



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA



**L'uso del trazodone nel *real world*
dell'anziano residente
in *long-term care***

ALESSANDRA COIN



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

**L'uso del trazodone nel *real world*
dell'anziano residente
in *long-term care***

ALESSANDRA COIN

PACINI
EDITORE
MEDICINA

© Copyright 2023 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Realizzazione editoriale e progetto grafico

PACINI EDITORE

Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

www.pacinimedicina.it – info@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>.

Indice

INTRODUZIONE	1
TRAZODONE: PROFILO FARMACOLOGICO	1
<i>MECCANISMO D'AZIONE</i>	2
<i>EFFICACIA</i>	2
<i>SICUREZZA</i>	3
DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE NELL'ANZIANO	4
<i>GEROCOVID OBSERVATIONAL STUDY</i>	5
CONCLUSIONI	7
BIBLIOGRAFIA	7

L'uso del trazodone nel *real world* dell'anziano residente in *long-term care*

ALESSANDRA COIN

Geriatra, Azienda Ospedale - Università Padova

INTRODUZIONE

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) è una condizione psichiatrica grave¹, che rappresenta una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo². In particolare, in base ai dati più recenti del *Global Burden of Disease*, la depressione rappresenta la patologia non fatale con il maggior impatto, responsabile nel 2019 di 46,9 milioni di *Disability Adjusted Life Years* (DALYs)³. Nonostante la possibilità di controllare efficacemente questa condizione tramite interventi farmacologici e/o psicologici, solo un terzo dei pazienti con DDM riceve un trattamento adeguato⁴. Inoltre, sebbene la terapia antidepressiva rappresenti la base del trattamento farmacologico del DDM, l'efficacia dei trattamenti standard rimane subottimale: infatti, solo 1/3 dei pazienti con DDM ottiene la remissione dopo un singolo ciclo di trattamento⁵; inoltre, la maggior parte dei trattamenti antidepressivi disponibili presentano una lenta insorgenza d'azione, richiedendo da 4 a 6 settimane per raggiungere l'effetto terapeutico completo⁶. Le ripercussioni negative che queste limitazioni del trattamento hanno sulla qualità di vita e sulla *compliance* del paziente, oltre alla frequente comparsa di eventi avversi (quali insonnia, peggioramento dell'ansia, aumento di peso), contribuiscono all'interruzione del trattamento in un'elevata percentuale di pazienti⁷. La disponibilità di farmaci con una rapida insorgenza di azione anti-

depressiva e una migliore tollerabilità potrebbe contribuire a migliorare il trattamento del DDM, in termini di efficacia e aderenza al trattamento. Trazodone, un antidepressivo efficace con una rapida insorgenza d'azione e un buon profilo di tollerabilità, potrebbe rappresentare un'opzione utile per ottimizzare la gestione dei pazienti con DDM⁸. Si tratta di un farmaco con azione multimodale e con effetti dose- e formulazione-dipendenti: a basse dosi e in formulazione a rilascio immediato, agisce bloccando i recettori 5-HT₂, i recettori H-1 e i recettori alfa1-adrenergici, esplicando un'azione sedativa e ipnotica, mentre a dosaggi più elevati e in formulazione a rilascio prolungato agisce anche sui trasportatori della serotonina (SERT), esplicando un'azione anti-depressiva simile agli inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI)⁹. Ne deriva un'efficacia clinica simile ai principali antidepressivi, cui si aggiunge il vantaggio della rapidità di insorgenza d'azione, utile soprattutto per il controllo di ansia e insonnia nei pazienti con DDM⁸.

TRAZODONE: PROFILO FARMACOLOGICO

Trazodone è un **derivato triazolpiridinico efficace nel trattamento di tutti i disturbi depressivi, compresa la depressione associata ad ansia e i disturbi del sonno** (codice ATC: N06AX05), caratterizzato da una breve latenza dell'effetto terapeutico (circa una settimana). Il farmaco è caratteriz-

Efficacia di trazodone nel trattamento di tutti i disturbi depressivi 10

zato da un **duplice meccanismo d'azione**: è infatti un inibitore della ricaptazione della serotonina e un antagonista dei recettori 5-HT₂, la cui attivazione è comunemente associata a insonnia, ansia, agitazione psicomotoria e alterazioni della funzione sessuale. **A differenza di altri psicofarmaci, trazodone non è controindicato nel glaucoma e nei disturbi della minzione, non produce fenomeni di tipo extrapiramidale e inoltre, non potenziando la trasmissione adrenergica ed essendo virtualmente sprovvisto di effetti anticolinergici, non presenta gli effetti caratteristici degli antidepressivi triciclici sulla conduzione cardiaca**¹⁰.

