

## Rassegne

# Medicina personalizzata con trazodone a rilascio prolungato e/o trazodone “once-a-day”: dai trial di ricerca alla pratica clinica

## *Personalized medicine with extended-release trazodone and/or once-a-day trazodone: from research trials to clinical practice*

ALESSANDRO CUOMO<sup>1,2</sup>, ALESSIO FIORENTINI<sup>3</sup>, CLAUDIO VAMPINI<sup>4</sup>, ANDREA FAGIOLINI<sup>1\*</sup>

\*E-mail: andrefagiolini@gmail.com

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena

<sup>2</sup>Divisione di Psichiatria, Sistema Sanitario Nazionale della Lombardia, Mantova

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

<sup>4</sup>Servizio di Psichiatria e Psicogeriatra, Clinica San Francesco, Verona

**RIASSUNTO. Scopo.** Questo articolo è parte di una serie di tre manoscritti relativi all'uso del trazodone nel disturbo depressivo maggiore (MDD). Un articolo ha fornito una guida clinica generale per l'uso del trazodone nel MDD, un altro ha valutato le prove clinicamente rilevanti relative all'uso del trazodone nel MDD con insonnia, e il presente valuta le proprietà di trazodone a rilascio prolungato (T-RP) e di trazodone “once-a-day” (T-OAD) per identificare le caratteristiche dei pazienti che possano trarre benefici dall'uso di una delle formulazioni. **Metodi.** Ricerca su PubMed e Cochrane Library per documenti in lingua inglese, utilizzando combinazioni delle seguenti parole chiave: trazodone, once-a-day, prolonged release, extended release, slow release. Sono stati consultati i foglietti illustrativi italiani, europei e statunitensi. **Risultati.** Trazodone è un farmaco multifunzionale, caratterizzato da diverse affinità per specifici recettori e trasportatori. L'efficacia clinica su sintomi specifici è influenzata anche da aspetti farmacocinetici e da variabili come il dosaggio assunto e la formulazione prescritta. T-RP può essere particolarmente utile nel trattamento di pazienti con depressione maggiore lieve o moderata, che mostrano disturbi del sonno e/o sintomi di ansia moderati o severi e che possano beneficiare, in particolari periodi del giorno o della notte (per es., nella fase di addormentamento o nelle fasi di maggiore ansia-agitazione), dei picchi di concentrazione ematica, che sono più elevati di quelli di T-OAD. T-OAD appare particolarmente indicato per i pazienti con depressione maggiore, anche severa, che mostrano disturbi del sonno e/o ansia lievi o moderati, che hanno insonnia terminale (terza parte della notte) e che possano beneficiare della possibilità di iniziare il farmaco a una dose già potenzialmente efficace (150 mg), aumentabile rapidamente fino a 300 mg, assumibile in mono-somministrazione (miglioramento aderenza e semplicità del trattamento) e alla sera. **Discussione.** Le diverse formulazioni di trazodone permettono una personalizzazione del trattamento, che può essere mirato alle specifiche esigenze di ogni paziente e non genericamente indirizzato alla cura di una patologia che si esprime in modo diverso in individui differenti.

**PAROLE CHIAVE:** trazodone, “once-a-day”, rilascio prolungato, rilascio esteso, rilascio lento.

**SUMMARY. Aim.** This paper belongs to a series of three manuscripts examining the clinically relevant evidence about the use of trazodone in major depressive disorder (MDD). One of the papers provides general clinical guidance for the use of trazodone MDD. Another paper evaluates the clinically relevant evidence pertaining to the use of trazodone in MDD with insomnia, and the present manuscript evaluates the properties of prolonged release trazodone (T-RP) and trazodone once-a-day (T-OAD), to identify the characteristics of patients that may benefit from the use of one of the formulations. **Methods.** PubMed and Cochrane Library were searched for English language papers by using combinations of the following key words: trazodone, once-a-day, prolonged release, extended release, slow release. United States, European and Italian Medicine Agency prescribing information for trazodone were consulted as well. **Results.** Trazodone is a multifunctional drug, characterized by different affinities for specific receptors and transporters. Clinical efficacy on specific symptoms is influenced by pharmacokinetic aspects and variables such as the dose and the formulation that is prescribed and taken. T-RP can be particularly useful in the treatment of patients with mild or moderate depression, who show sleep disturbance and/or moderate or severe anxiety symptoms and who can benefit – in particular periods of the day or night (e.g. in the phase of falling asleep or during periods of increased anxiety-agitation), of peak blood concentration, which are higher than those of T-OAD. T-OAD appears particularly indicated for patients with moderate or severe depression, who show mild or moderate sleep and/or anxiety disorders, who have late insomnia (insomnia in the final part of sleep, i.e. early morning awakening), and who can benefit from the possibility of starting the drug at a dose that is already potentially effective (150 mg) for depressive symptoms. This dose can be then increased to 300 mg, and prescribed in the evening and once a day, which potentially improves treatment adherence. **Discussion.** The different formulations of trazodone allow a personalization of the treatment, which may be targeted to the specific needs of each patient.

**KEY WORDS:** trazodone, once-a-day, prolonged release, extended release, slow release.

## INTRODUZIONE

Nella maggior parte dei Paesi in cui è disponibile, il trazodone è indicato per il trattamento di pazienti con disturbi depressivi, con o senza ansia. Tuttavia, le sue caratteristiche farmacologiche hanno portato a un ampio uso spontaneo in molteplici disturbi e sintomi, spesso associati alla depressione, tra cui insonnia, ansia, agitazione, e alcuni sintomi psichiatrici associati ai disturbi neurocognitivi. Trazodone è dotato di una farmacologia multifunzionale, caratterizzata da diverse affinità per specifici recettori e trasportatori. L'efficacia clinica su specifici sintomi è influenzata anche da aspetti farmacocinetici e da variabili come il dosaggio assunto e la formulazione prescritta. Le diverse formulazioni di trazodone permettono una personalizzazione del trattamento, che può essere mirato alle specifiche esigenze di ogni paziente e non genericamente indirizzato alla cura di una patologia – la depressione – che si esprime in modo diverso in diversi individui.

