

Hormonale Kontrazeption und Brustkrebsrisiko: Aktuelle Daten

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

In einer prospektiven Kohortenstudie war die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. Aufgrund verschiedener Schwächen in der Studie (mangelnde Adjustierung mehrerer wichtiger Faktoren, Selektionsbias) ist die klinische Relevanz anzuzweifeln. Dem möglicherweise in absoluten Zahlen gering erhöhten Brustkrebsrisiko unter der Behandlung mit Kombinationspräparaten stehen zahlreiche günstige Effekte (z. B. Reduktion des Endometrium- und Ovarialkarzinomrisikos) gegenüber.

Vor Kurzem wurden im *New England Journal of Medicine* die Ergebnisse einer dänischen prospektiven Kohortenstudie veröffentlicht, die den Zusammenhang zwischen der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva und dem Auftreten einer invasiven Brustkrebserkrankung untersuchte (1).

Hierzu wurden die Registerdaten von allen dänischen Frauen im Alter von 15–49 Jahren ausgewertet, bei de-

nen in der Vorgeschichte weder eine Krebserkrankung noch venöse Thromboembolien aufgetreten waren. Auch wurden die Frauen ausgeschlossen, die eine Sterilitätstherapie mit ovarieller Stimulation erhalten hatten. Bei 1,8 Millionen Frauen, die im Mittel knapp 11 Jahre beobachtet worden waren (etwa 20 Mio. Frauenjahre zwischen 1995 und 2002) wurden 11.517 Brustkrebsfälle diagnostiziert.

Die Studie zeigte, dass Frauen, die aktuell oder früher hormonale Kontrazeptiva angewandt hatten, im Vergleich zu unbehandelten Frauen ein um 20 % erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko aufweisen. Dabei erhöht sich das Risiko mit der Dauer der Behandlung von etwa 10 % nach < 1 Jahr auf etwa 40 % nach > 10 Jahren (Tab.1). Signifikant war der Einfluss der Anwendungsdauer jedoch nur bei der größten der untersuchten Gruppen, nämlich bei den mit Kombinationspräparaten mit Gestoden behandelten Frauen.

Da das absolute Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, bei Frauen im fertilen Alter noch sehr gering ist, bedeutet dies, dass nach mehr als 10-jähriger Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva 74 statt 55 von 100.000 Frauen jährlich (d. h. 19 Frauen zusätzlich) an Brustkrebs erkranken, während nach 1–5 jähriger Behand-

Relatives Risiko für Brustkrebs nach Dauer der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva (alle hormonalen Kontrazeptiva gemeinsam erfasst)

Anwendungsdauer	Alle hormonalen Kontrazeptiva		Kombinationspräparate	
	Adjustiertes relatives Risiko (95 % KI)	Altersadjustierte Brustkrebs-Inzidenzrate Fälle/100.000 Fj.	Adjustiertes relatives Risiko (95 % KI)	Altersadjustierte Brustkrebs-Inzidenzrate Fälle/100.000 Fj.
Keine Anwendung	1,00 (Referenz)	55	1,00 (Referenz)	55
Alle Anwenderinnen	1,20 (1,14–1,26)	68	1,19 (1,13–1,26)	68
< 1 Jahr	1,09 (0,96–1,23)	58	1,03 (0,89–1,19)	54
1 bis < 5 Jahre	1,18 (1,10–1,27)	64	1,17 (1,07–1,27)	64
5 bis 10 Jahre	1,24 (1,15–1,34)	69	1,27 (1,16–1,38)	70
> 10 Jahre	1,38 (1,26–1,51)	74	1,46 (1,32–1,61)	76

KI: Konfidenzintervall; Fj.: Frauenjahre; Keine Anwendung: niemals hormonale Kontrazeptiva

mod. nach [1]

Tab. 1: Das Brustkrebsrisiko erhöht sich mit der Dauer der Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva von etwa 10 % nach < 1 Jahr auf etwa 40 % nach > 10 Jahren.

lung 9 zusätzliche Brustkrebsdiagnosen festgestellt wurden. Nach Absetzen blieb das Risiko bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva über ≥ 5 Jahre angewandt hatten, noch für mindestens 5 Jahre erhöht (Tab. 2). Bei Frauen mit einer Anwendungs-

dauer von weniger als 5 Jahren war das Brustkrebsrisiko nach Absetzen nicht mehr erhöht.

