riforma delle legislazioni per le case di cura (*Omnibus Budget Reconciliation Act: OBRA-87*) (*Finance & Reform, 1987*)(*Information from Health Care Financing Administration, 1990*)

L'OBRA-87 regola le modalità di impiego dei farmaci nelle strutture assistenziali per anziani (*Information from Health Care Financing Administration, 1990*) e stabilisce le indicazioni approvate per l'uso degli antipsicotici nei residenti in case di cura

Trazodone nel Decadimento Cognitivo

OBRA -87, alcune implicazioni per il trattamento

Farmaci considerati NON necessari secondo le linee guida

ridondanti

a dosi eccessive

assunti per periodi eccessivamente prolungati

utilizzati in presenza di effetti avversi

prescritti senza indicazione

Indicazioni approvate per l'uso degli antipsicotici nei pazienti anziani con decadimento cognitivo

schizofrenia

alterazioni comportamentali correlate con la demenza che mettano in pericolo il paziente o gli altri

sintomi psicotici

Utilizzo non approvato per l'uso degli antipsicotici nei pazienti anziani con decadimento cognitivo

depressione

insonnia

comportamenti inadeguati non aggressivi

Trazodone nel Decadimento Cognitivo

- Accurata valutazione di rapporto rischio/beneficio quando si considera l'uso di un antipsicotico per gestire i disturbi del comportamento nel paziente anziano con decadimento cognitivo.
- Gli effetti extrapiramidali legati al blocco dopaminergico, i problemi cerebrovascolari e cardiovascolari limitano enormemente la scelta dei farmaci con buona tollerabilità.

Trazodone nel Decadimento Cognitivo

- Primi dati su efficacia di trazodone nel controllo dell'agitazione in pazienti con varie forme di demenza risalgono al 1973
- Oltre a casi clinici e studi in aperto varie revisioni della letteratura ne suggeriscono l'efficacia e la sicurezza
- Una serie di lavori suggeriscono che aloperidolo e trazodone possano essere ugualmente efficaci nel trattamento dell'agitazione in pazienti con demenza

(Sultzer et al., 1997)(Katz et al., 1999) (De Deyn et al., 1999)

Trazodone nell'agitazione dell'anziano

Studi clinici

- Nair NP, Ban TA, Hontela S, Clarke R. Trazodone in the treatment of organic brain syndromes, with special reference to psychogeriatrics. *Current Therapeutic Research and Clinical Experiment* 1973;15(10):769-75.
- Greenwald BS, Silverman SM. Serotonergic treatment of screaming and banging in dementia. *Lancet* 1986;2:1464-5.
- O'Neill M, Page N, Adkins WN, Eichertman B. Tryptophan- trazodone treatment of aggressive behavior. *Lancet* 1986;ii: 859-60.
- Simpson DM, Foster D. Improvement in organically disturbed behavior with trazodone treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 1986;47:191-3.
- Tingle D. Trazodone in dementia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1986;47(9):482-3.
- Wilcock GK, Stevens J, Perkins A. Trazodone/tryptophan for aggressive behaviour. *Lancet* 1987;1:929-30.
- Pinner E, Rich CL. Effects of trazodone on aggressive behavior in seven patients with organic mental disorders. *Am J Psychiatry*. 1988 Oct;145(10):1295-6.
- Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55:536-8.
- Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, et al. Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(4):355-9]
- Houlihan DJ, Mulsant BH, Sweet RA, Rifai AH, Pasternak R, Rosen J, et al. A naturalistic study of trazodone in the treatment of behavioral complications of dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 1994;2(1):78-85

Revisioni della letteratura

- Schneider LS, Sobin PB. Non neuroleptic medications in the management of agitation in Alzheimer's disease and other dementia: a selective review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1991;6(10):691-8.
- Whitehouse PJ, Voci J. Therapeutic trials in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology* 1995;8(4):275-8
- Yeager BF, Farnett LE, Ruzicka SA. Management of the behavioral manifestations of dementia (review article) *Archives of Internal Medicine* 1995;155(3):250-60
- Salzman C. Treatment of the agitation of late life psychosis and Alzheimer's disease. *European Psychiatry* 2001;16, suppl 1:25s-8
- Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008191. Review
- Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18; (4):CD004990
- Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Aug;13(12):1707-17. doi: 10.1517/14656566.2012.699523. Epub 2012 Jun 20.