## FARMACODINAMICA

Trazodone è un potente antagonista del recettore della serotonina 5-HT<sub>2A</sub> e 1-adrenergico. Per quanto con minore affinità, trazodone è anche un inibitore della ricaptazione della serotonina (SRI) e un antagonista /agonista inverso al recettore istaminergico H<sub>1</sub>. Queste ultime attività diventano clinicamente significative quando il farmaco non sia usato a dosi particolarmente basse<sup>1</sup>. L'antagonismo del recettore 5-HT<sub>2A</sub> e l'inibizione della ricaptazione della serotonina formano la base della classificazione di trazodone come antagonista e inibitore della ricaptazione della serotonina (SARI). Trazodone è un antagonista della maggior parte dei recettori a cui si lega, con l'importante eccezione del recettore 5-HT<sub>1A</sub>, nei cui confronti agisce come un agonista parziale, allo stesso modo di buspirone e tandospirone ma con un'attività intrinseca comparativamente maggiore<sup>2-4</sup>. È interessante notare che anche quetiapina è un agonista parziale per lo stesso recettore. Il metabolita mCPP è invece un agonista non selettivo della maggior parte dei recettori della serotonina<sup>5</sup>.

L'inibizione della ricaptazione della serotonina per una efficace azione antidepressiva si verifica a dosi moderate o elevate di trazodone (nell'adulto, a partire da 150 mg/die)<sup>6</sup>. Le basse dosi sfruttano le potenti azioni del trazodone come antagonista del recettore 5-HT<sub>2A</sub> e le sue proprietà come antagonista dei recettori H<sub>1</sub> e 1-adrenergici, frequentemente utilizzate – con successo – per il trattamento dell'insonnia associata alla depressione, ma non sfruttano adeguatamente le sue proprietà di inibizione del trasportatore della serotonina, SERT, o del recettore 5-HT<sub>2C</sub>, che sono più deboli. Poiché l'insonnia è uno dei sintomi attivi o residui più frequenti della depressione dopo il trattamento con un SSRI, trazodone viene spesso usato anche in combinazione con altri antidepressivi. Il blocco 1-adrenergico può causare alcuni effetti collaterali come ipotensione ortostatica e sedazione<sup>7</sup>. Tuttavia, tale blocco 1-adrenergico può anche essere utile, insieme all'antagonismo del recettore 5-HT<sub>2A</sub> e H<sub>1</sub>, per l'efficacia nei pazienti depressi sul miglioramento del sonno o per i pazienti con concomitante agitazione.

Il trazodone non ha affinità clinicamente significative per i recettori muscarinici dell'acetilcolina, quindi non produce effetti collaterali anticolinergici come ritenzione urinaria, stitichezza, xerostomia, esacerbazione di sintomi di glaucoma ad angolo chiuso, ecc.<sup>8-12</sup>.

L'mCPP, un modulatore non selettivo del recettore della serotonina e un agente di rilascio della serotonina, è il principale metabolita attivo del trazodone e potrebbe svolgere un ruolo nei suoi benefici terapeutici<sup>13-15</sup>. Tuttavia, la ricerca scientifica non ha completamente supportato questa ipotesi ed esistono anche ipotesi opposte a quella citata sopra, che postulano che l'mCPP possa addirittura antagonizzare l'efficacia del trazodone, oltre che produrre ulteriori effetti collaterali<sup>16-20</sup>. Di solito, i livelli di trazodone sono almeno 10 volte quelli di mCPP<sup>21</sup>.

## TRAZODONE A RILASCIO PROLUNGATO

Trazodone a rilascio prolungato (T-RP) è indicato in Italia per il trattamento dei disturbi depressivi con o senza componente ansiosa.

### Trial clinici

Molteplici studi clinici controllati hanno dimostrato i benefici terapeutici di T-RP<sup>1</sup>. Per esempio, in uno studio in doppio cieco a gruppi paralleli sono state valutate l'efficacia e la tollerabilità di T-RP e trazodone a rilascio immediato (T-IR) in 347 pazienti con depressione randomizzati a T-RP, 150 mg alla sera, o T-IR, 150 mg alla sera, per un periodo di 6 settimane. L'efficacia, tollerabilità e aderenza al trattamento sono state valutate al basale e dopo 1, 2, 4 e 6 settimane di trattamento. Fra gli individui che hanno partecipato al trial, 77 pazienti si sono ritirati dallo studio prima della sua conclusione: 44 (25%) trattati con T-IR e 33 (19%) con T-RP. Le condizioni cliniche dei pazienti sono migliorate in entrambi i gruppi. Nel gruppo T-IR, i punteggi medi nella scala di Hamilton per la Depressione (HRSD) sono diminuiti da 23,1 all'ammissione a 9,3 alla settimana 6. Nel gruppo T-RP i punteggi sono diminuiti da 23,4 all'ammissione a 9,2 alla settimana 6. Entrambi i miglioramenti sono risultati statisticamente significativi, rispetto ai valori al basale ( $p < 0,0001$ ). Le differenze nei benefici clinici e negli effetti collaterali non sono risultate statisticamente significative, ma erano comunque numericamente a favore della formulazione T-RP. Il miglioramento nei punteggi della scala HRSD dal basale alla settimana 6 (13,8 punti HRSD di miglioramento per T-IR vs 14,3 punti HRSD di miglioramento per T-RP) è stato più evidente per la formulazione T-RP, ma questa differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Sono state osservate anche piccole differenze a favore di T-RP in ciascuna delle visite di follow-up. Ci sono state considerevoli diminuzioni della gravità globale nel periodo di studio (6 settimane) in entrambi i gruppi di trattamento. Alla settimana 6, il 66% dei pazienti nel gruppo T-IR e il 74% dei pazienti T-RP risultavano senza depressione o con depressione sotto-soglia. A ogni follow-up, la percentuale di pazienti in cui la depressione era assente, o era presente sotto-soglia, era numericamente superiore nel gruppo T-RP. Tuttavia, in nessuna visita questa differenza ha raggiunto la significatività statistica. An-

