

## Korte bijdrage

# Psychiatrische bijwerkingen van interferon en andere cytokines: een literatuuroverzicht

*door A.R. Van Gool, M. Bannink, W.H.J. Kruit en L. Berk*

### Samenvatting

Cytokines, waaronder interferon, zijn eiwitten met onder meer immuunmodulerende functies. Interferon wordt therapeutisch toegepast bij (hemato-)oncologische aandoeningen, multipale sclerose en vormen van virale hepatitis. Behandeling met andere cytokines vindt momenteel alleen plaats in het kader van wetenschappelijk onderzoek. Cytokines kunnen psychiatrische bijwerkingen geven. Over de psychiatrische bijwerkingen van interferon bestaat de meeste informatie. Met name organisch-psychiatrische en depressieve stoornissen zijn gerelateerd aan gebruik van interferon en mogelijk aan andere cytokines.

### Inleiding

Cytokines zijn (glyco)proteïnen met een scala aan modulerende effecten op onder meer immuunrespons en groei en differentiatie van lichaamscellen. Cytokines (ook wel 'biological response modifiers' genoemd) maken onder meer deel uit van het verdedigingssysteem tegen ziekteverwekkers van buiten (zoals virussen) en tegen kwaadaardig veranderde cellen (Borden 1997; Parkinson & Grimm 1997). De groep van de interferonen (IFN) is de meest bekende. Andere voorbeelden van cytokines zijn de interleukines (IL), de colony stimulating factors (CSF) en de tumor necrosis factor (TNF). Binnen deze groepen is weer onderverdeling mogelijk. Van bijvoorbeeld IFN zijn ongeveer twintig soorten bekend, verdeeld over drie klassen (alfa, bèta, gamma). Vooral met interferonen (meestal alfa-IFN) is onderzoek gedaan, onder meer naar het effect bij virale infecties (hepatitis B en C, HIV-infectie), kanker, auto-immuunziekten en multipale sclerose.

Inmiddels is IFN een standaardbehandeling voor chronische virale hepatitis en sommige hemato-oncologische aandoeningen, en het valt te verwachten dat het ingezet zal worden bij MS. Bij solide tumoren is het gebruik tot nu toe beperkt tot experimentele behandeling. Te verwachten valt dat alfa-IFN in de nabije toekomst zal worden gebruikt als

adjuvante, reguliere behandeling bij onder meer melanomen. Het gebruik van andere cytokines is beperkt tot wetenschappelijk onderzoek. Cytokines kunnen (neuro)psychiatrische bijwerkingen geven.

Voor dit literatuuroverzicht is gebruik gemaakt van Medlinebestanden van 1992 tot 1998 (trefwoorden onder meer: interferon, interleukine, cytokine, adverse effect, psych\*) en van de literatuurlijsten van de via Medline verkregen publicaties. Het doel van dit artikel is de bekendheid met de psychiatrische bijwerkingen van cytokines te vergroten.

Gerapporteerde psychiatrische bijwerkingen: IFN  
en andere cytokines

IFN kan zeer waarschijnlijk delieren veroorzaken, zeker in hogere dosering (Smedley e.a. 1983; Muss e.a. 1984; Renault e.a. 1987; Adams e.a. 1988; Merimsky e.a. 1990). Ook andere cognitieve stoornissen worden beschreven, zoals ernstige stoornissen in onder meer aandrift, denk- en spraaktempo, geheugen en concentratie, snelheid van informatieverwerking en in planning van gedrag (Adams e.a. 1984; Niiranen e.a. 1988; Pavol e.a. 1995; Heeringa e.a. 1998). Mogelijk maken cerebrale afwijkingen als atrofie of metastasen patiënten kwetsbaarder voor deze bijwerkingen (Adams e.a. 1988).

IFN in lagere doses kan leiden tot een toestandsbeeld gekenmerkt door toegenomen prikkelbaarheid, gespannenheid, affectlabiliteit en vermoeidheid (Renault & Hoofnagle 1989). Deze auteurs beschrijven verder een vorm van dwanghuilen. In oudere psychiatrische terminologie zou men spreken van een hyperesthetisch-emotioneel syndroom.

IFN lijkt depressieve verschijnselen te kunnen induceren. Sommige casuïstische meldingen, zoals die van Yokoyama e.a. (1996), zijn niet geheel overtuigend. Het medicatiebeleid en het beloop in die casus roepen vraagtekens op. In andere casuïstiek is de tijdsrelatie tussen de depressie en IFN een argument voor een causaal verband (Levenson & Fallon 1993; Morishita e.a. 1996; Heeringa e.a. 1998).

