

Modafinil bij psychiatrische aandoeningen: de veelbelovende status opnieuw bekeken

L. JOOS, L. DOCX, L. SCHMAAL, B.G.C. SABBE, G. DOM

ACHTERGROND Modafinil, een stimulerend middel dat de waakzaamheid bevordert bij narcolepsie en daarnaast ook cognitieve functies versterkt, heeft in de psychiatrie reeds twee decennia de status van een veelbelovend product. Vandaag de dag moeten we echter vaststellen dat het gebruik hiervan bij andere aandoeningen dan narcolepsie op zich laat wachten.

DOEL Een overzicht geven van de huidige stand van zaken omtrent het gebruik en de doeltreffendheid van modafinil bij psychiatrische aandoeningen.

METHODE Relevante placebogecontroleerde onderzoeken werden verzameld via PubMed (Medline) en Web of Science.

RESULTATEN Modafinil wordt experimenteel gebruikt bij ADHD, stemmingsstoornissen, schizofrenie en middelenafhankelijkheid. Het middel heeft op verscheidene klinische en cognitieve maten positieve, maar veelal wisselende resultaten in vergelijking met placebo. Modafinil bereikt snel effect, binnen een week, maar dit stabiliseert na verloop van tijd.

CONCLUSIE Modafinil heeft vooral positieve resultaten bij ADHD, depressie en cocaïneafhankelijkheid op respectievelijk maten van aandacht en hyperactiviteit, vermoeidheid, en cocaïnegebruik. Er is echter meer placebogecontroleerd onderzoek met langere follow-upperiodes en grotere populaties nodig om de veiligheid van het product te verzekeren en de indicatiestelling te verfijnen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)11, 763-773]

TREFWOORDEN modafinil, psychiatrische aandoeningen, placebogecontroleerd

Begin jaren negentig van de vorige eeuw kwam modafinil op de markt, een product dat door zijn waakzaamheidsbevorderende effecten geregistreerd werd voor de behandeling van narcolepsie. Gemakshalve wordt modafinil ondergebracht bij de psychostimulantia, hoewel de gedragsmatige en fysiologische effecten van modafinil eerder atypisch zijn binnen deze categorie. Zo wordt modafinil als minder verslavend aangemerkt en vertoont het mildere bijwerkingen dan traditionele stimulantia (Kumar 2008). Modafinil zou, naast het bevorderen van de waakzaamheid, ook cognitieve functies, zoals aandacht, werkgeheugen en

concentratie verbeteren (Minzenberg & Carter 2008).

Het precieze werkingsmechanisme van modafinil is nagenoeg onbekend. Recent dieronderzoek (Minzenberg & Carter 2008) en beeldvormingsonderzoek bij mensen (Volkow e.a. 2009) toonden wel aan dat modafinil rechtstreeks bindt aan dopamine(DA)- en noradrenaline(NA)-transporters, met een stijging van extracellulair DA en NA tot gevolg. Secundair aan deze effecten ziet men ook een stijging van extracellulair serotonine, glutamaat en histamine, en een daling van gamma-aminoboterzuur (GABA). Deze verande-

ringen vinden vooral plaats in de neocortex en minder in de subcorticale regio's (Minzenberg & Carter 2008).

De laatste jaren wordt modafinil als veelbelovend product beschouwd binnen de psychiatrie. Dit leidde tot een opmerkelijke toename van het experimenteel gebruik ervan. Ondanks de grote verwachtingen van modafinil, moeten we echter vaststellen dat het product nog niet werd geregistreerd voor andere aandoeningen dan narcolepsie. Modafinil werd tot op vandaag, binnen het domein geestelijke gezondheidszorg, in geen enkele Nederlandse richtlijn van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO opgenomen.

Deze onduidelijke status van modafinil vraagt om verheldering. In dit artikel geven wij daarom een overzicht van de huidige stand van zaken over het gebruik van modafinil in onderzoek bij psychiatrische aandoeningen.

METHODE

Wij doorzochten de databases van PubMed (Medline) en Web of Science aan de hand van de zoekterm 'modafinil'. Als beperkingen werden 'clinical trial' en 'randomized controlled trial' aangegeven. Alle samenvattingen werden doorgenomen en uitsluitend onderzoeken bij psychiatrische aandoeningen, met klinische en functionele maten, werden opgenomen.

RESULTATEN

De zoekopdracht leverde 26 placebogecontroleerde onderzoeken op, bij vier verschillende psychiatrische aandoeningen: aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD), stemmingsstoornissen, schizofrenie en middelenafhankelijkheid. We bestudeerden ook open-labelonderzoeken en indien ze relevant waren, werden deze opgenomen in dit onderzoek.

ADHD

Over het algemeen rapporteren zowel placebogecontroleerde trials (zie tabel 1) als open-labelonderzoeken (Amiri e.a. 2008; Boellner e.a. 2006; Rugino & Copley 2001) een gunstig effect van modafinil op ADHD-symptomen bij kinderen, geobserveerd door ouders en/of leerkrachten: de aandacht neemt toe en het hyperactieve, impulsieve gedrag neemt af. Het effect treedt doorgaans snel op, vaak na één tot twee weken. Zowel Biederman e.a. (2005) als Swanson e.a. (2006) vonden dat ADHD-symptomen progressief afnamen gedurende hun onderzoek, maar dit effect stagneerde na zeven weken. Deze verbetering bleef wel behouden na stopzetten van de actieve behandeling (Swanson e.a. 2006).

