

Modafinil bij alcoholafhankelijke patiënten: het effect op terugval

L. JOOS, L. SCHMAAL, N. BROOS, A.E. GOUDRIAAN

ACHTERGROND Terugval in alcoholproblematiek komt bij ruim de helft van de alcoholafhankelijke patiënten voor. Een verminderde impulscontrole ligt mogelijk aan de basis van deze verhoogde kans op terugval en biedt nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling.

DOEL Toelichten en bespreken van de onderzoeksresultaten van een klinische studie waarin de effectiviteit van een cognitieve versterker, modafinil, werd onderzocht voor de behandeling van terugval en impulscontrole bij alcoholafhankelijke patiënten.

METHODE Een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie werd uitgevoerd waarbij 83 alcoholafhankelijke patiënten gedurende 10 weken werden behandeld met modafinil (300 mg/dag) of placebo.

RESULTATEN Behandeling met modafinil leidde tot een verlaagd alcoholgebruik, maar enkel bij patiënten met verminderde impulscontrole bij aanvang (neurocognitieve maat: responsinhibitie). Modafinil had daarnaast negatieve effecten op alcoholgebruik bij patiënten die een optimale impulscontrole hadden bij aanvang van de studie.

CONCLUSIE Modafinil beperkt terugval bij alcoholafhankelijke patiënten met zwakke responsinhibitie. Het identificeren van relevante subtypes is echter noodzakelijk voor het ontwikkelen van geïndividualiseerde behandelmethoden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 879-884]

TREFWOORDEN cognitieve versterker, impulscontrole, subtypering

Terugval komt bij ruim de helft van de alcoholafhankelijke patiënten voor. Een verlaagde impulscontrole vormt een belangrijke risicofactor voor terugval bij alcoholafhankelijkheid (Dom 2006; Goudriaan e.a. 2006). Controleverlies is een primair kenmerk van verslaving en wijst op het onvermogen om weerstand te bieden aan zucht tot gebruik en het verder gebruiken ondanks de negatieve gevolgen (zie Schmaal e.a. elders in dit themanummer).

Ondanks het centrale belang van impulscontrole binnen verslavingsmodellen zijn tot op heden de beschikbare farmacotherapeutische mogelijkheden beperkt tot de reductie van *craving*

(acamprosaat en naltrexon). De effectgrootte van deze behandelingen blijft echter beperkt (Cohens $d \approx 0,25$; Mann & Hermann 2010). Het versterken van het controlesysteem zou kunnen bijdragen aan een vermindering van terugval in alcoholafhankelijkheid. De effectiviteit van farmacologische interventies die ingrijpen op deze impulscontrolefuncties bij alcoholproblematiek werd echter tot dusver nog niet onderzocht.

Een veelbelovend geneesmiddel in dat opzicht is modafinil, een waakzaamheidsbevorderend product dat geregistreerd is voor de behandeling van narcolepsie. Modafinil staat echter ook bekend om zijn cognitief versterkende effecten en wordt hier-

door frequent *off-label* gebruikt bij verschillende psychiatrische aandoeningen (voor overzicht zie Joos e.a. 2010). Modafinil verbetert geheugen- en aandachtsfuncties, maar ook complexere (executive) functies zoals impulscontrole, besluitvorming en planning. Behandeling met modafinil leidde bij cocaïne- en metamfetamine-afhankelijke patiënten tot een vermindering van druggebruik en tot langere periodes van abstinentie.

De effecten van modafinil worden mogelijk gemodereerd door verschillen in impulscontrole bij aanvang van onderzoek: patiënten met zwakke impulscontrole blijken baat te hebben bij modafinil, terwijl patiënten met sterke impulscontrole geen of eerder slechte effecten ondervinden van modafinil in vergelijking met placebo (Schmaal e.a. 2013; Zack & Poulos 2009).

