

Leidt pilgebruik tot depressieve klachten?

Anouk de Wit, Erik Giltay, Ymkje Anna de Vries, Marrit de Boer, Robert Schoevers, Tineke Oldehinkel

Kunnen hormonale anticonceptiva depressieve klachten veroorzaken? De Wit onderzocht deze vragen in haar proefschrift *Can hormones get you down?* In dit artikel behandelen we deze vragen voor de artsen die het vaakst anticonceptie voorschrijven: huisartsen. We lichten alvast een tip van de sluier op: het anekdotische bewijs voor een effect van pilgebruik op depressieve klachten lijkt sterker dan het wetenschappelijke bewijs.

Hormonale anticonceptiva lijden reputatieschade. De middelen die in de jaren 60 van de vorige eeuw de seksuele revolutie inluiden, hebben anno 2021 te maken met zorgen over mogelijke bijwerkingen. In de media is er veel belangstelling voor vooral de psychische bijwerkingen, zoals depressieve klachten. Is dat terecht?

VOOR- EN NADELEN VAN (HORMONALE) ANTICONCEPTIE

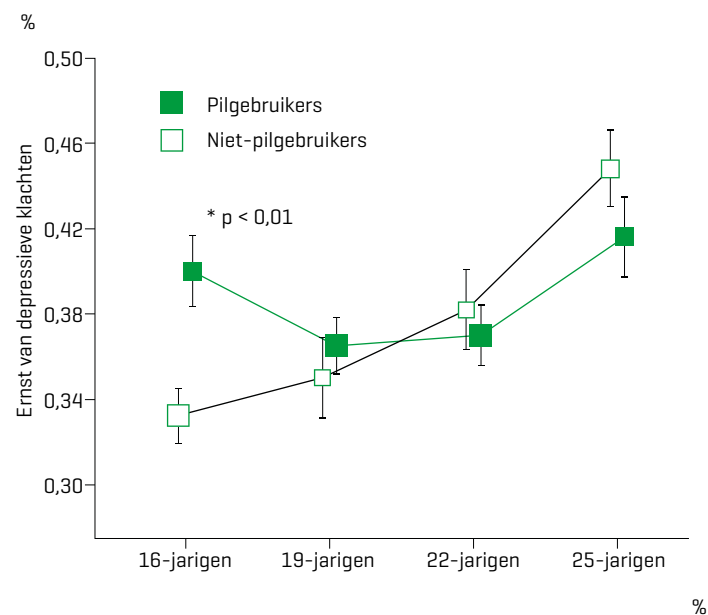
Het gebruik van anticonceptie voorkomt ongewenste zwangerschappen en in het geval van een condoom ook geslachtsziekten. Bij het gebruik van hormonale anticonceptie kan de vrouw bovendien zelf haar cyclus reguleren en zijn de menstruaties vaak minder pijnlijk. De hormonen die worden gebruikt bij hormonale anticonceptie kunnen echter ook negatieve effecten hebben. Twee welbekende bijwerkingen van het gebruik van de combinatiepil (verder in dit stuk 'de pil' genoemd) is het licht verhoogde risico op veneuze trombo-embolieën en ischemische hart- en vaatziekten. Daarom is het gebruik hiervan gecontra-indiceerd bij vrouwen die reeds risicofactoren hebben voor de genoemde ziekten (zoals roken of de erfelijke bloedstollingsfactor V Leiden). Een andere veelgehoorde, maar onvoldoende onderbouwde bijwerking is de ontwikkeling van depressieve klachten.

VERBAND TUSSEN PILGEBRUIK EN DEPRESSIEVE KLACHTEN

Jonge gebruikers van hormonale anticonceptiva hebben meer depressieve klachten dan niet-gebruikers. Dit bleek onder andere uit ons onderzoek onder 1010 vrouwen die tussen hun 16e en 25ste levensjaar deelnamen aan het TRAILS-onderzoek (TRacking Adolescents' Individual Lives Survey).¹ Zestienjarigen die de pil gebruikten hadden ongeveer 20% meer depressieve klachten (overeenkomend met 1 of 2 meer depressieve symptomen) dan leeftijdsgenoten die de pil niet

