

GEEN PLAATS VOOR ANTIPSYCHOTICA BIJ DELIER IN HET ZIEKENHUIS?

dr H.J.E.M. Janssens

Decennia lang worden bij de behandeling van een delier antipsychotica ingezet, waaronder het enige hiervoor in Nederland geregistreerde haloperidol. Voor deze handelswijze blijkt echter opnieuw nauwelijks of geen wetenschappelijk bewijs te bestaan. Dit geldt in het bijzonder als een patiënt een delier in het ziekenhuis krijgt. Een recent gerandomiseerd onderzoek laat onder andere zien dat haloperidol geen effect heeft op de duur van een delier bij op de IC opgenomen patiënten. Ook voor in het ziekenhuis opgenomen delirante patiënten, niet op een IC-afdeling, is volgens de auteurs van een gedegen systematisch literatuuronderzoek geen goede aanwijzing te vinden voor het nut van antipsychotica. De vele richtlijnen die haloperidol of andere antipsychotica aanbevelen voor de behandeling van een delier zouden dit niet moeten doen, als werkzaamheid uit goed wetenschappelijk onderzoek onbewezen blijft. Aanpassing van de huidige richtlijnen op basis van de laatste wetenschappelijke publicaties is dan een logische consequentie.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Voor de ogenschijnlijke vanzelfsprekendheid om een in een ziekenhuis opgenomen delirante patiënt te behandelen met haloperidol bestaat geen wetenschappelijke basis.**
- **Placebogecontroleerd blijkt haloperidol geen reductie van de delierduur te bewerkstelligen bij patiënten opgenomen op een intensive-careafdeling (IC).**
- **In de literatuur wordt geen bewijs gevonden voor een effect van antipsychotica op de delierduur bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten (exclusief IC).**
- **Er is wel bewijs te vinden voor het ontbreken van effect van antipsychotica bij patiënten opgenomen in een ziekenhuis (exclusief IC) op de uitkomsten: ernst van het delier, de kans op overgaan van hun delier of hun overlijden.**
- **Het ontbreken van gunstig effect van antipsychotica bij een delier is mogelijk te verklaren doordat deze**

middelen onvoldoende aangrijpen op het multifactoriële ontstaansmechanisme, met name op de IC.

- **Richtlijnen over delierbehandeling moeten zeer terughoudend zijn met aanbevelingen voor het gebruik van antipsychotica, zolang bewijs voor werkzaamheid uit goed wetenschappelijk onderzoek ontbreekt.**

Twee onderzoeken: geen effect antipsychotica bij delier?

In 2018 zijn de resultaten van twee onderzoeken gepubliceerd over het effect van antipsychotica bij patiënten met een delier. Een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) met patiënten opgenomen op de IC en een Cochrane systematisch literatuuronderzoek met meta-analyse van in het ziekenhuis opgenomen patiënten met uitsluiting van IC-patiënten. Het eerste onderzoek laat zien dat de duur van een delier noch door haloperidol noch door een niet in Nederland verkrijgbaar atypisch antipsychoticum (ziprasidon) verkort wordt. Voor ziekenhuispatiënten niet-opgenomen op de IC is, volgens het tweede onderzoek, nooit onderzocht of antipsychotica de duur van een delier zouden kunnen verkorten. Wel vond men bewijs, weliswaar van lage kwaliteit, dat antipsychotica geen positief effect hebben op de ernst van het delier, de deliersymptomen of de overleving. Beide onderzoeken worden hieronder besproken.^{1,2}

Delier in de praktijk

Het klinisch beeld van delier

Een delier is een indrukwekkend ziektebeeld voor patiënt en direct betrokkenen, zeker als de patiënt is opgenomen in een ziekenhuis en in het bijzonder op de intensive care (IC). Het treedt acuut op met wisselende intensiteit, het verlengt de opnametijd in het ziekenhuis en heeft soms levensbedreigende gevolgen.² Het treft voornamelijk oudere patiënten. Een delier wordt gekenmerkt door stoornissen in aandacht en bewustzijn, verandering van cognitie en waarnemstoornissen met de mogelijkheid van paranoïde

I · N · H · O · U · D

Geen plaats voor antipsychotica bij delier in het ziekenhuis? 49

Hormonale anticonceptie geen oorzaak van depressie? 54

wanen of hallucinaties, door de omgeving waargenomen als (plots) veranderd of verward gedrag.³ Belangrijke disponerende factoren zijn ziekenhuisopname, infectie, koorts, dehydratie, slecht gehoor of visus, verminderde cognitieve functie en slaapdeprivatie, immobilisatie, gebruik van psychofarmaca en een delier in de voorgeschiedenis.⁴

Antipsychotica controversieel bij preventie en behandeling delier

Antipsychotica, in de psychiatrische praktijk toegepast bij de behandeling van psychoses, worden ook ingezet bij de behandeling van een delier. Van de antipsychotica is alleen haloperidol in Nederland geregistreerd voor de "acute behandeling van delirium wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald".⁵ Het behandelen van een delier met antipsychotica is gebaseerd op controversiële onderzoeksresultaten.² Eerder berichtte het Ge-Bu over het ontbreken van bewijs om met haloperidol een delier te voorkomen bij ernstig zieke patiënten opgenomen op een IC en over het niet werkzaam zijn van haloperidol bij het behandelen van een delier bij terminale patiënten opgenomen in een hospice.^{6,7}

Delier in het ziekenhuis: haloperidol toch vaak eerste keus

Haloperidol wordt al meer dan 40 jaar toegepast bij de behandeling van een delier van in het ziekenhuis opgenomen patiënten en in het bijzonder indien opgenomen op een IC.^{1,8} Ter illustratie, in een internationaal onderzoek onder 1.521 intensivisten rapporteert 65% van hen dat zij een delier op de IC behandelen met haloperidol (een klassiek antipsychoticum). Van hen rapporteerde 53% dat zij dit deden met een atypisch antipsychoticum als eerste keus of als haloperidol niet effectief bleek.⁸ Het is daarmee relevant om te weten of een behandeling met antipsychotica werkzaam is bij patiënten met een delier die zijn opgenomen in het ziekenhuis. Dit is nog meer van belang omdat deze medicamenteuze behandeling een duidelijke plaats heeft in nationale en internationale richtlijnen.

RCT: haloperidol verkort duur delier op IC niet

Geen verschil tussen haloperidol en placebo

In een recent verschenen RCT was bij patiënten behandeld met haloperidol het aantal dagen (mediaan) zonder delier of coma 7,9 (95%BI=4,4 – 9,6). Patiënten werden 2 weken gevolgd. Het aantal dagen zonder delier of coma was voor hen die met placebo behandeld waren 8,5 (5,6 – 9,9). De odds-ratio voor een gunstig effect van haloperidol met placebo als referentie was 0,88 (0,64 – 1,21). Een niet-significante odds ratio van 1,04 (0,73 – 1,48) gold eveneens ten opzichte van het ook onderzochte atypische antipsychoticum ziprasidon. Er werd geen significantie gevonden voor alle onderzochte secundaire uitkomstmaten, zoals overleving na 30 en 90 dagen en tijd tot ontslag van de IC.

Onderzoekopzet

In een Amerikaans gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werd voor de behandeling van een delier op de IC haloperidol vergeleken met placebo en met het atypische

antipsychoticum ziprasidon.¹ Omdat ziprasidon in Nederland niet verkrijgbaar is, zullen bevindingen betreffende dit middel alleen zijdelings aan de orde komen. In het onderzoek ontvingen op de IC opgenomen patiënten intraveneus de onderzoeksmedicatie als bij hen tijdens de opname een delier werd vastgesteld volgens een gevalideerde classificatiemethode. Patiënten van 70 jaar en jonger ontvingen 2,5 mg haloperidol in 0,5 ml, ouder dan 70 jaar 1,25 mg per 0,25 ml, om 10 en 22 uur. Placebobehandeling was 0,5 of 0,25 ml fysiologisch zout. Zo nodig mocht de dosis verdubbeld worden tot maximaal 20 mg per dag in twee doses van 10 mg. De primaire uitkomstmaat voor het effect was het aantal dagen zonder delier of coma gedurende 2 weken follow-up. Secundaire uitkomstmaten waren duur van delier, tijd tot detubatie, succesvol ontslag van de IC, IC-heropname, overleving na 30 en 90 dagen en de eindpunten voor veiligheid (incidentie van torsade de pointes en het maligne neurolepticasyndroom, de ernst van extrapiramidale symptomen en excessieve sedatie). De hypothese was dat haloperidol of ziprasidon de duur van een delier zou verkorten in vergelijking met placebo (superioriteitsonderzoeksdesign).