Het precieze werkingsmechanisme van modafinil is tot dusver niet volledig bekend. Modafinil bindt aan dopamine- en noradrenaline-transporters, met een stijging van de extracellulaire concentratie dopamine en noradrenaline tot gevolg. Daarnaast werkt modafinil ook in op andere neurotransmittersystemen zoals het glutamaterge, GABA-erge en serotonerge systeem.

Kortom, behandeling met modafinil bij alcoholafhankelijke patiënten zou kunnen leiden tot een verminderde terugval door een verbeterde impulscontrole. Alcoholafhankelijke patiënten met een zwakke impulscontrole hebben mogelijk meer baat bij deze behandeling dan patiënten met een sterke impulscontrole. Deze hypothesen werden onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarbij alcoholafhankelijke patiënten gedurende 10 weken werden behandeld met modafinil of placebo (oorspronkelijk artikel: Joos e.a. 2013a).

METHODE

Deelnemers

De studiepopulatie bestond uit 83 alcoholafhankelijke patiënten (gemiddelde leeftijd 41,8 jaar; 85,5% mannen) die zich hadden aangemeld voor

een residentiële of dagbehandeling in één van twee Antwerpse ziekenhuizen (Psychiatrisch Centrum Broeders Alexianen te Boechout of Psychiatrisch Ziekenhuis Sint-Norbertus te Duffel, België). Alle deelnemers hadden een diagnose alcoholafhankelijkheid volgens de DSM-IV-criteria voor ten minste de afgelopen 12 maanden; deelnemers met een comorbide middelenafhankelijkheid werden geëxcludeerd (met uitzondering van tabakafhankelijkheid). Daarnaast was het gebruik van psychoactieve medicatie of medicatie tegen *craving* (acamprosaat of naltrexon) een exclusiecriteria, en werden patiënten met actuele as I-stoornissen op de DSM-IV uitgesloten (met uitzondering van ADHD, stoornissen in de impulscontrole of gokproblemen).

Protocol en meetinstrumenten

Een dubbelblinde studie werd uitgevoerd, waarbij alcoholafhankelijke patiënten na uitgangsmetingen aselect modafinil ($n = 41$; 300 mg/dag) of placebo ($n = 42$; lactose) kregen toegewezen. De mate van alcoholgebruik en de impulscontrole werden in kaart gebracht op 3 meetmomenten: vóór behandeling (na ontwenning, omschreven als het niet (meer) nemen van benzodiazepines en het hebben van een score < 12 op de *Short Alcohol Withdrawal Scale* (Gossop e.a. 2002)), tijdens de behandeling (week 5-6), en één week na het stopzetten van de 10-weken durende behandeling. Drie en zes maanden na behandeling werden telefonische follow-upinterviews uitgevoerd om terugval in kaart te brengen.

De primaire uitkomstvariabelen waren alcoholgebruik, gedefinieerd als het percentage abstinente dagen en het percentage dagen met ernstig alcoholgebruik gemeten met de *time line follow back* methode, en impulsiviteit, gemeten met zowel vragenlijsten (*State Impulsivity Scale*) als neuropsychologische gedragstaken (*stop signal task*; *delay discounting task*). Het behandel-effect werd onderzocht met een multilevelanalyse voor herhaalde metingen waarbij $\alpha = 0,05$ werd gecorrigeerd voor multiple testing (toets van Bonferroni:

$\alpha < 0,01$ en $\alpha < 0,0025$ voor de hoofd- en de subgroepanalyses respectievelijk).

Behandeleffecten op de impulsiviteitsmetingen werden gemeten na behandeling; behandeleffecten op alcoholgebruik werden gemeten na follow-up (inclusief alle tussentijdse meetmomenten). Gegeven de groeps groottes van de twee behandelgroepen kon deze studie een effectgrootte van $d = 0,70$ detecteren met een onderscheidingsvermogen van 70%. Elders publiceerden we een gedetailleerdere omschrijving van de methode en de statistische analyses (Joos e.a. 2013a).