### Medicina personalizzata con trazodone a rilascio prolungato e/o trazodone "once-a-day"

che per la tollerabilità, sono stati osservati profili più favorevoli alla formulazione T-RP, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica<sup>22</sup>.

Uno studio multicentrico ha valutato 549 pazienti con depressione che hanno utilizzato T-RP per un periodo di 6 settimane. I risultati, basati sul punteggio della Clinical Global Impression (CGI), hanno mostrato un miglioramento significativo nel 78,3% dei pazienti, mentre solo il 3,6% è rimasto invariato o peggiorato. C'è stato anche un significativo miglioramento nel punteggio della scala HRSD, il cui punteggio è passato da 21 a 14 dopo due settimane e a 8 dopo 6 settimane<sup>23</sup>.

In un altro studio, 363 pazienti cinesi con disturbo depressivo maggiore sono stati randomizzati 1:1 a ricevere T-RP (150-450 mg) o placebo per 6 settimane. La dose giornaliera massima media è stata di 273,11 mg per il gruppo trattato con trazodone e di 290,92 mg per il gruppo placebo. Alla fine dello studio, è stata evidenziata una differenza significativa tra i due gruppi in termini di miglioramento del punteggio nella scala HAMD (trazodone vs placebo: -11,07 vs -8,29,  $p < 0,001$ ). T-RP ha mostrato vantaggi rispetto al placebo già dopo 1 settimana di trattamento e l'effetto è durato fino al termine dello studio (settimana 6). I tassi di risposta e remissione del gruppo trattato con T-RP sono risultati significativamente più alti di quelli nel gruppo placebo (tasso di risposta: 59,6 vs 37,2%,  $p < 0,001$ , tasso di remissione: 35,5 vs 22,2%,  $p = 0,005$ ). La maggior parte delle reazioni avverse di T-RP era da lieve a moderata e le reazioni avverse più frequenti ( $\geq 5\%$ ) erano capogiri, secchezza delle fauci, sonnolenza e nausea<sup>24</sup>.

Un totale di 108 pazienti, di età compresa tra 20 e 68 anni, sono stati arruolati in uno studio multicentrico in doppio cieco, randomizzato e controllato con paroxetina. Ogni paziente ha ricevuto 3 giorni di trattamento in singolo cieco con placebo, seguito da 6 settimane di trattamento in doppio cieco con T-RP 150-450 mg/die ( $n=55$ ) o paroxetina 20-40 mg/die ( $n=53$ ). L'efficacia di T-RP rispetto a paroxetina nel trattamento di pazienti con depressione maggiore è stata valutata anche in un altro studio in doppio cieco (Kasper, 2005), in un campione di 108 pazienti di età compresa tra 20 e 68 anni. Ogni paziente ha ricevuto 3 giorni di trattamento in singolo cieco con placebo, seguito da 6 settimane di trattamento in doppio cieco con T-RP 150-450 mg/die ( $n=55$ ) o paroxetina 20-40 mg/die ( $n=53$ ). Trazodone e paroxetina sono risultati ugualmente efficaci nel ridurre i sintomi di depressione e promuovere la remissione. L'inizio dell'efficacia è stato leggermente più rapido per i pazienti trattati con paroxetina. Complessivamente, non sono state registrate differenze significative tra i gruppi nelle misure di efficacia e nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ( $>85\%$ ) o remissione ( $>65\%$ ). I disturbi del sonno sono risultati significativamente meno evidenti per i pazienti nel gruppo trattato con T-RP ( $p < 0,05$ ). Le reazioni avverse al farmaco sono state segnalate nel 35% dei pazienti trattati con trazodone (principalmente a carico del sistema nervoso) e dal 26% dei pazienti trattati con paroxetina (principalmente a carico del sistema gastrointestinale), sebbene nessuno di essi sia stato codificato come considerato grave<sup>25</sup>.

L'efficacia e la sicurezza di T-RP è stata valutata anche rispetto alla sertralina, in uno studio con 122 pazienti con depressione maggiore, di età compresa tra 19 e 64 anni, in doppio cieco. I pazienti hanno ricevuto 7 giorni di trattamento

placebo in singolo cieco, seguiti da 6 settimane di trattamento in doppio cieco con T-RP 150-450 mg/die ( $n=62$ ) o sertralina 50-100 mg/die ( $n=60$ ). T-RP e sertralina sono risultati ugualmente efficaci nel ridurre i sintomi depressivi e promuovere la remissione, e hanno avuto simili tempi di insorgenza della risposta. L'analisi dei fattori HRSD (ansia/somatizzazione, disturbo cognitivo, ritardo e disturbi del sonno) ha indicato che i disturbi del sonno erano significativamente meno evidenti per i pazienti che assumevano trazodone. Reazioni avverse al farmaco, per lo più di lieve intensità, sono state riportate nel 42% dei pazienti trattati con trazodone (principalmente del sistema nervoso) e nel 43% dei pazienti trattati con sertralina (principalmente gastrointestinale). Lo studio ha dimostrato che, dopo 6 settimane, T-RP e sertralina non erano diversi nel ridurre i sintomi di depressione e determinare la remissione della malattia<sup>26</sup>.

