

De impact van stemmingstabilerende geneesmiddelen op cytokineconcentraties bij patiënten met een bipolaire stoornis: een systematisch literatuuronderzoek¹

S. VAN DEN AMEELE, L. VAN DIERMEN, W. STAELS, V. COPPENS, G. DUMONT, B. SABBE, M. MORRENS

ACHTERGROND Veranderde cytokineconcentraties bij personen met een bipolaire stoornis ten opzichte van controlepersonen suggereren een rol van het immuunsysteem in de pathofysiologie van bipolaire stoornis. Farmacotherapie is een belangrijke versturende factor in klinisch onderzoek naar cytokineconcentraties.

DOEL Evalueren van cytokineconcentraties bij medicatievrije patiënten met een bipolaire stoornis en van het effect van stemmingstabilerende geneesmiddelen op deze concentraties.

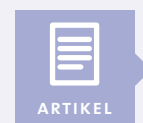
METHODE We doorzochten systematisch PubMed en Embase naar klinische studies die cytokineconcentraties bij medicatievrije patiënten met een bipolaire stoornis beschrijven of het effect van een individueel stemmingstabilerend geneesmiddel op deze concentraties evalueren.

RESULTATEN Van de 564 gescreende artikelen werden er 17 geïncludeerd. Resultaten bij medicatievrije patiënten toonden stemmingsgerelateerde cytokineveranderingen. Hoewel geen data over de kortetermijneffecten van lithium beschikbaar waren, was lithiumgebruik langer dan 2 maanden geassocieerd met normale cytokineconcentraties. Twee studies rapporteerden geen effect van valproïnezuur. We vonden geen studies over carbamazepine, lamotrigine of antipsychotica.

CONCLUSIE Dit systematisch literatuuroverzicht toont stemmingsgerelateerde cytokineveranderingen bij medicatievrije patiënten met een bipolaire stoornis met de meeste evidentie voor een pro-inflammatoire immuunrespons tijdens manie. Euthymie en langdurig lithiumgebruik zijn geassocieerd met normale cytokineconcentraties. Er is een belangrijke methodologische heterogeniteit en onvoldoende replicatie tussen studies. Longitudinale studies met medicatievrije beginmetingen, gerandomiseerde monotherapeutische behandelprotocollen en nauwkeurige monitoring van stemming zijn noodzakelijk.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)11, 682-692

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, cytokineconcentratie, immuunrespons, stemmingstabilerende geneesmiddelen



Bipolaire stoornis is een chronische aandoening gekenmerkt door manische of hypomane episodes afgewisseld met depressieve episodes en euthyme intervallen. De ziekte gaat vaak gepaard met een progressieve vermindering in cognitief en psychosociaal functioneren met belangrijke impact op de levenskwaliteit (Levy & Manove 2012). De onderliggende pathofysiologische mechanismen zijn nog grotendeels ongekend. De laatste jaren gaat steeds meer aandacht naar de potentiële rol van het immuunsysteem (Rosenblat e.a. 2014).

Verscheidende studies bij personen met bipolaire stoornis tonen gestegen inflammatoire markers, voornamelijk cytokines en hun receptoren (Munkholm e.a. 2013). Cytokines, kleine oplosbare eiwitten met een belangrijke functie in de immuunrespons, hebben pro- of anti-inflammatoire eigenschappen of spelen een louter regulerende rol. Typisch pro-inflammatoire cytokines zijn tumornecrosisfactor alfa (TNF- α), interleukine (IL)-1 β en IL-6. Ze worden voornamelijk vrijgesteld door macrofagen als reactie op schadelijke stimuli en dragen bij tot een snelle lokale immuunrespons.

Andere belangrijke cytokines zijn interferon gamma (IFN- γ), IL-2, IL-4 en IL-10. Interferon gamma en IL-2 stimuleren de cellulaire immuunrespons, terwijl IL-4 en IL-10 vooral de humorale immuunrespons activeren en daarnaast anti-inflammatoir werken door een negatieve feedback op immuuncelactivatie (Drexhage e.a. 2010).

Cytokines functioneren via cytokinereceptoren. Oplosbare cytokinereceptoren zijn makkelijk detecteerbaar en worden reeds gebruikt als biomarker bij inflammatoire aandoeningen zoals kanker en auto-immuunziektes (Diez-Ruiz e.a. 1995).

De observatie van gestegen cytokineconcentraties bij zowel personen met bipolaire stoornis als ernstige depressie, leidde tot de 'cytokinehypothese' bij stemmingsstoornissen. Deze hypothese stelt dat een chronische activatie van macrofagen, microglia en T-cellen leidt tot gestegen cytokineconcentraties die op hun beurt bijdragen tot het ontstaan van psychiatrische symptomen door hun invloed op neurotransmissie, neuro-endocriene functies en neurale plasticiteit (Rosenblat e.a. 2014).

Hoewel 2 meta-analyses (Modabbernia e.a. 2013; Munkholm e.a. 2013) wijzen op veranderde cytokineconcentraties bij bipolaire stoornis, blijven deze bevindingen voor interpretatie vatbaar. De methodologie van individuele studies is erg uiteenlopend, de onderzochte populaties zijn klein en er wordt onvoldoende gecontroleerd voor potentieel versturende factoren waaronder medicatiegebruik (Haack e.a. 1999). Het gebruik van stemmingsstabiliserende geneesmiddelen is erg courant in klinische onderzoekspopulaties met bipolaire stoornis en data over

AUTEURS

SELINE VAN DEN AMEELE, arts in opleiding tot psychiater, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen, en Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, VZW Emmaüs, Duffel.

