

# Manie bij gebruik van interferon-alfa

I.M. VAN VLIET, A.R. VAN GOOL

**SAMENVATTING** Immunotherapie met interferon-alfa kan psychiatrische symptomen en syndromen induceren: met name depressies zijn bekend. In dit artikel wordt de ziektegeschiedenis van een 55-jarige vrouw beschreven die een manie ontwikkelde tijdens gebruik van interferon-alfa als adjuvante behandeling voor hoogrisicomelanoom. De casus illustreert dat het van belang is om bij het ontstaan van psychiatrische stoornissen bij ernstig zieke patiënten organische of met de (medicamenteuze) behandeling samenhangende oorzaken in de differentiële diagnose op te nemen. In de literatuur zijn inmiddels dertien gevallen beschreven van manische toestandsbeelden die waarschijnlijk gerelateerd waren aan interferongebruik.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 1, 51-54]

**TREFWOORDEN** bijwerkingen, interferon, manie

Immunotherapie met interferon-alfa (IFN-A) kan als bijwerking psychiatrische verschijnselen en stoornissen geven, waarvan depressies het meest bekend en het best gedocumenteerd zijn (Van Gool e.a. 1998; Dieperink e.a. 2000). Dit kan voor behandelend artsen en patiënten praktische consequenties hebben, zoals het moeten staken van de immunotherapie. Dat immunologische ingrepen tot psychiatrische syndromen kunnen leiden, is ook van theoretisch belang. Zo zouden immunologische factoren een rol in de pathofysiologie van psychiatrische stoornissen kunnen spelen (Maes 1999).

Niet alleen depressies kunnen worden uitgelokt door IFN-A. In dit artikel wordt een manie beschreven die waarschijnlijk is uitgelokt door interferon-alfa.

## CASUS

Bij mevrouw A (55 jaar) wordt een lokale excisie van een tumor in de mamma verricht, die een metastase van een melanoom blijkt te zijn. Aansluitend wordt een klierdissectie gedaan,

waarbij klieren tumorcellen blijken te bevatten. Gezien de hoge kans op lokaal en systemisch recidief op termijn wordt een behandeling in onderzoeksverband met interferon-alfa als adjuvante therapie aangeboden. Er wordt gestart met IFN-A in een dosering van 50 MIU per week s.c., na vier weken gevolgd door 30 MIU s.c. per week.

Vier maanden na het begin van de behandeling met IFN-A merkt haar omgeving een omslag in haar gedrag op: patiënte verzorgt zich slechter, de concentratie neemt af, ze wordt vergeetachtig, ze praat onsamenhangend en van de hak op de tak, ze wordt argwanend en prikkelbaar. De IFN-A wordt direct gestaakt en ze krijgt zolpidem 10 mg voor de nacht en oxazepam 3 dd 10 mg voorgeschreven. Haar gedrag escaleert verder in de loop van drie weken: ze wordt steeds meer prikkelbaar, praat druk, laat het gas aanstaan, en loopt ontbloot rond. Er is geen sprake van seksuele ontremming, kooplust of slaapproblemen. Aangezien ze thuis door riskant gedrag en gevaar voor uitputting niet meer te handhaven is, wordt ze gedwongen opgenomen.

Bij psychiatrisch onderzoek bij opname

wordt ze beschreven als helder van bewustzijn en georiënteerd in tijd, plaats en persoon. Er is decorumverlies aanwezig. Ze is verhoogd afleidbaar, het denken is verhoogd associatief en versneld. Er zijn geen aanwijzingen voor het bestaan van wanen of hallucinaties. Stemming en affect worden als dysfoor getaxeerd. Inzicht in haar situatie ontbreekt: ze vindt zichzelf niet in de war en de opname onzin.

De voorgeschiedenis en de familieanamnese zijn blanco wat betreft psychiatrische stoornissen. Alcoholproblematiek wordt heteroanamnestisch ontkend.