Studi di confronto

- Schneider LS, Gleason RP, Chui HC. Progressive supranuclear palsy with agitation: response to trazodone but not to thiothixine or carbamazepine. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1989;2:109-112.
- Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997 Winter;5(1):60-9.
- Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Wheatley MV, Mahler ME. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Geriatr Soc*. 2001 Oct;49(10):1294-300

Depressione, Demenza ed Agitazione

L'importante correlazione tra depressione ed agitazione nella popolazione anziana con decadimento cognitivo ha ulteriormente contribuito a portare all'attenzione dei ricercatori l'utilità degli antidepressivi

Depressione, Demenza ed Agitazione

Studi sulla componente depressiva del decadimento cognitivo mostravano che

- la depressione era altamente prevalente (>74% pz)
- la demenza era un fattore predittivo di agitazione e di depressione
- in demenze avanzate la depressione è uno dei più importanti fattori alla base del comportamento aggressivo

(Zuidema et al., 2007 ; Majic et al., 2012 ; (Volicer et al., 2012)

Depressione, Demenza ed Agitazione

La stretta relazione, l'alta prevalenza ed il ruolo patoplastico della depressione in questa popolazione di pazienti hanno implicazioni che non dovrebbero essere trascurate nell'approccio al trattamento, visti gli importanti problemi legati all'impiego dei neurolettici ed il crescente ruolo degli antidepressivi.

Trazodone nei Disturbi Alcol Correlati

I dati attuali suggeriscono la sua efficacia in una varietà di condizioni connesse all'uso di sostanze alcoliche (*intossicazione, astinenza, alterazioni comportamentali, disturbi del sonno*), ma soprattutto sono promettenti riguardo alla sua specifica tollerabilità.

Alcuni autori suggeriscono che i risultati siano così promettenti da consigliare di aggiungere il farmaco alle opzioni per il trattamento dei pazienti con agitazione e disturbi da sostanze (*Add-on Therapy*)

*(Kryszkowski et al., 2011) (Janiri et al., 1998) (Le Bon et al., 2003) (Friedmann et al., 2008)
(Bossini, Casolaro, Koukouna, Cecchini, & Fagiolini, 2012)*

Trazodone nell'Insufficienza Renale

- Dati limitati ma favorevoli riguardo agli effetti dell'insufficienza renale sul profilo farmacocinetico
- L'emivita sembra rimanere immutata nei pazienti emodializzati
- Trazodone non necessita di aggiustamenti del dosaggio nell'insufficienza renale
- Può essere utilizzato con sicurezza in questa popolazione di pazienti

Trazodone nell'Insufficienza Epatica

In letteratura esistono casi di documentata epatotossicità associata all'utilizzo di trazodone. L'uso del farmaco sarebbe quindi sconsigliabile nel paziente con una dimostrata epatopatia oppure nei pazienti con sospetto malfunzionamento epatico. Utile un test della funzionalità epatica nella prospettiva di impiegare trazodone.