De enige directe vergelijking van modafinil met methylfenidaat betreft een open-labelonderzoek. Modafinil leidt tot een even grote afname van ADHD-symptomen als methylfenidaat, maar had een gunstiger bijwerkingenprofiel, met minder verlies van eetlust en minder inslaapproblemen (Amiri e.a. 2008).

Behalve vragenlijsten en observatieschalen gebruikte men in vier studies bij kinderen met ADHD ook de 'Test of Variables of Attention' (TOVA), een computertaak die volgehouden en selectieve aandacht meet. In het merendeel van deze onderzoeken rapporteerde men een systematische verbetering van de TOVA-scores met modafinil in vergelijking met placebo (Greenhill e.a. 2006; Rugino & Copley 2001; Rugino & Samscock 2003).

Bij volwassenen met ADHD zijn de effecten van modafinil minder eenduidig en slechts beperkt onderzocht. Taylor en Russo (2000) vonden uitsluitend een positieve trend op een woordvlotheidstest, maar niet op gerichte aandacht en werkgeheugen. Turner e.a. (2004a) vonden daarentegen na eenmalige toediening van modafinil wel gunstige effecten op werkgeheugen, visueel geheugen, planning, responsinhibitie en volgehouden aandacht.

TABEL 1 Overzicht van placebogecontroleerde onderzoeken met modafinil bij ADHD

| 1e auteur | Duur | Dosis modafinil | Deelnemers | Aantal | Resultaten |
|--------------------|--------------------------------|--|--|-------------------------------------|---|
| Parallel onderzoek | | | | | |
| Biederman 2005 | 9 weken | 340-425 mg/dag | ADHD (DSM-IV), 6-17 jaar, CGI-S ≥ 4 | n = 164 modafinil n = 82 placebo | Modafinil: verbeterde ADHD-RS-IV en CGI-I (p < 0,0001) |
| Biederman 2006 | 4 weken | 300-400 mg/d | ADHD (DSM-IV), 6-13 jaar, CGI-S ≥ 4 , nog geen stimulantia gebruikt of onvoldoende respons | n = 197 modafinil n = 51 placebo | Modafinil (enkele dosis 's ochtends): verbeterde ADHD-RS-IV (p < 0,01), CADS-P en CGI-I (p < 0,05); opsplitsen van de dosis (ochtend/middag) leidde tot geen consistente verbeteringen |
| Greenhill 2006 | 9 weken | 170-425 mg/d | ADHD (DSM-IV), 7-17 jaar, CGI-S ≥ 4 | n = 131 modafinil n = 67 placebo | Modafinil: verbeterde ADHD-RS-IV en CGI-I (p < 0,0001), en TOVA-score (p = 0,001) |
| Kahbazi 2009 | 6 weken | 200-300 mg/d | ADHD (DSM-IV-TR), 6-15 jaar, ADHD-RS-IV score > 1,5 standaarddeviatie (SD) boven leeftijdsnorm | n = 23 modafinil n = 23 placebo | Modafinil: verbeterde ADHD-RS-IV (p < 0,001); werd goed verdragen |
| Rugino 2003 | 6 weken | 264 mg/d | ADHD (DSM-IV), 5-15 jaar, T-score ≥ 70 op ADHD-RS-IV/CTRS | n = 11 modafinil n = 11 placebo | Modafinil: verbeterde TOVA-score (p \leq 0,02), CTRS en CPRS (p < 0,05), en subjectieve beoordeling van de ouders (p < 0,0001) |
| Swanson 2006 | 7 weken + 2 weken | 340-425 mg/d | ADHD (DSM-IV-TR), 6-17 jaar, CGI-S ≥ 4 , ADHD-RS-IV score > 1,5 SD boven leeftijdsnorm | n = 125 modafinil n = 64 placebo | Modafinil: verbeterde ADHD-RS-IV en CGI-I (p \leq 0,001); geen verbetering op TOVA en geen bijkomend effect van 2 extra weken modafinil |
| Gekruist onderzoek | | | | | |
| Taylor 2000 | 2 weken, drie fasen cross-over | 206,8 mg/d modafinil 21,8 mg/d d-amfetamine | ADHD (DSM-IV), gemiddelde leeftijd = 40,8 jaar, score > 93e percentiel op de DSM-IV 'ADHD Behavior Checklist' (als kind én volwassene) | n = 22 | Modafinil en d-amfetamine: verbeterde scores op DSM-IV ADHD Behavior Checklist for Adults (p < 0,001) en COWAT (p < 0,05); geen verbetering op strooptaak en cijferreeksen; geen effectverschillen tussen modafinil en d-amfetamine |
| Turner 2004a | Acute administratie | 200 mg | ADHD (DSM-IV) (als kind én volwassene), gemiddelde leeftijd = 28 jaar | n = 20 | Modafinil: positief effect op cijferreeksen (p < 0,02), uitgestelde PRM (p = 0,016), DMTS (p = 0,007), NTOL (p < 0,01); SSRT (p = 0,028) (CANTAB) |

*Indien geen bijkomende tijdsperiode aangegeven is, hebben p-waarden steeds betrekking op verschillen tussen start en einde behandeling, vergeleken met placebo.