In termini di tollerabilità, è comunque opportuno tenere presente che sono possibili effetti collaterali anche severi, come alterazioni nella conduzione cardiaca o alterazioni a carico di altri organi e apparati. Per esempio, trazodone può causare un'alterazione dei livelli degli enzimi epatici, anche se gli aumenti sono generalmente modesti e di solito non richiedono modifica della dose o interruzione. Sono stati tuttavia descritti anche casi rari di insufficienza epatica acuta e morte. Il modello di danno epatico è generalmente epatocellulare, ma sono state anche descritte forme miste o colestatiche<sup>27</sup>. Una recente metanalisi di Cipriani et al.<sup>28</sup> ha valutato l'efficacia comparativa di vari antidepressivi, tra cui trazodone. Sebbene lo studio abbia confermato la superiorità rispetto a placebo, ha anche messo in evidenza un'efficacia clinica più bassa e un tasso di uscita dallo studio (*drop-out*) più alto per trazodone relativamente ad altri antidepressivi. Infatti, negli studi di confronto diretto, agomelatina, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina sono risultati più efficaci di altri antidepressivi, mentre fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina e trazodone sono risultati meno efficaci. Per l'accettabilità, agomelatina, citalo- pram, escitalopram, fluoxetina, sertralina e vortioxetina sono risultati più tollerabili rispetto ad altri antidepressivi, mentre amitriptilina, clomipramina, duloxetina, fluvoxamina, reboxetina e trazodone hanno registrato i più alti tassi di uscita dallo studio.

### Posologia

Le compresse di T-RP sono divisibili in 3 porzioni per consentire una posologia progressiva con dosi frazionate, a seconda della gravità della malattia, del peso, dell'età e delle condizioni generali del paziente. Il ciclo terapeutico dovrebbe di solito iniziare con una somministrazione serale, per poi proseguire con dosaggi giornalieri crescenti. T-RP può essere somministrato a stomaco vuoto o dopo i pasti.

T-RP in mono-somministrazione serale, fino a un dosaggio di 150 mg, può limitare alla notte gli effetti di picco quali sedazione o ipotensione ortostatica. Nella popolazione adulta, T-RP può essere iniziato a 75-150 mg al giorno (a parere degli Autori, è di solito meglio iniziare con 75 mg alla sera da somministrare in dose singola, prima di coricarsi). La dose può quindi essere aumentata fino a 300 mg al giorno da ripartirsi in due somministrazioni. Nei pazienti ospedalizzati la dose può essere ulteriormente aumentata

fino a 600 mg al giorno in dosi ripetute. Nei pazienti molto anziani o in quelli defedati, la dose iniziale raccomandata è più bassa. A parere degli autori, in questi pazienti è opportuno considerare una dose iniziale di 25-50 mg (uno o due terzi di compressa da 75 mg) alla sera, da aumentare (spesso già a partire dalla seconda sera) di 25 mg a volta, fino a raggiungere il dosaggio desiderato. In generale dosi singole superiori a 100 mg dovrebbero essere evitate in questi pazienti, per quanto in casi selezionati sia possibile arrivare fino a 300 mg al giorno<sup>9</sup>.

### Farmacocinetica

Dopo somministrazione orale singola di trazodone 75 mg a rilascio prolungato (T-RP) viene raggiunta una  $C_{max}$  di circa 0.7 µg/ml (700ng/mL), con un  $T_{max}$  a 4 ore dopo l'assunzione e una AUC di circa 8 µg/ml/h (8000 ng/mL/h). Dopo somministrazione orale singola di T-RP 150 mg viene raggiunta una  $C_{max}$  di circa 1.2 µg/ml (1200 ng/ml), con un  $T_{max}$  a 4 ore dopo l'assunzione. L'emivita è di circa 12 ore e l'AUC è di circa 18 µg/ml/h (18000 ng/mL/h). Per i pazienti che hanno bisogno di una dose superiore a 150 mg è necessario somministrare il farmaco due volte al giorno. La biotrasformazione è epatica, estesa, con escrezione renale (75%) e biliare (20%)<sup>9,12,29</sup>.

Il trazodone è ben assorbito dopo somministrazione orale. Se il trazodone è ingerito a stomaco pieno, si verifica un allungamento nel  $T_{max}$  con un aumento nella  $C_{max}$ , senza effetto sulla quantità totale del farmaco assorbito, valutata come AUC. I valori  $C_{max}$  e AUC di trazodone 150 mg a rilascio prolungato a stato costante<sup>28</sup> sono lievemente più bassi di quelli ottenuti dopo singola ingestione a stomaco pieno. Valutazioni condotte allo steady state hanno dimostrato che l'assorbimento di una compressa di 150 mg a rilascio prolungato una volta al giorno è bioequivalente a tre compresse al giorno di 50 mg a rilascio immediato<sup>30-21</sup>.

### Comparazione con rilascio immediato

La singola dose di trazodone 50 mg a rilascio immediato ha dimostrato un picco di assorbimento ( $C_{max}$ ) di 769 ng/ml 1,3 ore dopo somministrazione (tempo alla massima concentrazione -  $T_{max}$ ), un'area sotto la curva (AUC) di 5,148 ng/ml/h e un'emivita ( $t_{1/2}$ ) di circa 9 ore<sup>31</sup>.

