

## // Neue Daten zum Risiko von Ovarialkarzinomen bei menopausaler Hormontherapie //

V. STRASSMANN

S. BECKER

(BfArM)

Die menopausale Hormontherapie kann typische klimakterische Beschwerden lindern, sie ist jedoch mit Risiken wie koronarer Herzerkrankung, ischämischen Schlaganfällen, venösen Thromboembolien, Brustkrebs und Ovarialkarzinom verbunden. Sie sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Im Jahr 2015 wurden neue Daten zum Risiko des Auftretens von Ovarialkarzinomen nach menopausaler Hormontherapie veröffentlicht. Demnach zeigt sich ein höheres relatives Risiko für das Auftreten von Ovarialkarzinomen bereits innerhalb der ersten fünf Jahre der Anwendung, welches nach dem Absetzen der Therapie wieder abnimmt. Zudem weisen die neuen Ergebnisse darauf hin, dass dieses Risiko sowohl für rein östrogenhaltige als auch für Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparate besteht. Auf Grund des seltenen Auftretens von Ovarialkarzinomen ist das absolute Risiko unter Anwendung von Hormontherapie jedoch gering. Nach Beratungen im PRAC wurden auf europäischer Ebene entsprechende Aktualisierungen der Texte der Fach- und Gebrauchsinformationen für menopausale Hormontherapie empfohlen.

### HINTERGRUND

Wechseljahre und Menopause stellen physiologische Prozesse dar, die an sich keiner Therapie bedürfen.<sup>1</sup> Hormonelle Veränderungen während der Menopause können mit klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen oder urogenitalen Störungen verbunden sein. Solche Beschwerden bedürfen nicht notwendigerweise einer Behandlung, sie können aber durch hormonelle Therapie mit Östrogenen oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen (z. B. Estradiol, konjugierte Östrogene) reduziert werden. Da die hormonelle Therapie (HT) mit Risiken verbunden ist, sollte eine Behandlung nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei entsprechender Schwere der Beschwerden und nach Aufklärung der betroffenen Frauen über mögliche Risiken erfolgen. Die Notwendigkeit der Behandlung sollte regelmäßig und wenigstens jährlich überprüft werden.<sup>2</sup>

Nach Bekanntwerden der Ergebnisse der WHI-Studie (Women's Health Initiative) im Jahr 2001, die als randomisierte kontrollierte Studie mögliche Risiken der HT zeigte, ist die Häufigkeit der Verordnung dieser Therapie in Deutschland stark zurückgegangen.<sup>3</sup> Schätzungen zufolge wurden im Jahr 2001 noch jeder zweiten bis dritten Frau im Alter zwischen 50 und 70 Jahren Arzneimittel zur Hormontherapie verordnet, während im Jahr 2009 nur noch jede fünfte bis sechste Frau mit HT behandelt wurde.<sup>4</sup>

Die Therapie mit Östrogen-Mono- und Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparaten ist mit einer leichten Erhöhung des relativen Risikos für Ovarialkarzinom assoziiert. Die zugrunde liegenden Daten für das Risiko von Ovarialkarzinomen werden in diesem Artikel näher dargestellt und diskutiert.

### RISIKEN DER HORMONTHERAPIE

Neben dem Risiko des Ovarialkarzinoms, welches in der in diesem Artikel vorgestellten neuen Metaanalyse näher untersucht wurde, geht die HT mit anderen bekannten höheren Risiken wie koronaren Herzerkrankungen, ischämischen Schlaganfällen, venösen Thromboembolien und Brustkrebs einher.

### **Koronare Herzerkrankung**

Es gibt keine Daten aus kontrollierten randomisierten Studien, die eine protektive Wirkung der Gabe von Östrogen-Progestagen-Kombinationen auf das Auftreten von Herzinfarkten zeigen. Das relative Risiko des Auftretens koronarer Herzerkrankungen ist unter der Gabe von Östrogen-Progestagen-Kombinationen leicht erhöht. Da das Grundrisiko einer koronaren Herzerkrankung stark vom Alter abhängig ist, ist die absolute Zahl der zusätzlichen Fälle koronarer Herzerkrankungen unter Einnahme von HT bei gesunden Frauen kurz nach Eintritt der Menopause gering, steigert sich jedoch mit zunehmendem Alter. Klinische Studien bei hysterektomierten Frauen fanden kein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen unter alleiniger Östrogengabe.<sup>2</sup>

