



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Metabolic effects of hormonal contraceptives

Rad, M.

### Citation

Rad, M. (2015, September 30). *Metabolic effects of hormonal contraceptives*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35594>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/35594>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35594> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Rad, Mandana

**Title:** Metabolic effects of hormonal contraceptives

**Issue Date:** 2015-09-30

## Nederlandse samenvatting

Wereldwijd zijn hormonale anticonceptiemiddelen voor vele vrouwen onmisbaar geworden onder andere door een breed en steeds groeiend indicatiegebied dat veel verder gaat dan louter anticonceptie. De meest gevreesde bijwerkingen van deze middelen zijn veneuze trombose, longembolie en arteriële hart- en vaatziekten (AHV) met als gevolg hart- en/of herseninfarct. Deze aandoeningen komen op vruchtbare leeftijd zeer weinig voor en alhoewel gebruik van hormonale anticonceptie de kans op deze aandoeningen verhoogt, in afwezigheid van additionele risicofactoren blijft deze nog altijd lager dan de kans op veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE) geassocieerd met zwangerschap.

Bijna alle anticonceptiepillen bevatten twee steroïde componenten: een oestrogeen en een progestageen. Het oestrogeen is bijna altijd ethinyl estradiol (EE), het progestageen varieert nogal per pil. De allereerste anticonceptiepillen (eerste-generatiepillen) werden gekenmerkt door een relatief hoog risico op VTE. Dit kwam doordat de dosering oestrogeen in deze pillen erg hoog was. De tweede-generatiepillen verhogen het risico op VTE weliswaar in mindere mate dan hun voorgangers, maar hun gebruik resulteert in een verhoogd LDL (low-density lipoprotein) en verlaagd HDL (high-density lipoprotein) in het bloed wat ongunstig kan zijn ten aanzien van de kans op AHV. Om dit effect kwijt te raken werden er pillen ontwikkeld met minder androgene en antiandrogene progestagenen, zogenaamd de derde-generatiepillen. Zij worden geassocieerd met een gunstiger effect op LDL en HDL, maar gebruikers bleken vaker VTE te ontwikkelen vergeleken met gebruikers van middelen met meer androgene progestagenen (tweede-generatiepillen). Dit verschil ontstaat doordat het proces van stolling verschillend wordt beïnvloed door verschillende pillen. Oestrogeen zorgt voor een verhoogde trombose neiging. Androgene progestagenen lijken dit effect voor een deel ongedaan te maken. Minder androgene en antiandrogene progestagenen nuanceren het trombogene effect van oestrogeen in een mindere mate of helemaal niet waardoor het tromboserisico hoger is. Met andere woorden, derde-generatiepillen hebben een hoger netto oestrogeen effect dan de tweede-generatiepillen en geven daardoor een hoger risico op VTE.

Oestrogenen en progestagenen beïnvloeden de stolling door de aanmaak van stollings- en antistollingsfactoren in de lever te veranderen. Om de impact van deze hormonen op het stollingsproces te verkleinen werden er middelen ontwikkeld om hormonen via een andere route dan het maag- darmkanaal toe te dienen. Alle middelen die via het maag- darmkanaal worden toegediend komen via het poortader in hoge concentratie in de lever aan. Als blootstelling van de lever aan hoge concentraties hormonen kon worden voorkomen zou het effect op de stolling minder groot zijn, was de gedachte. Voor de transvaginale toediening door middel van een vaginale ring bleek deze theorie niet te kloppen (Hoofdstuk 3). De concentratie in het bloed van angiotensinogen, een eiwit geproduceerd in de lever waarvan de aanmaak door oestrogeen, maar niet door progestageen wordt beïnvloed, werd door de ring en de pil in dezelfde mate verhoogd in het bloed. De vaginale ring lijkt meer trombogene veranderingen teweeg te brengen dan de tweede-generatiepil waar het mee werd vergeleken (Hoofdstuk 2). Dit verschil wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat Nestorone® het progestageen in de vaginale ring minder androgeen is in vergelijking met levonorgestrel in de pil. Dit laatste is een androgeen progestageen. De vaginale ring gedraagt zich dus voor wat betreft kans op VTE vergelijkbaar met een derde-generatiepil. Het effect van deze middelen op het totale cholesterol

