

Depressie bij mannen en vrouwen: gendersverschillen in behandeluitkomsten van farmacotherapie en gecombineerde therapie

C.M.T. GIJSBERS VAN WIJK, J. DEKKER, J. PEEN, F. DE JONGHE

ACHTERGROND Gender komt uit de literatuur naar voren als een belangrijke onderscheidende factor in de prevalentie, het klinisch beeld en mogelijk ook in de respons op behandeling van de depressieve stoornis.

DOEL Doel van het onderzoek was na te gaan of er gendersverschillen bestaan in aanvaardbaarheid, uitvoerbaarheid en effectiviteit van twee typen behandeling, te weten antidepressiva alleen of gecombineerd met kortdurende psychodynamische steungevende psychotherapie (KPSP).

METHODE In een gerandomiseerd prospectief onderzoek onder 129 poliklinische patiënten (49 mannen, 80 vrouwen) met een depressieve stoornis volgens DSM-III-R-criteria werden gedurende 6 maanden de uitkomsten van farmacotherapie (antidepressiva) vergeleken met die van gecombineerde behandeling (antidepressiva en psychotherapie). Dit werd gedaan met behulp van herhaalde afnamen van de 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

RESULTATEN Gendersverschillen in patiëntkenmerken en klinisch beeld bleken minimaal. Gendersverschillen in aanvaardbaarheid en uitvoerbaarheid van beide behandelingen werden niet aangetoond. Voor effectiviteit werd een trend gevonden, in de zin dat mannen minder respons vertoonden op antidepressiva alleen dan vrouwen. Mannen reageerden sneller op gecombineerde behandeling, vrouwen reageerden sneller op farmacotherapie.

CONCLUSIE Depressieve mannen en vrouwen lijken verschillend te reageren op behandeling met antidepressiva en/of psychotherapie. Vervolgonderzoek naar de repliceerbaarheid en oorzaken van deze gendersverschillen wordt aanbevolen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44(2002)5, 301-311]

TREFWOORDEN depressie, gender, therapie-effect, vrouwen

Gender komt uit de literatuur naar voren als een belangrijke onderscheidende factor in de prevalentie, het klinisch beeld en mogelijk in de respons op behandeling van de depressieve stoornis (Blumenthal 1994; Kornstein 1997; Culbertson 1997; Buis 1997).

De prevalentie van depressie is hoger voor vrouwen dan voor mannen, met een sekseratio van 2/1 voor *major depression* (Weissman &

Klerman 1977; Klerman & Weissman 1989; Weissman e.a. 1993; Kessler e.a. 1993, 1994; Culbertson 1997). Het NEMESIS-onderzoek vindt voor de *lifetime*-prevalentie in Nederland een sekseratio van vrouw/man van 1,8 (Bijl e.a. 1997). In een recent overzichtsartikel geven Piccinelli & Wilkinson (2000) een uitvoerig overzicht van de verklaringen van dit grotere risico van depressies bij vrouwen.

Het klinisch beeld van depressieve mannen en vrouwen verschilt enigszins. Depressieve vrouwen rapporteren meer symptomen, meer atypische symptomen (hypersomnie, eetlust- en gewichtstoename), meer psychiatrische comorbiditeit (angst- en eetstoornissen) en somatische comorbiditeit (schildklieraandoeningen), en doen drie- à viermaal vaker een suïcidepoging (Nolen-Hoeksema 1990; Frank e.a. 1988; Murphy 1998). Depressieve mannen vertonen meer middelenmisbruik (alcohol) en persoonlijkheidsstoornissen en plegen viermaal vaker suïcide (Murphy 1998; Canetto & Lester 1998). Wat betreft de leeftijd van de eerste depressieve episode, de ernst van de depressie, de kans op chroniciteit of recidieven ontbreken eenduidige sekseverschillen (Weissman e.a. 1993; Frank e.a. 1988; Kornstein 1997).

Over verschillen tussen mannen en vrouwen in respons op diverse behandelingen van depressie is niet veel bekend, aangezien hier opvallend weinig onderzoek naar gedaan is (Thase e.a. 1994). Hoewel vrouwen de grootste groep gebruikers van antidepressiva vormen, nemen zij relatief weinig deel aan farmacotherapieonderzoek wegens het teratogeniteitsrisico bij een eventuele zwangerschap en de mogelijke invloed van de hormonale cyclus en het gebruik van exogene hormonen op de farmacodynamiek. Uit het spaarzame onderzoek naar gender en farmacotherapie komen aanwijzingen naar voren voor sekseverschillen in effectiviteit van en tolerantie voor de verschillende antidepressiva (Blumenthal 1994; Kornstein 1997). Over genderverschillen in de effectiviteit van psychotherapie bij depressie is evenmin veel bekend. Thase e.a. (1994) onderzochten het effect van 20 zittingen cognitieve gedragstherapie volgens Beck bij 84 ambulante patiënten met een HDRS-score (Hamilton Depression Rating Scale) van 14 of hoger. Zij concluderen dat deze behandelmethode even effectief is voor mannelijke en vrouwelijke depressieve patiënten. Mannen bleken wel significant minder zittingen te volgen dan vrouwen. Vrouwen met een ernstige depressie bij de start

herstelden significant slechter dan mannen en licht depressieve vrouwen.