Dopo somministrazione nel giovane di trazodone a rilascio immediato 100 mg in dose singola si raggiunge un  $C_{max}$  di 1200 ng/ml (1,2 g/ml), con un  $T_{max}$  a 1 ora. L'AUC è di 7,3 g/ml/h e l'emivita è di 6,6 ore.

Dopo somministrazione orale singola nell'anziano di trazodone 100 mg viene raggiunta una  $C_{max}$  di 1.6 g/ml, con un  $T_{max}$  a circa 1,5 ore dopo l'assunzione ed una AUC di circa 17000 ng/ml/h. Dopo somministrazione ripetuta il  $T_{max}$  e l'AUC restano praticamente invariati, il  $C_{max}$  è di circa 2g/ml. L'emivita è di 9-11 ore.

### Esempio di caso clinico (caso clinico virtuale, a scopo didattico)

Il paziente AM di 64 anni è ricoverato presso il reparto di Medicina per un'infezione polmonare. Raccolta la storia cli-

nica e l'anamnesi emerge una storia di depressione maggiore ricorrente, iniziata all'età di circa 40 anni, con episodi accompagnati da deflessione del tono dell'umore, abulia e insonnia. Nelle ultime settimane il paziente conferma di sentirsi depresso, di avere problemi ad addormentarsi, svegliandosi poi molte volte nella notte, di sentire una riduzione delle energie. Per tale ragione il medico di medicina generale aveva prescritto lorazepam 1 mg x 3 volte al giorno, con beneficio parziale sull'ansia e sull'insonnia, ma inefficace sugli altri sintomi. Al momento della valutazione il paziente riconosce come elemento centrale del proprio malessere l'insonnia la notte e il calo di energie il giorno.

**Terapia:** Il lorazepam viene ridotto gradualmente mantenendo 1 mg la sera, e viene introdotto trazodone 75 mg 1 compressa la sera. Dopo 15 giorni il paziente viene rivalutato in ambulatorio e, dato il parziale beneficio, la terapia viene aumentata a 100 mg in monosomministrazione serale, e dopo altri 3 giorni a 150 mg, con concomitante sospensione graduale e completa del lorazepam. Dopo ulteriori 15 giorni il paziente si presenta in condizione di benessere soggettivo.

**Commento:** T-RP è stato scelto in questo paziente in considerazione di poter migliorare l'insonnia associata alla depressione e della possibilità di lasciare livelli ematici del farmaco molto bassi durante il giorno, quando il paziente lamentava anergia. Se durante il giorno fosse stata presente ansia, irrequietezza o agitazione, avremmo probabilmente prescritto TRT anche al mattino, o scelto trazodone "once-a-day".

### TRAZODONE "ONCE-A-DAY"

La formulazione di trazodone "once-a-day" (T-OAD) è stata sviluppata nel tentativo di migliorare il trattamento antidepressivo e poter assumere un efficace dosaggio terapeutico (300 mg/die) in unica somministrazione.

La tecnologia sviluppata determina un rilascio controllato di trazodone nell'arco di 24 ore, riducendo le concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{max}$ ) e le conseguenti fluttuazioni. La potenziale sicurezza ed efficacia del T-OAD è stata valutata in diversi studi di fase I, dose-effetto, proporzionalità, cronofarmacocinetica e bioequivalenza. La proporzionalità della dose con la concentrazione ematica è stata dimostrata per dosi comprese tra 75 e 375 mg. La riduzione della  $C_{max}$  riduce l'insorgenza di effetti collaterali correlati alle elevate concentrazioni plasmatiche prodotte dalle formulazioni a rilascio immediato (IR). Le compresse di T-OAD (una volta al giorno) mantengono le proprietà di rilascio controllato anche quando siano divise in due parti uguali, consentendo una titolazione della dose anche a partire da 75 mg una volta al giorno, nei casi in cui non sia opportuno iniziare alla dose standard di 150 mg alla sera. Il farmaco viene preferibilmente somministrato prima di coricarsi a stomaco vuoto<sup>8</sup>. Dopo somministrazione di T-OAD viene raggiunta allo steady state (fino a 300 mg die per 11 giorni consecutivi) una  $C_{max-ss}$  (massima concentrazione plasmatica allo stato stazionario) di 2068,0±635,7 ng/ml, con un  $T_{max}$  (tempo di raggiungimento della concentrazione massima) di 7,57± 2,3 e un'AUC ss (=area sotto la curva allo stato stazionario) pari a 31671,32±10120,98 ng/mL/h<sup>8</sup>.

L'area sotto la curva (AUC) di T-OAD 300 mg una volta al giorno per una settimana (media ± SD AUCss=

### *Medicina personalizzata con trazodone a rilascio prolungato e/o trazodone "once-a-day"*

29131±9931 ng h/mL) è equivalente a quella di T-IR 100 mg IR tre volte al giorno (media ± SD AUC<sub>0-24</sub> = 33058±8006 ng\*h/mL)<sup>32</sup>. L'efficacia di T-OAD<sup>32</sup> è stata testata contro placebo per 6 settimane in uno studio clinico di fase III che ha incluso 412 pazienti con disturbo depressivo maggiore<sup>35</sup>. I risultati dello studio hanno dimostrato che T-OAD ha prodotto un rapido inizio d'azione (il punteggio di HAMD-17 è risultato significativamente ridotto dopo solo una settimana di trattamento) e avuto una buona tollerabilità. La percentuale di pazienti che hanno risposto a trazodone è stata superiore a quella dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Oltre alla riduzione del punteggio totale della scala HRSD, i pazienti trattati con trazodone hanno anche mostrato una maggiore diminuzione del sintomo "umore depresso" e del punteggio globale della scala di Montgomery-Asberg per la Depressione (MDRS), nonché nei valori di impressione globale di gravità (CGI). Anche i parametri del sonno sono migliorati. L'efficacia antidepressiva di trazodone è risultata comunque indipendente dalla gravità di base dei disturbi del sonno o dal miglioramento dell'insonnia<sup>33</sup>.