Onderzoeksnaam: n.v.t.

Belangenverstrengeling: 5 van de 32 auteurs

Onderzoekopzet: gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd, multicenter superioriteitsonderzoek (16 medische centra in de VS)

Powerberekening: met 561 te includeren patiënten (187 per behandelgroep) verwachtte men met een power van minimaal 80% een verschil van 2 dagen zonder delier of coma te kunnen detecteren tussen behandelgroepen, tweezijdig getoetst met een significantie van 2,5%.

Primaire uitkomstmaat: aantal dagen zonder delier of coma gedurende 2 weken van behandeling

Insluitlecriteria: delier geclassificeerd met behulp van de gevalideerde CAM-ICU-systematiek (Confusion Assessment Method for the ICU)⁹

Belangrijke uitsluitingscriteria: cognitieve, auditieve of visuele beperking, niet Engels sprekend, verhoogd risico op bijwerkingen (zwangerschap, borstvoeding, torsades de pointes in voorgeschiedenis, QT-verlenging op ECG), terminale fase

Onderzoeksduur: 2 weken

Randomisatie: computer gegenereerd, met blockrandomisatie gestratificeerd per deelnemend onderzoekscentrum

Analyse van de resultaten: intention-to-treat

Aantal patiënten: 566 patiënten werden gerandomiseerd; in de haloperidolgroep 192 (3 uitvallers), in de placebogroep 184 (5 uitvallers) en in de ziprasidongroep 190 (7 uitvallers)

Patiëntkenmerken: mediane leeftijd ca. 60 jaar, ca. 43% vrouw; belangrijkste redenen voor IC-opname: respiratoir distress-syndroom, sepsis, luchtwegbescherming en obstructieve pulmonale aandoeningen als COPD en astma; mediaan aantal dagen IC-opname alvorens randomisatie ca. 2,4 dag; ca. 90% hypoactief delier en ca. 10% hyperactief; ca. 93% was geïntubeerd

Trialregistratie: MIND-USA ClinicalTrials.gov nummer, NCT01211522

Bijwerkingen

Excessieve sedatie volgens de gevalideerde Richmond Agitation-Sedation Scale¹⁰ kwam als bijwerking in de haloperidolgroep even vaak voor als in de placebogroep, in ongeveer 11% van de gevallen. Een verlengd QT_c-interval kwam in beide groepen bij 1% voor. In de groep behandeld met het atypische antipsychoticum was dit bij 2%. Er trad bij twee patiënten in de haloperidolgroep een torsade de pointes op, maar geen van beide patiënten gebruikte haloperidol in de 4 dagen vóór de hartritimestoornis. In de haloperidolgroep werd 1 patiënt uit het onderzoek teruggetrokken in verband met een verdenking op een maligne neurolepticumsyndroom (kon later niet bevestigd worden) en 1 patiënt in verband met dystonie. In alle groepen moest 1 patiënt stoppen in verband met extrapiramidale symptomen.

Beschouwing van de RCT door de auteurs

De auteurs vonden twee vergelijkbare studies met kleinere patiëntaantallen. Ook hierin verschilden haloperidol en placebo niet wat betreft het aantal dagen zonder delier of coma.^{11, 12} Voor het ontbreken van een effect hebben de auteurs een mogelijke verklaring. Antipsychotica zouden door blokkering van dopamine-activiteit niet goed aangrijpen op het ontstaansmechanisme van deze hersendysfunctie. Het ontstaansmechanisme van een delier (op de IC) is multifactorieel en meer dan een verhoogde dopamine-activiteit. In het onderzoek is ervoor gekozen om 2 dagen of meer zonder delier of coma als klinisch relevant te beschouwen. De auteurs noemen deze op zich arbitraire grens een mogelijke beperking van het onderzoek. Dat geldt mogelijk ook voor een tekortschietende maximale dagdosis van 20 mg haloperidol, ondanks dat deze dosis volgens de auteurs al relatief hoog is.

In literatuur geen bewijs voor nut antipsychotica bij delierbehandeling in ziekenhuis

Geen bewijs voor primaire uitkomst, wel bewijs voor géén-werkzaamheid andere uitkomsten

De Cochrane-auteurs van een systematisch literatuur onderzoek concluderen dat zij geen data hebben kunnen vinden voor bewijs dat antipsychotica de duur van een delier verminderen bij in het ziekenhuis opgenomen delirante patiënten.² Duur van het delier was de primaire uitkomstmaat. Op basis van de analyse van het risico op bias vonden zij laag gekwalificeerd bewijs voor het ontbreken van werkzaamheid van antipsychotica, inclusief haloperidol, wat betreft verminderen van de ernst van een delier, kans op verdwijnen van het delier, risico op overlijden en optreden van bijwerkingen. Dit gold ook als haloperidol vergeleken werd met atypische antipsychotica. De auteurs pleiten voor meer goed uitgevoerde gerandomiseerde onderzoeken. Ze noemen als voorbeeld het placebogecontroleerde onderzoek, dat recent in het Ge-Bu werd besproken.⁷ In dit onderzoek werd geen bewijs van werkzaamheid gevonden

voor haloperidol bij delirante terminale patiënten opgenomen in een hospice.¹³

Onderzoekopzet Cochrane-onderzoek

Na een systematisch literatuuronderzoek van de literatuur werden de onderzoeksresultaten verzameld van gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van antipsychotica bij volwassen patiënten die tijdens een ziekenhuisopname een delier kregen.² Patiënten opgenomen op een IC werden uitgesloten. Het primaire doel van dit onderzoek was het vaststellen van de werkzaamheid van antipsychotica bij het beperken van de duur van het delier. Hierbij werd gezocht naar onderzoeken waarin haloperidol vergeleken werd met placebo of met geneesmiddelen niet-geregistreerd als antipsychoticum. Dit konden benzodiazepines, cholinesteraseremmers, melatonine of opiaten zijn. De auteurs beschouwden deze laatste middelen als therapeutisch inert en als 'placebo'. Secundaire doelen waren onder meer effect van haloperidol op delierernst, verdwijnen van het delier, sterfte en het optreden van bijwerkingen. Omdat artsen ook vaak atypische antipsychotica voorschrijven bij de behandeling van een delier werden ook onderzoeken ingesloten waarin klassieke met atypische antipsychotica werden vergeleken. Van elke studie werd het risico op bias bepaald op basis van de Cochrane-criteria. Deze criteria bevatten items als randomisatieprocedure, blinding en risico op selectie- of publicatiebias.¹⁴

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Financiering: Afdeling Farmacie, Sinai Hospital, Toronto, Canada; de Canadese overheid via kennisnetwerken (Networks of Centres of Excellence) ten bate van evidence based onderzoek ten bate van kwetsbare ouderen; National Institute for Health Research (NIHR) in Engeland, via 'Dementia and Cognitive Improvement group' van de Cochrane

Belangenverstrengeling: door geen van de 9 auteurs gemeld

Primaire uitkomstmaat: duur van het delier

Secundaire uitkomstmaten: delierernst, verdwenen zijn van het delier, mortaliteit, duur ziekenhuisopname, verblijfplaats na ontslag, gezondheid gerelateerde levenskwaliteit en bijwerkingen

Insluitlecriteria: gerandomiseerde en quasi-gerandomiseerde onderzoeken waarbij antipsychotica vergeleken werden met placebo of met niet-antipsychotische geneesmiddelen, of onderzoeken waarbij klassieke antipsychotica vergeleken werden met atypische antipsychotica bij patiënten ouder dan 18 jaar en opgenomen in een ziekenhuis, maar niet op de IC (niet levensbedreigend ziek)