RESULTATEN

Modafinil werd in het algemeen goed verdragen en uitval tijdens de behandeling was gelijk in beide behandelgroepen (modafinilgroep: 42%; placebogroep: 33%). Volledige abstinentie (gemeten 6 maanden na behandeling) werd bereikt door 29% van de patiënten in de modafinil- en 15% in de placebogroep. Dit verschil was niet significant. In vergelijking tot placebo leidde behandeling met modafinil niet tot een hoger percentage abstinente dagen, noch tot een lager percentage dagen met excessief alcoholgebruik. Patiënten behandeld met modafinil, in vergelijking met de placeboconditie, rapporteerden wel een lager gevoel van impulsiviteit, gemeten met de State Impulsivity Scale, maar er werden geen behandeleffecten gevonden op de neuropsychologische impulsiviteitstaken.

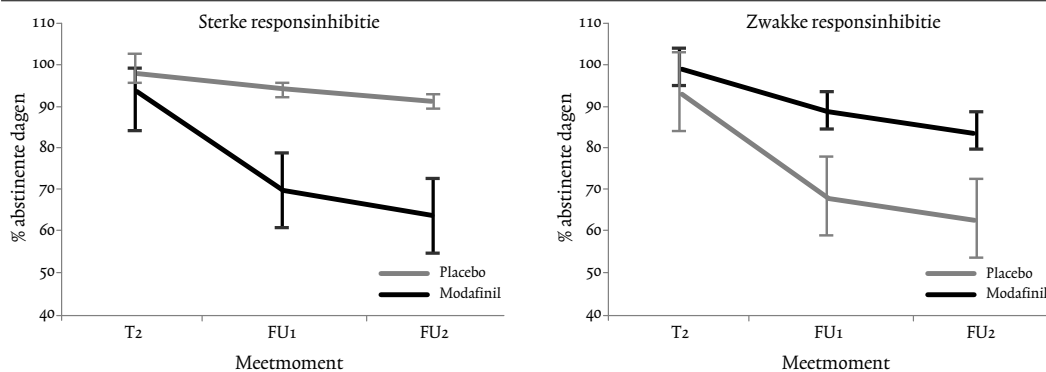
Indien we echter deze analyses herhaalden in subgroepen van patiënten met een zwakke versus een sterke neurocognitieve impulscontrole of responsinhibitie (groepsverdeling op basis van de mediaan van de stopsignalreactietijd (SSRT) = 233,22), kwamen er wel duidelijke verschillen naar voren. Modafinil had een positief, maar niet significant effect op het percentage abstinente dagen ($p = 0,066$) bij patiënten met een verminderde responsinhibitie bij aanvang van de studie. Bovendien was er in deze groep een significant langere tijd tot eerste terugval met modafinil in vergelijking met placebo ($p = 0,022$; Cohens $d = 0,81$). Patiënten met een sterkere responsinhibitie bij aanvang van de studie ondervonden daarentegen eerder schadelijke effecten van modafinil: een lager percentage abstinente dagen ($p = 0,002$) en een hoger percentage dagen excessief alcoholgebruik ($p = 0,003$) in de modafinil- versus de placebogroep (zie figuur 1). Vergelijkbare resultaten werden niet gevonden bij subgroepen op basis van de delay discounting task, de Barratt Impulsiveness Scale (version 11) of de State Impulsivity Scale.

