

Indicatie

Depressieve stoornis, met of zonder angst.(1,2)

Trazodon wordt off-label ook gebruikt bij probleemgedrag bij dementie. Deze indicatie is slecht onderbouwd en wordt hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Trazodon wordt door Ephor niet als middel van voorkeur geadviseerd binnen de groep van selectieve serotonine reuptake inhibitors voor de behandeling van depressieve episodes bij ouderen vanwege gebrek aan bewijs voor effectiviteit bij ouderen, ernstige bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen, een middel groot interactiepotentieel en een matig gebruiksgemak.(3)

Citalopram en **sertraline** zijn middelen van voorkeur binnen deze groep vanwege aangetoonde effectiviteit bij ouderen, een beter bijwerkingenprofiel, een kleiner interactiepotentieel en een goed gebruiksgemak.(3)

Dosering: bij ouderen: startdosis 50 mg/dag, iedere 3-4 dagen verhogen met 50 mg tot de optimale dosering is bereikt, deze is waarschijnlijk niet hoger dan 300 mg/dag (maximaal 100 mg per enkelvoudige dosering).

Gebruiksgemak: 2-3 x daagse inname, de tablet mag worden fijngemalen.

Stoppen van de medicatie: bij ouderen wordt aangeraden om de dosering stapsgewijs te verlagen, om de kans op onttrekkingsverschijnselen zoals misselijkheid, hoofdpijn en malaise, te verkleinen.(1)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is zeer klein.

Effectiviteit:

Depressie: Trazodon (100-400 mg) was bij ouderen (n=19, gemiddelde leeftijd: 68 jaar) vergelijkbaar met imipramine (n=21) en significant beter (p-waarde onbekend) in vergelijking met placebo (n=20).(4)

Bijwerkingen: trazodon is geassocieerd met het hoogste risico (adjusted Hazard Ratio (HR): 1,8; 1,6-2,1) van alle antidepressiva op alle soorten sterfte en een hoog risico (adjusted HR: 4,8; 2,5-8,8) op zelfmoord vergeleken met geen gebruik van antidepressiva. Ook is er een significant verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (adjusted HR: 1,7; 1,1-2,8) en vallen (adjusted HR 1,5; 1,3-1,9). Dit werd aangetoond in een cohort studie bij 60.746 depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75±7,6 jaar, 67% vrouw) die antidepressiva gebruikten uit diverse klassen.(5)

Duizeligheid, slaperigheid, moeheid en een droge mond komen zeer vaak voor (≥ 10%).(1,2)

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: bij oude mannen (60-76 jaar) is het distributievolume toegenomen (1,15 vs. 0,89 L/kg; $p < 0,05$) en de klaring verminderd (1,15 vs. 0,89 L/kg; $p < 0,05$) vergeleken met jongere mannen (18-40 jaar). De eliminatiehalfwaardetijd bij oude mannen was toegenomen vergeleken met jongere mannen (8,2 vs. 4,7 uur; $p < 0,001$). Bij oude vrouwen was het distributie volume eveneens toegenomen in vergelijking met jongere vrouwen (1,5 vs. 1,27 L/kg; $p < 0,02$), dat zorgde voor een toegenomen plasmahalfwaardetijd (7,6 vs. 5,9 uur; $p < 0,05$). De klaring is bij vrouwen echter niet significant veranderd.(6)

Uitgebreide tekst

Dosis

Depressie: de aanvangsdosis voor zeer oude of zwakke patiënten is 1-2x daags een tablet (50mg) verdeeld over een aantal doses of als enkele dosis voor het slapen gaan. De dosis kan stapsgewijs worden verhoogd tot 3 x daags een tablet (max. 100 mg) per dag.(1)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: aanpassing van de dosering is meestal niet nodig, maar voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie. Voorzichtig doseren en regelmatige controleren.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: voorzichtig doseren en regelmatige controleren.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Depressie: 1-3 x daagse dosering. Een aantal doseringen overdag of enkele dosis 's avonds. De tablet mag worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Na de behandeling met trazodon bij ouderen, vooral gedurende langere periodes, wordt aangeraden om de dosering stapsgewijs te verlagen, om de kans op onttrekkingsverschijnselen zoals misselijkheid, hoofdpijn en malaise, te verkleinen.(1)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: minder dan 50.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 607 mannen en 900 vrouwen.

