

Depressie: genderverschillen in prevalentie, klinisch beeld en behandelrespons

C.M.T. GIJSBERS VAN WIJK

SAMENVATTING Vrouwen zijn tweemaal zo vaak depressief als mannen. Aan dit sekseverschil liggen, naast artefacten, biologische, psychologische en sociale factoren ten grondslag. Het klinisch beeld van depressie (symptomatologie, ernst, beloop en comorbiditeit) is deels seksspecifiek. Onderzoek naar genderverschillen in respons op behandeling met antidepressiva, psychotherapie of hun combinatie is schaars. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen sneller en beter reageren op antidepressiva (selectieve serotonineheropnameremmers), terwijl mannen sneller herstellen wanneer daarnaast psychotherapie wordt toegevoegd.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 6, 377-382]

TREFWOORDEN depressie, gender, sekseverschillen

Het vóórkomen van depressie, het klinisch beeld en de etiologische factoren verschillen voor mannen en vrouwen (Blumenthal 1994; Kornstein 1997; Culbertson 1997). In de klinische praktijk worden vrouwelijke en mannelijke patiënten echter gelijk behandeld. Farmacotherapieprotocollen en de diverse vormen van psychotherapie zijn meestal niet gedifferentieerd naar gender. Vrouwen en mannen gebruiken dezelfde antidepressiva in gelijke doseringen. Aandacht voor genderspecifieke factoren in psychotherapie hangt af van de individuele behandelaar. Meestal beperkt dit zich tot de keuze voor een vrouwelijke of mannelijke psychotherapeut.

Maakt het voor de behandeling uit of je te maken hebt met een depressieve man of vrouw? Moet je rekening houden met genderspecifieke factoren? Reageren mannen en vrouwen anders op antidepressiva? En op psychotherapie? Ten aanzien van deze vragen bestaan vele standpunten, systematisch onderzoek is echter schaars. In dit artikel worden achtereenvolgens besproken genderverschillen in prevalentie, klinisch beeld en oorzaken van depressie, en in de respons van depressieve mannen en vrouwen op antidepressiva, psychotherapie en hun combinatie. Gezocht

is in Medline met als zoektermen *gender, sex, women en depression*.

GENDER EN DEPRESSIEPREVALENTIE

Epidemiologische onderzoeken vinden een consistente genderverhouding in het vóórkomen van unipolaire depressie van 2:1 (vrouwen:mannen). Weissman & Klerman (1977) rapporteerden als eersten een tweemaal zo hoge *life-time prevalence* van 'major depression' voor vrouwen. Deze genderverhouding is daarna in vele onderzoeken gerepliceerd (Nolen-Hoeksema 1990; Kessler e.a. 1994; Culbertson 1997). Het NEMESIS-onderzoek toont aan dat voor Nederland de genderratio 1,8 bedraagt (Bijl e.a. 1997). De hogere depressieprevalentie van vrouwen is robuust: zij is aangetoond voor meerdere nationaliteiten, in bevolkingsonderzoek en klinisch onderzoek, met uiteenlopende onderzoeksmethodes en diagnostische instrumenten, en voor diverse incidentie- en prevalentie-indicatoren. Er lijkt een trend te bestaan dat de depressiecijfers van vrouwen stabiliseren, terwijl die van jonge mannen stijgen, waardoor het genderverschil afneemt (Culbertson 1997). Opvallend is dat op de kinder-

leeftijd depressie even vaak voorkomt bij jongens als bij meisjes, of zelfs iets vaker bij jongens (Angold e.a. 1998). Pas vanaf de adolescentie gaan de incidenties van jongens en meisjes uiteenlopen, met een piek bij vrouwen in de reproductieve levensfase (Weissman & Olfson 1995).