Duplice meccanismo d'azione¹⁰

Migliore tollerabilità rispetto agli altri psicofarmaci¹⁰

MECCANISMO D'AZIONE

Trazodone presenta la massima affinità di legame per i recettori 5-HT_{2A}, sui quali agisce come antagonista. Si lega anche con affinità moderata ai SERT, inibendoli, e agisce come agonista parziale a livello dei recettori 5-HT_{1A} e come antagonista a livello dei recettori 5-HT_{2C}. Altre azioni farmacologiche di rilievo di trazodone comprendono il blocco dei recettori H₁ per l'istamina e dei recettori alfa₁-adrenergici. A dosaggi bassi (50-150 mg/die), trazodone esercita effetti sedativi/ipnotici bloccando i recettori 5-HT_{2A}, i recettori alfa₁-adrenergici e i recettori H₁. A dosaggi più elevati (150-300 mg/die), trazodone agisce anche bloccando i SERT ed esplicando in tal modo la sua azione antidepressiva^{8,9}. Il farmaco presenta un'elevata affinità anche per i recettori 5-HT₇, il cui blocco sembrerebbe associato all'azione di trazodone sulla sfera cognitiva (Fig. 1)⁸.

La rapida insorgenza dell'effetto antidepressivo di trazodone potrebbe dipendere dalle sue **proprietà farmacologiche, multifunzionali e multimodali**: il farmaco esplica la sua azione antidepressiva bloccando il SERT e agendo contemporaneamente su altri recettori, per i quali dispone di elevata affinità: l'azione di trazodone a livello di questi recettori, insieme all'inibizione dei SERT, determina un effetto sinergico che accelera l'insorgenza dell'azione antidepressiva⁸.

Poiché l'azione antidepressiva di trazodone è risultata strettamente correlata ai livelli plasmatici del farmaco allo stato stazionario, la formulazione utilizzata è fondamentale nel determinarne l'effetto clinico nelle diverse tipologie di pazienti. Trazodone è di-

Proprietà farmacologiche multifunzionali e multimodali⁸

sponibile attualmente in tre diverse formulazioni⁸:

- formulazione a rilascio immediato (IR): presenta una rapida insorgenza, ma una breve durata d'azione;
- formulazione a rilascio prolungato (PR): è caratterizzata dal raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica dopo 2,75 ore, richiedendo quindi una seconda somministrazione durante la giornata, per mantenere i livelli plasmatici necessari a esplicare l'azione antidepressiva;
- formulazione somministrabile 1 volta al giorno (OAD): è caratterizzata dal rilascio controllato del principio attivo nelle 24 ore, che garantisce un effetto antidepressivo prolungato senza rischio di eventi avversi, semplificando inoltre il regime terapeutico e favorendo la *compliance* del paziente.

EFFICACIA

Alcuni studi randomizzati e controllati hanno valuta-

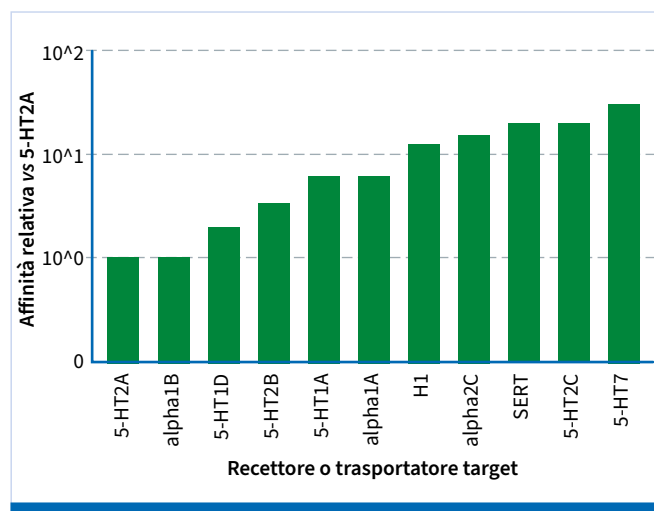


FIGURA 1. Affinità di legame di trazodone per diversi tipi e sottotipi recettoriali (da Albert et al., 2021, mod.)⁸.

to l'efficacia di trazodone in soggetti adulti con diagnosi di DDM o di episodio depressivo maggiore, **confermandone l'efficacia equivalente a quella degli altri antidepressivi di seconda generazione** (Tab. I)¹¹⁻¹⁶.

