



## Con la terapia ormonale sostitutiva aumenta il reflusso gastroesofageo

**Data** 14 giugno 2009  
**Categoria** ginecologia

E' stata rilevata un'associazione statisticamente significativa tra lo sviluppo di reflusso gastroesofageo e l'assunzione della terapia ormonale sostitutiva (comprese le specialità da banco).

Studi precedenti hanno suggerito che elevati livelli di estrogeni e progesterone aumentano la malattia da reflusso gastroesofageo (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD). Questa teoria è supportata dall'osservazione che la pressione dello sfintere esofageo inferiore (LES) diminuisce durante la gravidanza e con l'assunzione di contraccettivi orali sequenziali. L'obiettivo di questo studio è stato quello di chiarire la relazione tra l'utilizzo di ormoni estrogenici e sintomi di GERD e in particolare, determinare il rischio di GERD in donne in terapia ormonale sostitutiva (TOS), in terapia con modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERMs) o con preparazioni da banco (OTC) a base di estrogeni (in Italia non sono in commercio OTC a base di estrogeni, tranne nel caso di formulazioni a base di fitoestrogeni).

È uno studio di coorte prospettico che si è avvalso dei dati del "Nurses' Health Study" (\*) relativi all'utilizzo di ormoni, raccolti dal 1976 per oltre 26 anni con questionari biennali sui fattori di rischio per il cancro e per le malattie cardiovascolari, su un totale di 121.700 infermiere di età compresa fra i 30 ed i 55 anni. Nel 2002, al questionario destinato alle 106.310 donne ancora in vita, sono state aggiunte delle domande sulla presenza di piroso o di reflusso acido una o più volte in una settimana, per quanti anni e con che frequenza nell'ultimo anno. Sono state considerate eleggibili le donne che riportavano piroso o reflusso acido almeno 1 volta/settimana e sono state definite come casi. Le donne senza sintomi di GERD nell'ultimo anno sono state invece considerate come controlli.

I criteri di esclusione erano: presenza di neoplasie, premenopausa, donne i cui dati non sono pervenuti con l'ultimo questionario o sono pervenuti in maniera incompleta; donne che non avevano riportato sintomi di GERD nell'ultimo anno, che avevano utilizzato con regolarità inibitori di pompa protonica (PPI) o antagonisti dei recettori H2 e donne che lamentavano sintomi di GERD, ma con una frequenza <1 volta/settimana.

Il campione totale era di 51637 donne eleggibili. Sono state determinate le caratteristiche di base: il BMI, la presenza di diabete mellito, l'abitudine al fumo, la presenza di neoplasie, il tipo di ormoni assunti (dosaggio e durata di impiego), l'utilizzo di SERMs, di OTC contenenti estrogeni, l'impiego attuale di PPI, di antagonisti dei recettori H2, di benzodiazepine, di antidepressivi, di calcio-antagonisti, broncodilatatori, l'attività fisica di base, le informazioni sulla dieta.

Successivamente è stato valutato il rischio di GERD tra le donne in postmenopausa che assumevano la TOS, comprese le formulazioni transdermiche. Per queste analisi le donne in menopausa che non avevano mai assunto terapie ormonali erano considerate la popolazione di controllo. È stato, quindi, valutato il rischio di GERD tra le donne che facevano uso di SERMs, di tamoxifene e di raloxifene (assunti probabilmente come prevenzione del tumore mammario) e di OTC a base di ormonale (incluse le preparazioni a base di soia e le creme a base di progesterone naturale). Per queste analisi il gruppo di controllo era costituito dalle donne in menopausa che non avevano assunto terapia ormonale, tamoxifene o raloxifene e OTC contenenti estrogeni. Successivamente è stata condotta un'analisi secondaria, nella quale i casi erano le donne che riferivano GERD più volte alla settimana o tutti i giorni. Per definire il potenziale di "causalità inversa" (il rischio che un effetto possa precedere la sua causa), è stata effettuata un'altra analisi su donne con sintomi di GERD da ≥5 anni, mentre è stato definito "uso corrente di TOS" un'assunzione di almeno 6 anni. La popolazione è stata analizzata anche in funzione della stratificazione per il BMI, l'abitudine al fumo, l'aver effettuato una visita medica nei 2 anni precedenti, l'uso nei 2 anni precedenti di farmaci che riducevano la pressione del LES. Infine, è stato calcolato il rischio di GERD basato sulla durata dell'interruzione della TOS con estrogeni da soli utilizzando come controllo le donne in corso di terapia.