gehalte in het bloed was gelijk (Hoofdstuk 3). Echter de vaginale ring had een gunstig en de pil een ongunstig effect op LDL en HDL concentraties in het serum. Triglycerides, een ander vetcomponent dat in de lever wordt gevormd en in het bloed circuleert, werden meer verhoogd door de ring dan de pil. Familiaire hypertriglyceridaemie is een overerfbare aandoening die een verhoogd risico voor AHV inhoudt. De aangedane individuen hebben hoog triglyceridegehalte in hun bloed. Hun lichaam kan triglycerides niet goed uit het bloed verwijderen (klaren). Dit is in tegenstelling tot verhoging van triglyceride spiegels door oestrogenen die blijkt te komen door een verhoogde aanmaak. Het feit dat het vermogen tot klaren van triglycerides normaal blijft, maakt dat wetenschappers niet zijn overtuigd dat gestegen triglyceride concentraties door hormonale anticonceptie even gevaarlijk zijn als in familiale hypertriglyceridaemie.

Gezien een hogere staat van systemische ontsteking (inflammatie) over langere tijd (jaren) tot verhoogde kans op AHV kan leiden, werd in Hoofdstuk 4 gekeken of er aanwijzingen zijn voor meer systemische ontsteking in gebruikers van de vaginale ring vergeleken met de pilgebruikers. Alleen het C-reactive proteïne (CRP) bleek hoger te zijn in gebruikers van de vaginale ring. Een hoger CRP in de algemene populatie is een risicofactor voor AHV. Gebruik van de vaginale ring zou dus op den duur de kans op hartinfarct kunnen verhogen, maar bij nadere analyse bleek dat alleen enkele individuen die vóór het gebruik van de vaginale ring opmerkelijk lage CRP spiegels hadden, na het gebruik relatief hoge spiegels hebben ontwikkeld. Deze individuen lijken extra gevoelig voor het effect van de toegediende anticonceptiehormonen op CRP-productie. Verderis het algemeen geaccepteerd dat CRP-productie in individuen die geen anticonceptiehormonen gebruiken door systemische ontstekingsprocessen wordt gereguleerd. Individuen met een versterkt systemische ontstekingsproces maken dus meer CRP aan. Een verhoogd CRP over langere tijd, zoals bij versnelde atherosclerose (vaatverkalking) is dan ook gerelateerd aan de ongunstige uitkomst: meer AHV. Als de verhoging van CRP in gebruikers van anticonceptiehormonen door een direct effect van deze hormonen op de aanmaak van CRP wordt veroorzaakt, hoeft er geen sprake te zijn van een verhoogd risico op AHV. Dit risico wordt immers beïnvloed door de omvang van het systemisch ontstekingsproces, en niet door de hoogte van CRP-spiegels. Zodoende zijn de consequenties van een verhoogd CRP in gebruikers van hormonale anticonceptiemiddelen nog niet geheel duidelijk.

Ondanks alle inspanningen die zijn gedaan om het mechanisme van ontstaan van VTE door hormonale anticonceptie te ontrafelen, is er nog altijd geen helderheid op dit gebied. Om toch een uitspraak te kunnen doen over mogelijke risico's van een nieuw middel, werd er in de beginjaren van dit millennium een richtlijn ontwikkeld door de EMEA. Volgens deze richtlijn hoort elk nieuw hormonaal anticonceptie middel in een studie te worden vergeleken met een tweede of derde-generatie pil voor wat betreft het effect op een aantal variabelen van het stollingsproces. Deze richtlijn is in 2005 in werking getreden terwijl tot op de dag van vandaag nog onduidelijk is welke van de betreffende variabelen werkelijk bepalend zijn voor het risico van VTE bij hormonale anticonceptie.

