



Ernst Schering Research
Foundation
Workshop Supplement

A horizontal bar with a rainbow color gradient, transitioning from yellow on the left to red, orange, green, blue, and purple on the right.

Biologie und Epidemiologie
der Hormonersatztherapie

Biology and Epidemiology
of Hormone Replacement Therapy

Ernst Schering Research Foundation Workshop
Supplement 13
Biologie und Epidemiologie
der Hormonersatztherapie –
Biology and Epidemiology
of Hormone Replacement Therapy

Ernst Schering Research Foundation Workshop
Supplement 13

Biologie und Epidemiologie der Hormonersatztherapie – Biology and Epidemiology of Hormone Replacement Therapy

Diskussionen
zur Postmenopausalen Gesundheit –
Discussions on Post-Menopausal Health

M. A. Lewis, M. Dietel, P. C. Scriba, W. K. Raff
Editors

With 16 Figures

 Springer

Series Editors: G. Stock and M. Lessl

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Library of Congress Control Number: 2006923357

ISSN 0947-6075

ISBN-10 3-540-32341-4 Springer Berlin Heidelberg New York

ISBN-13 978-3-540-32341-9 Springer Berlin Heidelberg New York

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer ist ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.com

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zur Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Produkthaftung: Für Angabe über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Editor: Dr. Ute Heilmann, Heidelberg
Desk Editor: Wilma McHugh, Heidelberg
Herstellung: Monika Riepl, Leipzig
Umschlaggestaltung: design & production, Heidelberg
Satz und Herstellung: LE-TEX Jelonek, Schmidt & Vöckler GbR, Leipzig
Gedruckt auf säurefreiem Papier 21/3100/YL – 5 4 3 2 1 0

Foreword

The Kloster Andechs Workshop

The presentations and discussion points in this volume are the records of a workshop entitled “Women Between Biology and Culture”, held at Kloster Andechs (fittingly a Bavarian monastery) from 27 to 29 August 2003.

This workshop was sponsored by Schering AG, who had expressed an interest in obtaining an objective view by experts on the situation regarding the risks (and benefits) of hormone replacement therapy (HRT). The scientific co-ordination and moderation of discussions was undertaken by Prof. Peter Scriba and Prof. Werner Karl Raff, the former a renowned internist in Munich, Germany and the latter head of the business unit hormonal therapy and fertility control at Schering AG up to his retirement in 2002. Both workshop leaders adhered to the principle that this would be an independent workshop guided by the interest and opinion of independent experts. Schering AG was not to be involved in any aspects of the meeting. Accordingly, Schering AG had no influence on the objective, agenda, selection of participants, or on any other organizational or scientific aspect of this meeting. The discussion points were documented and summarized by Dr. Michael Lewis. Because the discussion on hormone replacement therapy (HRT) has again reached a more objective tenor in the last few months, we have decided to pub-

lish the proceedings of this workshop with the consent of all workshop participants.

Like the workshop, the publication of these proceedings has received financial support by Schering AG. The presentations, as they were held at the workshop, were drafted by the workshop participants and constitute their opinion on selected aspects of HRT and its issues as they are currently presented. The summaries of the discussion points are a faithful representation of the discussion as it took place, and the overall conclusions of the workshop were drafted on site with the participation of all independent scientific experts. We, the editors, were pleased with the reception of the presentations and with the lively discussion at the workshop, and hope to convey some of the excitement of these sessions.

Introduction to the Kloster Andechs Workshop

Werner Karl Raff

Hormonal therapy for complaints associated with menopause has been available for several decades. Its use is particularly widespread in the United States. This high prevalence is presumably due to the high frequency of partial and total hysterectomies in that country. The discussion of the risk of HRT is almost as old as the therapy itself, particularly as it concerns the risk of breast cancer, which may be associated with long-term treatment with HRT.

However, the tone of the discussions on HRT has changed and become more terse after the discontinuation of the oestrogen/gestagen arm of the Women's Health Initiative (WHI) study. The NIH workshop conducted in Washington, at which the preliminary results of this study were announced, seems to have polarized the scientific community's thinking on HRT, with one implication being that questioning the WHI study's results was scientifically unsound, or at least in bad taste. My impression at the Washington meeting was that no critique of study quality and validity would be condoned. The study was conducted on older postmenopausal American women, many of whom had considerable risk factors. The treatment allocated was a preparation with the highest market share in the United States (a combination of conjugated oestrogen and medroxyprogesterone-acetate). Although the investiga-

tors asserted that the study was a randomized clinical trial, this assertion could hardly be maintained after due consideration of all elements. The overwhelming majority of experts who were either not involved in the study or who are independent of NIH funding classify this study as an observational study.

In early May of 2003, a European Consensus Meeting was conducted in Athens, Greece. The results of the WHI study were discussed in the plenary sessions by epidemiologists and clinicians, and a set of statements was released. This meeting has undoubtedly contributed to a more objective discussion of matters concerning HRT. However, nonclinical experts, such as pathologists, were absent from this meeting, so that the majority of opinion was voiced by clinicians and gynaecologists. The focus of the risk–benefit evaluation therefore was on the observation of menopausal complaints and osteoporosis.

Cultural changes, general life risk and altered disease risks due to an increase in the length of life and the consequences of not applying HRT did not receive particular consideration. In this context, it appears appropriate to cite the definition of health as stated by the World Health Organization (WHO).

“Health is a state of complete physical, mental, and social well-being and not solely the absence of disease or infirmity.”

We therefore consciously chose the comprehensive title of “Women Between Biology and Culture” for our workshop, and have not restricted our focus to risk–benefit evaluations as was done by WHI. In order to do justice to the ambitious workshop title, we invited gynaecologists, endocrinologists, internists, pathologists, epidemiologists, a philosopher and a risk expert to convene in Kloster Andechs.

We planned 11 presentations with topic-oriented discussions and a full day of general discussion. Two presentations were designed to establish the framework for our human actions, one on the significance of the responsibility of our actions and inactions, another on the perception of risks and how risks are dealt with. Two presentations were intended to throw light on the circumstances of today’s woman after menopause. They deal with the epidemiology of the major medical conditions of advanced age and the lifestyle of today’s woman both in terms of biology and culture.

This is followed by three lectures on the pathology of sex-specific female tumours, two epidemiological presentations, and one paper each on cardiovascular diseases in women and postmenopausal complaints, including osteoporosis. Hormone replacement therapy is addressed in all presentations.

From the general discussions we are hoping to obtain an evaluation of the current knowledge on the risks and benefits of HRT and its relevance in medical practice. Finally, we are hoping for suggestions on how to address the questions left open by these studies and investigations.

Contents

I The Presentations

1	Introduction to the Presentations <i>M.A. Lewis</i>	3
2	Zwischen Biologie und Kultur – Das HRT-Dilemma Women Between Biology and Civilization <i>A. Teichmann</i>	5
3	Probleme des Verantwortungsbegriffs im Spannungsfeld von Pharmaforschung und ärztlichem Handeln – Issues with the Term “Responsibility” <i>H. Poser</i>	19
4	Epidemiology of Selected Diseases in Women <i>L. Heinemann</i>	47
5	Pathogenesis of Histological Types of Endometrial Cancer <i>L.-C. Horn</i>	55
6	HRT und Karzinome des Ovars und Kolon – Pathology of the Colon and Ovary <i>M. Dietel</i>	63
7	The Progenitor Cell Concept of Proliferative Breast Disease <i>W. Böcker</i>	71

8	Indication for HRT: Climacteric Complaints and Osteoporosis <i>H.P.G. Schneider</i>	81
9	Hormonersatztherapie und kardiovaskuläre Erkrankungen – HRT and Cardiovascular Disease in Women <i>E. Windler</i>	103
10	The Million Women Study <i>O. Lidegaard</i>	121
11	Paradigm Shift in Causal Thinking in Epidemiology <i>S. Shapiro</i>	127
12	Rezeption und Kommunikation von Risiken – Perception and Communication of Risk <i>K. Heilmann</i>	135
13	Some Thoughts After the Kloster Andechs Workshop, August 2003 <i>U. Karck</i>	145
 II The General Discussion		
14	Menopause and the HRT Risk – Benefit Equation: Status and Outlook	151
 III Conclusions of the Kloster Andechs Workshop		
15	Workshop Consensus: The State of the Evidence	167
	Previous Volumes Published in This Series	175

Herausgeber und Autoren ***Editors and Contributors***

Herausgeber · Editors

M.A. Lewis

EPES Epidemiologie, Pharmakoepidemiologie, und Systemforschung GmbH,
Wulfstraße 8, 12165 Berlin, Germany

M. Dietel

Charité – Institut für Pathologie,
Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin, Germany

P.C. Scriba

Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Klinik Innenstadt,
Ziemssenstraße 1, 80336 Munich, Germany

W.K. Raff

Sigismundkorso 29, 13465 Berlin, Germany

Autoren · Contributors

W. Böcker

Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie,
Domagkstraße 17, 48149 Münster, Germany

R. Farmer

Postgraduate Medical School, Stirling House,
Surrey Research Park, Guildford GU2 7DJ, UK

W. Fischbach

Präsident der DGVS – Klinikum Aschaffenburg, Medizinische Klinik II,
Am Hasenkopf, 63739 Aschaffenburg, Germany

G. Göretzlehner

Parkstraße 11, 18057 Rostock, Germany

K. Heilmann

Adelgundenstraße 16, 80538 Munich, Germany

L. Heinemann

ZEG – Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung,
Invalidenstraße 115, 10115 Berlin, Germany

L.-C. Horn

Universität Leipzig, Institut für Pathologie,
Liebigstraße 26, 04103 Leipzig, Germany

U. Karck

Ärztlicher Direktor – Frauenklinik, Berg-Klinikum Stuttgart,
Obere Straße 21, 79106 Freiburg, Germany

P. Koninckx

Dept. Gynecology and Obstetrics, UZ Gasthuisberg,
Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium

O. Lidegaard

Olgasvej 23, 2950 Vedbaek, Denmark

S. Palacios

Instituto Palacios, Antonio Acuña, 9, 28009 Madrid, Spain

H. Poser

Institut für Philosophie, Wissenschaftstheorie,
Wissenschafts- und Technikgeschichte,
Technische Universität Berlin, Ernst-Reuter-Platz 7, 10587 Berlin, Germany

C. Pox

Medizinische Universitätsklinik, Knappschafts-Krankenhaus,
In der Schornau 23/25, 44892 Bochum, Germany

H.P.G. Schneider

Universität Münster, Von-Esmach-Straße 56, 48149 Münster, Germany

S. Shapiro

The Joseph L. Mailman, School of Public Health – Columbia University,
600 West 168th Street, PH 18, New York, NY 10032

and

3, Florentia, 329 A Beach Road, Bantry Bay, Cape Town, South Africa

S.O. Skouby

Department Ob/Gyn, Frederiksberg Hospital, University of Copenhagen,
2000 Copenhagen F, Denmark

S. Suissa

McGill University, Director, Division of Clinical Epidemiology,
Royal Victoria Hospital, 687 Pine Ave West, R4.29, Montreal,
Quebec H3A 1A1, Canada

A.T. Teichmann

Klinikum Aschaffenburg, Am Hasenkopf 2, 63739 Aschaffenburg, Germany

L. Wildt

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Leiter der Klinischen Abteilung
für Gynäkologische, Endokrinologie und Sterilität, Anichstraße 35,
6020 Innsbruck, Austria

E. Wandler

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Innere Medizin,
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

I The Presentations

1 Introduction to the Presentations

M.A. Lewis

From 27 to 29 August 2003, a group of scientists, all leaders in their field, met to discuss the status of hormone replacement therapy (HRT) following the results of recent epidemiological studies which had surprisingly indicated the presence of cardiovascular and in particular breast cancer risks associated with HRT. The meeting was convened in the picturesque setting of the Andechs cloister in Bavaria. Its purpose was to discuss all aspects of HRT use independent of pharmaceutical manufacturers and to provide a state-of-the-art assessment of the issues related to HRT risks.

The workshop was organised in such a way as to provide a forum for all features of hormone replacement therapy, some of which went beyond the specific issue and addressed issues related to drug treatment in general. Thus the contributions to the workshop included presentations of such general import as the definition of the term “responsibility” for both of the manufacturer of medicines and the prescriber (see Professor Poser’s paper), risk perception and risk communication (Heilmann), as well as the historical (Teichmann) and practical (Schneider) aspects of HRT use and prescription. Epidemiological results and issues were addressed by Heinemann, Lidegaard, and Shapiro. The specific areas of concern, i.e. those disease entities for which association was found among HRT users, such as endometrial cancer (Horn), colon cancer and ovarian cancer (Dietel), breast cancer (Böcker), and cardiovascular disease (Windler), were independently addressed. The list of participants

shows that it includes internationally renowned experts in gynaecology, pathology, epidemiology and biostatistics who did not prepare a formal presentation. While the presentations were important to lay the ground-work for the ensuing discussions, the most important aspect of the workshop was the insights developed in the interactions of all workshop participants.

The scope of the workshop was, therefore, broad and encompassing, it was informative to the participants, and, unlike many workshops of this nature, it was conclusive. It was structured to provide background information for each discipline, so that all participants were informed of the current status in each of the research areas on the 1st day of the event. The 2nd day was designed to establish an interdisciplinary consensus of conclusions regarding the meaning of the data and the most appropriate steps to be taken to resolve issues that remain unclear.

The following pages revisit the 2 days of this memorable workshop. The first day focussed on the presentations. Because many presentations were in German, the reports are preceded by summaries reflecting the understanding of this author at the time they were given, taken from the notes made at that time, and the main discussion points. The 2nd day focussed on the discussions and interactions between participants and on the development of a common view; each is preceded by a brief summary. The salient discussion points and the final workshop conclusions are presented. Overall, it is hoped that the juxtaposition of presentations and discussions will provide insight into how the views expressed in the workshop's conclusions developed among the workshop participants.

2 Zwischen Biologie und Kultur – Das HRT-Dilemma

Women Between Biology and Civilization

A. Teichmann

Literatur 16

Abstract. Professor Teichmann outlined the historical development of HRT use and the current indications for use. He also discussed the motives and position of interested parties in the HRT setting, including the pharmaceutical industry, physicians, health politics, health insurance, and research institutes, each of which have their own perspective on HRT.