Figuur 1

Depressieve klachten bij pil- en niet-pil-gebruiksters. De vierkanten geven de gemiddelde ernst van depressieve klachten met 1 standaardfout weer. De gegevens zijn gecorrigeerd voor de leeftijd, etniciteit en sociaaleconomische status van de vrouwen. Een hogere score op de verticale as betekent dat er meer depressieve klachten waren.



slikten. Dit verschil in klachten verdween toen deze vrouwen ouder werden: op 19-, 22- en 25-jarige leeftijd hadden pilgebruikers evenveel depressieve klachten als niet-gebruikers [figuur 1]. Ook bleek na analyse van de gegevens van 725 vrouwen uit hetzelfde cohort dat vrouwen die de pil tijdens de adolescentie gebruikten later in het leven een grotere kans hadden op het ontwikkelen van een depressie (vastgesteld met de DSM-IV-criteria) dan vrouwen die dat niet deden (mediane oddsratio [OR]_{mediaan} = 1,41; (OR_{min} = 1,08; OR_{max} = 2,18; $p < 0,001$).²

Deze resultaten komen overeen met die van andere onderzoeken, waaronder een prospectief onderzoek onder > 1 miljoen Deense vrouwen, dat aantoonde dat vooral adolescenten na het starten met hormonale anticonceptiva een groter risico hebben op het ontwikkelen van een depressie (gediagnosti-

DE KERN

- Gebruik van hormonale anticonceptiva is gerelateerd aan meer depressieve klachten, vooral bij vrouwen in de adolescentie.
- Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat gebruik van hormonale anticonceptiva depressieve klachten kan veroorzaken.
- De pil is niet effectief in het behandelen van depressieve klachten van vrouwen met het premenstrueel syndroom, maar draagt wel bij aan de vermindering van andere subjectief ervaren klachten.

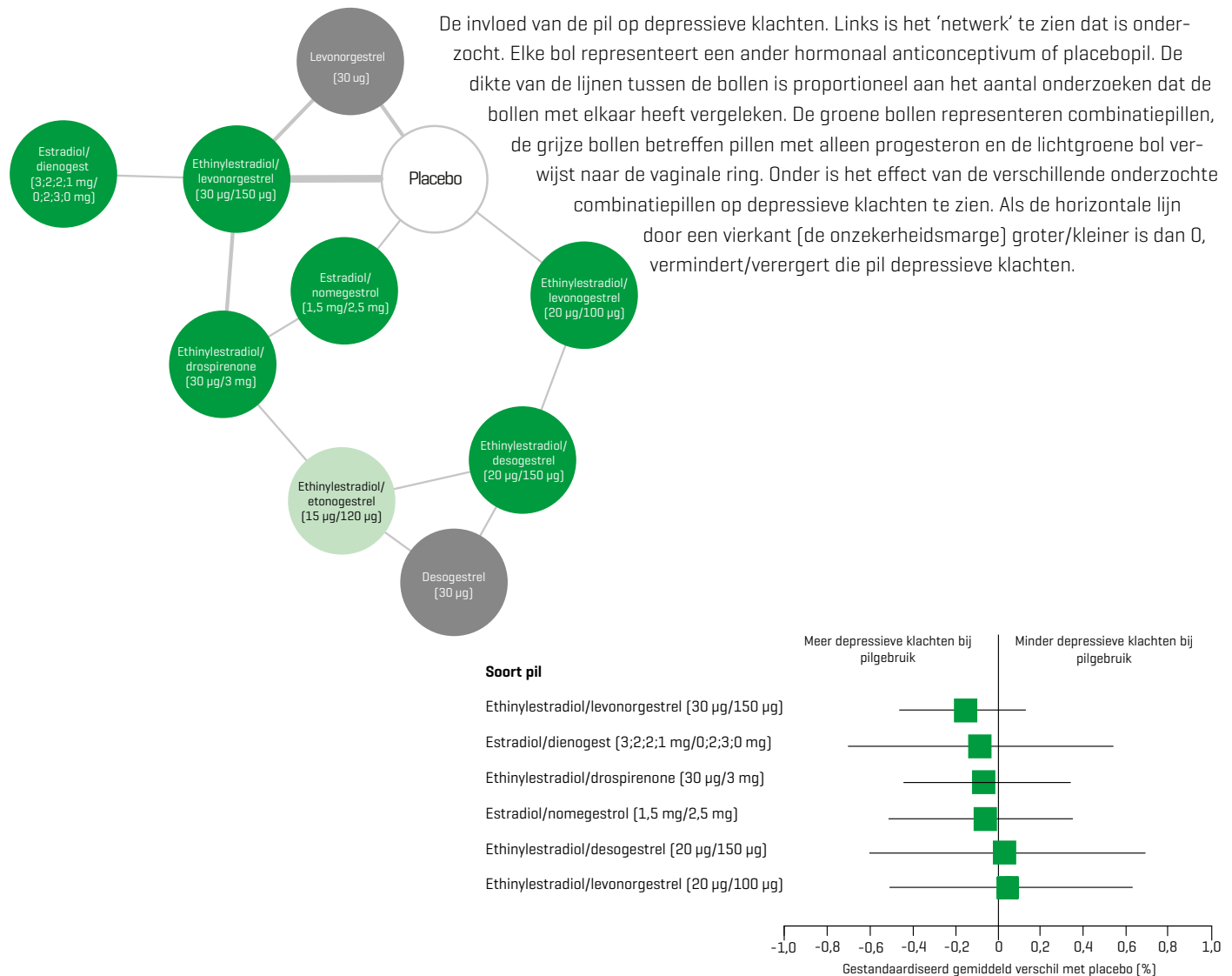
ceerd in de klinische praktijk).^{3,4} Vergelijken met niet-gebruikers hadden adolescente pilgebruikers een relatief risico op een depressie van 1,7 (95%-BI 1,6 tot 1,8).⁵