### **Ischämischer Schlaganfall**

Die Gabe von kombinierten Östrogenen und Progestagenen und die alleinige Gabe von Östrogenen sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko des Auftretens von ischämischen Schlaganfällen assoziiert. Da das Grundrisiko für ischämische Schlaganfälle altersabhängig ist, steigt das Gesamtrisiko für Schlaganfälle bei den Anwenderinnen mit zunehmendem Alter. Basierend auf Daten der WHI-Studie wäre bei einer angenommenen Grundinzidenz von acht ischämischen Schlaganfällen pro 1.000 Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren über einen Zeitraum von fünf Jahren bei HT-Anwendung mit etwa drei zusätzlichen Fällen pro 1.000 Anwenderinnen über den gleichen Zeitraum zu rechnen.<sup>2</sup>

### **Venöse Thromboembolien**

Eine Hormontherapie mit Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparaten und östrogenhaltigen Monopräparaten steigert das relative Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien um das 1,3- bis Dreifache. Dabei ist das Auftreten innerhalb des ersten Jahres der Therapie wahrscheinlicher. Werden die Daten der WHI-Studien zugrunde gelegt, ist bei 50- bis 59-jährigen hysterektomierten Anwenderinnen von oralen Östrogen-Monopräparaten bei einem relativen Risiko von 1,2 mit einem zusätzlichen Fall pro 1.000 Anwenderinnen über einen Zeitraum von fünf Jahren zu rechnen. Hierbei wird eine Grundinzidenz von sieben Fällen pro 1.000 Frauen über einen Zeitraum von fünf Jahren angenommen. Bei 50- bis 59-jährigen Anwenderinnen von oralen Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparaten liegt bei einem relativen Risiko von 2,3 die Anzahl der zusätzlichen Fälle venöser Thromboembolien bei fünf pro 1.000 Anwenderinnen über einen Zeitraum von fünf Jahren, während das Basisrisiko im entsprechenden Alter bei vier Fällen pro 1.000 Frauen über einen Zeitraum von fünf Jahren liegt.<sup>2</sup>

### **Brustkrebs**

Bei Frauen, die Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparate für mehr als fünf Jahre angewendet haben, wurde ein bis zu zweifach erhöhtes relatives Risiko für Brustkrebs beobachtet. Das Risiko ist dabei abhängig von der Dauer der Einnahme. Daten der WHI-Studie und anderer epidemiologischer Studien zeigten eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos nach einer Anwendungsdauer von etwa drei Jahren. Das Risiko für Brustkrebs ist bei Frauen, die eine Östrogen-Monotherapie anwenden, substanziell geringer als bei Anwenderinnen von kombinierten Östrogen-Progestagen-haltigen Mitteln.<sup>2,5</sup>

Das zusätzliche Risiko für das Auftreten von Brustkrebs verringert sich nach dem Absetzen der Therapie und fällt etwa fünf Jahre nach dem Stopp der Anwendung auf das Basisrisiko zurück.

Bei einem Grundrisiko von neun bis zwölf Fällen von Brustkrebs pro 1.000 Frauen im Alter von 50 bis 65 Jahren über einen Zeitraum von fünf Jahren kann die Anzahl der zusätzlichen Fälle bei einem relativen Risiko von 1,7 bei kombinierten Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparaten auf etwa sechs pro 1.000 Anwenderinnen über einen Zeitraum von fünf Jahren geschätzt werden. Die Anzahl der

zusätzlichen Fälle bei Östrogen-Monopräparaten liegt bei einem relativen Risiko von 1,2 bei zwei Fällen pro 1.000 Anwenderinnen über einen Zeitraum von fünf Jahren.<sup>2</sup>

### **Endometriumkarzinom**

Die Anwendung von Östrogen-Monopräparaten erhöht das Risiko für Endometriumkarzinom um das Dreifache nach fünfjährigem Gebrauch und um das Neunfache nach zehnjährigem Gebrauch. Daher wird bei Frauen mit vorhandener Gebärmutter in der Regel eine kontinuierliche kombinierte oder sequenzielle Östrogen-/Gestagengabe empfohlen, welche das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms reduziert.<sup>2</sup>