Ende der 40er Jahre fängt der monatliche Blutfluß an zu versiegen. Zunächst wird er unregelmäßiger, seltener, hält nicht mehr den Typus von 4 Wochen inne, schließlich tritt die vollständige Cessatio mensium ein. Von da ab atrophiert der Uterus allmählich, die Muskulatur wird dünner, das ganze Organ wird kürzer und schrumpft zu einem dünnen Muskelsäckchen von 3 bis 4 cm Länge. (...) Analoge Veränderungen vollziehen sich im Alter in den übrigen Teilen des Geschlechtsapparates.

Die Portio verschwindet schließlich gänzlich, wo früher Einrisse zu bemerken waren, findet man nach völligem Schwund des Scheidenteiles in das Vaginalgewölbe hineinziehende radiäre Falten, (...) die äußeren Geschlechtsteile werden fettarm, Labia majora und minora flacher. Die Ovarien schrumpfen ebenfalls erheblich. In den Graaf'schen Follikeln zerfallen Epithel und Eier; schließlich bleibt von dem Organ nur ein bindegewebiger mit niedrigem Zylinderepithel bekleideter Körper übrig.

Eigentümliche Erscheinungen spielen sich auf dem vasomotorischen Gebiete zu Beginn des Klimakteriums ab. Von Zeit zu Zeit befällt die Frauen das Gefühl von aufsteigender Hitze, oft an der gesamten Körperoberfläche, mitunter nur oder hauptsächlich im Gesicht, derartige Attacken können sich mehrere Male am Tag wiederholen.

Diese nur um einige unwesentliche anatomische Details erweiterten Feststellungen stellen die Gesamtheit des einer künftigen Ärztegeneration zu vermittelnden Wissens um die Jahrhundertwende dar, welche dem dritten Kapitel einem mit der Überschrift „Die senile Evolution – Das Klimakterium“ versehenen Abschnitt des Lehrbuchs von Otto Kuestner, 1904 erschienen im Fischer-Verlag Jena, zu entnehmen sind.

Nur wenige Dezennien später wird den als „Klimakterium“ bezeichneten Wechseljahren der Frau durchaus mehr und differenzierter Aufmerksamkeit zuteil. Von schweren Allgemeinerscheinungen wird gesprochen: Blutwallungen zum Kopf, Nasenbluten, Herzbeschwerden, nervöse Gereiztheit bis zur Überspanntheit und Melancholie, häufiges Schwitzen, das Gefühl plötzlicher Hitze, die so genannte „fliegende Hitze“, Stuhlverstopfung und manchmal unmotivierter Diarrhöen usw. Allerdings verdiente hervorgehoben zu werden, dass diese Wechselbeschwerden sich durchaus nicht bei allen Frauen in der gleichen Weise geltend machten. Gemäß der Mannigfaltigkeit der klimakterischen Menstruation zeigen sie vielmehr ein ganz unterschiedliches Aussehen, in manchen Fällen seien sie so gering, dass sie den Frauen gar nicht zum Bewusstsein kommen, in anderen verursachten sie ein förmliches Krankenlager. Erst nach Beendigung dieser kritischen Zeit ließen die Wechselbeschwerden gänzlich nach, um einem allgemeinen Wohlbefinden

und der vollsten körperlichen und geistigen Gesundheit wieder Platz zu machen (Paull 1937).

Aber auch Morphologisches bleibt dem Autor Dr. Hermann Paull nicht verborgen; er fährt fort:

Im äußeren Aussehen der Frau zeigt sich nach überstandem Wechsel meistens eine bedeutende Veränderung, die ein zweifaches Bild hat. Entweder das einer stärkeren Abmagerung oder das einer vermehrten Abrundung. Die Frauen der ersten Kategorie sind diejenigen, bei welchen der Wechsel eine allmähliche Abnahme des Fettpolsters hervorruft, zeigen auch bald eine Erschlaffung der Muskulatur mit Runzelbildung. Sie gleichen verwelkten Rosen, die die frühere Gestalt und Schönheit aber immer noch ahnen lassen. Die sich Abrundenden dagegen, nehmen meist ganz neue Körperformen an. Der Unterleib zeigt in Folge der sich verdickenden Fettschichten größere Dimensionen. Das Gesicht bekommt ein wohlgenährtes Aussehen, die Glieder eine pralle Rundung.

Der für das Klimakterium charakteristische Vorgang und die alle äußeren Veränderungen hervorrufende Ursache liegt in den inneren Geschlechtsteilen selbst – in der Gebärmutter und den Eierstöcken – und ist in ihrem Wesen nach eine allmählich sich vollziehende Verkleinerung und Verkümmern dieser Organe ... Das Weib hat seine Geschlechtstätigkeit verloren, seine durch diese bestimmte Seelenrichtung der Mütterlichkeit aber bleibt bis zum Ende, darum empfindet der edle Mann auch den von der Seelenstimmung der Matrone ausgehenden Reiz noch immer als beglückend und veredelnd.

Der Autor spart auch nicht mit guten Ratschlägen. Einer besonderen ärztlichen Behandlung bedürfen die klimakterischen Beschwerden für gewöhnlich nicht. Meist genüge die Beobachtung der allgemeinen hygienischen Vorschriften, häufige Bewegungen in frischer Luft, Reinhaltung des Körpers durch regelmäßige Bäder und der Scheide durch desinfizierende Ausspülungen usw. Bei Stuhlbeschwerden vermeide man alle schwerverdauliche Kost, mache fleißigen Gebrauch von Obst, leichten Abführmitteln und besonders von Darmausspülungen. Die Ableitung auf den Darm hat sich auch bei den klimakterischen Beschwerden vorzüglich bewährt. Erst wenn die Beschwerden unerträglich oder die Blu-

tungen gefahrdrohend werden, nehme man, so fährt Paull fort, dann aber sogleich ärztliche Hilfe in Anspruch, die mit neuen Heilmitteln wie Hormonen oft Linderung bringen kann. *Und damit sind wir beim Thema.*

In seiner zurecht zu den Klassikern „Frauenheilkunde und Geburtshilfe“ zählenden Publikation „Die Funktion des Corpus luteum“ erschienen im „Archiv für Gynäkologie“, Bd. 68 im Jahre 1903 hat Ludwig Fraenckel als Erster die therapeutische Nutzenanwendung eines Hormonpräparates, gewonnen aus Corpora lutea wissenschaftlich untersucht und bei Frauen mit von ihm so genannten „Ausfallserscheinungen“ angewendet. Hierunter verstand Fraenckel neben psychosomatischen Veränderungen hauptsächlich Anfälle von überlaufenden Hitzewallungen zum Kopf, mit Ohrensausen und intensiver Rötung des ganzen Gesichtes, Kopfschmerz und Schwindelanfälle, Herzklopfen, Schweißausbrüche, Zittern in den Gliedern und andere lästige Symptome, ferner gewisse für die Menstruation vikariierend eintretende Blutungen wie Nasenbluten. Hergestellt wurde die Präparation aus den Gelbkörpern von Kühen, die getrocknet und dreimal am Tag in gleiche Portionen aufgeteilt verabreicht wurden. Das von ihm *Glutein* genannte Präparat entfaltete erstaunliche Wirkungen, besonders wenn es abends genommen wurde, allerdings fiel Fraenckel zurecht auf, dass der Effekt einer einzelnen Dosis nicht lange anhielt, und die Einnahme relativ häufig über den Tag verteilt werden musste. Seine minutiös beschriebenen klinischen Beobachtungen führten ihn zu der Schlussfolgerung, dass er „ohne jede Presumption anheim stelle, das Mittel zu versuchen, dies umso eher, weil es erstens sicher unschädlich, zweitens auf rationeller theoretischer Basis aufgebaut sei und drittens, weil andere zuverlässige Mittel gegen Ausfallserscheinungen fehlten“.

Die Zuordnung von Beschwerden zur Endokrinologie der Wechseljahre und der darauf folgenden Lebenszeit ist mittlerweile differenzierter geworden, hat sich jedoch nicht grundsätzlich gewandelt, ebenso wie die von Fraenckel inaugurierte Therapie pharmakologisch verfeinert, nicht aber grundsätzlich verändert worden ist. Zu den aufgrund systematischer Erhebungen dem Klimakterium und der Postmenopause zugeordneten Symptomen zählen in etwa abnehmender Häufigkeit Hitzewallungen und Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Libidoverlust, depressive Verstimmung, Kopfschmerz, Genitalatrophie mit dem

Symptom der trockenen Scheide und Harninkontinenz. Darüber hinaus bestehen Beziehungen des Mangels an endogenen Östrogenen zur Entstehung der Arterienverkalkung, der kognitiven Funktionen, des Stoffwechsels und der Erscheinung von Haut und Hautanhangsgebilden, wie des Bewegungsapparates.

Obleich Fraenckels Untersuchungen die Missbilligung einer jeden Ethikkommission erfahren hätten, welche heutige Maßstäbe unter der Prämisse damaligen Wissens hätte anwenden sollen, war ihm selbst die wesentliche Maxime ärztlichen Handels, das Nil Nocere, bewusst und Veranlassung genug, etwaige nachteilige Wirkungen zu registrieren. Während einer Kurzzeitbehandlung keine solchen festgestellt zu haben, spricht keineswegs gegen den aufrichtigen Willen, unerwünschte Effekte im Falle ihres Auftretens auch tatsächlich zur Kenntnis zu nehmen und der Öffentlichkeit nicht vorzuenthalten. Die wissenschaftliche Evaluation der mit Fraenckels therapeutischem Experiment begonnenen Hormontherapie erfuhr keine kontinuierliche Weiterentwicklung. Trotz biochemischer Fortschritte, wie der Isolierung des Östrons durch Edward Adalbert Doisy in St. Louis und Adolf Butenandt in Göttingen im Jahre 1929, erhielt die Hormontherapie zugunsten durchaus heute wieder aktueller naturheilkundlicher Empfehlungen keine entscheidenden Impulse. Dennoch kam es in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts zu einer ungeahnten Verbreitung. Während in Deutschland bis heute die programmatischen Erklärungen des Fürther Frauenarztes A. Streck auf der 24. Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im Oktober 1935 fortwirkten – Klima, Licht und Bäderbehandlung im Sinne der Betonung der naturgemäßen Lebens- und Heilweise seien das Rückgrat einer damals völkischen, heute alternativen, Medizin – wurde auf dem wissenschaftlich bis dahin relativ inerten nordamerikanischen Subkontinent die Isolierung von konjugierten Östrogenen aus dem Stutenharn zum endokrin-pharmalogischen Vehikel eines gesamtgesellschaftlichen Prozesses, dessen Wirkungen bis heute auch in Europa gegenwärtig sind (Simmer 1986).

Eine wesentliche Rolle für die vermehrte Aufmerksamkeit und Verbreitung von Hormontherapien der Frau im Klimakterium und den Jahren danach spielten dabei nicht so sehr der Zuwachs an klinisch wissenschaftlicher Erkenntnis oder die Initiative gynäkologischer Endokrinologen. Der Grund dafür lag vielmehr in der zunehmenden Auf-

wertung von Jugendlichkeit, körperlicher Leistungsfähigkeit und Gesundheit im umfassenden Sinne, *Gesundheitswahn*. Es wurden keinerlei Anstrengungen unternommen, nachteilige Folgen der Hormontherapie aufzudecken und ihre Entstehungsbedingungen wissenschaftlich zu erforschen. Erste Untersuchungen von Lauritzen in Deutschland datieren aus den 50er-Jahren, in deren Folge eine heute kaum noch zu übersehende Flut von Daten auf Grundlagen experimenteller, metabolischer, klinischer und epidemiologischer Studien produziert und publiziert worden ist. Es entspräche kaum einer realistischen Betrachtung, würde man annehmen, dass sich aus der Gesamtheit der erhobenen Befunde allein die Glück- und Gesundheit-spendende Wirkung weiblicher Sexualsteroidoide hätte bestätigen lassen. Wie in anderen Bereichen angewandter Forschung waren nicht alle abzuleitenden Hypothesen zu verifizieren; unterschiedliche methodische Ansätze führten zu differierenden Ergebnissen. Die Vielzahl der in der Zwischenzeit entwickelten Präparate tat das Ihre, eine für den gesamten Komplex Hormontherapie gültige Lehrmeinung im Sinne eines „Roma locuta – causa finita“ nicht Wirklichkeit werden zu lassen.

Bestünde das von den Veranstaltern so bezeichnete HRT-Dilemma jedoch allein darin, Forschungsergebnisse zur Kenntnis zu nehmen und zu ordnen, offene Fragen zu definieren und den Grad der Gewissheit bereits gegebener Antworten zu bestimmen, wäre vieles, was sich in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten ereignet hat, weder zu verstehen noch zu rechtfertigen. Wäre die Diskussion auf die wissenschaftliche Heilkunde beschränkt geblieben, so hätten sich, wie in vielen anderen Bereichen auch, möglicherweise medizinische Schulen rekrutiert, deren Anhänger nach Maßgabe von Kenntnis, Eloquenz und intellektueller Fähigkeit auf unterschiedlichem Niveau miteinander mehr oder weniger fruchtbaren Streit gepflegt hätten. Eine Kontroverse jedoch, welche in dem Maß öffentliches, sowohl gesellschaftliches wie politisches Interesse zu erregen im Stande gewesen ist, wäre uns allen sicherlich erspart geblieben.

Neben den streng medizinischen Aspekten, die sowohl therapeutischer als präventiver Natur sind, scheinen für die gegenwärtige öffentliche Auseinandersetzung auch eine Reihe anderer Faktoren wichtige Determinanten zu sein. So geht es auf Seiten der in Frage kommenden Patientinnen nicht nur um die Beseitigung mitunter lästiger Symptome,

sondern ganz wesentlich auch um die Auseinandersetzung mit dem Alter in einer Phase des Lebens, welche zunehmend als Krise erlebt und in der Öffentlichkeit ebenso gedeutet wird. Nicht zuletzt geht es aber auch um die politische Umsetzung der als richtig erachteten Werte und deren solidarische Finanzierung, aber auch um ökonomische Belange der pharmazeutischen Industrie wie auch des Medizinbetriebs selbst, wobei in wachsendem Umfang auch das Publizistikgewerbe wirtschaftlichen Interessen zu folgen scheint.