MOGELIJKE VERKLARINGEN VOOR HET VERBAND

Op basis van de bovenstaande beschreven observationele onderzoeken valt niet te bepalen of het verband tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva en depressie oorzakelijk is. Verscheidene theorieën zouden kunnen verklaren waarom hormonale anticonceptiva vooral bij adolescenten samengaan met depressieve klachten. Het is mogelijk dat (synthetische) progesteron en oestrogeen gebieden in de hersenen beïnvloeden die belangrijk zijn voor de emotieregulatie, zoals de amygdala, prefrontale cortex en hippocampus. Deze gebieden zijn gedurende de adolescentie nog volop in ontwikkeling en zijn daarom mogelijk extra gevoelig voor de impact van hormonen.⁶ Bovendien kunnen geslachtshormonen via hun receptoren de genexpressie beïnvloeden en op die manier niet alleen op de korte termijn verandering bewerkstelligen, maar ook langdurige effecten veroorzaken.⁷⁻¹¹

Bedenk echter dat er ook grote verschillen zijn tussen gebruikers en niet-gebruikers van hormonale anticonceptiva, vooral

Figuur 2





De hormonen die worden gebruikt bij hormonale anticonceptie kunnen ook negatieve effecten hebben.

Foto: Shutterstock

in de adolescentie, die ook kunnen verklaren waarom gebruikers meer depressieve klachten ervaren dan niet-gebruikers.^{1,2} Zo zijn pilgebruikers vaker seksueel actief, hebben ze gemiddeld een lagere sociaaleconomische status en lijden ze vaker aan dysmenorroe dan niet-pilgebruikers. Al deze factoren kunnen een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van depressieve klachten.

VERMOEDELIJK GEEN CAUSAAL VERBAND

Om vast te stellen of het beschreven verband tussen gebruik van hormonale anticonceptiva en depressieve klachten oorzaaklijk is, hebben we gekeken naar de resultaten van gerandomiseerde klinische onderzoeken. Anders dan bij een standaard meta-analyse het geval is, kunnen we bij een netwerkmeta-analyse het relatieve effect van alle middelen ten opzichte van elkaar schatten, ook als deze middelen in de geïncludeerde onderzoeken niet direct met elkaar zijn vergeleken. Zo zijn de effecten van verschillende soorten hormonale anticonceptiva op depressieve klachten te bepalen en zijn ze met elkaar en met de effecten van placebopillen te vergelijken.¹² Zie ook [figuur 2] voor extra uitleg over netwerkmeta-analyse. Deze analyse betrof de gegevens van 12 verschillende onderzoeken waaraan 5833 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 27 jaar deelnamen. Geen van de onderzochte pillen bleek de depressieve klachten van de vrouwen te verergeren (gestandaardiseerd gemiddeld verschil: mediaan $-0,04$; bereik $-0,17$ (95%-BI