ADHD-RS-IV = ADHD Rating scale-IV (thuis- en schoolversie); CADS-P = Conners' ADHD/DSM-IV Rating Scale (ouderversie); CANTAB = Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CGI-1/S = Clinical Global Impressions of Improvement/Severity of Illness; COWAT = Controlled Oral Word Association Test; CPRS = Conners' Parents Rating Scales; CTRS = Conners' Teachers Rating Scales; DMTS = Delayed Matching to Sample; NTOL = 'One-touch' Tower of London; PRM = Pattern Recognition Memory; SSRT = Stop signaal- reactietijd; TOVA = Test of Variables of Attention.

Stemmingsstoornissen

Modafinil werd in vier van de vijf placebogecontroleerde onderzoeken bij stemmingsstoornissen toegediend als bijkomende therapie naast de traditionele behandeling met antidepressiva en/of stemmingsstabilisatoren (zie tabel 2). Dunlop e.a.

(2007) en Fava e.a. (2005) beperkten zich hierbij tot de selectieve serotonineheropnameremmers, terwijl DeBattista e.a. (2003) ook het gebruik van tricyclische en andere antidepressiva rapporteerden.

DeBattista e.a. (2003), Dunlop e.a. (2007) en Fava e.a. (2005) gingen het effect na van modafinil bij patiënten onder behandeling voor depressie in

engere zin, met matige tot ernstige klachten van vermoeidheid en slaperigheid. Wanneer modafinil zes tot acht weken na de start van het antidepressivum werd toegediend, bereikte modafinil een snel en gunstig effect op slaperigheid en vermoeidheid. Dit effect stabiliseerde na één tot twee weken (DeBattista e.a. 2003; Fava e.a. 2005). Bij gelijktijdig opstarten van modafinil en antidepressiva bij unipolaire depressie (Dunlop e.a. 2007) en bij bipolaire I- en II-stoornis (Frye e.a. 2007) vond men echter geen effecten op vermoeidheid.

De onderzoeksresultaten van Vaishnavi e.a. (2006) bij atypische depressie geven wel aan dat

verbeteringen op depressieve klachten en andere atypische symptomen, na monotherapie met modafinil, gedurende minimaal 12 weken behouden blijven.

Wat betreft het effect van modafinil op de depressieve stemming toonden open-labelonderzoeken alle een positief effect bij patiënten met een unipolaire depressie (DeBattista e.a. 2004; Markowitz & Wagner 2003; Thase e.a. 2006; Vaishnavi e.a. 2006). Deze bevinding kon slechts in één placebogecontroleerd onderzoek worden gerepliceerd bij patiënten met een lichte tot matige depressie (Fava e.a. 2005). Depressieve symptomen bij

TABEL 2 Overzicht van placebogecontroleerde onderzoeken met modafinil bij stemmingsstoornissen

| 1e auteur | Duur | Dosis modafinil + andere behandeling | Deelnemers | Aantal | Resultaten |
|--------------------|------------------------------|---|--|--------------------------------------|---|
| Parallel onderzoek | | | | | |
| DeBattista 2003 | 6 weken | 100-400 mg/d + antidepressivum | Depressie in engere zin (DSM-IV), eenmalige of recurrenente episode, HAM-D-21 = 14-28 | n = 69 modafinil n = 67 placebo | Modafinil: verbeterde scores op FSS ($p < 0,05$; week 2) en ESS ($p < 0,01$; week 1); geen verschillen op HAM-D-17/21, CGI-C en SF-36 |
| Dunlop 2007 | 6 weken + 4 weken open-label | 200 mg/d + gelijktijdig opstarten van antidepressivum | Depressie in engere zin (DSM-IV), eenmalige of recurrenente episode, FFS ≥ 4 , ESS ≥ 10 , MADRS ≥ 15 | n = 36 modafinil n = 36 placebo | Modafinil: verbeterde score op hypersomnia-items ($p \leq 0,036$; HAM-D-31), en totaalscore HAM-D-31 op week 4 en 5 ($p = 0,04$); geen verbetering van totale HAM-D-31 (einde behandeling), MADRS, ESS en FSS |
| Fava 2005 | 8 weken | 200 mg/d + antidepressivum | Depressie in engere zin (DSM-IV), eenmalige of recurrenente episode, FFS ≥ 4 , ESS ≥ 10 , HAM-D-31 = 14-26 | n = 158 modafinil n = 153 placebo | Modafinil: verbeterde CGI-I ($p = 0,02$), ESS ($p = 0,02$; week 1) en FSS ($p = 0,04$; week 1); verbetering op ESS ($p = 0,03$) en HAM-D-17 ($p = 0,05$) in subpopulatie met HAM-D-17 score ≥ 14 bij aanvang |
| Frye 2007 | 6 weken | 100-200 mg/d + stemmingsstabilisator | Bipolaire stoornis I of II (DSM-IV), IDS ≥ 16 | n = 41 modafinil n = 44 placebo | Modafinil: verbeterde totaalscore IDS ($p = 0,047$), 4-itemsubset IDS-vermoeidheid en energie ($p = 0,01$) en CGI-ernst ($p = 0,009$); verbetering van minstens 50% op IDS kwam meer voor bij modafinil ($p = 0,038$) en meer remissie (IDS < 12); geen effect van modafinil op YRMS, ESS en FSS |
| Vaishnavi 2006 | 12 weken | 200-400 mg/d (monotherapie) | Depressie in engere zin met atypische kenmerken, gemeten met ADDS, HAM-D-29 ≥ 18 | n = 24 modafinil n = 26 placebo | Voorafgaande open-labelbehandeling van 12 weken met modafinil: significante verbeteringen op HAM-D-29, CGI-S, ESS, FSS, BFI en ADDS, SCL-90 ($p < 0,0001$); voortzetten van modafinil na open-label: geen verdere verbetering bij week 24, met uitzondering van de angstschaal (SCL-90; $p = 0,02$); stopzetten leidde niet tot terugval |

