

Kontrazeptiva und Lipidstoffwechsel

Auf das Gestagen kommt es an

Eine erfolgreiche hormonale Kontrazeption setzt hohe Effektivität bei minimalen Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel voraus. Die heutigen oralen Kontrazeptiva erfüllen diese Voraussetzung, während das Thromboserisiko besonders bei Raucherinnen bestehen bleibt.

+ Le succès d'une contraception hormonale nécessite une grande efficacité avec un impact minimal sur le métabolisme lipidique. Les contraceptifs oraux d'aujourd'hui répondent à cette exigence, alors que le risque de thrombose reste particulièrement chez les fumeurs.

Störungen des Lipoproteinstoffwechsels zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten. Medikamente, die den Lipidstoffwechsel verändern und über lange Zeit eingenommen werden, sind deshalb im Hinblick auf ein Risiko für atherosklerotische Veränderungen von besonderer Bedeutung. Steroidhormone, vor allem Östrogene und Gestagene haben ausgeprägte Wirkungen auf Plasmalipide, insbesondere LDL und HDL und die Triglyceride. Diese Effekte sind struktur- und dosisabhängig und werden auch durch den Applikationsweg beeinflusst. Die Lipidveränderungen beeinflussen langfristig die Atherosklerose. Sie können aber auch kurzfristig ein Chylomikronämiesyndrom und damit eine akute Pankreatitis auslösen. z.B. bei vorbestehender Hypertriglyceridämie.

Wirkung von Östrogenen und Gestagenen auf Lipoproteine

Östrogene vermindern die Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentration um 10 – 20% und erhöhen HDL-Cholesterin um bis zu 20% (1, 2, 3). Sie haben damit einen günstigen Einfluss im Hinblick auf die Entwicklung der Atherosklerose. Allerdings erhöhen sie die Triglyceride um bis zu 40% (4). Synthetische Östrogene haben dabei eine stärkere Wirkung als natürliche und Östrogenimplantate. Transdermal applizierte Östrogene verändern die Lipidwerte kaum (5).

Die Wirkung der Gestagene auf die Lipoproteine ist von der Struktur des Gestagens abhängig. 19-Nortestosteron-Derivate (Levonorgestrel, Norethisteron) haben einen stärkeren Einfluss als Derivate des Hydroxyprogesterons (C21-Steroide). 19-Nortestosteron-Derivate senken die Triglyceride um bis zu 20% und HDL-



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

Cholesterin um bis zu 30% und erhöhen LDL-Cholesterin in der Grössenordnung von 13% (6). C-21 Derivate (Medroxyprogesteron, Medrogeston und Dydrogesteron) zeigen ähnliche Effekte, die aber weniger ausgeprägt sind (7). Die Gestagene der sogenannten 3. Generation, d.h. Gestoden und Desogestrel sind insofern selektiv als sie geringere androgene Effekte haben.

Einfluss auf LDL, HDL und Triglyceride durch orale Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva (OK) sind gewöhnlich Kombinationspräparate bestehend aus einem Östrogen und häufig einem 19-Nortestosteron-Derivat als Gestagen. Als Gestagenkomponenten werden neben anderen Desogestrel und Gestoden (sogenannte 3. Generationsgestagene) bzw. Levonorgestrel oder Norethisteron (2. Generationsgestagene) eingesetzt. Zweitgenerationsgestagene beeinflussen das Lipidprofil stärker als Drittgenerationsgestagene. Präparate mit Levonorgestrel erhöhen LDL-Cholesterin und die Triglyceride um bis zu 10% bzw 50% und senken HDL-Cholesterin um bis zu 15% (8). 19-Nortestosteron-Derivate als alleiniger Wirkstoff in geringer Dosierung in Kontrazeptiva haben keinen Einfluss auf Plasmalipide. Präparate mit Desogestrel senken LDL-Cholesterin um bis zu 15% und erhöhen HDL-Cholesterin um bis zu 15% (9,10). Allerdings werden die Triglyceride um bis zu 75% erhöht (9). Im Laufe der Zeit sind bei den OK drei hauptsächliche Entwicklungen, die einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkung hinsichtlich des Fettstoffwechsels haben, erfolgt:

1. Änderung von Dosierung und Typ der verwendeten Hormone
2. Änderung der Formulierung
3. Änderung des Applikationswegs.

Die Dosierung wurde seit der Einführung beträchtlich von einer initialen Östrogendosis von 150µg auf <20µg reduziert (11). Frauen, die eine Kombination von 20µg/100µg Levonorgestrel benutzen, zeigen Senkungen von HDL-C und eine geringe Zunahme von LDL-C und der Triglyceride im Gegensatz zur Dosierung

30µg/150µg Levonogestrel (12,13). Barkfeldt et al (14) untersuchten die Wirkung zweier unterschiedlicher nur Gestagen enthaltender Pillen, die entweder Desogestrel 75µg oder Levonogestrel 30µg enthielten. Dabei ergaben sich minimale Änderungen bezüglich des Lipidprofils mit tieferen HDL-C Werten. Zwischen den beiden Formulierungen zeigte sich aber trotz des höheren Gestagenanteils in Desogestrel keine Änderung von LDL-C.

Das Ausmass der Lipidänderung hängt aber auch vom Applikationsweg ab, wobei die transdermale Applikation weniger Auswirkungen hat als die orale (15-17). Östrogene, die nicht auf oralem Weg appliziert werden, haben nur geringe Effekte auf Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin (18). Im Gegensatz zur oralen Verabreichung sinken die Triglyceride anstelle eines Anstiegs bei transdormaler Östrogenbehandlung.

