

Ernstige psychiatrische bijwerkingen van interferon alfa-2b

M. HEERINGA, P. HONKOOP, R.A. DE MAN, J. FEENSTRA EN C.M.H. SMITS

Interferon alfa is een eiwit dat bestaat uit 165 aminozuren en dat wordt bereid met behulp van recombinant-DNA-technologie. Men onderscheidt interferon alfa-2a en interferon alfa-2b, waarbij de aanduidingen '2a' en '2b' informatie geven over de aminozuren op positie 23 en 34. Interferon alfa wordt gebruikt voor de behandeling van diverse maligniteiten, waaronder 'hairy cell'-leukemie en Kaposi-sarcoom, en virale aandoeningen, zoals condylomata acuminata en chronische hepatitis-B en -C-infecties. De antivirale werking van interferon alfa berust op een remming van verschillende stadia van de virusreproductie, zoals virale penetratie, synthese van 'messenger'-RNA, translatie van virale eiwitten, en assemblage en vrijkomen van het virus. Naast een direct effect heeft interferon alfa ook een indirect antiviraal effect, doordat een cascade van reacties binnen het immuunsysteem op gang wordt gebracht.

Een veelvoorkomende bijwerking van interferon alfa is een griepachtig beeld gedurende de eerste week van de behandeling, dat gekenmerkt wordt door moeheid, spierpijn, hoofdpijn en koorts. Tevens kan het gebruik van interferon alfa neuropsychiatrische bijwerkingen geven, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en emotionele labiliteit. Daarnaast kunnen ernstige neuropsychiatrische bijwerkingen optreden, zoals delirium, convulsies en depressie. In het algemeen verminderen of verdwijnen de klachten na verlaging van de dosis of na staken van de behandeling.

Het afgelopen jaar ontvingen de stichting Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) en de sectie Geneesmiddelenbewaking van de Inspectie voor de Gezondheidszorg in totaal 6 meldingen van ernstige psychiatrische stoornissen die werden toegeschreven aan de behandeling met interferon alfa-2b, waaronder meldingen van ernstige depressie met suïcidale neigingen en meldingen van psychotisch gedrag. De Nederlandse patiëntenbijsluiter vermeldt dat neerslachtigheid werd waargenomen bij enkele patiënten, maar dat zelfmoordneiging en zelfmoordpoging zelden worden opgemerkt. De Amerikaanse patiëntenbijsluiter daarentegen

SAMENVATTING

De stichting Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) en de sectie Geneesmiddelenbewaking van de Inspectie voor de Gezondheidszorg ontvingen in 1997 6 meldingen van patiënten met ernstige psychiatrische symptomen tijdens het gebruik van interferon alfa-2b. Van deze patiënten, 3 mannen van 42, 49 en 62 jaar en 3 vrouwen van 31, 40 en 33 jaar, hadden 2 eerder psychische klachten gehad. Depressie of psychose ontstond 12-24 weken na het starten van het gebruik van interferon alfa-2b met 3-10 miljoen IE per week subcutaan vanwege chronische hepatitis B of C. Na staken van de medicatie herstelden 4 patiënten na enkele dagen tot weken; bij 1 patiënt was het beloop onbekend; 1 patiënt had suïcide gepleegd. Kennis van de psychiatrische bijwerkingen van interferon alfa-2b kan bijdragen tot vroegtijdige herkenning door de behandelend arts, zodat in voorkomende gevallen tijdige behandeling kan worden ingesteld.

waarschuwt expliciet voor neerslachtigheid, suïcidaal gedrag, pogingen tot suïcide, en suïcide tijdens het gebruik van interferon alfa. Aan de hand van de volgende ziektegeschiedenissen vragen wij aandacht voor deze ernstige psychiatrische complicaties, zodat de behandelend arts ze eerder kan herkennen en zo mogelijk voorkomen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

De 6 meldingen van psychiatrische symptomen tijdens behandeling met interferon alfa-2b in 1997 zijn weergegeven in de tabel.

