

Sigrid Engler

Klinische Auswirkungen und Stoffwechseleränderungen von niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen am Beispiel einer Levonorgestrel haltigen Pille im Vergleich zu drei Drospirenon haltigen Präparaten

geboren am 10.12.1967 in Aachen
Reifeprüfung am 23.07.1987 in Frankenthal

Studienfach der Fachrichtung Medizin vom WS 1987 bis SS 1993

Physikum am 14.07.1989 an der der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium an der der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Praktisches Jahr an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und am Stadtspital Waid in Zürich/ Schweiz

Staatsexamen am 10.05.1994 an der der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach : Gynäkologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Rabe

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen haben zumeist eine multifaktorielle Genese. Das Aufeinandertreffen mehrerer Faktoren (erhöhter Blutdruck, Hyperlipidämie, Insulinresistenz usw.) ergibt ein biochemisches Ungleichgewicht, welches auch als Insulin-Resistenz-Syndrom bezeichnet wird. Orale Kontrazeptiva haben Auswirkungen auf den Gerinnungs- und Fettstoffwechsel, auf den Kohlenhydrathaushalt und auf das Renin-Angiotensin-System, die dem Insulin-Resistenz-Syndrom ähneln. Da die heutigen Pillenpräparate insbesondere in ihrem Ethinylestradiol (EE) Anteil deutlich niedriger dosiert sind als vor ca. 20-30 Jahren, ist die allgemeine Komplikationsrate drastisch gesunken. Die entscheidende Bedeutung kommt heute dem Gestagen Anteil zu, der je nach androgener Potenz, modulierend wirkt.

Mit der vorliegenden Promotionsarbeit wurden die Ergebnisse einer klinischen Studie zusammengefaßt, welche Daten zur Beeinflussung klinischer und biochemischer Parameter durch ein orales Kontrazeptivum mit dem neuartigen Gestagen Drospirenon erbringen sollte. Insbesondere der Einfluß auf Parameter, die als kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten, wurde bewertet. Im Rahmen einer multizentrischen Doppelblind-Studie mit einer Behandlungsdauer von 6 Monaten verglichen wir drei Pillen mit 3 mg Drospirenon und verschiedenen EE-Konzentrationen mit einem Levonorgestrel (LNG) haltigen Präparat im Bezug auf ihre Auswirkung auf die Zykluskontrolle, den Lipid- und Gerinnungsstoffwechsel sowie auf das Gewichts- und Blutdruckverhalten. Die beste Zykluskontrolle wurde erwartungsgemäß bei den Präparaten mit 30 µg EE (Microgynon® und SHT/470 F) gefunden. Es kam zu keinen statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Änderungen des Körpergewichtes, des Blutdruckes, des Quick-Wertes, der PTT, der Thrombozyten sowie der Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Werte unter einer der vier Pillen. Leicht statistisch signifikant erhöhte, aber klinisch nicht relevante Triglyceridspiegel fanden sich unter den Präparaten SHT/470 F und SHT/470 K (15 µg EE). Bei der Pille SHT/470 K zeigten sich zudem statistisch signifikant erhöhte HDL-Werte. Das Drospirenon (DRSP) als Gestagen scheint auf Grund der vorliegenden klinischen und biochemischen Daten für die Verwendung in OCs gut geeignet zu sein. Zusammenfassend ist festzustellen, daß die geprüften DRSP haltigen oralen Kontrazeptiva gut vertragen wurden und eine zufriedenstellende Zykluskontrolle bewirken könne. Die biochemischen Untersuchungen weisen darauf hin, daß es unter den Prüfpräparaten, einschließlich dem Vergleichspräparat, nicht zu Veränderungen kommt, die auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko weisen. Eine abschließende Beurteilung über die klinische Akzeptanz muß die Auswertung der laufenden Multizenter-Studie ergeben. Weitere klinische Untersuchungen bezüglich der Kurzzeitwirkung und der Langzeiteffekte des Drospirenons sollten erfolgen.

Durch die Literaturrecherche läßt sich belegen, daß im allgemeinen kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Pilleneinnahme und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko besteht. Die auftretenden Komplikationen begründen sich in der Regel nicht in Langzeitveränderungen, wie z.B. Atherosklerose bedingten Ereignisse (Myokardinfarkt). Im Gegenteil, es wird dem Estrogen ein protektiver Effekt bezüglich der Arteriosklerose zugeschrieben. Als Ursache für Herzkreislaufkrankungen unter OCs werden Veränderungen im Gerinnungssystem diskutiert. Durch eine gesteigerte Proteinsynthese der Leber kommt es insbesondere zur Erhöhung des Faktors VII und des Fibrinogens, welche mit dem kardiovaskulären Risiko korrelieren. Inwiefern diese Einzelveränderungen klinisch relevant werden, bleibt offen. Die Thrombozyten und die PTT bleiben zumeist unverändert. Wenn auf die OC bedingte erhöhte Koagulabilität weitere

angeborene oder erworbene Veränderungen im Hämostasesystem treffen (z.B. AT III-, Protein C oder S- Mangel, APC-Resistenz), wird das Risiko für akute Embolien oder einen Apoplex drastisch erhöht.

Durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva der älteren Generation mit höheren Gestagen- und Ethinylestradiol Dosen (z.B. 250 µg LNG, 50 µg EE) kann es zu Blutdrucksteigerungen im Mittel von 5-7 mmHg systolisch und 1-2 mmHg diastolisch kommen. Bei OCs mit 30 µg EE und 150 µg LNG fanden sich keine signifikanten Blutdrucksteigerungen systolisch und diastolisch. Das Körpergewicht ändert sich im Durchschnitt in den meisten klinischen Untersuchungen mit LNG nicht statistisch signifikant. Der Fettstoffwechsel wird kaum durch niedrig dosierte ($\leq 35\mu\text{g}$ EE) OCs beeinflusst. Entscheidend ist, daß anfängliche Veränderungen durch eine Östrogen bedingte hepatische Enzyminduktion sich im Verlauf von 6–12 Monaten wieder normalisieren. So zeigt sich bei den üblichen niedrig dosierten Pillen mit Levonorgestrel in den meisten Untersuchungen während der ersten Einnahmemonate ein dosisabhängiger Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridwerte. Die LDL-Cholesterinspiegel bleiben zumeist unverändert. Relativ niedrige HDL-Werte finden sich häufig, wie die androgene, antiöstrogene Potenz des LNG vermuten läßt.

Wichtig erscheint abschließend die sorgfältige Auswahl der Frauen, die für eine orale Kontrazeption in Frage kommen, sowie die regelmäßige Kontrolle der bereits behandelten Patientinnen, um klinisch nicht manifeste Risikogruppen rechtzeitig erkennen zu können.