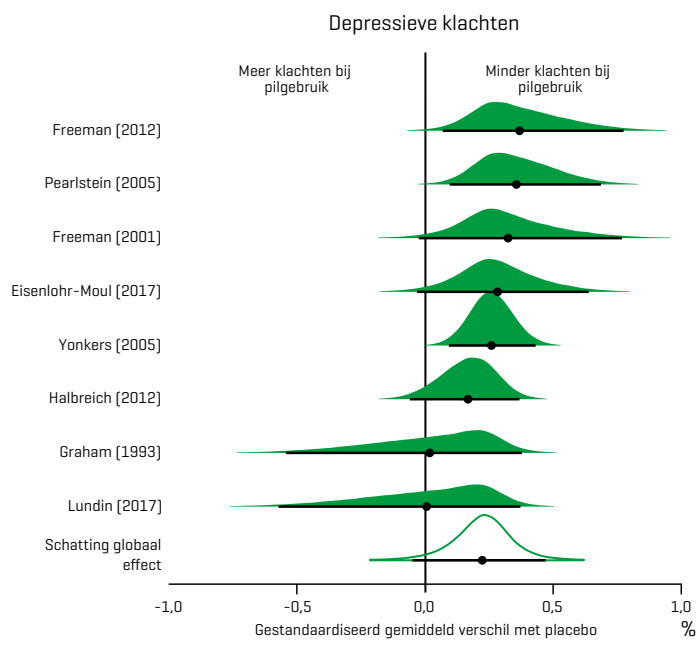
$-0,46$ tot $0,13$) tot $0,13$ (95%-BI $-0,28$ tot $0,56$) [figuur 2]). De kwaliteit van de geanalyseerde onderzoeken liet echter te wensen over, waardoor de bewijskracht van deze onderzoeken laag was. Zo was elk specifiek anticonceptivum maar in 1 of enkele onderzoeken onder de loep genomen en hadden de meeste onderzoeken een kleine steekproefomvang. Bovendien hadden maar een paar onderzoeken vrouwen geïncludeerd die nooit eerder hormonale anticonceptiva hadden gebruikt. Dat is problematisch, omdat op deze manier een steekproef kan zijn ontstaan die a priori al minder gevoelig was voor het ontwikkelen van depressieve klachten als gevolg van pilgebruik (een fenomeen dat ook bekend staat als de *healthy survivor bias*).

KANTTEKENINGEN BIJ ONDERZOEK

Al met al is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat pilgebruik depressieve klachten veroorzaakt. Tegelijkertijd blijkt dat jonge gebruikers van hormonale anticonceptiva meer depressieve klachten ervaren dan niet-gebruikers, wat los van de oorzaak ook klinisch relevant kan zijn. Bovendien zijn er veel kanttekeningen te plaatsen bij de kwaliteit van de randomiseerde klinische onderzoeken die lieten zien dat gebruik van hormonale anticonceptiva niet leidt tot depressieve klachten, onder andere omdat deze vrouwen includeerden die de pil meestal al eerder hadden gebruikt. Om de vraag te beantwoorden of pilgebruik bij jonge vrouwen of bij vrouwen die de pil nog niet eerder hebben gebruikt daadwerkelijk depressieve

Figuur 3

De invloed van pilgebruik op depressieve klachten bij vrouwen met het premenstrueel syndroom of een premenstrueel dysfore stoornis. De figuur geeft per onderzoek weer wat de geschatte kans is op depressieve klachten bij pilgebruik. Onderaan de figuur is de schatting van het globale effect op basis van de erboven getoonde onderzoeken weergegeven.



klachten kan veroorzaken, is meer onderzoek nodig. Zo'n onderzoek vindt idealiter plaats in de eerste lijn. Huisartsen zien immers het hele scala aan vrouwen die op zoek zijn naar anticonceptie en daarom is de kans op een selectiebias gering. Bovendien komen ze ook niet, in tegenstelling tot de farmaceutische industrie, in verleiding om een selecte doelgroep te includeren.^{13,14}

EN VROUWEN MET HET PREMENSTRUEEL SYNDROOM DAN?