'Depressie' of symptomen daarvan worden als bijwerking in diverse klinische studies genoemd (Okanue e.a. 1996; Neilley e.a. 1996; Guilhot e.a. 1997; Mohr e.a. 1997). Sommige gevalsbeschrijvingen van suïcide en suïcidepogingen zijn suggestief voor inductie of luxeren door IFN van stemmingspathologie (Renault e.a. 1987; Janssen e.a. 1994; Bourat e.a. 1995; Heeringa e.a. 1998). Ook manische episodes zijn in verband gebracht met IFN-gebruik (Strite e.a. 1997). Hetzelfde geldt voor psychosen (Lemonnier e.a. 1996; Nozaki e.a. 1997).

Over de frequentie van deze bijwerkingen lopen de gegevens uiteen. Bij hoge doseringen IFN bij oncologische patiënten liggen de percentages organisch-psychiatrische stoornissen tussen de 13 (Muss e.a. 1984) en de 100 (Smedley e.a. 1983; Niiranen e.a. 1988).

Bij chronische virale hepatitis worden lagere doseringen, vaak gedu-

rende vele maanden, gegeven. Renault e.a. (1987) zagen bij 10 van 58 met IFN behandelde hepatitispatiënten psychiatrische verschijnselen; Rumi e.a. (1997) slechts bij 1 van de 50. McDonald e.a. (1987) rapporteren dat bij een groep chronische hepatitis-B-patiënten (van wie overigens een hoog percentage ook HIV-positief was) tijdens lage doses IFN het aantal 'cases' steeg van 6 naar 17 van de 27 patiënten. Okanue e.a. (1996) melden 23 patiënten met symptomen van depressie uit een serie van 978 met IFN behandelde hepatitispatiënten. Neilley e.a. (1996) noemen een percentage van 13 procent bij een serie van 72 MS-patiënten die IFN kregen. Otsubo e.a. (1997) constateren een depressie i.e.z. volgens DSM-III-R-criteria bij 37% van 85 patiënten. In de studie van Guilhot e.a. (1997) zijn 721 patiënten met chronische myeloïde leukemie behandeld met ofwel IFN alleen, ofwel IFN plus cytarabine, een cytostaticum. Bij 78 patiënten (9%) werd de therapie gestaakt wegens het optreden van een psychiatrische stoornis, waarvan de helft wordt opgegeven als depressie.

Suicide en pogingen daartoe worden opvallend vaak genoemd. In drie artikelen (Renault e.a. 1987; Janssen e.a. 1994; Bourat e.a. 1995) worden zeven gevalsbeschrijvingen vermeld. Zesmaal betreft het een zelfmoordpoging, eenmaal een daadwerkelijke suicide. Vijf van deze zeven patiënten hadden een voorgeschiedenis met ernstig middelenmisbruik of met stemmingspathologie.

Gaudin e.a. (1995) rapporteren één suicide bij 11 patiënten die behandeld werden met IFN wegens hepatitis. Eén patiënt doet kort na staken van de IFN een suicidepoging. Guilhot e.a. (1997) rapporteren één suicide in hun onderzoek met in totaal 721 patiënten.

Janssen e.a. (1994) deden rondvraag bij negentien Europese centra met grote ervaring in IFN-behandeling van chronische hepatitis. Vijftien centra melden twee geslaagde suicides en drie pogingen daartoe op een totaal van 2.575 patiënten. Fattovich e.a. (1996) deden rondvraag bij 73 centra: op een totaal van 11.241 patiënten worden twee zelfmoordpogingen gemeld.

Van Thiel e.a. (1994) behandelden 31 patiënten met chronische hepatitis C, bekend met bipolaire stoornis, schizofrenie of unipolaire depressie. 29 van de 31 maken de zes maanden IFN-behandeling zonder problemen af, 2 ontwikkelen een manische episode. De auteurs leggen geen causaal verband, maar kunnen dit niet uitsluiten.

Over psychische bijwerkingen van de overige cytokines (bijv. IL, TNF) is veel minder bekend. Er zijn meldingen over delieren (Parkinson & Grimm 1997; Denicoff e.a. 1987; Siegel & Puri 1987) en cognitieve functiestoornissen (Walker e.a. 1996).