Frank e.a. (1988) onderzochten het effect van gecombineerde behandeling, imipramine en interpersoonlijke therapie (IPT) bij 180 vrouwen en 50 mannen met een recidiverende *major depressive disorder*. Zij vonden geen genderverschil in herstel na 16 weken. Wel bleken mannen significant vaker snel te reageren (remissie binnen 8 weken) dan vrouwen (respectievelijk 49% en 32%, $p < 0,05$). De auteurs suggereren dat mannen vooral baat hebben bij de (snel werkende) farmacotherapie, terwijl vrouwen daarnaast de (trager werkende) psychotherapie nodig hebben voor herstel, aangezien depressies van vrouwen vaker interpersoonlijk bepaald zouden zijn.

Genderverschillen in behandelrespons zijn bij depressie dus weinig onderzocht. Doel van ons onderzoek was nagaan of mannen en vrouwen verschillend reageren op twee belangrijke vormen van depressiebehandeling. Hiervoor is gebruikgemaakt van gegevens van een gerandomiseerd klinisch onderzoek naar de effectiviteit van antidepressiva en psychotherapie ('pillen en praten') bij de behandeling van poliklinische depressieve patiënten (De Jonghe e.a. 2000). Primaire vraagstelling in dit onderzoek was of gecombineerde therapie werkzamer is dan monotherapie met antidepressiva. Vanuit de secundaire vraagstelling naar genderverschillen stonden twee vragen centraal: Zijn er genderverschillen in patiëntkenmerken en klinische kenmerken bij poliklinische patiënten met een depressieve stoornis, en zijn er genderverschillen in aanvaardbaarheid, uitvoerbaarheid en effectiviteit van farmacotherapie en gecombineerde therapie?

METHODE

Patiënten Werving, selectie, diagnostiek, inclusie- en exclusiecriteria van de onderzoeksgroep zijn eerder in dit tijdschrift uitvoerig beschreven (De Jonghe e.a. 2002). Voor de aantallen nieuwe poliklinische patiënten met een

depressie, geëxcludeerde patiënten en weigeraars wordt eveneens verwezen naar De Jonghe e.a. (2002).

De patiënten moesten aan de volgende inclusiecriteria voldoen. Er moest sprake zijn van een depressieve episode volgens DSM-III-R (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Association 1987), vastgesteld door de (assistent-)psychiater tijdens de intake met behulp van een 26-item-vragenlijst betreffende depressieve symptomen en melancholische kenmerken (De Jonghe 1994). Patiënten met een aanpassingsstoornis met depressieve stemming, een bipolaire stoornis of een depressie 'niet anders omschreven' werden uitgesloten. Patiënten met recidiverende of chronische depressies en voorafgaande dysthymie werden ingesloten. De 17-item-HDRS-score moest 14 punten of meer zijn. Tevens moest de leeftijd tussen de 18 en 60 jaar zijn en moest er schriftelijke *informed consent* zijn.

In totaal werden 167 patiënten (63 mannen en 104 vrouwen) verdeeld over de 2 behandelingsgroepen. Door weigering na randomisatie bestond de uiteindelijke onderzoeksgroep uit 129 patiënten (49 mannen en 80 vrouwen). Zevenenvijftig patiënten (21 mannen en 36 vrouwen) werden behandeld met antidepressiva (farmacotherapiegroep). De overige 72 patiënten (28 mannen en 44 vrouwen) werden behandeld met zowel antidepressiva als psychotherapie (combinatietherapiegroep).

Meetinstrumenten HDRS: de ernst van de depressie bij de start en gedurende de acute behandelingsfase werd vastgesteld met de 17-item-HDRS, een gestandaardiseerd semi-gestructureerd interview met een goede betrouwbaarheid en validiteit (Hamilton 1967; De Jonghe 1994; De Jonghe e.a. 2002). Hoewel naast de HDRS andere uitkomstmaten werden gebruikt (*Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)*, *Symptom Check List (SCL-90)*), is voor de analyse van genderverschillen gekozen voor de HDRS, als objectieve maat voor de ernst van de depressie.