Beim Vergleich verschiedener oraler Kombinationspräparate gab es keine Hinweise auf relevante Unterschiede

beim Brustkrebsrisiko – weder hinsichtlich der Dosis des Ethinylestradiols noch der Gestagenkomponente. Bei der Anwendung des kontrazeptiven Pflasters oder Vaginalrings sowie der oralen Kombination von Estradiol mit Dienogest war das Brustkrebsrisiko

Relatives Risiko für Brustkrebs nach Absetzen hormonaler Kontrazeptiva (alle hormonalen Kontrazeptiva gemeinsam erfasst)

Dauer der Anwendung	RR < 1 Jahr nach Absetzen	95 % KI	RR 1 bis < 5 Jahre nach Absetzen	95 % KI	RR 5 bis 10 Jahre nach Absetzen	95 % KI
< 1 Jahr	0,96	0,78–1,19	0,96	0,85–1,09	1,01	0,88–1,15
1 bis < 5 Jahre	1,04	0,88–1,23	1,06	0,96–1,18	1,07	0,94–1,20
5 bis 10 Jahre	1,33	1,11–1,59	1,16	1,02–1,33	1,30	1,06–1,58
> 10 Jahre	1,52	1,17–1,98	1,16	0,89–1,49	k. A.	k. A.

RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angabe, Anzahl der Ereignisse ist zu gering

mod. nach [1]

Tab. 2: Das Brustkrebsrisiko blieb für Frauen, die hormonale Kontrazeptiva über ≥ 5 Jahre angewandt hatten, noch für mindestens 5 Jahre erhöht.

Relatives Risiko für Brustkrebs unter der Anwendung von Levonorgestrel-haltigen Mono- und Kombinationspräparaten

Präparat	Behandelte Frauen (Fj.)	Brustkrebsfälle (n)	Altersadjustierte Brustkrebs-Inzidenzrate (Fälle/100.000 Fj.)	Adjustiertes relatives Risiko	95 % KI
Oral 50 μ g EE + LNG	73.125	54	64	1,21	0,93–1,59
Oral 20–40 μ g EE + LNG	638.936	380	72	1,33	1,20–1,48
Oral LNG mono	10.547	16	102	1,93	1,18–3,16
LNG-IUS	503.441	571	70	1,21	1,11–1,33

EE = Ethinylestradiol; LNG = Levonorgestrel; IUS = Intrauterines System; Fj. = Frauenjahre; KI: Konfidenzintervall

mod. nach [1]

Tab. 3: Bei Frauen, die ein orales LNG-haltiges Monopräparat eingenommen hatten, zeigte sich eine Verdopplung des Brustkrebsrisikos, Frauen mit einem LNG-haltigen Kombinationspräparat oder einem LNG-IUS hatten eine geringere Zunahme des relativen Risikos.

Relatives Risiko für Brustkrebs nach Dauer der Anwendung eines LNG-IUS

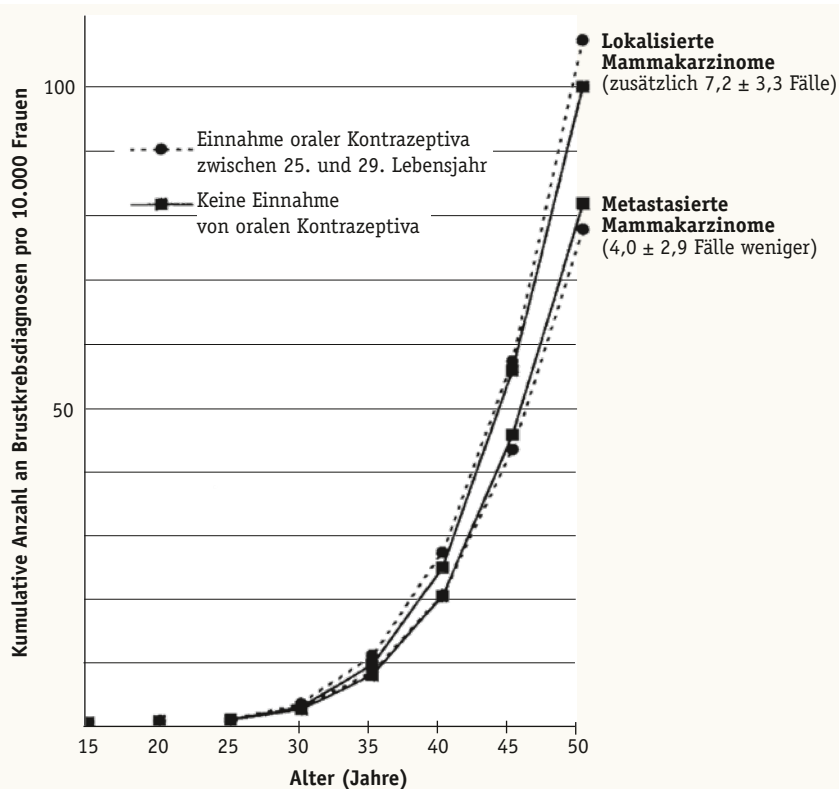
Dauer der Anwendung	Adjustiertes relatives Risiko	95 % KI	Altersadjustierte Brustkrebs-Inzidenzrate (Fälle/100.000 Fj.)
Keine Anwendung	1,00	Referenz	55
< 1 bis > 10 (gesamt)	1,21	1,11–1,33	70
< 1 Jahr	1,37	1,04–1,79	71
1 bis < 5 Jahre	1,26	1,10–1,43	69
5 bis 10 Jahre	1,27	1,09–1,48	69
> 10 Jahre	1,25	1,00–1,56	67

