



University of Zurich
Zurich Open Repository and Archive

Winterthurerstr. 190
CH-8057 Zurich
<http://www.zora.uzh.ch>

Year: 2009

Effekt hormonaler Kontrazeptiva auf das Endothel und neue kardiovaskuläre Risikoparameter

Merki-Feld, G S

Merki-Feld, G S (2009). Effekt hormonaler Kontrazeptiva auf das Endothel und neue kardiovaskuläre Risikoparameter. *Therapeutische Umschau*, 66(2):89-92.

Postprint available at:
<http://www.zora.uzh.ch>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich.
<http://www.zora.uzh.ch>

Originally published at:
Therapeutische Umschau 2009, 66(2):89-92.

Universitätsspital Zürich Departement Frauenheilkunde

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie

Effekt hormonaler Kontrazeptiva auf das Endothel und neue kardiovaskuläre Risikoparameter

Dr. Gabriele Susanne Merki-Feld

Zusammenfassung

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für kombinierte Pillen (COC), aber nicht Gestagenpräparate. Betroffen von dem erhöhten kardiovaskulären Risiko sind vor allem Frauen, die älter als 35 Jahre alt sind und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Die Pathogenese, die diesem Risiko zugrunde liegt bleibt weiterhin ungeklärt, da COC keinen negativen Einfluss auf den Gefässtonus, als auch neuere kardiovaskuläre Parameter zeigen. Ausgenommen davon ist ein Anstieg des CRP, welcher unter einem Gestagenimplantat nicht zu beobachten ist. Darüberhinaus ist anzunehmen, dass COC andere Effekte haben an einem zum Beispiel durch Nikotinabusus vorgeschädigten Endothel. Hier könnte es durch die verminderte Fähigkeit zur Freisetzung des starken Vasodilatators Stickstoffmonooxid zur mangelnden Kompensation von Vasospasmen kommen.

Effekt hormonaler Kontrazeptiva auf das Endothel und neue kardiovaskuläre Risikoparameter

Trotz der niedrigen Hormondosen in modernen Pillen, zeigen epidemiologische Studien weiterhin ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Anwenderinnen ethinylestradiolhaltiger Pillenpräparate (COC) [1-3]. Dies besonders bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren oder Alter > 35 Jahre. (Tabelle 1). Tierversuche und angiografische Darstellungen der Koronargefässe ergeben andererseits keinen Hinweis darauf, dass diese Substanzen zu atherosklerotischen Veränderungen führen [4]. Tatsächlich ereignet sich ein grosser Teil der Herzinfarkte bei nur geringer Stenose, so dass anzunehmen ist, dass auch vorübergehende Vasospasmen involviert sind. Diese Vermutung führte zu einer genaueren Untersuchung der Mechanismen zur Steuerung des Vasotonus und der Effekte von Homonen auf diese. Während die Serumlipide früher als sehr potenter Risikofaktor angesehen wurde, weiss man heute, dass Atherosklerose ein inflammatorischer Prozess ist, in dem neben den Lipiden

andere Parameter eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Homozystein, C-reaktives Protein (CRP), Transforming growth factor- β (TGF) und verschiedene Interleukine. Für reine Gestagenpräparate (POP) zeigen epidemiologische Daten keine kardiovaskuläre Risikoerhöhung [5].