TABELLA I. Principali studi di valutazione dell'efficacia di trazodone (Sheehan et al., 2009; Fagiolini et al., 2020; Munizza et al., 2006; Buoli et al., 2017; Češková et al., 2018, mod.)¹¹⁻¹⁶.

Sheehan et al., (2009) ¹¹ and Fagiolini et al. (2020) ¹²	Efficacia superior e più rapida di trazodone OAD rispetto al placebo e rispetto a venlafaxina XR
Kasper et al. (2005) ¹³	Nessuna differenza significative a livello di endpoint di efficacia e tassi di risposta e remissione fra trazodone RP e paroxetina
Munizza et al. (2006) ¹⁴	Trazodone RP e sertraline sono risultati ugualmente efficaci nel ridurre i sintomi depressivi e nel promuovere la remissione
Buoli et al. (2017) ¹⁵	Trazodone OAD e clomipramine sono risultati opzioni rapide ed efficaci nel migliorare i sintomi depressivi
Češková et al. (2018) ¹⁶	Diminuzione statisticamente significative del MADRS score dopo la prima settimana di trattamento con trazodone OAD

In particolare, trazodone si è dimostrato più efficace rispetto al placebo nel controllo di ansia, rallentamento ideomotorio, disturbi cognitivi e insonnia (Fig. 2)^{8,11}.

Equivalente efficacia rispetto a quella degli antidepressivi di seconda generazione¹¹⁻¹⁶

SICUREZZA

Trazodone è ben tollerato e determina raramente sintomi quali aumento di peso, attivazione e/o viraggi maniacali; non causa, in genere, effetti extrapiramidali o anticolinergici di rilievo e non è controindicato nel