Te midden van alle aandacht voor eventuele negatieve gevolgen van hormonale anticonceptiva, is er een kleine groep vrouwen (ongeveer 12%) die mogelijk juist minder psychische klachten ervaren door pilgebruik: vrouwen met het premenstrueel syndroom (PMS). Deze vrouwen ervaren in de week voor de menstruatie lichamelijke en/of emotionele klachten. De helft van hen heeft vooral last van ernstige emotionele klachten, zoals depressieve klachten en prikkelbaarheid, wat dan ook wel premenstrueel dysfore stoornis (PMDD) wordt genoemd. Waarschijnlijk worden de klachten bij deze vrouwen veroorzaakt door een hogere gevoeligheid voor natuurlijke hormoonschommelingen. Omdat pilgebruik deze natuurlijke schommelingen vermindert, wordt de pil vaak ingezet als behandelstrategie wanneer de vrouw ook een anticonceptiewens heeft.

Het bewijs voor de effectiviteit is echter flinterdun. We voerden wederom een netwerkmeta-analyse uit: pilgebruik

(vergeleken met een placebo) gaf geen vermindering van de depressieve klachten van de 1205 onderzochte vrouwen (gemiddelde leeftijd van 32 jaar en PMS of PMDD) [figuur 3].¹⁵ Wel hadden de vrouwen minder andere emotionele en lichamelijke klachten. Het maakte daarbij niet uit welke pil de vrouwen gebruikten.

WENS TOT ANTICONCEPTIE EN ANGST VOOR DEPRESSIEVE KLACHTEN?

Toegang tot veilige en effectieve methoden van anticonceptie is een mensenrecht waar veel vrouwen baat bij hebben.¹ Bij de toepassing hiervan is bij uitstek een rol weggelegd voor de huisarts en is maatwerk vereist. Het gebrek aan bewijs voor een oorzakelijk verband tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva en depressieve klachten, én de bijkomstige voordelen van het gebruik op bijvoorbeeld reproductieve autonomie, lijken erop te wijzen dat het niet nodig is om terughoudend te zijn met het voorschrijven van de pil om een eventueel risico op een depressie te verkleinen. Bovendien is op voorhand bij patiënten zonder eerdere ervaringen met pilgebruik niet te voorspellen of en bij wie er bijwerkingen zullen optreden. Hoewel anekdotisch bewijs soms suggereert dat lichtere vormen van de pil minder bijwerkingen geven dan zwaardere, is daar geen wetenschappelijk bewijs voor.¹⁶ Bij angst voor depressieve klachten is er daarom geen reden om af te wijken van het in de huidige richtlijn omschreven voorkeurspreparaat met levonorgestrel 150 microgram en ethinylestradiol 30 microgram, en te gaan voor de lichtere variant met levonorgestrel 100 microgram en ethinylestradiol 20 microgram.

Dit alles laat onverlet dat de aanwezigheid van depressieve klachten, of de klinische diagnose van depressie (majeure depressieve stoornis), een grote impact heeft, ongeacht of deze ontstaan zijn door het gebruik van hormonale anticonceptiva. Daarom adviseren we patiënten en huisartsen, zoals ook de NHG-Standaard Anticonceptie doet, alert te zijn op het ontstaan van depressieve klachten.¹⁶ Wanneer deze zijn ontstaan nadat de vrouw is gestart met hormonale anticonceptiva, in het bijzonder na het eerste gebruik, kunnen we eventueel zoeken naar alternatieve vormen van anticonceptie.¹⁶

Vooralsnog is er dus onvoldoende bewijs voor een causaal verband tussen het pilgebruik en de depressieve klachten. Daarom is het belangrijker om deze klachten, los van het eventuele gebruik van hormonale anticonceptiva, te benaderen conform de NHG-Standaard Depressie, startend met psycho-educatie en dagstructurering, en bij een grotere lijdensdruk ook met psychotherapie of een antidepressivum.¹⁷