KI: Konfidenzintervall; Fj.: Frauenjahre; Keine Anwendung: niemals hormonale Kontrazeptiva

mod. nach [1]

Tab. 4: Die Anwendungsdauer des LNG-IUS hatte keine Auswirkungen auf das relative Brustkrebsrisiko.

Orale Kontrazeptiva und Mammakarzinom



mod. nach [3]

Abb. 1: Durch eine 5-jährige Behandlung von 10.000 Frauen mit oralen Kontrazeptiva kam es in den folgenden 20 Jahren nur zu 3 zusätzlichen Fällen – mit mehr lokalisierten und weniger metastasierten Karzinomen.

ko nicht erhöht. Allerdings war dabei die Anzahl der untersuchten Frauen sehr gering, so dass man diese Ergebnisse nicht überbewerten sollte.

Bei den Gestagen-Monopräparaten zeigte sich für die orale Gabe von

Desogestrel sowie für das Implantat und Depot-MPA kein erhöhtes Risiko. Dagegen wurde für die Einnahme von Levonorgestrel (LNG)-haltigen Monopräparaten eine Verdopplung des Brustkrebsrisikos errechnet, deren Aussagekraft aufgrund der geringen

Zahl der behandelten Frauen und der Brustkrebsfälle fragwürdig ist – insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass eine hochdosierte Behandlung mit einem LNG-haltigen Kombinationspräparat (50 µg EE + LNG) sowie die Anwendung eines LNG-IUS eine deutlich geringere Zunahme des relativen Risikos (+20 %) zeigte (Tab. 3 s. S. 769). Dabei spielte die Anwendungsdauer des LNG-IUS keine Rolle, was durch die mit zunehmender Liegedauer absinkende Freisetzungsrates des LNG aus dem IUS bedingt sein könnte (Tab. 4 s. S. 769).

Diskussion

Weltweit wenden etwa 140 Millionen Frauen hormonale Kontrazeptiva an; dies entspricht etwa 13 % aller Frauen im Alter zwischen 15 und 49 Jahren. In Deutschland und Dänemark liegt dieser Anteil bei etwa 40 % (2). Aufgrund dieser hohen Anwendungsrate ist es wichtig, mögliche Risiken dieser Präparate zu untersuchen.

In der vorliegenden prospektiven Kohortenstudie war die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert (RR 1,2), ohne Hinweise auf größere Unterschiede zwischen den oralen Kombinationspräparaten. Das Risiko stieg mit der Dauer der Anwendung. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht neu. Schon eine große Reanalyse der

Kumulative Zahl der Mammakarzinomdiagnosen pro 10.000 Frauen im Zeitraum zwischen der Erstanwendung von oralen Kontrazeptiva und 10 Jahre nach deren Absetzen

Alter (Jahre)	Zahl der Fälle ohne KOK pro 10.000 Frauen	Zahl der Fälle mit KOK pro 10.000 Frauen	Zunahme der Zahl der Fälle pro 10.000 Frauen
16–19	4,0	4,5	0,5
20–24	16,0	17,5	1,5
25–29	44,0	48,7	4,7
30–34	100,0	111,1	11,1
35–39	160,0	181,0	21,0
40–44	230,0	262,0	32,0

KOK: Orale Kombinationspräparate

mod. nach [3]

Tab. 5: Der altersabhängige Anstieg des Brustkrebsrisikos wird zwar durch die Pille verstärkt, ist aber auch bei Frauen über 35 Jahren gering.

bis 1996 veröffentlichten Untersuchungen ergab während der Anwendung oraler Kontrazeptiva ein relatives Risiko von 1,24, wobei das Risiko nach Absetzen innerhalb von 5 Jahren wieder zurückging (3). Die Zahl der den Ovulationshemmern zugeschriebenen zusätzlichen Fälle war niedrig (Tab. 5). Durch eine 5-jährige Behandlung von 10.000 Frauen mit oralen Kontrazeptiva kam es in den folgenden 20 Jahren nur zu 3 zusätzlichen Fällen, wobei es sich um mehr lokalisierte (+ 7 Fälle) und weniger metastasierte Karzinome (- 4 Fälle) handelte (Abb. 1).