LINDA VAN DIERMEN, arts in opleiding tot psychiater, CAPRI, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen, en Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, VZW Emmaüs, Duffel.

WILLEM STAELS, arts in opleiding tot kinderarts, Diabetes Research Center, Vrije Universiteit Brussel, en afd. Kindergeneeskunde-Kinderendocrinologie, Universitair Ziekenhuis Gent.

VIOLETTE COPPENS, onderzoeker, CAPRI, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen, en Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, VZW Emmaüs, Duffel.

GLENN DUMONT, klinisch farmacoloog, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

BERNARD SABBE, hoogleraar Psychiatrie, CAPRI, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen, en Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, VZW Emmaüs, Duffel.

MANUEL MORRENS, psychiater, CAPRI, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen, en Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, VZW Emmaüs, Duffel.

CORRESPONDENTIEADRES

Seline van den Ameele, Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, afd. Wetenschappelijk Onderzoek, Stationsstraat 22c, 2570 Duffel, België.

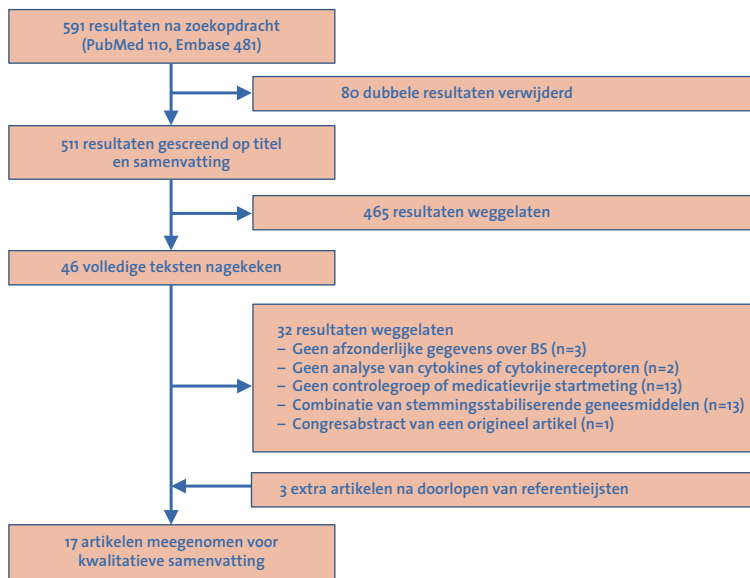
E-mail: seline.vandenameele@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-5-2017.

medicatievrije populaties zijn zeldzaam. Resultaten van in-vitro-onderzoek naar het effect van stemmingsstabiliserende geneesmiddelen op cytokineproductie zijn niet eenduidig en translatie naar een klinische populatie is niet evident (Knijff e.a. 2007; Himmerich e.a. 2013). Klinische studies werken echter zelden met gestandaardiseerde behandelingschema's en beperken zich tot een vergelijking tussen patiënten behandeld met stemmingsstabiliserende geneesmiddelen in het algemeen en medicatievrije

FIGUUR 1 Schematische voorstelling van het zoekproces



TABEL 1 Cytokineconcentraties bij medicatievrije patiënten met een bipolaire stoornis (MV-BS) ten opzichte van controlepersonen zonder gezondheidsklachten (GC)

1 ^e auteur jaar	MV-BS (n)	GC (n)	Gem. leeftijd BS/GC	Duur MV periode	IFN- γ	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-12
Manie												
Kim 2002	25	85	29/33	> 16 w								\leftrightarrow
Kim 2004	70	96	33/30	> 16 w	\uparrow \leftrightarrow		\leftrightarrow	\uparrow \downarrow		\uparrow		
Kim 2007	37	74	38/38	> 16 w								
Li 2015	41	36	38/37	> 4 w							\leftrightarrow	
Liu 2004	18-25	29-45	33/27	> 2 w	\downarrow		\leftrightarrow	\leftrightarrow			\leftrightarrow	
Maes 1995a	10	21	33/41	> 1 w						\leftrightarrow		
Ortiz-Dominguez 2007	10	33	29/32	> 3 w		\downarrow	\downarrow	\uparrow				
Tsai 2001	13	31	32/33	> 2 w								
Tsai 2003	7	36	34/?	> 2 w								
Uyanik 2015	30	28	33/33	> 4 w	\uparrow			\leftrightarrow		\uparrow	\leftrightarrow	
Depressie												
Ortiz-Dominguez 2007	10	33	40/32	> 3 w		\leftrightarrow	\downarrow	\leftrightarrow		\uparrow		
Teixeira 2015	29	27	28/28	> 6 w								
Euthymie												
Guloksuz 2010	16	16	32/32	> 4 w	\leftrightarrow		\leftrightarrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow		\leftrightarrow	
Rapaport, 1994	12	34	41/39	> 8 w			\leftrightarrow					
Divers												
Rapaport 1999	17 ^a	18	39/36	> 2 w								^b

IFN: interferon; IL: interleukine; sIL-R: oplosbare interleukine receptor; TGF: transforming growth factor; TNF: tumornecrosisfactor
 a Bipolaire stoornis type rapid cycling, b Concentraties detecteerbaar in een minderheid van de studiepopulatie (MV-BS n = 5; GC n = 8),
 niet-significante lagere IL-2-concentratie bij MV-BD ten opzichte van GC, c Een trend tot verhoogde concentraties wordt gerapporteerd.

patiënten. Aangezien het farmacologisch profiel van verschillende types stemmingsstabiliserende geneesmiddelen sterk verschilt, kunnen we ervan uitgaan dat ze ook een verschillend effect uitoefenen op het immuunsysteem. Een aparte evaluatie van individuele stemmingsstabiliserende geneesmiddelen is aangewezen.