Uno studio parallelo, randomizzato in doppio cieco ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di T-OAD e venlafaxina XR per il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore<sup>34</sup>. L'endpoint primario di efficacia dello studio era la dimostrazione della non inferiorità di T-OAD rispetto a venlafaxina XR, valutata come variazione tra il punteggio basale e quello della visita finale (giorno 56), relativamente al punteggio totale HAMD-17. Questo studio ha incluso 166 pazienti randomizzati a T-OAD 300 mg/die e 158 randomizzati a venlafaxina XR 75-225 mg / die.

Entrambi i trattamenti hanno mostrato una buona efficacia in termini di riduzione del punteggio totale HAMD al giorno 56 (ITT, Intent-To-Treat: T-OAD -12,9±6,82, venlafaxina XR -14,7±6,56; PP, Per Protocol, analisi che include solo i pazienti che hanno completato lo studio senza violazioni di protocollo: T-OAD -15,4±5,32, venlafaxina XR -16,4±5,39). I pazienti nel braccio T-OAD hanno raggiunto una riduzione statisticamente significativa del punteggio HAMD dopo soli 7 giorni di trattamento. La percentuale di responders (riduzione di almeno il 50% del punteggio totale della scala HAMD-17 rispetto al basale) al giorno 56 è stata raggiunta nel 65,4% dei soggetti nel gruppo trattato con T-OAD e nel 76,3% dei soggetti nel gruppo venlafaxina XR (p<0,05). La remissione clinica (punteggio HAMD-17 ≤7) al giorno 56 era 37,7% per T-OAD, 52% per venlafaxina XR, e nella popolazione PP: T-OAD 48,4%, venlafaxina XR 60,6% (p<0,05).

I risultati relativi ai punteggi medi del disturbo del sonno sottoscala della HAMD hanno mostrato una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo T-OAD rispetto al gruppo venlafaxina XR nella popolazione ITT a 7, 21 e 35 giorni e nella popolazione PP anche a 56 giorni. La frequenza dei pazienti con eventi avversi correlati al trattamento è risultata comparabile tra i due bracci (40,6% per T-OAD e 40,6% per venlafaxina XR). Gli eventi avversi più frequenti sono stati capogiri e sonnolenza nel gruppo trattato con T-OAD, nausea e cefalea nel gruppo venlafaxina XR. Nel complesso, l'intensità degli eventi avversi riscontrati in entrambi i trattamenti è stata da lieve a moderata nella maggior parte dei casi. Questo studio ha confermato che il T-OAD e la venlafaxina XR rappresentano un'opzione terapeutica efficace e relativamente sicura per i pazienti con MDD<sup>33</sup>. La risposta

precoce a trazodone conferma le osservazioni dello studio di fase III<sup>33</sup> e di uno studio osservazionale<sup>35</sup>, secondo cui T-OAD è risultato efficace nel ridurre i sintomi della MDD dopo 7 giorni di trattamento. Lo scopo di questo ultimo studio era quello di valutare l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza delle compresse di T-OAD in pazienti con depressione moderata o grave, nella pratica clinica di routine. Lo studio, condotto in 8 centri psichiatrici della Repubblica Ceca, ha incluso individui di età ≥18 anni con punteggi MADRS > 21 e CGI-S ≥4. La fase di trattamento acuto è durata 5 settimane: 1 settimana di titolazione e 4 settimane di trattamento a dose intera. I pazienti hanno avuto visite di follow-up 9 e 21 settimane dopo l'inizio del trattamento. Lo studio ha arruolato 85 pazienti, di cui 80 hanno completato il trattamento acuto di 5 settimane e dimostrato riduzioni significative nel punteggio MADRS complessivo dal valore medio basale da 27,4 a 21,2 alla settimana 1 (p<0,001) e un'ulteriore diminuzione a 7,9 alla settimana 5 (p<0,001). Anche gravità della depressione misurata secondo la scala CGI/S è diminuita nel corso dello studio e alla fine del trattamento acuto (5 settimane) 75 su 80 pazienti (88%) ha raggiunto un CGI ≤3. Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate sono state sonnolenza e affaticamento.

### **Farmacocinetica**

Studi di farmacocinetica hanno rilevato che le concentrazioni plasmatiche di T-OAD aumentano più gradualmente rispetto a trazodone IR e che le concentrazioni plasmatiche di picco di trazodone sono inferiori a quelle di trazodone IR e di trazodone a rilascio prolungato (T-RP). Questa formulazione fornisce una concentrazione plasmatica terapeutica di trazodone entro circa 1 ora e determina una concentrazione sostanzialmente costante da 1 ora a 24 ore. Le concentrazioni plasmatiche di T-OAD a 24 ore sono risultate simili a quelle dopo somministrazione di una dose giornaliera equivalente di trazodone a rilascio immediato, diviso in tre somministrazioni al giorno, o di trazodone a rilascio controllato (T-RP) diviso in due somministrazioni al giorno.

Studi di farmacocinetica su T-OAD hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di trazodone aumentano più gradualmente con la formulazione OAD e che le concentrazioni plasmatiche di picco di T-OAD sono inferiori a quelle di trazodone a rilascio immediato (T-RI) e di trazodone a rilascio controllato ritardato (T-RP)<sup>8-12</sup>.