≥75 jaar: 648 mannen en 947 vrouwen.

Trazodon is sinds 1972 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Depressie:

In een onderzoek bij 60 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 68 jaar) werd in een dubbelblinde studie trazodon (100-400 mg, n=19) vergeleken met imipramine (50-200 mg, n=21) of placebo (n=20). Gedurende 4 weken verbeterde de depressie bij patiënten die trazodon of imipramine kregen significant (p-waarde onbekend) in vergelijking met placebo.(4)

Bij 26 patiënten ouder dan 62 jaar werd trazodon (50-400 mg) vergeleken met fluoxetine (20-60 mg). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de Hamilton Depressie Rating Score (21 items) en de Clinical Global Impression (CGI) score. Het uitvalpercentage in de trazodon- en paroxetinegroep was 75% respectievelijk 23% en hoofdzakelijk te wijten aan milde bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit. Er waren slechts drie patiënten in de trazodongroep en tien patiënten in de fluoxetinegroep, die de behandeling van zes weken voltooiden. Uit deze studie kunnen geen conclusies worden getrokken.(7)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Depressie:

Trazodon gebruikt door ouderen (gemiddelde leeftijd 75 jaar) is geassocieerd met het hoogste risico (aangepaste Hazard Ratio: 1,8; 1,6-2,1) op alle soorten sterfte vergeleken met andere antidepressiva en een van de hogere risico's (aangepaste Hazard Ratio: 4,8; 2,5-8,8) op zelfmoord vergeleken met geen gebruik van antidepressiva. Ook is er een significant verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (adjusted HR: 1,7; 1,1-2,8) en vallen (adjusted HR 1,5; 1,3-1,9). Dit werd aangetoond in een cohort studie waarin 60.746 depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75±7,6 jaar, 67% vrouw, spreiding 65-100 jaar) met depressie geïncludeerd zijn, die antidepressiva gebruikten uit diverse klassen (zoals tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine heropname remmers).(5)

Trazodon (100 mg) is onderzocht op de invloed op vaardigheden en prestaties van 15 patiënten (≥ 60 jaar) in vergelijking met amitriptyline (50 mg) en placebo. Na een eenmalige dosering zorgde het gebruik van trazodon voor een minder nadelige invloed op de prestaties in vergelijking met amitriptyline, gemeten binnen 90 minuten na toediening.(8) Uit deze studie kunnen geen conclusies worden getrokken.

Bij trazodon zeer zeldzame gevallen van priapisme gerapporteerd. Patiënten die denken dat zij deze bijwerking hebben, moeten direct stoppen met trazodon.

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten kunnen vaker last hebben van orthostatische hypotensie, slaperigheid en andere anticholinergische effecten van trazodon.(1)

Anticholinerge effecten: zeer vaak (≥ 10%) een droge mond.

Delier: vaak (1-10%) agitatie die soms overgaat in een delier.

Duizeligheid: zeer vaak (≥ 10%).

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) tremor, pijn in de ledematen, pijn in de rug, gewrichts- en spierpijn. Zelden (0,01-01%): myoclonus.

Sedatieve effecten: zeer vaak (≥ 10%): slaperigheid, moeheid.

Orthostatische effecten: vaak (1-10%): orthostatische hypotensie.

Invloed op voedselinname: zeer vaak (≥ 10%): droge mond. Vaak (1-10%): anorexie, verhoogde eetlust.

Hemostase: zelden (0,01-01%) bloeddyscrasie inclusief agranulocytose, eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie en anemie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%): hartkloppingen, bradycardie, tachycardie.

Cognitie: trazodon (100 mg) zorgde voor een minder nadelige invloed op de cognitie bij patiënten (≥60 jaar) in vergelijking met amitriptyline (50 mg) gemeten binnen 90 minuten na toediening.(8)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Cyp-middelen

Sterke CYP3A4-remmers zoals erytromycine, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir en nefazodon kunnen tot een aanzienlijke verhoging van de plasmaconcentraties van trazodon leiden.

Afname trazodon

De plasmaconcentratie kan verlagen door gelijktijdige toediening met carbamazepine.