Procedure en behandeling Zowel de onderzoeksprocedure als de farmacotherapeutische en psychotherapeutische behandeling zijn eerder in dit tijdschrift uitvoerig toegelicht door De Jonghe e.a. (2002). De acute behandelingsfase besloeg een periode van 6 maanden, waarin op 7 vaste meetmomenten (vóór de start van de behandeling, na 4, 8, 12, 16, 20 en 24 weken) de ernst van de depressie door afname van de HDRS werd vastgelegd. De farmacotherapiegroep werd tijdens tweewekelijkse, later maandelijks, medicatiecontacten behandeld via een vast antidepressiva-protocol, waarin eenduidig was vastgelegd welke opeenvolgende stappen genomen dienden te worden in geval van ineffectiviteit of intolerantie. Gestart werd met fluoxetine (20 mg per dag). In geval van intolerantie of ineffectiviteit werd overgestapt op amitriptyline (100 mg tot 150 mg per dag). Als er wederom sprake was van intolerantie of ineffectiviteit werd overgegaan op moclobemide (300 mg tot 600 mg per dag). De combinatietherapie bevatte daarnaast 16 zittingen Kortdurende Psychodynamische Steungevende Psychotherapie (KPSP) voor depressie (De Jonghe e.a. 2000; De Jonghe e.a. 2002). De psychotherapie werd in de behandelingsperiode van 6 maanden aanvankelijk 10 maal wekelijks, daarna 6 maal tweewekelijks uitgevoerd door psychotherapeuten met ervaring in psychodynamische en/of steungevende psychotherapie, volgens een handleiding waarin structuur, foci en technieken zijn vastgelegd en ondersteund door wekelijkse intervisiebijeenkomsten. Farmacotherapie en psychotherapie werden uitgevoerd door verschillende behandelaars.

Statistische analyse De data-analyse is uitgevoerd volgens een *per protocol design*; alle patiënten die zijn gestart met de behandeling waaraan ze werden toegewezen, zijn meegenomen in de analyse. De demografische kenmerken, klinische kenmerken en beginwaarden op de meetinstrumenten zijn getoetst middels ANOVA (variantieanalyse) waar het gemiddelden betreft, of een chi-kwadraattoets voor categoriale variabelen.

Op de data van de vervolgmetingen van de HDRS is Last Observation Carried Forward (LOCF) toegepast in geval van ontbrekende gegevens, zoals bij uitvallers. Sekseverschillen in aantallen wege-
 raars en uitvallers in beide behandelcondities zijn getoetst door middel van logistische regressieanalyse, waarin behandelconditie, sekse en hun interactieterm zijn meegenomen als onafhankelijke variabelen. Vervolgens is met een MANOVA (multivariate variantieanalyse) voor herhaalde metingen getoetst op hoofdeffect voor behandeling en interactie-effect van behandeling en sekse. Onafhankelijke variabelen waren sekse, behandelconditie en hun interactieterm, afhankelijke variabele was de HDRS-score op week 4, 8, 12, 16, 20 en 24. Om na te gaan waar de in deze MANOVA voor de totale groep gevonden (interactie-)effecten optreden, zijn vervolgens per behandelconditie post-hocanalyses uitge-

voerd (MANOVA's voor herhaalde metingen, met sekse en meetmoment als onafhankelijke variabelen en de HDRS-score als afhankelijke variabele). Om te bezien op welk moment een gevonden (interactie-)effect optreedt, zijn de verschillen tussen twee opeenvolgende meetmomenten ook steeds afzonderlijk getoetst. Tevens is met behulp van ANOVA's per behandelconditie het verschil in HDRS-score tussen de seksen op week 24 getoetst (end-point-analyses).

Tot slot is per behandelconditie een Kaplan-Meier survival-analyse uitgevoerd op de HDRS-scores (zowel op de LOCF als op de geobserveerde waarden). De verschillen tussen de survival-curves van mannen en vrouwen zijn getoetst aan de hand van de log-rank-toets.

RESULTATEN

Genderverschillen in patiëntkenmerken en klinisch beeld

Vrouwen en mannen verschillen niet in demografische variabelen (zie tabel 1). Evenmin zijn er genderverschillen in ernst en duur van de huidige episode en in eerdere psychiatrische of medicamenteuze behandeling tijdens de huidige episode (zie tabel 2). Wel hebben mannen relatief vaker al een depressieve episode doorgemaakt in de voorafgaande 5 jaar; 23,9% van de mannen tegen 5,1% van de vrouwen meldt zelfs 3 of meer eerdere depressies ($\chi^2 = 10,1$, $df = 3$, $p < 0,05$). Van de depressieve klachten komen doorslaapstoornis ($\chi^2 = 5,3$, $df = 1$, $p < 0,05$) en toename van de eetlust ($\chi^2 = 6,6$, $df = 1$, $p < 0,05$) significant vaker voor bij vrouwen. Samenhangend met de toegenomen eetlust wordt gewichtstoename ruim viermaal vaker gerapporteerd door vrouwen dan door mannen, alhoewel deze klacht bij beide seksen weinig voorkomt.