(Detry et al., 2009) (Sanchez Ruiz, Gonzalez Lopez, Aparicio Tijeras, & Ezquerra Gadea, 2004) (Rettman & McClintock, 2001)(Fernandes, Martin, & Schenker, 2000) (Hull, Jones, & Bendall, 1994) (P. L. Beck, Bridges, Demetrick, Kelly, & Lee, 1993) (Longstreth & Hershman, 1985)(Voican, Corruble, Naveau, & Perlemuter, 2013)

Trazodone nell'Insufficienza Respiratoria

L'impiego di trazodone in questa popolazione di pazienti non è del tutto privo di rischi, in ragione dello spiccato potenziale ipotensivo e sedativo della molecola

La letteratura riporta casi insufficienza respiratoria acuta a seguito però di un sovradosaggio del farmaco

Per completezza riportiamo che tale rischio è stato descritto anche in seguito all'utilizzo di TCA, con una maggiore incidenza di edema polmonare

(Ben-Noun, 2000)

Impiego di Trazodone nelle Special Populations

Nella Depressione Agitata: Uso Raccomandato

Se necessaria terapia antidepressiva consigliabile, date le proprietà e la scarsa tendenza a causare viraggio

Nel Delirium: Uso Possibile

usato con successo nei casi di delirium in cui le CMG precludevano l'impiego di altri composti. Limiti di impiego legati al rischio di ipotensione

Nel Paziente Chirurgico: Uso Limitato

Raramente utile in tale categoria di pazienti. Limiti di impiego legati al rischio di ipotensione.

Nel Decadimento Cognitivo: Uso Raccomandato

Buona efficacia e tollerabilità nel controllo di agitazione e depressione nei pazienti con varie forme di decadimento cognitivo

Nei Disturbi Alcol Correlati: Uso Possibile

Effetto adiuvante sul sonno e nelle fasi astinenziali. Controindicato nell'intossicazione alcolica acuta

Nei Disturbi Cardiovascolari: Uso Limitato

Raramente utile in tale categoria di pazienti dati i rischi di ipotensione. Controindicato nell'infarto

Nei Disturbi della Funzionalità Renale: Uso Raccomandato

Non necessita di aggiustamenti del dosaggio e può essere utilizzato in pazienti dializzati

Nei Disturbi della Funzionalità Epatica: Uso Limitato

Raramente utile in tale categoria di pazienti, documentati casi di epatotossicità

Nei Disturbi Respiratori: Uso Possibile

Da valutare rischio/beneficio dato lo spiccato potenziale ipotensivo e sedativo della molecola

Nei Disturbi Correlati a sostanze: Uso Limitato

Uso possibile ma raramente utile in tale categoria di pazienti

Nel Paziente Violento: Uso Limitato

Uso possibile ma raramente utile in tale categoria di pazienti

Uso Off Label di Trazodone

Current Pharmaceutical Design, 2015, 21, 3343-3351

3343

Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks

Letizia Bossini^{1*}, Anna Coluccia², Ilaria Casolaro¹, Jim Benbow¹, Giovanni Amodeo¹, Riccardo De Giorgi¹ and Andrea Fagiolini¹

¹*Department of Molecular Medicine, Psychiatry Division, University of Siena, Italy. Viale Bracci 1, 53100 Siena, Italy;* ²*Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, University of Siena, Italy*



Bossini Letizia

Abstract: Although trazodone is approved and marketed in most countries worldwide for the sole treatment of Major Depressive Disorder, the use for this medication is very common for many other conditions, such as primary or secondary insomnia, Generalised Anxiety Disorder, Panic Disorder, Post-Traumatic Stress Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. Other, not officially approved, uses of trazodone include: the treatment of bulimia, benzodiazepine and/or alcohol dependence or abuse, fibromyalgia, degenerative diseases of the central nervous system such as dementia and other organic disorders, schizophrenia, chronic pain, and diabetic neuropathy. In addition, due to its 5HT_{2A} receptor antagonistic action, trazodone may be used to prevent the occurrence of initial and long-term side effects of SSRI, such as anxiety, insomnia and sexual dysfunction.

Despite the favorable clinical experience and the encouraging results from the studies that have tested the efficacy of trazodone for some of its off-label indications, it is paramount that large, randomized and controlled clinical trials be conducted in the near future to evaluate which of the many off-label indications are supported by a strong scientific evidence.

Keywords: Anxiety, insomnia, off label, SSRI combination, serotonergic, trazodone.