DISCUSSIE

Bidirectionele effecten van modafinil

De resultaten van deze studie tonen een positieve, maar niet significante, behandeltoeslag aan van modafinil bij alcoholafhankelijke patiënten:

FIGUUR 1 Behandeleffect van modafinil versus placebo op percentage abstinente dagen in subgroepen van patiënten met sterke ($n = 22$) en zwakke ($n = 30$) responsinhibitie bij aanvang van de behandeling, gecorrigeerd voor percentage abstinente dagen bij aanvang. De foutenbalken representeren de standaardfout; T2: testing na behandeling; FU1 en FU2: follow-up 3 en 6 maanden na behandeling



modafinil beperkte terugval bij alcoholafhankelijke patiënten, maar alleen bij patiënten die kampen met een zwakke responsinhibitie bij aanvang van de behandeling. Daarnaast kwam een significant negatief behandel-effect van modafinil naar voren bij patiënten met een optimale responsinhibitie bij de start van de behandeling. De resultaten roepen dan ook op tot voorzichtigheid bij toediening van modafinil aan een random geselecteerde alcoholafhankelijke patiënt.

Toch tonen de resultaten duidelijke bidirectionele effecten aan van modafinil bij alcoholafhankelijke patiënten: modafinil beperkte terugval bij patiënten met een zwakke responsinhibitie bij aanvang van de behandeling (trend), maar het verhoogde alcoholgebruik bij patiënten met een optimale responsinhibitie bij aanvang.

Vergelijkbare effecten van modafinil op cognitieve functies werden eerder gepubliceerd (Bodennman e.a. 2012; Schmaal e.a. 2013; Zack & Poulos 2009). Deze kunnen verklaard worden vanuit een omgekeerde U-vormige curve, die aangeeft dat het effect van catecholaminerge medicatie zoals modafinil afhankelijk is van het basale catecholamineniveau in de hersenen voor toediening van het middel (Cools & D'Esposito 2011). Zowel een te hoog als een te laag niveau van dopamine/noradrenaline in de hersenen kan een negatieve invloed hebben op het cognitief functioneren. Dus slechts patiënten die door behandeling van modafinil een optimale concentratie van catecholamine bereiken, zullen baat hebben bij deze behandeling.

Daarnaast is er eerder ook een vergelijkbaar bidirectioneel effect gevonden van de uitgangssituatie wat betreft impulsiviteit op de gevoeligheid voor terugval (o.a. Broos e.a. 2012; Diergaarde e.a. 2008), wat aantoonde dat degenen met hoge impulsiviteit gevoeliger zijn voor terugval in verslavingsgedrag dan degenen met een lage impulsiviteit. Deze gevonden bidirectionele resultaten benadrukken dan ook het belang van een goede neuropsychologische subtypering voordat een behandeling (met modafinil) kan worden gestart.

Belang van subtypering

Het belang van subtypering is niet nieuw binnen de verslavingszorg. De laatste jaren wordt steeds meer aandacht besteed aan het ontwikkelen van geïndividualiseerde behandelprotocollen vanuit het besef dat alcoholafhankelijkheid een complexe en heterogene stoornis is waarbij effectgroottes van de huidige behandelmogelijkheden relatief beperkt zijn (Mann & Hermann 2010). Het opdelen van deze heterogene populatie in homogener subgroepen kan de effectgrootte van een behandeling vergroten. Het blijft echter een grote uitdaging om die aspecten van het verslavingsproces te identificeren die bepalen of een specifiek individu baat zal hebben bij een specifieke behandeling.

Subtypering op basis van de beginleeftijd van de verslaving wordt bijvoorbeeld al sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw onderzocht om een link te leggen tussen verschillen in behandelrespons van alcoholafhankelijke populaties. In een bijkomende studie vonden wij echter geen effecten van beginleeftijd op het cognitief functioneren bij alcoholafhankelijke patiënten (Joos e.a. 2013b). Gezien het beperkte onderscheidingsvermogen van de beginleeftijd lijkt deze geen bruikbaar klinisch kenmerk om subtypes te definiëren. Dit is mogelijk eraan toe te schrijven dat zulke fenotypische kenmerken te weinig gerelateerd zijn aan de onderliggende neurobiologische mechanismen van verslaving.