In dit systematisch literatuuronderzoek beschrijven wij de huidige literatuur over cytokineconcentraties bij medicatievrije patiënten met een bipolaire stoornis en de impact van stemmingsstabiliserende geneesmiddelen op deze cytokineconcentraties. We bespreken de beperkingen van de huidige literatuur en formuleren suggesties voor toekomstig onderzoek.

METHODE

We voerden dit systematisch literatuuronderzoek uit volgens de PRISMA-P-richtlijnen (*preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols*; Moher e.a. 2015). In het navolgende beschrijven wij de inclusiecriteria

en informatiebronnen; een uitgebreide beschrijving van de methodologie is te vinden in de Engelstalige versie van dit literatuuronderzoek (van den Aamee e.a. 2016).

Inclusiecriteria

- Studies betreffende personen met bipolaire stoornis type I of 2 gedefinieerd volgens criteria van DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR, DSM-5, ICD-9 of ICD-10.
- Studies waarin cytokineconcentraties bij medicatievrije patiënten crosssectioneel worden vergeleken met concentraties bij controlepersonen of studies waarin het effect van stemmingsstabiliserende geneesmiddelen op cytokineconcentraties wordt geëvalueerd: enerzijds waarbij longitudinaal concentraties voor en na behandeling worden gerapporteerd, anderzijds waarbij crosssectioneel cytokineconcentraties worden vergeleken tussen patiënten behandeld met stemmingsstabiliserende geneesmiddelen en medicatievrije patiënten in dezelfde stemmingstoestand of controlepersonen.
- Studies met resultaten waarbij het effect van een individueel stemmingsstabiliserend geneesmiddel wordt beschreven of kon verkregen worden door contact met de auteurs.
- Studies met gebruik van stemmingsstabiliserend geneesmiddel dat is aanbevolen in de huidige internationale richtlijnen betreffende de farmacologische behandeling van bipolaire stoornis (i.e. lithium, valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine of atypische antipsychotica) (Yatham e.a. 2013).

Informatiebronnen

We doorzochten PubMed (1946-januari 2016) en Embase (1947-januari 2016) naar Engelstalige artikelen aan de hand van de volgende zoekopdracht: (bipolar OR mania OR manic) AND (cytokine OR interferon OR interleukin OR 'tumor necrosis factor' OR TNF OR 'transforming growth factor' OR TGF) AND ('medication-free OR unmedicated OR lithium OR valproate OR carbamazepine OR lamotrigine OR antipsychotic). De referentielijsten van de verkregen artikelen werden manueel doorzocht.

RESULTATEN

Resultaten van het systematisch literatuuronderzoek

De zoekopdracht in PubMed en Embase resulteerde in 591 zoekresultaten. Na het verwijderen van dubbele resultaten en een screening van titels en samenvattingen, bleven 46 artikelen over. Van deze artikelen werd de volledige tekst doorgenomen. Daarbij bleken 32 artikelen niet te voldoen aan de inclusiecriteria. Na het doorlopen van de referentielijsten van de geselecteerde artikelen werden 3 extra arti-

IL-17	IL-23	sIL-2R	sIL-6R	STNFR1 en 2	TGF-β	TNF-α
					↓	
↔	↑				↑	↑
		↑	↑			↔
		↔	↔			↑
		↔	↔			↑
				↑		↑
						↑
		↔				↔
		↔ ^c	↔ ^c			

TABEL 2 Cytokineconcentraties bij patiënten met een bipolaire stoornis behandeld met lithium (Li-BS) ten opzichte van medicatievrije patiënten (MV-BS) en controlepersonen zonder gezondheidsklachten (GC)

1 ^e auteur jaar	Onderzoeks-opzet	MV-BS (n)	Li-BS (n)	GC (n)	Gem. leeftijd BS/GC	Duur Li-gebruik (gem.)	Li-BS t.o.v.	IFN- γ
Euthymie								
Guloksuz 2010	CS	16	15	16	32/32	>2 m (36 m)	MV-BS & GC	↔
Rapaport 1994	CS	12	14	34	41/39	>2 m (?)	MV-BS & GC	
Remlinger-Molenda 2012	CS	/	45	78	58/35	>5 j (14 j)	GC	↔
Depressie								
Teixeira 2015	FU	29	29	27	28/28	1,5 m	MV-BS beginmeting	
Divers								
Knijff 2007	CS	/	64	59	44/38	>6 m (74 m)	GC	
Rapaport 1999	FU	17	17	18	39/36	1 m	MV-BS beginmeting	

CS: crosssectioneel; FU: follow-up; Li: Lithium; andere afkortingen: zie **TABEL 1**.

a Significant hogere aanvangsconcentraties (MV-BS) ten opzichte van GC.

b Een trend tot normalisatie werd gerapporteerd.

