
De pil en depressie

Verhoogt de anticonceptiepil de kans op een depressie? De media waren eind vorig jaar erg opgewonden over Deens onderzoek waarin deze bijwerking zou zijn aangetoond. Een skeptische analyse laat er bedroevend weinig van heel.

DOOR HANS VAN MAANEN

EEN mens zou er somber van worden – geen krant, geen tijdschrift nam de moeite eerst even na te gaan wat het nieuws werkelijk inhield en hoe betrouwbaar de wetenschap was. ‘Onderzoek: Verband tussen pil en depressie’, kopte de *Metro* dan ook eind vorig jaar. *Linda* was zo mogelijk nog stelliger: ‘Het is echt waar: de pil maakt depressief’, en *De Telegraaf* stelde zijn lezeressen meteen maar de vervolgvraag: ‘Mag jouw tienerdochter de pil nog slikken?’

In de buitenlandse bladen was het niet anders. *The Guardian* meldde: ‘Women taking pill more likely to be treated for depression,’ de *New York Times*: ‘Contraception tied to depression risk’. De *Gala* had het eigenlijk altijd al geweten – ‘Zusammenhang bewiesen: Anti-Baby-Pille erhöht Risiko für Depression’. Het leek wel alsof iedereen eigenlijk wilde dat het waar was.

De Deense onderzoekers die met de bevinding naar buiten kwamen, wilden dat in ieder geval zeker wel. Aan het eind van hun artikel, in het gezaghebbende vakblad *JAMA Psychiatry* van 1 november 2016, zetten ze

het bijna obligate zinnetje: ‘Verdere studies zijn gerechtvaardigd om depressie als mogelijke bijwerking van het gebruik van hormonale anticonceptiva te onderzoeken,’ maar dat was, zo schreven ze later, ‘niet vanwege de onzekerheid over de methode of de resultaten, maar omdat skepsis soms makkelijker te overwinnen is als meer groepen dezelfde resultaten vinden als één grote solide cohortstudie zoals de Deense’.

Wij geven skepsis niet zo snel op.

Het onderzoeksteam werd aangevoerd door de Deense hoogleraar gynaecologie Øjvind Lidegaard van het Rijkshospitaal in Kopenhagen, het eigenlijke werk werd gedaan door doctoraalstudente Charlotte Skovlund en promovenda Lina Mørch. Zij doken in de bestanden van het Deense centrale receptenregister en het psychiatrisch register, om gegevens te verzamelen van alle vrouwen tussen 14 en 34 jaar tussen 2000 en 2014. Kregen vrouwen die de pil van hun huisarts hadden gekregen, vervolgens vaker een recept voor een antidepressivum? En kregen ze vaker een psychiatrische diagnose van depressie?

Het antwoord op die vragen staat helder in de samenvatting van het wetenschappelijke artikel: 'Vergeleken met niet-gebruiksters hadden gebruiksters van gecombineerde orale anti-conceptiva een 23 procent hoger risico op eerste gebruik van antidepressiva', en 'voor depressiediagnoses werden vergelijkbare of wat lagere schattingen gevonden.' Het risico was vrij consistent voor alle soorten pillen, maar vooral één groep sprong er tussenuit: 'Adolescenten (15-19 jaar) hadden een hoger risico van 80 procent.'

De opwinding was, met alleen deze cijfers bij de hand, dus wel begrijpelijk. Een relatief risico van 1,23, laat staan 1,80 — daarmee valt toch niet te spotten? Het klinkt in ieder geval behoorlijk angstwekkend.

En dat zal ook wel de bedoeling zijn geweest: zo'n loslopend percentage wordt algemeen gehanteerd om mensen de stuipen op het lijf te jagen — of het nu gaat over vlees en de kans op kanker, melk en blaasontsteking, of de pil en depressie. Het is het *number needed to scare*, het getal dat voor de paniek, en de persaandacht, moet zorgen.