Wer angesichts der Vielfalt konfligierender Deutungen, die Erlebenswirklichkeit von Frauen ebenso verstehen will wie die gesellschaftlichen Zusammenhänge, in denen sich unterschiedliche Sichtweisen entwickeln, stößt rasch auf die Struktur des Problems: das biologische und das kulturelle Sein der Gattung Mensch. Lassen sich biologische Prozesse in vergleichsweise verständlichen Modellen beschreiben und bis zu einem gewissen Grad naturwissenschaftlich erklären, sind sowohl das Erleben körperlicher Erscheinungen als auch dessen Einordnung und Bewertung hochgradig durch kulturelle und gesellschaftliche Bedingungen determiniert. Das zeigen nicht nur historische sondern auch transkulturelle Vergleiche.

So mag die transitorische Phase des langsamen Erlöschens der generativen und endokrinen Ovarialfunktion und auch anderer körperlicher Prozesse in den sog. Wechseljahren Teil des biologischen und damit natürlichen Alterungsprozesses sein, und mithin keineswegs in die genuine Zuständigkeit der Medizin als Krankheitslehre fallen. Gleichwohl ist An- oder Abwesenheit, Ausmaß und Ausprägung individueller und kollektiver Perzeption ganz wesentlich von Art und Schwere des oder der Symptome, insbesondere aber von den konkreten Seins- und Lebensumständen der Frau abhängig. Wie unschwer zu erkennen ist, beginnt eben dort, wo individuelles Leiden vorliegt, der ärztliche Auftrag und damit die Zuständigkeit der Heilkunde. Dies impliziert die zentrale Frage, mit welcher Art Krankheitsbegriff sich unsere in der Verfassung verankerte Solidargemeinschaft zufrieden geben möchte. Wieviel und wie beschaffenes Leiden will sie als Krankheit definieren und welche Art von Unpässlichkeit zugunsten wichtigerer gesellschaftlicher Aufgaben in die Zuständigkeit des Einzelnen delegieren? Um es gleich vorweg zu nehmen, dies ist die Kernfrage des heute unter der Überschrift „Hormonersatztherapie“ geführten Disputes, welcher seinerseits nur zu begrei-

fen ist, wenn man sich die Interessen der an ihm mitwirkenden Parteien vergegenwärtigt. Entsprechend hat auch Marcus Tullius Cicero in seinem heute noch lesenswerten Werk „De Inventione“ empfohlen, zur Aufklärung einer Sache stets nicht nur die Fragen *was?*, *wer?*, *wann?* und *wie?* sondern vor allem *warum?* zu stellen.

Nun zu den Akteuren des Schauspiels: Wenig Widerspruch wird die Feststellung hervorrufen, dass es Aufgabe *pharmazeutischer Unternehmen* ist, durch Entwicklung, Herstellung und Verkauf von Arzneimitteln Gewinn zu erzielen und sich im gesetzlich vorgegebenen Rahmen um eine Maximierung dieses Gewinnes zu bemühen. Jenseits ethischer Selbstverpflichtung und der Erkennung der Besonderheit des Sujets unterscheidet ein pharmazeutisches Unternehmen sich strukturell nicht von einem Hersteller in der Automobilindustrie oder Elektrotechnik. Aufgabe des *Arztes* ist es, Krankheiten zu erkennen, Beschwerden zu lindern, dort wo möglich auch zu heilen. Aber auch Ärzte leben von ihrem Beruf, wollen wirtschaftlich überleben und dort wo es möglich ist Gewinne aus ihren Unternehmungen ziehen. Die fortschreitende Privatisierung von Krankenhäusern und ihre Entlassung aus der öffentlichen Fürsorge müssen deren ökonomische Interessen zwar deutlicher werden lassen, berühren jedoch nicht den Anspruch der Gesellschaft und nicht zuletzt der Betroffenen selbst an die ethischen Standards des Arztberufes. Wird der Arzt seiner Verantwortung gerecht, mag ihm nachgesehen werden, dass auch er an der allgemeinen Prosperität der Gesellschaft teilhaben möchte. Verletzt er grundlegende Regeln seines Standes führt dies in aller Regel zum Ausschluss aus der ärztlichen Gemeinschaft durch das Instrument des Kammerrechtes. *Staatliche Institutionen*, insbesondere die Gesundheitspolitik und gesetzliche Krankenkassen haben die heutzutage schwierige Aufgabe, ein Maximum an Wünschen und Ansprüchen mit einem Medium an Mitteln zu befriedigen. Medizin hat wirtschaftlich, zweckmäßig und angemessen zu sein, Einschnitte sind angekündigt, Prioritäten müssen gesetzt werden. Der *Wissenschaftsbetrieb* und auch das Renomé und Weiterkommen des einzelnen Forschers leben davon, Neuigkeiten zu generieren und sie in angemessener Form publizistisch zu verbreiten. Es gibt ihn in verschiedenen Erscheinungsformen, von Universitätseinrichtungen über private oder halb öffentliche

Institutionen bis hin zu ausschließlich mit Auftragsforschung befassten Profitinstituten, deren Interesse vom jeweiligen Auftraggeber bestimmt wird. Gewissermaßen als gesellschaftliches Epiphänomen findet sich noch eine weitere Gruppe: die *publizistischen Medien*, deren Vertreter ihren Lebensunterhalt mit Sammeln, Herstellen und Verbreiten von Nachrichten verdienen, und dieses Gewerbe im Rahmen einer spezifischen journalistischen Berufsethik ausüben bzw. ausüben sollten. Wer nun meint, die Darsteller des Dramas seien nunmehr vollständig, muss sich dabei ertappen lassen, dass die wichtigsten Akteure, um deren Wohl alle anderen zu ringen vorgeben und dies üblicherweise auch tatsächlich tun, noch nicht genannt sind. Die Frauen selbst, und unter diesen besonders jene, die sich als Patientinnen fühlen, die es sind und die möglicherweise zu solchen gemacht werden. Sie sind nicht nur Subjekt ihrer eigenen Biologie und Lebensumstände sondern das Objekt konzertierter Wohltätigkeit nicht zuletzt aber ökonomisches und politisches Kapital. Kurz gesagt, alle Beteiligten wollen Geld verdienen oder Ausgaben begrenzen. Alle nehmen für sich in Anspruch, nicht allein ihrem eigenen, sondern v. a. dem Wohle der letzten Gruppe zu dienen.

In einem fast schon militanten Gesellschaftsspiel haben sich tatsächliche und vermeintliche, individuelle und kollektive Allianzen gebildet, welche wahlweise Patientinnen als Gruppe oder Einzelperson zu Kronzeugen ihrer Redlichkeit küren und der Öffentlichkeit präsentieren. So scheint seit langem bekannt zu sein, dass das jüngst zu einem Buchtitel avancierte „Kartell des medizinindustriellen Komplexes“ (Langbein u. Ehgartner 2003) statt zu Heilen und Gutes zu tun, reihenweise Misserfolge produziert und vermarktet, Ärzte in wohl gelegte Korruptionsfallen (Leyendecker 2003) tappen und die Medizin selbst statt zu heilen weit mehr Gefahren und Opfer produziert. Man könnte fast meinen, dass Pest, Cholera, Typhus und Aids zusammen genommen dem Menschengeschlechte weniger Leid angetan haben, als die modernen Heilkundigen. „Vorsicht Arzt!“ titelte 1981 ein Spiegelbuch und nannte schon sämtliche Argumente, die heute als lichtvolle Emanationen kritischer Federn gefeiert werden. Übersehen wird, dass neben dem stereotypen Präjudiz finsterner Machenschaften von Industrie und Ärzteschaft ein zweiter Komplex entstanden ist, dessen Rechtfertigung in Gestalt des ersten zu finden ist. Wen wundert es also, dass Teile von Politik, Kostenträgern und Medien die Bühne betreten und alles und jedes einer

kritisch-investigativen Würdigung unterziehen, mit Ausnahme ihres eigenen Tuns. Auf der Strecke bleiben, wie so oft, diejenigen, zu deren Nutzen wir beitragen wollten aber auch die vielen, die nach bestem Wissen und Einsicht in guter Absicht ihrem Beruf nachgehen.

Über viele Jahrhunderte hinweg war die kumulierte ärztliche Erfahrung zusammen mit der zunächst dürftigen Theorie des Fachs, vor allem aber persönliche Empirie Grundlage ärztlichen Urteils. Während in den Naturwissenschaften Francis Bacon das Experiment, David Hume die wiederholte Beobachtung und Steward Mill die Differenzmethode einführte, um nach wissenschaftlichen Kriterien Kausalität prüfbar zu machen und so zu allgemeinen Aussagen zu gelangen, waren und sind in der Medizin Grenzen wissenschaftlichen Erkennens enger gesetzt. Nicht nur gehören Subjekt und Objekt der Forschung der selben Spezies an und übt die Beobachtung selbst nicht nur bei der Analyse von Elementarteilchen einen Einfluss auf das Objekt aus, der im letzteren Beispiel als Heisenberg-Unbestimmtheitsrelation Eingang in die wissenschaftliche Terminologie gefunden hat. Vielmehr sind es vor allem die sittlichen Maximen der Heilkunde, welche nicht nur experimentelle Ansätze und Vergleichskontrollen limitieren, sondern auch der letzten Steigerung konventioneller Methodenlehre der doppelblinden, prospektiven, randomisierten Vergleichsstudie als ubiquitärem methodologischem Maßstab (Fisher 1935) entgegen stehen. So hat die medizinische Gemeinde in den vergangenen Jahrzehnten einen Prozess zugelassen und gefördert, welcher sich im Dienste fremder Interessen der Domestizierung eines gesamten Berufsstandes widmete, indem er die Norm einer dezidiert verstandenen Evidenz zum Goldstandard erklärte. War bisher das Urteil des erfahrenen Mediziners, in dem sich lebenslanges Streben um Wissen und Fertigkeiten vereinten, Kernpunkt einer jeden diagnostischen und therapeutischen Entscheidung, ist Ziel moderner Erkenntnistheorie gerade die Ausschaltung menschlichen Urteils oder wie Steward Pocock (1991) es formuliert ... „to guard against any use of judgement“.

Dass es sich hier nicht um eine reine Methodendiskussion handelt, sondern vielmehr um einen Aspekt einer strategisch geführten Auseinandersetzung wird dort deutlich, wo Ergebnisse entsprechender Studien bei einem mit hohem Aufwand erstandenen Evidenzgrad zum Kriterium für die Vergütung ärztlicher Leistungen und Therapien gemacht werden. Dass menschliches Urteil nicht nur eine lästige Quelle des Irrtums son-

dem auch und gerade Ursprung von Erkenntnis nicht zuletzt auch der Methodenlehre ist, wird stillschweigend übergangen (Kiene 2000). Je einfacher Fragestellungen sind, desto eher mögen sie in der beschriebenen Weise durch Studien beantwortet werden können. Wehe dem allerdings, der die Irrtumswahrscheinlichkeit des menschlichen Geistes ebenso vernachlässigt wie Fehlerquellen in komplexen Systemen. So mag eine nomothetisch naturwissenschaftlich verstandene Medizin immer mehr Kenntnisse über einzelne Erkrankungen im Allgemeinen generieren und diese auch vielfach reproduzieren, zugleich aber wird ein entsprechend gebildeter Arzt immer weniger auf die ideographischen Eigenschaften des individuellen Patienten Rücksicht nehmen. Gerade die Komplementarität zwischen Regelmäßigem und Individuellem macht die Sonderstellung des ärztlichen Berufes aus, der weder allein der Naturwissenschaft noch allein dem Handwerk, nicht der Gesellschaftswissenschaft noch der Philosophie exklusiv zuzuordnen ist, sondern in der Vereinigung der wichtigsten Bereiche menschlicher Existenz Urteilsbildung und Entscheidung findet.

Die kritische Relativierung, welche große Epidemiologen wie Alvan Feinstein ihrer eigenen Methodenlehre gegenüber übten (Feinstein u. Horwitz 1997), wird im Kampf der Interessen schlechterdings geleugnet. Ein Gesundheitswesen dessen höchste Kulmination in der Einrichtung eines Instituts zur evidenzbasierten Prüfung ärztlichen Handelns besteht und so *eine* unter vielen medizinischen Methoden als Steuerungsinstrument der Gesundheitspolitik missbraucht, ignoriert, dass die Prämisse des Handelns, nämlich die Eignung dieses Instruments zur Verbesserung der Effektivität alles andere als evidenzbasiert und nicht einmal im Ansatz überprüft ist. Wer Torheit und ideologische Hemianopsie zum medialen und politischen Programm kürt und nicht müde wird, anders denkende in der Öffentlichkeit zu diffamieren, muss sich gefallen lassen, selbst kritisch in Frage gestellt zu werden.

Wer wie viele der hier Anwesenden über Jahre und Jahrzehnte mit Patientinnen – zurück zum Thema – in den Wechseljahren zu tun hatte, weiß sehr wohl, dass kein geringer Anteil von ihnen der ärztlichen Hilfe bedarf und jenseits abstrakter Rechenmodelle für Abschätzung von Nutzen und Risiko persönliche Prioritäten der Annahme des ärztlichen Rates zugrunde liegt. Dass auch höchst *sophisticizierte* Untersuchungen nicht nur enormes Geld verschlingen, sondern mit großem Aufwand minimale

Korrelationen evaluieren, ist bekannt. Dass nicht nur die Wahrscheinlichkeit sondern vor allem die Qualität von Symptom und Risiko vor allem einem individuellen Urteil zugänglich sind, sollte allgemein zur Kenntnis genommen werden.