Dit wetende werd er in Hoofdstukken 5 en 6 een nieuwe analyse methode (discriminant analyse) toegepast op de data van de studie naar de effecten van de vaginale ring versus een tweede-generatie pil (Hoofdstukken 2 t/m 4) en van een studie over 7 tweede en derde-generatie anticonceptiepillen. Dit was een poging een variabele of een combinatie van variabelen te identificeren die het meest

verschillend door verschillende middelen worden beïnvloed. Deze variabelen zouden betrokken kunnen zijn in het mechanisme van ontstaan van VTE bij gebruik van anticonceptiehormonen. Deze analyse werd op meerdere datasets uitgevoerd en leverde diverse combinaties van variabelen op. De variabele die het best onderscheid kan maken tussen de tweede en de derde-generatie pillen is het sekshormoon bindende globuline, een eiwit gemaakt in de lever dat voor zover bekend volledig buiten het stollingsproces staat. Productie van dit eiwit blijkt zeer gevoelig voor het netto oestrogeeneffect van hormonale anticonceptiemiddelen. Of er een causaal verband bestaat tussen het risico en de gevonden variabelen moet vanzelfsprekend uit verder onderzoek blijken.

In Hoofdstuk 7, twee anticonceptiepillen met bijna dezelfde inhoud werden vergeleken. Beide bevatten EE en levonorgestrel. Een van de twee wordt cyclisch gebruikt: 21 dagen wel, 7 dagen niet (de cyclische pil). De andere wordt continu gebruikt, dus zonder pilvrije dagen (de continue pil). Deze laatste bevat 10% minder levonorgestrel dan de eerste, maar dezelfde dosering EE. Er werd geen aanwijzing gevonden dat de continue pil de stollingsvariabelen sterker zou beïnvloeden dan de cyclische pil. Deze twee pillen beïnvloedden koolhydraat- en botstofwisseling even sterk en er was geen aanwijzing voor de stapeling van EE door continu gebruik. Wel werd er een sterker en relatief ongunstig effect van de continue pil gevonden op de LDL-concentratie in het serum vergeleken met de cyclische pil. Dit effect was echter niet groter dan in de literatuur wordt gerapporteerd voor de gebruikers van dezelfde cyclische pil die in Hoofdstuk 7 werd onderzocht. Deze discrepantie kan mogelijk worden verklaard doordat het effect van hormonale anticonceptie op LDL lijkt te worden medebepaald door rookgedrag. Literatuur laat zien dat rokende gebruikers van hormonale anticonceptie lagere LDL-concentraties lijken te ontwikkelen dan de niet-rokers die hetzelfde middel gebruiken.

Een review van de literatuur laat verder zien dat het effect van EE op eiwit-aanmaak in de lever, en dus op vele stollingsvariabelen, niet wordt verminderd door vermijden van de orale toedieningsroute. Voor oestradiol geldt dit niet. Wanneer oestradiol niet-oraal wordt toegediend is het effect op de eiwit-aanmaak in de lever duidelijk milder. Dit kan betekenen dat vergeleken met de EE-houdende anticonceptiepillen, het toedienen van EE via een vaginale ring of een hormoonpleister op de huid, hormonale anticonceptie niet veiliger maakt voor wat betreft kans op cardiovasculaire complicaties.

Vooralsnog ontbreekt het ons aan kennis over het precieze mechanisme van verhoogde risico op cardiovasculaire aandoeningen door gebruik van hormonale anticonceptie. De oplossing kan wellicht alleen worden geleverd door prospectieve studies die het onderzoek naar het effect op stollingsvariabelen combineren met het verzamelen van gegevens over de klinisch relevante eindpunten zoals diep veneuze trombose, longembolie en hartinfarct in gebruikers van verschillende middelen. Op deze manier kan er worden nagegaan het effect op welk variabele, of combinatie van variabelen verantwoordelijk is voor de verandering van risico op cardiovasculaire aandoeningen. Deze kennis kan vervolgens worden gebruikt om nieuwe hormonale anticonceptiemiddelen in vroege ontwikkelingsfase te screenen, relatief risicovolle preparaten van verdere ontwikkeling uit te sluiten en zo blootstelling van duizenden vrouwen aan dergelijke middelen te voorkomen.