Om te zien hoe de vork werkelijk in de steel zit, en of we ons werkelijk veel zorgen moeten maken, hebben we meer nodig.

Peer-review

Voordat we daaraan beginnen, eerst een andere vraag. Weten de auteurs wel waarover ze het hebben, en hoe nauwkeurig is hun stuk nagelezen door henzelf, door referenten en door tijdschriftredacteurs?

Twee zaken vallen immers iedereen die iets van statistiek weet direct op. De resultatensectie van de samenvatting, waaruit hierboven al even werd geciteerd, begint zo: 'Een totaal van 1 061 997 vrouwen (gemiddelde [SD] leeftijd 24,4 [0,001] jaar;

gemiddelde [SD] follow-up 6,4 [0,004] jaar) werd geïncludeerd in de analyse.' Ze hadden dus ruim een miljoen vrouwen, van gemiddeld 24,4 jaar, met een standaardafwijking van 0,001 jaar. Een duizendste jaar, dat is 8 uur en 45 minuten. Het zou betekenen dat al deze Deense vrouwen ongeveer op dezelfde dag zijn geboren.

In het artikel en in een tabel is de spreiding in de leeftijden opeens een factor 10 groter — 'niet-gebruiksters 24,4 [0,01] jaar, gebruiksters 24,3 [0,01] jaar'. Dat zijn 3 dagen. Zouden de auteurs, de referenten en de redacteurs het verschil niet weten tussen standaardafwijking (de spreiding van de leeftijden in de onderzochte groep) en de standaardfout (de onnauwkeurigheid in de schatting van de gemiddelde leeftijd)? Dat gebeurt eerlijk gezegd wel vaker. Maar 0,01 is te groot voor een standaardfout, 0,001 te klein — de getallen lijken haast uit de lucht gegrepen.

Professor Lidegaard antwoordde prompt op mijn vraag hierover en schreef: 'Ik was ook bezorgd over die erg nauwe standaardafwijking. Ik begreep van mijn statistici dat dit de precisie van de gemiddelde leeftijd was, maar ik heb Charlotte een kopie gestuurd, en zij kan het wellicht uitgebreider uitleggen.'

Drie dagen later kwam Lidegaards oplossing van het raadsel: de standaardafwijkingen stonden aanvankelijk helemaal niet in het artikel, dus ze zijn ook niet gezien tijdens de peerreview. 'Het was pas toen de eindredactrice de proef zag, dat zij deze (in dit verband irrelevante) standaardafwijkingen wilde. Dus ze werden een minuut voor publicatie uitgewerkt. Je hoort nader van Charlotte.'

Charlotte heeft niets naders van zich laten horen, maar dat is ook wel voorstelbaar. Lidegaard meldde nog dat hij een correctie naar het

tijdschrift had gestuurd, maar die is zo te zien nog niet verschenen. Wel kreeg ik een nieuwe tabel, waarin de gemiddelde leeftijd was verbeterd in 24,3 jaar en de standaardafwijking in 5,6 jaar — dat klopt beter, maar het blijft mysterieus hoe Charlotte pal voor sluitingstijd haar sommen heeft gemaakt.

Daarnaast zou je verwachten dat de rechte tellingen in zo'n solide cohortstudie kloppen. Ook daar lijkt iets misgegaan te zijn. Ze hebben ruim een miljoen vrouwen, die ze ruim zes jaar volgen, voor een totaal van 6 832 938 vrouwjaren — 3 792 343 aan vrouwjaren pilgebruiksters en 3 041 595 aan vrouwjaren niet-gebruiksters. De pilgebruiksters zijn opgesplitst naar wat ze slikken, maar daarmee komen we tot een totaal van 3 791 298 vrouwjaren — 45 vrouwjaren te weinig. In een andere tabel ontbreken 44 vrouwjaren, en 2 recepten voor antidepressiva.