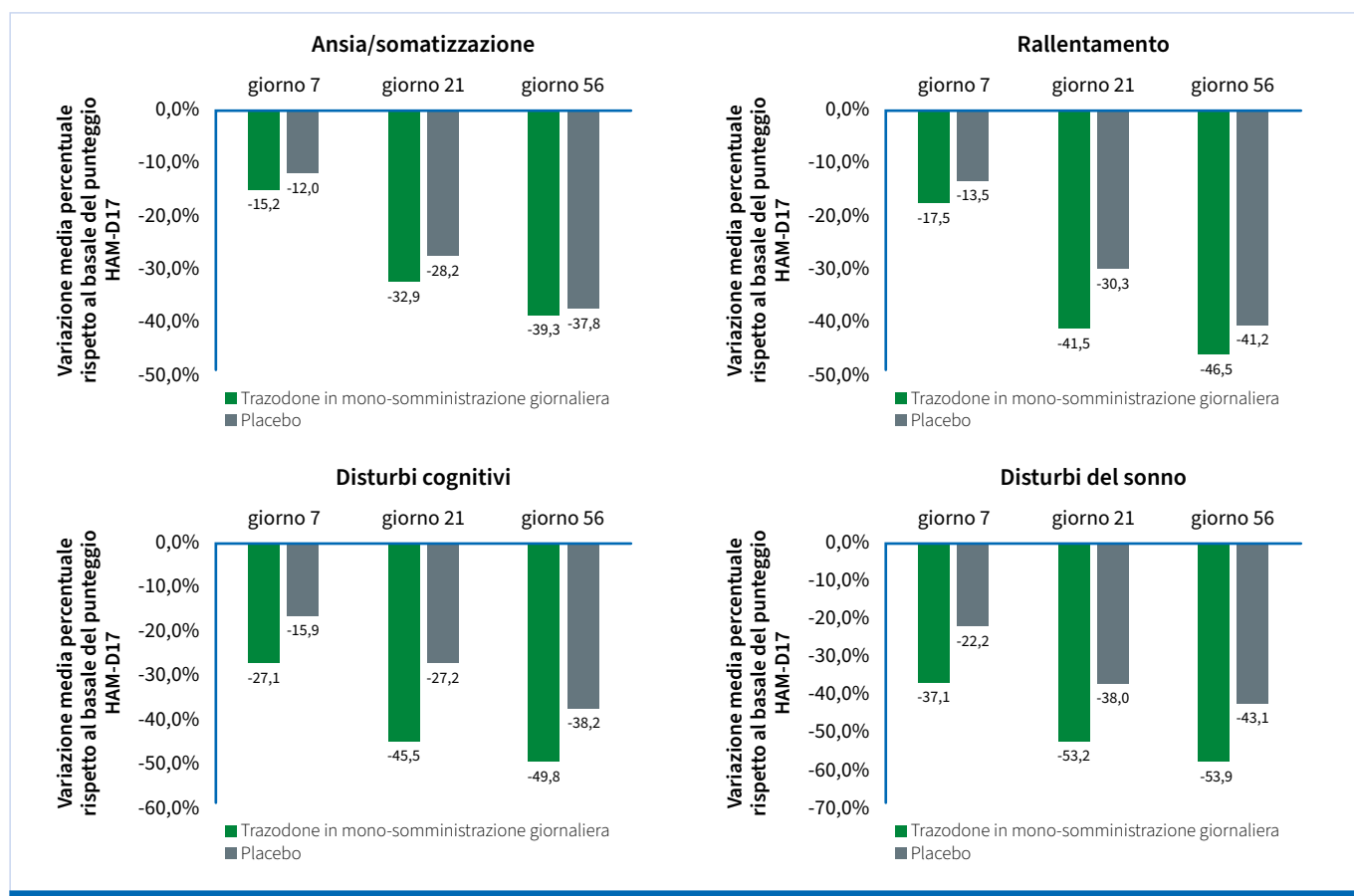


FIGURA 2. Variazioni medie rispetto al basale dei diversi fattori del punteggio HAM-D17 osservate nella popolazione ITT dello studio di Sheehan et al.¹¹ (da Albert et al., 2021, mod.)⁸.

TABELLA II. Trazodone: principali interazioni farmacologiche (Trittico RCP, mod.)¹⁰.

Inibitori del CYP3A4	Possono causare un sostanziale aumento della concentrazione plasmatica di trazodone
Carbamazepina	La co-somministrazione in associazione con trazodone per il rischio di interazione
Antidepressivi triciclici	Evitare l'uso concomitante con trazodone per il rischio di interazione
Fluoxetina	Sono stati riportati casi rari di aumento dei livelli plasmatici di trazodone e l'insorgere di effetti avversi quando trazodone è somministrato con fluoxetina
Inibitori delle mono aminossidasi (IMAO)	Occasionalmente sono stati riportati casi di interazione con IMAO
Fenotiazine	È stata osservata ipotensione ortostatica severa in caso di somministrazione concomitante di fenotiazine
Anestetici e miorilassanti	Trazodone cloridrato può aumentare gli effetti dei miorilassanti e degli anestetici volatili
Alcool	Trazodone potenzia gli effetti sedativi dell'alcool
Levodopa	Gli antidepressivi possono accelerare il metabolismo della levodopa
Altro	L'uso concomitante di trazodone con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT può aumentare il rischio di aritmia ventricolare, incluse "torsioni di punta"

glaucoma e nei disturbi minzionali¹⁷. Come per altri antidepressivi, con trazodone sono stati riportati raramente casi di prolungamento dell'intervallo QT. Non c'è evidenza che il trazodone possa dare origine a fenomeni di abuso/assuefazione. La possibilità di interazioni farmacologiche è inoltre limitata (Tab. II)¹⁰.

DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE NELL'ANZIANO

L'invecchiamento mondiale della popolazione si accompagna anche nel panorama europeo a un aumento della popolazione over 65 anni che, dal 22% dell'anno 2000, aumenterà al 30% nel 2025. In Italia, i soggetti over 65 rappresenteranno, nel 2065, circa il 33% della popolazione totale, portando verosimilmente a un incremento esponenziale delle patologie età-correlate, quali demenza, malattie cardiovascolari, tumori e depressione. Si stima che nel 2020 la numerosità dei casi di depressione sarà seconda solo alle patologie cardiovascolari, conferendo un rischio quasi doppio di mortalità¹⁷.

Il DDM negli anziani si associa ad alta comorbilità: polipatologia nell'88% dei casi (58% malattie cardiovascolari, 69% osteoarticolari, 25% respiratorie, 20% dolore, 10% cancro, 17% diabete) con una sola malattia nell'11%, due nel 21%, ≥ 3 nel 56%. Inoltre, il DDM si presenta di frequente in comorbilità con diversi sintomi e malattie neurologiche, quali insonnia (40%), Parkinson (40%), epilessia (20-40%)¹⁷.