Geconcludeerd wordt dat sprake is van een manische decompensatie op basis van IFN-A of van hersenmetastasen. Patiënte weigert medicatie, behalve incidenteel oxazepam 5 mg. In verband met haar onrust wordt ze gesepareerd verpleegd en wordt, om uitputting te voorkomen, tweemaal clorzepaat 25 mg i.m. toegediend. Gezien de noodzaak tot aanvullende somatische diagnostiek, onder meer magnetisch kernspinoonderzoek (MRI) van het cerebrum, wordt ze na een week overgeplaatst naar het Universitair Medisch Centrum (UMC) in Utrecht. Bij psychiatrisch onderzoek wordt een patiënte gezien met gestoorde oriëntatie, decorumverlies, logorroë, en versneld en incoherent denken, dat paranoïde gekleurd is. Er zijn geen aanwijzingen voor hallucinaties. De psychomotoriek is onrustig, ze is plukkerig. De stemming is dysfoor. Ze slaapt 's nachts slechts enkele uren. Het beeld lijkt te wisselen. Geconcludeerd wordt dat sprake is van een organisch-psychiatrische stoornis, met manische kenmerken, door interferongebruik. Onderzoek naar somatische oorzaken valt negatief uit: met name zijn er geen aanwijzingen voor cerebrale metastasering, voor endocriene stoornissen (thyreotropine- en cortisolconcentratie normaal) of voor elektrolytstoornissen. De luesserologie is negatief. Gebruik van andere (genees)middelen zoals corticosteroiden werd anamnestisch en heteroanamnestisch uitgesloten.

Patiënte krijgt enkele keren 25 mg zyclo-

tixol i.m. en in de loop van 3 weken kan ze overgeplaatst worden naar een open vervolgfdeling.

Ook bij overplaatsing is nog sprake van versneld en verminderd coherent denken, maar de oriëntatie is intact. De zyclopentixol wordt vervangen door olanzapine 10 mg wegens extrapiramidale verschijnselen, en aangezien ze steeds verdrietiger wordt, krijgt ze enkele dagen voor ontslag paroxetine 20 mg. Een stemmingsstabilisator wordt overwogen, maar uiteindelijk niet gegeven omdat ze al snel minder gedeprimeerd lijkt. Na een opname van tweeënhalve maand na overplaatsing uit de eigen regio naar het UMC wordt ze naar huis ontslagen. Bij evaluatie één jaar na ontslag functioneert ze geheel zelfstandig, zijn er geen psychiatrische verschijnselen meer aanwezig, gebruikt ze geen psychofarmaca meer en zijn er geen aanwijzingen voor een recidief van het melanoom. Er bestaat geen amnesie voor de opnameperiode.

#### BESPREKING

Bij patiënten met ernstige somatische ziektes is het van groot belang om bij het ontstaan van psychiatrische stoornissen organische of met de (medicamenteuze) behandeling samenhangende oorzaken in de differentiële diagnose op te nemen. Vaak wordt uitsluitend aan verwerkingsproblematiek van de ziekte gedacht of te lang aan deze werkhypothese vastgehouden. In deze gevalbeschrijving is deze valkuil overigens vermeden. Vanaf het begin is er gedacht aan een stemmingsstoornis met manische kenmerken door een middel of ten gevolge van organisch-cerebrale oorzaken, zoals hersenmetastasen, encefalitis, endocriene ontregeling. Deze laatste categorie oorzaken werd door middel van aanvullend onderzoek uitgesloten. Ook het beloop maakt de tumor zelf als directe (hersenmetastasen) of indirecte (paraneoplastische) veroorzaker van de manie onwaarschijnlijk: achttien maanden na de opname waren er geen aanwijzingen voor recidief van de tumor.