Lidegaard antwoordt dat een aantal vrouwen die een nieuwe pil, Zoely, gebruikten, wel zijn opgevoerd in de totalen maar niet in de uitsplitsing. Dat is verrassend, want daarover staat niets in het artikel. Ook in de rest van de berekeningen worden deze vrouwen de ene keer wel, de andere keer niet meegenomen. Het is allemaal, zonder persoonlijke begeleiding van de gynaecoloog, onnavolgbaar.

1 op 250

Gelukkig maken die paar Zoely-gebruiksters op het grotere geheel van zes miljoen vrouwjaren niet zo heel veel uit. En aangezien we, los van dit korreltje, ook het aantal uitgeschreven recepten weten, kunnen we vrij eenvoudig verder rekenen met de data.

De niet-gebruiksters kregen volgens de tabellen 50 346 eerste recepten voor antidepressiva mee. Een simpele deelsom leert: dat zijn er 16,6 op 1000 vrouwjaren, zeg 1,7 per 100 vrouwen per jaar.



Foto: Bas Uterwijk

Pilgebruiksters krijgen, zoals gezegd, 23 procent vaker een recept. Een simpele vermenigvuldiging leert, dat dit er 20,4 op 1000 vrouwjaren of 2,0 op 100 vrouwen per jaar zijn. Anders gezegd: op 1000 vrouwen scheelt het per jaar 4 recepten.

Nog anders gezegd: indien er sprake is van een oorzakelijk verband, kunnen huisartsen elk jaar 1 extra nieuw recept voor een antidepressivum vermijden door 250 vrouwen hormonale anticonceptiemethode te weigeren.

In de kaart

Let wel: indien er sprake is van een oorzakelijk verband. De Deense onderzoeksofzet kan zo'n verband echter niet aantonen: het enige wat ze kunnen zeggen, is dat er een samenhang is. Of de depressie werkelijk door het slikken van de pil of de stoffen in de

pil worden veroorzaakt, onttrekt zich aan de waarneming.

In hun wetenschappelijke stuk zijn de Deense onderzoekers, zoals het hoort, voorzichtig. Ze hebben het steeds netjes over 'associatie', niet over 'causaliteit'. Maar ook hier laten ze zich in nadere toelichtingen enigszins in de kaart kijken, en spreken ze gewoon van 'bijwerkingen' van de pil alsof ze dat oorzakelijke verband al hebben vastgesteld.

Er zijn verschillende andere scenario's denkbaar. Het zou bijvoorbeeld kunnen dat meisjes die met de pil beginnen, ook hun eerste deprimerende seksuele ervaring kregen. Daaraan heeft Lidegaard wel gedacht: de meeste Deense meisjes doen het de eerste keer met een condoom, hetgeen erop wijst dat seksuele relaties vaak al beginnen voor het pilgebruik.

Anderzijds, het beginnen met de

pil houdt voor veel meisjes ook het vooruitzicht in van een vaste relatie, en alleenverantwoordelijkheid voor anticonceptie, dus zo gemakkelijk is het verband niet van tafel te vegen. Meisjes die hun huisarts om de pil vragen, durven misschien ook makkelijker depressieve klachten te bespreken.

De overwegingen van de dokter achter het uitschrijven van het recept konden de Denen uiteraard niet achterhalen: zij turfden slechts. Het zou ook nog kunnen dat vrouwen een flinke verbetering van de stemming (of minder pijn of meer regelmaat of minder acne) verwachtten door de pil, maar dat een en ander tegenviel en zodoende bijdroeg aan een negatief gevoel. Andersom kan natuurlijk ook — de menselijke stemming is erg beïnvloedbaar.

Het is niet moeilijk nog wel meer verwarrende factoren te bedenken,

maar Lidegaard lijken alleen factoren te binnen te schieten die het verband tussen pil en depressie zouden kunnen versterken en dus een onderschatting van het verband zouden betekenen.