Patiënt A, een 31-jarige vrouw zonder psychiatrische voorgeschiedenis, werd vanaf oktober 1996 behandeld met interferon alfa-2b (Intron A; 10 miljoen IE, 3 maal per week, s.c.) vanwege een chronische hepatitis-B-virusinfectie. Zij gebruikte geen comediatie. Ongeveer 3 maanden na aanvang van deze therapie werd zij thuis in psychotische toestand aangetroffen. Zij had zichzelf verwond en met bloed op de muur en de tafel geschreven, volgens haar eigen zeggen om te kijken of zij wel iets voelde in haar armen en benen. Verder had zij visuele en auditieve hallucinaties. Volgens de huisarts gebruikte patiënte geen alcohol of drugs en ook de politie kon daarvan geen sporen ontdekken. Vanwege het psychotische toestandbeeld volgde opname op een gesloten afdeling van een psychiatrisch ziekenhuis voor crisisinterventie. De behandeling met interferon alfa werd in overleg met de behandelend internist gestaakt. Patiënte herstelde voorspoedig en kon na 2 dagen zonder verdere behandeling worden ontslagen. Urineonderzoek op verdovende middelen was negatief.

Patiënt B, een 42-jarige man zonder psychiatrische voorgeschiedenis, gebruikte interferon alfa-2b (10 miljoen IE, 3 maal

Stichting Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen (LAREB), Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

Drs. M. Heeringa, medisch bioloog; mw. drs. C.M.H. Smits, apotheker. Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Rotterdam.

Dr. P. Honkoop, assistent-geneeskundige; dr. R.A. de Man, gastro-entoroloog.

Inspectie voor de Gezondheidszorg, afd. Geneesmiddelenbewaking, Rijswijk.

J. Feenstra, arts.

Correspondentieadres: drs. M. Heeringa.

per week, s.c.) vanwege de behandeling van een hepatitis-B-infectie. Ruim 5 maanden na de start van de behandeling werd hij opgenomen op een gesloten afdeling van een psychiatrisch ziekenhuis in verband met suïcidaal gedrag. De week vóór opname sliep de patiënt steeds slechter, had hij weinig eetlust en was hij zeer prikkelbaar. Hij wilde de behandeling met interferon alfa echter kost wat kost afmaken. De laatste dagen vóór opname kreeg hij suïcidale gedachten, waarbij hij meerdere malen dacht aan het veroorzaken van een auto-ongeluk. Ook was hij bang de controle over zijn gedachten te verliezen en zelfmoord te plegen, zonder dat hij dat werkelijk wilde. Op de dag van opname werd hij van een flatgebouw afgehaald, waar hij vanaf dreigde te springen. Bij opname werd een vermoeid ogende, sombere man gezien, die zichzelf waardeloos voelde en gepreoccupeerd was door suïcidale plannen. Naast interferon alfa gebruikte deze patiënt incidenteel ook een paracetamol-tablet van 500 mg. Bij opname werd de interferon-alfa-behandeling gestaakt en binnen enkele dagen knapte de patiënt aanzienlijk op. Na 10 dagen van observatie, zonder toediening van medicatie, werd hij zonder noodzaak tot verdere psychiatrische behandeling ontslagen.

Patiënt C maakte op 36-jarige leeftijd al eens een depressie door. Op 40-jarige leeftijd raakte zij gedurende de therapie met interferon alfa-2b in toenemende mate in zichzelf gekeerd en depressief. Veertien weken na de start van de behandeling ondernam zij een suïcidepoging door middel van een overdosering diazepam (40-60 mg). Bij opname na deze poging was zij somnolent, maar niet gedesoriënteerd. De interferon-alfa-behandeling werd gestaakt en 1 dag na opname kon patiënte weer naar huis. De depressieve klachten werden verder behandeld met psychotherapie, waarop zij goed reageerde.

Patiënt D, een 49-jarige man, was tijdens de eerste maanden van de therapie met interferon alfa-2b extreem moe en depressief. In de 12e week van de behandeling werd hij overac-

tief en geagiteerd. Verder leed hij aan slapeloosheid en achtervolgingswanen. In verband met suïcidale gedachten en gedragingen werd hij opgenomen op een psychiatrische afdeling met als diagnose 'manische psychose' en werd de medicatie gestaakt. Een dag na opname deed de patiënt een mislukte suïcidepoging. Na behandeling met haloperidol (5-10 mg per dag) herstelde hij binnen 4 weken.

Patiënt E, een 33-jarige vrouw, had een voorgeschiedenis van emotionele labiliteit en cocaïnegebruik gedurende 5 jaar, maar was niet bekend wegens ernstige psychiatrische symptomen. Een halfjaar na de start van de behandeling met interferon alfa-2b werd zij agressief en kreeg paranoïde en suïcidale gedachten. Zij werd opgenomen op een psychiatrische afdeling, waarbij de behandeling met interferon alfa gestaakt werd. Helaas is de afloop van deze casus onbekend.