Vom Endotheldefekt zur Atherosklerose

Als Barriere zwischen Blutstrom und Gewebe übernimmt das Gefäßendothel eine wichtige Funktion in der Steuerung der Hämostase. Es ist beteiligt an der Regulation des Vasotonus, verhindert die Adhäsion von Leukozyten und die Proliferation von glatten Muskelzellen [6]. Der Vasotonus wird hauptsächlich kontrolliert über die Freisetzung des starken Vasodilators Stickstoffmonoxid (NO) und seines Antagonisten des potenten Vasokonstriktors Endothelin-1. Eine Schädigung und gestörte Funktion des Endothels besteht bereits lange vor der Bildung atherosklerotischer Läsionen. Endothelläsionen können mechanisch entstehen oder durch eine erhöhte Plasmakonzentration von freien Radikalen, LDL oder auch Homozystein. Eine Schädigung des Endothels lockt Leukozyten an und verändert die Permeabilität für grössere Moleküle, wie LDL, was sekundär zur Anreicherung von Lipiden in der Gefäßwand führt. Oxidativ verändertes LDL induziert die Bildung von Schaumzellen. Es unterhält den Entzündungsprozess, hemmt die NO – Freisetzung und stimuliert das Endothel zur Produktion von Adhäsionsmolekülen und Wachstumsfaktoren für glatte Muskelzellen. Gleichzeitig fördert auch die vermehrte Produktion von Endothelin die Proliferation von glatter Muskulatur mit Verdickung der Gefäßwand. TGF spielt eine Rolle für die Stabilisierung der entstehenden Plaques in der Gefäßwand. So gesehen ist die Atherosklerose das Ergebnis eines komplexen Prozesses, welcher besteht aus Endothelschädigung, Endotheldysfunktion, Entzündung, Lipidakkumulation und Plaquebildung. Die Funktion von CRP bei der Entstehung sowohl akuter Gefässverengungen, als auch der subendothelialen Atherosklerose ist nicht ganz geklärt. CRP ist ein sensitiver Marker für inflammatorische Gefässprozesse und das Endothel ist ein Zielorgan für die Wirkungen von CRP. Als Reaktion auf eine Endothelverletzung werden Interleukine freigesetzt. Hauptsächlich Interleukin-6 induziert dann die hepatische Produktion von CRP. Letzteres reguliert die NO-Freisetzung aus Endothelzellen nach unten und stimuliert die Endothelinsekretion. Insgesamt kommt es auch über diesen Mechanismus zu einer verminderten Vasodilation.

Einfluss hormonaler Kontrazeptiva auf (NO und Endothelin) die Regulation des Vasotonus

Der potente Vasodilatator NO und der starke Vasokonstriktor Endothelin spielen eine Schlüsselrolle in der Regulation des Gefäßtonus. Eine verminderte NO Produktion ist eines der ersten Zeichen einer beginnenden Atherosklerose. Beide Parameter können durch Oestrogen-therapie bei postmenopausalen Frauen beeinflusst werden. Daher war es naheliegend auch den Effekt der synthetischen Hormone in der Verhütungspille auf diese Parameter zu untersuchen. Niedrigdosierte kombinierte Pillen haben nach den bisher vorliegenden Forschungsergebnissen keinen negativen Einfluss auf NO oder Endothelin bei prämenopausalen Frauen mit physiologischen Oestradiolspiegeln [7]. Dagegen wurde gezeigt, dass hohe Dosen Ethinylestradiol allein (50 µg) zu einer Reduktion des Endothelinspiegels führen [7]. Gestagene können einen positiven Einfluss von Oestrogenen auf NO antagonisieren. Gefäßwände mit vorgeschädigtem Endothel, wie man sie bei Rauchern oder Hypertonikern findet, sind nicht mehr in der Lage zur normalen NO-Freisetzung und damit auch Vasodilatation. Es ist bekannt, dass COC besonders bei Frauen mit Nikotinabusus oder Hypertonie das Risiko für einen koronaren oder zerebralen Insult erhöhen. Für das niedrigdosierte Gestagenimplantat Implanon® wurde kein Effekt auf NO oder Endothelin nachgewiesen [8].

Einfluss hormonaler Kontrazeptiva auf die Perfusion

Neben der Messung von Plasmaspiegeln wichtiger vom Endothel generierter Moleküle, wie NO und Endothelin ist die ultrasonografische Messung der endothelgesteuerten Gefässerweiterung als Reaktion auf einen Stimulus mit NO (FMD) eine weitere Methode um Informationen über die Endothelfunktion zu erhalten. Dass die Durchblutung hormonell beeinflusst wird zeigen FMD Untersuchungen an der Brachialarterie während des Menstruationszyklus. Die Perfusion nimmt zu von der frühen Follikelphase bis zur Lutealphase. Durch die Pilleneinnahme ändert sich der FMD nicht [9,10]. Diese Daten stehen in Einklang mit den oben genannten Resultaten, dass COC NO und Endothelinspiegel nicht verändern.