TABEL 3 Cytokineconcentraties bij patiënten met bipolaire stoornis behandeld met valproïnezuur (VPA-BS) ten opzichte van medicatievrije patiënten (MV-BS)

1 ^e auteur jaar	Onderzoeks-opzet	MV-BS (n)	VPA-BS (n)	Gem. leeftijd	Duur VPA-gebruik	VPA-BS t.o.v.	IL-1 β	IL-6	IL-8	sIL-2R	sIL-6R	TNF- α
Depressie												
Lee 2014	FU	115	76	30	3 m	MV-BS beginmeting	↔	↔	↔			↔
Manie												
Maes 1995a	FU	10	10	40,5	0,5 m	MV-BS beginmeting		↔		↔	↔	

VPA: Valproïnezuur; andere afkortingen: zie **TABEL 1 EN 2**.

kelen toegevoegd. Voor 4 artikelen werd de auteur benaderd voor meer informatie. Eén van hen kon deze informatie bezorgen. In totaal resulteerde dit systematisch literatuuronderzoek in 17 artikelen. In 14 artikelen werden cytokineconcentraties bij medicatievrije patiënten beschreven en in 8 studies het effect van stemmingsstabiliserende geneesmiddelen. Voor een schematische voorstelling van het zoekproces, zie **FIGUUR 1**.

In de volgende paragrafen beschrijven we achtereenvolgens het cytokineprofiel bij medicatievrije patiënten en

patiënten behandeld met stemmingsstabiliserende geneesmiddelen.

Cytokineconcentraties bij medicatievrije patiënten met bipolaire stoornis

In veertien studies beschreef men cytokineconcentraties bij medicatievrije patiënten met een bipolaire stoornis. De duur van de medicatievrije periode varieerde van minimaal 1 week tot medicatienaïef. Details van de individuele studies worden weergegeven in **TABEL 1**. We geven in het

IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	SIL-2R	SIL-6R	STNF-R1&2	TNF- α
	↔	↑	↔	↔	↔	↔			↑
↔	↔			↔	↔				↔
								↔ ^a	
↔				↔					
						↔ ^b	↔ ^b		

navolgende een overzicht van de resultaten opgedeeld per stemmingstoestand.

De meeste studies beschreven cytokineconcentraties bij medicatievrije patiënten met een manische episode. Voor TNF- α , IL-6, SIL-2R en SIL-6R worden zowel verhoogde (Maes e.a. 1995; Kim e.a. 2007; Ortiz-Dominguez e.a. 2007; Uyanik e.a. 2015) als onveranderde (Maes e.a. 1995; Tsai e.a. 2001; 2003; Li e.a. 2015) cytokineconcentraties beschreven bij patiënten ten opzichte van controlepersonen. Vooral voor de studies naar SIL-2R en SIL-6R is de medicatievrije periode erg kort (1-2 weken) en gaat het om een kleine patiëntengroep (Maes e.a. 1995; Tsai e.a. 2001; 2003). De studies naar TNF- α en IL-6 hadden grotere patiëntengroepen en een langere medicatievrije periode (> 3 weken tot 4 maanden) en gaven een meer transparante beschrijving van de methodologie (Kim e.a. 2007; Ortiz-Dominguez e.a. 2007; Li e.a. 2015; Uyanik e.a. 2015).

Voor TGF- β werden zowel verhoogde (Li e.a. 2015) als verlaagde (Kim e.a. 2004) concentraties gevonden bij patiënten met een manische episode. Interleukine-2 werd onderzocht in 3 studies waarbij zowel onveranderde (Liu e.a. 2004; Kim e.a. 2007) als verlaagde concentraties werden gevonden (Ortiz-Dominguez e.a. 2007). Wat betreft IL-10, werd in 3 studies geen verschil gevonden tussen patiënten met een manische episode en controlepersonen (Liu e.a. 2004; Li e.a. 2015; Uyanik e.a. 2015). Voor INF- γ en IL-4 werden zowel onveranderde, gedaalde als gestegen concentraties teruggevonden (Kim e.a. 2004; Liu e.a. 2004; Kim e.a.

2007; Ortiz-Dominguez e.a. 2007; Uyanik e.a. 2015). Voor IL-1 β (Ortiz-Dominguez e.a. 2007), IL-12 (Kim e.a. 2002), IL-17 en IL-23 (Li e.a. 2015) waren slechts individuele studies beschikbaar.

In twee studies onderzocht men cytokines en cytokinereceptoren bij medicatievrije patiënten met een depressieve episode. Een eerste studie toont een gestegen TNF- α en IL-6, een gedaald IL-2 en geen veranderingen voor IL-1 β en IL-4 ten opzichte van de controlegroep (Ortiz-Dominguez e.a. 2007). Een andere studie toonde gestegen concentraties van STNFR 1 en -2 (Teixeira e.a. 2015). Hoewel beide studies een adequate onderzoeksopzet hadden met een transparante beschrijving van de methodologie, waren de onderzoekspopulaties vrij klein en werd onderzoek naar deze cytokines nog niet gerepliceerd bij medicatievrije patiënten met een bipolaire depressie.

