

Gevalsbeschrijving

Psychiatrische bijwerkingen van interferon en andere cytokines: vijf gevalsoverzichten

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

Samenvatting

Vijf gevallen van psychiatrische bijwerkingen van cytokines worden beschreven. Bij gebruik van alfa-interferon en interleukine-2 treedt bij één patiënt een delirium op, bij gebruik van alfa-interferon treedt bij twee patiënten een depressieve stoornis op en bij één patiënt een toestandbeeld gekenmerkt door angst en affectabiliteit. Tevens wordt bij een patiënt bij gebruik van interleukine-12 een depressieve stoornis beschreven. De problemen met het leggen van een causaal verband tussen gebruik van een middel en psychiatrische stoornissen worden besproken. Tevens worden verklaringsmodellen beschreven voor de inductie van psychiatrische stoornissen door cytokines, en opties voor behandeling.

Inleiding

Immunotherapie met cytokines als interferon (IFN) en interleukine (IL) is bij een groot aantal ziektes onderzocht. Inmiddels is alfa-IFN een standaardbehandeling voor chronische virale hepatitis en sommige hematologisch-oncologische aandoeningen. Het zal naar verwachting bovendien worden gebruikt bij vormen van multipale sclerose en bij het 'high risk' melanoom. Cytokines kunnen psychiatrische bijwerkingen geven (Renault & Hoofnagle 1989; Valentine e.a. 1998; Van Gool e.a. 1999). Met deze casuïstiek willen wij de bekendheid met de psychiatrische bijwerkingen van cytokines vergroten.

Gevalsoverzichten

Patiënt A is een 51-jarige man. Wegens een gemetastaseerd melanoom wordt hij in het kader van onderzoek behandeld met kuren IL-2 en alfa-IFN. Gedurende een kuur krijgt hij gedurende vijf dagen driemaal daags $8,3 \times 10^6$ IU IL-2 en $5,5 \times 10^6$ IU alfa-IFN intraveneus. De eerste kuur gaat gepaard met koorts tot 40 graden, diarree en verminderde diurese. Bij laboratoriumonderzoek worden oplopende waarden voor

ureum (tot 20 mmol/l) en kreatinine (tot 350 μ mol/l), en een lichte metabole acidose gevonden. Bij de tweede kuur neemt de diurese eveneens af en treedt atriumfibrilleren op, waarvoor digoxine wordt voorgeschreven.

Vrijwel direct in aansluiting aan beide kuren ontstaat een delirium: het bewustzijn is niet helder, er zijn concentratiestoornissen, zich uitend in incoherente gedachtengang, en patiënt heeft inprentingsstoornissen en paranoïde wanen.

Patiënt wordt de eerste episode behandeld met haloperidol, tot 30 mg per 24 uur. Het beeld verbleekt in enkele dagen. Bij de volgende kuur wordt de eerste dag gestart met haloperidol (nu 20 mg per 24 uur); desalniettemin doet zich een zelfde toestandsbeeld voor.

Patiënt B, een 43-jarige man, wordt wegens progressie na chemotherapie van een gemetastaseerd niercelcarcinoom doorverwezen en behandeld met interleukine-12 (IL-12), in onderzoeksverband, aanvankelijk in een dosering van 100 microgram per dag subcutaan. Na twee weken wordt wegens systemische bijwerkingen (koorts en algehele malaise) de dagdosis verlaagd tot 80 microgram. Patiënt geeft al snel aan dat zijn stemming verslechtert, dat hij angstig wordt, slechter gaat slapen, moe wordt en concentratiezwakte heeft.

Na negen weken wordt de behandeling gestaakt wegens onvoldoende effect op de tumor. Drie weken nadien vertoont patiënt bij psychiatrisch onderzoek een evident depressief toestandsbeeld. Anamnestisch is dit snel na de start met de IL-12 ontstaan.

Anhedonie en prikkelbaarheid staan op de voorgrond, er is sprake van motiefloze somberheid en interesseverlies. Patiënt heeft schuldgevoelens ten opzichte van zijn gezin in verband met zijn verminderd functioneren en denkt dat zijn gezin financieel beter af zou zijn als hij snel zou overlijden. Suïcidegedachten heeft hij niet meer, maar hij vertelt deze wel tijdens de IL-12 kuur gehad te hebben. Er zijn concentratiestoornissen, er is verlies van eetlust en hij is vermoeid. Een dag-schommeling is niet aanwezig.

Voorgeschiedenis van patiënt en familieanamnese zijn negatief voor psychische stoornissen. Patiënt gebruikt zes eenheden alcohol per dag.

Met de kanttekening dat enkele symptomen ook aan de kanker kunnen worden toegeschreven, is er sprake van een depressieve stoornis. Patiënt krijgt amitriptyline, in opklimmende dosering van 10 naar 100 mg per dag, met goed resultaat, gedurende de eerste drie maanden. Daarna is wegens hernieuwd optreden van depressieve klachten dosisverhoging tot 150 mg noodzakelijk, met goed effect.

