

Modafinil i behandling af depression

Poul Videbech

OVERSIGTSARTIKEL

Center for Psykiatrisk
Forskning, Aarhus
Universitetshospital,
Risskov

RESUME

Resultaterne af en systematisk litteraturgennemgang af modafinil som adjuverende behandling for træthed og søvnighed hos deprimerede patienter præsenteres. Der findes adskillige ikke-kontrollerede undersøgelser, hvor der påvises god effekt, men kun ganske få kontrollerede studier, og de er metodologisk problematiske og delvis modstridende. Hvis man overvejer brug af modafinil til særligt udvalgte patienter, skal man dels sikre sig mod problemer med interaktioner med den antidepressive behandling, dels forsøge at seponere modafinil efter en periode, fordi effekten ikke ser ud til at være blivende. Desuden er præparatet meget dyrt.

Det er et stort problem, at mange patienter med depression ikke opnår fuld remission ved behandling med antidepressiv medicin. Man kan således se, at i bedste fald opnår 40% remission, mens 60% udviser et respons [1]. Meget ofte plages patienterne fortsat af træthed, initiativløshed og manglende koncentrationsevne. Dette kan skyldes selve depressionssygdommen, men kan også være bivirkninger af behandlingen. Selv hos mennesker, der blev vurderet til at respondere i fuldt omfang på 20 mg fluoxetin dagligt gennem otte uger, havde 38% residualsymptomer i form af træthed. Langt de fleste af disse havde også træthed som symptom, før behandlingen blev indledt [2]. Det er derfor vigtigt at undersøge mulighederne for at afhjælpe dette symptom. Tidligere har man forsøgt adjuverende behandling med amfetamin og lignende centralnervesystemstimulerende midler – en behandling, hvor evidensen for langtidseffekten er svag [3] og risikoen for problemer med tolerans og afhængighed stor.

Modafinil er et interessant præparat i denne sammenhæng. Det er godkendt til behandling af narkolepsi, men anvendes også i særlige tilfælde til behandling af *attention deficit and hyperkinetic disorder* (ADHD) samt dissemineret sklerose og cancer, hvor udtalt træthed er et af symptomerne. Derimod er det ikke registreret til depressionsbehandling.

Modafinil øger vågenheden ved at mindske den *gamma-amino butyric acid* (GABA)erge 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 hy-

pothalamus øges, hvilket stimulerer histaminfrigivelsen fra den tuberomamillære kerne og blokerer genoptagelsen af noradrenalin i den ventrolaterale præoptiske kerne. Herudover øges niveauet af serotonin i hjernen. Disse forhold er gennemgået i detaljer i [4].

Nettoresultatet er således, at vågenheden øges, men modafinil adskiller sig væsentligt fra andre psykostimulantia ved at være selektiv for specifikke områder i centralnervesystemet frem for generelt at aktivere, som amfetamin og lignende stoffer gør det. Modafinil har derfor ringe effekt på den dopaminerge aktivitet i striatum (se f.eks. [5]), og der er minimal risiko for misbrug af stoffet [6]. Der er således flere teoretiske grunde til at forvente en gavnlig effekt på depression eller depressive restsymptomer – specielt træthed, anergi og kognitiv dysfunktion. Bivirkningerne ved modafinil er vist i **Tabel 1**.

MATERIALE OG METODER

Grundlaget for denne oversigtsartikel er en søgning i PubMed indtil juli 2011 med søgestrengen (*mood disorders* (MeSH) *or depression*) *AND modafinil*. Dette gav 170 hits, hvoraf alle originale undersøgelsers abstrakter blev gennemgået. Kriterier for udvælgelsen var, at artiklerne skulle indeholde et abstrakt, dreje sig om mennesker med klinisk betydende depression



TABEL 1

Bivirkninger med modafinil ifølge www.medicin.dk.