### **Ovarialkarzinom**

Ovarialkarzinome sind seltener als Brustkrebs. Die Anwendung von Östrogen-Monotherapie und Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie ist mit einer leichten Erhöhung des relativen Risikos für Ovarialkarzinom assoziiert. Bei einer Grundinzidenz von zwei Fällen pro 2.000 Frauen im Alter von 50 bis 54 Jahren über einen Zeitraum von fünf Jahren ist bei einem relativen Risiko von 1,4 mit etwa einem zusätzlichen Fall von Ovarialkarzinom bei Anwendung einer HT über einen Zeitraum von fünf Jahren zu rechnen.<sup>2</sup> Die zugrunde liegenden Daten für diese Angaben zum Risiko von Ovarialkarzinomen und insbesondere neue Daten einer Metaanalyse dazu werden im Folgenden näher dargestellt und diskutiert.

### **CORE-SMPC/PL – KERNAUSSAGEN DER FACH- UND GEBRAUCHSINFORMATION**

Wichtige Informationen zu Anwendung und Risiken der menopausalen Hormontherapie werden auf europäischer Ebene seit dem Jahr 2000 in einer sogenannten Core-SmPC/PL (SmPC: Summary of Product Characteristics – Fachinformation, PL: Package Leaflet – Gebrauchsinformation) zusammengefasst.<sup>2,5</sup> Diese Core-SmPC/PL wurde regelmäßig aktualisiert, nachdem in den letzten Jahren wichtige Studiendaten zur Anwendung der HT publiziert worden waren, die eine Anpassung an den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand erforderlich machten. Die jüngste Änderung der Core-SmPC/PL fand im Dezember 2015 statt, nachdem das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Daten einer neuen Metaanalyse zum Risiko des Auftretens von Ovarialkarzinom im Rahmen eines Signalverfahrens näher evaluiert hat.<sup>6</sup>

### **BERATUNGEN IM PRAC ZU DATEN EINER NEUEN STUDIE ZUM RISIKO DES OVARIALKARZINOMS UNTER MENOPAUSALER HORMONTHERAPIE**

Im Februar 2015 wurden neue Ergebnisse einer Metaanalyse zum Risiko von Ovarialkarzinomen unter menopausaler HT publiziert.<sup>7</sup> Die Publikation führte zur Einleitung eines Signalverfahrens im PRAC. Auf seiner April-Sitzung im Jahr 2015 beschloss der PRAC, dass diese Studie und ggf. die Notwendigkeit der Änderung von Fach- und Gebrauchsinformationen basierend auf den Studienergebnissen näher bewertet werden sollen.<sup>8</sup> Die Niederlande übernahmen die Rapporteurschaft für die Beurteilung der Studie und ihrer Ergebnisse. Diese Bewertungen wurden im Juni 2015 im PRAC vorgestellt und diskutiert.<sup>9</sup> Es wurde beschlossen, dass einige Aspekte der Metaanalyse weiter zu klären seien, bevor die betroffenen Fachinformationen aktualisiert werden sollten. Nach Rückfragen an die Studiengruppe, weiteren Diskussionen und der Erörterung eingegangener Stellungnahmen beschloss der PRAC im Dezember 2015, dass die Core-SmPC/PL für Arzneimittel zur menopausalen HT an den aktualisierten wissenschaftlichen Kenntnisstand angepasst werden sollte.<sup>10,11</sup> Der PRAC empfahl daraufhin Änderungen der entsprechenden Hinweise zum Risiko für Ovarialkarzinom (siehe Kasten Seite 6).

## Empfohlene neue Texte für die Fachinformationen zum Risiko von Ovarialkarzinomen unter menopausaler Hormonersatztherapie<sup>12</sup>

### Abschnitt 4.4: Warnhinweise

#### Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von fünf Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

### Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen

#### Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT fünf Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa zwei Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

