

Hiv, antiretrovirale therapie en suïcidaliteit; een multidisciplinaire gevalsbeschrijving en bijbehorend neuro-immunologisch model

F. KOOLEN, J.A. SCHIPPERS, A.M.L. OUDE LASHOF, C. LEUE

SAMENVATTING De relatie van hiv-infectie met depressie en suïcidaliteit is evident. Patiënten met hiv-infectie hebben een 7 maal zo grote kans op het ontstaan van een depressie en zij hebben een sterk verhoogd risico op suïcide. Tevens zijn er al langer aanwijzingen dat antiretrovirale middelen dit risico versterken. Wij zagen een 53-jarige patiënt die zich meldde met een depressieve episode en suïcidaliteit, mogelijk geluxeed door het gebruik van het combinatiepreparaat dolutegravir/abacavir/lamivudine. Wij geven een overzicht van de literatuur en presenteren een neuro-immunologische hypothese voor deze psychiatrische bijwerking die mogelijk pas na maanden van behandeling kan ontstaan.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)1, 57-61

TREFWOORDEN antiretrovirale middelen, depressie, hiv, suïcide



Wereldwijd leven in 2017 volgens de Global Health Observatory van de WHO 36,7 miljoen mensen met een humaan immunodeficiëntievirus(hiv)-infectie, van wie 22.900 in Nederland. In het afgelopen decennium is met de introductie van de zeer actieve antiretrovirale therapie (HAART), hiv een chronische ziekte geworden, met vrijwel normale levensverwachting. Hoewel nieuwe combinatiepreparaten lichtere bijwerkingenprofielen hebben, bepalen juist deze de behandelalgoritmes. Ook psychiatrische symptomen zoals insomnia, angst, depressie en suïcidaliteit worden in de internationale richtlijnen expliciet als bijwerkingen beschreven, en psychiatrische screening bij hiv krijgt een steeds prominentere rol (Panel on Antiretroviral Guidelines 2016; Lundgren e.a. 2017). Duidelijke theoretische verklaringen voor het bestaan van psychiatrische symptomen ontbreken echter.

Wij beschrijven een casus en schetsen een neuro-immunologische achtergrond om te waarschuwen voor depressie en suïcidaliteit als potentiële bijwerking van dolutegravir/abacavir/lamivudine. Dit doen wij als gezamenlijke inspanning van de internisten-infectiologen met de ziekenhuispsychiaters van ons ziekenhuis, om tot een multidisciplinaire beschouwing te komen.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 53-jarige man, werd in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) gezien door de psychiatrische consultatieve dienst. Patiënt vertoonde bij een gepland polibezzoek op de afdeling Interne geneeskunde ter controle van zijn hiv-1-status depressieve klachten en deed suïcidale uitspraken.

Hij had de infectiediagnose sinds 2009, was virologisch jarenlang stabiel (hiv-1-RNA < 20 kopieën/ml en absoluut aantal CD4-cellen 908) en werd laagfrequent (4 x/jaar) poliklinisch gecontroleerd. Sinds 22 maanden gebruikte hij het combinatiepreparaat dolutegravir/abacavir/lamivudine 50/600/300 mg.

Patiënt meldde sinds twee maanden dat hij zich depressief voelde. Vanwege de mogelijke relatie met het antiretrovirale middel werd zijn poliklinische afspraak vervroegd en de medicatie gewisseld naar emtricitabine/tenofovirafenamide/elvitegravir/cobicistat 200/10/150/150 mg.

Patiënt beschreef een sluipend ontstane sombere stemming met anhedonie, slechte zelfzorg, sociaal terugtrekken, verminderde eetlust, doorslaapproblemen, libidodalering en hopeloosheid. Hij rumineerde, neigend naar nihilisme, over zijn financiën, het hiv-belooft (ondanks lang-

durige virologische stabiliteit), eenzaamheid en een recente verhuizing. Hij beschreef een vijftal paniekaanvallen te hebben gehad met palpaties, tremoren, flushes en catastroferende gedachten.

Ook had hij intrusieve, egodystone suïcidale gedachten, zonder concreet plan of actieve doodswens; wel was er een passieve doodswens indien de somberheid langer zou aanhouden. Patiënt had geen depressieve episoden of suïcidaliteit in zijn voorgeschiedenis. Ook was er geen sprake van een stoornis in het gebruik van middelen.