In twee studies bij euthyme patiënten met bipolaire stoornis vond men geen veranderingen in TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-2 en SIL-2R ten opzichte van controlepersonen (Rapaport 1994; Guloksuz e.a. 2010). De onderzoekspopulatie in beide studies was klein, maar de methodologie werd specifiek ontwikkeld om cytokines te onderzoeken bij euthyme patiënten. Tot slot, 1 studie bij medicatievrije patiënten met bipolaire stoornis type rapid cycling in verschillende stemmingstoestanen toonde een niet-significante verhoging in SIL-2R- en SIL-6R-concentraties (Rapaport e.a. 1999). Samenvattend: het grootste aantal van de studies bij medicatievrije patiënten met bipolaire stoornis werd uitgevoerd bij patiënten met manie. De resultaten suggereren een verhoging van de pro-inflammatoire cytokines TNF- α en IL-6 tijdens manie. We vonden tegenstrijdige resultaten voor IL-4 en IFN- γ . Concentraties van IL-10 lijken niet te veranderen. Andere cytokines werden onvoldoende bestudeerd om een uitspraak te doen. Opmerkelijk is dat er in de 2 onderzoeksgroepen met euthyme patiënten geen veranderde cytokineconcentraties werden gevonden ten opzichte van controlepersonen.

Cytokineconcentraties bij patiënten met bipolaire stoornis behandeld met stemmingsstabilisatoren

In zes studies beschreef men de impact van lithium op cytokineconcentraties bij bipolaire stoornis (TABEL 2). Twee studies betroffen het effect van valproïnezuur (TABEL 3). We vonden geen geschikte studies voor carbamazepine, lamotrigine en antipsychotica.

LITHIUM

We selecteerden 3 studies bij euthyme patiënten. Alle drie hebben ze een crosssectioneel design: cytokineconcentraties bij lithiumgebruikers versus controlepersonen of medicatievrije euthyme patiënten. In de eerste studie, specifiek opgezet om de impact van lithiummonotherapie

op cytokineconcentraties te onderzoeken, beschreef men een verhoogde $TNF-\alpha$ - en $IL-4$ -concentratie bij euthyme patiënten met een bipolaire stoornis die langer dan 8 weken behandeld werden met lithium en dit ten opzichte van zowel een medicatievrije euthyme groep als een controlegroep (Guloksuz e.a. 2010).

Echter, een retrospectieve studie bij euthyme patiënten die langdurig lithium gebruikten (> 5 jaar), toonde geen veranderingen in $TNF-\alpha$ ten opzichte van controlepersonen (Remlinger-Molenda e.a. 2012). In deze laatste studie werden slechts 10 van de 45 patiënten met lithiummonotherapie behandeld. Subgroepanalyse toonde echter geen verschil tussen de monotherapiegroep en de groep behandeld met een combinatie van lithium en andere stemmingstablisatoren.

Andere onderzoeken vonden eveneens geen verschillen in concentraties $IL-1\beta$, $IL-2$, $IL-5$, $IL-6$, $IL-10$, $IFN-\gamma$ en $SIL-2R$ bij euthyme patiënten die langer dan 2 maanden behandeld werden met lithium, medicatievrije patiënten en controlepersonen (Rapaport 1994; Guloksuz e.a. 2010; Remlinger-Molenda e.a. 2012).

In een longitudinale studie bij patiënten met bipolaire depressie met bij aanvang verhoogde $STNFR1$ - en 2-concentraties vond men geen veranderingen in concentraties van deze receptoren na een behandeling met lithium gedurende 6 weken, ondanks een significant klinische verbetering (Teixeira e.a. 2015).

Tot slot werden 2 studies uitgevoerd bij patiënten behandeld met lithium in verschillende stemmingsepisodes (Rapaport e.a. 1999; Knijffe e.a. 2007). Een rapid-cyclinggroep toonde normalisatie (daling) van $SIL-2R$ - en $SIL-6R$ -concentraties na een lithiumbehandeling van 30 dagen (Rapaport e.a. 1999). Knijff e.a. (2007) vergeleken de monocytair productie van $IL-1\beta$ en $IL-6$ bij patiënten langdurig (> 6 maanden) behandeld met lithium ten opzichte van controlepersonen, maar konden geen verschil vaststellen.

ANTI-EPILEPTICA

Twee studies betroffen de impact van valproïnezuur op cytokineconcentraties bij patiënten met een bipolaire stoornis (Maes e.a. 1995; Lee e.a. 2014). Na 2 weken behandeling met valproïnezuur werd bij 10 patiënten met manie een niet-significante daling gevonden van $SIL-2R$ - en $SIL-6R$ -waarden. Interleukine-6-concentraties bleven onveranderd, ondanks een duidelijke klinische verbetering (Maes e.a. 1995). Een studie bij patiënten met een bipolaire depressie kon geen effect aantonen van een 12 weken durende valproïnezuurbehandeling op $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$ en $TNF-\alpha$ (Lee e.a. 2014). We vonden geen studies naar het effect van carbamazepine en lamotrigine.

ANTIPSYCHOTICA

We vonden geen studies naar het effect van antipsychotica op cytokineconcentraties bij bipolaire stoornis.

Samenvattend: in klinische studies over de impact van stemmingsstabiliserende geneesmiddelen op cytokineconcentraties bij bipolaire stoornis schenkt men vooral aandacht aan lithium. De resultaten tonen geen uitgesproken effect van lithium op cytokineconcentraties bij bipolaire stoornis. De besproken studies werden echter voornamelijk uitgevoerd bij euthyme patiënten die al langer dan 2 maanden lithium gebruikten. Ook het beperkt aantal studies over de impact van valproïnezuur, toont geen significante veranderingen.

DISCUSSIE

In dit systematisch literatuuronderzoek bespreken we de huidige literatuur over cytokineconcentraties bij medicatievrije patiënten met een bipolaire stoornis en de impact van stemmingsstabiliserende geneesmiddelen op cytokineconcentraties.