Sul totale delle 51637 partecipanti, il 23% ha riferito reflusso acido o piroso almeno 1 volta/settimana (definite come casi). Tra le eleggibili, il 24% non ha mai utilizzato ormoni rispetto al 39% delle utilizzatrici, il 22% stava utilizzando solo estrogeni e il 15% estrogeni; il 5% SERMs e il 3% OTC a base di ormoni.

Dalle caratteristiche di base delle donne incluse, si è potuto osservare che le donne che assumevano la TOS, rispetto alle non utilizzatrici, erano leggermente più giovani, più magre, con minore abitudine al fumo ed avevano acquisito più peso dall'inizio della menopausa, svolgevano una maggiore attività fisica, utilizzavano farmaci che riducevano la pressione del LES, PPI o anti-H2 avevano avuto una visita medica nei due anni precedenti e presentavano un'incidenza minore di diabete.

Rispetto alle donne che non avevano mai utilizzato ormoni, il RR era 1.46 (95% CI, 1.36-1.56) per le utilizzatrici passate, 1.66 (95% CI, 1.54-1.79) per le donne che assumevano correntemente la TOS con soli estrogeni, 1.41 (95% CI, 1.29-1.54) per le utilizzatrici della TOS con estrogeni. I risultati erano simili a quelli ottenuti considerando solo le donne (n=6936) che lamentavano sintomi di GERD molto frequentemente rispetto a quelle che non avevano mai fatto uso di TOS: RR di 1.57 (95% CI, 1.44-1.72) per chi aveva fatto uso di TOS in passato, RR di 1.74 (95% CI, 1.58-1.91) per chi era attualmente in TOS con soli estrogeni e RR di 1.48 (95% CI, 1.33-1.66) in TOS con estrogeni. L'analisi per definire il potenziale di causalità inversa ha evidenziato un RR pari a 1.44 (95% CI, 1.31-1.58) per la TOS con soli estrogeni e di 1.38 (95% CI, 1.23-1.55) per la TOS con estrogeni.



In conclusione, il rischio di sintomi di GERD associati alla TOS era significativamente più elevato con dosaggi maggiori di estrogeni e per una terapia di lunga durata ( $p < 0.001$ ).

Il rischio di sviluppare sintomi di GERD sembrava diminuire con il passare del tempo dopo la sospensione degli estrogeni, anche se la riduzione non risultava statisticamente significativa.

Anche per quanto riguarda i SERMs e le preparazioni OTC è stata osservata un'associazione significativa con lo sviluppo di GERDs: rispetto alle donne che non avevano mai assunto TOS o SERMs, quelle che attualmente assumevano SERMs presentavano un RR pari a 1.39 (95% CI, 1.22-1.59); per le donne che assumevano OTC il RR era di 1.37 (95% CI, 1.16-1.62).

Alla luce dei risultati ottenuti, è stata rilevata un'associazione statisticamente significativa tra lo sviluppo di GERD e l'assunzione della TOS (comprese le specialità da banco). È quindi probabile l'ipotesi di un comune meccanismo patogenetico, forse riconducibile all'incremento ponderale associato all'utilizzo di ormoni.

Inoltre, in seguito all'invecchiamento della popolazione media, un numero sempre maggiore di donne potrebbe utilizzare farmaci o medicine alternative per il trattamento dei sintomi legati alla menopausa e alla prevenzione del tumore mammario e dell'osteoporosi.

*(\*) Il "Nurses' Health Study" ha preso il via nel 1976, finanziato dal National Institutes of Health, il cui obiettivo era valutare le conseguenze a lungo termine dell'uso di contraccettivi orali. Lo studio ha incluso e seguito dal 1976, mediante questionari biennali, 121.700 infermiere di sesso femminile per identificare i fattori di rischio per neoplasie e patologie cardiovascolari e rappresenta uno degli studi più ampi per identificare i fattori di rischio delle più importanti patologie croniche nelle donne.*

#### **Conflitto di interesse**

Uno degli autori riferisce di essere stato consulente di una industria farmaceutica.

**Dottresse Laura Franceschini e Sandra Sigala**

#### **Riferimenti bibliografici**

Jacobson BC et al. Postmenopausal hormone use and symptoms of gastroesophageal reflux. Arch Intern Med 2008; 168:1798-804.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)[/url]