Vanwege zwakbegaafdheid, psychosociale problemen en het ontbreken van een steunsysteem was patiënt door de huisarts recent aangemeld voor begeleiding door Stichting MEE (maatschappelijke ondersteuning van mensen met een handicap of beperking). Navraag leerde dat hij die ochtend in een emotionele opwindingsstoestand was gekomen na een conflict met zijn leidinggevende op de sociale werkplaats, met zelfbeschadigend gedrag waarbij patiënt in zijn hand beet en kraste en suïcidale uitingen deed.

We concludeerden dat er sprake was van een eerste depressieve episode met nihilisme, suïcidaliteit en secundaire paniekaanvallen tijdens behandeling met dolutegravir/abacavir/lamivudine, bij een man met beperkte intellectuele vermogens en coping, maar zonder psychiatrische voorgeschiedenis. Patiënt werd vrijwillig opgenomen voor verdere diagnostiek en behandeling in het algemeen psychiatrisch ziekenhuis.

BESPREKING

Hiv, depressie en suïcidaliteit

De relatie van hiv met psychiatrische symptomen is evident (Levenson 2005). Prevalentiecijfers van de depressieve stoornis bij patiënten met een hiv-infectie liggen tussen 19-43%, met een relatief risico van 7, gecorrigeerd voor belangrijke confounders zoals middelenmisbruik (Levenson 2005). Internationale richtlijnen zoals die van de European AIDS Clinical Society (EACS; Lundgren e.a. 2017) en het Amerikaanse AIDSinfo (Panel on Antiretroviral Guidelines 2016) geven met 20-40% overeenkomstige prevalentiecijfers. Psychosociale factoren zoals chronische stress, stigma, sociale isolatie en demoralisatie mediëren in dit verhoogde risico.

In hun overzichtsartikel kwamen Catalan e.a. (2011) tot frequentiecijfers van 25-30% voor suïcidale gedachten, 22% voor suïcidale plannen, 14% voor doodswens en 9% voor overlijden door suïcide. Ondanks *overall* dalende frequenties laten epidemiologische studies een persistent matig tot sterk verhoogd risico op suïcidaliteit bij patiënten met een hiv-infectie zien (Keiser e.a. 2010; Rice e.a. 2010; Aldaz e.a. 2011; Gurm e.a. 2015). Het hebben van een

AUTEURS

FRANK KOOLEN, arts in opleiding tot psychiater, Universitaire Opleiding Psychiatrie Zuid (UOPZ), Maastricht.

J.A. SCHIPPERS, verpleegkundig specialist infectieziekten, afd. Transmurale Zorg, MUMC+, Maastricht.

ASTRID OUDE LASHOF, internist-infectioloog, afd. Interne geneeskunde, MUMC+, Maastricht.

CARSTEN LEUE, psychiater, afd. Psychiatrie en Psychologie, MUMC+, Maastricht.

CORRESPONDENTIEADRES

F. Koolen, MUMC+, afd. Psychiatrie en Psychologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.
E-mail: f.koolen.uop@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-8-2018.

depressie predisponeert voor suïcidaliteit, maar ook ziektegerelateerde factoren zoals een recente diagnosestelling, ziektelast, comorbiditeit en pijn zijn voorspellers voor suïcidaliteit. Ook wordt beschreven dat bepaalde persoonlijkheidstrekken als de mate van *novelty seeking* en impulsiviteit, maar ook andere factoren zoals homoseksualiteit en intraveneus drugsgebruik, zowel een verhoogd risico geven op besmetting met hiv als suïcidaliteit (Carrico e.a. 2007).

HAART

Met gecombineerde farmacologische remming van de bij de virusreproductiecyclus betrokken enzymen integrase (*integrase strand transfer inhibitor*; INSTI), reverse-transcriptase (nucleoside-reverse-transcriptaseremmer; NRTI) en protease (proteaseremmer; PI) beoogt men een reductie van het aantal RNA-kopieën in het bloed (de *viral load*) en een versterkt T-celgedmedieerd, pro-inflammatoir immuunsysteem (het CD4-aantal) te bereiken.

Verschillende combinatiestrategieën zijn mogelijk. Dolutegravir/abacavir/lamivudine is recent één van de eerste keuzepreparaten geworden in internationale richtlijnen op basis van betere antivirale effectiviteit en minder resistentie (Panel on Antiretroviral Guidelines 2016; Lundgren e.a. 2017).