Belangrijke uitsluitingscriteria: onderzoeken die IC-patiënten, psychiatrische patiënten of patiënten met een alcoholdelier insloten; (quasi) gerandomiseerde onderzoeken die alleen gepubliceerd zijn als (conferentie)abstract of waarbij voor de beoordeling noodzakelijke aanvullende gegevens niet verkregen konden worden; cross-over-studies; observationele studies

Aantal geanalyseerde artikelen: 9, waarvan 4 waarin een vergelijking van antipsychotica met placebo of niet-antipsychotische geneesmiddelen onderzocht werd en 7-maal een vergelijking van haloperidol met 1 en of 2 atypische antipsychotica
Aantal patiënten: 727

Selectie en beoordeling van de literatuur

Na een zoekactie in de literatuur werden 132 artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract, die beoordeeld werden op de aan- en afwezigheid van de van tevoren opgestelde insluit- en exclusiecriteria. Na lezing hiervan bleven 9 artikelen over voor verdere analyses. In 4 artikelen kon de werkzaamheid van haloperidol 2x en die van quetiapine 1x onderzocht worden ten opzichte van placebo, en haloperidol 1x ten opzichte van lorazepam en 1x ten opzichte van chloorpromazine, waarbij deze beide laatste middelen als therapeutisch inert werden beschouwd. Op basis van 7 artikelen werd de werkzaamheid van haloperidol vergeleken met atypische antipsychotica, 3x met risperidon, 3x met quetiapine en 2x met olanzapine. De verdeling van de 727 onderzochte patiënten over de verschillende onderzoeken liep uiteen van 24 tot 247 patiënten per onderzoek. Er werden geen artikelen gevonden met onderzoek naar het effect van antipsychotica op de duur van het delier ten opzichte van placebo, het primaire onderzoeksdoel van deze literatuurstudie. Ook voor de secundaire uitkomsten duur van ziekenhuisopname, verblijfplaats na ontslag en gezondheid gerelateerde levenskwaliteit werden geen onderzoeken gevonden. Voor de overige secundaire uitkomstmaten werden wel onderzoeken gevonden. Voor geen van deze secundaire uitkomsten werd een statistisch significant effect aangetoond (tabel 1). Dit gold ook voor gevonden bijwerkingen.

Conclusie: geen bewijs

Beschouwing besproken studies

Voor patiënten met een delier op de IC wordt in het eerst besproken onderzoek geen bewijs gevonden dat haloperidol de duur van het delier verkort, ook niet als een relatief hoge maximale dagdosis van 20 mg nodig was.¹ In Nederland is haloperidol voor de behandeling van een acuut delier geregistreerd tot een maximale dagdosis van 10 mg.¹⁵ Geen bewijs voor werkzaamheid geldt waarschijnlijk ook voor atypische antipsychotica, hoewel dat alleen aangetoond werd voor het niet in Nederland beschikbare ziprasidon. Voor patiënten met een delier in

een ziekenhuis (niet op de IC) is na een systematisch onderzoek van de literatuur geen bewijs te vinden voor een gunstig effect van antipsychotica op de duur van het delier. Dit blijkt uit het tweede besproken onderzoek. Bij dit onderzoek werd wel bewijs van lage kwaliteit gevonden, dat antipsychotica geen effect hebben op de ernst van het delier, op het verminderen van deliersymptomen en op de mortaliteit. Hierbij dient aangetekend te worden dat slechts drie onderzoeken te vinden waren die antipsychotica met placebo vergeleken en twee met non-antipsychotica als controlebehandeling. In het eerste onderzoek viel de excessieve sedatie op in ca. 11% van de gevallen, niet verschillend tussen haloperidol en placebo.¹ Verder kwamen bijwerkingen weinig voor, waarschijnlijk doordat patiënten met een delier relatief kort worden behandeld in vergelijking met patiënten met een psychose.

Ontbreken van werkzaamheid haloperidol te verwachten?

Antipsychotica werden ontwikkeld voor de psychiatrische praktijk voor de behandeling van psychoses met hallucinaties en wanen. Het werkingsmechanisme berust daarbij onder meer op blokkering van centrale dopaminereceptoren. Een delier, multifactorieel bepaald, is een ander ziektebeeld dan een psychose. Het is daarom, ook volgens de auteurs van de eerst besproken studie, te verwachten dat antipsychotica niet of minder werkzaam zijn bij een delier in vergelijking met psychoses. Onderzoek naar de werkzaamheid van haloperidol bij een delier in de eerste lijn ontbreekt, maar het is waarschijnlijk dat het ontbreken van bewijs van werkzaamheid in de tweede lijn ook zal gelden voor ernstig zieke delirante patiënten in de eerste lijn. Terminale patiënten met een delier opgenomen in een hospice, die redelijk vergelijkbaar zijn met terminale patiënten in de eerste lijn, merkten van haloperidol geen effect en mogelijk zelfs een averechts effect.^{7, 13}

Conclusie: stoppen met voorschrijven?

Richtlijnen blijven haloperidol adviseren

Nederlandse richtlijnen adviseren antipsychotica, in het bijzonder haloperidol, bij de behandeling van een delier, nadat conservatieve maatregelen falen of bij ernstige agitatie. Een aanbeveling om nog terughoudender te zijn of deze middelen helemaal achterwege te laten is verdedigbaar zolang betrouwbaar bewijs van werkzaamheid ontbreekt. Op basis van de hier besproken onderzoeken geldt dat zeker voor in het ziekenhuis opgenomen patiënten.

Tabel 1. Resultaten Cochrane meta-analyse: antipsychotica bij ziekenhuispatiënten (niet IC) geen effect op de delierernst, verdwijnen delier, overlijden en bijwerkingen.

	AP	Geen AP	Vershil	95% BI	AAP	HAP	Vershil	95% BI
Ernst van het delier	354	140	-1,08	-2,55 – 0,39 NS	283	259	-0,17	-0,37 – 0,02 NS
	AP	Geen AP	Risico	95% BI	AAP	HAP	Risico	95% BI
Verdwijnen van het delier	191	56	0,95	0,30 – 2,98 NS	185	164	1,10	0,79 – 1,52 NS
Sterfte	208	111	1,29	0,73 – 2,27 NS	181	161	1,71	0,82 – 3,53 NS
Bijwerkingen	191	54	1,70	0,04 – 65,57 NS	100	98	12,16	0,55 – 269,52 NS

AP = aantal patiënten behandeld met een antipsychoticum; Geen AP = aantal patiënten niet behandeld met een antipsychoticum; AAP = aantal patiënten behandeld met een atypisch antipsychoticum; HAP = aantal patiënten behandeld met haloperidol; Verschil = gemiddeld verschil; Risico = relatief risico; 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval; NS = statistisch niet-significant.

Eerder werd in het Ge-Bu gepleit om de Nederlandse richtlijnen, die aanbevelingen doen over de behandeling van een delier, aan te scherpen wat betreft het therapeutisch gebruik van antipsychotica.⁷ De Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie heeft haar richtlijn delier sinds 2004 niet meer aangepast, maar accordeerde, net als de Nederlandse Internisten Vereniging, de Nederlandse Orthopaedische Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie uit 2013.¹⁶ De overige richtlijnen dateren uit 2010 en 2014.^{17, 18, 19} Het is tijd voor actualisering van deze richtlijnen op basis van de hier en eerder in het Ge-Bu beschreven onderzoeken met als doel het gebruik van antipsychotica bij het behandelen van een delier achterwege te laten of in elk geval tot een minimum te beperken.

Geef geen antipsychotica bij delier. Wat dan wel?