Alta comorbilità associata
al DDM negli anziani¹⁷

Il DDM nell'anziano riconosce per lo più una base organica, che può essere prodromica o di corteo alla demenza, in particolare la forma vascolare. Recentissime ricerche condotte negli USA e in Olanda hanno individuato nel DDM grave e progressivo la forma maggiormente correlata con la demenza¹⁷. La depressione è oggi riconosciuta sia come fattore di rischio, sia come manifestazione prodromica delle demenze degenerative, malattia di Alzheimer in primis. Sintomi appartenenti alla costellazione depressiva appartengono quasi invariabilmente al quadro d'esordio delle demenze degenerative e possono anche anticipare i deficit della sfera cognitiva di alcuni anni, sotto forma di apatia, ritiro sociale, umore deflesso, irritabilità. Le due condizioni più frequenti nell'anziano – la depressione e il deterioramento cognitivo – sono quindi spesso coesistenti o variamente embricate e questo rende ragione della grande difficoltà alla diagnosi di entrambe le condizioni come patologie autonome. La prevalenza di depressione nelle persone affette da malattia di Alzheimer si attesta attorno al 17% (i dati oscillano tra 0 e 75%, a testimoniare le difficoltà di rilevamento)¹⁷.

Le difficoltà nella diagnosi dei disturbi depressivi nell'anziano derivano anche dal fatto che dopo i 50 anni i quadri clinici della depressione sono variabili e si caratterizzano più spesso per la presenza di apatia, deficit neuropsicologici, inclusa la disfunzione esecutiva, nonché modificazioni psicomotorie¹⁷. Da una metanalisi che ha posto a confronto i sintomi del DDM tra la popolazione dei giovani adulti e quella degli anziani, è emerso come i soggetti in età più avanzata presentino in modo significativo maggiore agitazione, maggiore ipocondria, più frequenti sintomi somatici, minori vissuti di colpa e minore perdita di interesse sessuale (Tab. III)¹⁸.

TABELLA III. Sintomi depressivi nel paziente anziano rispetto al paziente adulto giovane (Hegeman et al., 2017, mod.)¹⁸.

	Anziano	Adulto giovane
Tristezza espressa	+(+)	+++
Anedonia	+++	+++
Ansia	+++	++
Rallentamento	++	+
Sintomi cognitivi	+++	+
Sintomi somatici (GI)	+++	+
Ipocondria	++	+
Sintomi psicotici	++	+
Alterazioni del carattere	++	(+)
Ridotto interesse sessuale	++	+
Suicidalità	+++	++

D'altra parte, la diagnosi di depressione nei pazienti anziani dementi è complicata da molti fattori, in particolare dal fatto che i due disturbi condividono alcuni sintomi (cognitivi, psicomotori e vegetativi), dal polimorfismo delle manifestazioni depressive lungo il decorso della malattia e dalla progressiva perdita, da parte del paziente con demenza, della capacità di riferire i propri sintomi¹⁷.

Proprio in questo contesto si inserisce un ruolo emergente del **trazodone**. **La versatilità di questa molecola e la sua tollerabilità la rendono efficace nel paziente anziano**, nel quale garantisce il controllo delle diverse manifestazioni cliniche (incluse quelle di tipo ansioso o comportamentale), limitando il ricorso alle benzodiazepine¹⁹.

Trazodone è particolarmente utile nei pazienti depressi che presentano agitazione comportamentale, grazie al suo effetto ansiolitico e di normalizzazione del sonno, associato a un eccellente profilo di sicurezza e tollerabilità.

Nei pazienti anziani con depressione e demenza o deficit cognitivo, trazodone è efficace nel controllare la sintomatologia ansiosa e i disturbi comportamentali. Studi recenti suggeriscono anche un possibile ruolo neuroprotettivo di trazodone, legato all'inibizione del *pathway* PERK/EIF-2a, la cui attivazione sembra essere associata ai processi degenerativi della malattia di Alzheimer, della demenza fronto-temporale e di altre patologie neurodegenerative. Questa proprietà di trazodone lo rende particolarmente utile per il trattamento della depressione nei pazienti con patologie neurodegenerative, soprattutto nella fase precoce¹⁹.