Ich mag mich irren, aber diejenigen Patientinnen, welche ich in mehr als drei Jahrzehnten ärztlicher Tätigkeit kennengelernt habe, verdienen ernst genommen und keinesfalls als Objekte von Wirtschafts- und Sozialpolitik, Standesinteressen oder publizistischem Fanatismus missbraucht zu werden. Ich wünsche mir für die Zukunft eine Medizin, die wieder von Ärzten gemacht wird, auf dass der Arzt-Stand wieder zu den freien Berufen zählt.

Verantwortlich Handeln heißt nicht nur, die in Deutschland völlig risikolose Tätigkeit des *Warners und Bedenkenträgers* auszuüben, sondern vor allem so zu agieren und zu informieren, dass die Freiheit von Anschauung und Bewertung wie auch die Möglichkeit zur Bildung eigenen Urteils erhalten bleiben. Die Freiheit des gewählten Volksvertreters wie auch die Freiheit der Presse und der Medien sind zurecht ein hohes Gut in unserem Land, keineswegs aber stehen sie über Meinungsfreiheit und gewissenhafter Urteilsbildung im ärztlichen Handeln.

Lassen Sie mich mit einem der größten Philosophen schließen, der maßgebend das Zeitalter der Aufklärung geprägt hat, welches allerdings heute nur noch schwach fortzuwirken scheint

„Habe Mut dich deines Verstandes zu bedienen“, aber auch – so möchte ich hinzufügen – sich andere des ihren bedienen zu lassen.

Discussion points on the presentation by Teichmann

Workshop members pointed out that a further aspect of the development and evaluation of HRT is the fact that little is known about the physiological behavior of aging populations, whether male or female. The experience with and scientific examination of large aging populations is a challenge of the future.

Literatur

Küstner O (1904) Lehrbuch der Gynäkologie, 2. Aufl. Fischer, Jena
 Paull H (1937) Die Frau, ein neuzeitliches Gesundheitsbuch. Schröder, Stuttgart

- Fraenckel L (1903) Die Funktion des Corpus Luteum. Arch Gynäkol 68: 490–497
- Simmer HH (1986) Gynäkologische Endokrinologie in den Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie von 1886–1935. In: Beck L (Hrsg) Zur Geschichte der Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 183–219
- Cicero MT (1965) Rhetorici Libri duo, de Inventione. Taeubner, Stuttgart
- Halter H (Hrsg) (1987) Vorsicht Arzt! Krise der modernen Medizin. Rowohlt, Hamburg
- Langbein K, Ehgartner B (2003) Das Medizinkartell – Die Sieben Todsünden der Gesundheitsindustrie. Piper, München Zürich
- Leyendecker H (2003) Die Korruptionsfalle, wie unser Land im Filz versinkt. Rowohlt, Hamburg
- Fisher RA (1935) The Design of Experiments. Owner & Boyd, London Edinburgh
- Feinstein AR, Horwitz RI (1997) Problems of the Evidence in Evidence based Medicine. Am J Med 103: 529–535
- Pocock SZ (1991) Clinical Trials – A Practical Approach. John Wiley & Sons, New York
- Kiene H (2000) Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung, Cognition based Medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York

3 Probleme des Verantwortungsbegriffs im Spannungsfeld von Pharmaforschung und ärztlichem Handeln –

Issues with the Term “Responsibility”

H. Poser

3.1	Einleitung	20
3.2	Verantwortung	22
3.3	Handlungsprinzipien	30
3.4	Praktische Ebene: Pharmaforschung und ärztliches Handeln	34
3.5	Konkretes Fallbeispiel: Die Hormonersatztherapie	37
3.5.1	Handlung	37
3.5.2	Handlungsfolgen	38
3.5.3	Subjekt der Verantwortung	39
3.5.4	Verantwortungsinstanz	40
3.5.5	Wertgesichtspunkte	41
3.5.6	Folgerungen	42

Abstract. In a brief review of the philosophical underpinnings of the ethics in science from Kant’s categorical imperative to Fichte, Professor Poser outlined the main elements of the term “responsibility”, which represents a complex situation. He described responsibility not only as a retrospective term in the sense of being responsible for past actions, but also as a prospective term which is directed into the future. He defined the responsible subject as the actor who

in society (and in drug development) is replaced by a system of actors, each of whom takes responsibility according to his degree of involvement. "Informed consent" also turns a study subject into a responsible person, i.e. a carrier of responsibility. Expert panels are also actors in shared responsibility. The current ethical view holds that the activity for which responsibility is taken is governed by the intent of the action. Difficulties arise when unintended and unpredictable consequences of an intended activity occur. This raises questions about what is unpredictable and who is responsible if a consequence is unpredictable. The party to whom responsibility is owed, the object of responsibility, is an historically limited situation. It may be an individual, the law, society, God, future generations, or the totality of reasoning individuals. The reason for the existence of the concept of responsibility, finally, is based on values. These values may be functional, ethical, economic, or they may be based on other principles, such as conscience.

Professor Poser interpreted the Helsinki declaration as an extension of Kant's principles. The declaration states that the risk taken by a human subject should be in a reasonable relationship to the value of the trial or experiment and that the rights or the human subject to physical integrity must be maintained. He closed by citing the Hippocratic dictum: *nihil nocere, bonum facere*.

Clearly, these complex philosophical concepts determine how society perceives issues related to drug development and to drug risks and how society reacts both in an ethical and a legal sense.

3.1 Einleitung

In seiner „Rückforderung der Denkfreiheit von den Fürsten Europas“ von 1793 schrieb Johann Gottlieb Fichte: „Freie Untersuchung jedes möglichen Objects des Nachdenkens, nach jeder möglichen Richtung hin, und ins Unbegrenzte hinaus, ist ohne Zweifel ein Menschenrecht.“¹ Hier liegen die Wurzeln für die Sicherung der Forschungsfreiheit, wie sie im Grundgesetz der Bundesrepublik Deutschland garantiert ist, hier wird das Bild der deutschen Universität geprägt, das Vorbild für zahlreiche Länder geworden ist. Fichte hat eine Wissenschaftspolitik gefordert, gerade so wie Schelling, die die Freiheit des akademischen Studiums,

¹ Sämtliche Werke, hg. v. I. H. Fichte, Berlin 1845, Nachdruck 1971, Bd. VI, S. 3–35; S. 23.

die Freiheit der akademischen Lehre, die Freiheit der wissenschaftlichen Forschung zum Ziel hatte – eine Politik, wie sie seit Wilhelm von Humboldt in immer neuen Anläufen verwirklicht worden ist.

Heute, so scheint es, sind wir zum Umdenken gezwungen. Die technisch-wissenschaftliche Welt der Gegenwart ist durch und durch geprägt von den Resultaten der Wissenschaften und deren Anwendung. Doch neben die ungeheuerere Vielzahl jener Ergebnisse, die das menschliche Leben leichter, länger und erlebnisreicher gemacht haben, treten gänzlich neue Probleme, die aus der nie gekannten Reichweite menschlichen Handelns resultieren. Nicht nur für uns, auch für künftige Generationen werden die Lebensbedingungen auf irreversible Weise verändert. Das verlangt eine ethische Reflexion, die die bisherige, vor allem auf den Einzelnen und seine begrenzte Handlungssphäre abzielende Sicht weit hinter sich lässt, die nicht nur den Nachbarn, nicht nur den anderen Menschen, sondern das ungeborene Leben wie auch künftige Generationen einbezieht.

Einen konkreten Fall bezeichnen die neueren US-amerikanischen und britischen Studien zur Hormonersatztherapie mit Östrogen und Progesteron nach der Menopause,² deren Resultate ein erhöhtes Brustkrebsri-

² Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Woman's Health Initiative. Randomized Controlled Trial. By Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. In: Journal of the American Medical Association (JAMA) July 17, 2002, Vol. 288, No. 3, p. 321–332. – Sally A. Shumaker and others: Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA May 28, 2003, Vol. 289, No. 20, p. 2651–2662. – Stephen R. Rapp and others: Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA May 28, 2003, Vol. 289, No. 20, p. 2663–2672. – Sylvia Wassertheil-Smoller and others: Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA May 28, 2003, Vol. 289, No. 20, p. 2673–2684. – Rowan T. Chlebowski and others: Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA June 25, 2003, Vol. 289, No. 24, p. 3243–3253. – Valerie Beral u. andere von der Universität Oxford berichten in dem Fachmagazin Lancet über ähnliche Resultate wie die erstgenannten Studien, gewonnen an einer Million Frauen; vgl. Der Tagesspiegel v. 18.08.2003, S. 26.

siko, eine höhere Schlaganfallwahrscheinlichkeit und ein erhöhtes Auftreten von Demenz, insbesondere von Alzheimer zu belegen beanspruchen. Diese Ergebnisse sind nicht nur für die Medizin und die Pharmakologie relevant, denn die Hormonersatztherapie hat das Leben der Frauen in den Industrieländern wegen des unbestritten positiven Einflusses auf die Beschwerden der Wechseljahre und auf die Knochenschäden im höheren Alter verändert. In noch stärkerem Maße gilt dies für Kontrazeptiva mit den gleichen Wirkstoffen, die das Leben der Frauen grundlegend bis in das Sozialgefüge, die Familie und das Berufsleben verändert hat. Darum gilt es, nicht nur die Gefährdungen für eine Hormonersatztherapie abzuwägen; denn mit Sicherheit wird die Frage aufgeworfen werden, ob nicht ein vergleichbares quantifizierbares Risiko bereits bei Kontrazeptiva anzunehmen sei, denn dass Mammakarzinome durch Östrogen gefördert werden, ist lange bekannt. Die Verantwortung derer, die hier sachverständig sind, gebietet, sich der Problematik in diesem weiten Rahmen anzunehmen.

Um zu diesen konkreten Fragen Stellung nehmen zu können, werden die folgenden Überlegungen zur Verdeutlichung des Problemhorizonts von einer Analyse des Verantwortungsbegriffs weiter führen zu ethischen Handlungsprinzipien, wie sie heute diskutiert werden, und von dort als Konkretisierung zur praktischen Ebene der Pharmaforschung und des ärztlichen Handelns; im letzten Schritt soll der so abgesteckte Fragehorizont auf den konkreten Fall der Hormonersatztherapie bezogen werden. Dabei kann es nicht um eine Medizinerperspektive gehen – das wäre Hybris –, sondern um eine philosophisch-wissenschaftstheoretische Sichtweise.

3.2 Verantwortung

Mit der eben skizzierten Lage gewinnt der Begriff der Verantwortung ein ganz neues Gewicht. ‚Verantwortung‘ ist als ethischer Begriff sehr jung. Ursprünglich entstammt er der Rechtssphäre:

Jemand hat sich gegenüber einer Instanz für sein Tun zu verantworten.

Nun hat die dramatische Entwicklung der empirischen Wissenschaften und insbesondere der medizinischen Forschung dazu geführt, diesen

einfachen Zusammenhang scheinbar dadurch aufzulösen, dass vielfach Wertungen als durch Fakten ersetzt gelten; an die Stelle der Verantwortung träte dann ein bloßes Faktenwissen, das sachgerecht einzusetzen sei, genauer: ein Wissen um zielführende Mittel bei gegebener Sachlage. Hans-Martin Sass formuliert dies treffend: „Begriffe von Syndromen und Risikofaktoren oder Datensätze und Prozentzahlen haben teils zu einer Differenzierung und Entontologisierung der Diagnostik geführt, teils neue Begriffs- und Zahlengläubigkeit produziert; sie verschleiern nur unzureichend, wie wenig sich in Worten und Daten über die komplexen Sachverhalte von Gesundheit, Krankheit, Schmerz, Wohlfühlen, Wohlsein, Unwohlsein usw. aussagen läßt.“³ Ja, mehr noch: „Die häufig beschriebene Flucht in die aggressive Apparatemedizin ist oft nichts anderes als der Ausdruck einer defensiven Ethik, eines Notstandes an ethischer Verantwortungskompetenz und Entscheidungswillen beim individuellen Arzt und Patienten.“⁴

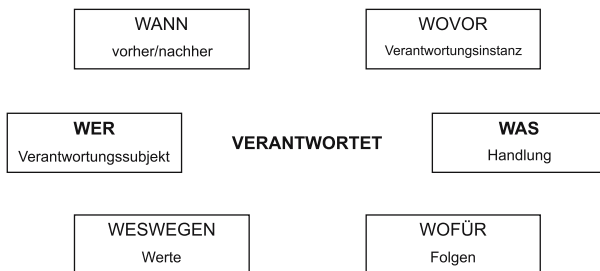
In der Tat müssen wir vorsichtiger sein, weil sich gezeigt hat, dass das Problem der Verantwortung komplexer ist als es früher gesehen wurde. Denkt man an die Studien, auf die oben verwiesen wurde, so ist unübersehbar, dass medizinisch in einen Bereich eingegriffen wurde, der das ganze soziale Geschehen der Familien und das Berufsleben der Frauen verändert hat. Es geht also nicht um eine rein wissenschaftsimmanente Frage, auch nicht um ein paar Prozent hier oder da und die Güte oder Verlässlichkeit von Messgrößen und statistischen Werten, sondern um etwas, das tief hineinreicht in unsere Gesellschaft.

Verantwortung ist nicht etwa eine nur zweistellige Relation: Wer hat was zu verantworten? (Mittelzeile des Schemas.) Er ist bei genauerem Zusehen eine mehrstellige, mindestens sechsstellige Relation. So lohnt es sich, etwas detaillierter auf den Verantwortungsbegriff einzugehen.

Begonnen sei mit dem Wann. Das Sich-Verantworten geschah ursprünglich *zeitlich* nach der Handlung, ging es doch traditionell bei dem aus der mittelalterlichen Rechtspraxis stammenden Begriff um die Be- und Verurteilung einer Handlung *post festum*. Der in der Gegenwart

³ Hans-Martin Sass, „Einleitung“ zu dem von ihm herausgegeben Band *Medizin und Ethik*, Stuttgart: 1989, S. 10 f.