Antipsychotica lijken delirante patiënten weinig goed te doen. Op basis van het beschikbare bewijs dient daarom het gebruik ervan bij een delier, in elk geval in het ziekenhuis, liever vermeden te worden. Dat geldt ook voor de IC. Voor niet-medicamenteuze maatregelen bestaat overigens ook geen bewijs van werkzaamheid als een delier in een ziekenhuis eenmaal is opgetreden.²⁰ Er is wel enig bewijs dat een gecombineerde interventie met niet-medicamenteuze maatregelen als fysiotherapie, cognitieve stimulatie, goed gehoor en visus, aangepaste voeding, voorkomen van dehydratie, stimuleren juist slaappatroon en snelle mobilisatie een delier in het ziekenhuis kan voorkomen.^{20, 21, 22, 23} Maximale inzet hierop lijkt daarmee voor in het ziekenhuis opgenomen patiënten vooralsnog de enige bewezen nuttige interventie bij dit indrukwekkende, niet risicoloze, maar gelukkig vaak wel reversibele ziektebeeld.

Literatuurreferenties

- Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2506-16.
- Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD005594.
- American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 2013.
- Damen-van Beek Z. NHG-Standaard 'Delier'. *Gebu.* 2014;48(10):116-7.
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank (haloperidol) 2017 [Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h55776_smpc.pdf].
- Janssens HJEM. Overleving IC-patiënten met delierrisico. Geen nut voor preventief haloperidol. *Gebu.* 2018;52(7-8):60-1.
- Kerst AJFA. Delier bij terminale patiënten. Antipsychotica niet nuttig? *Gebu.* 2018;52(11-12):95-6.
- Morandi A, Piva S, Ely EW, Myatra SN, Salluh JIF, Amare D, et al. Worldwide Survey of the "Assessing Pain, Both Spontaneous Awakening and Breathing Trials, Choice of Drugs, Delirium Monitoring/Management, Early Exercise/Mobility, and Family Empowerment" (ABCDE) Bundle. *Crit Care Med.* 2017;45(11):e1111-e22.
- Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1370-9. PubMed PMID: 11445689.
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1338-44.
- Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2010;38(2):428-37.
- Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):515-23.
- Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177(1):34-42.
- Cochrane Netherlands. Beoordelingsformulieren en andere downloads 2019 [Available from: <https://netherlands.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>].
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank (haldoloplossing voor injectie) 2019 [Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h03185_smpc.pdf].
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Richtlijn delier. Volwassenen en ouderen 2013 [Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen/medicamenteuze_behandeling_van_delier.html].
- Nederlandse Vereniging voor Intensive Care. NVIC Richtlijn Delirium op de Intensive Care 2010 [Available from: <https://nvic.nl/richtlijnen/delirium-2010>].
- Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Delier (eerste herziening) 2014 [Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-delier>].
- Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn Delier 2010 [Available from: <https://www.oncoline.nl/delier>].
- Abraha I, Trotta F, Rimland JM, Cruz-Jentoft A, Lozano-Montoya I, Soiza RL, et al. Efficacy of Non-Pharmacological Interventions to Prevent and Treat Delirium in Older Patients: A Systematic Overview. The SENATOR project ONTOP Series. *PLoS One.* 2015;10(6):e0123090.
- Hempenius L, van Leeuwen BL, van Asselt DZ, Hoekstra HJ, Wiggers T, Slaets JP, et al. Structured analyses of interventions to prevent delirium. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(5):441-50.
- Martinez F, Tobar C, Hill N. Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Age Ageing.* 2015;44(2):196-204.
- Hshieh TT, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Trivison T, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):512-20.

HORMONALE ANTICONCEPTIE GEEN OORZAAK VAN DEPRESSIE?

mw S. van der Heijden MSc, prof. dr F.M. Helmerhorst,
dr I.M. van Vliet, drs C.J.H de Vries

Er is weinig onderzoek gedaan naar de associatie tussen het gebruik van hormonale anticonceptie en depressie. De onderzoeken die zijn uitgevoerd hebben methodologisch veel kanttekeningen en de resultaten spreken elkaar tegen. Veel vrouwen gebruiken hormonale anticonceptie in een leeftijdsgroep waarin depressie veel voorkomt. De vraag naar hormonale anticonceptie als oorzaak van depressie wordt dan ook vaak gesteld. Stemningswisselingen of depressieve gevoelens worden hier niet bedoeld, maar een depressiediagnose. Na een systematisch literatuuronderzoek vond men nauwelijks een associatie tussen gecombineerde hormonale anticonceptie en depressie. Mogelijk bestaat deze associatie (minimaal) wel voor hormonale anticonceptie met alleen progestagenen, maar op basis van de Bradford-Hill-criteria bleek de onwaarschijnlijkheid van een causaliteit.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Er zijn te weinig (betrouwbare) onderzoeken gedaan om een - oorzakelijk - verband aan te kunnen tonen tussen gebruik van hormonale anticonceptie en depressie.**
- **De onderzoeken die gedaan zijn naar het verband tussen hormonale anticonceptie en depressie hebben gemiddeld een hoog risico op bias en laten tegenstrijdige resultaten zien voor de verschillende formuleringen.**
- **Er wordt wat vaker een zwakke associatie gezien tussen depressie en preparaten met alleen progesteron dan met gecombineerde hormonale anticonceptie.**
- **Risico op depressie is geen reden om af te wijken van of terughoudend te zijn in het voorschrijven van hormonale anticonceptie.**

Onderzoek naar depressie, niet naar stemmingsstoornissen

In dit artikel wordt getracht antwoord te geven op de vraag of het gebruik van hormonale anticonceptie een verhoogd risico geeft op het ontstaan van depressie, gedefinieerd als een diagnose volgens bij voorkeur gevalideerde criteria. In dit artikel worden niet 'depressieve stemming' of 'stemningswisselingen' bedoeld. Deze klachten zijn mogelijk bekende bijwerkingen van hormonaal anticonceptiegebruik. Bijvoorbeeld bij gebruik van de gecombineerde anticonceptiepil zouden deze bijwerkingen kunnen optreden bij 1-10% van de gebruikers. In 2016 werden de resultaten gepubliceerd van een groot cohortonderzoek naar de associatie tussen de diagnose 'depressie' en hormonale anticonceptie en sindsdien staat dit onderwerp

in de belangstelling.¹ In dit onderzoek bleken vrouwen die hormonale anticonceptie gebruikten vaker te starten met antidepressiva of de diagnose 'depressie' te krijgen.¹

Belang van dit artikel

Het is van belang deze associatie tussen het gebruik van anticonceptiva en depressie te onderzoeken omdat veel vrouwen hormonale anticonceptie gebruiken. In 2017 haalden 1,7 miljoen vrouwen in Nederland een vorm van hormonale anticonceptie bij de apotheek.² Daaronder vallen de anticonceptiepil, de vaginale ring, hormonale spiralen, de prikpil of het implantatiestaafje. Richtlijnen besteden nauwelijks aandacht aan een mogelijk verband tussen depressie en hormonale anticonceptie (zie kader 'Richtlijnen').

Richtlijnen

In de standaard 'Anticonceptie' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) uit 2011, wordt tot nu toe geen specifieke aandacht besteed aan een mogelijke relatie tussen hormonale anticonceptie en depressie.³ In de richtlijnen van de World Health Organisation (WHO) 'Medical eligibility criteria for contraceptive use' uit 2015 en die van de Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH), een onderdeel van het Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) uit 2016, wordt gemeld dat het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva geen kans geeft op meer depressieve symptomen bij vrouwen die lijden aan depressie ten opzichte van vrouwen zonder depressie of vrouwen met depressie die geen gecombineerde orale anticonceptie gebruiken.^{4,5}

Literatuuronderzoek en beoordeling causaliteit

Om vast te stellen wat er bekend is over het verband tussen hormonaal anticonceptiegebruik en depressie is voor dit artikel een literatuuronderzoek gedaan (zie kader 'Literatuuronderzoek'). Om de causaliteit van een eventuele associatie te bestuderen werden aanvullend de zogenoemde Bradford-Hill-criteria toegepast (Zie kader 'Bradford-Hill-criteria'). Er werd onderscheid gemaakt tussen hormonale combinatiepreparaten en progestagenen alleen. Om de relatie tussen depressie en alleen progestagenen te onderzoeken, kon gebruik gemaakt worden van een eerder verschenen systematisch literatuuronderzoek uit 2018.⁶

Literatuuronderzoek

Met de zoekopdracht 'hormonal contraception AND depression' werden 180 publicaties gevonden. Met een filter 'clinical trials, review' bleven 58 publicaties over. Met de woorden 'antidepressivant AND hormonal contraception' werden zonder filter 25 publicaties gevonden, met filter acht (13 maart 2019). Onderzoeken werden geselecteerd als depressie werd vastgesteld met een gevalideerde vragenlijst ('Beck Depression

Inventory' BDI of de criteria van de ICD-9 of ICD-10), het ophalen van een recept antidepressiva of als de diagnose werd gesteld in een klinische setting. In totaal zijn er negen onderzoeken geselecteerd. De geselecteerde onderzoeken werden systematisch beoordeeld op de kwaliteit van de onderzoeksopzet- en methodologie en op het risico op bias, gebruikmakend van het 'risk of bias'-systeem van Cochrane. Hoewel deze beoordeling is gemaakt voor RCT, zijn de vormen van bias ook bij andere opzoekopzetten toe te passen (tabel 3).

