

Doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Studie

Schützt die HRT postmenopausale Frauen vor Depressionen?

Major Depression und klinisch relevante depressive Symptome sind in der Perimenopause deutlich häufiger. Der postulierte Zusammenhang mit verstärkten Estradiolfuktuationen kann durch eine Hormonersatztherapie (HRT) günstig beeinflusst werden, wie eine randomisierte Studie nahelegt.

JAMA Psychiatry

Das Risiko für die Entwicklung einer Depression ist für Frauen in der Periode um die Menopause und für den frühen postmenopausalen Zeitabschnitt erhöht. Sowohl die Raten für Major Depression als auch für klinisch relevante Erhöhungen depressiver Symptome steigen mit der Menopause auf das Zwei- bis Dreifache an. Als Wirkmechanismus wird eine gesteigerte Empfindlichkeit für die ausgeprägten Estradiolfuktuationen vermutet, die für die Wechseljahre charakteristisch sind. Zuvor hatten einige wenige Studien gezeigt, dass eine Östrogenbehandlung mit oder ohne Progesteron, welche die Estradiolfuktuationen mildert, eine ef-

fektive Therapie für perimenopausale Depressionen darstellt.

Weniger Depressionen im frühen Menopause-übergangsstadium

Eine kürzlich publizierte doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Studie untersuchte die Wirksamkeit einer Behandlung mit transdermalem Estradiol plus intermittierend mikronisiertes Progesteron (TE + IMP) per os zur Prävention neu auftretender depressiver Symptome während der perimenopausalen und frühen postmenopausalen Zeitspanne (1). Eine weitere Zielsetzung war die Identifizierung von Charakteristika, die eine günstige Auswirkung von TE + IMP auf die Gemütslage vorhersagen lassen.

Die 172 Teilnehmerinnen der Studie wurden zu transdermalem Estradiol (0,1 mg/Tag) oder transdermalem Plazebo für 12 Monate randomisiert. Frauen mit aktivem TE erhielten alle 3 Monate orales mikronisiertes Progesteron (200 mg/Tag für 12 Tage), zu transdermalem Plazebo randomisierte Frauen erhielten identisch aussehende Plazebopillen. Hauptsächliche Verlaufparameter waren der Score auf einer Depressionskala (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D) sowie die Inzidenz klinisch signifikanter depressiver Symptome, definiert als ein CES-D-Score von mindestens 16.

Das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen betrug 51 Jahre, 43 von 172 entwickelten klinisch signifikante depressive Symptome. Zu Plazebo randomisierte Frauen hatten im Vergleich zu denjenigen unter TE + IMP eine höhere Wahrscheinlichkeit, während der Be-

obachtungszeit mindestens einmal einen CES-D-Score ≥ 16 aufzuweisen (32,2% vs. 17,3%, Odds Ratio [OR]: 2,5; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,1–5,7; $p = 0,03$) und hatten während der Studiendauer höhere durchschnittliche CES-D-Scores ($p = 0,03$).

Das reproduktive Ausgangsstadium hatte einen Einfluss auf den Therapieeffekt. Die positive Wirkung von TE + IMP auf die affektive Befindlichkeit im Vergleich zu Plazebo war nur in der frühen Menopause evident, nicht jedoch bei postmenopausalen Frauen. Der Behandlungseffekt von TE + IMP nahm mit der Anzahl belastender Lebensereignisse in den 6 Monaten vor Studienaufnahme zu. Die Stärke vasomotorischer Wechseljahresbeschwerden sowie eine positive Anamnese für Depressionen oder Missbrauch hatten jedoch keinen Einfluss auf die Wirkung der HRT.

In dieser Studie halbierte die HRT die Rate klinisch relevanter depressiver Symptome im Vergleich zu Plazebo (17% vs. 32%), was auf eine effektive Verhütung von Depressionen im menopausalen Übergang schliessen lässt. Diese Wirkung auf die affektive Verfassung scheint von derjenigen auf die vasomotorischen Symptome verschieden zu sein. Studienteilnehmerinnen, die TE + IMP erhielten, hatten höhere Raten starker (37% vs. 13%) oder verlängerter (15% vs. 1%) vaginaler Blutungen, was bei der Indikationsstellung beachtet werden muss.