In de literatuur zijn dertien gevalbeschrij-

vingen te vinden van manieën waarbij een relatie gelegd is met interferongebruik. Greenberg e.a. (2000) beschrijven een viertal patiënten en geven een overzicht van de overige gevalbeschrijvingen. Een causaal verband tussen een medicamenteuze behandeling en een psychiatrisch symptoom of syndroom is altijd voor discussie vatbaar. Er zijn – zeker in een individueel geval – veel andere verklaringen mogelijk. Zo kan er bij deze patiënte sprake zijn geweest van een eerste manische episode in het kader van een bipolaire stoornis. Evenmin is uitgesloten dat de emotionele belasting van haar ziekte een oorzakelijke factor is geweest. Overigens bestonden er bij deze patiënte geen aanwijzingen voor een inadequate wijze van emotioneel hanteren van haar ziekte. Daarbij zijn in het geval van manieën bij gebruik van IFN-A de beschrijvingen van de toestandsbeelden in de literatuur nogal eens summier en lijkt het soms meer om stemmingsinstabiliteit of geïsoleerde symptomen (zoals euforie) te gaan dan om een manische episode. Verder zijn bij een aantal beschreven patiënten eerder antidepressiva gegeven wegens door IFN-A geïnduceerde depressieve verschijnselen, zodat de vraag rijst wat de rol van het antidepressivum en wat de rol van IFN-A is. Van vrijwel alle beschreven patiënten wordt nadrukkelijk gemeld dat de voorgeschiedenis en de familieanamnese blanco zijn wat betreft bipolaire stoornissen. Dit laatste geldt ook voor de door ons beschreven patiënte. Inductie van stemmingsstoornissen door immuuntherapie is van theoretisch belang. Waarschijnlijk is de relatie tussen het brein en het immuunapparaat, en tussen psychiatrische stoornissen en immunologische mechanismen, hechter dan tot voor kort gedacht werd (Maes 1999).

Tot slot illustreert de gevalbeschrijving dat de differentiële diagnose van een stemmingsstoornis door een middel met manische kenmerken, een delier, of een manische episode niet eenvoudig is. In deze casus hangt het ervan af of men bij de classificatie van het beeld de nadruk legt op de concentratiestoornissen (en een delier dia-

gnosticeert) of op de voortdurend aanwezige, prikkelbare stemming en hyperactiviteit (en men bij een manie uitkomt, al of niet geïnduceerd door een middel). Het verhoogd associatieve denken van een manische patiënt kan moeilijk te onderscheiden zijn van het chaotische en verminderd coherente denken van een patiënt met een delier. Bij deze patiënte vonden we de dysfore stemming, het verhoogd associatieve denken en het ontbreken van amnesie pleiten voor manie. De praktische consequentie van deze differentieel diagnostische overwegingen kan liggen in het al of niet instellen op een stemmingsstabilisator en terughoudendheid met het geven van antidepressiva in het verdere beloop. In het algemeen zal het om een tijdelijke behandeling gaan.

#### LITERATUUR

- Dieperink, E., Willenbring, M., & Ho, S.B. (2000). Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *American Journal of Psychiatry*, 157, 867-876.
- Greenberg, D.B., Jonasch, E., Gadd, M.A., e.a. (2000). Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. *Cancer*, 89, 356-362.
- Maes, M. (1999). Major depression and activation of the inflammatory response system. In R. Dantzer, E.E. Wollman & R. Yirmiya (red.), *Cytokines, stress and depression* (pp. 26-47). New York: Kluwer Academic/Plenum publishers.
- Van Gool, A.R., Bannink, M., Kruit, W.H.J., e.a. (1998). Psychiatrische bijwerkingen van interferon en andere cytokines: een literatuuroverzicht. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 709-714.

AUTEURS

I.M. VAN VLIET is psychiater en verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Leiden, ten tijde van het schrijven van dit artikel verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

A.R. VAN GOOL is psychiater en verbonden aan de afdeling Psychosociale Oncologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Daniel.

Correspondentieadres: A.R. Van Gool, psychiater, Afdeling Psychosociale Oncologie, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Daniel, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam. Telefoon: (010) 4391752.

E-mail: [gool@onch.azr.nl](mailto:gool@onch.azr.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 01-6-2001.

SUMMARY

*Mania associated with the use of interferon-alfa – I.M. van Vliet, A.R. Van Gool – Immunotherapy with interferon-alfa may induce psychiatric symptoms and disorders: most notably depression. A case history is presented of a 55-year old woman with a manic symptom picture developing during use of interferon-alfa as adjuvant treatment for high risk melanoma. The case illustrates the importance of considering organic or (drug) treatment related causes in the differential diagnosis, when confronted with psychiatric disorders in patients with serious somatic illness. Until now thirteen cases of manic symptom pictures associated with the use of interferon have been described in literature.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 1, 51-54]

**KEYWORDS** interferon, mania, side effects