Use Off Label di Trazodone

Although approved in most countries worldwide for the sole treatment of Major Depressive Disorder, the use for this medication is very common for many other conditions

In addition, due to its 5HT_{2A} receptor antagonistic action, it may be used to prevent the occurrence of initial and long-term side effects of SSRI, such as anxiety, insomnia and sexual dysfunction

*(Bossini L, et al. "Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks"
Curr Pharm Des. 2015;21)*

Uso Off Label di Trazodone

Common off label use of Trazodone:
insomnia, GAD, panic Disorder, PTSD, OCD,
bulimia nervosa, benzodiazepine and/or
alcohol dependence, fibromyalgia, dementia
and other organic brain disorders, chronic
pain, and diabetic neuropathy

*(Bossini L, et al. "Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks"
Curr Pharm Des. 2015;21)*

Use Off Label di Trazodone

Table 1. Off-label uses of Trazodone, results.

Off-label uses of Trazodone	Results
Insomnia	Encouraging clinical observations, favorable results.
Anxiety	Improvements in avoidance conduct of Panic Disorder, specific antipanic and antiphobic effect in Generalized Anxiety. Decrease in nightmares and sleep disorders in Post-Traumatic Stress Disorder. Mild improvements in Obsessive-Compulsive Disorder.
Sexual disorders	SERT inhibition combined with 5-HT _{2A} and 5-HT _{2C} inhibition leads to an antidepressant action without sexual disorders. Action on α -adrenoceptor antagonists in the periphery.
Substance abuse	May improve the efficacy of detoxification, decrease medication load and the risk for benzodiazepine and alcohol dependency. Low abuse potential.
Bulimia	Well tolerated and effective in reducing the number of binge eating and vomiting episodes.
Fybromialgia	Improvements in sleep quality, depression and the level of pain interference with daily activities.
Dementia	Clinically useful in the treatment of depression in the elderly, but also in cases of serious comorbidity of dementia or agitated behavior.
Schizofrenia	Modest efficacy on the negative symptoms of schizophrenia; effective in the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia, due to its property of postsynaptic 5-HT _{2A} receptor antagonist.
Chronic pain	Useful in the treatment of pain associated with diabetic neuropathy.
Combination with SSRIs	Synergistic antidepressant action (augmentation, acceleration effect), as well as increased tolerability.

Uso Off Label di Trazodone

Despite favorable clinical experience and encouraging results from the studies about trazodone's efficacy for its off-label indications, it is paramount that randomized and controlled clinical trials be conducted in the near future to evaluate which off-label indications are supported by a strong scientific evidence.

*(Bossini L, et al. "Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks"
Curr Pharm Des. 2015;21)*

Take Home Messages:

Nell'utilizzo clinico di trazodone fare attenzione ad escludere la presenza di:

- fenomeni ipotensivi
- gravi cardiopatie
- insufficienze epatiche
- intossicazione acuta (alcolici/ipnoinducenti)

Take Home Messages:

Trazodone può essere il farmaco di scelta nelle forme depressive clinicamente accompagnate da:

- agitazione
- ansia
- disturbi del pattern ipnico
- decadimento cognitivo

Take Home Messages

Trazodone può essere il farmaco di scelta nelle forme depressive in cui si associano patologie organiche quali:

- insufficienza renale
- disturbi prostatici
- disturbi gastrointestinali
- glaucoma

Take Home Messages

Consider trazodone use when:

- insomnia
- anxiety disorders (GAD,PD,PTSD)
- BDZ/alcohol dependence (no acute intox)
- dementia and other organic brain disorders
- fibromyalgia/chronic pain/diabetic neuropathy
- depression with significant medical comorbidity
- psychomotor acute agitation
- elderly with anxiety or sleep disorders

Slides disponibili sul sito internet

www.neurofarmacologia.net



Dr Bruno Pacciardi
Università di Pisa