Het analyseren van endofenotypische of genetische kenmerken zou tot betere resultaten kunnen leiden, aangezien deze variabelen zowel een sterkere verbinding hebben met de neurobiologische aspecten van verslaving, als met het werkingsmechanisme van bepaalde medicatie. Zoals we in het voorgaande reeds aantoonde, kunnen subgroepen op basis van responsinhibitie (als endofenotype) tot veelbelovende resultaten leiden om variatie in behandelresultaten van modafinil bij (alcohol)verslaving te onderscheiden.

Eerder genetisch onderzoek heeft ook bidirectionele effecten van modafinil aangetoond

gerelateerd aan Val158-Met-polymorfismen van het gen voor catechol-O-methyltransferase (COMT-gen), een gen dat een belangrijke rol speelt in de dopaminerge neurotransmissie. Toediening van modafinil na slaapdeprivatie leidde tot behoud van cognitief functioneren bij aanvang bij deelnemers met een Val-Val-genotype (laag dopamineniveau), terwijl het verslechterde bij mensen met het Met-Met-genotype (Bodenmann e.a. 2009).

Deze resultaten zijn veelbelovend met het oog op het identificeren van gepaste subtypes. Voordat deze bevindingen in de praktijk kunnen worden toegepast, is verder onderzoek noodzakelijk. Vooral wat betreft de implementatie van endofenotypische kenmerken van subtyperingen en koppeling aan medicamenteuze of psychologische interventies is de stap naar klinisch bruikbare richtlijnen nog niet te maken, omdat eerst duidelijkheid verkregen moet worden over welke grenswaarden klinisch relevant zijn.

Beperkingen

De onderzoeksresultaten dienen in het licht van volgende beperkingen te worden geïnterpreteerd. De grootte van het (positieve) behandel-effect werd mogelijk onderdrukt door de aanwezigheid van een relatief beperkte steekproef. Gezien de effectgrootte van deze studie (Cohens $d = 0,70$) was deze studie alleen in staat om sterke, maar geen kleine, subtiele behandel-effecten van modafinil op de primaire uitkomstvariabelen te detecteren. Bovendien werden er zeer strikte exclusiecriteria gehanteerd met als doel een zuivere, maar vermoedelijk minder impulsieve, populatie te rekruteren. Hierdoor is ook de generaliseerbaarheid van de resultaten naar een aselechte populatie beperkt.

CONCLUSIE

Deze studie toont bidirectionele behandel-effecten aan van modafinil bij alcoholafhankelijke patiënten. Enerzijds reduceert modafinil in beperkte mate terugval bij patiënten met een ver-

minderde impulscontrole in de vorm van zwakke responsinhibitie. Anderzijds leidt modafinil tot een significant slechtere behandeluitkomst bij alcoholafhankelijke subgroepen met een goede impulscontrole in vergelijking tot placebo. Om tot een betere aansluiting van de behandeling op de patiënt en een betere behandeluitkomst te komen, is er duidelijk behoefte aan het vinden van subtypes; niet alleen om patiënten te identificeren die baat kunnen hebben bij modafinil, maar ook om negatieve effecten van modafinil te voorkomen.

NOOT

¹ Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *European Neuropsychopharmacology* (2013; 23: 948-55) met als titel: 'Effect of modafinil on impulsivity and relapse in alcohol dependent patients: a randomized, placebo-controlled trial'.

LITERATUUR

- Bodenmann S, Xu S, Luhmann UF, Arand M, Berger W, Jung HH, e.a. Pharmacogenetics of modafinil after sleep loss: catechol-O-methyltransferase genotype modulates waking functions but not recovery sleep. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 296-304.
- Broos N, Diergaarde L, Schoffelman ANM, Pattij T, De Vries TJ. Trait impulsive choice predicts resistance to extinction and propensity to relapse to cocaine seeking: a bidirectional investigation. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1377-86.
- Cools R, D'Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 113-25.
- Diergaarde L, Pattij T, Poortvliet I, Hogenboom F, De Vries W, Schoffelman AN, e.a. Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 301-8.
- Dom G. Neurocognitive deficits in impulse control: implications in addiction. *Acta Neurol Belg* 2006; Suppl: 30.
- Gossop M, Keaney F, Stewart D, Marshall EJ, Strang J. A Short Alcohol Withdrawal Scale (SAWS): development and psychometric properties. *Addict Biol* 2002; 7: 37-43.
- Goudriaan AE, Oosterlaan J, De Beurs E, van den Brink W. Neurocognitive functions in pathological gambling: A comparison with alcohol dependence, tourette syndrome, and normal controls. *Addiction* 2006; 101: 534-47.