ADDS = Atypical Depression Diagnostic Scale; BFI = Brief Fatigue Inventory; CGI-C = Clinical Global Impression of Change; ESS = Epworth Sleepiness Scale; FSS = Fatigue Severity Scale; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; IDS = Inventory of depressive symptoms-Clinician Rated; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SCL-90 = Symptom Checklist; SF = Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey; YRMS = Young Mania Rating Scale.

patiënten met een bipolaire depressie lijken daarentegen wel gunstig te reageren op modafinil (Frye e.a. 2007).

Schizofrenie

Modafinil wordt vooral toegediend bij patiënten met schizofrenie met hoofdzakelijk negatieve symptomen zonder positieve symp-

tomen. In alle onderzoeken werd modafinil toegediend als bijkomend farmacon naast antipsychotica. In het merendeel van de placebogecontroleerde onderzoeken bekeek men enkel het effect van modafinil na acute toediening (zie tabel 3). Aangezien meerdere onderzoeken een opflakking van positieve symptomen rapporteerden, werd in vergelijking met andere toepassingen, de maximale dosis modafinil systematisch

TABEL 3 Overzicht van placebogecontroleerde onderzoeken met modafinil bij schizofrenie

| 1e auteur | Duur | Dosis modafinil + andere behandeling | Deelnemers | Aantal | Resultaten |
|---------------------------|------------------------|---|--|-----------------------------|--|
| Parallel onderzoek | | | | | |
| Pierre 2007 | 8 weken | 180 mg/d + antipsychotica | Schizofrenie of schizoaffectieve stoornis (DSM-IV), SANS \geq 20, BPRS \leq 14 | n = 10 n = 10 placebo | Modafinil: verbetering van CGI-1 ($p = 0,004$), maar geen effect op SANS, CVLT, DS-CPT en TMT-B |
| Sevy 2005 | 8 weken | 100-200 mg/d + antipsychotica | Schizofrenie of schizoaffectieve stoornis (DSM-IV), zonder depressie (HAM-D \leq 7) | n = 10 n = 10 placebo | Bij modafinil geen significante verbetering op FSS in vergelijking met placebo; geen verandering op cognitieve maten (CPT-IP, LNS, DRT, DMTS, COWAT, RAVLT) |
| Gekruist onderzoek | | | | | |
| Farrow 2006 | Acute administratie | 100 mg + antipsychotica | Schizofrenie (DSM-IV) | n = 18 | Toename van natuurlijke motorische activiteit (Actiwatch-registratie) bij modafinil ($p = 0,012$) |
| Hunter 2006 | Acute administratie | 100 mg | Schizofrenie (DSM-IV) met negatieve symptomen, zonder huidige positieve symptomen | n = 12 | Modafinil: verhoogde taakgerelateerde dorsolaterale prefrontale activatie en grotere temporele variabiliteit in motorisch responspatroon ('Sheffield Activity In Time taak'); vooral effect bij suboptimaal executief functioneren bij aanvang ($r = 0,65$; tussen variabiliteit en score op woordvloeiendheidstest; $p = 0,02$) |
| Spence 2005 | Acute administratie | 100 mg + antipsychotica | Schizofrenie (DSM-IV) met negatieve symptomen, zonder huidige positieve symptomen | n = 17 | Verhoogde taakgerelateerde activatie ('2-back test') van de anterieure cingulate cortex (ACC) bij modafinil ($p < 0,005$); positieve correlatie tussen activatie van ACC en geheugenprestatie ($r = 0,42$; $p < 0,005$); verbeterd werkgeheugen indien patiënt bijkomend een conventioneel antipsychoticum kreeg toegediend |
| Turner 2004b | Acute administratie | 200 mg + antipsychotica | Schizofrenie (DSM-IV), met stabiliteit van positieve en negatieve symptomen | n = 20 | Modafinil: geen subjectieve verbeteringen, wel positief effect op cijferreeksen ($p < 0,02$), NTOL ($p = 0,003$; tragere latentietijd) en IDED ($p = 0,039$; minder EDS-fouten); positieve trend op uitgestelde PRM ($p = 0,097$); geen effect op DMTS, SWM, SSP en SSRT (CANTAB) |