Hormonale Kontrazeptiva und ihr Einfluss auf cardiovaskuläre Risikoparameter

Plasmalipide

Ethinylestradiol induziert dosisabhängig einen Anstieg der Triglyceride und des HDL. Der günstige Effekt auf das HDL wird teilweise durch die Gestagenkomponente in COC antagonisiert. Die modernen niedrigdosierte Pillen mit Gestoden oder Desogestrel haben ein günstiges Lipidprofil mit einem signifikanten Anstieg von HDL, einem Abfall von LDL und

einer nur geringen Erhöhung der Triglyceride [11,12]. Levonorgestrelhaltige Kombinationspräparate verursachen einen LDL – Anstieg um etwa 10%, keinen HDL – Anstieg und die Triglyceride steigen nur gering an. Es wird davon ausgegangen, dass die geringen Lipidveränderungen mit den heutigen niedrigdosierten Präparaten nicht relevant sind für das mit der Pille assoziierte kardiovaskuläre Risiko.

Homozystein und CRP

COC haben keinen Einfluss auf die Homozysteinspiegel prämenopausaler Frauen [7]. Dagegen belegen mehrere Studien einen Anstieg von CRP unter Einnahme von COC und dem kontrazeptiven Pflaster [13]. Der CRP – Anstieg ist stärker bei COC mit Gestagenen der 3. Generation. Die CRP – Bestimmungen unter dem niedrigdosierten Gestagenimplanat Implanon waren fast signifikant reduziert gegenüber dem Ausgangswert, was auf anti-inflammatorische Eigenschaften dieses Gestagens an der Gefäßwand hindeuten könnte [8].

Fazit

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für COC, aber nicht Gestagenpräparate. Das erhöhte Risiko findet sich vor allem bei Frauen im Alter > 35 Jahren, welche zusätzlich kardiovaskuläre Risiken aufweisen, wie Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes, Adipositas u.a. Die Pathogenese, die dem erhöhten kardiovaskulären Risiko zugrunde liegt bleibt in den vorher diskutierten Untersuchungen unklar. Die heutigen niedrigdosierten Kombinationspräparate haben keinen negativen Einfluss auf Serumlipide, Homozystein oder die Endothelparameter NO und Endothelin. Weiterhin wird die vom Endothel regulierte Perfusion nicht messbar verändert. Inwieweit der unter COC zu beobachtende Anstieg von CRP zur Risikoerhöhung beiträgt müsste in epidemiologischen Studien weiter geklärt werden. Da auch unter transdermaler COC Applikation ein deutlicher CRP Anstieg zu beobachten ist, handelt es sich hierbei nicht unbedingt um ein Nebenprodukt des primären Lebereffektes von Ethinylestradiol.

Welche klinische Relevanz haben die Resultate der diskutierten Studien ?

Die Daten wurden erhoben an jungen gesunden Frauen ohne weitere kardiovaskuläre Risiken. Es ist also nicht bekannt, ob Frauen mit bereits vorhandener Endothelschädigung ebenso durch die Pille keine Beeinträchtigung ihres Gefäßtonus erfahren. Normalerweise ist ein geschädigtes Endothel weniger in der Lage den Vasodilator NO freizusetzen. Ob dieser Mechanismus verstärkt wird unter COC ist nicht bekannt. Die Durchführung entsprechender Studien ist ethisch schwierig vertretbar.

Von den Gestagenpräparaten liegen Daten für NO, Endothelin, Homozystein und CRP nur für das etonogestrel freisetzende Implantat (Implanon®) vor. Bei fehlender Veränderung der erstgenannten Parameter und deutlichem CRP-Abfall, ist dieses sehr niedrigdosierte Präparat metabolisch als günstig einzustufen. Ob hiervon auch Risikopatientinnen profitieren, bedarf weiterer Untersuchungen.

Tabelle 1:

Inzidenz und Mortalität an kardiovaskulären Ereignissen bei Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen unterschiedlicher Altersgruppen mit und ohne den Risikofaktor Nikotin (nach WHO 1998).

| Ereignisse pro Million Frauenjahre | Inzidenz ohne COC* | Inzidenz mit COC* | Inzidenz mit COC* und Nikotin | Mortalität mit COC* und Nikotin |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| <u>Alter 20-24 Jahre</u> | | | | |
| Herzinfarkt | 0.1 | 0.2 | 2 | 0 |
| Ischämischer Insult | 6 | 9 | 18 | 5 |
| Hämorrhagischer Insult | 12 | 13 | 38 | 11 |
| Venenthrombose | 32 | 97 | 96 | 2 |
| Total | 51 | 119 | 154 | 18 |
| <u>Alter 40-44 Jahre</u> | | | | |
| Herzinfarkt | 21 | 32 | 255 | 77 |
| Ischämischer Insult | 16 | 24 | 48 | 12 |
| Hämorrhagischer Insult | 46 | 92 | 231 | 69 |
| Venenthrombose | 59 | 178 | 178 | 3 |
| Total | 142 | 326 | 712 | 161 |

*COC = Kombinierte orale Kontrazeptiva.