Patiënt F, een 62-jarige man zonder psychiatrische voorgeschiedenis, werd 24 weken na aanvang met de behandeling met interferon alfa apathisch. Naast interferon alfa-2b gebruikte hij ook ribavirine en acrivastine. Hij trok zich terug, vertoonde concentratieverlies en werd depressief. Ongeveer een week later overleed hij door suïcide.

BESCHOUWING

Zowel de stichting LAREB als de afdeling Geneesmiddelenbewaking van de Inspectie voor de Gezondheidszorg ontving meldingen van ernstige psychiatrische stoornissen die werden toegeschreven aan het gebruik van interferon alfa-2b. Deze stoornissen betroffen een psychose of depressie, die in enkele gevallen gepaard ging met suïcidale neigingen. In alle gevallen leek een oorzakelijk verband met het gebruik van interferon alfa-2b aannemelijk; staken van medicatie leidde tot het verdwijnen van de klachten bij 4 van de 6 patiënten; 1 pa-

Meldingen van psychiatrische symptomen tijdens het gebruik van interferon alfa-2b aan de stichting Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) en de sectie Geneesmiddelenbewaking van de Inspectie voor de Gezondheidszorg ontvangen in 1997

<i>patiënt; geslacht; leeftijd (in jaren)</i>	<i>indicatie</i>	<i>dosering</i>	<i>comedicatie</i>	<i>klachten</i>	<i>behandeling</i>	<i>afloop</i>	<i>interval*</i>	<i>interval†</i>	<i>opmerking</i>
A:v:31	chronische hepatitis B	10 miljoen IE 3 maal per week s.c.	geen	psychose	opname in gesloten inrichting	hersteld	12 weken	2 dagen	geen psychiatrische voorgeschiedenis
B:m:42	chronische hepatitis B	10 miljoen IE 3 maal per week s.c.	paracetamol	depressief, suïcidepoging	opname in gesloten inrichting	hersteld	20 weken	10 dagen	geen psychiatrische voorgeschiedenis
C:v:40	chronische hepatitis C	6 miljoen IE 3 maal per week s.c.	diazepam	depressief, suïcidepoging	psychotherapie	hersteld	14 weken	onbekend	depressie 4 jaar eerder
D:m:49	chronische hepatitis B	5 miljoen IE 1 maal per dag s.c.	geen	manische psychose	haloperidol 5-10 mg per dag	hersteld	12 weken	4 weken	voorgeschiedenis onbekend
E:v:33	chronische hepatitis C	3 miljoen IE 3 maal per week s.c.	ribavirine, acrivastine	agressief, suïcidale gedachten, paranoïde	opname psychiatrie	onbekend	24 weken	onbekend	emotionele labiliteit in voorgeschiedenis
F:m:62	hepatitis B	5 miljoen IE 1 maal per dag s.c.	geen	apathie, depressief, suïcide	n.v.t.	overleden	24 weken	n.v.t.	geen psychiatrische voorgeschiedenis

n.v.t. = niet van toepassing.

*Tijdsinterval tussen start medicatie en ontstaan van klachten.

†Tijdsinterval tussen staken medicatie en verdwijnen klachten.

tiënt overleed en van een andere patiënt is de afloop van de ziektegeschiedenis onbekend. Van de 6 patiënten hadden er 4 tot aan de behandeling met interferon alfa-2b niet eerder last gehad van psychiatrische symptomen. Van 1 patiënt was de voorgeschiedenis niet bekend en 1 patiënt had in het verleden een depressie doorgemaakt. In dit laatste geval hangt het centrale effect van interferon alfa mogelijk samen met een verhoogde individuele gevoeligheid.

De gepresenteerde ziektegeschiedenissen beschrijven het optreden van reversibele psychiatrische stoornissen, die 3 tot 6 maanden na aanvang van de behandeling met interferon alfa ontstonden. In de literatuur zijn soortgelijke klachten na het gebruik van interferon alfa eerder beschreven met overeenkomstige kenmerken (daarbij werd geen onderscheid gemaakt tussen interferon alfa-2a, -2b of -2c, of werd wel onderscheid gemaakt, maar betrof het geen interferon alfa-2b). De psychiatrische symptomen ontstonden 1 tot 11 maanden na aanvang van de medicatie en verdwenen enkele dagen tot enkele weken na staken daarvan.¹⁻³ Er zijn echter ook enkele gevallen bekend waarbij door interferon alfa geïnduceerde psychiatrische stoornissen niet reversibel bleven.⁴