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; COWAT = Controlled Oral Word Association Test; CPT-IP = Continuous Performance Test, Identical Pairs; CVLT = California Verbal Learning Test; DMTS = Delayed Matching to Sample Task; DRT = (Oculomotor) Delayed Response Test; DS-CPT = Degraded Stimulus Continuous Performance Test; EDS = Extra-dimensional Set Shifting; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; IDED = Intra-dimensional/Extra-dimensional Set Shiftingtaak; LNS = Letter-number Span; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SSP = Spatial Span; SWM = Spatial Working Memory; TMT = Trail Making Test.

beperkt tot 100-200 mg per dag (Pierre e.a. 2007; Rosenthal & Bryant 2004; Sevy e.a. 2005; Spence e.a. 2005).

Wat betreft het algemeen klinisch functioneren, bleek modafinil geen groter effect te hebben op vermoeidheid dan placebo (Pierre e.a. 2007; Sevy e.a. 2005). Op het vlak van de negatieve symptomen waren de resultaten wisselend: op basis van ratingschalen vindt men geen verschil tussen placebo en modafinil, maar onderzoek naar de grove motoriek met behulp van actigrafie duidde wel op een toegenomen motorische activiteit met modafinil (Farrow e.a. 2006; Pierre e.a. 2007; Sevy e.a. 2005).

Men vond geen (Pierre e.a. 2007; Sevy e.a. 2005) of slechts beperkt effect (Hunter e.a. 2006; Spence e.a. 2005; Turner e.a. 2004b) van modafinil op het cognitief functioneren bij schizofrenie, en indien men positieve effecten rapporteert, waren deze slechts bij een bepaalde subgroep van patiënten aanwezig. Zo geeft Hunter e.a. (2006) aan dat er enkel verbetering optrad bij patiënten met een suboptimaal niveau van functioneren bij aanvang. Spence e.a. (2005) merken op dat een cognitieve verbetering voornamelijk optrad bij patiënten die een conventioneel antipsychoticum innamen. Enkel Turner e.a. (2004b) rapporteerden voor de hele groep een verbetering van geheugen, planning en *attentional set-shifting* (inhibitie en flexibiliteit in aandacht).

Middelenafhankelijkheid

Modafinil wordt hoofdzakelijk als monotherapie toegediend bij middelenafhankelijkheid, al dan niet in combinatie met cognitieve gedragstherapie. In de meeste onderzoeken ging men het effect na van modafinil bij cocaïneafhankelijkheid. Modafinil zorgde voor een daling van cocaïnegebruik (Dackis e.a. 2005; Hart e.a. 2008), en dit meer specifiek bij een subgroep van cocaïneafhankelijken zonder alcoholafhankelijkheid (Anderson e.a. 2009). De daling van gebruik ging gepaard met langere periodes van abstinentie en/of meer abstinente dagen per week (Anderson e.a. 2009; Dackis

e.a. 2005), en minder *craving* (Anderson e.a. 2009; Hart e.a. 2008).

Ook bij metamfetamineafhankelijkheid zorgde modafinil voor een stijging van het aantal drugsvrije dagen (McGregor e.a. 2008; Shearer e.a. 2009). Shearer e.a. (2009) vonden echter geen effect van modafinil op *craving* naar metamfetamine.

De onderzoeken omtrent modafinil en nicotineafhankelijkheid staan in contrast met de resultaten hierboven. Zowel Schnoll e.a. (2008) als Sofuoglu e.a. (2008) rapporteerden een verhoging van negatief affect en depressieve symptomen na inname van modafinil bij abstinente rokers. Schnoll e.a. (2008) stelden tevens vast dat niet-abstinente deelnemers met modafinil meer rookten en meer ontweningsverschijnselen rapporteerden dan niet-abstinente deelnemers met placebo, waarop de klinische studie werd stopgezet. De onderzoekers roepen op tot voorzichtigheid bij toediening van modafinil bij rokers met al dan niet een comorbide psychiatrische aandoening.

Ten slotte ging men in twee onderzoeken het effect van modafinil na op het cognitief functioneren bij patiënten met een middelenafhankelijkheid (Sofuoglu e.a. 2008; Vansickel e.a. 2008). De onderzoekers rapporteerden een snellere reactietijd bij behandeling met modafinil, op respectievelijk de stroop- en een *go/no go*-taak. Modafinil had geen effect op responsinhibitie bij cocaïneverslaafden (Vansickel e.a. 2008).