VERKLARINGEN VOOR HET GENDERVERSCHIL

Over de oorzaken van het genderverschil in depressie is veel gespeculeerd. De verklaringen zijn grofweg in drie categorieën te verdelen (Kornstein 1997). De *artefact*hypothese veronderstelt dat bij vrouwen vaker een depressie wordt gediagnosticeerd door genderverschillen in waarneming, herinnering en rapportage van depressieve episodes en in hulpzoekgedrag. Genderbias in diagnostische criteria zou daarnaast bijdragen aan overdiagnostiek bij vrouwen. Ook zou een depressieve stoornis bij mannen vaker gemaskeerd worden door middelenmisbruik: waar vrouwen depressieve klachten rechtstreeks uiten, zouden mannen geneigd zijn tot 'acting out' via drugs- en alcoholmisbruik. Biologische theorieën verklaren het genderverschil vanuit verschillen in structuur en functie van de hersenen, genetische belasting, hypothalamus-hypofyse-bijnierasregulatie (HPA-asregulatie), en hormonale factoren. De reproductieve functie van de vrouw zou een risicofactor zijn voor het ontstaan van depressies, door hormonale veranderingen tijdens de cyclus (premenstruele fase), zwangerschap, postpartumperiode en menopauze, en door het gebruik van exogene hormonen. De neuro-endocriene veranderingen tijdens de puberteit en de daarmee synchroon lopende toename van het genderverschil in depressie ondersteunen deze theorie (Angold e.a. 1998). Geslachtshormonen lijken een modulerende invloed te hebben op de HPA-as-regulatie. Onderzoek bij proefdieren en mensen suggereert dat de stressrespons seksueel dimorf is. Oestrogeen en progesteron zouden de negatieve terugkoppeling van glucocorticoïden op het

niveau van de hypofyse, hypothalamus en hippocampus antagoniseren. Bij vrouwen zou de intensiteit en duur van de stressrespons groter zijn, doordat zij, onder invloed van ovariële hormonen, een grotere resistentie vertonen tegen de negatieve terugkoppelingseffecten van cortisol. Hierdoor zouden vrouwen gevoeliger zijn voor stressgerelateerde aandoeningen zoals depressie en angststoornissen (Young & Korszun 1999). Psychosociale verklaringen richten zich op genderspecifieke psychologische en sociale risicofactoren. Genoemd worden genderspecifieke socialisatie, lage socio-economische status, maladaptieve coping-strategieën, *learned helplessness*, persoonlijkheidsfactoren (afhankelijkheid), victimisatie door seksueel en fysiek geweld, en stress gerelateerd aan de genderspecifieke rol van de vrouw (Weissman & Klerman 1977; Kornstein 1997; Ruble e.a. 1993; Wilhelm & Parker 1993; Blumenthal 1994). In een overzichtartikel concluderen Piccinelli & Wilkinson (2000) dat het genderverschil in depressie grotendeels echt is en slechts deels op artefacten berust. De determinanten van het genderverschil zijn volgens de auteurs nog onvoldoende vastgesteld, en een geïntegreerd etiologisch en pathogenetisch model ontbreekt. Psychologische en socioculturele factoren zouden een grotere rol spelen dan genetische en biologische factoren (Piccinelli & Wilkinson 2000).

GENDER EN KLINISCH BEELD

Symptomatologie, ernst en beloop van depressies zijn deels seksespecifiek. De meeste onderzoeken vinden geen sekseverschil in de leeftijd waarop de eerste episode optreedt en in ernst van de depressie. Wel rapporteren vrouwen méér, en vooral meer atypische, symptomen, zoals eetlust- en gewichtstoename en overmatig slapen (Nolen-Hoeksema 1990). Vrouwen hebben meer comorbide as-I-stoornissen (angststoornissen, eetstoornissen) en somatische aandoeningen (schildklierafwijkingen), bij depressieve mannen is vaker sprake van middelenmisbruik (alcohol)

en persoonlijkheidsstoornissen. Over de kans op chroniciteit of recidieven zijn de onderzoeksresultaten uiteenlopend (Kornstein 1997). Opvallend is het genderverschil in suïcidaliteit: terwijl vrouwen viermaal zo vaak een suïcidepoging doen als mannen, komen geslaagde suïcides viermaal zo vaak voor bij mannen. Dit wordt toegeschreven aan het gebruik van agressievere suïcidemethodes door mannen (Murphy 1998; Canetto & Lester 1998).