### Bespreking en conclusie

Het leggen van een causaal verband tussen gebruik van medicijnen en optreden van psychiatrische symptomatologie is moeilijk: er zijn vaak

andere (deel)verklaringen mogelijk. Desondanks kan gesteld worden dat delirium goed gedocumenteerd is als bijwerking van IFN, evenals toe-standsbeelden gekenmerkt door prikkelbaarheid, gespannenheid, affect-labiliteit en vermoeidheid. Ook stemmingsstoornissen lijken frequent te worden geïnduceerd door IFN. De aard van deze stemmingsstoornissen dient nader in kaart te worden gebracht. Suïciditeit is in casuïstische mededelingen in verband gebracht met IFN. Bij grotere series patiënten lijkt er inderdaad een enigszins verhoogd suïcidepercentage te zijn. Overigens worden in het algemeen verhoogde suïcidepercentages onder somatische patiënten beschreven (Feinstein 1997; Bostwick & Rundell 1996). Over andere cytokines dan IFN is veel minder bekend. Delirium en cognitieve functiestoornissen zijn beschreven. Er is voldoende reden om bij behandeling met cytokines alert te zijn op psychiatrische klachten en symptomen, patiënten erover te in-strueren en bij controlebezoeken expliciet naar psychische klachten te vragen. Patiënten zelf leggen het verband niet altijd of melden hun klachten niet uit schaamte (Renault e.a. 1987). Dit is ook onze ervaring. De aanwezigheid van een psychi-atrische stoornis is geen contraïndicatie voor een therapie met cytokines, wel een reden voor een goede samenwerking met de psychiater.

#### Summary: Psychiatric side effects of interferon and other cytokines: A review of the literature

Cytokines are a class of glycoproteins whose properties include immunomodulation. A well-known cytokine is interferon, that is used in the treatment of (hemato-)onco-logical disorders, multiple sclerosis and some forms of viral hepatitis. Currently, treat-ment with other cytokines is restricted to clinical trials. Cytokines may produce psy-chiatric side effects. The psychiatric side effects of interferon are well documented. Especially organic psychosyndromes and mood disorders are related to use of interfe-ron and possibly to the use of other cytokines.

#### Literatuur

- Adams, F., Quesada, J.R., & Gutterman, J.U. (1984). Neuropsychiatric manifestations of human leukocyte interferon therapy in patients with cancer. *JAMA*, 252, 938-941.
- Adams, F., Fernandez, F., & Mavligit, G. (1988). Interferon-induced organic mental disorders associated with unsuspected pre-existing neurologic abnormalities. *Journal of Neuro-Oncology*, 6, 355-359.
- Borden, E.C. (1997). Interferons. In J.F. Holland, R.C. Bast, D.L. Morton, e.a. (red.), *Cancer Medicine. Deel 1* (pp. 1199-1213). Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.
- Bostwick, J.M., & Rundell, J.R. (1996). Suicidality. In J.R. Rundell & M.G. Wise (red.), *Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry* (pp. 143-147). Washington DC: American Psychiatric Press, Inc.
- Bourat, L., Larrey, D., & Michel, H. (1995). Tentative de suïcide lors du traitement d'une hépatite chronique virale C par interféron. A propos de 2 cas. *Gastroenté-riologie Clinique et Biologique*, 19, 1063.

- Denicoff, K.D., Rubinow, D.R., Papa, M.Z., e.a. (1987). The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Annals of Internal Medicine*, 107, 293-300.
- Fattovich, G., Giustina, G., Favaro, S., e.a. (1996). A survey of adverse events in 11.241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *Journal of Hepatology*, 24, 38-47.
- Feinstein, A. (1997). Multiple sclerosis, depression, and suicide. *British Medical Journal*, 315, 691-692.
- Gaudin, J.L., Faure, P., Godinot, H., e.a. (1995). The French experience of treatment of chronic type D hepatitis with a 12-month course of interferon alpha-2B. Results of a randomized controlled trial. *Liver*, 15, 45-52.
- Guilhot, F., Chastang, C., Michallet, M., e.a. (1997). Interferon alfa-2B combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *New England Journal of Medicine*, 337, 223-229.
- Heeringa, M., Honkoop, P., de Man, R.A., e.a. (1998). Ernstige psychiatrische bijwerkingen van interferon-2b. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142, 1618-1621.
- Janssen, H.L., Brouwer, J.T., van der Mast, R.C., e.a. (1994). Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Journal of Hepatology*, 21, 241-243.
- Kruit, W.H.J. (1996). *Adoptive immunotherapy with interleukin-2 and interferon-alpha in metastatic renal cell cancer and melanoma*. Academisch proefschrift.
- Lemonnier, E., Condat, B., Paillère-Martinot, M.L., e.a. (1996). Syndrome de persécution sous interféron: à propos d'un cas. *Société Médico-Psychologique*, 154, 246-249.
- McDonald, E.M., Mann, A.H., & Thomas, H.C. (1987). Interferons as mediators of psychiatric morbidity. *Lancet*, 11, 1175-1177.
- Merimsky, O., Reider-Groswasser, I., Inbar, M., e.a. (1990). Interferon-related mental deterioration and behavioral changes in patients with renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer*, 26, 596-600.
- Mohr, D.C., Goodkin, D.E., Likosky, W., e.a. (1997). Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54, 531-533.
- Morishita, S., Yoshida, S., Tanihira, N., e.a. (1996). A case of major depression due to interferon  $\alpha$  therapy. *Kawasaki Medical Journal*, 22, 47-49.
- Muss, H.B., Kempf, R.A., Martino, S., e.a. (1984). A phase II study of recombinant  $\alpha$  interferon in patients with recurrent or metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2, 1012-1016.
- Neilley, L.K., Goodkin, D.S., Goodin, D.E., e.a. (1996). Side effect profile of interferon beta-1b in MS: Results of an open trial. *Neurology*, 46, 552-554.
- Niiranen, A., Laaksonen, R., Iivanainen, M., e.a. (1988). Behavioral assessment of patients treated with alpha-interferon. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78, 622-626.
- Nozaki, O., Takagi, C., Takaoka, K., e.a. (1997). Psychiatric manifestations accompanying interferon therapy for patients with chronic hepatitis C: An overview of cases in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 51, 175-180.
- Okanue, T., Sakamoto, S., Itoh, Y., e.a. (1996). Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 25, 283-291.
- Otsubo, T., Miyoka, H., Kamijima, K., e.a. (1997). Depression during interferon therapy in chronic hepatitis C patients – a prospective study. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 99, 3, 101-127.
- Parkinson, D.R., & Grimm, E.A. (1997). Cytokines: Biology and applications in can-