Algemene effecten: bijwerkingen

Modafinil wordt over het algemeen goed verdragen. De meest vermelde bijwerkingen zijn hoofdpijn en misselijkheid, die licht tot matig zijn. In sommige onderzoeken werden echter zeldzame bijwerkingen gemeld. Een onderzoek bij depressie werd stopgezet wegens het optreden van suïdegedachten bij twee patiënten (Dunlop e.a. 2007), en een jongen met ADHD kreeg het syndroom van Stevens-Johnson (Biederman e.a. 2005). In onderzoek bij patiënten met schizofrenie meldt men herhaaldelijk verergering van psychotische symptomen (Pierre e.a. 2007; Rosenthal & Bryant

TABEL 4 Overzicht van placebogecontroleerde onderzoeken met modafinil bij middelenafhankelijkheid

| 1e auteur | Duur | Dosis modafinil + andere behandeling | Deelnemers | Aantal | Resultaten |
|--------------------|-------------------------------------|---|---|--|---|
| Parallel onderzoek | | | | | |
| Anderson 2009 | 12 weken + 4 weken follow-up | 200 of 400 mg/d + CBT (1 x/week) | Cocaïne- afhankelijkheid (DSM-IV) | n = 68 200 mg modafinil n = 68 400 mg modafinil n = 71 placebo | Bij modafinil 200 mg meer opeenvolgende abstinentie dagen (p = 0,02) en minder craving (p = 0,04); geen significant verschil voor totale groep in gemiddeld percentage abstinentie dagen per week (p > 0,079), maar wel significant verschil bij subgroep cocaïneafhankelijken zonder alcoholverslaving (p < 0,02) |
| Dackis 2005 | 8 weken | 400 mg/d + CBT (2 x/week) | Cocaïne- afhankelijkheid (DSM-IV) | n = 30 modafinil n = 32 placebo | Bij modafinilgroep meer negatieve urinestalen (p = 0,03) en langere periodes van abstinentie (p= 0,05; ≥ 3 weken), maar geen effect op TLFB, CGI-S, CCSA, BSCS, CCQ |
| Schnoll 2008 | 8 weken | 200 mg/d | Nicotinegebruik (min. 10 sigaretten/ dag, afgelopen 12 maanden). | n = 80 modafinil n = 77 placebo | Bij modafinilgroep verhoogde scores op negatief affect (p = 0,01; PANAS), CES-D (p = 0,02) en onthoudingssymptomen (p = 0,01); niet- abstinentie deelnemers in de modafinilgroep rookten meer dan niet-abstinenten in placebogroep (p < 0,01) |
| Shearer 2009 | 10 weken + 12 weken follow-up | 200 mg/d | Metamfetamine- afhankelijkheid (DSM-IV) | n = 38 modafinil n = 42 placebo | Minder zelfgerapporteerd gebruik (p < 0,05; OTI) en trend naar meer negatieve urinestalen (p = 0,07) in de modafinilgroep; geen effect op craving (VAS) |
| Gekruist onderzoek | | | | | |
| Hart 2008 | 48 dagen | 0, 200 of 400 mg/d + zelftoediening cocaïne (roken) | Cocaïne- afhankelijkheid (DSM-IV) (niet op zoek naar behandeling) | n = 8 | Bij modafinil lagere subjectieve waarde en cardiovasculaire effecten (p < 0,01) van cocaïne; deelnemers met modafinil kozen vaker voor geld dan voor een extra dosis cocaïne (p < 0,03), betaalden minder voor een dosis cocaïne (p < 0,05); schatten kwaliteit van cocaïne lager in (p < 0,05), ervoeren minder craving (p < 0,006; 400 mg; VAS) |
| Sofuoglu 2008 | Acute admini- stratie | 200 of 400 mg + nicotinetablet 2 mg | Nicotinegebruikers (niet op zoek naar behandeling) | n = 19 | Bij modafinil 400 mg (zonder nicotinetablet) hogere scores op negatief affect (p < 0,05; PANAS) en depressieve stemming (p < 0,05; POMS). Bij modafinil 200 mg (met nicotinetablet) verhoogd energiegehalte (p < 0,01; POMS); verlaagde reactietijd op strooptaak (p < 0,01). |
| Vansickel 2008 | Acute admini- stratie | 150, 300 of 450 mg | Cocaïnegebruikers (niet op zoek naar behandeling). | n = 11 | Geen effect op responsinhibitie (go-no-gotaak), wel snellere reactietijd bij toenemende dosis modafinil (p = 0,04) |

BSCS = Brief Substance Craving Scale; CBT = cognitieve gedragstherapie; CCQ = Cocaine Craving Questionnaire; CCSA = Cocaine Selective Severity Assessment; CES-D = Center for Epidemiology-Depression Scale; CGI-S = Clinical Global Impression Scale-Subjective; OTI = Opiate Treatment Index; PANAS = Positive and Negative Affect Schedule; POMS = Profile of Mood States; TLFB = Timeline Follow-Back Interview; VAS = visueel-analoge schaal.

2004; Sevy e.a. 2005; Spence e.a. 2005). Vergeleken met andere onderzoeken, gebruikten deze onderzoekers geen hogere dosis modafinil. Hoewel het onduidelijk is of deze bijwerkingen zonder meer kunnen worden toegeschreven aan het gebruik van modafinil, kan dit niet worden uitgesloten.