- Joos L, Docx L, Schmaal L, Sabbe BGC, Dom G. Modafinil bij psychiatrische aandoeningen: de veelbelovende status opnieuw bekeken. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 763-73.
- Joos L, Goudriaan AE, Schmaal L, Franssen E, van den Brink W, Sabbe BG, e.a. Effect of modafinil on impulsivity and relapse in alcohol dependent patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharm* 2013a; 23: 948-55.
- Joos L, Schmaal L, Goudriaan AE, Franssen E, van den Brink W, Sabbe BG, e.a. Age of onset and neuropsychological functioning in alcohol dependent inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 2013b; 37: 407-16.
- Mann K, Hermann D. Individualised treatment in alcohol-dependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260 (Suppl 2): S116-20.
- Schmaal L, Joos L, Koeleman M, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Effects of modafinil on neural correlates of response inhibition in alcohol-dependent patients. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 211-8.
- Zack M, Poulos CX. Effects of the atypical stimulant modafinil on a brief gambling episode in pathological gamblers with high vs. low impulsivity. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 660-71.

AUTEURS

LEEN JOOS, klinisch psycholoog en onderzoeker, Universiteit Antwerpen, afd. Medische wetenschappen, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Antwerpen.

LIANNE SCHMAAL, neuropsycholoog en postdoctoraal onderzoeker, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam Institute for Addiction Research (AIAR), afd. Psychiatrie, Universiteit van Amsterdam, en VU Medisch Centrum, afd. Psychiatrie, Amsterdam.

NIENKE BROOS, neuropsycholoog en onderzoeker, VU medisch centrum, afd. Anatomie en Neurowetenschappen, Neuroscience Campus, Amsterdam.

ANNEKE GOUDRIAAN, neuropsycholoog, hoofdonderzoeker Verslaving, Arkin, Amsterdam, en Academisch Medisch Centrum, AIAR, afd. Psychiatrie, Universiteit van Amsterdam. Correspondentieadres: Leen Joos, CAPRI, Universiteit van Antwerpen, Universiteitsplein 1, R3.21, B-2610 Wilrijk, België. E-mail: leen_joos@hotmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-4-2013.

SUMMARY

Modafinil in alcohol-dependent patients: the effect on relapse – L. Joos, L. Schmaal, N. Broos, A.E. Goudriaan –

BACKGROUND Relapse in alcohol dependence affects more than 50% of all alcohol-dependent patients. Diminished impulse control may perhaps provoke these high relapse rates and may therefore be a mechanism that can be targeted for treatment.

AIM To explain and discuss the findings of a clinical trial which assessed the effectiveness of modafinil, a cognitive enhancer, when used to treat relapse and increase impulse control in alcohol-dependent patients.

METHOD A randomised double-blind placebo-controlled study was conducted in 83 alcohol-dependent patients who were treated during 10 weeks with modafinil (300 mg/day) or placebo.

RESULTS Treatment with modafinil reduced alcohol use, but only in patients with reduced baseline impulse control (neurocognitive measure: response inhibition). Modafinil did not reduce alcohol use in alcohol-dependent patients with optimum baseline impulse control.

CONCLUSION Modafinil reduces relapse in alcohol-dependent patients with poor response inhibition. However, it is essential that relevant subtypes be identified if personalised treatment methods are to be developed.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 879-884]

KEY WORDS cognitive enhancer, impulse control, sub-typing