De incidentie van ernstige psychiatrische symptomen tijdens het gebruik van interferon alfa is niet geheel duidelijk. In een Frans onderzoek traden depressie en delier op bij 6 van de 58 patiënten en 2 patiënten vertoonden daarbij een neiging tot suïcide (3,4%).¹ Zij werden behandeld met interferon alfa vanwege een chronische hepatitis. Soortgelijke percentages werden beschreven in een Nederlands onderzoek; in een groep van 215 met interferon alfa behandelde patiënten waren er 3 gevallen van poging tot suïcide (1,4%).² Andere onderzoeken, waarin gebruik werd gemaakt van grotere groepen patiënten, lieten echter duidelijk lagere incidenties zien. Bij een Europees onderzoek, waaraan in totaal 2575 patiënten deelnamen, waren er 5 gevallen van poging tot suïcide, waarvan 2 geslaagd.² Een retrospectief Italiaans onderzoek kende 2 pogingen tot suïcide in een behandelde populatie van 11.241 patiënten.³ In dit onderzoek was er in 10 gevallen sprake van psychose. De verschillende incidenties kunnen samenhangen met een verschil in onderzoekspopulatie; bij de onderzoeken met kleine populaties bestonden er mogelijk geselecteerde patiëntengroepen. Aangezien de beschreven onderzoeken geen grote verschillen kennen in toegediende dosis, indicatie en behandelingsduur, is het niet waarschijnlijk dat deze factoren ten grondslag liggen aan de verschillende incidentie-uitkomsten.

De pathofysiologie van psychiatrische bijwerkingen als gevolg van interferon alfa is niet exact bekend. Omdat de gemeten hoeveelheden van interferon alfa in hersenweefsel bijzonder laag zijn na systemische toediening en het een groot (19.600 Dalton), hydrofiel en anionisch molecuul betreft, werd aanvankelijk verondersteld dat de bloed-hersenbarrière ondoorlaatbaar is voor dit eiwit.⁵⁻⁷ Echter, capillairen van de hypothalamus en structuren rond het 3e en 4e ventrikel bevatten open junctions en fenestrae waardoor eiwitten, zoals interfe-

ron, het cerebrum kunnen binnendringen.⁸ Deze permeabiliteit kan toenemen onder pathologische omstandigheden.⁹ Er zijn aanwijzingen dat interferon, eenmaal in het cerebrum, rechtstreeks invloed kan uitoefenen op neuronen.¹⁰⁻¹¹ Opioidreceptoren spelen hierbij een belangrijke rol; door binding aan deze receptoren kan interferon alfa zowel het dopaminerge als het noradrenerge systeem beïnvloeden.⁴⁻¹¹⁻¹² Verstoringen in deze neurotransmittersystemen zijn inderdaad in verband gebracht met het ontstaan van psychiatrische ziektebeelden.¹³⁻¹⁴ Bovendien kan interferon alfa vasogeen en cellulair oedeem in het cerebrum veroorzaken door beïnvloeding van de activiteit van metaboliëten van arachidonzuur.⁸ Op deze wijze kan interferon alfa leiden tot een verstoring van de frontale-subcorticale hersenfunctie, zoals zichtbaar op EEG's.¹⁵⁻¹⁸

Interferon alfa hoeft niet noodzakelijkerwijs door te dringen tot het centrale zenuwstelsel om een gedragseffect te bewerkstelligen. Endotheelcellen van de bloed-hersenbarrière bevatten interferon-alfareceptoren en kunnen cytokinen afgeven, die vervolgens de hersenfunctie kunnen beïnvloeden.¹⁹ Bovendien kan interferon alfa de hersenfunctie beïnvloeden door zijn rol als immunomodulator; door een cascade van reacties binnen het immuunsysteem komt onder andere het neurotoxische interleukine-1 vrij.²⁰ Ook doet interferon alfa, door een effect op de hypofyse-bijnieras, de afgifte van stresshormonen zoals cortisol stijgen.²¹ Dit steroïd kan de bloed-hersenbarrière doordringen en de gevoeligheid van hersencellen voor beschadiging vergroten.