Patiënt C, een 39-jarige man, wordt voor chronische hepatitis C behandeld met alfa-IFN, driemaal per week 3×10^6 IU subcutaan. Hij heeft een voorgeschiedenis met intraveneus drugsgebruik en is sinds een

tiental jaren clean. Eerder maakte hij een hepatitis A en B door. Direct na het begin met de IFN ontwikkelt hij depressieve klachten, die zes maanden in wisselende mate aanwezig blijven en onder meer leiden tot ziekteverzuim. Bij beoordeling na zes maanden is de stemming motiefloos somber, patiënt is prikkelbaar en rapporteert anhedonie en interesseverlies. Schuldgevoelens, zelfdeprecieatie, doodsgedachten en suïcidegedachten ontbreken. Patiënt heeft concentratiestoornissen en grote moeite met het houden van overzicht bij werkzaamheden; ook is hij schrikachtig en angstig. De libido en de eetlust zijn afgenomen en patiënt is twintig kilo afgevallen. De slaap is 's nachts ernstig verstoord, overdag slaapt patiënt vele uren, hij heeft nauwelijks energie en komt tot weinig. De moeheid, stemmingsdaling en prikkelbaarheid nemen toe in de loop van de dag. De score op de Hamilton Depression Rating Scale (HAMDRS-17) is 27, die op de Zung-zelfbeoordelvingsvragenlijst 60. De IFN wordt voortgezet; als antidepressivum krijgt patiënt sertraline voorgeschreven, aanvankelijk eenmaal daags 50 mg, met redelijk resultaat op stemming, energie en slaap. De overige klachten (vooral concentratieproblemen en moeheid) verbeteren minder. Na zes weken is de score op de HAMDRS 17, die op de Zung 49. De dosis sertraline worden dan verhoogd tot 100 mg. Vier weken nadien is de score op de HAMDRS 15, die op de Zung 40.

Patiënte D is een 62-jarige vrouw, bij wie tien jaar geleden een melanoom op het bovenbeen verwijderd is. Recent zijn lymfkliermetastasen in de lies gevonden, waarvoor lymfkliertoilet wordt verricht. Er worden geen andere metastasen gevonden. Patiënte neemt deel aan een studie naar het effect van adjuvante alfa-IFN en begint met 5 per week 10×10^6 IU alfa-IFN subcutaan. In de derde week wordt ze toenemend angstig, neerslachtig en wanhopig. Ze heeft paniekaanvallen, waarbij ze bang is gek te worden of te overlijden aan een hartinfarct. Ze blijft veelal in bed, komt tot weinig, is vermoeid, en ze slaapt slecht. Ze is vergeetachtig en kan haar aandacht niet meer goed bij een taak houden. Gedachten aan dood of suïcide ontbreken, evenals zelfdeprecieatie, schuldgevoelens of dagschommeling. Aan het eind van de derde week staakt ze de IFN. De huisarts start met alprazolam, driemaal daags 0,5 mg.

Vier dagen nadien is het beeld weinig veranderd. Patiënte maakt een radeloze en wanhopige indruk. Concentratieproblemen zijn waarneembaar: het lukt slechts met veel moeite om een vragenlijst in te vullen. De score op de HAMDRS is 31, die op de Zung-zelfbeoordelvingsvragenlijst 59. Patiënte en haar partner krijgen uitleg over de oorzaak van de klachten, en de verwachting wordt uitgesproken dat de klachten spontaan zullen verdwijnen. Na enig aandringen stemt patiënte toe in verhoging van de dosis van de alprazolam tot viermaal daags 0,5 mg. In veertien dagen normaliseert haar toestand.

Patiënt E is een 45-jarige man, die alfa-IFN krijgt wegens een 'high risk' melanoom. De dosis bedraagt de eerste vier weken vijfmaal per week 10×10^6 IU subcutaan, nadien wordt de dosis verlaagd. Patiënt wordt in de derde week door de psychiater gezien. Hij vertelt vanaf de eerste injectie slechter te slapen en zich toenemend nerveus te voelen. Hij rapporteert affectabiliteit: zonder voor hem duidelijke aanleiding voelt hij zich kortdurend verdrietig en huilt hij. Schaamte over dit gedrag heeft geleid tot isolement.

Bij navraag is de stemming enigszins gedrukt en is er enige anhedonie. Afleiding doet patiënt goed. Overige verschijnselen van een depressieve stoornis ontbreken. Sinds een week gebruikt patiënt nitrazepam 5 mg, met goed effect op de slaap.

In het gesprek maakt hij een bezorgde en nerveuze, maar geen gedeprimeerde indruk. Angst voor controleverlies ('gek worden') lijkt een voorname rol te spelen. De score op de Zung-zelfbeoordelvingsvragenlijst is 41.

Er wordt aan patiënt en zijn partner uitgebreide uitleg gegeven over de oorsprong van zijn klachten. Tevens wordt met hem doorgenomen welke contacten en activiteiten hij ondanks zijn affectabiliteit weer kan opnemen en hoe hij er zijn omgeving uitleg over kan geven. Om tegemoet te komen aan zijn angst voor controleverlies worden een vervolgbezoek en telefonische overlegmomenten afgesproken. De IFN wordt voortgezet. De psychische klachten verdwijnen in de loop van drie weken.

