Depressione peri-menopausale: i benefici della terapia ormonale

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:
Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS.
Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial
JAMA Psychiatry. 2018 Feb 1;75(2):149-157. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3998. PMID: 29322164; PMCID: PMC5838629

La transizione menopausale e il primo periodo post-menopausale sono associati a un rischio da 2 a 4 volte superiore di sviluppare sintomi depressivi clinicamente significativi. Sebbene alcuni studi suggeriscano che la terapia ormonale possa gestire efficacemente una depressione già in atto durante questa fase, non esistono ricerche che verifichino se la terapia sia in grado di prevenire l'insorgenza ex novo dei sintomi depressivi.

In questo contesto, il trial randomizzato controllato di Jennifer L. Gordon (University of Regina, Canada) e Susan S. Girdler (University of North Carolina at Chapel Hill, USA) si propone di verificare l'efficacia della somministrazione di **estradiolo per via transdermica associato a progesterone micronizzato a cicli** nel prevenire l'insorgenza di sintomi depressivi in donne in fase peri-menopausale o nella fase iniziale della post-menopausa che, al momento dell'arruolamento, non presentavano disturbi dell'umore.

Un obiettivo secondario era identificare le caratteristiche basali in grado di predire gli effetti benefici del trattamento attivo sull'umore.

Lo studio randomizzato, in doppio cieco e controllato contro placebo è stato condotto presso l'Università della Carolina del Nord a Chapel Hill su **172 donne tra i 45 e i 60 anni** (età media: 51 anni), così suddivise:

gruppo trattato (n=86): estradiolo per via transdermica (0.1 mg/die) per 12 mesi + progesterone micronizzato per via orale (200 mg/die per 12 giorni) ogni 3 mesi;
gruppo placebo (n=86): placebo transdermico per 12 mesi + complesse di placebo per 12 giorni ogni tre mesi.
Gli misure di outcome erano:

punteggi ottenuti sulla scala CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression Scale) al basale e a 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 mesi dalla randomizzazione;
incidenza di sintomi depressivi clinicamente significativi, definiti come un punteggio CES-D pari o superiore a 16.
Questi, in sintesi, i risultati:

nel corso della sperimentazione, **43 donne** hanno sviluppato sintomi depressivi clinicamente significativi;
rispetto alle donne trattate, le **donne assegnate al placebo** hanno mostrato una maggiore probabilità di totalizzare un punteggio pari o superiore a 16 sulla scala CES-D almeno una volta durante la fase di intervento (32.3% vs 17.3%; OR 2.5; CI 95% 1.1-5.7; P = 0.03) e hanno registrato un punteggio medio CES-D più elevato nell'intero periodo di intervento (P = 0.03);
lo **stadio riproduttivo al basale** ha influenzato l'effetto del

trattamento (β -1.97; SEM 0.80; P per l'interazione = 0.03): i benefici sull'umore derivanti dal trattamento attivo rispetto al placebo sono risultati evidenti nelle donne che si trovavano nelle fasi iniziali della transizione menopausale (β -4.2; SEM 1.2; P < 0.001), ma non in quelle nelle fasi avanzate della transizione menopausale (β -0.9; SEM 0.3; P = 0.23) o nelle donne in post-menopausa (β -0.3; SEM 1.1; P = 0.92);
anche gli **eventi stressanti** verificatisi nei 6 mesi precedenti l'arruolamento hanno influenzato l'effetto del trattamento sul punteggio medio CES-D: i benefici sull'umore associati al trattamento attivo sono risultati tanto maggiori quanto più elevato era il numero di tali eventi (β 1.22; SEM 0.40; P = 0.003).
i livelli di estradiolo al basale, la presenza di sintomi vasomotori al basale, una storia pregressa di depressione e una storia di abusi non hanno influenzato gli effetti del trattamento.
Conclusioni

Dodici mesi di trattamento con estradiolo per via transdermica associato a progesterone micronizzato a cicli si sono dimostrati più efficaci del placebo nel prevenire l'insorgenza di sintomi depressivi clinicamente significativi in donne in peri-menopausa o nelle prime fasi della post-menopausa che, all'inizio dello studio, presentavano un tono dell'umore normale.