DISCUSSIE

De beschreven resultaten motiveren voornamelijk het gebruik van modafinil bij kinderen met ADHD, bij patiënten met een depressieve stoornis met vermoeidheidsklachten en bij cocaïneafhan-

kelijkheid. Deze bevindingen moet men echter met voorzichtigheid interpreteren. Er is een sterke diversiteit aanwezig in de resultaten wat het moeilijk maakt om eenduidige conclusies te trekken. Dit vertaalt zich vooral in de praktijk, waar het gebruik van modafinil op dit moment niet officieel wordt erkend voor andere aandoeningen dan narcolepsie.

Uit ons literatuuronderzoek komt tevens een duidelijke behoefte naar voren aan meer placebo-gecontroleerd onderzoek, zodat de indicatiestelling van modafinil als mono- of augmentatietherapie nog verder kan worden verduidelijkt.

Ondanks de positieve bevindingen aangaande effecten van modafinil op ADHD-symptomen, moeten we namelijk vaststellen dat de registratie van modafinil op zich laat wachten omdat de veiligheid van modafinil bij kinderen in twijfel wordt getrokken (Kahbazi e.a. 2009). Tevens is het onduidelijk wat de meerwaarde is van modafinil in vergelijking met de traditionele ADHD-medicatie. Tot op heden is er slechts één open-labelstudie bekend waarin men dit effect heeft onderzocht (Amiri e.a. 2008).

Ook de effectiviteit van modafinil als augmentatietherapie bij patiënten met een depressieve stoornis en vermoeidheidsklachten kan betwijfeld worden. Hoewel deze toepassing wel werd opgenomen in de richtlijnen van de British Association for Psychopharmacology (Anderson e.a. 2008), besluiten de opstellers van een cochrane-review over het gebruik van psychostimulantia bij depressie dat psychostimulantia in het algemeen, en modafinil in het bijzonder, geen bijdrage leveren aan het verbeteren of reduceren van vermoeidheid, slaperigheid en depressieve stemming (Candy e.a. 2008).

Deze bevindingen zijn misschien een aanwijzing dat we moeten terugkomen op de veelbelovende status van modafinil. Zo stelt men modafinil in de literatuur vaak voor als een goed alternatief voor traditionele stimulantia door zijn beperkt potentieel verslavend effect (Ballon & Feifel 2006; Minzenberg & Carter 2008). Resultaten van een recent gepubliceerd beeldvormingsonder-

zoek wijzen eerder in een andere richting. Modafinil zou in de nucleus accumbens de extracellulaire dopamineconcentratie verhogen. Dit is een bekend effect binnen de farmacologie, dat eerder wijst op een verhoogd verslavingspotentieel (Volkow e.a. 2009). Hoewel misbruik of afhankelijkheid van modafinil tot nu toe niet werd gerapporteerd in klinische onderzoeken, roepen de auteurs op tot verhoogde alertheid bij toediening van modafinil bij kwetsbare groepen, zoals patiënten met middelenaafhankelijkheid. Ook Kumar (2008) besluit dat het verslavingsprofiel van modafinil bij mensen met een geschiedenis van drugsmisbruik sterk lijkt op dat van methylfenidaat.

Desalniettemin zien we, ondanks vaak kleine steekproefgroottes en een korte innameduur van het product, duidelijke positieve effecten bij kinderen met ADHD, bij patiënten met een depressieve stoornis en bij cocaïneafhankelijkheid op respectievelijk maten van aandacht en hyperactiviteit, vermoeidheid, en cocaïnegebruik. Voor deze toepassingen echter in de praktijk kunnen worden gebruikt, is er meer placebo-gecontroleerd onderzoek nodig, met langere follow-upperiodes en grotere populaties, zowel met het oog op veiligheid als doeltreffendheid van modafinil.

LITERATUUR

- Amiri S, Mohammadi MR, Mohammadi M, e.a. Modafinil as a treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a double-blind, randomized clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 145-9.
- Anderson IM, Ferrier IM, Baldwin RC, e.a. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 343-96.
- Anderson AL, Reid MS, Li SH, e.a. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009; 104: 133-9.
- Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 554-66.
- Biederman J, Swanson J, Wigal S, e.a. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, dou-