Medicatievrije patiënten

Onderzoek naar het verband tussen cytokineconcentraties en stemmingssymptomen bij medicatievrije patiënten is een belangrijk vertrekpunt voor verder onderzoek naar de interactie tussen cytokineconcentraties en stemmingstablisatoren. Aangezien de klinische realiteit van bipolaire stoornis vaak farmacotherapie vereist, zijn data van medicatievrije patiënten beperkt.

De resultaten van dit literatuuroverzicht tonen bij medicatievrije patiënten een stijging van typisch pro-inflammatoire cytokines ($TNF-\alpha$ en $IL-6$) tijdens manie, in tegenstelling tot onveranderde concentraties tijdens euthymie. Dit beeld van een stemminggerelateerde pro-inflammatoire immunosuppressie in medicatievrije toestand komt overeen met eerder onderzoek dat wijst op stemminggerelateerde veranderingen in cytokineconcentraties en C-reactief proteïne (Dickerson e.a. 2007; Modabbernia e.a. 2013; Fiedorowicz e.a. 2015) en een stemminggerelateerde monocytair pro-inflammatoire genexpressie (Becking e.a. 2015). Hoewel de stijging van de concentraties pro-inflammatoire cytokines gerelateerd lijkt te zijn aan de stemmingstoestand, kunnen we geen uitspraak doen over de causaliteit van deze associatie. Een wisselwerking waarbij stemmingssymptomen bijdragen tot een stijging van de concentraties pro-inflammatoire cytokines en *vice versa* is aannemelijk (Rosenblat e.a. 2014).

Lithium

De meeste studies over het effect van stemmingstablisatoren op cytokineconcentraties focussen

op lithium en tonen geen verschil tussen lithiumgebruikers, medicatievrije patiënten en controlepersonen. Een belangrijke nuance is dat deze studies voornamelijk werden uitgevoerd bij euthyme patiënten die langer dan 2 maanden werden behandeld. Door het gebrek aan onderzoek naar het effect van kortdurend lithiumgebruik tijdens acute stemmingsepisodes kunnen we op basis van de resultaten van dit literatuuroverzicht geen duidelijke uitspraken doen over het effect van lithium op cytokineconcentraties bij bipolaire stoornis.

Voorgaand onderzoek ondersteunt echter overtuigend de immunomodulerende eigenschappen van lithium. Een stimulerend effect van lithium op de immuunrespons bij virusinfecties werd reeds in de jaren 80 beschreven (Lieb 1981). Door zijn capaciteit om leukocytose te veroorzaken, wordt lithium zelfs genoemd als behandeling voor neutropenie (Petrini & Azzara 2012). Bij stemmingsstoornissen werd een daling van acutefase-eiwitten gevonden tijdens behandeling met lithium (Maes e.a. 1997; Hornig e.a. 1998). Deze daling was meer uitgesproken bij patiënten met een goede respons (Hornig e.a. 1998). Ook bij bipolaire stoornis werd een lagere $\text{TNF-}\alpha$ -waarde gevonden bij patiënten met goede respons op lithium ten opzichte van degenen met een slechte respons (Guloksuz e.a. 2012).

Deze bevindingen suggereren een positieve correlatie tussen de klinische respons op lithiumbehandeling en een normalisatie van de immuunactiviteit. In-vitrostudies beschrijven een pro-inflammatoir effect van lithium op korte termijn en een meer normaliserend effect op langere termijn (Boufidou e.a. 2004; Knijff e.a. 2007). Hoewel deze in-vitroresultaten ook weerlegd werden, wordt een immunoregulerend effect van lithium breed ondersteund (Himmerich e.a. 2013).

Lithium zou zijn immunoregulerend effect uitoefenen via een invloed op genexpressie. Een downregulatie van de pro-inflammatoire genexpressie tijdens lithiumbehandeling werd beschreven bij personen met bipolaire stoornis (Padmos e.a. 2008; Haarman e.a. 2014) en controlepersonen (Watanabe e.a. 2014). Daarnaast beschreven Rapaport en Manji (2001) de invloed van lithium op intracellulaire signaalroutes die betrokken zijn bij cytokineproductie.

Het blijft echter onduidelijk of de genormaliseerde cytokineconcentraties bij langdurig lithiumgebruik toe te schrijven zijn aan de immunomodulerende effecten van lithium of eerder samengaan met de stabiele euthyme stemming. Evengoed kunnen deze genormaliseerde cytokineconcentraties toegeschreven worden aan zowel een direct gevolg van de immunomodulerende eigenschappen van lithium als een indirect gevolg van stemmingsstabilisatie bij langdurig lithiumgebruik.

Andere stemmingsstabiliserende middelen

Er zijn onvoldoende studies beschikbaar om een uitspraak te doen over het effect van anti-epileptica. Het effect van carbamazepine en valproïnezuur werd uitvoerig bestudeerd bij epilepsie en controlepersonen, echter met tegenstrijdige resultaten (Mlodzikowska-Albrecht e.a. 2007).

We vonden geen studies over het effect van antipsychotica op cytokineconcentraties bij bipolaire stoornis. Het effect van antipsychotica op cytokineconcentraties bij schizofrenie werd verschillende malen gereviewd, waarbij een anti-inflammatoir effect positief gecorreleerd zou zijn aan de klinische respons (Miller e.a. 2011). Sommige studies beschrijven echter een pro-inflammatoir effect geassocieerd aan metabole bijwerkingen. Een complexe interactie tussen antipsychotische behandeling en inflammatie wordt benadrukt (Miller e.a. 2011).