Jongeren

Terug naar de cijfers: krijgen adolescenten aan de pil nog vaker antidepressiva dan volwassen vrouwen? Het

is helaas niet duidelijk of deze vraag vooraf gesteld was, of dat de getallen onverwachts uit de analyse opdoken. In dat laatste geval kan er niet zoveel waarde aan worden gehecht, en verliest statistische significantie enigszins zijn betekenis — er zijn altijd wel subgroepen die er achteraf uitspringen. Dat is interessant voor nader onderzoek, maar harde conclusies zijn er niet aan te verbinden. (Het

is eigenlijk maar heel zelden dat een subgroepanalyse standhoudt in later onderzoek, zo liet de Amerikaanse epidemioloog John Ioannidis eerder dit jaar weer eens zien.)

We zullen niet alle getallen weer oprakelen, maar van 1000 adolescenten die geen pil slikken krijgen er gemiddeld 9 per jaar een antidepressivum voorgeschreven, van 1000 adolescenten die wel een pil slikken,

Factchecken voor de krant z'n viool

Ronald Veldhuizen verzorgt voor *de Volkskrant* de rubriek 'Klopt dit wel?'. Vaste aanhef van de rubriek: 'Berichten verspreiden zich vaak razendsnel, of ze nu kloppen of niet. Wij proberen de zin van de onzin te scheiden.' Niet onverwachts hield hij dus, op 10 oktober vorig jaar, het Deense onderzoek tegen het licht. En als welopgevoede wetenschapsjournalist vertaalde hij voor de lezers het relatieve risico van 23 procent in absolute risico's, zette hij zijn vraagtekens bij de veronderstelde causaliteit, en concludeerde: 'Ook met de nieuwe studie erbij lijkt de pil dus geen depressiebom te zijn.' Zijn oordeel was misschien wat aan de milde kant — het onzinwijzertje stond op 'twijfelachtig' — maar liet aan duidelijkheid niets te wensen over.

Een mooie 'factcheck', zoals dat tegenwoordig heet. Des te groter zal zijn verbazing dan ook zijn geweest toen het wetenschapskatern van dezelfde krant nog geen twee maanden later, op zaterdag 26 november, uitpakte met een stuk onder de kop 'Bijwerking depressie' van *Volkskrant*-journalist

Ianthe Sahadat. Zij vatte het Deense onderzoek zo samen:

Een Deense studie onder een miljoen vrouwen liet dit najaar zien dat vrouwen en vooral tienermeisjes die een anticonceptiepil slikken vijf keer vaker een depressie krijgen. Zulke grote getallen kunnen niet op toeval berusten, concludeerden de onderzoekers. Er moet wel sprake zijn van een oorzakelijk verband, schreven zij.

Geen zin klopt. Dat 'vijf keer vaker' lijkt — alweer — uit de lucht gegrepen, en de opvattingen die zij de onderzoekers toeschrijft, zijn in het artikel uiteraard nergens te vinden. Ik geloof niet dat er ooit gerectificeerd is door de krant.

Zoals vaker in de krantenwereld opent het artikel met het opvoeren van een slachtoffer: dat 'brengt het meteen dicht bij huis'. Sahadat kiest voor het verhaal van Anouk Kemper (30). Het staat er niet bij, maar dat is een freelance collega — die een jaar eerder in haar column in de *Linda* bekende

dat ze 'nogal leed aan een intense vorm van premenstrueel syndroom'. In *de Volkskrant* noemt Kemper het stoppen met de pil: 'Alsof er een laagje zwaarte verdween'. Als ze dat eerder had geweten, had ze niet twaalf jaar een anticonceptiepil geslikt. 'Elke maand vond ik alles een ruime week zo zinloos dat ik het liefst thuis bleef en met niemand afsprak.'

