

# Orale hormonale Kontrazeption und Brustkrebs

**Systematische Darstellung der vorliegenden Evidenz**

*Stand der Bearbeitung: Oktober 2010*

*Durchführung:*

*Christiane Florack*

Kontakt:

Christiane Florack

Ohmstr.4

50259 Pulheim

E-Mail: [christiane.florack@netcologne.de](mailto:christiane.florack@netcologne.de)

## 1. Inhalt

Orale hormonale Kontrazeption und Brustkrebs.....	1
Stand der Bearbeitung: Oktober 2010 .....	1
<i>Durchführung:</i> .....	1
<i>Christiane Florack</i> .....	1
1.    Inhalt.....	2
2.    Hintergrund.....	3
3.    Fragestellung:.....	3
4.    Vorgehensweise .....	4
5.    Suchergebnis .....	5
6.    Darstellung der Einzelarbeiten.....	6
6.1.    Metaanalyse der „Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer“ 1996.....	6
6.2.    Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. Kahlenborn 2006 .....	9
6.3.    Nutzen und Risiko hormonaler Kontrazeption bei Frauen. HTA- Bericht DIMDI 2007 .....	9
6.4.    Hormonal contraception and risk of cancer. Cibula 2010.....	10
6.5.    Kontrazeptiva bei Frauen mit familiärer Belastung oder BRCA1 / BRCA2-Mutationsträgerinnen.....	11
6.6.    Kohortenstudien, die noch nicht in der aktuellsten systematischen Übersichtarbeit berücksichtigt wurden.....	12
7.    Fazit.....	13
8.    Literaturangaben: .....	14

## **2. Hintergrund**

Mehr als 80% der Frauen wenden irgendwann im Laufe ihres Lebens hormonelle Kontrazeptiva an (1). Seit der Einführung der oralen Kontrazeptiva (OK) in den 60er Jahren wurden diese von mehreren Hundert Millionen Frauen angewendet. Über die Jahre haben sich Form, Dosierung und Zusammensetzung verändert.

Reproduktive Merkmale wie frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität und Alter über 30 bei der ersten Geburt, das heißt Faktoren mit einer anhaltend hohen endogenen ovariellen Hormonexposition über eine lange Periode, sind mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert (2-5).

Die Zunahme des Brustkrebsrisikos durch eine Hormonersatztherapie in der Postmenopause ist durch randomisierte kontrollierte Studien belegt.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach der Bedeutung der oralen Kontrazeptiva bei der Inzidenz des Mammakarzinoms.

## **3. Fragestellung:**

**Führt die Einnahme von oralen hormonellen Kontrazeptiva zu einer Erhöhung des Risikos an Brustkrebs zu erkranken bei prämenopausalen Frauen?**

## 4. Vorgehensweise

Daten aus randomisierten kontrollierten Studien liegen zu dieser Fragestellung nicht vor.

Von daher müssen zur Beantwortung der Fragestellung Studien der nächst niedrigeren Evidenzklassen herangezogen werden (prospektive Kohortenstudien (Evidenzklasse 2), retrospektive Fall-Kontroll-Studien (Evidenzklasse 3)).

Bis dato wurden zahlreiche Fallkontrollstudien, Kohortenstudien und mehrerer Metaanalysen bzw. systematische Übersichtsarbeiten, die diese Studien zusammenfassten, veröffentlicht.

Die bis heute umfangreichste Metaanalyse der „*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*“ erschien im Jahr 1996 und analysierte die Ergebnisse von insgesamt 54 epidemiologischen Studien (Fallkontroll- und Kohortenstudien).

Diese Metaanalyse umfasst viele ältere Studien, in denen zum Teil andere als die heute üblicherweise verwendeten Kontrazeptiva eingenommen wurden. Von daher wurde eine Recherche nach weiteren, aktuelleren ab 1996 veröffentlichten Metaanalysen bzw. systematischen Übersichtsarbeiten in der Datenbank Medline durchgeführt. Desweiteren wurde nach relevanten Einzelstudien gesucht, die erst nach Erstellung der aktuellsten Übersichtsarbeit veröffentlicht wurden.