Hoewel dit combinatiepreparaat in klinische trials gunstigere bijwerkingen liet zien, ook wat betreft depressie en suïcidaliteit, is deze indruk in post-marketingonderzoek veranderd. In een cohortstudie van het UMC Leiden en OLVG

in Amsterdam (de Boer e.a. 2016b) werden 556 patiënten beschreven die tussen 2014-2016 startten met dolutegravir bevattende HAART. De conclusie was dat hoewel dolutegravir over het algemeen goed werd verdragen, het veel vaker gestopt of geswitcht werd vanwege bijwerkingen dan in eerdere RCT's naar voren kwam. In de subanalyse naar discontinuatie vanwege neuropsychiatrische bijwerkingen, kwam een relatief risico van 2,34 naar voren alleen in combinatie met abacavir, waarvan de auteurs een interactie vermoeden.

Kheloufi e.a. 2015 beschreven vier casussen van psychiatrische bijwerkingen als gevolg van dolutegravir, zowel in mono- als in combinatietherapie. In 3 casussen ging het om een depressie, waarvan in 1 casus met suïcidale ideatie. De auteurs waarschuwen dat patiënten met een psychiatrisch belaste voorgeschiedenis in de RCT's worden geëxcludeerd, maar dat juist deze kwetsbaarheid een belangrijke voorspeller is voor het optreden van psychiatrische bijwerkingen. Men dient daarom te waken voor een onderschat risico op depressie en suïcidaliteit.

Ten slotte bleek uit een overzichtsartikel dat 80-95% van patiënten die depressieve gevoelens of suïcidaliteit als bijwerking vermeldde, een psychiatrische voorgeschiedenis had (Fettiplace e.a. 2017).

Hoewel onze patiënt geen psychiatrische voorgeschiedenis had, was er wel sprake van zwakbegaafdheid, maatschappelijke hulpverlening, had hij geen steunsysteem meer (sociale isolatie), toonde zich sterk gedemoraliseerd door zijn ziekte en was homoseksueel. Dit maakte hem a priori al meer kwetsbaar voor het optreden van stemmingsklachten en suïcidaliteit.

Neuro-immunologische theorie van depressie/suïcidaliteit bij HAART

Wij hypothetiseren dat de pro-inflammatoire staat die HAART in het lichaam bewerkstelligt, alsook de chronische laaggradige inflammatie die de hiv-besmetting al in zich draagt, via neuro-immunologische processen kunnen bijdragen tot depressieve symptomen en suïcidaliteit (FIGUUR 1).

ZIEKTEGEDRAG

Net zoals we dat kennen bij een gewone griep, leidt inflammatie in het lichaam tot ziektegedrag. Ziektegedrag is een adaptief, evolutionair mechanisme dat het organisme in staat stelt het inflammatieveroorzakend proces effectief te bestrijden en dat leidt tot voorbijgaande lethargie, dysforie, psychomotorische retardatie, anhedonie, interesseverlies, anorexia, libidodaling en verminderde sociale interactie. Kortom, een gedragscomplex dat fenomenologisch lijkt op een depressieve episode (Nusslock & Miller 2016). Bij chronische ziekte worden deze gedragingen echter

maladaptief, niet-voorbijgaand en zijn geassocieerd met veranderingen in neuroplasticiteit en neurotransmissie (Walker e.a. 2014).

ACUTE PERIFERE EN CENTRALE INFLAMMATIEPROCESSEN

Perifere inflammatie heeft rechtstreekse en wederkerige gevolgen voor het centrale zenuwstelsel. Suggestief hiervoor is het gedragsmatige effect (c.q. ziektegedrag) van een injectie met de endotoxine lipopolysacharide (LPS). LPS leidt als membraanbestanddeel van gramnegatieve bacteriën tot *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP's). PAMP's zetten vervolgens aan tot transcriptie van genen die leiden tot de aanmaak van pro-inflammatoire cytokines, zoals interleukine (IL-1 β en IL-6) of tumornecrosefactor (TNF- α) (Walker e.a. 2014).

Perifere inflammatie leidt vervolgens tot verhoogde permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière en tot actief transport van cytokines hierdoor. Tevens vangen afferente vagale takken perifere signalen van inflammatie op, die via projecties vanuit de nucleus tractus solitarius leiden tot afgifte van catecholamines en complexe autonome reacties vanuit de hypothalamus.