Of hier werkelijk sprake is van een klinische depressie zullen we in het midden laten, jammer is dat juist zij als illustratie bij het Deense onderzoek wordt gebruikt. Daaruit blijkt namelijk dat vrouwen die zo somber zijn dat ze naar de huisarts gaan, dat meestal doen kort nadat ze met de pil zijn begonnen. Het relatieve risico op een recept voor antidepressiva piekt met 1,4 op zes maanden, en neemt daarna langzaam af. In het tweede halfjaar is het 1,2, tussen 1 en 7 jaar nog maar 1,1, en na 7 jaar is het precies 1: dan is er geen sprake meer van een hogere kans op depressie bij pilgebruiksters.

Over *Linda* gesproken: dit blad bracht, verwijzend naar Veldhuizens factcheck in *de Volkskrant*, wél prompt een correctie voor de lezeressen. 'Depressief door de pil? Het ligt iets genuanceerder'.



Foto: Bas Uterwijk

17 per jaar. Dat zijn 8 op 1000 meisjes meer per jaar. De pil is populair, dus het maakt — als er sprake is van een oorzaak-gevolgrelatie — op de totale bevolking wel uit, maar het persoonlijk risico valt wel mee: kies een getal onder de 125.

Merkwaardig is overigens wel dat de onderzoekers het voorschrijven van depressiepillen aan jongeren zo vanzelfsprekend lijken te vinden. Het is inmiddels wel duidelijk dat de farmaceutische industrie omwille van de verkoopcijfers de literatuur vrij ernstig vervuild heeft — zeker waar het het gebruik door jongeren betreft. Probleemloos is het zeker niet.

Psychiatrie

Er is nog een andere bedenking te maken tegen het grootscheeps uitventen van de berekeningen. Misschien krijg je vaker een antidepressiepill van de dokter als je ook al een anticonceptiepill krijgt, maar betekent het dan meteen dat je depressief bent? Zoals Lidegaard ook al in het artikel opmerkt, worden depressiepillen ook voor andere klachten dan depressie, zoals slapeloosheid en angst, voorgeschreven. Helemaal eerlijk is hij daarbij niet: hij verwijst via een voetnoot wel naar Zweeds onderzoek en

zegt dat daaruit bleek dat 80 procent van de serotonineheropnameremmers voor depressie wordt voorgeschreven, maar meldt er niet bij dat uit hetzelfde onderzoek bleek dat slechts 23 procent van de oudere tricyclische antidepressiva voor depressie wordt voorgeschreven. Zijn andere verwijzing is naar Canadees onderzoek uit 2007, maar daarin staat dat ongeveer een derde van de recepten voor andere klachten dan depressie wordt gegeven, met als waarschuwendende conclusie: 'Er kan niet langer van worden uitgegaan dat de frequentie van het gebruik van antidepressiva een maat is voor de frequentie van farmacologische behandeling van depressie.'

Een betere maat voor het werkelijke optreden van depressie onder pilgebruiksters is dan ook een echte psychiatrische diagnose. Die cijfers hebben Skovlund, Mørch en Lidegaard eveneens verzameld, met hulp van hun psychiatrische collega Lars Kessing.

Onder 1000 niet-gebruiksters wordt elk jaar bij 3,1 vrouwen een klinische depressie vastgesteld, onder pilgebruiksters is het risico met 11 procent verhoogd, en loopt dat dus op tot 3,4 vrouwen. Dat scheelt 3 op 1000 vrouwen in 10 jaar tijds. Het is niet vreemd dat dit overschot nooit eerder iemand was opgevallen.

Verdieping

Zo verkruimelen de cijfers en de percentages onder je handen. Wat zo'n schokkende toename van het risico leek, blijkt een vrijwel onmerkbaar verschil. Dat de uitkomsten statistisch significant zijn, komt slechts door de enorme aantallen: met een miljoen vrouwen in de steekproef is een toename van een paar promille al significant. Op de vraag of die toename praktische betekenis heeft, antwoordt Lidegaard op de website van het

artsenblad *BMJ*: 'Het lijdt geen twijfel dat hormonale geboortebepaling verschillende voordelen heeft. Dit is echter geen argument om de mogelijke bijwerkingen van deze medicatie te bagatelliseren. Ernstige bijwerkingen die 1 tot 10 procent treffen, worden over het algemeen als klinisch significant gezien.'