Zusätzlich wurde eine Nachrecherche anhand der Literaturverzeichnisse der als relevant erachteten Artikel und themenbezogener Übersichtsarbeiten durchgeführt.

Folgende Begriffe wurden als Text – oder Schlagwörter zur Suche benutzt: Contraceptives, Oral; oral contraceptives; Breast Neoplasms; breast cancer

## **5. Suchergebnis**

Neben der Metaanalyse der „*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*“ von 1996 (1) fand sich eine Metaanalyse von Kahlenborn (6) aus dem Jahr 2006, die Fallkontrollstudien ab 1980 einschloss, sowie eine systematische Übersichtsarbeit von Cibula (7) aus dem Jahr 2010, die englischsprachige Kohorten- und Fallkontrollstudien einschloss, die bis Ende 2008 veröffentlicht waren.

Der HTA-Bericht des DIMDI „*Benefits and risks of hormonal contraception for women*“ 2007 (8) beruft sich in seiner Bewertung zum Effekt hormonaler Kontrazeption in Bezug auf Brustkrebs auf Monographien der IARC (World Health Organization: International Agency for Research on Cancer) (9), die aufgrund ihrer Arbeitsprozedur systematisch alle relevanten Publikationen auswerten. Von daher wurde diese Arbeit dazu verwendet, das Suchergebnis zu überprüfen.

Zusätzlich wurden zwei 2010 publizierte Kohortenstudien (10, 11) gefunden, die noch nicht in der aktuellsten Übersichtsarbeit eingeschlossen waren. Eine (11) wurde aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit als nicht relevant erachtet.

Desweiteren fanden sich zwei aktuelle systematische Übersichtsarbeiten (12,13) zur Frage orale Kontrazeptiva und Brustkrebs bei Frauen mit erhöhtem Risiko (positive Familienanamnese, BRCA1/2-Trägerinnen).

## **6. Darstellung der Einzelarbeiten**

### **6.1. Metaanalyse der „Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer“ 1996**

In einer Metaanalyse der „Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer“ (1996) wurden Daten aus 54 epidemiologischen Studien (Fallkontroll- und Kohortenstudien) aus 25 Ländern, welche die Beeinflussung des Risikos, durch orale Kontrazeptiva an Brustkrebs zu erkranken, zum Inhalt hatten, zusammengefasst. Daten von insgesamt 53.297 an Brustkrebs erkrankten Frauen wurden den Daten von 100.239 Frauen ohne Brustkrebs, die als Kontrolle dienten, gegenübergestellt.

Die Analyse zeigte, dass Frauen, die gegenwärtig Ovulationshemmer einnahmen, gegenüber Nichtanwenderinnen ein gering erhöhtes relatives Risiko (RR) von 1,24 (95%CI: 1,15-1,33) an Brustkrebs zu erkranken hatten. Dieses Risiko sank jedoch über die Jahre nach der Beendigung der Anwendung: 1–4 Jahre nach Beendigung der Pilleneinnahme ist ein RR von 1,16 (95%CI: 1,08-1,23) und 5–9 Jahre nach der Letzteinnahme nur mehr ein relatives Risiko von 1,07 (95%CI: 1,02-1,13) festzustellen. Mehr als 10 Jahre nach Absetzen der Pille lag das Risiko in dem Bereich von Nichtanwenderinnen.

Bei Frauen, die Kontrazeptiva angewendet hatten, wurden bei der Diagnose von Brustkrebs niedrigere Stadien diagnostiziert. Hierzu wurde diskutiert, ob häufigere Arztbesuche und regelmäßige Untersuchungen bei den Anwenderinnen von OK hierbei eine Rolle spielen könnten.