Meget almindelige (> 10%)

Hovedpine

Almindelige (1-10%)

Kraftløshed, nedsat appetit, kvalme, mundtørhed, abdominalsmerter, diare, obstipation, brystmerter, palpitationer, perifer ødemer, takykardi, vasodilatation, angst, depression, dødsighed, konfusion, nervøsitet, paræstesier, svimmelhed, søvnløshed, tankeforstyrrelser og sløret syn

Ikkealmindelige (0,1-1%)

Tørst, øget appetit, væggtab, væggtøgning, orale ulcera, glossitis, arytmier, bradykardi, hoste, dyspnø, eosinofili, leukopeni, abnorme drømme, agitation, aggressivitet, bevægeforstyrrelser, dyskinesier, hukommelsesbesvær, øget muskeltonus, personlighedsforstyrrelser, talebesvær, tremor, hududslæt, allergiske reaktioner, inkontinens og nedsat libido

(*major depression*) og være skrevet på enten engelsk eller dansk. Artikler, der handlede om modafinil til bekæmpelse af træthed hos f.eks. cancerpatienter, og kasuistikker blev således valgt fra. Herudover blev litteraturlisterne i de udvalgte referencer gennemgået, ligesom artikler, hvor man citerede disse arbejder, blev undersøgt via Science Citation Index for derved at kunne søge litteratur fremadrettet. I søgeprocessen udvalgte man nøje alle klinisk kontrollerede undersøgelser, som der imidlertid kun er ganske få af. Alle review om emnet blev desuden gennemgået for at sikre, at man ikke havde overset en klinisk kontrolleret undersøgelse. Søgefeltet er derfor væsentligt større end de i PubMed registrerede artikler. Enkelte ukontrollerede undersøgelser er omtalt, idet man dog ikke lægger særlig vægt på disse i konklusionen af grunde, som er gennemgået i diskussionsafsnittet.

RESULTATER

Generelt kan den fundne litteratur inddrages i følgende grupper: 1) modafinil som eneste behandling til depressive patienter, 2) antidepressiva plus modafinil versus antidepressiva plus placebo som initial behandling og 3) modafinil som tillægsterapi til antidepressiv behandling til en selekteret gruppe patienter.

De få undersøgelser af modafinil som eneste behandling af depression (gruppe 1) skønnes ikke at være klinisk relevante og er derfor ikke medtaget i det følgende.

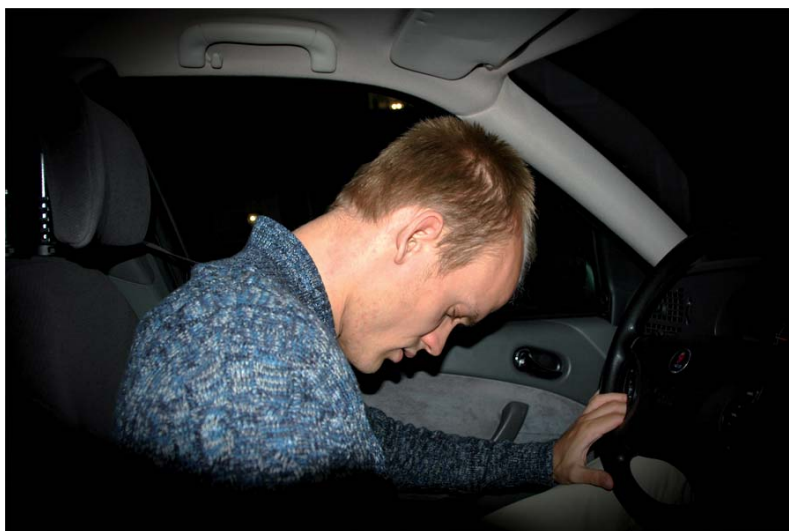
Der blev desuden fundet få undersøgelser i gruppe 2, f.eks. [7]. Disse var ret små, og designet blev ikke skønnet at være klinisk relevant pga. prisen for modafinil, dets bivirkninger, og fordi det kun var et mindretal, der oplevede de nævnte problemer med træthed og initiativløshed. Disse undersøgelser er derfor frafaldt i det følgende.

Studier, der minder om den kliniske situation, hvor modafinil bruges som tillæg til eksisterende behandling og først tages i brug, hvis den allerede instuerede behandling har vist sig ikke at være tilstrækkelig, skønnedes at være mest relevante (gruppe 3) og vil blive omtalt yderligere.