Genderverschillen in aanvaardbaarheid, uitvoerbaarheid en effectiviteit

Aanvaardbaarheid In de farmacotherapie-groep weigerden 9 van de 30 mannen (30%) de

TABEL 1 Genderverschillen in demografische kenmerken

	Mannen (n = 49)	Vrouwen (n = 80)
Gemiddelde leeftijd	35,9 jaar	33,5 jaar
Burgerlijke staat		
gehuwd	14,3%	18,8%
gescheiden	10,2%	12,5%
ongetrouwd	75,5%	68,8%
Opleidingsniveau		
laag	18,8%	18,8%
gemiddeld	35,4%	32,5%
hoog	45,8%	48,8%
Werk		
betaalde baan	32,7%	30,0%
ziektewet/WAO	38,8%	32,5%
uitkering	16,3%	17,5%
student/anders	12,2%	20,0%

TABEL 2
Genderverschillen in klinische kenmerken

	Mannen (n = 49)	Vrouwen (n = 80)
Ernst en duur huidige episode		
gemiddelde HDRS-score	20,8	20,2
duur huidige episode		
< 1 jaar	73,9%	68,4%
1-2 jaar	6,5%	15,2%
> 2 jaar	19,6%	16,5%
Behandeling huidige episode		
eerdere psychiatrische behandeling		
ja	23,9%	13,9%
nee	76,1%	86,1%
antidepressiva laatste 3 maanden		
ja	15,2%	11,4%
nee	84,8%	88,6%
Eerdere depressieve episodes*		
aantal episodes afgelopen 5 jaar		
0	47,8%	57,0%
1	21,7%	31,6%
2	6,5%	6,3%
≥ 3	23,9%	5,1%
Aanwezige depressieve symptomen		
depressieve stemming	87,8%	80,0%
interesseverlies	75,5%	85,0%
anhedonie	57,1%	48,8%
vroeg ontwaken	22,4%	31,3%
inslaapstoornis	53,1%	38,8%
doorslaapstoornis*	18,4%	37,5%
hypersomnia	8,2%	18,8%
anorexia	42,9%	40,0%
toename eetlust*	16,3%	37,5%
gewichtsverlies	12,2%	8,8%
gewichtstoename	2,0%	8,8%
agitatie	65,3%	78,7%
retardatie	40,8%	42,5%
energieverlies	91,8%	92,5%
vermoeidheid	49,0%	53,8%
zelfdepreciatie	71,4%	76,3%
schuldgevoelens	36,7%	51,3%
suïcidaliteit	53,1%	40,0%
concentratiestoornis	83,7%	83,8%
besluiteloosheid	36,7%	41,3%
denkremming	28,6%	36,3%

* p < 0,05

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

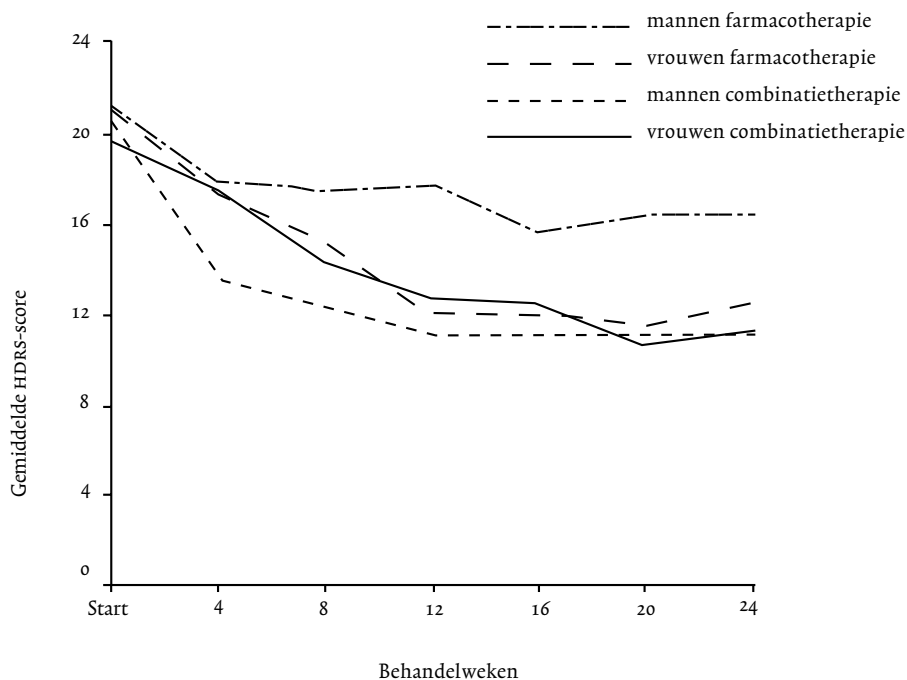
behandeling, tegen 18 van de 54 vrouwen (33%). In de combinatiegroep weigerden 5 van de 33 mannen (15%) tegen 6 van de 50 vrouwen (12%). Logistische regressieanalyse toonde geen interactie aan tussen sekse en behandelconditie. Dit betekent dat gecombineerde behandeling aanvaardbaarder was dan farmacotherapie (De Jonghe e.a. 2002) voor zowel mannen als vrouwen.