⁴ L.c., S. 8.



wichtigere Typ ist jedoch die vorgängige, präventive Verantwortung, die in der vorgängigen Technikbewertung zur Anwendung kommt. Bei medizinischen Studien geht es in der Regel um eine Mischung aus beiden Zeitrichtungen, denn einerseits soll prospektiv eine Aussage getroffen werden, wie mit einem Medikament oder einer Substanz – etwa Östrogen und Progesteron – verantwortungsvoll umzugehen ist, andererseits wird rückblickend die Frage gestellt, ob Ärzte, die Östrogen verordnen, dieses verantworten konnten. Kurz, jede Verantwortung ist bezogen auf einen zeitlichen Rahmen. – Weiter bezieht sich Verantwortung immer auf die Handlungsfolgen unter Berufung auf Werte (Normen, Ziele etc.) oder deren Verletzung. Handlungen schließen dabei *Unterlassungen* ein. So weit sind die Dinge unproblematisch. Doch sobald man zu differenzieren beginnt, zeigen sich die Schwierigkeiten:

1) Wer etwas zu verantworten hat, ist das *Subjekt der Verantwortung*. Traditionell ist dies der Handelnde; doch heute ist das in komplexen Handlungssituationen keineswegs mehr gegeben, denn in den wenigsten Fällen geht es um einen einzelnen Akteur: Der Arzt arbeitet nicht nur im Operationssaal, sondern auch in der Praxis in einem Team. Am Resultat, das ein Computer ausgibt, ist nicht nur der Benutzer beteiligt, sondern ebenso der Programmierer, der Hardware-Hersteller und der für die Wartung Zuständige, gleichviel ob es sich um ein vollautomatisch erstelltes Blutbild, eine von einem Expertensystem erstellte Diagnose oder um Entwicklungsprojekte in der Forschung handelt. An einem Großprojekt sind Ideenlieferanten, Teamleiter, Mitarbeiter, Geldgeber, Gutachter, Entscheidungsgremien etc. beteiligt. Verschärft wird dies durch die

Projektdauer; man denke daran, dass die Entwicklung eines Heilmittels 10 bis 15 Jahre erfordert. Darüber hinaus wird es schwer, bei so vielen und wechselnden Akteuren noch von einer gemeinsamen Intentionalität zu sprechen, die doch für den Handlungsbegriff konstitutiv ist. Die in Zusammenhang mit dem Handlungsbegriff noch herauszuarbeitenden Standardisierungen sollen dem entgegenwirken, sie sollen einer Gesamtintention eines Projektes Ausdruck verleihen, etwa in Gestalt der genauen Zielbestimmung einer jeden pharmakologischen Studie im Rahmen des Gesamtziels. Dennoch – ist es nicht im günstigsten Falle so, dass jeder Beteiligte seinen jeweiligen Job erledigen will, nichts weiter, und nicht im Traume an eine Gesamtprojekt-Intention denkt?

- Im Extremfall führt dies alles dazu, dass sich keiner der Betroffenen für verantwortlich hält, weil die Gesamtverantwortung, dividiert durch die Zahl der Beteiligten, vernachlässigbar klein wird oder weil der einzelne zwar in einem Gremium mitentschieden hat, sich aber als Individuum naturgemäß nicht mit dem Gremium identifiziert.
- Oft genug auch wird von der Öffentlichkeit eine unbeteiligte Symbolfigur (beispielsweise ein Politiker) für Handlungen verantwortlich gemacht, die sie weder veranlasst noch gekannt hat.
- Ebenso lässt sich als entgegengesetztes Extrem beobachten, wie alle für alles verantwortlich gesprochen werden; kein Geringerer als Joseph Weizenbaum hat dies ernsthaft vertreten.

In allen drei Fällen liegen charakteristische Missverständnisse vor. Im ersten Fall werden alle Beteiligten getreu dem *Gleichheitsgrundsatz* als gleichgewichtige Elemente des Gesamt-Verantwortungssubjekts gesehen, um darauf bauend die Gesamtverantwortung unzulässiger Weise durch die Zahl der Gesamtbeteiligten zu dividieren. Dem zweiten Fall liegt die klassische Vorstellung *individueller Verantwortung* innerhalb einer Individualethik zugrunde, wonach es für *ein* Ereignis auch *einen* Verantwortlichen geben müsse – was zu einem Sündenbock-Modell führt. Der letzte Fall beruht wohl auf einer Übertragung des Gedankens der *Erbsünde*: was immer wir tun, wir machen uns schuldig. Auch die Einführung einer *Institutionen-Verantwortung* hilft nur bedingt weiter, denn sie baut letztlich auf Entscheidungen von Individuen in den Institutionen. Statt dessen ist zur Bewältigung unserer heutigen Probleme ein gänzlich verändertes Modell nötig, nämlich ein Modell der *Mitver-*

antwortung, das jedem gerade so viel Verantwortung zumisst, wie er das System positiv oder negativ (mit zulässigen Mitteln – eben jene, die das Maß der Mitverantwortung bestimmen) zu beeinflussen vermag.⁵ Das schließt auch den Patienten und den Probanden im Rahmen des *informed consent* ein! Die grundsätzliche Schwierigkeit besteht nur darin, dass unser ganzes ethisches Denken bisher einen solchen Begriff nicht kannte oder nicht ins Zentrum rückte. Um ihn wirksam werden zu lassen, müsste er nicht nur theoretisch abgesichert werden, sondern auch seine Aufnahme in den alltäglichen praktischen Umgang mit ethischen und Verantwortungsproblemen finden.

2) Im Zentrum steht das, was zu verantworten ist – ursprünglich eine isolierte *Handlung*, wobei, wie erwähnt, auch eine Unterlassung als Handlung zählt. Die Schwierigkeiten beginnen nun damit, dass eine Handlung nichts Beobachtbares ist, weil sie *Intentionalität*, eine Absicht, voraussetzt; vielmehr geht es um ein *Interpretationskonstrukt*, dem folgend wir eine Sequenz von möglichen oder tatsächlichen Zuständen als eine Handlung deuten.⁶ Häufig liegt eine Verwechslung von Tatsachenbeschreibung (Beobachtung) und Handlungsintention (Interpretation der Beobachtung) vor. An einem drastischen Beispiel der Rechtspraxis mag dieses sichtbar werden: Tatsachenbeschreibung: Eine Person A hebt einen Knüppel über den Kopf von B; dieser Knüppel fällt auf den Kopf von B; B sinkt zu Boden und stirbt. Der Richter steht nun vor einer Interpretationsfrage: Handelt es sich um Mord (absichtliche Tötung aus niederen Motiven), Totschlag, grobe Fahrlässigkeit, Fahrlässigkeit oder um einen Unfall? Die Skala betrifft bei aller Differenzierung durchgängig Bewertungen, die überdies vor allem die Seite der Intention betreffen, die den Handlungen in einem Deutungsschema zu- oder abgesprochen wird. Nun lassen sich solche Deutungsschemata in Teilen operationalisieren. Das ist einer der Gründe, warum vielfach der Versuch zu beobachten ist, in Berufen Standardisierungen vorzunehmen, sei es nun in Gestalt von SOPs („standard operation procedures“)

⁵ H. Lenk: Verantwortungsdifferenzierung und Systemkomplexität, in: F. Rapp (Hg.), Technik und Philosophie, Düsseldorf 1990, 194–244, S. 224.

⁶ Dies geht zurück auf Hans Lenk.

oder in der Festlegung von GCP-Regeln („good clinical praxis“), weil die (letztlich intentional basierte) Handlungsstruktur dadurch festgelegt wird.

Um Verantwortung zuschreiben zu können, muss die Handlung mittelbar oder unmittelbar von einem Handelnden abhängen. Nun ist ein Forschungsergebnis, eine Technologie oder ein Pharmakon keine Handlung, wohl aber deren Entwicklung, Einrichtung und Verwendung. Da die Problemfälle heute fast durchgängig Groß- und Gesellschaftsprojekte betreffen, muss das alte einfache, an individuellen Handlungen orientierte Schema erweitert werden: Zu verantworten ist allgemein *jede zweckorientierte Transformation einer Anfangssituation in eine Endsituation*.⁷ An dieser Formulierung zeigt sich zweierlei; zum einen, dass das intentionale Element dabei wesentlich ist – was zu dem noch zu diskutierenden Problem nicht intendierter Handlungsresultate und -folgen führt –, zum anderen, dass die Grenze zwischen der Handlung und ihren Folgen durch das intentionale Moment als Teil des Interpretationskonstrukts festgelegt ist. Darin ist selbstverständlich eingeschlossen, dass ein Kern von Handlungsfolgen intendiert ist, sonst läge keine Handlung vor.

3) Wofür die Verantwortung zu tragen ist, sind die *Handlungsfolgen*. Hier liegt sicherlich ein großes Problem, denn soweit es sich um beabsichtigte Folgen handelt, ist Verantwortung fraglos gegeben; wie aber steht es um unbeabsichtigte Folgen? Im Haftpflichtbereich werden sie dem Schädiger zugesprochen, ob er den Schaden gewollt hat oder nicht, also unabhängig von der dahinterstehenden Intention. Aber gilt dies auch im Sinne eines ethischen Verantwortungsbegriffes? Klar liegen die Dinge bei Folgen, die zwar nicht beabsichtigt, aber vorhersehbar sind: Hier liegt Fahrlässigkeit vor. Doch wie sind Sekundär- und Tertiärfolgen zu sehen, die möglicherweise weit in der Zukunft liegen? Die alten Modelle einer Gesinnungsethik versagen hier genauso wie die des Utilitarismus oder der Haftpflicht. Moralische Verantwortung als universellste Form von Verantwortung kann sich nur auf etwas be-

⁷ G. Ropohl: Ein systemtheoretisches Beschreibungsmodell des Handelns, in: H. Lenk (Hg.), *Handlungstheorien – interdisziplinär*, Bd. I, München 1980, S. 323–360.

ziehen, was man *weiß*: *Unvorhersehbare* Nebenfolgen entziehen sich jedem Verantwortungsbegriff. Nur – wann ist etwas unvorhersehbar? Im Falle medizinischer Eingriffe zieht man sich auf „the state of the art“ zurück, also auf das, was sich im Augenblick nach bestem Wissen vorhersehen und abschätzen lässt, weil in der Regel keine Zeit zu verlieren ist. Im Falle einer Technologie kann sehr wohl eine Vertiefung eines derzeit begrenzten Wissens verlangt werden, um eine bessere Folgenabschätzung vornehmen zu können. Dass die Pharmaforschung so zeitaufwändig ist, liegt vor allem daran, dass durch Verfahrensregeln ein Maß für das vorzuweisende Wissen über mögliche Gefährdungen festgeschrieben wird. Wo aber liegt die Grenze, wie weit soll in einem solchen Fall Grundlagenforschung vorangetrieben werden? Eine Antwort lässt sich prinzipiell nicht geben – mit dem Resultat, dass das verbleibende Risiko, wie gut es immer abschätzbar sein mag, nicht vom Handlungssubjekt, sondern von der Gemeinschaft insgesamt zu tragen ist, solange sie Forschung und Entwicklung überhaupt befürwortet.⁸ Genau um einen solchen Fall geht es bei den Großstudien, die hier zur Debatte stehen. Dort wird der Anspruch erhoben, Gefährdungen aufgezeigt zu haben, die nach bisherigem Wissensstand nicht abzusehen waren. Das jedoch bedeutet nicht, einfach eine Kehrtwende vollziehen zu müssen, so wenig es gilt, Technik auf dem Status quo belassen oder auf den Stand eines romantischen Naturverständnisses zurückschrauben zu wollen. Wäre Letzteres angesichts von Aids, Krebs und einer Milliarden zählenden, wachsenden hungernden Erdbevölkerung im höchsten Maße unverantwortlich, so verlangt Ersteres eine genaue Analyse der vorgelegten Studien, eingeschlossen Überlegungen zur künftigen Forschungsplanung. Dieser Analyse muss allerdings zunächst eine Klärung der dahinterstehenden Werte und Bewertungen vorausgehen.

4) Die Instanz, vor der man sich zu verantworten hat (*Verantwortungsinstanz*), war ursprünglich ein anderes Individuum, ein Gericht und für Jahrhunderte letztlich Gott. Sie kann hinsichtlich der Technik nicht im

⁸ H. Poser: Probleme der Wissenschaftsethik, in: Chr. Hubig, (Hg.), Verantwortung in Wissenschaft und Technik, Berlin 1990 (TUB Dokumentation Kongresse u. Tagungen H. 54), 11–34, S. 26 ff.

TÜV oder in einer Baubehörde, hinsichtlich der Pharmaka nicht in einer Zulassungsbehörde bestehen, ebenso wenig kann sie sich auf einer Erde mit vielen Glaubensgemeinschaften auf eine allgemeine Restituierung christlicher Gottesvorstellung stützen; vielmehr muss der Säkularisierungsprozess mitgedacht werden, der in der Erkenntnistheorie wie in der Ethik an die Stelle Gottes den Menschen als Bezugsinstanz hat treten lassen. Nun kann weder ein einzelner Mensch noch eine Gruppe Verantwortungsinstanz sein, der gegenüber letztlich die Verantwortung zu tragen ist, sondern nur die Menschheit insgesamt. Doch auch dies ist ergänzungsbedürftig, denn wir haben angesichts weitreichender Folgen auch gegenüber künftigen Generationen Verantwortung zu tragen: Verantwortungsinstanz ist darum *die Gesamtheit aller gegenwärtigen und künftigen vernünftigen Wesen!*⁹ Nun gibt es diese Gesamtheit nur als *Idee*, nicht als Realität. Dennoch müssen wir sie uns stellen, als sei sie real – anders ist ein Abwägen im Hinblick auf künftige Folgen gar nicht vorstellbar. Zugleich muss vorausgesetzt werden, dass *jedem vernünftigen Wesen* die Einsicht möglich sein soll, den Verantwortungszusammenhang zu *verstehen*: Hier tritt uns das Problem der Experten entgegen, das nur lösbar ist, wenn erstens ein grundsätzliches Verständnis der technischen und medizinischen Zusammenhänge in einer offenen Gesellschaft vermittelt wird und wenn zweitens die Gesellschaft einen kontrollierbaren Weg findet, ein Sachverständigengremium für sich – im Namen aller vernünftigen Wesen – mit der Wahrnehmung der Aufgabe zu betrauen, Verantwortungsinstanz zu sein. So und nur so sind der TÜV, die Bauverwaltung, eine Ethik-Kommission oder die Zulassungsbehörde des Gesundheitswesens legitimiert.