Die Ergebnisse waren unabhängig von Dauer der Einnahme, Dosierung und Zusammensetzung der Präparate sowie anderen Risikofaktoren.

Frauen, die vor dem 20. Lebensjahr mit der Pilleneinnahme begonnen hatten, wiesen ein höheres relatives Risiko auf als Frauen, die erst nach dem 20. Lebensjahr mit den OK begonnen hatten.

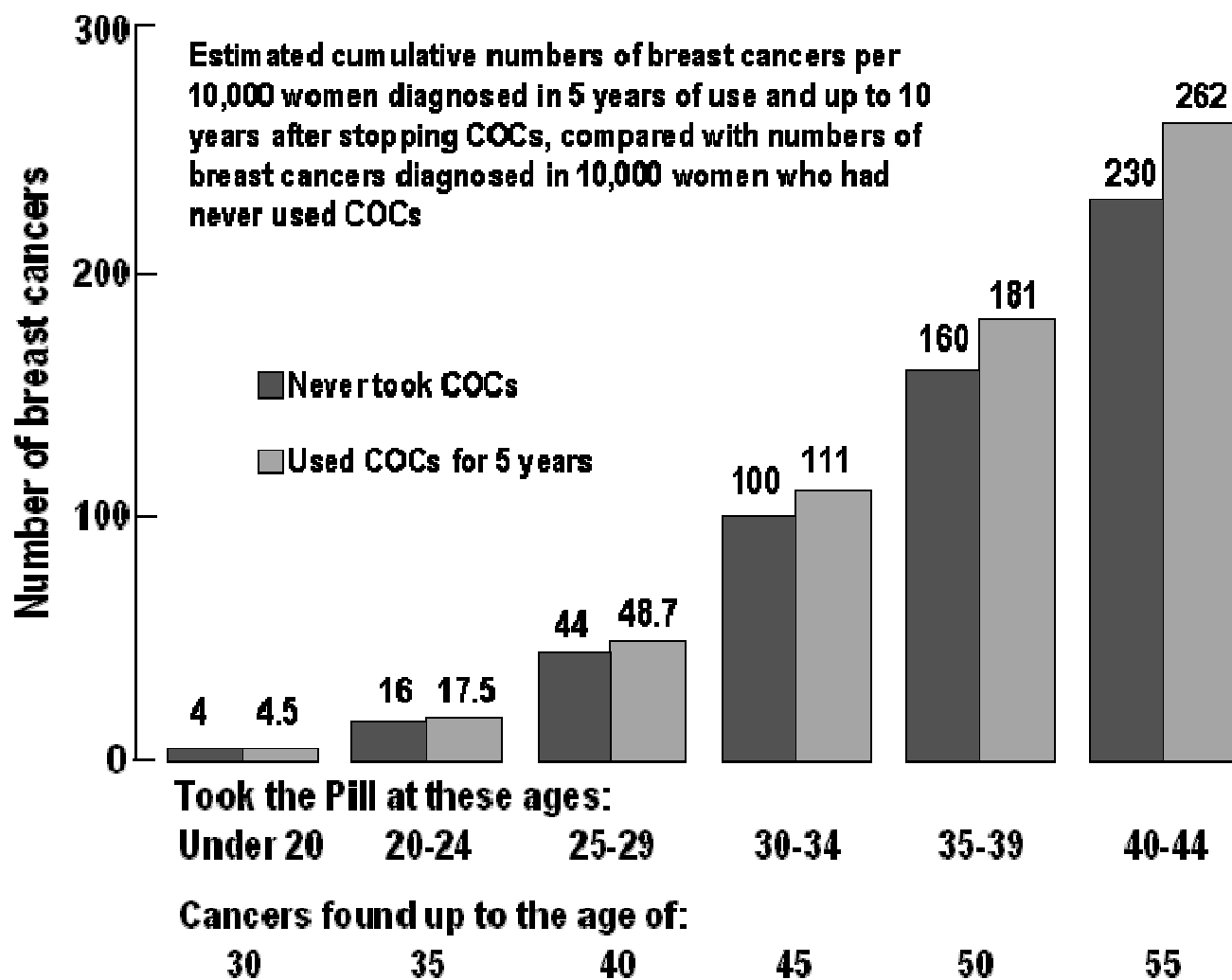
Entscheidend für die einzelne Frau ist aber nicht die relative, sondern die absolute Risikozunahme durch die Pilleneinnahme an Brustkrebs zu erkranken. Es ist für die Betroffene relevant, darüber aufgeklärt zu werden, wie viele zusätzliche Fälle an Brustkrebs durch die Pilleneinnahme zu erwarten sind.