Unipolar depression

Der findes tre ukontrollerede studier af modafinil med responsrater på 43-70% [8-10]. Dosisintervallet var 100-400 mg. I to små retrospektive undersøgelser med et blandet patientmateriale med og uden antidepressiv medicin fandtes responsrater på 51-100% [11, 12].

De kontrollerede undersøgelser skal omtales nøjere. I en undersøgelse af *DeBattista et al* [13] blev 136 patienter, der havde været i fast antidepressiv behandling gennem mindst seks uger, randomiseret til



Træthed i forbindelse med depression er et stort problem, som tilmed kan være farligt.

behandling med modafinil eller placebo. De fleste patienter blev behandlet med selektive serotoninop-tagelseshæmmere (SSRI) (78%), og 7% blev behandlet med flere typer antidepressiva. Dosis af modafinil blev gradvis optitreret til 200 mg og derefter individuelt ændret til en dosis på 100-400 mg afhængigt af effekt og bivirkninger.

I alt 118 patienter (87%) fuldførte undersøgelsen. De fleste patienter, der indgik i undersøgelsen, klagede over træthed (82%), og 51% angav søvnighed som et problem. Dette blev målt på følgende *rating scales*: Fatigue Severity Scale (FSS) og Epworth Sleepiness Scale (ESS). Målt på de to skalaer forbedrede modafinil hurtigt dette signifikant ($p < 0,01$), men efter seks uger var forskellene ikke længere signifikante. Der var ikke signifikant forskel på Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Clinical Global Impression of Change (CGI-C), og Short-Form Health Survey (SF-36), men modafinil givet i doser på 100-400 mg var vel tålt i kombination med forskellige typer antidepressiv medicin.

Fava et al udførte et randomiseret, placebokontrolleret studie af 200 mg fast dosis modafinil i otte uger til patienter med partielt respons efter mindst otte ugers SSRI-behandling i monoterapi (fluoxetin, paroxetin og sertralin), de sidste fire uger i fast dosering [14]. Der var inkluderet i alt 311 patienter i studiet. Modafinil bedrede den kliniske tilstand (målt med Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I)-skala) signifikant allerede efter én uge og fortsat signifikant de følgende uger sammenlignet med placebo. En signifikant initial bedring på FSS- og ESS-skalaerne havde ikke holdt sig ved otteugersundersøgelsen. Remissionsrater målt med (Hamilton) HDS-17 item-skalaen var hhv. 44% for modafinil og

36% for placebo, men analyserede man data for de patienter, som var sygest ved inklusionen (HDS-17 ≥ 14), var der signifikant forskel mellem de to grupper både på CGI-I- og HDS-17-skalaen ved forsøgets afslutning.

I et senere studie poolede samme forfattere data fra dette studie med data fra et tilsvarende studie, hvor man anvendte fleksibel dosis [15]. Derved omfattede undersøgelsen 348 patienter, hvoraf næsten alle fik 200 mg eller mere modafinil. Allerede efter én uge var der signifikant bedring på *overall clinical condition* (målt ved CGI-I), vågenhed (målt ved ESS), depressive symptomer (målt ved HDS-17) og træthed (målt ved FSS). Denne bedring holdt sig – bortset fra den angivne træthed – indtil sidste kontrolbesøg uden større bivirkninger.

Bipolar depression

I et casestudie blev der påvist effekt på hypersomni hos remitterede bipolart deprimerede patienter [16]. Et nyligt publiceret, placebokontrolleret, randomiseret multicenterstudie af modafinil over for placebo til bipolare patienter, der var i behandling med forskellig stemningsstabiliserende medicin (med og uden forskellig antidepressiv medicin), viste respons- og remissionsrater i modafinilgruppen på hhv. 44% og 39%, mens de samme tal i placebogruppen var hhv. 23% og 18%, hvilket var statistisk signifikant [17]. Til gengæld kunne man ikke påvise nogen signifikant effekt på søvnighed og træthed. Dette studie inkluderede kun 85 patienter, hvoraf de 58 fuldførte, men der var ikke forskel på de to grupper mht. drop-outs. Modafinildosis var på 100-200 mg. Bivirkninger forekom ens i disse to grupper, specielt var der ikke flere tilfælde af hypomani i modafinilgruppen end i placebogruppen og ingen tilfælde af mani i nogen af grupperne, som blev fulgt i seks uger.