Difficoltà a diagnosticare il disturbo depressivo nell'anziano per la variabilità del quadro clinico¹⁷

Difficoltà a diagnosticare il disturbo depressivo nell'anziano per la contemporanea presenza di demenza¹⁷

Molecola versatile e tollerabile ed efficace nel paziente anziano¹⁹

Molecola con effetto ansiolitico e di normalizzazione del sonno¹⁹

Eccellente profilo di sicurezza e tollerabilità¹⁹

GEROCOVID OBSERVATIONAL STUDY

In questo contesto, l'iniziativa *GeroCovid Observational Study* ha offerto un'opportunità unica di esplorare l'uso del trazodone negli anziani, attraverso l'analisi retrospettiva del *dataset* completo dello studio, avviato dalla Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) per valutare l'impatto diretto e indiretto della pandemia di COVID-19 sulla salute delle persone anziane in diversi contesti assistenziali (reparti per acuti, ambulatori per demenze e geriatria, servizi domiciliari e LTCF). Oltre alle informazioni relative a COVID-19, l'iniziativa ha incluso anche la raccolta di dati relativi a malattie croniche e trattamenti, che hanno consentito analisi secondarie che esplorano l'attuale gestione di alcune condizioni comuni. Nell'ambito di tali analisi, sono stati valutati anche i *pattern* di prescrizione del trazodone rispetto ad altri antidepressivi nelle persone anziane in diversi contesti di cura²⁰.

È stato analizzato un gruppo di 3.396 soggetti: 367 persone assumevano trazodone, 288 assumevano altri antidepressivi e le rimanenti 2.741 non assumevano antidepressivi. I pazienti che assumevano trazodone erano caratterizzati da un'età più avanzata, risultavano più fre-

quentemente di sesso femminile, presentavano una minore autonomia nella deambulazione, risultavano più spesso residenti in case di riposo o assistiti da *caregiver*. La maggior parte di questi pazienti presentava numerose comorbidità: la diagnosi di depressione interessava solo il 30% dei pazienti, mentre il 70% era affetto da demenza (32% Alzheimer, 35% BPSD). Nella quasi totalità dei pazienti (92,5%), il dosaggio di trazodone utilizzato risultava ≤ 100 mg/die. In un modello di regressione logistica multinominale, tra i pazienti con depressione è stata osservata un'associazione positiva in favore di trazodone rispetto agli altri antidepressivi per i soggetti con demenza e BPSD vs pazienti non affetti da demenza. L'utilizzo complessivo di antidepressivi, e in particolare di trazodone, è risultato inferiore rispetto a quanto precedentemente pubblicato relativamente all'utilizzo nei pazienti anziani^{21,22}. Gli utilizzatori di trazodone sono risultati in genere meno indipendenti dal punto di vista funzionale e caratterizzati dalla presenza di numerose comorbidità, tra cui la demenza: in questo ambito, **l'impiego di trazodone è risultato vantaggioso non solo per l'azione antidepressiva, ma anche per la sua efficacia sui disturbi comportamentali.**

Questo studio presenta tuttavia diverse limitazioni, trattandosi di uno studio *cross-sectional*, dal quale non è possibile trarre informazioni sui motivi della prescrizione, sull'efficacia e sulla tollerabilità del farmaco. È stato quindi condotto uno studio osservazionale *real-life*, basato sull'analisi dei database degli studi GeroCovid e GeroVax, volto a definire le caratteristiche cliniche dei pazienti che inducono il medico

a prescrivere trazodone e valutarne l'efficacia in diversi *setting*, tra cui i *setting* di cura a lungo termine (LTC). Sono stati inclusi 920 pazienti in terapia con trazodone, di cui 427 hanno completato lo studio. Per le analisi il campione è stato suddiviso in 5 gruppi:

- 1) demenza senza BPSD (n = 143);
- 2) demenza con BPSD (n = 58);
- 3) depressione (n = 29);
- 4) demenza con depressione (n = 182);
- 5) no demenza, no BPSD, no depressione ("altro") (n = 15).

L'analisi delle caratteristiche dei pazienti ha evidenziato la presenza di agitazione in tutti i gruppi (50-60%), insonnia preponderante nel gruppo senza depressione né demenza, ansia nel gruppo con depressione e demenza, *wandering* solo nei gruppi con demenza. Inoltre, almeno uno tra i sintomi BPSD è risultato presente in tutti i gruppi (Tab. IV). Riguardo a reazioni avverse ed effetti collaterali, non sono state osservate differenze tra gruppi: eventi avversi in generale sono stati segnalati nel 15% dei soggetti in tutti i gruppi. Gli eventi avversi più frequenti erano le cadute: circa il 30% nei gruppi con demenza, il 18% nel gruppo con depressione. Tutti gli altri eventi avversi o possibili effetti collaterali sono stati segnalati in percentuali minime.

