

Quetiapine versus lithium in de onderhoudsbehandeling van een eerste manie met psychotische kenmerken

B.P. FOKKINK, P.F.J. SCHULTE

Tijdens het beloop van een bipolaire stoornis nemen grijze en witte stof van de hersenen af. Het is onzeker wanneer deze veranderingen optreden en of medicamenteuze behandeling een beschermend, neuroprotectief, effect heeft.

Daarom verrichtten Berk e.a. (2017a en b) een onderzoek waarbij jongeren (17-26 jaar) met een eerste psychotische manie - na stabilisatie van 2-3 maanden op de combinatie van lithium plus quetiapine - werden gerandomiseerd naar voortzetting van één van beide middelen. Structureel MRI-onderzoek van verschillende hersengebieden bij randomisatie, na 3 en na 12 maanden (primaire uitkomstparameter) werd gecombineerd met frequente metingen van symptomatisch herstel (secundaire uitkomstparameter) middels verschillende gevalideerde schalen. De onderzoekers die data verzamelden en analyseerden, waren geblindeerd voor de ingezette monotherapie.

Van de 61 gerandomiseerde patiënten waren van 39 patiënten primaire en van 40 patiënten secundaire uitkomstdata beschikbaar (analyse volgens *intent-to-treat*). Van hen kregen 19 patiënten quetiapine (dosering op indicatie van behandelaar: gemiddeld 437,5 mg) en 20 patiënten lithium (beoogde spiegels 0,6-0,8 mmol/l; gemiddeld 0,6 mmol/l). In de beeldvormingsstudie werd in de patiëntengroep bij aanvang een kleiner volume van de cortex orbitofrontalis, cortex cingularis anterior, gyrus frontalis inferior en het cerebellum gezien dan bij een controlegroep van gezonde proefpersonen. Deze verschillen waren stabiel gedurende het onderzoek. Daarnaast was er bij aanvang minder witte stof in de capsula interna beiderzijds en liet de linker capsula interna een behandeling x tijdeffect zien voor beide behandelgroepen versus de controlegroep. In de post-hocvergelijking bleek het preventieve effect van lithium op wittestofreductie niet na 3, maar wel na 12 maanden significant superieur aan dat van quetiapine.

Analyse van het symptomatisch herstel middels de *likelihood based mixed-effects model repeated measures* methode toonde voor positieve psychotische symptomen, algehele psychiatrische ziekte, algemene klinische indruk en functioneren significante interactie tussen behandelgroep en onderzoeksvisite. Deze interactie werd niet gevonden

voor manische en depressieve symptomen of levenskwaliteit. In post-hocanalyses bleek de lithiumgroep significant beter te scoren dan de quetiapinegroep op manische, depressieve en positieve psychotische symptomen, algehele psychiatrische ziekte en functioneren. Deze verschillen traden pas op gedurende het tweede half jaar en werden meestal veroorzaakt door een verslechtering in de quetiapinegroep.

In de discussie benadrukken de auteurs de frequentie van de meetmomenten en de duur van de studie. Het gebruik van andere medicatie en middelen was toegestaan. Enerzijds maakt dit de studie haalbaar en generaliseerbaar, anderzijds introduceert dit een mogelijke bias van onbekende grootte. Als grootste beperking benoemen zij de beperkte studiegrootte, met extra afname van power bij het laatste meetpunt door een verwachte uitval van participanten.

LITERATUUR

- Berk M, Dandash O, Daglas R, Cotton SM, Allott K, Fornito A, e.a. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. *Transl Psychiatry* 2017a; 7: e1011.
- Berk M, Daglas R, Dandash O, Yücel M, Henry L, Hallam K, e.a. Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2017b; 210: 413-21.
- Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, e.a. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 351-9.

AUTEURS

BRENDA FOKKINK, arts niet in opleiding, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

DR. P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE, opleider psychiatrie en klinische geriatrie, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

CORRESPONDENTIEADRES

Brenda Fokkink.

E-mail: b.fokkink@ggz-nhn.nl



ARTIKEL



Naar onze mening betreft de onzekerheid vooral de MRI-resultaten en minder de secundaire (klinische) uitkomstparameters die alle in dezelfde richting ten gunste van lithium wijzen, al is een publicatiebias voortkomend uit in post-hocanalyse gevonden resultaten niet uit te sluiten. Verder zien wij als sterkte dat het onderzoeksontwerp géén *enriched design* betreft, in tegenstelling tot eerder vergelijkend onderzoek tussen lithium en quetiapine in onderhoudsbehandeling (Miura e.a. 2014).

Berk e.a. concluderen dat de gevonden resultaten een neuroprotectief effect van lithium tegen massaverandering van witte stof ondersteunen, met een beter herstel in termen van depressieve, manische en psychotische symptomen. Zij dagen richtlijnmakers uit stelling te nemen voor onderhoudsbehandeling met lithium, meteen na de eerste manie.

In onze ogen zijn vooral de secundaire uitkomstmaten klinisch relevant: de plaats van lithium als middel van eerste keus bij de onderhoudsbehandeling wordt opnieuw onderstreept, in dit geval ook wanneer er bij de manie psychotische kenmerken aanwezig zijn. Dit onderzoek ondersteunt niet de regelmatig geziene praktijk het anti-psychoticum na de acute behandeling als onderhoudsbehandeling zonder stemmingsstabilisator voort te zetten.