Bivirkninger

Almindelige bivirkninger ved modafinil er hovedpine, søvnløshed, palpitationer, nervøsitet, diare, angst og

kvalme. I de kliniske forsøg har bivirkningerne imidlertid været lette (Tabel 1).

DISKUSSION

Der er store begrænsninger i litteraturen, og der eksisterer kun to randomiserede, klinisk kontrollerede forsøg, der omhandler unipolare patienter, og ét, hvor man har inkluderet bipolare patienter. Der kan ikke konkluderes ud fra de mange ukontrollerede forsøg, da den observerede bedring kan skyldes spontan remission, yderligere effekt af den antidepressive behandling, den forløbne tid eller ganske enkelt placeboeffekt.

Det er også et problem, at det i flere undersøgelser er meget vanskeligt at skelne mellem træthed/søvnighed, som skyldes depressionen, og tilsvarende symptomer, som skyldes behandlingen. Det er desuden en velkendt klinisk observation, at patienter reagerer meget individuelt på SSRI netop på disse parametre: Nogle bliver døsig, andre kan tværtimod ikke sove.

Et andet problem er, at selvom nogle studier viser signifikant ændring i målene på de anvendte *rating scales*, er den kliniske relevans heraf usikker. F.eks. i studiet af *Thase et al* var den initiale score målt ved FSS på mellem 3,4 og 5,4 svarende til let til moderat træthed. Efter behandlingen var det gennemsnitlige fald målt ved FSS på mellem -0,3 og -0,9 [10], men det er svært at bedømme, om det er bivirkningerne og prisen værd. I øvrigt er både FSS og ESS kun validerede for visse neurologiske sygdomme og ikke for nogen psykiatriske [17].

Interaktion mellem modafinil og antidepressiva forekommer og kan influere på resultaterne i undersøgelserne, hvis der ikke foretages plasmamonitorering. Fluoxetin og fluvoxamin mindsker f.eks. modafinils nedbrydning, mens modafinil til gengæld kan hæmme nedbrydningen af citalopram, escitalopram og sertralin [18]. I flere af undersøgelserne kan man derfor ikke udelukke, at en observeret effekt af modafinil skyldes, at man i virkeligheden har øget plasmniveauet af det antidepressivum, som patienten var i behandling med takket være interaktion mellem stofferne.

I overensstemmelse med et Cochane review fra 2008 [3] kan man derfor ikke generelt anbefale modafinil til behandling af patienter med depression, som ikke kommer i remission efter gængs antidepressiv behandling. Muligvis kan patienter med partielt respons og svær træthed eller kognitive forstyrrelser i udvalgte tilfælde have glæde af præparatet som adjuverende behandling, idet man dog skal sikre sig, at patientens »residualsymptomer« ikke skyldes bivirkninger ved den antidepressive behandling. Evidensen



FAKTABOKS

Mange patienter med depression dør med residualsymptomer i form af træthed og søvnighed.

Adskillige ukontrollerede undersøgelser af modafinil viser god effekt over for dette.

Der er kun udført ganske få kontrollerede undersøgelser af effekten af modafinil på træthed og søvnighed, og de har metodologiske problemer og delvist indbyrdes modstridende resultater.

Der er problemer med interaktion over for antidepressiva og anden medicin.

Hvis der er en effekt af modafinil, aftager den muligvis efter nogle uger.

Modafinil kan af disse grunde ikke anbefales generelt til den nævnte patientpopulation.

for modafinil som adjuverende behandling er imidlertid svag og bygger på enkelte delvist modstridende kontrollerede undersøgelser. Den endelige afklaring af, om modafinil har en plads i depressionsbehandlingen, må afhænge af resultatet af flere kliniske undersøgelser af tilstrækkelig høj kvalitet.