5) Weswegen wir uns verantworten, scheinen vordergründig die Handlungsfolgen zu sein, doch gemeint sind diese unter *ethischen Wertgesichtspunkten*. Es geht ausschließlich darum, ob eine Handlungsfolge oder Nebenfolge einen ethischen Wert *erfüllt* oder *verletzt*. Voraussetzung ist also, dass wir hierfür ethische Maßstäbe besitzen. Bezogen auf Technik als Mittel ist das letzte Ziel das Wohlergehen aller einschließ-

⁹ W.Ch. Zimmerli: Wandelt sich die Verantwortung im technischen Wandel? In: H. Lenk, G. Ropohl (Hg.), Technik und Ethik, Stuttgart 1987, 92–111, S. 105.

lich künftiger Generationen. Doch worin dieses inhaltlich besteht, lässt sich weder kulturinvariant noch ein für alle Mal ausmachen. Die VDI-Richtlinie 3780 zur Technikbewertung beispielsweise gibt ein grobes Ebenenschema, Wertgesichtspunkte zu ordnen, ja, sie bemüht sich um einen sehr grundsätzlich gehaltenen Kriterienkatalog,¹⁰ der ähnlich auch für die Medizintechnik und die Pharmaforschung gilt, wenn Wirksamkeit, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit, Sozialverträglichkeit, Umweltverträglichkeit und die Respektierung personaler und gesellschaftlicher Werte verlangt wird. Doch die Zeiten, wo es einen ehernen Wertekodex gab, sei es der Dekalog, sei es die oberste platonische Idee des Guten, sind vorüber. Dennoch ist kein Werterelativismus die Folge, denn wie alle wissenschaftlichen Aussagen kein absolutes Wissen ausdrücken, sondern den jeweiligen Stand der Erkenntnis (dem nicht zu folgen töricht wäre), so ist der Stand der Werte und Normen einer Gesellschaft ein historisch gewachsenes Bedingungsgefüge, über das sich hinwegzusetzen die Aufkündigung der Zugehörigkeit zur Gemeinschaft bedeutete. Das schließt eine Änderung der Werte und Wertzuschreibungen nicht aus, aber nur unter Bedingungen des gesellschaftlichen Konsenses, der in einer offenen Gesellschaft in kritischer Abstimmung gefunden werden muss.¹¹ So ist es nicht verwunderlich, dass um die leitenden Normen und Werte in der Zeit weitestreichender technischer Handlungen gerungen wird – nämlich im Sinne einer geistigen Auseinandersetzung.

3.3 Handlungsprinzipien

Nun verlangt die Behandlung der Wertgesichtspunkte eine doppelte Perspektive einzunehmen – zum einen in Richtung der allgemeinen ethischen Prinzipien, zum anderen und diametral entgegengesetzt in Richtung der jeweiligen Besonderheiten, mögen sie kultur- oder bereichsspezifisch sein, die heute ihren Niederschlag in der Differenzierung in Technikethik, Wirtschaftsethik, Bioethik, Medizinethik etc. gefunden

¹⁰ Technikbewertung – Begriff und Grundlagen. Erläuterungen und Hinweise zur VDI-Richtlinie 3780 (= VDI-Report 15), hrsg. vom VDI, Düsseldorf 1991, S. 78.

¹¹ Vgl. H. Lübke: Der Lebenssinn der Industriegesellschaft. Über die moralische Verfassung der wissenschaftlich-technischen Zivilisation, Berlin 1990, S. 59.

haben. Dabei handelt es sich nicht um Sonderethiken – dann wäre es nicht mehr Ethik, sondern schiere Pragmatik. Vielmehr geht es darum, wie die allgemeinen Prinzipien herunterzubrechen sind auf die Lebenswirklichkeit. Begonnen sei deshalb mit den Prinzipien.

Zunächst seien diejenigen erwähnt, die zur Grundlage der Menschenrechte geworden sind. Auf sie kann hier zwar nicht im einzelnen eingegangen werden, aber sie sind stets als Folie vorzusetzen. Verdeutlicht sei dies an den Überlegungen Kants in den „Grundlegungen zur Metaphysik der Sitten“ von 1785:

„Der Mensch und überhaupt jedes vernünftige Wesen existiert als Zweck an sich selbst, nicht bloß als Mittel zum beliebigen Gebrauche für diesen oder jenen Willen, sondern muss in allen seinen sowohl auf sich selbst, als auch auf andere vernünftige Wesen gerichteten Handlungen jederzeit zugleich als Zweck betrachtet werden.“ (Kant, GMS, Akad.-Ausg. IV.428)

Auf dieser Grundlage formuliert Kant als ein rein formales Prinzip, genauer, als eine der Fassungen des Kategorischen Imperativs:

„Handle so, dass du die Menschheit sowohl in deiner Person, als in der Person eines jeden andern jederzeit zugleich als Zweck, niemals bloß als Mittel brauchst.“ (GMS, AA IV.429)

Für die Problematik des Klonens von Menschen beispielsweise ist dieses Prinzip durchschlagend – denn fraglos geht es bei einem solchen Vorgang nicht um ein Individuum, vielmehr allein darum, das Produkt als Mittel zu gebrauchen, etwa als ϵ -Mensch im Sinne der „Brave New World“ von Huxley. Auch in anderer Hinsicht ist Kants Prinzip fundamental, denn es ist ein Universalisierbarkeitsprinzip: Ich muss wollen können, dass der Maxime meiner in Frage stehenden Handlung auch jeder andere folgen soll (wenn ich das nicht wollen kann, handelt es sich nicht um eine moralisch gebotene Handlung). Doch erfasst dieses Prinzip nicht die weitreichenden Probleme heutiger Wissenschaft und Forschung, die sich in ihren Folgen nicht nur auf den Einzelnen, sondern auf die ganze Menschheit und auf künftige Generationen auswirken können. Um dem gerecht zu werden, sind im Verlauf der Auseinandersetzung um das Verhältnis von Technik und Verantwortung ergänzend verschiedene grundsätzliche Maximen vorgeschlagen worden:

Unterlasse alle Handlungen, die in ihren Resultaten nicht umkehrbar sind.

Diese Forderung ist, radikal vorgetragen, nie erfüllbar, denn kein einziges geschichtliches Ereignis ist reversibel. Gemeint ist denn auch etwas anderes; gemeint ist, dass wir nicht Belastungen schaffen dürfen, deren Beseitigung unmöglich ist. Dieses Prinzip steht beispielsweise hinter den vorsichtigen und einschleichenden Verfahren, neue Substanzen an Probanden hinsichtlich ihrer Wechselwirkung mit dem menschlichen Organismus kennenzulernen. Auch in der Technik ist es belangvoll: So lässt sich das durch Verbrennung von Kohle, Gas und Öl freigesetzte CO₂ der Atmosphäre nur über Millionen von Jahren wieder entziehen; ebenso braucht es erdgeschichtliche Zeiträume, bis radioaktiver Müll in stabile Atome zerfallen ist. Die Maxime hätte darum die Einstellung aller industriellen Entwicklung zur Folge, falls nicht grundsätzlich andere Wege der Energiegewinnung und des Energieverbrauchs gefunden werden, weil so genannte alternative Energien nur etwa ein Zehntel des derzeitigen Energiebedarfes der Weltbevölkerung decken könnten. Eine auf dieser These fußende Deindustrialisierung würde den Hungertod von Millionen und Milliarden erzwingen. Die Forderung führt uns deshalb bei einer radikalen Anwendung auf die Gegenwart zu einem unlösbaren Wertekonflikt. Sie ist darum nicht als Nahziel, sondern nur als Fernziel vertretbar. Allerdings – dies muss deutlich gesagt werden – eine *ethische* Maxime liegt hier keineswegs vor; sonst wäre es beispielsweise unzulässig, etwas zu lernen (denn auch wenn wir vieles wieder vergessen – versuche mal einer, Fahrradfahren oder Schwimmen oder seine Muttersprache zu vergessen, weil dies die Reversibilitätsthese verlangt). Auch einen entzündeten Blinddarm zu entfernen wäre dann ungesetzlich. Die Maxime ist also nur in vernünftigen, wertbezogenen Grenzen tauglich – genau dort, wo es um die Erhaltung von etwas geht, das hochrangig positiv wertbesetzt ist und nur um der Bewahrung eines höheren Wertes willen aufgegeben werden darf: Blinddarmoperation als irreversible Körperverletzung vs. Weiterleben.

Eine schwächere Maxime ist die Folgende:

Bewerte eine mögliche negative Folge immer stärker als eine positive gleicher Wahrscheinlichkeit.

Diese Maxime ist ebenfalls kein ethisches Prinzip, sondern sie formuliert eine Sicherheitsstrategie, die die Wertung positiv/negativ schon als gegeben voraussetzt. Immerhin hat sie relevante Auswirkungen für Risikoabschätzungen, weil sie uns zur Vorsicht und Umsicht gemahnt. Genau um solch einen Fall geht es in den vorliegenden Hormonersatz-Studien: Die aus den Daten herausgelesene negative Folge von 2% höherem Brustkrebsrisiko wird stärker negativ bewertet als der positive Effekt auf das Skelett. (Natürlich ist die Bewertung viel komplizierter, denn hinter dem erhöhten Krebsrisiko steht eine verkürzte Lebenserwartung, hinter den Positiva hingegen Formen des angenehmeren Lebens; dass sich jedoch beispielsweise der individuelle Raucher möglicherweise zugunsten seines subjektiv höheren Lebensgenusses trotz erhöhten Krebsrisikos entscheidet, zeigt, dass eine individuelle Entscheidung nicht zu verallgemeinern sein muss.)

Was eigentlich hinter der eben formulierten Maxime als *ethisches* Prinzip steht, wird am augenfälligsten in einer von Hans Jonas vorgeschlagenen Neufassung des kategorischen Imperativs sichtbar:¹²

Handele so, dass die Wirkungen deiner Handlungen verträglich sind mit der Permanenz echten menschlichen Lebens auf Erden.

Hier ist nicht einfach das „menschliche Leben“, sondern das „*echte* menschliche Leben“ der alles entscheidende Wert. Dabei gilt, was oben über die Verantwortungsinstanz gesagt wurde: Die Maxime hat den Status einer Idee, gültig unabhängig vom geschichtlichen, kulturabhängigen Wandel dessen, was als ein *echtes* menschliches Leben *angesehen* wird, und ebenso unabhängig von unserer evolutionsbiologischen Vorstellung, dass der Mensch auf dieser Erde eine Übergangserscheinung ist. Doch selbst da wird das Prinzip wirksam, etwa, wenn Manfred Eigen mit aller Drastik Verfahren der Geburtenkontrolle fordert, weil auf der Erde schon jetzt mehr Menschen leben, als sie (er)tragen kann – das menschenwürdige, echte menschliche Leben ist hochgradig gefährdet, denn Vernichtungskriege, die ein Gleichgewicht Mensch/Erde wieder

¹² H. Jonas: Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation, Frankfurt 1984. Jonas versteht dies als eine treuhänderische Verantwortung für die uns von Gott überlassene Welt, die es zu schützen und zu bewahren gilt; sein Ziel reicht also weit über die hier formulierte Maxime hinaus.

herstellen, wären von unüberbietbarer Unmenschlichkeit. Kontrazeptiva rücken darum in einen viel globaleren Zusammenhang als den oben angedeuteten. – Da Jonas' Maxime, so allgemein sie formuliert ist, im Gegensatz zu allen anderen Vorschlägen ausdrücklich die *Zukunft* in die Reflexion einschließt, erweist sie sich als eminent bedeutsam für alle Handlungen, die, wie die medizinische Forschung, um dieser Zukunft willen getan werden.

Auch Jonas' Prinzip hat Schwächen, denn wir wissen nicht, was künftige Generationen inhaltlich unter einem *echten menschlichen Leben* verstehen werden. Eine der heute angebotenen Fassungen setzt deshalb wieder eine formale Forderung ein, nämlich die folgende:

Handele so, dass künftigen Generationen die Handlungs- und Wertsetzungsmöglichkeiten nicht verbaut werden.

Nun vermag das in solcher Allgemeinheit nicht zu gelingen, weil ich mit jeder Handlung die Handlungsspielräume anderer beschränke; also muss genauer gesagt werden, welche Handlungs- und Wertsetzungsmöglichkeiten gemeint sind und wie sie im Konfliktfall gegeneinander abzuwägen sind. Das aber ist die am Einzelfall zu führende Diskussion, keine Angelegenheit der übergreifenden Prinzipien.

Planend in die Zukunft zu blicken unterscheidet den Menschen vom Tier – mehr noch, er ist *das der Verantwortung fähige Wesen*, er kann seine Handlungen mit Vernunft entwerfen und durchführen, er kann sein Handeln reflektieren, seine Pläne korrigieren und seine Wertvorstellungen erweitern. Seine Vernunft ist theoretisch wie praktisch, sie ist wissenschaftlich-technischer wie ethischer Natur. Verloren sind wir erst, wenn wir so unverantwortlich wären, unserer Vernunft nicht mehr zu folgen.

3.4 Praktische Ebene: Pharmaforschung und ärztliches Handeln

Die eben genannten, sehr allgemein formulierten Prinzipien bedürfen der Anpassung an die Ebene des praktischen Handelns. Das geschieht in jeder Gesetzgebung und in jeder Gesetzesauslegung überall dort, wo eine Verrechtlichung auf der Basis der Prinzipien erfolgt. Auch die Formulierung besonderer Regeln noch vor dem Prozess der Verrechtli-

chung gehört hier her; für das ärztliche Handeln dürfte dies, fixiert als Standesregeln im Eid des Hippokrates, zu den ältesten Fällen überhaupt zählen. Dort ist bereits ein Prinzip angelegt, das bis heute bestimmend ist und dessen erster Teil nicht nur für die Medizinethik gilt, sondern sich als Rechtsgrundsatz *Neminem laedere* (Niemandem schaden) von der griechisch-römischen Antike bis etwa zu Leibniz findet, hier aber für das Arzt-Patienten-Verhältnis gedacht ist:

Nil nocere; bonum facere.