GENDER EN ANTIDEPRESSIVA ('PILLEN')

Effectonderzoek naar de behandeling van depressie wordt gekenmerkt door een opvallende desinteresse in gender. In farmacologisch onderzoek naar antidepressiva worden vrouwen vaak uitgesloten wegens mogelijke schadelijke effecten op een eventuele zwangerschap, en de 'vertroebelende' invloed van hun hormonale cyclus of het gebruik van exogene hormonen op de onderzoeksresultaten. Dit terwijl vrouwen tegelijkertijd de grootste groep gebruikers van deze middelen vormen.

Beschikbaar onderzoek suggereert genderverschillen in effectiviteit van en tolerantie voor antidepressiva. Bloedspiegels van antidepressiva lijken uiteen te lopen voor mannen en vrouwen, onder invloed van lichaamsgewicht, vetpercentage en fluctuaties in geslachtshormonen gedurende de cyclus. In vergelijking met mannen zouden met name premenopauzale vrouwen slechter reageren op tricyclische antidepressiva en beter op SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers) en MAOI's (monoamino-oxidaseremmers) (Kornstein 1997; Kornstein & McEnany 2000). SSRI's zouden voor vrouwen minder nadelige bijwerkingen, zoals gewichtstoename, hebben. Kornstein en anderen (2000) onderzochten sekseverschillen in respons op SSRI's en TCA's (tricyclische antidepressiva) bij 235 mannen en 400 vrouwen met een chronische depressie of 'dubbele depressie' (een depressieve stoornis gesuperponeerd op dysthymie). Alle patiënten werden gedurende 12 weken dubbelblind behan-

deld met sertraline of imipramine. Vrouwen bleken significant beter te reageren op sertraline (57% remissie) dan op imipramine (46% remissie). Mannen daarentegen reageerden beter op imipramine (62% remissie) dan op sertraline (45% remissie). Met name premenopauzale vrouwen bleken een betere respons te hebben op sertraline, postmenopauzale vrouwen reageerden even goed op beide middelen. De auteurs concluderen dat zowel respons als tolerantie verschillen per geslacht. Gezien de invloed van menopauzale status is hun voorzichtige conclusie dat vrouwelijke hormonen ofwel de respons op SSRI's bevorderen, ofwel de respons op TCA's inhiberen. Bij de keuze van een antidepressivum zouden daarom zowel sekse als menopauzale status betrokken moeten worden.

GENDER EN PSYCHOTHERAPIE ('PRATEN')

De effectiviteit van interpersoonlijke therapie (IPT) en cognitieve gedragstherapie (CGT) bij unipolaire depressie is goed gedocumenteerd. In statistische analyses wordt echter meestal geen onderscheid gemaakt naar gender, zodat onduidelijk is of mannen en vrouwen hetzelfde reageren op deze therapievormen. Thase en anderen (1994) onderzochten of depressieve mannen (N = 40) en depressieve vrouwen (N = 44) hetzelfde reageren op cognitieve gedragstherapie (CGT). Alle patiënten werden geïnterviewd met de SADS (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*) en voldeden aan de Research Diagnostic Criteria (RDC) en DSM-III-R-criteria (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3de herziene druk) voor depressie. Hun Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score bij de start van het onderzoek was 14 of hoger. Allen volgden een gestandaardiseerd protocol met 20 zittingen CGT volgens de methode Beck in maximaal 26 weken. Depressieve symptomen werden tweewekelijks gemeten met onder meer de HDRS. De resultaten toonden aan dat mannen significant minder zittingen volmaakten dan vrouwen. De remissie-

percentages, gedefinieerd als 2 achtereenvolgende HDRS-scores van 6 of lager die tot het eind van de behandeling aanhielden, waren gelijk voor mannen (55%) en vrouwen (48%). De auteurs concludeerden dat CGT net zo effectief is voor mannelijke als voor vrouwelijke depressieve patiënten.