Det studie, der i videst udstrækning minder om den kliniske situation, er studiet af *DeBattista et al* [13], hvor den umiddelbare effekt af modafinil ikke kunne påvises efter nogen uger. Dette kunne principielt skyldes toleransudvikling over for modafinil, hvilket data imidlertid ikke tyder på. Derimod kunne det skyldes, at placebogruppen gradvist får tiltagende effekt af den antidepressive behandling og derfor ender på niveau med de modafinilbehandlede. Dette understreger betydningen af, at hvis man benytter modafinil til udvalgte patienter, bør man forsøge aftrapning efter et par måneder, for at se om patienten stadig behøver medicinen. Desuden skal man være opmærksom på problemerne med interaktioner med andre lægemidler.

KORRESPONDANCE: Poul Videbech, Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital, Risskov, Skovagervej 2, 8240 Risskov.
E-mail: videbech@dadlnet.dk

ANTAGET: 28. september 2011

FØRST PÅ NETTET: 14. november 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
2. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999;60:221-5.
3. Candy M, Jones L, Williams R et al. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD006722.
4. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1477-502.
5. Shelton RC, Reddy R. Adjunctive use of modafinil in bipolar patients: just another stimulant or not? *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:520-4.
6. Myrick H, Malcolm R, Taylor B et al. Modafinil: preclinical, clinical, and post-marketing surveillance – a review of abuse liability issues. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:101-9.
7. Abolfazli R, Hosseini M, Ghanizadeh A et al. Double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination fluoxetine plus modafinil versus fluoxetine plus placebo in the treatment of major depression. *Depress Anxiety* 2011;28:297-302.
8. DeBattista C, Lembke A, Solvason HB et al. A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:87-90.
9. Rasmussen NA, Schroder P, Olsen LR et al. 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;59:173-8.
10. Thase ME, Fava M, DeBattista C et al. 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;11:93-102.
11. Price CS, Taylor FB. A retrospective chart review of the effects of modafinil on depression as monotherapy and as adjunctive therapy. *Depress Anxiety* 2005;21:149-53.
12. Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61:378-81.
13. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA et al. 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.
14. 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;66:85-93.
15. Fava M, Thase ME, DeBattista C et al. Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:153-9.
16. Fernandes PP, Petty F. Modafinil for remitted bipolar depression with hypersomnia. *Ann Pharmacother* 2003;37:1807-9.
17. Frye MA, Grunze H, Suppes T et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:1242-9.
18. Lam JY, Freeman MK, Cates ME. Modafinil augmentation for residual symptoms of fatigue in patients with a partial response to antidepressants. *Ann Pharmacother* 2007;41:1005-12.

Pankreatisk pannikulitis er nekrose af fedtceller i subcutis ledsaget af intense smerter

Louise Møller Jørgensen¹, Liselotte Brydenscholt Halkjær² & Anne Øberg Lauritsen³

Pankreatisk pannikulitis er en sjælden komplikation i forbindelse med pancreas sygdom. Frigivelsen af pancreaszymer forårsager nekrose af fedtceller i subcutis ledsaget af intense smerter. Pankreatisk pannikulitis bør overvejes som differentialdiagnose hos patienter med erytem og pancreas sygdom.

SYGEHISTORIE

En 33-årig mand med kendt alkoholmisbrug blev indlagt på en intensivafdeling med multiorgansvigt på grund af akut pankreatitis. Patienten blev blandt an-

det respiratorbehandlet og fik i den forbindelse kontinuerligt opioid som analgosedation.

På sjattedagen blev patienten universelt smerteforpinet ved mindste manipulation, og opioiddosis blev øget betragteligt. Dagen efter fik han ødematøst erytem på den nedre del af abdomen, ryg, flanker, lår, lyske, ankler og fødder. Over de følgende dage tiltog både erytemet og de universelle smerter, og metadon, imipramin og gabapentin blev derfor tillagt. Der blev ved dermatologisk tilsyn foretaget stansebiopsi. Efter det 19. indlæggelsesdøgn begyndte eryte-

KASUISTIK

1) Videncenter for Rygsygdomme, Glostrup Hospital
2) Dermato-allergologisk Afdeling, Gentofte Hospital
3) Anæstesiologisk Afdeling, Glostrup Hospital