

ZÜRCHER GESPRÄCHSKREIS

# Erhöhen hormonale Kontrazeptiva das Gliom-Risiko?

M. Birkhauser, P. Hadji, B. Imthurn, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

**Zur Frage des Risikos für Gliome im Zusammenhang mit der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva kommen unterschiedliche Studien zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Wie ist die aktuelle Datenlage einzuschätzen?**

Anderson et al. publizierten in einer Fall-Kontroll-Studie, dass die Anwendung von Kontrazeptiva mit einem erhöhten Risiko für Gliome des Gehirns einhergeht (1). Sie rekrutierten ihre Daten aus dänischen Krankheitsregistern und aus dem dänischen Populationsregister. In diesen Datensammlungen sind personenbezogen alle medizinischen Diagnosen und Therapien seit 1998 erfasst.

## Eine Fall-Kontroll-Studie aus Dänemark

Die in der Publikation verwendeten Daten wurden im Zeitraum von 2000

bis 2009 erhoben. In dieser Zeit wurden in der weiblichen Bevölkerung im Alter von 15 bis 49 Jahren insgesamt 317 Fälle eines Glioblastoms (alle Histologien) dokumentiert. In Dänemark leben etwa 5.543.000 Menschen, davon sind etwa 2.800.000 Frauen. Bei den Frauen im Alter von 15 bis 34 Jahren traten dabei pro Jahr rund 5 Fälle eines Glioms auf, im Alter von 35 bis 44 Jahren rund 11 Fälle und im Alter von 45 bis 49 Jahren rund 17 Fälle. Dies entspricht dem alterstypischen Anstieg der Inzidenz. Insgesamt erscheint die Inzidenz niedriger als in anderen europäischen Ländern (2).

Von den betroffenen Frauen hatten 186 irgendwann in ihren Leben ein hormonales Kontrazeptivum benutzt. 131 Frauen mit Glioblastom hatten nie ein Kontrazeptivum angewandt. Dies entspricht einem globalen RR von 1,5 (CI 1,2–2,0). Der aktuelle Gebrauch wies ein relatives Risiko von 1,7 (CI 1,3–2,3) auf. Wenn Kontrazeptiva länger als fünf Jahre abgesetzt waren, sank das relative Risiko auf 1,2 (CI 0,8–2,0) ab. Interessant hierbei ist, dass die Anwendung von konventionell kombinierten Kontrazeptiva mit einem relativen Risiko von 1,4 (CI 1,0–1,8) einhergeht und damit keine Signifikanz aufweist. Ein deutlich höheres relatives Risiko ist mit der Anwendung von reinen Gestagenkontrazeptiva verbunden: 3,3 (CI 1,6–3,9) bei allerdings nur 14 Fällen im Beobachtungszeitraum. Gestagen-IUDs hatten kein erhöhtes relatives Risiko. Parität hatte keinen Einfluss auf das Gliomrisiko. Aussagen über das Alter bei Menarche oder den Menopausenstatus können bei dieser Datenerhebung nicht gemacht werden. Ebenso wenig sind Lifestyle-Daten berichtet.

## Eine Metaanalyse multinationaler Studien

Eine Metaanalyse von sechs multinationalen Studien zu diesem Thema weist einen gegenteiligen Effekt von hormonalen Kontrazeptiva auf (3). Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion des relativen Risikos auf 0,71 (CI 0,6–0,83). Die Metaanalyse sammelte Daten aus den USA, Skandinavien, Frankreich und Großbritannien. Insgesamt wurden 2.222 Fälle mit 4.268 Kontrollen verglichen. Die Daten wurden durch persönliche Interviews, Fragebögen oder aus offiziellen Registern gewonnen. Detail-

lierte Aussagen über den Typ der Kontrazeption kann diese Metaanalyse nicht liefern. Parität hatte auch in dieser Studie keinen Einfluss auf das Gliomrisiko. Aus dem Datensatz ergab sich jedoch ein höheres relatives Erkrankungsrisiko bei später Menarche: 1,401 (CI 1,052–1,865). Diese Metaanalyse beschreibt ebenso ein geringeres Risiko bei postmenopausalen Frauen, die eine HRT anwenden: 0,68 (CI 0,58–0,86).

