

Modafinil til behandling af depression

af Professor Poul Videbech på vegne af Dansk Psykiatrisk Selskabs udvalg for Neuropsykiatrisk behandling og undersøgelse.

Modafinil er godkendt til behandling af narkolepsi. I reglen bevilges enkelttilskud til modafinil i følgende tilfælde:

- patienten har narkolepsi eller hyperkinetiske forstyrrelser og opmærksomhedsforstyrrelser (ADHD) og
- patienten kan ikke tåle og/eller har ikke responderet tilstrækkeligt på billigere behandling med fx methylphenidat og
- behandlingen har vist effekt.

Eller ved følgende:

- patienten har dissemineret sklerose, hvor udtalt træthed er et af sygdomssymptomerne og
- behandlingen har vist effekt.

Imidlertid bruges modafinil ofte i behandlingen af depressive patienter, hvorfor evidensen for dette skal gennemgås i det følgende.

Virkningsmekanismer

Modafinil øger vågenheden ved at mindske den GABAerge aktivitet og øge mængden af dopamin i nucleus accumbens. Desuden øges niveauet af glutamat i hippocampus og thalamus, hvilket øger excitatorisk aktivitet i disse regioner. Secerneringsen af hypocretin (orexin) fra hypothalamus øges, hvilket stimulerer histaminfrigivelsen fra den tuberomamillære kerne og blokerer genoptagelsen af noradrenalin i den ventrolaterale preoptiske kerne. Herudover øges niveauet af serotonin i hjernen også. Der er således flere grunde til at forvente en gavnlig effekt overfor depression eller depressive restsymptomer, specielt træthed og anergi. Modafinil adskiller sig således væsentligt fra andre psykostimulantia ved at være selektiv for specifikke områder i centralnervesystemet fremfor generelt at aktivere, således som fx amfetamin og lignende stoffer gør det. Modafinil har således ringe effekt på den dopaminerge effekt i striatum (se fx (1)) og minimal risiko for misbrug (2).

Kliniske undersøgelser

Det er et stort problem, at mange deprimerede patienter ikke opnår fuld remission på antidepressiv medicin. Man kan således se at i bedste fald kommer 40% i remission mens 60% udviser et respons. Meget ofte plages patienterne fortsat af træthed, initiativløshed og manglende koncentrationsevne. Det er derfor vigtigt at undersøge om man kan afhjælpe dette af medikamentel vej.

Unipolar depression

Man har identificeret nedenstående undersøgelser af effekten af modafinil som adjuvans til antidepressiv behandling, idet de enkelte undersøgelser, der findes af modafinil som eneste behandling til unipolar depression ikke er medtaget. Dette skyldes dels, at de næppe er brugbare i den kliniske situation dels er af temmelig ringe kvalitet. Der findes to

studier af SSRI plus modafinil sammenlignet med SSRI plus placebo som initial behandling, men de er små og inkonklusive (3) (4). Igen minder de ikke meget om den kliniske situation.

Der findes 3 ukontrollerede studier med responsrater fra 43% til 70% (5),(6),(7).

Dosisintervallet er mellem 100 og 400 mg. I to små retrospektive undersøgelser på et blandet patientmateriale med og uden antidepressiv medicin findes responsrater fra 51 % til 100 % (8), (9).

Kontrollerede undersøgelser

I en undersøgelse af DeBastista et al. (10) blev 136 patienter i fast antidepressiv behandling gennem mindst 6 uger randomiseret til behandling med modafinil eller placebo. 118 patients (87%) fuldførte undersøgelse. De fleste patienter klagede over træthed (82%) og 51% angav søvnighed som et problem. Dette blev målt på gængse ratingscales (FSS og ESS). Modafinil bedrede hurtigt dette signifikant ($p < 0,01$), men efter 6 uger var forskellene ikke længere signifikante. Der var ikke signifikant forskel på HAM-D, CGI-C, and SF-36, men modafinil givet i doser mellem 100 og 400 mg var vel tolereret i kombination med forskellige typer antidepressiv medicin.

Fava og medarbejdere udførte et randomiseret placebokontrolleret studie af 200 mg fast dosis modafinil i otte uger til patienter med partielt respons efter mindst 8 ugers SSRI behandling i monoterapi, de sidste 4 uger i fast dosering (11). De inkluderede i alt 311 patienter. Modafinil bedrede den kliniske tilstand (målt med CGI-I) signifikant allerede efter én uge og fortsat signifikant de følgende uger sammenlignet med placebo.