GENDER EN GECOMBINEERDE BEHANDELING ('PILLEN EN PRATEN')

Binnen de psychiatrie bestaat inmiddels consensus over de combinatie van antidepressiva ('pillen') en psychotherapie ('praten') als meest effectieve behandeling van de depressieve stoornis (De Jonghe e.a. 2002). Geldt dit voor beide seksen? Frank en anderen (1988) onderzochten 180 vrouwen en 50 mannen van 21 tot 65 jaar met een recidiverende *major depressive disorder*. Geïnccludeerde patiënten hadden ten minste 3 depressie-episodes volgens de RDC en een HDRS-score van 15 of hoger voor de huidige episode. Allen werden behandeld met antidepressiva (150-300 mg imipramine) en psychotherapie (IPT). De laatste bestond uit 12 wekelijkse zittingen, gevolgd door 8 tweewekelijkse zittingen en een voortgezette behandeling met een frequentie van 1 zitting per maand. Remissie werd gedefinieerd als een HDRS-score van 7 of lager, waarbij onderscheid werd gemaakt tussen normale herstellers (remissie binnen 8 weken), trage herstellers (remissie binnen 16 weken), en partiële of niet-herstellers (geen remissie na doorlopen protocol). De onderzoekers vonden geen gendersverschil in herstel na 16 weken. De snelheid van respons verschilde echter wel: mannen waren significant vaker normale herstellers (49%) dan vrouwen (32%) ($p < 0,05$). De auteurs concluderen dat mannen vaker dan vrouwen een snelle respons vertonen op gecombineerde behandeling. Zij suggereren dat mannen vooral baat hebben bij de (relatief snelwerkende) farmacotherapie, terwijl vrouwen daarnaast ook de (relatief traag werkende) psychotherapie nodig hebben voor herstel. Dit omdat depressies bij vrouwen vaker interpersoonlijk bepaald zouden zijn.

In een gerandomiseerd prospectief onderzoek onder 129 poliklinische patiënten (49 mannen, 80 vrouwen) met een depressieve stoornis volgens DSM-III-R-criteria vergeleken wij zelf gedurende 6 maanden de uitkomsten van farmacotherapie (antidepressiva) en gecombineerde behandeling (antidepressiva en psychotherapie) met behulp van maandelijkse afnamen van de 17-item-HDRS (Gijsbers van Wijk e.a. 2002). Er bleek een significant interactie-effect op te treden tussen behandeling en sekse ($F = 2,3$; $df = 6$; $p < 0,05$): mannen reageerden in de eerste 4 weken sneller op gecombineerde behandeling, vrouwen reageerden tussen week 4 en week 8 sneller op farmacotherapie. Voor de effectiviteit van de behandeling werd een trend gevonden. In de farmacotherapiegroep daalde de gemiddelde HDRS van mannen (21,0 naar 16,4) minder dan die van vrouwen (21,0 naar 12,4). In de gecombineerde behandeling daalde de HDRS van beide seksen in gelijke mate (mannen van 20,5 naar 11,0; vrouwen van 19,6 naar 11,1). Ook de remissiepercentages, gedefinieerd als een HDRS onder de 8, verschilden: met gecombineerde behandeling herstelden evenveel vrouwen (57%) als mannen (61%), met farmacotherapie raakten meer vrouwen (47%) dan mannen (24%) in remissie. Dit laatste verschil bereikte net geen significantie ($p = 0,06$), waarschijnlijk door de geringe steekproefgrootte.

CONCLUSIE EN DISCUSSIE

Depressie is een aandoening waarmee vrouwen tweemaal zo vaak geconfronteerd worden als mannen, vooral tijdens de reproductieve levensfase. De oorzaken hiervan zijn aanvankelijk gezocht in psychologische en sociale gendersverschillen; recent onderzoek naar de invloed van vrouwelijke geslachtshormonen op de HPA-as benadrukt daarnaast het belang van biologische factoren. Onderzoek naar het seksuele dimorfisme van de stressrespons biedt ruimte voor een integratie van biologische, psychologische en sociale factoren. Door gendersverschillen in (hor-

monaal bepaalde) kwetsbaarheid en (aan levensgebeurtenissen gerelateerde) stress in samenhang te onderzoeken, kan inzicht verkregen worden in prevalentieverschillen tussen mannen en vrouwen én gedurende de levensloop van vrouwen. Genderverschillen in respons op antidepressiva en/of psychotherapie zijn nog onvoldoende aangetoond in gecontroleerd onderzoek. Er zijn aanwijzingen dat (premenopauzale) vrouwen verschillen van mannen in hun respons op antidepressiva, al dan niet in combinatie met psychotherapie. Voor de huidige klinische praktijk levert dit echter onvoldoende basis om naar gender gedifferentieerde behandelprotocollen voor depressie op te stellen.