Op beide punten valt weinig af te dingen, maar beide punten hebben weinig te maken met de bevindingen van zijn artikel.

Dat is trouwens toch iets wat wetenschapsjournalisten eens onder de knie zouden moeten krijgen: eerst kijken wat er over een rondgebaalde nieuwe bevinding eigenlijk al bekend is. Door de manier waarop wetenschappelijk nieuws nog steeds in de krant komt, lijkt het alsof onderzoekers de ene na de andere verbazingen ontzagwekkende vinding doen, los van alle voorafgaande.

Over het verband tussen hormonale anticonceptie en depressie wordt al jaren onderzoek gedaan — depressie staat met zoveel woorden als mogelijke bijwerking in de bijsluiters. Een enkel nieuw onderzoek, ook al is dat onder een miljoen vrouwen, weegt zelden op tegen al die staande literatuur, en veel medische tijdschriften hebben inmiddels een kadertje met heel kort 'Wat is er al bekend over dit onderwerp?' en 'Wat voegt deze studie toe?' aangestipt. Is het wellicht een idee zoiets ook in de krant in te voeren, desnoods alleen als aandachtspunt voor de verslaggever? Het zou veel onrust en opwinding — en misschien veel alarmberichten — kunnen voorkomen.

Verwachting

In 2016 verscheen een vrij uitgebreide, kritische evaluatie van het onderzoek de laatste dertig jaar naar het verband tussen het slikken van de anticon-

ceptiepil en mogelijke stemmingsverandering. Auteurs waren Jonathan Schaffir, Brett Worly en Tamar Gur van de Ohio State University. De literatuur is, zo zeggen zij allereerst, wat minder stevig dan gewenst, al was het maar omdat het lastig is vrouwen een placebo-pil te geven en vervolgens de verschillen te bekijken (al zijn er wel dergelijke experimenten gedaan – resultaten: wisselend). Daarnaast zijn er veel verschillende pillen op de markt, waardoor de statistiek minder betrouwbaar wordt, en zijn er veel verschillende instrumenten om stem-

mingsverandering te meten. Maar met al die slagen om de arm, zeggen zij: ‘Gemeenschappelijke thema’s die oprijzen uit een overzicht van de literatuur zijn (1) de meeste vrouwen op anticonceptie tonen geen of een positief effect op stemming, met een laag optreden van negatieve effecten; (2) pillen met minder progestagenen hebben wellicht minder negatieve effecten; (3) continue en misschien niet-orale dosering van anticonceptie heeft de geringste effecten; (4) vrouwen met al bestaande stemmingsstoornissen hebben wellicht eerder stemmingsver-

anderingen, maar dit zou veeleer kunnen liggen aan factoren die betrekking hebben op de keuze van anticonceptie dan aan de stemmingsstoornis zelf.’ Hun conclusie op basis van ruim veertig onderzoeken: ‘Voorlopig kunnen artsen ervan uitgaan dat negatieve effecten zeldzaam zijn en dat anticonceptie met vertrouwen kan worden voorgeschreven.’

Stemmingswisselingen zijn kenmerkend niet helemaal verwaarloosbaar, maar dat klinkt toch anders dan ‘Het is echt waar: de pil maakt je depressief’, ‘Er is écht een link tussen de pil en

Het is maar hoe je het bekijkt

Pilgebruiksters krijgen **23 procent** vaker een recept dan niet-pilgebruiksters, blijkt uit het Deense onderzoek. Dat klinkt als een groot verschil maar als je het absoluut bekijkt, valt dat reuze mee.