Bei familiärer Hypertriglyceridämie Typ I, IV und V besteht eine Kontraindikation für Kombinationspräparate, da Ethinylestradiol einen exzessiven Anstieg der Triglyceride verursachen und damit die Entstehung einer Pankreatitis begünstigen kann. Bei jungen Frauen mit Hyperlipidämie Typ IIa oder IIb (erhöhter Cholesterinspiegel mit bzw ohne Hypertriglyceridämie) ist die Pilleneinnahme unter sorgfältiger Kontrolle möglich, wenn keine Gefässschäden vorliegen.

Orale Kontrazeptiva und Atherosklerose

Beobachtungsdaten mit Erst- und oralen Zweitgenerationskontrazeptiva mit höheren Dosierungen zeigten stets eine kleine aber signifikante Erhöhung des Risikos für Myokardinfarkt und venöse Thromboembolien, insbesondere bei Raucherinnen (18-20). Das höchste Thromboserisiko scheint im ersten Jahr der Anwendung zu bestehen, mit höherer Östrogendosierung einherzugehen und betrifft eine ausgewählte Gruppe von Frauen. Neuere Formulierungen (Drittgenerationskontrazeptiva und Neuentwicklungen, die keiner Generation zugeordnet werden), die derzeit in Gebrauch sind, scheinen kein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt zu beinhalten, jedoch ein persistierendes Risiko für venöse Thromboembolien.

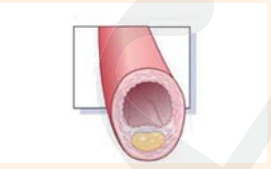
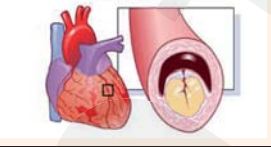
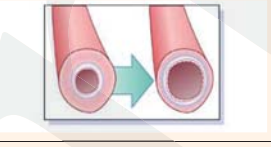

In der Pathogenese der Atherosklerose spielt die Inflammation eine wichtige Rolle. Das Akute Phase Protein CRP ist ein Marker für systemische Inflammation. Erhöhte Werte von hs-CRP sind in verschiedenen Studien und Metaanalysen als kardiovaskulärer Risikomarker gefunden worden. Der Östrogengebrauch erhöht inflammatorische Marker wie CRP (22,23). Erhöhungen von hs-CRP wurden auch bei Drittgenerationskontrazeptiva, die Desogestrel oder Gestoden enthalten, beobachtet. Eine Fallkontrollstudie an gesunden Frauen fand in 27% der Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen eine Erhöhung von hs-CRP im Vergleich zu 8.5% bei Frauen ohne OK (24). Die Bestimmung der Lipidwerte ist in Risikosituationen, sicher aber bei der Frau ab 40 vor dem Beginn und

unter der Einnahme von OK empfohlen. Bei LDL-C Werten über 4.1mmol/l sollten OK nicht verschrieben werden. Vor der Verwendung von OK sollte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren inkl. Migräne untersucht werden.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Diessenhofen

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

TAB. 1 Atherogene und anti-atherogene Effekte von Östrogenen und Gestagenen		
Östrogene ↓ LDL Oxidation ↓ LDL Bindung ↑↓ Lipoprotein* *** ↓ Blutdruck ↓ Oxidationsschaden ↓ Prolif. glatter Muskelzellen ↓ Glucosetoleranz***	Atherosklerose 	Gestagene ↑↓ HDL Effekt** ↑↓ Blutdruck** ↑ Glucosetoleranz**
↑ Gerinnungsfaktoren ↓ Plättchenaggregation	Thrombose 	↑ Gerinnungsfaktoren ↓ Plättchenaggregation ↓ NO**
↑ NO ↓ Endothelin ↑ Cox-2 ↓ Neuroendokrine Antwort ↓ Prolif. glatter Muskelzellen	Vasomotion 	↑ Vasokonstriktion** ↓ NO**
↑ QT Verlängerung	Arrhythmogenese 	↓ QT Verlängerung
<small>*abhängig vom Applikationsweg des Östrogens **abhängig von der Art des Gestagens, ****abhängig von der Dosis des Östrogens</small>		

nach [12]

Take-Home Message

- ◆ Östrogene und Gestagene beeinflussen den Lipidstoffwechsel. Östrogene wirken positiv auf LDL- und HDL-Cholesterin, erhöhen aber die Triglyceride; Gestagene wirken gegenteilig
- ◆ Der Einfluss der OK auf die Plasmalipoproteine hängt von der Zusammensetzung Östrogen/Gestagen, von der Dosierung und vom Einnahmeweg ab
- ◆ OK mit Gestagenen mit der 3. Generation weisen ein etwas geringeres Risiko für Herzinfarkt auf als Gestagene der 2. Generation
- ◆ Das Risiko für Thromboembolien ist bei allen OK leicht erhöht, insbesondere im ersten Einnahmejahr
- ◆ Vor dem Beginn der Einnahme von OK sollten in Risikosituationen die Lipidwerte (LDL-C, HDL-C und Triglyceride) erhoben werden

Literatur

1. The Writing Group for the PEPi Trial. JAMA 1995;273:199-208
2. Miller VT et al. Obstet. Gynecol. 1991;77:235-40
3. Rijpkema AH et al Maturitas 1990;12:259-85
4. Walsh BW et al NEJM 1991;325:1196-204
5. Moorjani S et al J Clin Endocrin Metab 1991;73:373-9.
6. Bgatell CJ et al Prog Cardiovasc Dis 1995;38:255-71
7. Siverstolpe G et al Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1979;88:89-95
8. Godsland IF et al NEJM 1990;323:1375-81
9. Lobo RA et al Fertil Steril 1996;65:1100-9
10. Krattenmacher R . Contraception 2000;62:29-38
11. Wiegatz I et al Contraception 1998;58:83-91
12. Shufelt ChL et al JACC 2009; 53:221-31