Remissionsrater målt med HDS-17 item skalaen var hhv. 44% for modafinil og 36% for placebo (NS) men analyserede man data for de patienter, som var sygest ved inklusionen ($HDS-17 \geq 14$) var der signifikant forskel mellem de to grupper både på CGI-I og HDS-17 skalaen.

I et senere studie poolede samme forfattere data fra dette studie med data fra et tilsvarende studie med fleksibel dosis (12). Derved omfattede undersøgelsen 348 patienter. Allerede efter én uge var der signifikant bedring på ”overall clinical condition (Clinical Global Impression-Improvement), vågenhed (ESS), depressive symptomer (17-item HAM-D), and træthed (FSS) ($p < .01$ for alle). Denne bedring holdt sig indtil sidste kontrolbesøg uden større problemer med bivirkninger.

Mht. til bipolar depression

Et case studie viste effekt på hypersomni hos remitterede bipolarment deprimerede patienter (13).

Et nyligt multicenter, placebokontrolleret randomiseret studie af modafinil overfor placebo til bipolare patienter i behandling med stemningsstabiliserende medicin (med og uden antidepressiv medicin) viste respons og remissions rater i modafinilgruppen på hhv 44% og 39%, mens de samme tal i placebogruppen var 23% og 18% (14). Desværre inkluderede dette studie kun 85 patienter. Modafinildosis var mellem 100 og 200 mg.

Bivirkninger

Almindelige bivirkninger ved modafinil er hovedpine, søvnløshed, palpitationer, nervøsitet, diarre, angst og kvalme. I de kliniske forsøg har bivirkningerne imidlertid været milde.

Konklusion

I overensstemmelse med et Cochane review fra 2008 (15) kan man ikke generelt anbefale modafinil til behandling af deprimerede patienter, som ikke kommer i remission efter gængs antidepressiv behandling. Muligvis kan patienter med partielt respons og svær træthed i udvalgte tilfælde have glæde af præparatet som adjuverende behandling. Evidensen herfor er dog svag og bygger på enkelte delvis modstridende kontrollerede undersøgelser. Der er i høj grad brug for flere og bedre kontrollerede randomiserede undersøgelser. Desuden er det et stort problem, at der ikke findes undersøgelser der rækker længere ud i tiden end 6 uger. Det er således muligt, at en evt. initial bedring ikke holder, som antydnet i en enkelt af undersøgelserne.

Referencer

1. Shelton RC, Reddy R. Adjunctive use of modafinil in bipolar patients: just another stimulant or not? *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10(6):520-4.
2. Myrick H, Malcolm R, Taylor B, LaRowe S. Modafinil: preclinical, clinical, and post-marketing surveillance--a review of abuse liability issues. *Ann Clin Psychiatry.* 2004;16(2):101-9.
3. Dunlop BW, Crits-Christoph P, Evans DL, Hirschowitz J, Solvason HB, Rickels K, et al. Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(6):614-9.
4. Ninan PT, Hassman HA, Glass SJ, McManus FC. Adjunctive modafinil at initiation of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor enhances the degree and onset of therapeutic effects in patients with major depressive disorder and fatigue. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(3):414-20.
5. DeBattista C, Lembke A, Solvason HB, Ghebremichael R, Poirier J. A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(1):87-90.
6. Rasmussen NA, Schroder P, Olsen LR, Brodsgaard M, Uden M, Bech P. Modafinil augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants: a pilot study on self-reported symptoms covered by the Major Depression Inventory (MDI) and the Symptom Checklist (SCL-92). *Nord J Psychiatry.* 2005;59(3):173-8.
7. Thase ME, Fava M, DeBattista C, Arora S, Hughes RJ. Modafinil augmentation of SSRI therapy in patients with major depressive disorder and excessive sleepiness and fatigue: a 12-week, open-label, extension study. *CNS Spectr.* 2006;11(2):93-102.
8. Price CS, Taylor FB. A retrospective chart review of the effects of modafinil on depression as monotherapy and as adjunctive therapy. *Depress Anxiety.* 2005;21(4):149-53.
9. Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(5):378-81.
10. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(9):1057-64.
11. Fava M, Thase ME, DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(1):85-93.
12. Fava M, Thase ME, DeBattista C, Doghramji K, Arora S, Hughes RJ. Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry.* 2007;19(3):153-9.
13. Fernandes PP, Petty F. Modafinil for remitted bipolar depression with hypersomnia. *Ann Pharmacother.* 2003;37(12):1807-9.

14. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr., Walden J, et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1242-9.
15. Candy M, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006722.