Die altersspezifische Inzidenz an Mammakarzinomen beträgt 50/100.000 in der Altersgruppe 35–39 Jahre und <20/100.000 bei Frauen unter 35 Jahren. Im Vergleich dazu beläuft sich die altersspezifische Brustkrebsinzidenz in der Postmenopause auf das 6–10-Fache. Die Wahrscheinlichkeit, vor dem 40. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken, ist also gering, eine relative Risikoerhöhung durch die Pille, wie in den Studien zitiert, ist daher quantitativ anders zu bewerten als eine relative Risikoerhöhung durch eine Hormonersatztherapie in einem Kollektiv mit 10-fach erhöhtem altersspezifischem Hintergrundrisiko.(14)

Basierend auf den Daten dieser Metaanalyse ist durch Pilleneinnahme mit den in der Tabelle angeführten, zusätzlichen Fällen von Brustkrebs, bezogen auf 10.000 Frauen, zu rechnen. Im Vergleich zur Pille finden wir bei der Einnahme von Hormonersatztherapie ein 10-fach erhöhtes absolutes Risiko, d.h. 19 zusätzliche Brustkrebsfälle auf 1.000 Anwenderinnen.

Zusätzliche Fälle von Brustkrebs	Altersgruppe
0,5	16–19a
1,5	20–24a
4,7	25–29a
11	30–34a
21	35–39a

Tab.: Zusätzliche Brustkrebsfälle durch Pilleneinnahme



Quelle: (15)



## **6.2. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. Kahlenborn 2006**

Die 2006 veröffentlichte Metaanalyse schloss 34 Fallkontrollstudien mit einem Publikationsdatum ab 1980 ein. Die Auswertung von Kahlenborn zeigte insgesamt ein erhöhtes relatives Risiko für die Entstehung von Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen, die jemals OK eingenommen hatte (OR 1,19; 95%CI 1,09-1,29).

Die Analyse von Studien, die getrennte Daten für Nullipari und Pari angegeben haben, ergab für Nullipari keine signifikante Risikoerhöhung (OR 1,24; 95%CI 0,92-1,67). Für Pari war die relative Risikozunahme unter OK signifikant (OR 1,29; 95%CI 1,2-1,4). Die Autoren berichteten darüber hinaus einen akzentuierten Zusammenhang bei einer Pillenanwendung vor der ersten voll ausgetragenen Schwangerschaft (OR 1,44; 95%CI 1,28-1,62) und postulierten eine besondere Sensibilität des Brustgewebes vor der Differenzierung durch die erste Schwangerschaft.

## **6.3. Nutzen und Risiko hormonaler Kontrazeption bei Frauen. HTA- Bericht DIMDI 2007**

In dem HTA-Bericht des DIMDI, der sich auf Monographien des IRCA stützt, heißt es: Für Brustkrebs wurde eine positive aber nur moderat starke Assoziation zwischen Exposition von OK und dem Krebsrisiko ermittelt, was für einen eher mäßigen kanzerogenen Effekt spricht. Das RR war höher bei jungen Frauen. Das erhöhte Risiko ging 8-10 Jahre nach Medikamentenabsetzung zurück. Die identifizierten Fälle befanden sich allerdings bei Anwenderinnen von OK im Durchschnitt in wenig fortgeschrittenen Stadien, was unter anderem auf Verzerrungen durch eine Frühdiagnostik hindeuten könnte. Es konnte kein Zusammenhang mit der Östrogendosis festgestellt werden. Es liegt ebenfalls auch keine zuverlässige Evidenz für ein erhöhtes Risiko bei den Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten vor.