Für die medizinische *Forschung* hingegen sind solche Regeln viel jüngeren Datums, 1964, niedergelegt in der *Deklaration von Helsinki*. Doch auch diese Deklaration ist bemerkenswert, weil sie international wirksam wurde – im Gegensatz zu früheren Versuchen, die nur von regionaler Bedeutung waren wie etwa der TÜV in Deutschland, der auf Initiative der Ingenieure nach katastrophalen Dampfkesselexplosionen im 19. Jahrhundert als Ingenieursverein gegründet wurde. Die Deklaration hat zusammen mit ihren Fortschreibungen nachfolgend zu Formen der Verrechtlichung geführt, die weltweit Gültigkeit erlangt haben. Die dahinterstehenden Prinzipien bezeichnet Hans-Martin Sass treffend als *mittlere ethische Prinzipien*, weil sie weder die Globalität des Kategorischen Imperativs beanspruchen,¹³ noch bereits konkrete Handlungsgebote oder -verbote sind. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass sie – unabhängig von weltanschaulichen Überzeugungen und fundamentalen ethischen Prinzipien – für die meisten Menschen und Kulturen annehmbar sind.

Diese knappe Bemerkung mag verdeutlichen, wie eine Verrechtlichung in Form eines Gesetzes zunächst einer Sensibilisierung bedarf, um das dahinter stehende Problem zu erkennen, dann einer Formulierung, die wenigstens unter Fachleuten konsensfähig ist, um am Ende eine politische Regelung herbeiführen zu können. Am Anfang steht also der Verantwortungsdiskurs, der natürlich nicht abreißen darf, weil er für neue Probleme, neue Sichtweisen und neue Aufgaben offen bleiben muss. Deshalb kommt den Regeln der Helsinki-Empfehlung und ihrer

¹³ Vgl. Hans-Martin Sass, „Einleitung“ zu dem von ihm herausgegeben Band *Medizin und Ethik*, Stuttgart 1989, S. 9 f.

Fortschreibung so große Bedeutung zu. Nur zwei der dortigen Regeln seien herausgegriffen:

§ 4 Biomedizinische Forschung am Menschen ist nur zulässig, wenn die Bedeutung des Versuches in einem angemessenen Verhältnis zum Risiko der Versuchsperson steht.

§ 6 Das Recht der Versuchsperson auf Wahrung ihrer Unversehrtheit muss stets geachtet werden.

Ganz eindeutig geht es hier um die Wahrung der Menschenrechte im besonderen Fall der Pharmaforschung. Mit der *Bedeutung des Versuchs* in § 4 wird die Problematik der Handlungsfolgen angesprochen, einerseits bezogen auf den Probanden, andererseits auf die Menschheit als Ganze.¹⁴ Mit der Einbeziehung des Risikos des Einzelnen ist die Grundlage geschaffen, die zum Abbruch der auf 8 Jahre angelegten amerikanischen Großstudie der Women's Health Initiative nach 5 Jahren und 2 Monaten führte. Ziel von § 4 ist es, sicherzustellen, dass die zu schützenden Rechte des Einzelnen nicht um der Gesellschaft willen vernachlässigt werden – ein Charakteristikum aller totalitären Regime besteht gerade in solcher Missachtung um der ideologischen Ziele willen; ausdrücklich wird dies nochmals in § 6 festgehalten. Der Mensch darf nicht zum Versuchskaninchen degradiert werden – im Gegenteil, es muss in einem ganz Kantschen Sinne gewährleistet sein, dass er stets als Zweck an sich respektiert wird.

Bekanntlich stellen sich diesen immer noch theoretischen Regeln handfeste Schwierigkeiten entgegen, beispielsweise

- wenn es um Kinder oder Alte geht, die noch nicht oder nicht mehr für sich entscheiden können. Wer wird dann ihr Fürsprecher sein? Eine paternalistische Medizin antwortete mit manch gutem Grund: der Arzt; aber mit dem heutigen, ebenfalls auf Kant zurückgehenden Verständnis des mündigen Bürgers ist dies ungleich weniger selbstverständlich, wer auch immer die Stelle des Vormunds einnimmt;

¹⁴ In der neuesten Fassung kommt dieses nicht mehr so deutlich zum Ausdruck, weil die gesellschaftlichen Interessen eine stärkere Betonung erfahren haben.

- wenn es um die Vermeidung von Schwangerschaften geht, denn es handelt sich dabei nicht um eine Krankheit, sondern um eine Abwägung beispielsweise gegenüber künftigen mit einer Schwangerschaft verbundenen Gesundheitsrisiken, zumeist jedoch gegenüber künftigen Freiheitsverlusten;
- wenn es um die Frage der Einschätzung der Dignität des Wissens und der Vorgaben anderer im Prozess der Mitverantwortung geht.

3.5 Konkretes Fallbeispiel: Die Hormonersatztherapie

Betrachten wir abschließend die besonderen Schwierigkeiten und Probleme, die durch die angloamerikanischen Östrogenstudien aufgeworfen werden, anhand der Problemfelder, die sich bei der Analyse des Verantwortungsbegriffs auftraten.

3.5.1 Handlung

Das klassische Handlungskonzept versagt, denn zumeist geht es bei ärztlichen Behandlungen wie in der Medizinforschung um einen Langzeitprozess, der damit Deviationen von den ursprünglichen Vorgaben und Planungen bis hin zum Abbruch als Möglichkeit einschließt; genau das muss deshalb schon antizipiert werden, so dass Alternativen mitgedacht und auf ihre Verantwortbarkeit mitreflektiert werden müssen. Die Ausrichtung auf die Zukunft kommt hier zum Tragen – ganz konkret in Gestalt der Frage, welche Konsequenzen im ärztlichen Handeln wie in der weiterführenden Forschung aus den vorgelegten Studien zu ziehen sind.

Welcher Art ist nun eine Handlung, die in einer Langzeit-Studie besteht, die möglicherweise gar nicht die Anfangsbedingungen (Östrogen- und Progesterongabe) selbst festlegt, sondern nur solche Fälle aufnimmt, wo dies vom behandelnden Arzt so festgelegt worden war, dass die für die Vergleichbarkeit erforderlichen Ausgangsdaten gegeben sind? Hier, so könnte man argumentieren, liegt im Grenzfall doch nur eine Datenerhebung vor – also doch nichts, was Verantwortungsprobleme berührt. Das aber greift zu kurz, denn natürlich hat auch solch eine Studie ein Ziel; die „zweckorientierte Transformation“ betrifft das *Wissen* in einer Anfangssituation im Vergleich zur Endsituation. Der Wissenszuwachs

besteht nun nicht so sehr in den ermittelten Daten, sondern entscheidend in deren *Interpretation*! Dabei zeigt sich, was mit einem verantwortungsvollen oder verantwortungslosen Umgang mit Daten gemeint ist – und in der Tat belegen manche vorschnellen Verallgemeinerungen gerade bei den in Frage stehenden Studien, wie belangvoll dieser Aspekt ist: So wenig der Richter willkürlich einen Tötungssachverhalt deuten darf, so wenig ist die Deutung statistischer Daten der Beliebigkeit anheim gegeben. Vielmehr ist angesichts der sensiblen Thematik ein Höchstmaß an Umsicht und wissenschaftlicher Sorgfalt geboten; vor allem aber ist nicht nur ein Wissen um die jeweiligen Grenzen der Interpretation gefordert, sondern auch eine Offenlegung dieser Grenzen als Bedingungen, unter denen die Interpretation erfolgt.

Im vorliegenden Fall gibt es auch Kritiken, die die behaupteten Daten bestreiten – sei es wegen der *Erhebungsmethoden*, die nicht so scharf sind wie in klinischen Studien sonst; sei es wegen der *Methoden der Aufbereitung* des Materials, dessen man sich bei solchen Datenmengen und insbesondere zur Heraushebung und schärferen Darstellung seltener Ereignistypen zu bedienen pflegt, die aber mit den Auswertungsprogrammen stets implizite Wertungen hineintragen, sei es wegen der behaupteten *Grund-Folge-Beziehung*, weil beispielsweise angesichts des Zeitrahmens der Studien in so kurzer Zeit ein Mammakarzinom nicht entstanden sein könne, sondern schon vorher unerkannt vorhanden gewesen sein müsse: Nicht jede Datenerhebung garantiert also, dass wirklich Folgen erfasst wurden.

3.5.2 Handlungsfolgen

Auch hier greift das klassische Handlungskonzept nicht, weil es von unmittelbar zuordenbaren und abgrenzbaren Folgen ausgeht. Doch beim medizinischen Handeln – in der Forschung wie bei der ärztlichen Bemühung um Heilung und Linderung – gibt es Folgen, die weit über den Augenblick hinausreichen.

Nehmen wir die Daten als valide und signifikant; doch dann stellt sich das Problem der Folgen, ihrer Abschätzung und Bewertung. Genau um einen solchen Fall geht es bei den Östrogen-Studien: Ihr Ziel ist eine Offenlegung von Langzeiteinflüssen; die Beobachtungen, deren Bewertung in einem Fall zur vorzeitigen Einstellung führten, bezogen

sich auf weit in der Zukunft liegende Folgen, die überdies wegen der unklaren Bedingungslage sehr hypothetischer Natur waren und wegen der reinen Bezugnahme auf statistische Daten nicht auf Individuen, sondern nur auf die ganze Gruppe bezogen werden können. Nun sind es aber die hypothetisch erschlossenen Folgen, die zu bewerten sind. Dies bezieht sich im vorliegenden Fall auf die aus der Dateninterpretation der Studien gezogenen wertenden Schlüsse: Erstens sind Forderungen zu prüfen, die einen *generellen Verzicht* auf eine Hormonersatztherapie nahelegen. Zweitens ist zu prüfen, ob ein solcher Verzicht generell sein muss oder ob (unter besonderen Bedingungen, unter Verwendung spezifisch anderer Gestagene, unter Berücksichtigung der Eigenart der Rezeptoren, in Kenntnis der Stoffwechselformen etc.) *Varianten denkbar* sind, die in eine eigene Studie einzubeziehen verantwortbar erscheint. Das aber sind Forschungsaufgaben, die der Klärung von Folgen und ihrer Wahrscheinlichkeit dort dienen, wo wir es bislang mit einer Entscheidung unter mangelndem Wissen, also bei unbekanntem Folgen zu tun hätten: Hier aber hätte ohne einen weiteren Wissenszuwachs das Prinzip zu gelten, dass den bekannten negativen Folgen das größere Gewicht beizumessen ist.

3.5.3 Subjekt der Verantwortung

Zunächst und primär sollte man denken, das Handlungssubjekt sei der Wissenschaftler bzw. der Arzt; aber es zeigte sich, dass dies zu eng wäre. Juristisch mag es die Firma oder die Klinik sein – aber das widerspräche dem Grundverständnis, dass Verantwortung letztlich nur von einem Individuum zu tragen ist, dem eine Handlung (oder die Mitwirkung an ihr) zugeschrieben werden kann, oder genauer: einem Individuum, das frei darin ist, so zu handeln oder mit Gründen anders, und von dem dabei die Einhaltung der oben formulierten Prinzipien gefordert werden kann. Doch mehr noch – in jede pharmakologische Studie ebenso wie in jede Diagnose und Therapie eines Arztes sind all die eingeschlossen, die unmittelbar oder mittelbar in die in Frage stehende Handlung involviert sind und insofern Mitverantwortung tragen. Mitverantwortung anderer entbindet aber nicht von der eigenen Verantwortung, auch wenn Prozesse arbeitsteilig verlaufen: Selbst dort, wo ein Diagnosegerät verwendet wird, so dass dessen Entwickler, Hersteller, Programmierer

etc. involviert sind, entbindet dies nicht davon, auch Handlungsanteile anderer nach Maßgabe der eigenen Möglichkeit und Fähigkeit auf ihre sachliche Stimmigkeit etc. zu prüfen. Es entsteht also ein sehr komplexes Netzwerk, in dem Mitverantwortung nicht Abschieben der Verantwortung bedeutet. Hier ist die Mahnung von Sass zu berücksichtigen, dass die Apparatedizin und die scheinbare Objektivierung von Daten nicht etwa Medizin in eine rein empirische Wissenschaft überführt, sondern dass die Wertungen – allen voran das *nil nocere; bonum facere* – leitend sein müssen.

Wer trägt nun bei der Frage nach den Konsequenzen aus den vorgelegten Studien Verantwortung? Wäre das nicht Angelegenheit der Herstellerfirma, der Zulassungsbehörden etc.? Wieso nimmt sich eine Gruppe von Wissenschaftlern der Probleme an? Hier mag man sich auf Fichte berufen – im Namen der Wissenschaftsfreiheit; aber viel konkreter lässt sich geradezu eine *Verantwortung der Sachkundigen* vertreten, die neue Sachlage zu analysieren und daraus Handlungsdirektiven abzuleiten. Denn diese Sachkundigen haben je auf ihre Weise die Möglichkeit der Einflussnahme auf den weiteren Weg, insofern tragen sie Mitverantwortung. In diesem Sinne gibt es eine Verantwortung, die zwar nicht – wie bei Weizenbaum – alle Menschen einschließt, aber doch alle diejenigen, die als Sachkundige eine Einflussmöglichkeit besitzen.