## DISKUSSION DER NEUEN DATEN ZUM RISIKO DES AUFTRETENS VON OVARIALKARZINOMEN

Im Rahmen der neuen publizierten Studie wurden alle seit 1998 verfügbaren Studien ausgewertet, die bestimmte Basisinformationen enthielten, nach dem Jahr 2006 beendet worden waren und wenigstens 200 Fälle von Ovarialkarzinom beobachtet hatten.<sup>7</sup> Zum Stichtag im Januar 2013 konnten 58 Studien identifiziert werden, von denen 52 Studien in die geplante Metaanalyse eingeschlossen wurden. Aus diesen Studien wurden Fälle mit Ovarialkarzinom eingeschlossen, die jeweiligen Kontrollen waren postmenopausale Frauen ohne Ovarialkarzinom oder mit vorheriger Oophorektomie. Den Fällen aus prospektiven Studien wurden bis zu vier Kontrollen zufällig zugeordnet. Von 51 der 52 Studien wurden individuelle Daten zentral mit Fall-Kontroll-Vergleichen analysiert, für die verbleibende Studie konnten nur tabellarische Auswertungen berücksichtigt werden. Die zuletzt eingenommene HT wurde als Östrogen-Therapie oder Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie klassifiziert. Die Daten wurden mittels Poisson-Regression im Vergleich zu Nichtanwenderinnen ausgewertet und die resultierenden Odds Ratios als relative Risiken beschrieben. In den prospektiven Studien wurde die Nachverfolgung vier Jahre nach dem letzten dokumentierten Gebrauch einer HT zensiert, um möglichen Änderungen der Hormontherapie Rechnung zu tragen. Bei dieser Zensierung wurde bezüglich Dauer und Informationen zur eingenommenen Medikation angenommen, dass die zuletzt dokumentierte Medikation weiter fort-

gesetzt worden war (für die Dauer der Behandlung wurde dabei also angenommen, dass Frauen, die bei ihrer letzten Befragung angegeben hatten, HT anzuwenden, diese auch weiter anwenden, soweit keine anderen Informationen vorlagen). Sensitivitätsanalysen untersuchten andere kürzere Zeitpunkte der Zensierung mit Grenzen bis zu einem Jahr, zeigten aber keine unterschiedlichen Ergebnisse, wodurch eine größere Verzerrung der Studienergebnisse durch die Art der Zensierung ausgeschlossen werden kann. Alle Analysen wurden stratifiziert nach Studie, Studienzentrum, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Parität (Anzahl der Geburten), ehemaligem Gebrauch von oralen Kontrazeptiva und Alter bei Menopause ausgewertet. Weitere Sensitivitätsanalysen für andere mögliche Confounder wurden ebenfalls durchgeführt. Die Hauptanalysen wurden jeweils für die prospektiven Studien durchgeführt, die Ergebnisse der retrospektiven Studien wurden aber im Rahmen von Sensitivitätsanalysen weiter analysiert. Die Autoren geben in der Publikation sowohl die Ergebnisse für die methodisch zuverlässigeren prospektiven Studien als auch für die Kombination von prospektiven und retrospektiven Studien an.

Insgesamt wurden 21.488 Fälle von Ovarialkarzinomen aus 17 prospektiven und 35 retrospektiven Studien in die Analysen eingeschlossen. Die prospektiven Studien machten mit 12.110 Fällen mehr als die Hälfte der Gesamtfälle aus. Das mittlere Diagnosejahr der Fälle lag im Jahr 2001 und 55 Prozent der Fälle hatten eine HT über eine mediane Dauer von sechs Jahren (Interquartilenabstand 2–10)

**Tabelle 1: Relatives Risiko des Auftretens von Ovarialkarzinom abhängig von der Anwendungsdauer bei aktuellen und ehemaligen Anwenderinnen von menopausaler Hormontherapie**

Quelle: modifiziert nach<sup>7</sup>

Hormontherapie (HT)	Mediane Einnahmedauer in Jahren (prospektive Studien/ alle Studien)	Anzahl Fälle (prospektive Studien/ alle Studien)	Prospektive Studien	Alle Studien
			relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	
<b>Nichtanwenderinnen</b>		5.429/10.571	1,00 (0,96–1,04)	1,00 (0,97–1,03)
<b>aktuelle Anwendung von HT</b>				
Anwendungsdauer <5 Jahre	3/2	571/897	1,43 (1,31–1,56)	1,27 (1,18–1,37)
Anwendungsdauer ≥5 Jahre	10/10	1.798/2.311	1,41 (1,34–1,49)	1,34 (1,28–1,41)
<b>vergangene Anwendung, &lt; 5 Jahre seit letztem Gebrauch</b>				
Anwendungsdauer <5 Jahre	1/1	158/458	1,17 (0,98–1,38)	1,11 (0,99–1,24)
Anwendungsdauer ≥5 Jahre	10/10	224/623	1,29 (1,11–1,49)	1,25 (1,13–1,39)
<b>vergangene Anwendung, ≥5 Jahre seit letztem Gebrauch</b>				
Anwendungsdauer <5 Jahre	1/1	940/1.453	0,94 (0,88–1,02)	0,97 (0,91–1,03)
Anwendungsdauer ≥5 Jahre	10/10	728/889	1,10 (1,01–1,20)	1,11 (1,03–1,20)

angewendet. Demgegenüber hatten in den retrospektiven Studien nur 29 Prozent (2.702) der Frauen eine HT über eine mediane Zeitdauer von vier Jahren (Interquartilenabstand 1–10) angewendet. In den retrospektiven Studien lag das mittlere Diagnosejahr der Fälle im Jahr 1992.