- [1] Consensus conference on combination oral contraceptives and cardiovascular disease. *Fertil Steril* 1999;71 (6 Suppl 3):1S-6S.
- [2] Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Bmj* 1999;318 (7176):96-100.
- [3] Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1997;349 (9060):1202-9.
- [4] Engel HJ, Engel E, Lichtlen PR. Coronary atherosclerosis and myocardial infarction in young women--role of oral contraceptives. *Eur Heart J* 1983;4 (1):1-6.
- [5] Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4 (2):67-73.
- [6] Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis* 2008;197 (1):1-11.
- [7] Merki-Feld GS, Imthurn B, Keller PJ. The effect of the menstrual cycle and of ethinylestradiol on nitric oxide, endothelin-1 and homocysteine plasma levels. *Horm Metab Res* 2000;32 (7):288-93.
- [8] Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68 (3):355-60.
- [9] Torgrimson BN, Meendering JR, Kaplan PF, Minson CT. Endothelial function across an oral contraceptive cycle in women using levonorgestrel and ethinyl estradiol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292 (6):H2874-80.
- [10] Viridis A, Pinto S, Versari D, Salvetti G, Bernini G, Fruzzetti F, Genazzani AR, Taddei S, Salvetti A. Effect of oral contraceptives on endothelial function in the peripheral microcirculation of healthy women. *J Hypertens* 2003;21 (12):2275-80.
- [11] van Rooijen M, von Schoultz B, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Different effects of oral contraceptives containing levonorgestrel or desogestrel on plasma lipoproteins and coagulation factor VII. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (1):44-8.
- [12] Knopp RH, Broyles FE, Cheung M, Moore K, Marcovina S, Chandler WL. Comparison of the lipoprotein, carbohydrate, and hemostatic effects of phasic oral contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel. *Contraception* 2001;63 (1):1-11.
- [13] van Rooijen M, Hansson LO, Frostegard J, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J Thromb Haemost* 2006;4 (1):77-82.

Summary

Effect of combined hormonal contraceptives on the vascular endothelium und new cardiovascular risk parameters

Epidemiological studies indicate an increased cardiovascular risk in users of combined oral contraceptives (COC) but not progestagen-only preparations. A specially high risk was observed in women older than 35 years with additional cardiovascular risk factors like smoking or hypertension. The mechanisms underlying arterial occlusion can not be explained by hormonal effects on the vascular tonus, nor by effects on newer risk parameters like homocysteine or transforming growth factor- β . However, CRP increases during oral and transdermal COC use, an effect which can not be observed during use of a progestagen-only implant. Studies concerning the effect of COC on the vasotonus, nitric oxide, homocysteine and CRP usually include young healthy women with intact endothelial function. Females with nicotinabusus, hypertension and hypercholesterolemia have a damaged endothelium. The effect of hormonal treatment on the endothelium in these women might include decreased ability to release the strong vasodilator nitric oxid and as a consequence of that impaired vasodilation.

Korrespondenzadresse

Dr Gabriele Merki-Feld

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie

Universitätsspital

Frauenklinikstrasse 10

8001 Zürich

044/2555009 FAX 044/2554376

gabriele.merki@usz.ch

Effekt hormonaler Kontrazeptiva auf das Endothel und neue kardiovaskuläre Risikoparameter

Abstract

Epidemiological studies indicate an increased cardiovascular risk in users of combined oral contraceptives (COC) but not progestagen-only preparations. A specially high risk was observed in women older than 35 years with additional cardiovascular risk factors like smoking or hypertension. The mechanisms underlying arterial occlusion can not be explained by hormonal effects on the vascular tonus, nor by effects on newer risk parameters like homocysteine or transforming growth factor-beta. However, CRP increases during oral and transdermal COC use, an effect which can not be observed during use of a progestagen-only implant. Studies concerning the effect of COC on the vasotonus, nitric oxide, homocysteine and CRP usually include young healthy women with intact endothelial function. Females with nicotinabusus, hypertension and hypercholesterolemia have a damaged endothelium. The effect of hormonal treatment on the endothelium in these women might include decreased ability to release the strong vasodilator nitric oxid and as a consequence of that impaired vasodilation.