## Sexualsteroide und Gehirntumoren

Die Expression von Progesteronrezeptoren nimmt mit zunehmendem Malignitätsgrad der Gliome zu. Während Grad-III-Astroglione in etwa 80 % solche Rezeptoren exprimieren, finden sich in Grad-IV-Tumoren immer Progesteronrezeptoren. Die Expression von Estradiolrezeptoren nimmt dagegen mit dem Malignitätsgrad ab (4). Offensichtlich ist die Expression von Estradiolrezeptoren mit einer besseren Prognose von Astrozytomen assoziiert (5). In Tierversuchen verlängerte eine Behandlung mit Östrogenen die Überlebenszeit bei orthotop implantierten Tumoren (6). Östrogenrezeptor-Modulatoren induzieren in Gliomzellen eine Apoptose (7).

## Fazit

Sexualsteroidrezeptoren werden in Gehirntumoren exprimiert. Hierbei zeigt sich eine Zunahme der Expression von Progesteronrezeptoren mit steigendem Malignitätsgrad, während die Expression von Estradiolrezeptoren mit steigendem Malignitätsgrad abnimmt. In experimentellen Ansätzen können Östrogene durch Induktion der Apoptose die Prognose des Krankheitsverlaufs verbessern. Inwieweit diese experimentellen Befunde tatsächlich auch klinisch Relevanz haben, ist zurzeit ungeklärt. Effekte durch kontrazeptive Hormone sind daher vorstellbar, jedoch erscheint die Aussage der dänischen Studie aufgrund von niedriger Inzidenz und nicht durchgehend signifikanter Sta-

tistik gewagt. Die internationale Metaanalyse ist wegen der wesentlich höheren Fallzahl in ihrer Aussage verlässlicher.

## Literatur

1. Andersen L. et al. Hormonal contraceptive use and risk of glioma among younger women: a nationwide case control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(4): 677-684. doi: 10.1111/bcp.12535
2. Brodbelt A et al. Glioblastoma in England: 2007-2011: *Eur J Cancer.* 2015; 51: 533-542.
3. Zhen-Yu Q et al. Exogenous and endogenous hormones in relation to glioma in women: A meta-analysis of 11 case-control studies. *PLoS one* 2013; 8(7): e68695
4. González-Agüero G et al. Progesterone receptor isoforms expression pattern in human astrocytoma. *Brain Res Bull.* 2010; 56: 43-48.
5. Duenas Jiménez JM et al. Aromatase an estrogen receptor alpha mRNA expression as prognostic biomarkers in patients with astrocytomas. *J. Neurooncol.* 2014; 119: 275-284.
6. Barone TA et al. Estrogen increase survival in an orthotopic model of glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2009; 95: 37-48.
7. Hui AM et al. Agents with selective estrogen receptor modulator activity induce apoptosis in vitro and in vivo in ER-negative glioma cells. *Cancer Res.* 2004; 64: 9115-9123.

## Autoren

- Prof. Martin Birkhäuser (Basel)
- Prof. Peyman Hadji (Frankfurt)
- Prof. Bruno Imthurn (Zürich)
- Prof. Alfred O. Mueck (Tübingen)
- Prof. Joseph Neulen (Aachen)
- Prof. Christian Thaler (München)
- Prof. Inka Wiegatz (Frankfurt)
- Prof. Ludwig Wildt (Innsbruck)



## Für die Autoren

**Prof. Dr. med. Joseph Neulen**  
Klinik für Gynäkologische  
Endokrinologie und  
Reproduktionsmedizin  
Universitätsklinikum Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen  
jneulen@ukaachen.de