Bradford-Hill-criteria

De Bradford-Hill-criteria worden gebruikt om te onderzoeken of aspecten van een verband aanwijzingen geven voor een causaliteit.⁷

- 1. Sterkte van het verband:** hoe sterker de associatie des te groter de kans op causaliteit. Daarbij wordt een relatief risico van onder de 2 gezien als een zwak verband, en bijvoorbeeld een relatief risico van 10 als een sterke associatie (zoals bijvoorbeeld het geval is bij roken en longkanker). Voor bijwerkingen van medicijnen is dit echter een lastig punt. Als een associatie al in een vroege fase van geneesmiddelenontwikkeling wordt opgemerkt, is de kans groot dat het op basis daarvan niet op de markt komt.⁸
- 2. Consistentie:** wanneer een observatie herhaaldelijk wordt gezien bij verschillende populaties onder verschillende omstandigheden, is dit een aanwijzing voor een causaal verband.
- 3. Specificiteit:** een bepaalde oorzaak zou tot één specifiek gevolg moeten leiden. Alhoewel dit in sommige gevallen misleidend kan zijn.

- 4. Relatie in de tijd:** het gevolg vindt plaats na de oorzaak.
- 5. Dosisresponsrelatie:** bij een dosis-respons relatie is een causale relatie waarschijnlijker.
- 6. Plausibiliteit:** als er een biologische verklaring is, is causaliteit aannemelijker.
- 7. Coherentie:** de interpretatie van de oorzaak-gevolg-relatie zou in lijn moeten liggen met algemene kennis over het onderwerp.
- 8. Experimenteel bewijs:** resultaten uit experimentele onderzoeken kunnen een causale relatie ondersteunen.
- 9. Analogie:** oorzaken van dezelfde soort komen overeen met de gevolgen.

Wanneer is er sprake van depressie?

Het inconsistente gebruik van de termen 'depressie', 'depressieve klachten' of 'stemmingswisselingen' blijkt als uitkomstmaat verwarrend als de associatie tussen depressie en hormonale anticonceptie onderzocht wordt.⁹ Daarom zou men voor de uitkomstmaat 'depressie' bij voorkeur een diagnose moeten gebruiken volgens de gevalideerde criteria van de 'International Classification of Diseases' (ICD) of van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' (DSM). De ICD-9- en ICD-10-criteria blijken een hoge positief voorspellende waarde (ca.90%) te hebben met een sensitiviteit van 29-35%.¹⁰ Naast de ICD-criteria geven de vragenlijsten 'Inventory of Depressive Symptomatology' (IDS), de 'Hamilton Rating Scale for Depression' (HRSD), de 'Montgomery Åsberg Depression Rating Scale' (MADRS) en 'Beck Depression Inventory' (BDI-11) een goede dekking met de DSM-V-classificatiediagnose 'depressieve stoornis' als referentie. Naast deze vragenlijsten kan informatie over het voorschrijven en

Tabel 1. Samenvatting onderzoeken combinatiepreparaten en depressie

Auteur en jaar publicatie	Type studie	Effect	Risico op bias*
Graham 1995 ¹²	RCT	Geen verschil	Onduidelijk
Kulkarni 2007 ¹³	Prospectief cohort (pilot)	Significant hogere score bij COC gebruik vs. geen COC gebruik op BDI, HAMD en MADRS BDI: gemiddelde COC 9,7 (standaard deviatie 6,6) vs. geen COC 5,9 (4,6) p=0,011 HAMD: COC 9,2 (7,3) vs. geen COC 4,1 (3,8) p=0,001 MADRS: COC 10,0 (6,7) vs. geen COC 5,2 (3,4) p=0,001	Hoog
Berenson 2008 ¹⁴	Prospectief cohort	Geen verschil	Hoog
Wiréhn 2010 ¹⁵	Dwarsdoorsnedeonderzoek	Geen verschil	Hoog
Akin 2010 ¹⁶	Prevalentie-onderzoek	Geen verschil	Hoog
Toffol 2011 ¹⁷	Dwarsdoorsnedeonderzoek	Geen verschil	Hoog
Lindberg 2012 ¹⁸	Retrospectief cohort	Geen verschil	Hoog
Toffol 2012 ¹⁹	Dwarsdoorsnedeonderzoek	Geen verschil	Hoog
Skovlund 2016 ¹	Prospectief cohort (geaggregeerde data uit nationale database)	COC gebruik vs. geen gebruik hormonale anticonceptie significant vaker eerste recept bij COC-gebruik (RR 1,2 [95% BI = 1,22-1,25]), en vaker diagnose depressie RR 1,1 [1,08-1,14]	Hoog

*Voor meer informatie over de onderzoeken en een toelichting op de beoordeling van het risico op bias wordt verwezen naar tabel 3.

RCT gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (randomized controlled trial), COC gecombineerde orale anticonceptiepil (combined oral contraceptive), POP alleen progesteron-oraal anticonceptiepil (progesterone-only pill), OC orale hormonale anticonceptie (oral contraceptive), CC gecombineerde anticonceptie (combined contraceptive, inclusief pleister en vaginale ring), BDI 'Beck Depression Inventory', HAMD 'Hamilton Depression Rating Scale', MADRS 'Montgomery Asberg Depression Rating Scale', RR relatief risico, BI betrouwbaarheidsinterval

ophalen van recepten met antidepressiva de diagnose bevestigen.¹¹ In het literatuuronderzoek van dit artikel werden onderzoeken ingesloten met de uitkomstmaat 'depressie', gediagnosticeerd met behulp van de ICD-9 of ICD-10, aangevuld met andere criteria (zoals bovengenoemd) of op basis van een opgehaald recept voor antidepressiva.

Gecombineerde hormonale anticonceptie en depressie

Twee van negen onderzoeken: associatie met depressie

Voor het literatuuronderzoek zijn negen onderzoeken geselecteerd en beoordeeld op een mogelijk verband tussen gecombineerde hormonale anticonceptie en depressie. Tevens werd per onderzoek de mate van bias bepaald (tabel 1). Een meta-analyse is niet verricht vanwege de heterogeniteit van de studies. Twee onderzoeken geven een aanwijzing voor het bestaan van een associatie, maar zij hadden beide een hoog risico op vertekening van de resultaten. Zeven onderzoeken (tevens hoog of onduidelijk risico op bias) lieten geen verband zien. Er werd slechts één RCT ingesloten.¹² Deze laat geen verschil zien in het optreden van een depressie (volgens de BDI-score) tussen de groep die een gecombineerde hormonale anticonceptiepil gebruikte of een placebo. De studie had echter een gering aantal deelnemers, de randomisatieprocedure was niet beschreven en een vooraf bepaalde power-analyse werd niet verricht. Deze resultaten waren bovendien slechts weergegeven in een grafiek zonder precieze getallen in een tabel. In supplement 1 (tabel 3) staan aanvullende kenmerken van de onderzoeken en wordt de beoordeling van mate van bias toegelicht.