Vorsicht bei der Ausweitung der Indikation für eine HRT

Diese Studie gibt wertvolle Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Ge-

MERKSÄTZE

- ▶ In einer doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierten Studie hatten perimenopausale Frauen unter einer HRT mit transdermalem Estradiol plus mikronisiertem Progesteron weniger klinisch relevante depressive Symptome; die HRT war jedoch von deutlich vermehrten Blutungsstörungen begleitet.
- ▶ Eine HRT zur Vorbeugung von depressiven Symptomen respektive Major Depression in den für diese Probleme besonders prädisponierenden Wechseljahren kann auf Basis dieser kleinen Studie nicht empfohlen werden.
- ▶ An den Empfehlungen gegen eine Prävention von chronischen Erkrankungen mittels HRT hat sich nichts geändert, an den Empfehlungen zur Nutzen-Risiko-Abwägung einer HRT bei schwerwiegender Hormonentzugssymptomatik ebenso wenig.

schlechtshormonen und affektiven Störungen. In einem begleitenden Editorial warnen Hadine Joffe (Connors Center for Women's Health and Gender Biology, Harvard Medical School, Boston)

und Martha Hickey (Department of Obstetrics and Gynecology, University of Melbourne) jedoch vor einer überstürzten Ausweitung der Indikation für eine HRT, die über die Behandlung

stark störender vasomotorischer Symptome hin zur Prophylaxe gehen würde (2). Sie weisen auch darauf hin, dass in dieser Studie mit 0,1 mg/Tag eine deutlich höhere Estradioldosierung eingesetzt wurde, als zur Behandlung von Hitzewallungen empfohlen wird. Gleichzeitig war die verschriebene Gestagenosis tiefer, als zur Verhütung negativer Auswirkungen einer exogenen Estradiolzufuhr am Endometrium notwendig ist, was die recht hohen Raten vaginaler Blutungen erklärt. Ausserdem bleibt unklar, ob Teilnehmerinnen, die während der Beobachtungszeit einen höheren CES-D-Score entwickelten, eine Major Depression durchmachten, da diese Depressionsskala wegen ihrer Cut-off-Werte für diese Diagnose nicht geeignet ist. Bei einer Prophylaxe von Depressionen in den Wechseljahren müsste eine länger dauernde HRT eingesetzt werden, was die weiteren Risiken einer langfristigen Hormonbehandlung (*Kasten*) in den Vordergrund rückt. ▲

HRT – überzogene und enttäuschte Hoffnungen

Im Jahr 2017 hat die US Preventive Services Task Force (USPSTF) Risiken und Nutzen einer menopausalen Hormontherapie zur Prävention von chronischen Erkrankungen evaluiert und eine Grad-D-Empfehlung abgegeben (1). Diese bestätigt, auch im Licht neuester Langzeitanalysen der Women's Health Study (WHI), dass weder eine kombinierte HRT für Frauen mit intaktem Uterus noch eine Östrogenmonotherapie bei fehlender Gebärmutter zur Verhütung chronischer Krankheiten eingesetzt werden soll. Diese Einschätzung wird nicht von allen Fachleuten geteilt. So hält Deborah Grady, Department of Medicine, University of California, San Francisco, die Angst vor der HRT in einem Editorial in «JAMA» für übertrieben (2). Die immer zahlreicheren, zuverlässigeren Daten haben gezeigt, dass die anfänglichen Erwartungen an die HRT überzogen waren. Heute ist bekannt, dass eine kombinierte HRT bei Frauen, die denjenigen in der WHI-Studie entsprechen, zu geringen, aber signifikanten Erhöhungen der Ereignisraten bei Brustkrebs, Koronarerkrankungen, wahrscheinlicher Demenz, Hirnschlag, venösen Thromboembolien und Gallenblasenleiden führt. Hingegen sind Diabetes, Knochenbrüche und Kolorektalkarzinome seltener. Gleichzeitig war kein signifikanter (positiver oder negativer) Einfluss auf die Gesamtsterb-

lichkeit nachweisbar. Im Bewusstsein anderer Interventionen, wie beispielsweise den Substitutionen von Vitamin E oder Betakarotin, die in randomisierten Studien scheiterten, darf man sich nicht auf Beobachtungsstudien verlassen. Und von den randomisierten Studien ist zu verlangen, dass sie gross genug sind und lange genug dauern, damit man potenzielle schwere Nebenwirkungen, die den Behandlungsnutzen übertreffen, auch zuverlässig erkennt. Aus dem Blickwinkel der Kardiologin bezweifelt Nanette K. Wenger, Emory University Women's Heart Center, Atlanta, dass das letzte Kapitel zur HRT geschrieben ist (3): «Alle wissenschaftliche Arbeit ist unvollständig. Dies gibt uns aber nicht die Freiheit, bestehende Erkenntnisse zu ignorieren oder Massnahmen zu verzögern, die auf Basis aktuellen Wissens geboten erscheinen.»

Quellen:

1. US Preventive Services Task Force: Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women. *JAMA* 2017; 318(22): 2224–2233.
2. Grady D: Evidence for postmenopausal hormone therapy to prevent chronic conditions: Success, failure, and lessons learned. *JAMA Int Med* 2018; 178(2): 185–186.
3. Wenger NK: Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions. Unfulfilled expectations. *JAMA Cardiol* 2018; 3(2): 99–101.

Halid Bas

Quellen:

1. Gordon JL et al.: Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(2): 149–157.
2. Joffe H, Hickey M: Should hormone therapy be used to prevent depressive symptoms during the menopause transition? *JAMA Psychiatry* 2018; 75(2): 125–126.

Interessenlage: Die Autoren der Studie deklarieren keine Interessenkonflikte.