Das Risiko für Ovarialkarzinom war unter den Anwenderinnen von HT signifikant höher als bei den Nichtanwenderinnen (relatives Risiko [RR] 1,20; 95 %-KI: 1,15–1,26 für prospektive Studien; RR 1,15; 95 %-KI: 1,10–1,19 für alle Studien). Das Risiko hing dabei stark vom Zeitpunkt der letzten Anwendung ab. In den prospektiven Studien war das Risiko bei den aktuellen Anwenderinnen am höchsten (RR 1,41; 95 %-KI: 1,32–1,50). Dabei zeigte sich ein erhöhtes Risiko sowohl bei Frauen, die eine HT über weniger als fünf Jahre (mediane Einnahmedauer drei Jahre, RR 1,43; 95 %-KI: 1,31–1,56), als auch bei Frauen, die eine HT über mehr als fünf Jahre angewendet hatten (Tabelle 1). Bei ehemaligen Anwenderinnen war das Risiko innerhalb der ersten fünf Jahre nach Beendigung der Anwendung in den prospektiven Studien ebenfalls noch signifikant erhöht (RR 1,23; 95 %-KI: 1,09–1,37). Das Risiko für das Auftreten von Ovarialkarzinom nahm ab, je länger die Anwendung zurücklag, obwohl Frauen, die eine HT für mindestens fünf Jahre angewendet hatten, nach Beendigung der Therapie für mehr als fünf Jahre weiterhin ein erhöhtes, wenn auch geringeres Risiko aufwiesen (RR 1,10; 95 %-KI: 1,01–1,20).

Die Daten der Metaanalyse liefern Hinweise, dass bereits während einer fünfjährigen Einnahme ein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinom bestehen kann und nicht erst nach fünfjähriger Einnahme, wie es bisher basierend auf den Daten der Million Women Study (MWS) angenommen wurde.<sup>13</sup> Die MWS stellt eine der größten epidemiologischen Studien zur HT dar, die auch in die neu veröffentlichte Metaanalyse eingeschlossen wurde. In der MWS wurde ein signifikant erhöhtes Risiko erst nach fünfjähriger Einnahme beobachtet. Die Autoren der neuen Metaanalyse, unter anderem die Studienleiterin der MWS-Studie, weisen in der Korrespondenz zu ihrer Veröffentlichung darauf hin, dass aufgrund mittlerweile angesamelter zusätzlicher Daten der MWS, die in dieser Metaanalyse berücksichtigt wurden, die 2007 publizierten Ergebnisse der MWS durch die der neuen Metaanalyse ersetzt beziehungsweise aufgehoben werden. So konnten gegenüber der vorherigen Publikation zur MWS aus dem Jahr 2007 zum Beispiel zusätzliche Fälle aufgrund längerer Nachverfolgung berücksichtigt werden.<sup>14</sup>

**Tabelle 2: Relatives Risiko für Ovarialkarzinom bei aktuellen und ehemaligen Anwenderinnen im Vergleich zu Nichtanwenderinnen nach Studiendesign und Art der zuletzt verwendeten Hormontherapie**

Quelle: modifiziert nach<sup>7</sup>

Studienart/ Art der Hormontherapie	Anzahl der exponierten Fälle	Relatives Risiko (95 %-Konfidenzintervall)
<b>prospektive Studien</b>		
Östrogen-Therapie	1.130	1,37 (1,26–1,50)
Östrogen-Progestagen-Therapie	1.167	1,37 (1,26–1,48)
<b>retrospektive Studien</b>		
Östrogen-Therapie	742	1,21 (1,07–1,37)
Östrogen-Progestagen-Therapie	498	0,96 (0,83–1,10)
<b>alle Studien</b>		
Östrogen-Therapie	1.872	1,32 (1,23–1,41)
Östrogen-Progestagen-Therapie	1.665	1,25 (1,16–1,34)