- cer medicine. In J.F. Holland, R.C. Bast, D.L. Morton, e.a. (red.), *Cancer Medicine. Deel 1* (pp. 1213-1227). Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.
- Pavol, M.A., Meyers, C.A., Rexer, J.L., e.a. (1995). Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alfa therapy for leukemia. *Neurology*, 45, 947-950.
- Renault, P.F., Hoofnagle, J.H., Park, Y., e.a. (1987). Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Archives of Internal Medicine*, 147, 1577-1580.
- Renault, P.F., & Hoofnagle, J.H. (1989). Side effects of alpha interferon. *Seminars In Liver Disease*, 9, 273-277.
- Rumi, M.G., Santagostino, E., Morfini, M., e.a. (1997). A multicenter controlled, randomized, open trial of interferon  $\alpha 2b$  treatment of anti-human immunodeficiency virus-negative hemophilic patients with chronic hepatitis C. *Blood*, 89, 3529-3533.
- Siegel, J.P., & Puri, R.K. (1991). Interleukin-2 toxicity. *Journal of Clinical Oncology*, 9, 694-704.
- Smedley, H., Katrak, M., Sikora, K., e.a. (1983). Neurological effects of recombinant human interferon. *British Medical Journal*, 286, 262-264.
- Strite, D., Valentine, A.D., & Meyers, C.A. (1997). Manic episodes in two patients treated with interferon alpha. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 273-276.
- Van Thiel, D.H., Friedlander, L., Molloy, P.J., e.a. (1995). Interferon-alpha can be used successfully in patients with hepatitis C virus-positive chronic hepatitis who have a psychiatric illness. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 7, 165-168.
- Walker, L.G., Wesness, K.P., Heys, S.D., e.a. (1996). The cognitive effects of recombinant interleukin-2 (rIL-2) therapy: A controlled clinical trial using computerised assessments. *European Journal of Cancer*, 32A, 2275-2283.
- Yokoyama, A., Kimura, Y., & Shigemura, J. (1996). Psychiatric side effects of interferon. *Journal of Toxicological Sciences*, 21, 93-96.

---

A.R. Van Gool is als psychiater werkzaam op de afdeling Psychosociale Oncologie, Daniël den Hoed Kliniek/Academisch Ziekenhuis Rotterdam. M. Bannink is als psychiater werkzaam op en is hoofd van de afdeling Psychosociale Oncologie, Daniël den Hoed Kliniek/Academisch Ziekenhuis Rotterdam. W.H.J. Kruit is werkzaam als internist-oncoloog op de afdeling Interne Oncologie, Daniël den Hoed Kliniek/Academisch Ziekenhuis Rotterdam. L. Berk is als internist werkzaam op de afdeling Interne geneeskunde, Drechtstedenziekenhuis, Dordrecht. Correspondentieadres: A.R. Van Gool, psychiater, afdeling Psychosociale Oncologie, Daniël den Hoed Kliniek/Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-6-1998.