Der Einfluss der Pille ist aufgrund der geringen Inzidenz des Mammakarzinoms bei jungen Frauen kaum fassbar. Der altersabhängige Anstieg des Brustkrebsrisikos wird zwar durch die Pille verstärkt, ist aber auch bei Frauen über 35 Jahren gering (Tab. 5).

Eine kürzlich publizierte prospektive Kohortenstudie aus den USA, die knapp 200.000 Frauen untersuchte, fand hingegen kein statistisch signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko bei Frauen, die orale Kontrazeptiva für mehr als 10 Jahre angewandt hatten (HR: 1,05; 95 % KI 0,97–1,12) (4).

Über eine positive Korrelation des LNG-IUS mit dem Brustkrebsrisiko wurde bereits in einer finnischen Kohortenstudie mit etwa 94.000 Frauen berichtet (5). Auch hier zeigte sich für Anwenderinnen des LNG-IUS im Vergleich zu der weiblichen Allgemeinbevölkerung bis 55 Jahre ein erhöhtes Brustkrebsrisiko.

Im Gegensatz zu den Studien von Mørch et al. und Soini et al. stehen die Ergebnisse einer norwegischen Kohortenstudie (NOWAC Study) mit etwa 104.000 Frauen (medianes Alter 52 Jahre, Follow-up 12 Jahre), von denen etwa 9.000 ein LNG-IUS angewandt hatten (6). Hier fand sich bei Anwendung des LNG-IUS kein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Darüber hinaus zeigten die Studiendaten ein signifikant vermindertes Endometrium- und Ovarialkarzinomrisiko. Bei dieser Studie ist jedoch anzumerken, dass die Gruppe der „LNG-ever user“ ein günstigeres Profil hinsichtlich des Brustkrebsrisikos aufwies, da signifikante

Unterschiede hinsichtlich der körperlichen Aktivität, des Alters beim Start des Follow-ups und der Anzahl der Nulligravidae bestanden. Ferner hatten die mit dem LNG-IUS behandelten Frauen im Vergleich zu den „LNG-never user“ signifikant häufiger orale Kontrazeptiva angewandt, was möglicherweise einen verstärkenden Einfluss auf das verminderte Endometrium- und Ovarialkarzinomrisiko in der „LNG-ever use“-Gruppe hatte. Allerdings blieben die Ergebnisse auch nach multivariabler Adjustierung unverändert signifikant (Tab. 6).

Es ist bekannt, dass der antiproliferative Effekt des LNG-IUS den von oral zugeführten Gestagenen bei der Behandlung einer Endometriumhyperplasie übersteigt (7). Somit ist zu erwarten, dass die Anwendung des LNG-IUS mit einer signifikanten Verminderung des Endometriumkarzinomrisikos verbunden ist. In der Gruppe der Frauen, die jemals orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, war die Anwendung des LNG-IUS mit einer signifikanten Risikoreduktion um etwa 70 % verbunden (RR: 0,34; 95 % KI 0,18–0,65). Bei Frauen, die

Es ist bekannt, dass der antiproliferative Effekt des LNG-IUS den von oral zugeführten Gestagenen bei der Behandlung einer Endometriumhyperplasie übersteigt (7). Somit ist zu erwarten, dass die Anwendung des LNG-IUS mit einer signifikanten Verminderung des Endometriumkarzinomrisikos verbunden ist. In der Gruppe der Frauen, die jemals orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, war die Anwendung des LNG-IUS mit einer signifikanten Risikoreduktion um etwa 70 % verbunden (RR: 0,34; 95 % KI 0,18–0,65). Bei Frauen, die

Einfluss des LNG-IUS auf das Endometrium-, Mammakarzinom- und epitheliale Ovarialkarzinomrisiko (NOWAC Study): Ever user (107.701 Fj.) versus Never user (1.197.734 Fj.)