Progesteron-anticonceptie en depressie

Een systematisch literatuuronderzoek uit 2018

In 2018 verscheen een systematisch literatuuronderzoek met onderzoeken waarin het effect van hormonale anticonceptie met progesteron-formuleringen werd onderzocht op het ontstaan van of de associatie met depressie.⁶ Om systematische fouten in de onderzoeken te beoordelen, werd het Cochrane 'risk of bias'-systeem toegepast. Daarnaast werd de kwaliteit van de onderzoeken beoordeeld volgens drie categorieën waarbij het onderzoeksdesign RCT en een extern gevalideerde depressiemaat het meest bepalend waren. Risico op depressie was de uitkomst voor alle studies.⁶ Het is een verhalende review en een meta-analyse kon niet worden toegepast vanwege klinische en methodologische heterogeniteit. De vier bestudeerde anticonceptiemethoden, waaronder de prikpil (medroxyprogesteron acetaat (MPA)), een implantaat met levonorgestrel, het spiraal met levonorgestrel (LNG-IUD) en pillen die alleen een progestageen bevatten (progestogen-only pill, POP), zijn allen in Nederland op de markt.

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek

Financiering: zonder specifieke subsidie of sponsoring

Belangenverstrengeling: niet vermeld

Insluitlecriteria: onderzoeken, zowel gerandomiseerd (placebo-gecontroleerd) als observationeel; geschreven in de Engelse taal

Belangrijke uitsluitingscriteria: reviews, case-reports, onderzoeken met als uitkomst stemmingsveranderingen of andere psychiatrische aandoeningen (dan depressie)

Tabel 2. Samenvatting onderzoeken naar preparaten met alleen progesteron en depressie

Auteur en jaar publicatie	Progestageen	Type studie	Effect	Risico op bias*
Graham 1995 ¹²	POP	RCT	Significant, klinisch irrelevant hogere BDI-score van POP vs. COC en placebo	Onduidelijk
Elovainio 2007 ²⁰	LNG-IUD	RCT	Significant hogere BDI-score 6 maanden na verwijderen LNG-IUD t.b.v. hysterectomie (secundaire analyse)	Hoog
Berenson 2008 ¹⁴	Prikpil	Prospectief cohort	DMPA groep BDI-score 1,4 punten (significant) lager vs. geen gebruik	Hoog
Wiréhn 2010 ¹⁵	Progestagenen	Dwarsdoorsnedeonderzoek	Gebruik POP vs. geen anticonceptie. Gebruikers POP gebruikten vaker antidepressiva OR 1,31 [1,29-1,34]	Hoog
Toffol 2011 ¹⁷	POP en LNG-IUD	Dwarsdoorsnedeonderzoek	Geen verschil POP vs. geen gebruik anticonceptie. LNG-IUS gaf significant lager BDI-score 5,5 vs. geen anticonceptie met LNG-IUS 6,6 p<0,001	Hoog
Lindberg 2012 ¹⁸	POP	Retrospectief cohort	POP gebruikers vaker antidepressiva vs. geen anticonceptie OR 1,27 [1,24-1,30]	Hoog
Skovlund 2016 ¹	POP en LNG-IUD	Prospectief cohort	POP, LNG-IUD gebruikers startten significant vaker met antidepressiva (POP: RR 1,3 [1,27-1,40], LNG-IUD: RR 1,4 [1,31-1,42]) of kregen significant vaker eerste diagnose depressie (POP: RR 1,2 [1,04-1,31], LNG-IUD: RR 1,4 [1,22-1,50]) vs. geen gebruik	Hoog

*Voor een toelichting op het risico op bias wordt verwezen naar supplement 1

RCT gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (randomized controlled trial), COC gecombineerde orale anticonceptiepil (combined oral contraceptive), POP alleen progesteron-oraal anticonceptiepil (progesterone-only pill), OC orale hormonale anticonceptie (oral contraceptive), DMPA depot medroxyprogesteron acetaat, LNG-IUD spiraal met levonorgestrel (levonorgestrel-intra uterine device), CC gecombineerde anticonceptie (combined contraceptive, inclusief pleister en vaginale ring), BDI 'Beck Depression Inventory', OR odds ratio

Aantal publicaties: 2.308 bij initiële zoekopdracht, na selectie 26 geïncludeerd. DMPA (depot medroxyprogesteron acetaat) 6 onderzoeken, implantaat 5 onderzoeken, LNG-IUD 5 onderzoeken, POP 3 onderzoeken, postpartum 4 onderzoeken, adolescenten 4 onderzoeken en depressie 3 onderzoeken

Aantal patiënten: MPA (medroxyprogesteron acetaat) 3.940 (range 80-2007), implantaat 1.035 (10-594), LNG-IUD 1.066.636 (120-1.061.997), POP 1.063.385 (150-1.061.997), postpartum 1.081 (212-380), adolescenten 484 (63-199), depressie 2.045

Duur follow-up: MPA 1-4 jaar (gemiddeld 2,5 jaar), bij 2 van de 5 onderzoeken van implantaat 1 en 8 jaar, LNG-IUD 0,5-6,4 jaar (gemiddeld 2 jaar), POP 4 maanden-6,4 jaar (gemiddeld 2,6 jaar), postpartum 3-12 maanden (gemiddeld 5 maanden), adolescenten 6-12 maanden (gemiddeld 9 maanden), depressie 6-24 maanden (gemiddeld 14 maanden)

Patiëntkenmerken: leeftijd DMPA 13-54 jaar, implantaat 13-50 jaar, LNG-IUD 18-54 jaar, POP 15-34 jaar, postpartum 13-45 jaar, adolescenten 11-21 jaar, depressie 16-40 jaar

Vijf van zeven (matige) onderzoeken: associatie met depressie

Bij preparaten met alleen progesteron werden in vijf van de zeven onderzoeken aanwijzingen gevonden voor de associatie met depressie (BDI-score, een vastgestelde diagnose en/of gebruik van antidepressiva). In drie onderzoeken bleken vrouwen die hormonale anticonceptie met alleen progestagenen gebruikten vaker de diagnose depressie te krijgen of een recept met antidepressiva op te halen. 18 van de 26 geïncludeerde onderzoeken gebruikten geen gevalideerde methode voor het vaststellen van de diagnose depressie. De onderzoeken die voldeden aan de inclusiecriteria worden in tabel 2 op dezelfde manier weergegeven als in tabel 1 bij de combinatiepreparaten.

Associatie is niet hetzelfde als causaliteit

Minimale associatie hormonale anticonceptie depressie

Na systematisch onderzoeken van de literatuur geven twee van negen onderzoeken aanwijzingen voor de associatie tussen combinatiepreparaten en depressie, en vijf van zeven aanwijzingen voor de associatie tussen het gebruik van preparaten met alleen progesteron en depressie. De gevonden associaties waren klein. Een maat voor de associatie voor gecombineerde hormonale anticonceptie kon niet berekend worden. Voor hormonale anticonceptie met alleen progesteron vs. geen gebruik hormonale anticonceptie waren de OR en RR respectievelijk $< 1,4$ en $< 1,5$ (zie tabel 2 voor betrouwbaarheidsinterval 95%).

Weinig aanwijzingen causaliteit

De associatie van het gebruik van hormonale anticonceptie en depressie voldoet niet aan de meerderheid van de Bradford-Hill-criteria die indicatief zijn voor het bestaan

van een oorzakelijk verband.⁷ Alleen de criteria plausibiliteit en coherentie (zie kader 'Bradford-Hill-criteria') blijken ondersteunend voor de causaliteit van hormonale anticonceptiva voor depressie.