Toename trazodon

De plasmaconcentratie kan stijgen door cobicistat, HIV-proteaseremmers en Viekirax in combinatie met dasabuvir.

Overig effect

Bij gebruik van trazodon neemt het risico op een maagdarmbloeding toe, wanneer ook een NSAID wordt gebruikt.

Bij gebruik van trazodon kan de bloedingsneiging toenemen, hierdoor kan het effect van een cumarinederivaat worden versterkt.

Gelijktijdig gebruik met trazodon kan leiden tot verhoging van de serumspiegels van digoxine en fenytoïne. Bij deze patiënten wordt controle van de serumspiegels aangeraden.

Bij combinatie met hypericum kunnen bijwerkingen vaker voorkomen.

De sedatieve werking van alcohol en andere centraal-depressieve stoffen kan worden versterkt.

Bij gelijktijdig gebruik met andere serotonerge geneesmiddelen, zoals andere antidepressiva (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, SSRI's, SNRI's en MAO-remmers) en neuroleptica, zijn interacties beschreven in verband met het serotoninesyndroom en maligne neurolepticasyndroom.

Het interactiepotentieel is groot: klinisch relevante interacties 10-20 geneesmiddelen (groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Voorzichtige dosering en regelmatige controle worden aanbevolen bij epilepsie, hartaandoeningen inclusief aandoeningen die gepaard gaan met verlenging van het QT-interval, hyperthyreoïdie, mictiestoornissen, acuut nauwe kamerhoekglaucoom.

Toediening van antidepressiva aan patiënten met schizofrenie of andere psychotische aandoeningen, kan leiden tot een mogelijke verergering van de psychotische symptomen.

Farmacokinetiek

Trazodon is een niet-tricyclisch antidepressivum dat de heropname van serotonine sterker remt dan de heropname van noradrenaline.(1,2)

Trazodon wordt in hoge mate door de lever gemetaboliseerd via CYP3A4 en CYP2D6 tot actief m-chloorfenylpiperazine. Eliminatie is via de urine (70%) en voor ongeveer 30% via de feces als metabolieten. De eliminatiehalfwaardetijd is bifasisch en respectievelijk 1 uur (eerste fase) en 8 uur (tweede fase).

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Ja, trazodon is bij 43 patiënten intraveneus (25 mg) of oraal (50 mg) toegediend aan ouderen (60-76 jaar) en jongeren (18-40 jaar). Bij oude mannen is bij het gebruik van trazodon het distributie volume toegenomen (1,15 vs. 0,89 L/kg; $p < 0,05$) en de klaring verminderd (1,15 vs. 0,89 L/kg; $p < 0,05$) vergeleken met jongere mannen. De eliminatie halfwaardetijd bij oude mannen was toegenomen (8,2 vs. 4,7 uur; $p < 0,001$) vergeleken

met jongere mannen. Bij oude vrouwen was het distributie volume toegenomen in vergelijking met jongere vrouwen (1,5 vs. 1,27 L/kg; $p < 0,02$), dat zorgde voor een toegenomen plasmahalfwaardetijd (7,6 vs. 5,9 uur; $p < 0,05$). De klaring is bij vrouwen echter niet significant veranderd.(6)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Niet bekend.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee, de biologische beschikbaarheid van trazodon is circa 65%.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Oudere patiënten kunnen vaker last hebben van orthostatische hypotensie, slaperigheid en andere anticholinergische effecten van trazodon.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [trazodon](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [trazodon](#).
3. Ephor rapport_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. J Clin Psychiatry. 1980 Jun;41(6):216-20.
5. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ 2011;343:d4551.
6. Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Scavone JM, Blyden GT, Ochs HR, Miller LG, Harmatz JS, Shader RI. Trazodone kinetics: effect of age, gender, and obesity. Clin Pharmacol Ther. 1987 Aug;42(2):193-200.
7. Falk WE, Rosenbaum JF, Otto MW, Zusky PM, Weilburg JB, Nixon RA. Fluoxetine versus trazodone in depressed geriatric patients. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1989 Oct-Dec;2(4):208-14.
8. Burns M, Moskowitz H, Jaffe J. A comparison of the effects of trazodone and amitriptyline on skills performance by geriatric subjects. J Clin Psychiatry. 1986 May;47(5):252-4.