Trazodone è risultato il farmaco di prima scelta nel 65-75% dei casi nei gruppi con demenza, nel 45% dei casi nel gruppo con depressione. È stato dichiarato efficace nel 43-57% dei casi (100% nel gruppo "altro"). In piccole percentuali dei casi veniva sospeso, perché non più necessario.

Impiego di trazodone efficace anche sui disturbi comportamentali

TABELLA IV. Sintomi per cui è stato prescritto il trazodone nei diversi gruppi di pazienti.

Motivo della prescrizione, n (%)	Tutti 427	Altro 15	DEM 143	BPSD 58	DEP 29	DEMDEP 182	P
Agitazione	24 (56,4)	9 (60,0)	92 (64,3)	33 (56,9)	18 (62,1)	89 (48,9)	0,1
Insonnia	184 (43,1)	12 (80,0)	60 (42,0)	31 (53,4)	9 (31,0)	72 (39,6)	0
Vagabondaggio (<i>wandering</i>)	47 (11,0)	0 (0,0)	23 (16,1)	6 (10,3)	0 (0,0)	18 (9,9)	0,1
Depressione	127 (29,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (82,8)	103 (56,6)	< 0,001
Apatia	45 (10,5)	0 (0,0)	7 (4,9)	6 (10,3)	2 (6,9)	30 (16,5)	0
Aggressività fisica	36 (8,4)	2 (13,3)	13 (9,1)	11 (19,0)	1 (3,4)	9 (4,9)	0
Aggressività verbale	82 (19,2)	2 (13,3)	36 (25,2)	18 (31,0)	0 (0,0)	26 (14,3)	0
Ansia	124 (29,0)	1 (6,7)	27 (18,9)	19 (32,8)	11 (37,9)	66 (36,3)	0
Ecolalia	8 (1,9)	0 (0,0)	6 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0,2
Borbottio	25 (5,9)	0 (0,0)	11 (7,7)	7 (12,1)	1 (3,4)	6 (3,3)	0,1
Deliri	40 (9,4)	0 (0,0)	10 (7,0)	15 (25,9)	1 (3,4)	14 (7,7)	< 0,001
Allucinazioni	55 (12,9)	0 (0,0)	17 (11,9)	17 (29,3)	2 (6,9)	19 (10,4)	0
Atteggiamento oppositivo	82 (19,2)	0 (0,0)	35 (24,5)	19 (32,8)	2 (6,9)	26 (14,3)	0
Almeno un sintomo tra quelli elencati	395 (92,5)	15 (100,0)	143 (100,0)	58 (100,0)	23 (79,3)	156 (85,7)	< 0,001

TABELLA V. Sintomi per cui è stato prescritto il trazodone nei cluster individuati dall'analisi statistica.

Motivo della prescrizione, n (%)	Cluster 1 (n = 168)	Cluster 2 (n = 189)	Cluster 3 (n = 44)	Cluster 4 (n = 26)	P
Agitazione	103 (61,3)	97 (51,3)	22 (50,0)	19 (73,1)	0,063
Insonnia	60 (35,7)	91 (48,2)	21 (47,7)	12 (46,2)	0,103
Vagabondaggio (<i>wandering</i>)	31 (18,5)	7 (3,7)	6 (13,6)	3 (11,5)	< 0,001
Depressione	9 (5,4)	103 (54,5)	15 (34,1)	0 (0,0)	< 0,001
Apatia	12 (7,1)	18 (9,5)	12 (27,3)	3 (11,5)	0,004
Aggressività fisica	24 (14,3)	8 (4,2)	3 (6,8)	1 (3,9)	0,006
Aggressività verbale	44 (26,2)	19 (10,1)	11 (25,0)	8 (30,8)	< 0,001
Ansia	31 (18,5)	61 (32,3)	32 (72,7)	0 (0,0)	< 0,001
Ecolalia	5 (3,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (3,9)	0,295
Borbottio	16 (9,5)	6 (3,2)	3 (6,8)	0 (0,0)	0,041
Deliri	17 (10,1)	6 (3,2)	15 (34,1)	2 (7,7)	< 0,001
Allucinazioni	30 (17,9)	13 (6,9)	8 (18,2)	4 (15,4)	0,012
Atteggiamento oppositivo	47 (28,0)	18 (9,5)	9 (20,5)	8 (30,8)	< 0,001

Le evidenze disponibili dimostrano che pazienti con DDM caratterizzati da profili diversi, come quelli con disturbi del sonno, agitazione o disturbi neurologici concomitanti, possono trarre beneficio dal trattamento con trazodone ¹⁹

Dall'analisi di *cluster* sono stati individuati 4 gruppi (*cluster*). I motivi della prescrizione di trazodone sono risultati simili nei 4 *cluster* anche se l'agitazione era prevalente nel *cluster* 1 e 4, la depressione era prevalente nel *cluster* 2, l'aggressività fisica nel *cluster* 1, l'aggressività verbale nel *cluster* 1, 3 e 4; l'ansia nel *cluster* 3, così come i deliri; le allucinazioni nel *cluster* 1, 3, 4, così come l'oppositività (Tab. V).