Bij vrouwen met PMS lijken de depressieve klachten door pilgebruik niet te verminderen. Daarom zullen voor deze specifieke klachten andere behandelopties overwogen moeten worden. De voorkeursbehandeling van PMS betreft leefstijladviezen. Wanneer deze niet afdoende werken, zijn gedurende de luteale fase SSRI's te overwegen, zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine of citalopram.¹⁸ Wanneer de vrouw ook een anticonceptiewens heeft, kan pilgebruik

overigens wel worden ingezet om andere PMS-klachten te verminderen. Het is niet bewezen dat de ene pil effectiever is dan de andere. ■

LITERATUUR

1. De Wit AE, Booij SH, Giltay EJ, Joffe H, Schoevers RA, Oldehinkel AJ. Association of use of oral contraceptives with depressive symptoms among adolescents and young women. *JAMA Psychiatry* 2019;77:52-9.
2. Anderl C, De Wit AE, Giltay EJ, Oldehinkel AJ, Chen FS. Association between adolescent oral contraceptive use and future major depressive disorder: a prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* 2022;63:333-41.
3. Anderl C, Li G, Chen FS. Oral contraceptive use in adolescence predicts lasting vulnerability to depression in adulthood. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61:148-56.
4. Zettermark S, Perez Vicente R, Merlo J. Hormonal contraception increases the risk of psychotropic drug use in adolescent girls but not in adults: a pharmacoepidemiological study on 800 000 Swedish women. *PLoS One* 2018;13:e0194773.
5. Skovlund CW, Morch LS, Kessing LV, Lidegaard O. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1154-62.
6. Cahill L. How does hormonal contraception affect the developing human adolescent brain? *Curr Opin Behav Sci* 2019;23:131-5.
7. Woolley CS. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:657-80.
8. Del Río JP, Allende MI, Molina N, Serrano FG, Molina S, Vigil P. Steroid hormones and their action in women's brains: the importance of hormonal balance. *Front Public Health* 2018;6:141.
9. Vigil P, Del Río JP, Carrera B, Aránguiz FC, Riosco H, Cortés ME. Influence of sex steroid hormones on the adolescent brain and behavior: an update. *Linacre Q* 2016;83:308-29.
10. Gillies GE, McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev* 2010;62:155-98.
11. Schmidt BM, Gerdes D, Feuring M, Falkenstein E, Christ M, Wehling M. Rapid, nongenomic steroid actions: a new age? *Front Neuroendocrinol* 2000;21:57-94.
12. De Wit AE, De Vries YA, De Boer MK, Scheper C, Fokkema AA, Schoevers RA, et al. Hormonal contraceptive use and depressive symptoms: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BJ Psych Open* 2021;7:e110.
13. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
14. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:MR000033.
15. De Wit AE, De Vries YA, De Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CA, et al. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225:624-33.
16. NHG-werkgroep Anticonceptie. NHG-Standaard Anticonceptie. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2020. <https://richtlijnen.nhg.org/>.
17. NHG-werkgroep Depressie. NHG-Standaard Depressie. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2019. <https://richtlijnen.nhg.org/>.
18. Schagen van Leeuwen J, Janssen C, Ter Haar J, Van der Wiel H, Rijkse I, Van Barneveld T, et al. Richtlijn Premenstrueel syndroom. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2011.

De Wit AE, Giltay EJ, De Vries YA, De Boer MK, Schoevers RA, Oldehinkel AJ. Leidt pilgebruik tot depressieve klachten? *Huisarts Wet* 2022;65: DOI:10.1007/s12445-022-1482-2.
UMCG, afdeling Psychiatrie, Groningen: dr. A.E. de Wit, arts en epidemioloog, a.e.de.wit@umcg.nl; prof. dr. R.A. Schoevers, psychiater en epidemioloog. Afdeling ICPE: prof. dr. A.J. Oldehinkel, onderzoeker. LUMC, afdeling Psychiatrie, Leiden: dr. E.J. Giltay, psychiater en epidemioloog. RUG, afdeling Psychologie, Groningen: dr. Y.A. de Vries, postdoc. Synaeda Psycho Medisch Centrum, Leeuwarden: dr. M.K. de Boer, psychiater.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.