Uitvoerbaarheid In de farmacotherapiegroep leek sprake te zijn van een onevenredige sekseverdeling in uitvallers: na 24 weken behandeling gebruikten 18 van de 36 vrouwen (50%) geen medicatie meer, tegen 5 van de 21 mannen (24%). In de combinatiegroep stopten 7 van de 28 mannen (25%) en 9 van de 44 vrouwen (20%) met de medicatie. Hoewel bovenstaande percentages een sekseverschil in uitvoerbaarheid doen vermoeden, werd in een logische regressieanalyse geen interactie tussen sekse en behandelconditie gevonden. Dit betekent dat gecombineerde behandeling beter uitvoerbaar was dan farmacotherapie (De Jonghe e.a. 2002) voor zowel mannen als vrouwen.

Effectiviteit Een daling van de HDRS-score in de tijd wijst op een afname van depressieve klachten. Figuur 1 toont de gemiddelde HDRS-score van mannen en vrouwen in de beide behandelcondities vanaf de start tot het eind van de behandelperiode (24 weken).

Uit de MANOVA voor herhaalde metingen kwam geen hoofdeffect voor behandeling naar voren, wat inhoudt dat er geen significant verschil in snelheid van reageren was tussen de patiënten in beide behandelcondities. Dit in tegenstelling tot de end-point-analyses van week 24, waarin de effectiviteit van de gecombineerde behandeling significant groter was dan die van de farmacotherapie (De Jonghe e.a. 2002). Wél was er een significant hoofdeffect van sekse ($F = 2,3$, $df = 6$, $p < 0,05$), wat betekent dat vrouwen beter reageerden op behandeling dan mannen, ongeacht de behandelconditie. Ook werd een signifi-

FIGUUR 1 Gemiddelde HDRS-score naar gender en behandeling



HDRS=Hamilton Depression Rating Scale

cant interactie-effect gevonden tussen sekse en behandeling ($F = 2,2$, $df = 6$, $p = 0,05$). Dit interactie-effect bleek vooral op te treden in de eerste 4 weken ($F = 7,6$, $df = 1$, $p < 0,01$). Om na te gaan waar deze verschillen optreden, zijn vervolgens afzonderlijke analyses per behandelconditie gedaan.

In de combinatiegroep daalt de HDRS-score van mannen van 20,5 naar 11,0, die van vrouwen van 19,6 naar 11,1. Een ANOVA op de HDRS-scores na 24 weken laat geen significant effect van sekse zien. Uit een MANOVA voor herhaalde metingen blijkt wél een significant interactie-effect tussen sekse en meetmoment ($F = 2,7$, $df = 6$, $p < 0,05$): in de eerste 4 weken van gecombineerde behandeling daalt de HDRS-score van mannen significant meer dan die van vrouwen ($F = 14,3$, $df = 1$, $p < 0,001$). Mannen reageren aanvankelijk dus sneller op gecombineerde behandeling. Vrouwen halen dit verschil echter in, zodat er na 24 weken

geen sekseverschil in respons bestaat.

In de farmacotherapiegroep starten beide seksen met een HDRS-score van 21,0. Na 24 weken is de HDRS-score van de vrouwen 12,4, tegen 16,4 voor de mannen. Een ANOVA op deze HDRS-scores aan het eind van behandeling geeft een trend aan in het voordeel van vrouwen ($F = 3,0$, $df = 1$, $p < 0,10$). Een MANOVA voor herhaalde metingen geeft geen significant interactie-effect te zien tussen sekse en meetmoment; wél daalt de HDRS-score van vrouwen tussen week 8 en week 12 sneller dan die van de mannen ($F = 4,4$, $df = 1$, $p < 0,05$). Vrouwen reageren gedurende de middenfase van de behandeling dus beter op antidepressiva, maar dit leidt (net) niet tot een sekseverschil in respons aan het eind van de behandeling.

De gemiddelde HDRS-score geeft weer of de ernst van de depressie afneemt. Maar hoeveel vrouwen en mannen herstellen nu daadwerke-

lijk? Met survivalanalyses is onderzocht of zich sekseverschillen voordoen in de percentages vrouwen en mannen die in remissie komen (HDRS-score ≤ 7). Figuur 2 bevat de herstelcurves van mannen en vrouwen in de beide behandelingen. De grafieken geven aan welk percentage van de patiënten gedurende een bepaalde fase van de behandeling nog depressief is (HDRS > 7).