CONCLUSIONI

La gestione del DDM rappresenta una sfida ancora aperta per i clinici, a causa delle manifestazioni cliniche eterogenee e delle molteplici tipologie di pazienti, che rendono indispensabile una personalizzazione della terapia ¹⁹. Trazodone è un farmaco antidepressivo, somministrabile una volta al giorno, la cui rapida insorgenza d'azione risulta particolarmente efficace nel controllare i sintomi di ansia e insonnia, evitando gli effetti collaterali tradizionalmente associati al trattamento con gli SSRI ⁸. La sua efficacia e la sua tollerabilità lo rendono particolarmente utile nel paziente anziano con DDM, nel quale garantisce il controllo delle diverse manifestazioni

cliniche, incluse quelle di tipo ansioso o comportamentale ¹⁹, spesso accentuate dalla contemporanea presenza di demenza. Tuttavia, ulteriori studi, soprattutto nel setting *real-life*, sono necessari per meglio documentare l'utilizzo appropriato di trazodone nella popolazione anziana, in diversi ambiti di cura.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing 2013.
- 2 Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
- 3 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-1222. Erratum in: *Lancet* 2020;396:1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- 4 Mekonen T, Chan GCK, Connor JP, et al. Estimating the global treatment rates for depression: a systematic review and me-

- ta-analysis. *J Affect Disord* 2021;295:1234-1242. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.038>
- 5 Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al.; STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
 - 6 Tollefson GD, Holman SL. How long to onset of antidepressant action: a meta-analysis of patients treated with fluoxetine or placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:245-250. <https://doi.org/10.1097/00004850-199400940-00003>
 - 7 Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 22):30-33
 - 8 Albert U, Lamba P, Stahl SM. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. *CNS Spectr* 2021;26:232-242. <https://doi.org/10.1017/S1092852921000304>
 - 9 Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009;14:536-546. <https://doi.org/10.1017/s1092852900024020>
 - 10 Trittico. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>).
 - 11 Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, et al. Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6:20-33.
 - 12 Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2020;35:137-146. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000304>
 - 13 Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, et al. 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;21:1139-1146. <https://doi.org/10.1185/030079905X53243>
 - 14 Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1703-1713. <https://doi.org/10.1185/030079906X121039>
 - 15 Buoli M, Rovera C, Pozzoli SM, et al. Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration. *CNS Spectr* 2019;24:258-264. <https://doi.org/10.1017/S1092852917000773>
 - 16 Češková E, Šedová M, Kellnerová R, et al. Once-a-day trazodone in the treatment of depression in routine clinical practice. *Pharmacology* 2018;102:206-212. <https://doi.org/10.1159/000492079>
 - 17 Biggio G. Depressione dell'anziano nell'ambulatorio del medico di medicina generale: dai sintomi alla terapia. Società Italiana di Medicina Generale, 2017.
 - 18 Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC, et al. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2012;200:275-281. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.095950>
 - 19 Cuomo A, Bianchetti A, Cagnin A, et al. Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use. *Journal of Gerontology and Geriatrics* 2021;69:120-129. <https://doi.org/10.36150/2499-6564-N320>
 - 20 Trevisan C, Del Signore S, Fumagalli S, et al.; GeroCovid Working Group. Assessing the impact of COVID-19 on the health of geriatric patients: the European GeroCovid Observational Study. *Eur J Intern Med* 2021;87:29-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.017>
 - 21 Giovannini S, Onder G, van der Roest HG, et al.; SHELTER Study Investigators. Use of antidepressant medications among older adults in European long-term care facilities: a cross-sectional analysis from the SHELTER study. *BMC Geriatr* 2020;20:310. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01730-5>
 - 22 Macías Saint-Gerons D, Huerta Álvarez C, García Poza P, et al. Trazodone utilization among the elderly in Spain. A population based study. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)* 2018;11:208-215. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.11.003>