Karzinom	LNG-IUS-Anwendung	Karzinomfälle	Inzidenzrate pro 100.000 Fj.	95 % KI	RR adj.	95 % KI
Epitheliales Ovarialkarzinom	Ever	18	16,7	9,9–26,4	0,53	0,32–0,88 ^a
	Never	457	38,1	34,7–41,8		
Endometriumkarzinom	Ever	15	13,9	7,8–23,0	0,22	0,13–0,40 ^b
	Never	839	70,0	65,4–74,9		
Mammakarzinom	Ever	297	275,7	245,3–309,0	1,03	0,91–1,17 ^c
	Never	3.373	281,6	272,2–291,3		
Alle drei Karzinome (gesamt)	Ever	330	306,4	274,2–341,3	0,86	0,77–0,97 ^d
	Never	4.669	389,7	378,7–401,2		

Fj.: Frauenjahre; RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; OC: Orale Kontrazeptiva
^a adjustiert für OC-Anwendung, Alter und Menopausestatus bei Start des Follow-ups, Parität
^b adjustiert für OC-Anwendung, Alter und Menopausestatus bei Start des Follow-ups, BMI, körperliche Aktivität und Parität
^c adjustiert für OC-Anwendung, Alter und Menopausestatus bei Start des Follow-ups, Brustkrebs bei der Mutter, BMI, körperliche Aktivität
^d adjustiert für OC-Anwendung, Alter und Menopausestatus bei Start des Follow-ups, Brustkrebs bei der Mutter, BMI, körperliche Aktivität, Parität

mod. nach [6]

Tab. 6: Bei Anwendung des LNG-IUS zeigte sich kein erhöhtes Brustkrebsrisiko, aber ein signifikant vermindertes Endometrium- und Ovarialkarzinomrisiko.

niemals orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, war dieser günstige Gestageneffekt – wie zu erwarten – noch stärker (-90 %) (RR: 0,08; 95 % KI 0,02–0,34).

Abschließende Beurteilung

Es gibt zahlreiche Faktoren, die das Brustkrebsrisiko beeinflussen. So steigern höheres Alter, Übergewicht und Alkoholkonsum das Risiko, während eine frühe erste Geburt, hohe Parität, Laktation und körperliche Aktivität protektiv wirken. In der vorliegenden Studie von Mørch et al. konnte jedoch aufgrund fehlender Daten keine Adjustierung für folgende Einflussfaktoren vorgenommen werden: Menarchealter, Stillzeit, körperliche Aktivität, Body Mass Index, Rauchen und Alkoholkonsum (1). Daher muss die klinische Relevanz der vorgestellten Daten angezweifelt werden.

Somit bleibt die Beantwortung der Frage, ob hormonale Kontrazeptiva das Brustkrebsrisiko beeinflussen, kontrovers. Dem möglicherweise in absoluten Zahlen gering erhöhten Brustkrebsrisiko unter der Behandlung mit Kombinationspräparaten stehen zahlreiche günstige Effekte gegenüber. Hierzu zählen in erster Linie die starke kontrazeptive Effektivität und darüber hinaus u. a. das signifikant

verminderte Risiko für Ovarial-, Endometrium- und kolorektale Karzinome sowie eine signifikant verminderte Gesamtmortalität (4, 8, 9).

Literatur

1. Mørch et al.: Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228–39
2. World contraceptive patterns 2013. New York: United Nations, Department of economic and social affairs (<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/family/contraceptive-wallchart-2013.shtml>)
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1714–27
4. Michels et al.: Oral contraceptive use and risk of cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol* 2018 Jan 31. Epub ahead of print
5. Soini et al.: Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014;124:292–9
6. Jareid et al.: Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol* 2018;149(1):127–32
7. Ørbo et al.: Levonorgestrel-impregnated device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG* 2014;121(4):477–86
8. Iversen et al.: Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6):580.e1–580.e.9

9. Hannaford et al.: Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. *BMJ*;2010:340:c927

Interessenkonflikte

Der Zürcher Gesprächskreis (ZGK; www.zuercher-kreis-hormone.eu) wurde vor 30 Jahren gegründet und setzt sich aus deutschsprachigen Klinikern und Wissenschaftlern der Gynäkologischen Endokrinologie zusammen. Um jegliche Interessenkonflikte zu vermeiden, wird bei allen Aktivitäten des Zürcher Gesprächskreises strikt auf eine Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.



Für die Autoren

**Prof. Dr. med.
Inka Wiegratz**

VivaNeo Kinderwunschpraxis
Frankfurt
VivaNeo Kinderwunschzentrum
Wiesbaden
Kaiserstraße 3
60311 Frankfurt am Main
inka.wiegratz@web.de