In de combinatiegroep blijkt aan het eind van de behandeling eenzelfde percentage vrouwen (57%) en mannen (61%) hersteld te zijn, dat wil zeggen op enig moment tijdens de behandeling een HDRS-score van 7 of lager bereikt te hebben. In de eerste fase van de behandeling herstellen relatief meer mannen dan vrouwen, aan het eind van de behandelperiode hebben vrouwen dit verschil ingelopen. De herstelcurves in de farmacotherapiegroep geven een ander beeld te

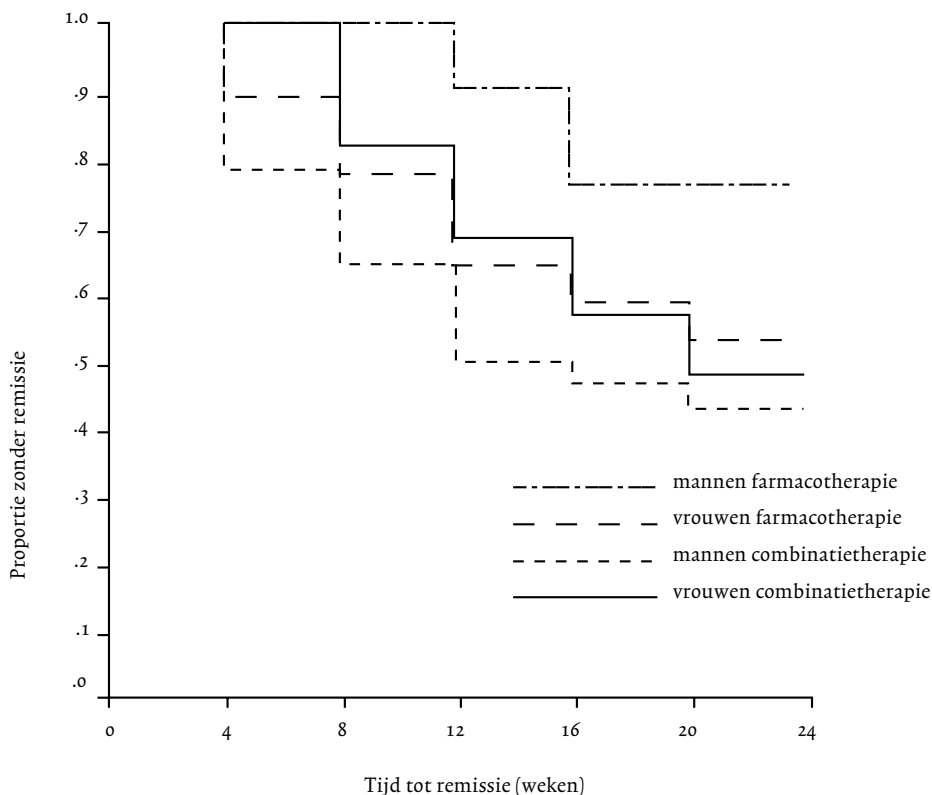
zien. Vrouwen blijken sneller te herstellen dan mannen, en na 24 weken is 47% van de vrouwen in remissie tegen slechts 24% van de mannen. Dit aanzienlijke verschil blijkt met een log-rank-toets echter net geen statistische significantie te bereiken ($p = 0,06$).

Ten gevolge van uitval uit de behandeling kan LOCF andere uitkomsten geven dan analyse van de geobserveerde waarden. Onevenredige uitval van mannen en vrouwen kan daarnaast invloed hebben op de gevonden sekseverschillen. Ter controle zijn de survivalanalyses herhaald zonder de uitvallers. Deze analyses geven hetzelfde beeld als de LOCF-gegevens.

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Centrale vraag in dit artikel is of mannen en

FIGUUR 2 Survivalcurves naar gender en behandeling



vrouwen verschillend reageren op twee belangrijke behandelmodaliteiten voor depressie, te weten 'pillen' (antidepressiva) en 'pillen en praten' (combinatiebehandeling). Allereerst blijken gecombineerde behandeling en monotherapie met antidepressiva voor mannen en vrouwen in gelijke mate aanvaardbaar en uitvoerbaar. Ook de effectiviteit, het resultaat na 24 weken behandeling, blijkt uiteindelijk niet te verschillen per sekse. Wel bestaat er een trend dat vrouwen beter reageren op antidepressiva dan mannen. Daarnaast zijn sekseverschillen gevonden in snelheid van respons op de twee behandelingen: mannen reageren sneller in de beginfase van de gecombineerde behandeling, vrouwen hebben een snellere respons in de middenfase van de farmacotherapie. Evenals bij Frank e.a. (1988) reageren ook in ons onderzoek mannen aanvankelijk sneller op gecombineerde behandeling, maar zijn de uiteindelijke remissiepercentages gelijk voor beide seksen. Frank e.a. schreven dit toe aan de snellere respons van mannen op farmacotherapie, terwijl vrouwen vooral baat zouden hebben bij de trager werkende psychotherapie. Deze hypothese wordt niet ondersteund door onze resultaten, aangezien de vrouwen in de farmacotherapiegroep juist sneller reageerden dan de mannen op behandeling met alleen antidepressiva. Er zijn een aantal verklaringen van methodologische en inhoudelijke aard voor de gevonden sekseverschillen.