Niet aan de pil



Wel aan de pil



Infographic: Visual Logic

depressie en de cijfers zijn onthutsend en 'De pil veroorzaakt depressies, dat kunnen dokters niet langer negeren'.

In een Amerikaanse studie uit 2002 bleek dat twintig procent van de vrouwen die van plan zijn met de pil te beginnen, stemmingsverslechteringen verwachtte. En die verwachting kwam volgens hen vaker wel dan niet uit. Nog een paar alarmberichten over het verband tussen somberheid en de anticonceptiepil, en honderd procent van de vrouwen verwacht depressief te worden.

De auteur is in zijn jonge jaren nog wel eens meegeweest op persreizen van pilfabrikant Schering te Weesp.

Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1154-1162, PMID 27680324. Commentaar leverde Lidegaard onder meer op <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680324/#comments> en <http://www.bmj.com/content/354/bmj.i5289/rapid-responses>.

Patten SB, Esposito E, Carter B. Reasons for antidepressant prescriptions in Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Jul;16(7):746-52, PMID 17286318.

Henriksson S, Boëthius G, Håkansson J, Isacson G. Indications for and outcome of antidepressant medication in a general population: a prescription database and medical record study, in Jämtland county, Sweden, 1995. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Dec;108(6):427-31, PMID 14616223.

Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF, Sainani KL, Steyerberg EW, Ioannidis JP. Evaluation of evidence of statistical support and corroboration of subgroup claims in randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2017 Apr 1;177(4):554-560, PMID 28192563.

Jureidini JN, Amsterdam JD, McHenry

LB. The citalopram CIT-MD-18 pediatric depression trial: Deconstruction of medical ghostwriting, data mischaracterisation and academic malfeasance. *Int J Risk Saf Med*. 2016 Mar 16;28(1):33-43, PMID 27176755.

Schaffir J, Worly BL, Gur TL. Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016 Oct;21(5):347-55, PMID 27636867.

Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E, Blomberg L, Labrie F, von Schoultz B, Johannesson M, Hirschberg AL. A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 19 april 2017, PMID 28433366.

Wimberly YH, Cotton S, Wanchick AM, Succop PA, Rosenthal SL. Attitudes and experiences with levonorgestrel 100 microg/ethinyl estradiol 20 microg among women during a 3-month trial. *Contraception*. 2002 Jun;65(6):403-6, PMID 12127637.

Bandell C, van Eijndhoven P. De pil en depressie. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2017 Mrt 14;161:D1370.

BRIEF

Modeziekten

Hoe weet je dat een ziekte een modeziekte is? Als de patiënten met die ziekte allemaal ongeveer dezelfde klachten hebben, beweert Renckens in de vorige Skepter. Daar moet ik hem uit de droom helpen. Inderdaad, veel vrouwen met siliconenziekte zijn jarenlang moe — net zoals patiënten met kanker, reuma en vasculitis — zonder dat wetenschappelijk onderzoek precies kan verklaren waarom ze zo moe zijn. Zit het dan tussen de oren, of komt het omdat het afweersysteem bij al deze patiënten continu geactiveerd is? Bij de siliconenziekte probeert het afweersysteem (tevergeefs) de siliconen uit het lichaam te verwijderen. De siliconen worden ingekapseld met vorming van zogenaamde granulomen. Patiënten zijn moe, maar kunnen ook een auto-

*immuunziekte en/of lymfeklierkanker krijgen zoals ook in proefdieronderzoek is aangetoond.**

Renckens stelt dat de siliconenziekte geen echte ziekte is. Vroeger dachten we dat ook van tuberculose. Gelukkig weten we nu dat niet liefdesverdriet maar de tuberkelbacil verantwoordelijk is voor deze aandoening.

Jan Willem Cohen Tervaert, hoogleraar Interne Geneeskunde/ Immunologie, Maastricht University.

** Cohen Tervaert JW, Colaris MJ, van der Hulst RR. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr Opin Rheumatol*. 4 april 2017, PMID 28379860.*