Als maat voor de *sterkte* van een associatie wordt de associatie tussen roken en longkanker gebruikt, waarbij roken een 10 keer hoger risico geeft op longkanker. Een dergelijke 'sterke' associatie geeft daarmee een aanwijzing voor causaliteit. Als een associatie gevonden werd tussen hormonale anticonceptie en depressie in de besproken onderzoeken, lag deze hier onder. *Consistentie* droeg niet bij aan het bestaan van causaliteit. De associatie is namelijk niet consistent gevonden bij verschillende groepen en onder verschillende omstandigheden, maar wisselde onder verschillende omstandigheden bij verschillende groepen. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer er naar leeftijd wordt gekeken of naar duur van het gebruik van de hormonale anticonceptie. De resultaten uit de besproken onderzoeken dragen niet bij aan de causaliteit van de associatie als gekeken wordt naar *specificiteit* (oorzaak met één specifiek gevolg), *experimenteel bewijs*, *relatie in de tijd*, *dosis-responsrelatie en analogie* (zelfde oorzaken met dezelfde gevolgen). Resteren *coherentie* en de *plausibiliteit* (biologische verklaring), die de meeste aanwijzingen geven voor een causaal verband. Hormonaal anticonceptiegebruik geeft als bijwerking stemmingswisselingen, waardoor het aannemelijk lijkt (coherent met algemene kennis over het onderwerp) dat 'depressie' ook als bijwerking zou kunnen optreden, zonder dat dit wordt aangetoond in de genoemde onderzoeken.

In een reactie op één van de ingesloten artikelen wordt een onderzoek beschreven uit 1961 waarin verschillende gecombineerde orale hormonale anticonceptiva werden onderzocht. Daarin vond men bij hogere doseringen progesteron en lagere dosering oestrogenen, een hogere incidentie van depressie die gepaard ging met een toename van monoamine oxidase activiteit in het epitheel van klierweefsel in het endometrium. Monoamine oxidase inactieveert monoamines die een rol spelen bij gemoedstoestand, gedrag en vasculaire reactiviteit. Onder invloed van estrogenen neemt de activiteit van het enzym af, en bij een hogere spiegel progesteron neemt de activiteit toe. De wisseling in enzymactiviteit hangt samen met de menstruatiecycclus en de enzymactiviteit is het hoogst op het eind van de cycclus, wat samenhangt met het premenstrueel syndroom (PMS), volgens de briefschrijver. Ter ondersteuning van dit mechanisme worden monoamine oxidase remmers genoemd die worden ingezet bij depressie.²¹ Dit zou in overeenstemming kunnen zijn met de resultaten die zijn gevonden (*plausibiliteit*). Er is niet of nauwelijks sprake van een associatie bij de gecombineerde hormonale vormen van anticonceptie terwijl die wel vaker wordt gezien bij de resultaten van de hormonale anticonceptie met alleen progesteron. Er zijn onderzoeken bekend waarin verklaringen worden gegeven voor de effecten van hormonale anticonceptie op de gemoedstoestand en depressie. De onderzoeken zijn methodologisch van matige kwaliteit (veelal niet gerandomiseerd, klein aantal deelnemers, grote heterogeniteit in basiskenmerken

Tabel 3. Onderzoeken, geselecteerd na onderzoek van de literatuur; aanvulling op tabel 1

Auteur en datum	Type onderzoek	Vergelijking en uitkomstmaat	Conclusie	Selectie bias	Prestatie bias	Detectie bias	Rapportage bias	Opmerkingen
Graham 1995 ¹²	RCT, 150 vrouwen, gem. 32,2 jaar, 4 maanden	COC vs. POP vs. placebo <i>BDI</i>	Geen verschil Significant, klinisch irrelevant verschil tussen POP en COC, placebo					Wijze van randomisatie en blinding niet beschreven. Geen steekproefgrootte berekend. Uitval verschillend in groepen, 'intention-to-treat'-analyse niet gedocumenteerd.
Kulkarni 2007 ¹³	Prospectief cohort (pilot), 58 vrouwen, 18-50 jaar, 0,5 maanden	COC vs. geen COC-gebruik <i>BDI, HRSD, MADRS en GAF</i>	Significant hogere score bij COC gebruik vs. geen COC gebruik bij <i>BDI</i> : gemiddelde COC 9,7 (standaard deviatie 6,6) vs. geen COC 5,9 (4,6) $p=0,011$ HAMD: COC 9,2 (7,3) vs. geen COC 4,1 (3,8) $p=0,001$ MADRS: COC 10,0 (6,7) vs. geen COC 5,2 (3,4) $p=0,001$					'Geen COC-gebruik' niet gedefinieerd sluit andere vormen van hormonale anticonceptie niet uit. Tabel met kenmerken van deelnemers niet weergegeven. Onduidelijk hoe vragenlijsten zijn afgenomen. Onvolledige beschrijving uitkomsten.
Berenson 2008 ¹⁴	Prospectief cohort, 805 vrouwen, 16-33 jaar, 24 maanden	Keuze tussen DMPA, COC vs. geen hormonale anticonceptie <i>BDI</i>	Geen verschil DMPA groep <i>BDI</i> -score 1,4 punten (significant) lager in dan groep die geen hormonale anticonceptie gebruikten					Vrouwen kozen zelf vorm van anticonceptie. Tabel met kenmerken van deelnemers niet weergegeven. Onduidelijk hoe vragenlijsten zijn afgenomen. Onvolledige beschrijving uitkomsten.
Wiréhn 2010 ¹⁵	Dwarsdoorsnedeonderzoek, 917.993 vrouwen, 16-31 jaar, 36 maanden	Gebruik van COC, POP vs. geen gebruik <i>Gebruik antidepressiva</i>	Geen associatie COC: OR 1,02 [1,00-1,04] Associatie OC (COC en POP): OR 1,35 [1,31-1,38] Associatie POP: OR 1,31 [1,29-1,34]					Geen onderscheid op formulering. Geen indicatie voor antidepressiva-gebruik. Geen informatie over gemoedstoestand. Vrouwen die anticonceptiva op komen halen worden eerder bevraagd over gemoedstoestand.
Akin 2010 ¹⁶	Prevalentie-onderzoek, 210 vrouwen, 29,3 jaar, 14 maanden	COC vs. geen gebruik <i>BDI (16 of lager, 17 of hoger)</i>	Geen verschil					Hoog risico op bias, eigen keuze therapie (COC kregen vrouwen gratis) en onvolledige verslaglegging. Selecte groep getrouwde Turkse vrouwen die deelnamen.
Toffol 2011 ¹⁷	Dwarsdoorsnedeonderzoek, 2310 vrouwen, 30-54 jaar, 12 maanden	2° COC, 3° COC, POP, LNG-IUD vs. geen gebruik <i>BDI</i>	Geen verschil LNG-IUS gaf significant lager <i>BDI</i> -score 5,5 vs. geen LNG-IUS 6,6 $p<0,001$					Informatie over pilgebruik miste bij 7 vrouwen, <i>BDI</i> -score bij 96 vrouwen. Geen informatie over gemoedstoestand vrouwen voortgaand aan anticonceptiegebruik.
Lindberg 2012 ¹⁸	Retrospectief cohort, 917.933 vrouwen, 16-33 jaar, 36 maanden	Gebruik van COC, POP en switchers vs. geen gebruik <i>Gebruik antidepressiva</i>	COC OR 0,99 [0,97-1,01] POP: OR 1,27 [1,24-1,30] Alle switchers: OR 1,33 [1,30-1,36] tussen COC OR 1,23 [1,19-1,28] tussen POP OR 1,52 [1,46-1,59] tussen COC en POP OR 1,35 [1,31-1,38]					Bepaalde vormen van anticonceptie uitgesloten (vaginale ring). Geen informatie over volgorde medicijngebruik (eerst anticonceptie of eerst antidepressiva). Geen correctie voor mogelijke confounders.
Toffol 2012 ¹⁹	Dwarsdoorsnedeonderzoek, 8586 vrouwen, 25-54 jaar, 12 maanden	OC, LNG-IUD vs. geen gebruik <i>BDI</i>	Geen verschil Significant, klinisch irrelevant verschil <i>BDI</i> (1997) OC 6,8 (SD 6,5) vs. geen OC 8,4 (SD 7,5) ($p<0,01$)					Geen onderscheid in type orale anticonceptie. Van verschillende vrouwen ontbreekt informatie over pilgebruik of <i>BDI</i> -score. Van zelfs individuele vragen de scores en significante waarden weergegeven, maar geen andere test die depressie bevraagd bij groep uit 2002.