### **Esempio di caso clinico (caso clinico virtuale, a scopo didattico)**

Una paziente di 35 anni con storia di depressione maggiore ricorrente in comorbilità con disturbo d'ansia generalizzata giunge alla nostra osservazione presso l'ambulatorio di psichiatria. La paziente vive con il marito e il figlio di 4 anni e lavora in una impresa di pulizie.

Da circa un mese la paziente presenta deflessione dell'umore, perdita degli interessi, ansia intensa con preoccupazioni ipocondriache, crisi di pianto, difficoltà a svolgere le normali attività.

Ha perso nell'ultimo mese numerosi giorni di lavoro e il marito si lamenta del fatto che non riesce a seguire a dovere

il bambino, soprattutto alla sera, quando invece di organizzare la cena e prepararlo per la notte lei va a dormire presto, per poi risvegliarsi alle 4 del mattino.

In passato aveva tratto beneficio dalla frequentazione del Day Hospital con somministrazione di trazodone per via parenterale. Si prescrive alla paziente Trazodone Contramid® 150 mg 1 compressa la sera.

La paziente viene rivista dopo due settimane con permanenza della deflessione dell'umore, ma miglioramento significativo del discontrollo emotivo e dell'ansia. Per tale ragione viene aumentato il dosaggio del farmaco a 300 mg la sera. Dopo 5 settimane la paziente viene rivalutata e si mostra in condizione di benessere soggettivo.

*Commento:* In questo caso, la paziente è stata trattata con T-OAD per la presenza di sintomi associati alla depressione, quali insonnia terminale, ansia, irrequietezza e agitazione durante il giorno, e per il possibile beneficio dato da una concentrazione stabile e relativamente elevata di trazodone anche nelle ore che non sono immediatamente successive alla somministrazione serale.

## DISCUSSIONE

Il disturbo depressivo maggiore può presentarsi con sintomi diversi da paziente a paziente. Per esempio, si osservano quadri con insonnia e quadri con ipersonnia, quadri con ritardo psicomotorio e quadri con agitazione psicomotoria, quadri con riduzione dell'appetito e quadri con aumento dello stesso. Secondo il DSM è infatti possibile che due pazienti in fase acuta, con la stessa diagnosi di disturbo depressivo maggiore, non condividano nemmeno un sintomo. Per questo motivo è difficile fare una classificazione degli antidepressivi e stabilire quali siano i migliori o peggiori, per un gruppo di pazienti. Dal punto di vista clinico, esistono tuttavia alcuni farmaci che funzionano meglio su alcuni sintomi, o clusters di sintomi, e peggio su altri. Anche per quanto riguarda gli effetti collaterali, alcuni sintomi che risultano particolarmente fastidiosi per alcuni pazienti (per es. sonnolenza o aumento dell'appetito, per chi ha già ipersonnia e aumento della voglia di mangiare) e terapeutici per altri (per es., i sintomi sopra, per chi ha insonnia e disappetenza).

Nella nostra esperienza, e in linea con quanto riportato da altri autori, trazodone è un farmaco particolarmente utile per pazienti con depressione e sintomi concomitanti come insonnia, ansia o agitazione.

Dall'esame della letteratura e dall'esperienza degli autori emerge che T-RP può essere un'opzione terapeutica ideale per il trattamento di pazienti con depressione maggiore, che mostrano disturbi del sonno e/o ansia moderati o severi e che possano beneficiare in particolari periodi del giorno o della notte (per es. nella fase di addormentamento, mantenere la continuità del sonno o nelle fasi di maggiore ansia-agitazione) dei picchi di concentrazione ematica, che sono più elevati di quelli di OAD.

T-OAD appare come opzione terapeutica ideale nel trattamento di pazienti con depressione maggiore, anche severa, che mostrano disturbi del sonno e/o ansia, che hanno insonnia terminale (terza parte della notte) e che possano beneficiare della possibilità di iniziare il farmaco a una dose già potenzialmente efficace (150 mg), aumentabile rapidamente fi-

no a 300 mg, assumibile in mono-somministrazione (miglioramento aderenza e semplicità del trattamento) e alla sera. Il farmaco mantiene concentrazioni costanti anche nel giorno seguente e può dunque essere efficace anche sull'irrequietezza e ansia diurne, con una concentrazione ematica stabile e quindi caratterizzata da minori picchi e buona tollerabilità

*Acknowledgments:* this paper has been supported by an unconditional grant from Angelini Pharmaceuticals S.p.A.

*Conflicts of interests:* Alessandro Cuomo is/has been a consultant and/or a speaker and/or has received research grants from Angelini, Lundbeck, Otsuka; Alessio Fiorentini is/has been a consultant and/or a speaker and/or has received research grants from Angelini, Lundbeck, Janssen, Otsuka; Andrea Fagiolini is/has been a consultant and/or a speaker and/or has received research grants from Allergan, Angelini, Apsen, Boheringer Ingelheim, Doc Generici, FB-Health, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Mylan, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sanofi Aventis, Sunovion, Vifor.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Re-discovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2012; 26: 1033-49.
2. Roth BL, Driscoll J. "PDSP Ki Database". Psychoactive Drug Screening Program (PDSP). University of North Carolina at Chapel Hill and the United States National Institute of Mental Health. Disponibile su: <https://unc.live/35vQ4Ym> (ultimo accesso 14 settembre 2020).
3. Raffa RB, Shank RP, Vaught JL. Etoperidone, trazodone and MCPP: in vitro and in vivo identification of serotonin 5-HT1A (antagonistic) activity. *Psychopharmacology* 1992; 108: 320-6.
4. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-Chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT1A receptors assessed by [35S]GTPgammaS binding. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 235-41.
5. Kahn RS, Wetzler S. m-Chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1139-66.
6. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications* (4th edition). New York, NY: Cambridge University Press, 2013.
7. Asayesh K. Combination of trazodone and phenothiazines: a possible additive hypotensive effect. *Can J Psychiatry* 1986; 31: 857-8.
8. Trittico compresse a rilascio prolungato contramid. Disponibile su: <https://bit.ly/3mgYj0l> (ultimo accesso 14 settembre 2020).
9. Trittico compresse a rilascio prolungato, scheda tecnica. Disponibile su: <https://bit.ly/35xspHh> (ultimo accesso 14 settembre 2020).
10. Gervais S, Smith D, Rahmouni M, et al. United States Patents - Trazodone composition for once a day administration. Patent No.: US 7,829,120B2. 2010. Disponibile su: <https://bit.ly/3isNKoT> (ultimo accesso 14 settembre 2020).
11. Trittico a rilascio immediato compresse e gocce orali, scheda tecnica. Disponibile su: <https://bit.ly/3mq74FN> (ultimo accesso 14 settembre 2020).
12. Desyrel (Trazodone Hydrochloride). Highlights of prescribing information. Disponibile su: <https://bit.ly/33is9Ja> (ultimo accesso 14 settembre 2020).
13. Melzacka M, Rurak A, Vetulani J. Preliminary study of the bio-transformation of two new drugs, trazodone and etoperidone. *Pol J Pharmacol Pharm* 1980; 32: 551-6.