Ten eerste dient opgemerkt te worden dat de patiëntenaantallen vooral in de farmacotherapiegroep vrij klein waren en de uitval aanzienlijk. Ook het onevenredig grote aantal vrouwelijke uitvallers in de farmacotherapiegroep kan de resultaten hebben beïnvloed. Hierdoor kan de power te klein zijn geweest om een significant sekseverschil in respons op farmacotherapie aan te tonen.

Een tweede methodologische tekortkoming is de wijze waarop de depressiediagnostiek plaatsvond. Wij hebben niet gebruikgemaakt van gestructureerde meetinstrumenten, maar van de diagnose depressie volgens de DSM-III-R-crite-

ria gesteld door de (assistent-)psychiater. Dit kan consequenties hebben gehad voor de betrouwbaarheid van de diagnostiek. Er zijn echter geen aanwijzingen dat er door deze procedure seksebias is opgetreden in de depressiediagnostiek.

Mogelijk was er bij de mannen meer sprake van therapieresistentie, aangezien bij hen vaker sprake was van een recidiefdepressie. In de farmacotherapiegroep meldde zelfs 31,6% van de mannen 3 of meer eerdere episodes. Bij post-hocanalyses voor de groep mannen met alleen farmacotherapie bleek het aantal eerdere episodes echter geen significant effect te hebben op de HDRS-score aan het eind van de behandeling.

Ten slotte was de vraag naar genderverschillen een secundaire, die aanvankelijk niet is meegenomen bij de opzet van het onderzoek en die op grond van de beschikbare gegevens post-hoc is beantwoord. Replicatieonderzoek waarin het sekseverschil in behandelrespons de primaire onderzoeksvraag is, is daarom wenselijk.

De matige respons van mannen op antidepressiva kan samenhangen met sekseverschillen in farmacodynamiek. Vrouwen zouden in vergelijking met mannen beter reageren op selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en slechter op tricyclische antidepressiva (Kornstein 1997; Weissman & Olfson 1995). In een recent onderzoek van Kornstein e.a. (2000) hadden vrouwen een significant betere respons op sertraline dan op imipramine, mannen reageerden juist beter op imipramine dan op sertraline. Nadere analyses lieten zien dat vooral premenopauzale vrouwen meer baat hadden bij sertraline, postmenopauzale vrouwen reageerden even goed op beide middelen. In ons farmacotherapieprotocol was fluoxetine middel van eerste keus. Een groot deel van de patiënten in de farmacotherapiegroep gebruikte dit SSRI de gehele behandelduur: van de 36 vrouwen gingen gedurende het onderzoek 13 over op amitriptyline (36%), en daarvan weer 2 op moclobemide (6%); van de 21 mannen gingen 9 over op amitriptyline (43%), en 3 daarvan vervolgens op moclobemide (14%). Met een gemiddelde leeftijd van 33,5 jaar waren onze vrouwelijke

patiënten duidelijk premenopauzaal. De keuze van een SSRI als eerste stap in het farmacotherapieprotocol kan dus in het voordeel van de vrouwen hebben gewerkt. Het gangbare idee dat vrouwen een sterkere placeborespons zouden vertonen (ook op antidepressiva) wordt niet ondersteund door onderzoek (Casper 1999).

Een laatste verklaring kan zijn dat mannen meer behoefte aan en baat bij psychotherapie hebben dan vrouwen. Indien vrouwen door hun socialisatie relationeler zijn en hun psychische klachten sneller uiten, zullen zij bij een depressie beter in staat zijn binnen hun sociale netwerk steun te vinden. Voor de meer individualistisch ingestelde mannen kan een psychotherapeutisch contact, waarin het gelegitimeerd is de depressieve klachten en hun achtergrond expliciet te bespreken, daarom een grotere meerwaarde hebben. Opgemerkt moet worden dat KPSP een nieuwe, voor het onderzoek ontwikkelde, therapievorm is en nog niet uitgebreid beschreven of toegepast is. Ook is er nog geen effectonderzoek naar gedaan.

De in ons onderzoek gevonden genderverschillen in patiëntkenmerken en klinisch beeld stemmen deels overeen met de literatuur. De ernst van de depressie bij aanmelding is hetzelfde voor mannen en vrouwen. Evenals in ander onderzoek (Frank e.a. 1988) rapporteren vrouwen vaker een toename van de eetlust en gewichtstoename, zogenaamde atypische symptomen van depressie. Opvallend is dat in ons onderzoek mannen vaker een eerdere depressieve episode rapporteren dan vrouwen, bij een kwart van de mannen gaat het daarbij zelfs om drie of meer eerdere depressies. Deze bevinding, die in tegenspraak lijkt met de hogere depressieprevalentie bij vrouwen, kan wellicht verklaard worden door sekseverschillen in hulpzoekgedrag (Gijsbers van Wijk 1995). Mogelijk zijn vrouwen reeds bij een eerste depressieve episode geneigd hulp te zoeken, terwijl mannen pas bij een recidiefdepressie in behandeling komen.