MICROGLIA

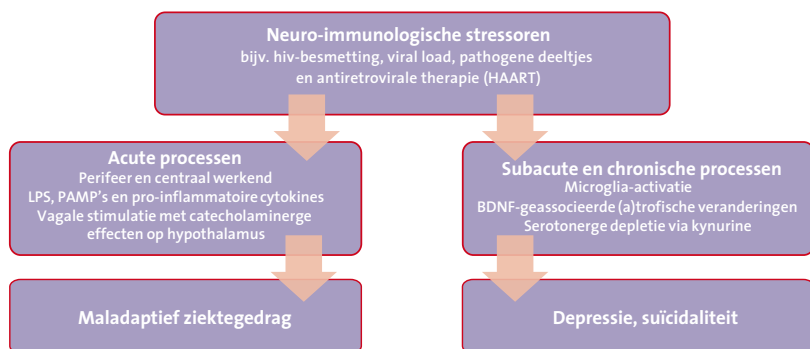
Microglia zetten met hun morfologische en functionele adaptatie aan een chronische ziekte zoals hiv aan tot transcriptie van factoren die synaps- en plasticiteitsveranderingen induceren. Via verminderde afgifte van *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) ontstaan bijvoorbeeld atrofische veranderingen in de prefrontale cortex (PFC) en de hippocampus (Wohleb e.a. 2016). Een verminderde functie van de PFC is van invloed op impulscontrole en executief functioneren, zoals die bij depressie en suïcidaliteit verstoord kan zijn.

Trofische veranderingen worden gevonden in de amygdala, die door de chronische inflammatie overgesensitiseerd raakt op bedreigende stimuli. Dit geeft maladaptief hypervigilant en opgewonden (*hyperaroused*) gedrag (Nusslock & Miller 2016), zoals in onze casus geïllustreerd door de paniekaanvallen. Tevens vindt men een kleinere nucleus accumbens, hetgeen mogelijk bijdraagt aan anhedonie, met grotere neiging tot *novelty seeking* en verslavingsgedrag. Deze veranderingen in impulscontrole, executief functioneren, angst- en beloningscircuits leiden bovendien tot hogere gevoeligheid voor stress en vormen een vicieuze cirkel (Nusslock & Miller 2016).

SEROTONERGE NEUROTRANSMISSIE

Wat de neurotransmissie betreft, staat de kynurenine-*pathway* centraal. Onder inflammatoire inductie (door bijv. interferon (IFN- γ) en TNF- α) wordt tryptofaan daarin middels tryptofaan- en indoleamine-2,3-dioxygenase

FIGUUR 1 Schematische weergave neuro-immunologische hypothesen



HAART = highly-active antiretroviral therapy; LPS = lipopolysaccharide; PAMP's = pathogen-associated molecular patterns;
BDNF = brain-derived neurotrofe factor.

gekataboliseerd tot kynurenine, ten koste van zijn functie als serotonineprecursor. Andere metabolieten zoals cholinezuur zijn bovendien NMDA-receptoragonisten, neurotoxisch en werken depressogeen (Walker e.a. 2014; Wohleb e.a. 2016).

Kortom, de beschreven neuro-immunologische veranderingen (zie **FIGUUR 1**) kunnen bijdragen tot depressieve symptomen en suïcidaliteit. Buiten ziektegedrag in acute reactie op pathogenen, verlopen maladaptieve processen met trage veranderingen in neuroplasticiteit via microglia-activatie, trofische factoren (bijv. BDNF) en depletie van serotonine. Bij onze patiënt waren dan ook pas na 20 maanden antivirale therapie de eerste depressieve symptomen te zien, waarbij de causaliteit met HAART in één gevalsbeschrijving natuurlijk niet hard te maken is.

Een vergelijkbaar mechanisme werd reeds beschreven bij hepatitis C- en interferon- γ -therapie (Wichers e.a. 2006). Het risico op depressie bij behandeling met interferon bleek samen te hangen met de mate van cytokineactiviteit: patiënten met de hoogste cytokineactiviteit hadden de beste virologische respons, maar tegelijk het hoogste depressierisico. De superieure antivirale respons van dolutegravir/abacavir/lamivudine, die ook bij onze patiënt zichtbaar was, zou mogelijk kunnen leiden tot een hoger risico op depressie en suïcidaliteit dan bij andere HAART.

Een bijkomende verklaring voor het specifieke effect ver-geleken met die van andere combinatiepreparaten bij HAART op stemming en suïcidaliteit, ligt mogelijk ook in de

hogere concentratie die dit preparaat in het centrale zenuwstelsel bereikt (Kheloufi e.a. 2015). Omdat het zenuwstelsel een belangrijk reservoir is voor hiv, moet HAART om effectief te zijn ook de bloed-hersenbarrière overschrijden. Bij efavirenz is bijvoorbeeld al gebleken dat HAART psychoactief alsook neurotoxisch is (Mollan e.a. 2014; Apostolova e.a. 2015). Tevens is er mogelijk een interactie van dolutegravir met abacavir die extra bijwerkingenlast geeft (de Boer e.a. 2016a).