*Medicina personalizzata con trazodone a rilascio prolungato e/o trazodone "once-a-day"*

14. Fong MH, Garattini S, Caccia S. 1-m-Chlorophenylpiperazine is an active metabolite common to the psychotropic drugs trazodone, etoperidone and mepiprazole. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34: 674-5.
15. Maes M, Westenberg H, Vandoolaeghe E, et al. Effects of trazodone and fluoxetine in the treatment of major depression: therapeutic pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions through formation of meta-chlorophenylpiperazine. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 358-64.
16. Mihara K, Yasui-Furukori N, Kondo T, et al. Relationship between plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, and its clinical effect in depressed patients. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 563-6.
17. Li AA, Marek GJ, Hand TH, Seiden LS. Antidepressant-like effects of trazodone on a behavioral screen are mediated by trazodone, not the metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Eur J Pharmacol* 1990; 177: 137-44.
18. Vetulani J, Sansone M, Baran L, Hano J. Opposite action of m-chlorophenylpiperazine on avoidance depression induced by trazodone and pimozone in CD-1 mice. *Psychopharmacology* 1984; 83: 166-8.
19. Kast RE. Trazodone generates m-CPP: in 2008 risks from m-CPP might outweigh benefits of trazodone. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 682-5.
20. Workman EA, Tellian F, Short D. Trazodone induction of migraine headache through mCPP. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 712.
21. Vaz RJ, Klabunde T. Antitargets - Prediction and prevention of drug side effects. New York, NY: John Wiley & Sons, 2008.
22. Moon CA, Laws D, Stott PC, Hayes G. Efficacy and tolerability of controlled-release trazodone in depression: a large multicentre study in general practice. *Curr Med Res Opin* 1990; 12: 160-8.
23. Saletu-Zyhlarz GM, Anderer P, Arnold O, Saletu B. Confirmation of the neurophysiologically predicted therapeutic effects of trazodone on its target symptoms depression, anxiety and insomnia by postmarketing clinical studies with a controlled-release formulation in depressed outpatients. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 194-208.
24. Zhang L, Xie WW, Li LH, et al. Efficacy and safety of prolonged-release trazodone in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose trial. *Pharmacology* 2014; 94: 199-206.
25. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1139-46.
26. Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1703-13.
27. Carvalhana S, Oliveira A, Ferreira P, Resende M, et al. Acute liver failure due to trazodone and diazepam. *GE Port J Gastroenterol* 2017; 24: 40-2.
28. Cipriani A, Furukawa AT, Salanti G, Chaimani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant drugs in the acute treatment of major depressive disorder: a network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357-66.
29. Donaren Retard, Prescribing information, Brazil. Apsen farmaceutica.
30. Uhr MR, Marzo A, Dionisio P. A comparative bioavailability study of trazodone following repeated 150 mg daily oral administration of two tablet formulations (immediate vs controlled-release) in healthy volunteers. I.R.A.S. SA, Institute for Pharmacokinetic and Analytical Studies (6853 Ligornetto, Switzerland) - Clinical and Pharmacokinetic Report, Unpublished, 2000, information from Decina P. Trazodone Profilo Farmacologico e Clinico, Mercuriale Edizioni Scientifiche srl. 2009
31. Marzo A, Uhr MR, Crestani S. A four-way, crossover, single dose study on trazodone hydrochloride administered as immediate and controlled-release tablets (fasting and fed). I.P.A.S. SA, Institute for Pharmacokinetic and Analytical Studies (6853 Ligornetto, Switzerland) - Clinical and Pharmacokinetic Report, Unpublished, 2000, information from Decina P. Trazodone Profilo Farmacologico e Clinico. Roma: Mercuriale Edizioni Scientifiche. 2009.
32. Trazodone-Oleptro, prescribing information, 2019. Disponibile su: <https://bit.ly/3hqFieI>. (ultimo accesso 14 settembre 2020).
33. Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, et al. Extended-release trazodone in Major Depressive Disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry* 2009; 6: 20-33.
34. Salvatori EA, Comandini G, Di Loreto L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone OAD and venlafaxine XR for the treatment of patients with Major Depressive Disorder. Poster presentation, EPA congress 2019, Warsaw.
35. Ešková E, Šedová M, Kellnerová R, Starobová O. Once-a-Day trazodone in the treatment of depression in routine clinical practice. *Pharmacology* 2018; 102: 206-12.