#### **6.4. Hormonal contraception and risk of cancer. Cibula 2010**

Die systematische Übersichtsarbeit von Cibula et al. berücksichtigte alle englischsprachigen Kohorten- und Fallkontrollstudien, die bis einschließlich Dezember 2008 veröffentlicht waren. Eine metaanalytische Auswertung wurde nicht durchgeführt, sondern die wichtigsten Studien und vorhergegangenen Metaanalysen kurz erörtert und die Ergebnisse narrativ zusammengefasst.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die vorhandenen Daten auf eine geringfügige Steigerung des Brustkrebsrisikos für Frauen, die gegenwärtig orale Kontrazeptiva anwenden, hindeuten. Dieser Effekt war 5 bis 10 Jahren nach Anwendungsstopp nicht mehr nachweisbar.

Langanhaltender Gebrauch in einem jungen Alter vor der ersten voll ausgetragenen Schwangerschaft scheint der wichtigste Risikofaktor zu sein.

Die Mehrheit der Studien berichtete jedoch keine Risikoerhöhung unter OK. Die Anzahl der durch die Einnahme der Kontrazeptiva zusätzlich aufgetretenen Brustkrebsfälle blieb unter 1% aller Mammakarzinome und 7% der prämenopausalen Fälle.

Keine Studie beobachtete einen Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der OK und dem Brustkrebsrisiko.

Desweiteren wurde diskutiert, ob die diskrete Risikoerhöhung auf die Ovulationshemmer der ersten Generation zurückzuführen war oder ob ein Screening –Bias ursächlich sein könnte.

## **6.5. Kontrazeptiva bei Frauen mit familiärer Belastung oder BRCA1 / BRCA2-Mutationsträgerinnen**

### ***6.5.1. Oral contraceptives and family history of breast cancer. Gaffield 2009***

Eine 2009 publizierte systematische Übersichtsarbeit (12) über 10 Studien und unter Einschluss der gepoolten Analyse von 54 Studien der „Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer“ zeigte insgesamt kein signifikant höheres Brustkrebsrisiko für Anwenderinnen von OK mit positiver Familienanamnese. In vier Einzelstudien wurde jedoch ein höheres Risiko für Frauen mit positiver Familienanamnese beobachtet, besonders bei Frauen, die OK vor 1975 einnahmen.

### ***6.5.2. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. Iodice 2010***

In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse (13), die Daten von BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen aus 5 Studien einschloss, wurde insgesamt kein signifikanter Zusammenhang zwischen OK-Anwendung und Brustkrebsrisiko bei Mutationsträgerinnen (RR: 1,13; 95%CI 0,88-1,45) beobachtet. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch einen signifikanten Zusammenhang für OK, die vor 1975 angewandt wurden (RR: 1,47; 95%CI 1,06-2,04).

## **6.6. Kohortenstudien, die noch nicht in der aktuellsten systematischen Übersichtarbeit berücksichtigt wurden**

### **6.6.1. *Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. Hunter 2010***

In dieser Studie wurden über 100.000 Krankenschwestern beobachtet, die bei Einschluss in die Studie 1989 zwischen 25 und 42 Jahre alt waren. Alle zwei Jahre wurden Informationen zur Anwendung von oralen Kontrazeptiva mit Aufnahme des spezifischen Präparates aktualisiert.