Beperkingen en toekomstperspectieven

Dit literatuuroverzicht toont een aantal beperkingen in de huidige literatuur.

Ten eerste is er een tekort aan studies specifiek ontwikkeld om de impact van individuele stemmingsstabiliserende middelen op cytokineconcentraties te onderzoeken. De geïnccludeerde studies worden gekenmerkt door een grote heterogeniteit op het gebied van potentieel versturende factoren: demografische kenmerken, stemmingstoestand, symptoomernst, duur van medicatievrije periode, ziekte-duur, comorbiditeit, methodologische aspecten enz. Van verschillende factoren is een invloed op cytokineconcentraties bekend (Haack e.a. 1999; O'Connor e.a. 2009).

Om het risico op bias toch zo klein mogelijk te houden, gingen wij omzichtig om met in- en exclusiecriteria, en hebben we de data van de individuele studies in detail geëvalueerd en kritisch geïnterpreteerd. Echter, om een interactie tussen stemmingssymptomen, immuunactiviteit en gebruik van stemmingsstabiliserende medicatie te evalueren, zijn longitudinale studies naar cytokineconcentraties bij homogene patiëntengroepen met gerandomiseerde en gecontroleerde behandelingschema's vereist. Aanbevelingen voor het gebruik van in- en exclusiecriteria werden eerder geformuleerd (O'Connor e.a. 2009). Hoewel monotherapie voor een bipolaire stoornis tamelijk ongewoon is in de klinische praktijk, zijn studies met individuele stemmingsstabiliserende middelen nodig om te kunnen evalueren of het actiemechanisme van een specifiek middel de immuunactiviteit beïnvloedt.

Ten tweede kunnen de data bij medicatievrije patiënten verkregen uit dit literatuuroverzicht niet geëxtrapoleerd worden naar een algemene patiëntenpopulatie met een bipolaire stoornis. Een medicatievrije populatie verschilt van een populatie behandeld met stemmingsstabiliserende

geneesmiddelen op het gebied van onder meer symptoomernst, ziekteduur, aantal stemmingsepisodes en algemene gezondheidstoestand. Deze elementen hebben een mogelijke impact op de activiteit van het immuunsysteem.

Daarnaast varieert de duur van de medicatievrije periode van 1 week tot medicatienaïviteit en is de medicatievoorgeschiedenis erg heterogeen. De impact van een wash-out of de medicatievoorgeschiedenis op de immunactiviteit is onbekend, maar moet mee in overweging genomen worden.

Een derde beperking is de brede waaier aan cytokines die werd geanalyseerd. De beschikbare data zijn onvoldoende gerepliceerd om duidelijke conclusies te trekken.

Tot slot blijft de richting van een mogelijke causaliteit tussen cytokineconcentraties, stemmingstabilerende geneesmiddelen en de ernst van stemmingssymptomen onduidelijk. De klinische toestand is vaak onvoldoende beschreven in de huidige literatuur. Preliminare data doen vermoeden dat modulatie van het immuunsysteem belangrijk zou zijn voor een goede klinische respons in een subgroep van patiënten (Hornig e.a. 1998; Guloksuz e.a. 2012). Identificatie van klinisch relevante verstoringen in het immuunsysteem zou een stap vooruit betekenen in de ontwikkeling van een meer gepersonaliseerde geneeskunde en geneesmiddelenontwikkeling voor bipolaire stoornis.

LITERATUUR

- Ameele S van den, van Diermen L, Staels W, Coppens V, Dumont G, Sabbe B, e.a. The effect of mood-stabilizing drugs on cytokine levels in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 2016; 203: 364-73.
- Becking K, Haarman BC, van der Lek RF, Grosse L, Nolen WA, Claes S, e.a. Inflammatory monocyte gene expression: trait or state marker in bipolar disorder? *Int J Bipolar Disord* 2015; 3: 20.
- Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord* 2004; 82: 309-13.
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 952-5.
- Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol* 1995; 54: 1-8.
- Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen L, Beumer W, Versnel MA, e.a. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 59-76.
- Fiedorowicz JG, Prossin AR, Johnson CP, Christensen GE, Magnotta VA, Wemmie JA. Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2015; 187: 172-8.
- Guloksuz S, Altinbas K, Aktas Cetin E, Kenis G, Bilgic Gazioglu S, Deniz G, e.a. Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. *J Affect Disord* 2012; 143: 148-52.
- Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2010; 126: 458-62.
- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schulz A, e.a. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 407-18.

CONCLUSIE

Wij concluderen dat ons literatuuroverzicht stemmingsgerelateerde cytokineveranderingen bij medicatievrije patiënten met bipolaire stoornis toont, waarbij we de meeste evidentie vonden voor een pro-inflammatoire activiteit tijdens manische episodes. Euthymie en langdurig lithiumgebruik zijn geassocieerd met cytokineconcentraties gelijk aan controlepersonen. De geïncludeerde studies worden gekenmerkt door een methodologische heterogeniteit en er is onvoldoende replicatie. Longitudinale studies met medicatievrije startmetingen, gerandomiseerde gecontroleerde monotherapeutische behandelingschema's en nauwkeurige monitoring van de stemming zijn noodzakelijk.

NOOT

1 Een uitgebreidere versie van dit artikel werd eerder gepubliceerd in *Journal of Affective Disorders* (2016; 203: 364-73), met als titel 'The effect of mood-stabilizing drugs on cytokine levels in bipolar disorder: A systematic review'. Afgedrukt met toestemming.