LITERATUUR

- Angold, A., Costello, E.J., & Worthman, C.M. (1998). Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychological Medicine*, 28, 51-61.
- Blumenthal, S.J. (1994). Women and depression. *Journal of Women's Health*, 3, 467-479.
- Bijl, R.V., van Zessen, G., & Ravelli, A. (1997). Psychiatrische morbiditeit onder volwassenen in Nederland: het NEMESIS-onderzoek II. Prevalentie van psychiatrische stoornissen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 2453-2460.
- Cametto, S.S., & Lester, D. (1998). Gender, culture and suicidal behavior. *Transcultural Psychiatry*, 35, 163-190.
- Culbertson, F.M. (1997). Depression and gender. An international review. *American Psychologist*, 52, 25-31.
- Frank, E., Carpenter, L.L., & Kupfer, D.J. (1988). Sex differences in recurrent depression: are there any that are significant? *American Journal of Psychiatry*, 145, 41-45.
- Gijsbers van Wijk, C.M.T., Dekker, J., Peen, J., e.a. (2002). Depressie bij mannen en vrouwen: sekseverschillen in behandeluitkomsten van farmacotherapie en gecombineerde therapie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 301-311.
- Jonghe, F. de, Dekker, J., Kool, S., e.a. (2002). Psychotherapie en/of antidepressiva bij depressie: een gerandomiseerd onderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 237-248.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., e.a. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51, 8-19.
- Kornstein, S.G. (1997). Gender differences in depression: implications for treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 12-18.
- Kornstein, S.G., & McEnany, G. (2000). Enhancing pharmacologic effects in the treatment of depression in women. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 18-27.
- Kornstein, S.G., Schatzberg, A.F., Thase, M.E., e.a. (2000). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1445-1452.
- Murphy, G.E. (1998). Why women are less likely than men to commit suicide. *Comprehensive Psychiatry*, 39, 165-175.
- Nolen-Hoeksema, S. (1990). *Sex differences in depression*. Stanford: Stanford University Press.
- Piccinelli, M., & Wilkinson, G. (2000). Gender differences in depression. Critical review. *British Journal of Psychiatry*, 177, 486-492.
- Ruble, D.N., Greulich, F., Pomerantz, E.M., e.a. (1993). The role of gender-related processes in the development of sex differences in self-evaluation and depression. *Journal of Affective Disorders*, 29, 97-128.
- Thase, M.E., Reynolds, C.F. III, Frank, E., e.a. (1994). Do depressed men and women respond similarly to cognitive behavior therapy? *American Journal of Psychiatry*, 151, 500-505.
- Weissman, M.M., & Klerman, G.L. (1977). Sex differences and the epidemiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, 34, 98-111.
- Weissman, M.M., & Olfson, M. (1995). Depression in women: implications for health care research. *Science*, 269, 799-801.
- Wilhelm, K., & Parker, G. (1993). Sex differences in depressiogenic risk factors and coping strategies in a socially homogeneous group. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88, 205-211.
- Young, E.A., & Korszun, A. (1999). Women, stress and depression: sex differences in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. In E. Leibenluft (Red.), *Gender differences in mood and anxiety disorders* (pp. 31-52). Washington: American Psychiatric Press.

AUTEUR

C.M.T. GIJSBERS VAN WIJK is psycholoog en arts en arts-assistent in opleiding tot psychiater bij Mentrum, GGZ Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. C.M.T. Gijsbers van Wijk, Mentrum, GGZ Amsterdam, Crisisdienst, 2de Constantijn Huygensstraat 37-39, 1054 CP Amsterdam.

E-mail: cecile.gijsbersvanwijk@mentrum.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-2-2002.

SUMMARY

Depression: gender differences in prevalence, clinical features and treatment response – C.M.T. Gijsbers van Wijk –

Depression is twice as common in women as in men. Aside from artefactual determinants, this gender difference is caused by biological, psychological and social factors. Clinical features (symptoms, severity, course and comorbidity) differ partly by sex. Studies on gender differences in response to treatment with antidepressants, psychotherapy, or a combination thereof are scarce. There are indications that women respond better and faster to antidepressants (SSRI's), whereas men recover faster when psychotherapy is added.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 6, 377-382]

KEYWORDS depression, gender, sex differences