Auteur en datum	Type onderzoek	Vergelijking en uitkomstmaat	Conclusie	Selectiebias	Prestatiebias	Detectiebias	Rapportagebias	Opmerkingen
Skovlund 2016 ¹	Prospectief cohort in Deense populatie	Gebruik van COC, CC, POP, LNG-IUD vs. geen gebruik <i>Eerste gebruik antidepressiva, diagnose depressie psychiatrische afdeling</i>	Gebruikers COC, POP, LNG-IUD startten significant vaker met antidepressiva vs. geen hormonale anticonceptie Alle vrouwen: COC 1,2 [1,22-1,25] POP 1,3 [1,27-1,40] LNG-IUD 1,4 [1,31-1,42] 15-19 jaar: COC 1,8 [1,75-1,84] POP 2,2 [1,99-2,52] LNG-IUD 3,1 [2,47-3,84] Gebruikers COC, POP, LNG-IUD startten significant vaker met antidepressiva Diagnose depressie Alle vrouwen: COC 1,1 [1,08-1,14] POP 1,2 [1,04-1,31] LNG-IUD 1,4 [1,22-1,50] 15-19 jaar: COC 1,7 [1,63-1,81] POP 1,9 [1,49-2,53] LNG-IUD 3,2 [2,08-5,03]					Diagnose gesteld in psychiatrische afdeling, onduidelijk wat bijdrage van de eerste lijn is ten opzichte van tweede en derde lijn. Alle antidepressiva geanalyseerd, kunnen ook gebruikt worden voor andere indicatie. Indicatiebias (ernstige psychiatrische patiënten zouden eerder kunnen kiezen voor langwerkend anticonceptivum), detectiebias (vooringenomen mening van voorschrijver), 'healthy user' bias (vrouwen met depressieve klachten stoppen eerder met hormonale anticonceptie en zitten in referentiegroep 'niet-gebruikers' als voormalige gebruikers), selectiebias (angst voor eerste seksuele ervaring kan leiden tot meer medicatie en derhalve de diagnose depressie).

■ hoog risico op bias
 ■ onduidelijk risico op bias
 ■ laag risico op bias

Selectiebias: vertekening van resultaten door verminderde vergelijkbaarheid tussen groepen. Risico is laag bij zorgvuldige randomisatieprocedure en als de uitkomsten volledig zijn en meegenomen in de analyse. **Prestatiebias:** vertekening door verschil in behandeling. Laag risico bij blinding van personeel en deelnemers. **Detectiebias:** vertekening door analyseren en interpreteren van resultaten. Laag risico bij blinding van patiënten, behandelaars en onderzoekers. **Rapportagebias:** bij selectieve publicatie van resultaten. Laag risico als alle resultaten van geplande analyses worden gegeven. ■ Hoog risico op bias, ■ onduidelijk risico op bias of ■ laag risico op bias. RCT gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (randomized controlled trial), COC gecombineerde orale anticonceptiepil (combined oral contraceptive), POP alleen progesteron-oraal anticonceptiepil (progesterone-only pill), OC orale hormonale anticonceptie (oral contraceptive), DMPA depot medroxyprogesteron acetaat, LNG-IUD spiraal met levonorgestrel (levonorgestrel-intra uterine device), CC gecombineerde anticonceptie (combined contraceptive, inclusief pleister en vaginale ring), BDI 'Beck Depression Inventory'. Een BDI-score van 0-13 wordt gezien als normaal (niet depressief), van 14-19 wordt gezien als mogelijk of licht depressief, 20-28 matig depressief, 29-63 ernstig depressief,¹¹ HRSD 'Hamilton Rating Scale for Depression', MADRS 'Montgomery Åsberg Depression Rating Scale', GAF 'Global Assessment Functioning Scale', OR odds ratio, SD standaarddeviatie

van de deelnemers) of zijn uitgevoerd met specifieke patiëntgroepen, zoals postmenopauzale vrouwen of vrouwen die een uni- of bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan. Alhoewel deze onderzoeken over het algemeen niet gelden voor de startende pilgebruikster, geven de resultaten meer aanleiding voor een (plausibele) associatie tussen hormonale anticonceptie met alleen progesteron met depressie zien dan met gecombineerde preparaten met oestrogeen.^{22, 23, 24}

Achtergrondinformatie

Supplement 1

In tabel 3 staan de 9 geselecteerde onderzoeken samengevat, meer uitgebreid en met toelichting van de mate van bias. Slechts in één onderzoek was het risico op bias onduidelijk¹², voor de overige acht onderzoeken is het risico op bias hoog.^{1, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19}

Literatuurreferenties

- Skovlund CW, Morch LS, Kessing LV, Lidegaard O. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154-62.
- Zorginstituut Nederland (GIPdatabank.nl). Aantal gebruikers 2013-2017 voor ATC-subgroep G03A : Hormonale anticonceptiva voor systemisch gebruik. Raming voor de totale Zvw-populatie 2018 [Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank#/g/00-totaal/B_01-basis/gebr/G03A].
- Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Anticonceptie 2011 [Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-anticonceptie>].
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use 2015 [Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf].
- The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK medical eligibility criteria for contraceptive use 2016 [Available from: <http://ukmec.pagelizard.com/2016#sectionb/cover>].

6. Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*. 2018;97(6):478-89.
7. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300.
8. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf*. 2002;25(6):467-71.
9. Bottcher B, Radenbach K, Wildt L, Hinney B. Hormonal contraception and depression: a survey of the present state of knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(1):231-6.
10. Fiest KM, Jette N, Quan H, St Germaine-Smith C, Metcalfe A, Patten SB, et al. Systematic review and assessment of validated case definitions for depression in administrative data. *BMC Psychiatry*. 2014;14:289.
11. Nolen WA. Meetinstrumenten bij stemmingsstoornissen. *Tijdschr Psychiatr*. 2004;46(10):681-6.
12. Graham CA, Ramos R, Bancroft J, Maglaya C, Farley TM. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception*. 1995;52(6):363-9.
13. Kulkarni J. Depression as a side effect of the contraceptive pill. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(4):371-4.
14. Berenson AB, Odom SD, Breitkopf CR, Rahman M. Physiologic and psychologic symptoms associated with use of injectable contraception and 20 microg oral contraceptive pills. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(4):351 e1-12.
15. Wirehn AB, Foldemo A, Josefsson A, Lindberg M. Use of hormonal contraceptives in relation to antidepressant therapy: A nationwide population-based study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(1):41-7.
16. Akin B, Ege E, Aksüllü N, Demirören D, Erdem H. Combined oral contraceptives use and relationship with depressive symptoms in Turkey. *Sex Disabil*. 2010;28(4):265-73.
17. Toffol E, Heikinheimo O, Koponen P, Luoto R, Partonen T. Hormonal contraception and mental health: results of a population-based study. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3085-93.
18. Lindberg M, Foldemo A, Josefsson A, Wirehn AB. Differences in prescription rates and odds ratios of antidepressant drugs in relation to individual hormonal contraceptives: a nationwide population-based study with age-specific analyses. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(2):106-18.
19. Toffol E, Heikinheimo O, Koponen P, Luoto R, Partonen T. Further evidence for lack of negative associations between hormonal contraception and mental health. *Contraception*. 2012;86(5):470-80.
20. Elovainio M, Teperi J, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, et al. Depressive symptoms as predictors of discontinuation of treatment of menorrhagia by levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Behav Med*. 2007;14(2):70-5.
21. Grant EC. Hormonal Contraception and Its Association With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(3):301-2.
22. Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry*. 1998;44(9):798-811.
23. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(4):209-16.
24. Smith K, Nayyar S, Rana T, Archibong AE, Looney KR, Nayyar T. Do Progestin-Only Contraceptives Contribute to the Risk of Developing Depression as Implied by Beta-Arrestin 1 Levels in Leukocytes? A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9).



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr CA van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 282 33 60
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629