Bespreking

In deze gevalbeschrijvingen is vooral de tijdsrelatie tussen starten met immuuntherapie met cytokines en ontstaan van psychiatrische stoornissen een argument voor een causaal verband. De gevalbeschrijvingen illustreren echter ook de problemen met het leggen van dergelijke verbanden. In elke casus zijn andere (deel)verklaringen mogelijk. Zo kan men psychische klachten toeschrijven aan verwerkingsproblematiek van de ziekte. Verder kan men zich bij het optreden van psychische klachten afvragen of die niet méér met premorbide kenmerken van de patiënt (zoals impulsiviteit of predispositie voor stemmingsstoornissen) samenhangen dan met de IFN. Bij patiënten met chronische virale hepatitis is vaak sprake van middelenmisbruik in het verleden. De symptomatologie kan ook toegeschreven worden aan de ziekte zelf: bijvoorbeeld aan cerebrale metastasering of paraneoplastische effecten bij oncologische patiënten, aan leverfalen bij patiënten met virale hepatitis en aan cerebrale afwijkingen bij MS. Tot slot kan co-medicatie of middelenmisbruik een rol spelen.

De casuïstiek in dit artikel laat zien dat symptomatologie en beloop van de bijwerkingen variëren. Globaal genomen zijn hoge doses cyto-

kines (meestal kortdurend intraveneus gegeven) gerelateerd aan het optreden van deliria. Kuren van maanden, subcutaan en in lagere doses, zijn gerelateerd aan het optreden van cognitieve functiestoornissen, hyperesthetisch-emotionele beelden en depressieve syndromen (Renault & Hoofnagle 1989; Valentine e.a. 1998; Van Gool e.a. 1999).

Er zijn een aantal verklaringsmodellen voor de psychische bijwerkingen van cytokines (Licinio e.a. 1998). Exogeen IFN zou bijvoorbeeld de activiteit van dopaminerge, serotonerge en endogene opioïde systemen in de hersenen beïnvloeden. Mogelijk hebben (cascades van) cytokines onder normale omstandigheden functies in het centraal zenuwstelsel, bijvoorbeeld als modulators van de neurotransmissie, en mogelijk speelt ontregeling van cytokines zelfs een rol in de pathogenese van psychiatrische stoornissen (Müller 1997).

Het is van groot belang patiënten tevoren te instrueren over eventuele psychiatrische bijwerkingen. Goede uitleg kan (zie de casus van patiënt E) angst verlichten. Voorts kan men gedragsadviezen geven, bijvoorbeeld over het nemen van time-outs bij prikkelbaarheid.

Bij door IFN geïnduceerde depressies rapporteren Levenson & Fallon (1993) en Goldman (1994) succes van fluoxetine respectievelijk nortriptyline. Sertraline en amitriptyline leken effectief bij de in dit artikel beschreven depressies. Een andere optie is dosisverlaging van de IFN.

Summary: Psychiatric side effects of interferon and other cytokines: Five cases

Five cases of psychiatric side effects of cytokines are described. A delirium develops in one patient during combined use of alpha-interferon and interleukine-2. During use of alpha-interferon depressive disorders arise in two patients; a fourth patient develops an anxiety disorder with lability of affect. Furthermore, a depressive episode related to interleukine-12 is described. Problems with assuming causal links between use of drugs and psychiatric disorders are discussed. Theoretical models explaining the induction of psychiatric disorders by cytokines and options for treatment are outlined.

Literatuur

- Goldman, L.S. (1994). Successful treatment of interferon alfa-induced mood disorder with nortriptyline. *Psychosomatics*, 35, 412-413.
- Gool, A.R. Van, Bannink, M., Kruit, W.H.J., e.a. Psychiatrische bijwerkingen van interferon en andere cytokines: een literatuuroverzicht. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, XXXX.
- Levenson, J.L., & Fallon, H.J. (1993). Fluoxetine treatment of depression caused by interferon- α . *American Journal of Gastroenterology*, 88, 760-761.
- Licinio, J., Kling, M.A., & Hauser, P. (1998). Cytokines and brain function: Relevance to interferon- α -induced mood and cognitive changes. *Seminars in Oncology*, 25, 30-38.
- Müller, N. (1997). Die Rolle des Zytokinnetzwerks im ZNS und psychische Störungen. *Nervenarzt*, 68, 1, 11-20.

Psychiatrische bijwerkingen van interferon en andere cytokines:
vijf gevalsbeschrijvingen

Renault, P.F., & Hoofnagle, J.H. (1989). Side effects of alpha interferon. *Seminars in Liver Disease, 9*, 273-277.

Valentine, A.D., Meyers, C.A., Kling, M.A., e.a. (1998). Mood and cognitive side effects of interferon- α therapy. *Seminars in Oncology, 25*, 39-47.

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.