Ernstige psychiatrische bijwerkingen van interferon alfa, zoals psychose en depressie, lijken zeldzaam. Desondanks dient bij het voorschrijven van dit geneesmiddel rekening te worden gehouden met het optreden van deze bijwerkingen. Kennis van de psychiatrische bijwerkingen van interferon alfa kan bijdragen aan vroegtijdige herkenning door de behandelend arts, zodat in voorkomende gevallen de medicatie gestaakt kan worden of tijdig behandeling kan worden ingesteld.

Wij danken R.Bruggeman, psychiater, voor het kritisch doorlezen van het manuscript.

ABSTRACT

Major psychiatric side effects of interferon alpha-2b. – The Netherlands Pharmacovigilance Foundation Lareb and the Drug Safety Unit of the Inspectorate for Health Care in 1997 received 6 reports of serious psychiatric symptoms during the use of interferon alpha-2b. Of these patients, three men aged 42, 49 and 62 years and three women aged 31, 40 and 33 years, two had had psychic symptoms before. Depression or psychosis developed 12-24 weeks after the start of the use of interferon alpha-2b with 3-10 million IU per week subcutaneously because of chronic hepatitis B or C. After cessation of the medication, four patients recovered after a few days or weeks; the course of one patient was unknown, one patient had committed suicide. Knowledge of these psychiatric adverse drug reactions to interferon alpha-2b can contribute to early recognition by the physician and timely treatment of the symptoms.

- 1 Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, et al. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med* 1987;147:1577-80.
- 2 Janssen HLA, Brouwer JT, Mast RC van der, Schalm SW. Suicide associated with alpha interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1992;1:241-3.
- 3 Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
- 4 Meyers CA, Scheibel RS, Forman AD. Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha. *Neurology* 1991;41:672-6.
- 5 Greischel A, Tanswell P, Busch U, Schumacher K. Pharmacokinetics and biodisposition of recombinant human interferon alpha 2C in rat and marmoset. *Arzneimittelforschung* 1988;38:1539-43.
- 6 Johns TG, Kerry JA, Veitch BAJ, Mackay IR, Tutton PJ, Tymms MJ, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, and cell localization of [³⁵S]methionine-labeled recombinant human and murine alpha interferons in mice. *Cancer Res* 1990;50:4718-23.
- 7 Kerry JA, Johns TG, Linnane AW, Cheetham BF. Amino acid substitutions alter the tissue distribution of murine interferon-alpha 1. *J Interferon Res* 1993;13:143-51.
- 8 Bocci V. Central nervous system toxicity of interferons and other cytokines. *J Biol Regul Homeost Agents* 1988;2:107-18.
- 9 Bloom FE. Neurotransmission and the central nervous system. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996:267-94.
- 10 Zoon KC, Arnheiter H. Studies of the interferon receptors. *Pharmacol Ther* 1984;24:259-78.
- 11 De Sarro GB, Masuda Y, Ascoti C, Audino MG, Nistico G. Behavioural and ECoG spectrum changes induced by intracerebral infusion of interferons and interleukin 2 in rats are antagonized by naloxone. *Neuropharmacology* 1990;29:167-79.
- 12 Meyers CA, Valentine AD. Neurological and psychiatric adverse effects of immunological therapy. *CNS Drugs* 1995;3:56-68.
- 13 Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:911-20.
- 14 Wilner P. Dopaminergic depression in depression and mania. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:921-32.
- 15 Smedley H, Katrak M, Sikora K, Wheeler T. Neurological effects of recombinant human interferon. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:262-4.
- 16 Suter CC, Westmoreland BF, Sharbrough FW, Hermann jr RC. Electroencephalographic abnormalities in interferon encephalopathy: a preliminary report. *Mayo Clin Proc* 1984;59:847-50.
- 17 Rohatiner AZS, Prior PF, Burton AC, Smith AT, Balkwill FR, Lister TA. Central nervous system toxicity of interferon. *Br J Cancer* 1983;47:419-22.
- 18 Mattson K, Niiranen A, Iivanainen M, Farkkila M, Bergstrom L, Holsti LR, et al. Neurotoxicity of interferon [letter]. *Cancer Treat Rep* 1982;67:958-61.
- 19 Joo F. The blood-brain barrier. New aspects to the function of the cerebral endothelium. *Nature* 1986;321:197-8.
- 20 Arenzana-Seisdedos F, Virelizier JL. Interferons as macrophage-activating factors. II. Enhanced secretion of interleukin 1 by lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *Eur J Immunol* 1983;13:437-40.
- 21 Blalock JE, Smith EM. Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to adrenocorticotrophic hormone and endorphins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:5972-4.