- ble-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics* 2005; 116: 777-84.
- Biederman J, Swanson J, Wigal S, e.a. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity Disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 727-35.
- Boellner S, Earl CQ, Arora S. Modafinil in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary 8-week, open-label study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2457-65.
- Candy M, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *CochraneDatabase Syst Rev* 2008; 2: CD006722. DOI: 10.1002/14651858.CD006722.pub2.
- Dackis C, Kampman K, Lynch K, e.a. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 205-11.
- DeBattista C, Dogharmji K, Menza M, e.a. 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: 1057-64.
- DeBattista C, Lembke A, Solvason H, e.a. A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 87-90.
- Dunlop B, Crits-Christoph P, Evans D, e.a. Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness. *J Clin Psychopharmacology* 2007; 27: 614-9.
- Farrow T, Hunter M, Haque R, e.a. Modafinil and unconstrained motor activity in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 461-2.
- Fava M, Thase M, 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: 85-93.
- Frye M, Grunze H, Suppes T, e.a. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1242-9.
- Greenhill L, Biederman J, Boellner S, e.a. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 503-11.
- Hart C, Haney M, Vosburg S, e.a. Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 761-8.
- Hunter M, Ganesan V, Wilkinson J, e.a. Impact of modafinil on prefrontal executive function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2184-6.
- Kahbazi M, Ghoreishi A, Rahiminejad F, e.a. A randomized, double-blind and placebo-controlled trial of modafinil in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2009; 168: 234-7.
- Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs* 2008; 68: 1803-9.
- Markowitz P, Wagner S. An open-label trial of modafinil in patients with partial response to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 207-9.
- McGregor C, Srisurapanont M, Mitchell A, e.a. Symptoms and sleep patterns during inpatient treatment of methamphetamine withdrawal: a comparison of mirtazapine and modafinil with treatment as usual. *J Subst Abuse Treat* 2008; 35: 334-42.
- Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 1477-502.
- Pierre J, Peloian J, Wirshing D, e.a. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 705-10.
- Rosenthal M, Bryant S. Benefits of adjunct modafinil in an open-label, pilot study in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 38-43.
- Rugino T, Copley T. Effects of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 230-5.
- Rugino T, Samscock T. (2003). Modafinil in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 136-42.
- Schnoll RA, Wileyto EP, Pinto A, e.a. A placebo-controlled trial of modafinil for nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2008; 98: 86-93.
- Sevy S, Rosenthal M, Alvir J, e.a. Double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 839-43.
- Shearer J, Darke S, Rodgers C, e.a. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil (200 mg/day) for metamphetamine dependence. *Addiction* 2009; 104: 224-33.
- Sofuoglu M, Waters AJ, Mooney M. Modafinil and nicotine interactions in abstinent smokers. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 21-30.

- Spence S, Green R, Wilkinson I, e.a. Modafinil modulates anterior cingulate function in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 55-61.
- Swanson J, Greenhill L, Lopez F, e.a. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 137-47.
- Taylor F, Russo J. (2000). Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 311-20.
- Thase ME, Fava MD, DeBattista C, e.a. Modafinil augmentation of SSRI therapy in patients with major depressive disorder and excessive sleepiness and fatigue: a 12-week, open-label, extension study. *CNS Spectrums* 2006; 11: 93-102.
- Turner D, Clark L, Dowson J, e.a. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Biol Psychiatry* 2004a; 55: 1031-40.
- Turner D, Clark L, Pomarol-Clotet E, e.a. Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2004b; 29: 1363-73.
- Vaishnavi S, Gadde K, Alamy S, e.a. Modafinil for atypical depression: effects of open-label and double-blind discontinuation treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 373-8.
- Vansickel A, Fillmore M, Hays L, e.a. Effects of potential agonist-replacement therapies for stimulant dependence on inhibitory control in cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34: 293-305.
- Volkow ND, Fowler JS, Logan J, e.a. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA* 2009; 301: 1148-54.

AUTEURS

L. JOOS, psycholoog, verbonden aan PC Broeders Alexianen (Boechout) en het Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Universiteit Antwerpen.

L. DOCX, psycholoog, verbonden aan het CAPRI.

L. SCHMAAL, neuropsycholoog, verbonden aan het Academisch Medisch Centrum, Afdeling Psychiatrie, Amsterdam Institute for Addiction Research (AIAR), Amsterdam.

B.G.C. SABBE, psychiater en hoogleraar, verbonden aan het CAPRI.

G. DOM, psychiater, verbonden aan PC Broeders Alexianen, Boechout en Universitair Ziekenhuis Antwerpen en CAPRI.

Correspondentieadres: L. Joos, PC Broeders Alexianen, afdeling 1, Provinciesteenweg 408, 2530 Boechout, België.

Email: leen.joos@ua.ac.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-5-2010.

SUMMARY

Modafinil in psychiatric disorders: the promising state reconsidered – L. Joos, L. Docx, L. Schmaal, B.G.C. Sabbe, G. Dom –

BACKGROUND For more than two decades psychiatrists have known about and have promoted modafinil, a very promising stimulant that boosts wakefulness in cases of narcolepsy and also enhances cognitive functions. At present, however, we must conclude that modafinil is hardly ever used to treat illness other than narcolepsy.

AIM To review current attitudes and practice with regard to the use and efficacy of modafinil in the treatment of psychiatric disorders.

METHOD Relevant placebo-controlled studies were retrieved via PubMed (Medline) and Web of Science.

RESULTS Modafinil is used experimentally to treat ADHD, mood disorders, schizophrenia and substance-dependence. Compared to placebo, modafinil achieves positive but mainly variable results on different clinical and cognitive measures. It achieves results very rapidly, within a week, but over a period of time the results stabilise.

CONCLUSION Modafinil is particularly successful in the treatment of ADHD, depression and cocaine-dependency on measures of attention and hyperactivity, fatigue and cocaine-use respectively. There is a need for further placebo-controlled trials with longer follow-up periods and larger sample size in order to ensure the safety of the product and to refine its area of efficacy.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)11, 763-773]

KEY WORDS modafinil, psychiatric disorders, placebo-controlled