Die in der Metaanalyse untersuchten prospektiven Studien zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Europa und Nordamerika; jedoch gab es Unterschiede bezüglich der ermittelten Risiken zwischen prospektiven und retrospektiven Studien (RR 1,37; 95 %-KI: 1,27–1,48 in prospektiven Studien versus RR 1,04; 95 %-KI: 0,93–1,16 in retrospektiven Studien). Diese Differenz ist vor allem auf ein nicht beobachtetes Risiko in den retrospektiven nordamerikanischen Studien zurückzuführen, bei denen jedoch ein Bias nicht ausgeschlossen werden kann und bei denen das mittlere Jahr der Diagnose mit dem Jahr 1990 weiter zurückliegt.

Bei aktuellen und ehemaligen Anwenderinnen war das Risiko für Ovarialkarzinom sowohl für Östrogen-Monopräparate als auch für Östrogen-Progestagen-Kombinationen signifikant erhöht (Tabelle 2). Frühere Aussagen, dass abhängig von der Art des angewendeten Hormons (Östrogen-Monotherapie versus Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie) Risiken für die Entwicklung von Ovarialkarzinomen unterschiedlich sind, wurden in dieser umfassenden Datenauswertung nicht bestätigt.

Die Autoren berechneten basierend auf den ermittelten relativen Risiken und Daten zur Inzidenz von Ovarialkarzinomen in Großbritannien das zusätzliche Risiko für Ovarialkarzinom für einen Gesamtzeitraum von 15 Jahren nach fünfjähriger Einnahme einer HT bei Beginn der Einnahme im Alter von 50 Jahren und in den nachfolgenden zehn Jahren nach Absetzen der Therapie. Dabei ermittelten sie innerhalb der fünfjährigen Einnahme ein zusätzliches Risiko von 0,5 Fällen pro 1.000 Anwenderinnen, in den nachfolgenden fünf Jahren nach Absetzen ein zusätzliches Risiko von 0,4 Fällen pro 1.000 Anwenderinnen und in der wiederum nachfolgenden fünfjährigen Zeitperiode zehn Jahre nach dem Absetzen der Therapie 0,1 zusätzliche Fälle pro 1.000 Anwenderinnen. Insgesamt berechnet sich so ein zusätzliches Risiko von einem Fall pro 1.000 Anwenderinnen für einen Gesamtzeitraum von 15 Jahren.

### EMPFOHLENE ÄNDERUNGEN DER CORE-SMPC/PL

Der PRAC diskutierte die Ergebnisse der Studie und kam zu dem Schluss, dass die vorliegenden Ergebnisse hinreichend robust sind, um entsprechende Änderungen der Produktinformationen für Arzneimittel zur menopausalen HT zu empfehlen.

Die Informationen zum Risiko für Ovarialkarzinom unter HT basierten bis zu den hier dargestellten empfohlenen Änderungen vor allem auf den Daten der MWS und den Ergebnissen der WHI-Studie.<sup>3, 13</sup> Die Ergebnisse der MWS zeigten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ovarialkarzinomen unter HT nach Anwendung von mindestens fünf Jahren (RR für das Auftreten von Ovarialkarzinom unter aktueller Therapie 1,20; 95 %-KI: 1,09–1,32). In der placebokontrollierten WHI-Studie zeigte sich kein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ovarialkarzinom unter Anwenderinnen kombinierter HT (RR 1,57; 95 %-KI: 0,77–3,24). Diese Informationen waren bisher in den Texten der Core-SmPC/PL enthalten.<sup>14</sup> Bisherige Daten zum Einfluss der Dauer der Anwendung sind nun basierend auf der hier vorgestellten größeren Metaanalyse, die auf neueren Daten mit längerer Beobachtungszeit beruhen, nicht mehr aktuell und wurden entsprechend geändert (siehe Kasten Seite 6).