- Haarman BC, Riemersma-Van der Lek RF, Burger H, Netkova M, Drexhage RC, Bootsman F, e.a. Relationship between clinical features and inflammation-related monocyte gene expression in bipolar disorder - towards a better understanding of psychoimmunological interactions. *Bipolar Disord* 2014; 16: 137-50.
- Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, Mergl R, Schonherr J, Petersein C, e.a. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1751-9.
- Hornig M, Goodman DB, Kamoun M, Amsterdam JD. Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes. *J Affect Disord* 1998; 49: 9-18.
- Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 104: 91-5.
- Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee SW, Leonard BE, e.a. T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients. *Psychiatry Res* 2004; 129: 267-72.
- Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, e.a. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1107-14.
- Knijff EM, Breunis MN, Kupka RW, de Wit HJ, Ruw Hof C, Akkerhuis GW, e.a. An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disord* 2007; 9: 743-53.
- Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen PS, Huang SY, Tzeng NS, e.a. The effects of add-on low-dose memantine on cytokine levels in bipolar II depression: a 12-week double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 337-43.
- Levy B, Manove E. Functional outcome in bipolar disorder: the big picture. *Depress Res Treat* 2012; 2012: 949248.
- Li H, Hong W, Zhang C, Wu Z, Wang Z, Yuan C, e.a. IL-23 and TGF-beta1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *J Affect Disord* 2015; 174: 361-6.
- Lieb J. Immunopotential and inhibition of herpes virus activation during therapy with lithium carbonate. *Med Hypotheses* 1981; 7: 885-90.
- Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J Neuroimmunol* 2004; 150: 116-22.
- Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res* 1995; 29: 141-52.
- Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, e.a. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997; 66: 1-11.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 663-71.
- Mlodzikowska-Albrecht J, Steinborn B, Zarowski M. Cytokines, epilepsy and epileptic drugs - is there a mutual influence? *Pharmacol Rep* 2007; 59: 129-38.
- Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 15-25.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, e.a. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4: 1.
- Munkholm K, Brauner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1119-33.
- O'Connor MF, Bower JE, Cho HJ, Creswell JD, Dimitrov S, Hamby ME, e.a. To assess, to control, to exclude: effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 887-97.
- Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, e.a. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord* 2007; 9: 596-602.
- Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, e.a. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 395-407.
- Petrini M, Azzara A. Lithium in the treatment of neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 52-7.
- Rapaport MH. Immune parameters in euthymic bipolar patients and normal volunteers. *J Affect Disord* 1994; 32: 149-56.
- Rapaport MH, Guylai L, Whybrow P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 335-40.
- Rapaport MH, Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 217-24.
- Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2012; 66: 193-8.
- Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014.
- Teixeira AL, de Souza RT, Zanetti MV, Brunoni AR, Busatto GF, Zarate CA, Jr., e.a. Increased plasma levels of soluble TNF receptors 1 and 2 in bipolar depression and impact of lithium treatment. *Hum Psychopharmacol* 2015; 30: 52-6.
- Tsai SY, Lee HC, Chen CC, Lee CH. Plasma levels of soluble transferrin receptors and Clara cell protein (CC16) during bipolar mania and subsequent remission. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 229-35.

- Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord* 2001; 64: 185-93.
- Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracilar H, Uyanik M. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Res* 2015; 228: 386-92.
- Watanabe S, Iga J, Nishi A, Numata S, Kinoshita M, Kikuchi K, et al. Microarray analysis of global gene expression in leukocytes following lithium treatment. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 190-8.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15: 1-44.

SUMMARY

The effect of mood-stabilising drugs on cytokine levels in bipolar disorder: a systematic review

S. VAN DEN AMEELE, L. VAN DIERMEN, W. STAELS, V. COPPENS, G. DUMONT, B. SABBE, M. MORRENS

- BACKGROUND** Alterations of the cytokine level in persons with bipolar disorder – when compared to controls – suggest that the immune system plays a role in the pathophysiology of bipolar disorder. Pharmacotherapy is an important confounding factor in clinical research on cytokine levels.
- AIM** To evaluate the evidence on cytokine levels in medication-free bipolar disorder and to study the effects that single mood-stabilising drugs have on these levels.
- METHOD** We searched PubMed and Embase systematically in order to single out clinical studies that reported on cytokine levels in medication-free bipolar disorder or that commented on the effects of single mood-stabilising drugs on cytokine levels.
- RESULTS** Of the 564 articles that we screened, we detected 17 that were particularly relevant for our investigation. Results for medication-free patients point to mood-related alterations in cytokine levels. Although we found no data relating to short-term effects of lithium, the use of lithium in euthymic populations was associated with normal cytokine levels. Two studies reported no effect of valproate. We did not find any studies relating to carbamazepine, lamotrigine or antipsychotics.
- CONCLUSION** Our systematic review of the literature suggests the presence of mood-related changes in cytokine levels in medication-free patients with bipolar disorder, with the most evidence for a proinflammatory response during a manic episode. Euthymia and long-term use of lithium use are associated with normal cytokine levels. There is considerable heterogeneity in the methods used in these studies and too little replication. Future research will have to include longitudinal studies with medication-free baseline measurements. It will also be necessary to draw up single-drug treatment protocols and to conduct intensive mood-related monitoring.

TJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)11, 682-692

KEY WORDS bipolar disorder, cytokine level, immune response, mood-stabilising drugs