Die Auswertung dieser Daten im Zusammenhang mit den aufgetretenen Mammakarzinomen zeigte, dass der gegenwärtige Gebrauch von OK assoziiert war mit einem marginal erhöhten Brustkrebsrisiko (RR, 1,33; 95%CI, 1,03-1,73). Nach Absetzen der OK bestand das erhöhte Risiko nicht mehr. Ein spezifisches Präparat, ein triphasisches Präparat mit Levonorgestrel, schien substantiell für diese Risikozunahme verantwortlich zu sein (relatives Brustkrebsrisiko bei gegenwärtigem Gebrauch dieses triphasischen Präparates: 3,05 (95%CI, 2,00-4,66; P < 0.0001).

## **7. Fazit**

Die vorhandenen Daten weisen insgesamt auf eine marginale Steigerung des Brustkrebsrisikos für Frauen hin, die gegenwärtig orale Kontrazeptiva anwenden. Dieser Effekt ist 5 bis 10 Jahren nach Anwendungsstopp nicht mehr nachweisbar.

Das relative Risiko ist höher bei jungen Frauen, insbesondere wenn orale Kontrazeptiva vor der ersten voll ausgetragenen Schwangerschaft angewendet werden. Das Mammakarzinom bei jungen Frauen ist jedoch selten, so dass das absolute Risiko sehr gering ist.

Die Mehrheit der neueren Kohortenstudien berichtet keine Risikoerhöhung unter OK. Es wird diskutiert, ob die diskrete Risikoerhöhung auf die Ovulationshemmer der ersten Generation zurückzuführen ist, oder ob ein Screening –Bias ursächlich sein könnte.

Es kann kein Zusammenhang mit der Östrogendosis festgestellt werden. Es liegt ebenfalls auch keine zuverlässige Evidenz für ein erhöhtes Risiko bei den Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten vor.

Eine aktuelle Kohortenstudie zeigt, dass ein spezifisches Präparat, ein triphasisches Präparat mit Levonorgestrel, substantiell für die Risikozunahme verantwortlich sein könnte. Dies sollte durch weitere Studien abgeklärt werden.

Auch weisen die Daten insgesamt nicht auf ein signifikant höheres Brustkrebsrisiko für Anwenderinnen von OK mit positiver Familienanamnese oder BRCA1 / BRCA2-Mutationsträgerinnen hin.

Das mögliche Risiko muss gegenüber dem therapeutischen Nutzen und den möglichen Benefits, wie zum Beispiel einer chemopräventiven Wirkung in Hinblick auf das Ovarialkarzinom, abgewogen werden.

## **8. Literaturangaben:**

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer (CGHFBC). Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalyses of individual data on 53297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–1727
2. Lilienfeld AM. The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer* 1956; 9: 927–934
3. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146–151
4. Bland KL. Risk factors as an indicator for breast cancer screening in asymptomatic patients. *Maturitas* 1987; 9: 135–161
5. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 315–329
6. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1290–1302.
7. Cibula D, Gompel A, Mueck AO et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reproduction Update* 2010; 16: 631–650
8. Gorenoi V et al. Nutzen und Risiko hormonaler Kontrazeption bei Frauen. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland, Bd. 56; 1. Auflage 2007; ISSN:1864-9645; [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)
9. IARC. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007; 91:1–528.
10. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2496-502. Epub 2010 Aug 27
11. Rosenberg L, Boggs DA, Wise LA, et al. Oral Contraceptive Use and Estrogen/Progesterone Receptor–Negative Breast Cancer among African American Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2073-2079; Published OnlineFirst July 20, 2010
12. Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception*. 2009; 80: 372-80
13. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 2275-84. Epub 2010 May 27

14. Antibabypille und Mamma-Ca: Wie hoch ist das Risiko wirklich? <http://gynaekologie-geburtshilfe.universimed.com/artikel/antibabypille-und-mamma-ca-wie-hoch-ist-das-risiko-wirklich>
15. <http://www.gp-training.net/protocol/gynaecology/contraception/index.htm>