Concluderend kan gesteld worden dat depressieve mannen en vrouwen verschillend lij-

ken te reageren op behandeling met antidepressiva al dan niet in combinatie met psychotherapie. Mannen reageren minder (snel) op farmacotherapie, dan wel hebben relatief meer baat bij de toevoeging van psychotherapie. Vrouwen reageren sneller op monotherapie met antidepressiva. Vervolgonderzoek zal moeten uitwijzen of deze bevindingen replicerbaar zijn en welke oorzaken hieraan ten grondslag liggen.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3de herziene druk). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Blumenthal, S.J. (1994). Women and depression. *Journal of Women's Health*, 3, 467-479.
- Buis, W. (1997). Depressie. In T. Lagro-Janssen & G. Noordenbos (Red.), *Sekseverschillen in ziekte en gezondheid* (pp. 236-254). Nijmegen: SUN.
- 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.
- Canetto, S.S., & Lester, D. (1998). Gender, culture and suicidal behavior. *Transcultural Psychiatry*, 35, 163-190.
- Casper, R.C. (1999). The psychopharmacology of women. In R.C. Casper (Red.), *Women's health: hormones, emotions and behavior* (pp. 209-217). Cambridge: Cambridge University Press.
- Culbertson, F.M. (1997). Depression and gender. An international review. *American Psychologist*, 52, 25-31.
- Dekker, J., & Oomen, J. (1999). Depression and coping. *European Journal of Psychiatry*, 13, 183-189.
- 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. (1995). *Sex differences in symptom perception. A cognitive-psychological approach tot health differences between men and women*. Proefschrift. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6, 278-296.
- Jonghe, F. de. (1994). *Leidraad voor het scoren van de Hamilton Depression Rating Scale*. Amsterdam: Benecke Consultants.

- Jonghe, F. de, Kool, S., van Aalst, G., e.a. (2000). Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *Journal of Affective Disorders*, 64, 217-229.
- 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., Swartz, M., e.a. (1993). Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *Journal of Affective Disorders*, 29, 85-96.
- 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.
- Klerman, G.L., & Weissman, M.M. (1989). Increasing rates of depression. *Journal of the American Medical Association*, 261, 2229-2235.
- Kornstein, S.G. (1997). Gender differences in depression: implications for treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 12-18.
- 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.
- 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.
- Tuynman-Qua, H., & de Jonghe, F. (1992). *Quality of Life Depressie Schaal*. Houten: Ibero.
- 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.
- Weissman, M.M., Bland, R., Joyce, P.R., e.a. (1993). Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *Journal of Affective Disorders*, 29, 77-84.

AUTEURS

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

J. DEKKER is psycholoog en werkzaam als hoofd onderzoeksafdeling Mentrum.

J. PEEN is psycholoog-methodoloog en werkzaam als onderzoeksmedewerker bij Mentrum.

F. DE JONGHE is hoogleraar psychiatrie.

Correspondentieadres: dr. C.M.T. Gijbbers van Wijk, Mentrum Geestelijke Gezondheidszorg, Klaprozenweg 111, 1033 NN Amsterdam.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-9-2001.

SUMMARY

Depression in men and women: sex differences in treatment outcomes of pharmacotherapy and combined therapy – C.M.T. Gijbbers van Wijk, J. Dekker, J. Peen, F. de Jonghe –

BACKGROUND Gender has emerged from the literature as an important determinant of the prevalence, clinical presentation, and possibly the treatment response of major depression.

AIM The present study aimed to explore gender differences in the acceptability, feasibility and efficacy of two types of treatment for depression, antidepressants only, or combined with short-term psychodynamic supportive psychotherapy (KPSP).

METHOD In a randomised prospective study of 129 outpatients (49 men, 80 women), diagnosed with a major depressive disorder according to DSM-III-R criteria, the outcomes of pharmacotherapy (antidepressants) and combined therapy (antidepressants and psychotherapy) were compared over a period of 6 months, using repeated measures of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

RESULTS Gender differences in patient characteristics and clinical manifestation were minimal. Gender differences in acceptability and feasibility were not shown. For efficacy there was a trend that men showed less response to antidepressants only than women. Men responded more rapid to combined therapy, women responded more rapid to farmacotherapy.

CONCLUSION Depressed men and women seem to differ in their response to treatment with antidepressants and/or psychotherapy. Replication studies and further research into the causes of these gender differences are recommended.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44(2002)5, 301-311]

KEYWORDS depression, gender, treatment outcome, women