Neben zusätzlichen Informationen zu den vorliegenden Studienergebnissen, insbesondere zum Einfluss der Dauer und der Art der HT, wurden die Texte auch bezüglich der resultierenden absoluten Risiken für Anwenderinnen aktualisiert. Während die Publikation der neuen Metaanalyse das absolute zusätzliche Risiko für Ovarialkarzinom basierend auf Inzidenz- und Prävalenzschätzungen aus England über einen Zeitraum von 15 Jahren nach fünfjähriger Einnahme und anschließender zehnjähriger Nichteinnahme angibt, beschloss der PRAC, bei der Darstellung in der Fachinformation lediglich das Fünfjahresrisiko bei fünfjähriger Einnahme in Form der absoluten Risiken darzustellen. Daher ist in den Fachinformationen das absolute zusätzliche Risiko mit einem Fall pro 2.000 Anwenderinnen für den Zeitraum von fünf

Jahren benannt (entsprechend dem oben erwähnten in der Publikation errechneten zusätzlichen Risiko von 0,5 Fällen pro 1.000 Anwenderinnen bei fünf Jahren Anwendung). In der Publikation wird ein absolutes zusätzliches Risiko von einem Fall pro 1.000 Anwenderinnen über einen Zeitraum von 15 Jahren bei fünfjähriger Anwendung von HT benannt. Diese Schätzungen basieren auf Krebsinzidenzen in Großbritannien. Internationale Daten zur Krebsinzidenz legen nahe, dass es zwar leichte Unterschiede hinsichtlich der Inzidenzen für Ovarialkarzinom in verschiedenen europäischen Mitgliedsländern gibt. Die Unterschiede sind jedoch so gering, dass dies nicht zu Unterschieden im berechneten absoluten Zusatzrisiko bei fünfjähriger Einnahme führt.<sup>15</sup>

### FAZIT

Die menopausale HT sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Im Jahr 2015 wurden neue Daten zum Risiko des Auftretens von Ovarialkarzinomen nach menopausaler Hormontherapie veröffentlicht. Demnach zeigt sich ein höheres Risiko für das Auftreten von Ovarialkarzinomen bereits innerhalb der ersten fünf Jahre der Anwendung, welches nach dem Absetzen der Therapie wieder abnimmt. Zudem weisen die neuen Ergebnisse darauf hin, dass dieses Risiko sowohl für rein östrogenhaltige als auch für Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparate besteht. Aufgrund des seltenen Auftretens von Ovarialkarzinomen ist das erhöhte absolute Risiko bei Anwendung einer Hormontherapie gering. Entsprechende Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen wurden nach Beratungen im PRAC empfohlen.

### REFERENZEN

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Hormontherapie im Klimakterium. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 30 Sonderheft 2 (Therapieempfehlungen). August 2003; [www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Hormontherapie.pdf](http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Hormontherapie.pdf)
2. CMDh: CORE SmPC FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY PRODUCTS. December 2015, Doc. Ref.: CMDh/131/2003 Rev. 5
3. Rossouw JE et al.: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-333
4. Glaeske G et al.: Barmer GEK Arzneimittel-Report 2010. Schriften zur Gesundheitsanalyse. Band 2. Asgard-Verlag, St. Augustin 2010
5. MHRA: UK public Assessment Report. Hormone-replacement therapy: safety update. 2007; [www.mhra.gov.uk/home/groups/s-par/documents/websitesources/con2032228.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/s-par/documents/websitesources/con2032228.pdf)
6. EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 30 November – 3 December 2015. 17 December 2015, EMA/PRAC/788914/2015; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2015/12/WC500198763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/12/WC500198763.pdf)
7. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer et al.: Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet. 2015;385(9980):1835-1842
8. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 07-10 April 2015. 7 May 2015, EMA/PRAC/332948/2015; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2015/05/WC500187016.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/05/WC500187016.pdf)
9. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 08-11 June 2015. 9 July 2015, EMA/PRAC/443961/2015; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2015/07/WC500190189.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/07/WC500190189.pdf)
10. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 07-10 September 2015. 8 October 2015, EMA/PRAC/722174/2015; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2015/10/WC500196245.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/10/WC500196245.pdf)
11. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 30 November – 3 December 2015. 11 January 2016, EMA/PRAC/75116/2016; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2016/02/WC500200971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/02/WC500200971.pdf)
12. EMA: New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 30 November – 3 December 2015 PRAC. 17 December 2015 EMA/PRAC/835772/2015; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/01/WC500199438.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/01/WC500199438.pdf)
13. Beral V et al.: Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2007;369(9574):1703-1710
14. CMDh: Core SPC for hormone replacement therapy products. revision 4 June 2012, CMDh/131/2003
15. Beral V et al.: Hormone therapy and ovarian cancer – Authors' reply. Lancet. 2015;386(9998):1038-1039