Conclusie

Wij leggen naast deze gevalsbeschrijving een neuro-immunologisch verklaringsmodel neer voor het optreden van depressie en suïcidaliteit bij dolutegravir/abacavir/lamivudine. Door de superieure antivirale respons wordt mogelijk een sterkere pro-inflammatoire en daarmee depressogene staat met suïcidaliteit bewerkstelligd dan bij andere HAART-combinaties. Inflammatoire processen met als gevolg trage neuroplastische veranderingen leiden mogelijk pas na maanden van behandeling tot depressieve klachten, inclusief suïcidaliteit.

Conform de geldende internationale richtlijnen van hiv-behandelaren is zorgvuldig monitoren van stemming en suïcidaliteit door de internistische voorschrijver en de psychiatrische (mede)behandelaar ten zeerste aanbevolen om vervolgens integraal te behandelen en een mogelijke fatale afloop te voorkomen.

LITERATUUR

- Aldaz P, Moreno-Iribas C, Egues N, Irisarri F, Floristan Y, Sola-Boneta J, e.a. Mortality by causes in HIV-infected adults: Comparison with the general population. BMC Public Health 2011; 11: 300.
- Apostolova N, Funes HA, Blas-Garcia A, Galindo MJ, Alvarez A, Esplugues JV. Efavirenz and the CNS: What we already know and questions that need to be answered. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2693-708.
- Boer M de, van den Berk G, van Holten N, Oryszczyn J, Dorama W, Moha DA, e.a. Intolerance of dolutegravir containing cart regimens in real life clinical practice. AIDS 2016a; 30: 2831-4.

- Boer MG de, van den Berk GE, van Holten N, Orszcyn JE, Dorama W, Moha DA, e.a. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS* 2016b; 30: 2831-4.
- Carrico AW, Johnson MO, Morin SF, Remien RH, Charlebois ED, Steward WT, e.a. Correlates of suicidal ideation among HIV-positive persons. *AIDS* 2007; 21: 1199-203.
- Catalan J, Harding R, Sibley E, Lucas C, Croome N, Sherr L. HIV infection and mental health: Suicidal behaviour - systematic review. *Psychol Health Med* 2011; 16: 588-611.
- Fettiplace A, Stainsby C, Winston A, Givens N, Puccini S, Vannappagari V, e.a. Psychiatric symptoms in patients receiving dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74: 423-31.
- Gurm J, Samji H, Nopha A, Ding E, Strehlau V, Zhu J, e.a. Suicide mortality among people accessing highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS in British Columbia: A retrospective analysis. *CMAJ Open* 2015; 3: E140-8.
- Keiser O, Spoerri A, Brinkhof MW, Hasse B, Gayet-Ageron A, Tissot F, e.a. Suicide in HIV-infected individuals and the general population in Switzerland, 1988-2008. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 143-50.
- Kheloufi F, Allemand J, Mokhtari S, Default A. Psychiatric disorders after starting dolutegravir: Report of four cases. *AIDS* 2015; 29: 1723-5.
- Levenson JL. The American Psychiatric Publishing textbook of psychosomatic medicine. Washington: American Psychiatric Publishing; 2005.
- Lundgren JD, Rockstroh JK, Furrer H. EACS guidelines. Brussel: European AIDS Clinical Society; 2017.
- Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, e.a. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: An analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014; 161: 1-10.
- Nusslock R, Miller GE. Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: A neuroimmune network hypothesis. *Biol Psychiatry* 2016; 80: 23-32.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services; 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Rice BD, Smith RD, Delpech VC. HIV infection and suicide in the era of HAART in England, Wales and Northern Ireland. *AIDS* 2010; 24: 1795-7.
- Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev* 2014; 66: 80-101.
- Wichers MC, Kenis G, Leue C, Koek G, Robaey G, Maes M. Baseline immune activation as a risk factor for the onset of depression during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 77-9.
- Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17: 497-511.

SUMMARY

HIV, antiretroviral therapy and suicidal behaviour: a multidisciplinary case report and underlying neuroimmunological pathways

F. KOOLEN, J.A. SCHIPPERS, A.M.L. OUDE LASHOF, C. LEUE

The relationship between HIV, major depressive disorder and suicidal ideation is well established. For example, HIV-positive patients are seven times more likely to develop depression, and suicidal behaviour is also more prevalent. Antiretroviral therapy is known to further enhance these risks. We saw a 53-year-old patient with a depressive episode and suicidal ideation, possibly related to the use of dolutegravir/abacavir/lamivudine. We provide an overview of the literature and we present a neuro-immunological hypothesis for this psychiatric adverse event, which may occur even after months of treatment.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)1, 57-61

KEY WORDS antiretroviral therapy, depression, HIV, suicide