3.5.4 Verantwortungsinstanz

Auch hier gilt ein mehrfacher Bezug, denn einerseits geht es unmittelbar um Individuen, seien es Probanden oder Patienten (gegebenenfalls auch deren Vormünder), andererseits um ganze Hierarchien von Institutionen – von der Klinik und der Forschungseinrichtung bis hin zu solchen Institutionen, die für die Gesellschaft und in ihrem Namen repräsentativ für die Gemeinschaft aller vernünftigen Wesen stehen. Dies erscheint zwar auf dem Hintergrund des klassischen individuenbezogenen Verantwortungsbegriffs vertraut; doch neu an der gegebenen Situation ist, dass dem individuellen Probanden oder Patienten ein Handlungssubjekt gegenübersteht, das in seiner Komplexität gar nicht wahrgenommen wird; vielmehr verlangen Probanden und Patienten ganz zu Recht, nicht als austauschbarer Proband x oder Patient y, sondern als Individuen genommen zu werden – zu Recht, weil selbst in der standardisiertesten

Vorgehensweise deren gebotene Anwendbarkeit für den individuellen Fall zu prüfen ist: „informed consent“ ist nur äußerlich etwas Formales – dem Inhalt nach geht es um die Sicherung der Selbstbestimmung als Grundvoraussetzung des Menschseins. Zugleich aber treten x und y gänzlich zurück, wenn es um grundsätzliche Abwägungen geht – bis hin zu Fragen, die vor den Berufsvertretungen oder vor Gericht entschieden werden.

3.5.5 Wertgesichtspunkte

Für Handlungen im Bereich der Medizin gilt die Befolgung der Regeln der Kunst, erworben im Studium, weiter ausgebildet in der Praxis. Für die Pharmaforschung sind diese Regeln heute recht genau fixiert – nicht, weil anderes unwissenschaftlich wäre, sondern aus medizinethischen Gründen. Das wird leicht vergessen – die Aussagen des Statistikers werden schon als Antwort auf eine Wertungsfrage genommen, obwohl sie gerade das nicht sein können. Das bedeutet im vorliegenden Fall einer kritischen Analyse des vorgelegten Materials, dass nicht nur danach gefragt wird, ob die Studien den formalen Regeln entsprechen, sondern wie weit dabei den Wertvorstellungen entsprochen wird, die hinter dem formalen Rahmen stehen.

Die hiermit verbundenen Schwierigkeiten sind oben schon verdeutlicht worden, denn es besteht kein Ableitungsverhältnis zwischen den Prinzipien und den Regeln, die Ausdruck der Werthaltung sind. Vielmehr stößt man hier auf das grundsätzliche Problem, einen komplexen Handlungszusammenhang mit seinen Folgen darauf zu prüfen, ob er mit den Regeln und Prinzipien konform geht. Diese Frage ist heute vielfach an Ethik-Kommissionen delegiert – aber das ist nur eine institutionelle, keine die Sache *begrifflich* klärende Angelegenheit. Die Schwierigkeit besteht darin, dass auf der einen Seite Handlungen und ihre Folgen als *Handlungs- und Handlungsfolgen-Typus* (Handlung als Interpretationskonstrukt) gedeutet werden müssen, während auf der anderen Seite die Regeln so zu interpretieren sind, dass sie für den gefundenen Typus relevant sind. Dieses Verhältnis hat Kant als Aufgabe der *Urteilkraft* gesehen – ein Vernunftvermögen, das den Zusammenhang von Zielen und Mitteln und die Zuordnung von Einzelfnem zu Allgemeinem zu leisten und zu reflektieren vermag. Grundsätzlich sind hier

eindeutige Lösungen nur in Grenzfällen möglich, nicht etwa, weil die Werthorizonte zeitlichen Veränderungen unterworfen sind, so dass sich für Langzeitfolgen Verschiebungen in der Bewertung ergeben können, sondern bereits in Zusammenhang mit den auf beiden Seiten nötigen Interpretationen.

Überdies geht es mit Jonas um die Frage eines echten menschlichen Lebens in der Zukunft, nämlich um die Zukunft *aller* Frauen von der Lebensmitte an, und um die Aufgabe, ihnen ohne zu schaden (Krebsrisiko, Schlaganfallrisiko, Demenz) in geeigneter Weise Gutes zu tun. Hier zeigt sich, wie ein Universalisierbarkeitsprinzip nach Art des kategorischen Imperativs unmittelbar gebietend ist.

3.5.6 Folgerungen

Abschließend sollen einige Gesichtspunkte zur Sprache kommen, die scheinbar nur indirekt die Verantwortungsproblematik im konkreten Fall der vorliegenden Studien betreffen, die jedoch aufgrund der Wissensvorsaussetzung gravierend sind; es wird sich dabei um das grundsätzliche Methodenverständnis heutiger Pharmakologie in einer wissenschaftstheoretischen Sicht handeln.

In den oben formulierten Überlegungen wurde davon ausgegangen, dass das für verantwortliches Handeln nötige *Wissen* gegeben ist; diese Annahme war eingangs bereits bei der Behandlung des Begriffs der Handlungsfolgen hervorgehoben worden. Wissen und eine Kenntnis der Grenzen des Wissens sind ein entscheidendes Moment in der Abschätzung von Folgen; Wissen wird also zur fundamentalen Bedingung der sachgerechten Verantwortungszuschreibung. Das aber bedeutet im vorliegenden Fall zumindest, dass die Ergebnisse (Daten und Interpretation) der in Frage stehenden Studien zutreffen. Die großen Hormonersatztherapie-Studien sind jedoch

- a) methodisch kritisierbar,
- b) sie bedürfen der differenzierenden theoretisch basierten Vertiefung, und
- c) sie verlangen eine bessere Information der Öffentlichkeit über die Bedingtheit der aus den Studien gewonnenen Aussagen.

Deshalb sollten die Studien zum Anlass einer grundsätzlichen Reflektion genommen werden. Nicht allein angesichts der breiten Wirkung in den Medien verlangen sie eine andere und tiefer gehende Antwort als nur die Daten genauer und geprüfter erheben zu wollen, weil alle Datenerhebungen an den Fragen vorbeigehen, die heute aufgeworfen werden und die bis zur Forderung nach einer völligen Einstellung der bisherigen Therapieform führen.

Zu a: Es kann nicht Sache des Philosophen und Wissenschaftstheoretikers sein, die Datenerhebung und deren Interpretation zu kritisieren; doch aus meiner praktischen Erfahrung der Mitwirkung in Ethik-Kommissionen lässt sich festhalten, dass eine Vergleichbarkeit der erhobenen *Daten* nur bedingt möglich ist, weil die Erfassung nicht ausreichend standardisiert zu sein scheint. Über die verwendeten statistischen *Methoden* wird wenig gesagt, obwohl gerade bei Schlüssen, die aus Abweichungen von 2% gezogen werden, sehr viel genauer beachtet werden müsste, wie die Werte zustande kamen. Bei der *Interpretation* gibt es eklatante Probleme, denn ein Mammakarzinom, das nach 5 Jahren gesehen wird, kann nicht erst durch die Hormonersatz-Therapie generiert worden sein, sondern muss unerkannt vorgelegen haben: Die Therapie ist also nicht seine Ursache, sondern allenfalls Ursache eines schnelleren Wachstums.

Gewiss können großflächige Langzeitstudien wie die vorliegenden nicht mit der Detailliertheit erfolgen wie Studien, die an kleinen Gruppen im Zuge der Pharma-Entwicklung vorgenommen werden; doch die sich daraus ergebenden Unsicherheiten müssen bei der Interpretation der Daten ihre explizite Berücksichtigung finden.

Zu b: Die Erhebung von Daten in weiteren Studien ist nur begrenzt hilfreich, denn die empirisch-positivistische Denkrichtung, die seit Thomas Sydenham, also seit dem 17. Jahrhundert in der Medizin leitend ist, führt in die Irre, weil durch sie keine einzige der theoretischen Fragen (zu schweigen von den Sinnfragen) einer Antwort zugeführt wird.

Die Hormonersatztherapiestudien sollten deshalb Veranlassung zu vertiefter Grundlagenforschung sein. Dies sei an drei Beispielen erläutert. Die Hormonersatztherapie zeigt unterschiedlichste Wirkungen in den unterschiedlichsten Bereichen, die alle nicht verstanden sind; man denke an folgende Fragen, die von den vorliegenden Daten und ihrer Interpretation ausgehen:

- Warum wächst das Brustkrebsrisiko, während das Gebärmutter- und Darmkrebsrisiko sinkt? Der Ursachenzusammenhang ist bislang unklar.
- Warum addieren sich die Einzelrisiken Brustkrebs, Schlaganfall, Thrombose nicht, sondern vergrößern sich mehr als linear, wenn es um Risikogruppen (Raucher, Übergewichtige) geht? Ein additives Modell ist offenbar falsch.
- Die Brustkrebsrisikoerhöhung beruht eindeutig auf einem schon vorhandenen Brustkrebs, der sich offenbar nur schneller entwickelt als in der Placebogruppe. Aus einer der Untersuchungen konnte man aber ablesen, dass nach Überschreitung einer Behandlungsdauer von etwa fünf Jahren ein Sinken des Brustkrebsrisikos sogar unter das der Vergleichsgruppe gegeben zu sein scheint. Was sind die zugrundeliegenden Mechanismen, die doch wohl dem bisherigen Verständnis zuwiderlaufen?

Das Umdenken sollte also auf *komplexere Theorien* abzielen – denn heute haben wir Möglichkeiten, auch mit ungleich komplexeren Strukturen umzugehen als mit den alten linearen Ursache-Wirkung-Verkettungen. Beispiele sind etwa Wachstumsmodelle, Selbstorganisationsmodelle, Evolutionsmodelle, Chaosmodelle (diese Bezeichnung ist irreführend, denn es geht dabei um Systeme nichtlinearer Differentialgleichungen), unterschiedlichste Konzepte von Wahrscheinlichkeit, Likelihood.

Zu c: Auszugehen ist von den *Gründen* für Forderungen wie jene nach der völligen Einstellung der bisherigen Therapieform. Diese dürfen nicht einfach in einer Mischung aus Ängsten, Unverstandenen und mangelnder Kompetenz bei den Patienten, den Journalisten und ggf. auch bei sich äußernden Medizinern gesehen werden. Vielmehr ist zu bedenken, dass die Respektierung unsichtbarer oder später wirksam werdender Gefahren eine der großen Kulturleistungen gerade der Industrienationen ist. Die *Deklaration von Helsinki* ebenso wie die heutigen Sicherheitsbestimmungen sind auf diesem Boden erwachsen. Es gilt deshalb, mit dieser Kulturleistung pfleglich umzugehen. Dies betrifft sowohl die Seite der Betroffenen als auch die Seite der verantwortlich Handelnden – also die Patientinnen gerade so wie die beratenden Ärzte. So sollte das Umdenken die Verantwortungsproblematik einbeziehen, die hier dargestellt wurde. Da unsichtbare Gefahren schwer einzuschät-

zen sind, entsteht hier ein fundamentaler Aufklärungsbedarf. Dieser betrifft, dem Leitgedanken mündiger Patienten folgend,

- eine Aufklärung, die ein vertieftes Verständnis der Zusammenhänge vermittelt,
- Risikoabschätzungen, die durch den Vergleich mit vertrauten Alltagsrisiken ein je gegebenes Risiko fassbar machen und eine abwägende Entscheidung ermöglichen, und
- als vertrauensbildende Maßnahme eine auch dem Laien vermittelbare einsichtige Projektierung des weiteren Vorgehens.

Mit Aufklärung und Risikoabschätzung ist es nicht getan – und für den letztgenannten Punkt reichen Studien nicht aus, die auf lokal applizierten oder deutlich niedrigeren Hormondosierungen beruhen als in der WHI-Studie. Es gilt auch für Studien, die – ebenfalls abweichend von der WHI-Studie – Risikofälle (wie beispielsweise Rauchen oder Übergewicht) nur etwa dem Bevölkerungsdurchschnitt entsprechend aufnehmen: Solche Maßnahmen sind ergänzend sinnvoll, werden aber, für sich genommen, zu Recht oder zu Unrecht als Vertuschungsversuch gewertet werden.

Tatsächlich ist ein Umdenken gefordert, nicht aber im Sinne der Lancet-Publikation, die für ein völliges Aussteigen eintritt, sondern im Sinne prägnanter Forschungsaufgaben, die naturgemäß weit über die Pharmaforschung hinausreichen. Es sollte angesichts der Unterscheidung von Risikogruppen nicht auf die medizinisch-pharmakologische Seite beschränkt bleiben, sondern auf Seiten der Patienten psychische und soziale Bedingungen einerseits, Stoffwechseltypen andererseits herauschälen und als komplexe Elemente des Wirkungszusammenhangs begreifen.

Die aufgezeigten Punkte belegen, dass Überlegungen zur Wissenschafts- und Medizinethik und ihrer Umsetzung im Rahmen der medizinischen und pharmakologischen Forschung große Vorsicht und Behutsamkeit verlangen, so drängend das Problem selbst ist. Die Forderung nach einer durchgängigen, u. a. politischen Kontrolle der Wissenschaft, wie sie in den 60er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts unter dem Stichwort der Legitimation der Wissenschaft angelegt war, würde gerade in die falsche Richtung weisen. Sie würde Wissenschaftler und Ärzte jeder ethischen Reflexion entheben, weil andere das für sie besorgen,

und sie würde an die Stelle der Wahrheitssuche die Ideologiebestätigung treten lassen. Das bedeutet nicht, dass die Frage nach der Legitimation der Wissenschaft sinnlos wäre – sie muss gestellt werden, sie muss auch heute angesichts der ungeheuren Kosten, die die Gesellschaft für das Unternehmen Wissenschaft trägt, anders beantwortet werden als mit dem Verweis auf die Befriedigung theoretischer Neugierde oder – in der anderen Richtung zu kurz greifend – mit dem Verweis auf einen mittelbaren oder unmittelbaren praktischen Nutzen. Aber diese Legitimationsproblematik tangiert das Freiheitsrecht nicht. Es geht deshalb in der Wissenschaftsethik nicht allein um die Kriterien für eine Begrenzung der Wissenschaften in solchen Bereichen, in denen die wissenschaftliche Forschung zur unmittelbaren oder mittelbaren Schädigung geführt hat oder führen kann, also nicht nur um das *nil nocere*, sondern – oft zu wenig beachtet – auch um Verpflichtungen, gegründet auf das Wissen, die Forschung in Verantwortung für das *bonum facere* dort weiter voranzutreiben, wo dem Lücken entgegenstehen. Bei Fichte lesen wir:

„Der Mensch kann weder ererbt, noch verkauft, noch verschenkt werden; er kann niemands Eigenthum seyn, weil er sein eigenes Eigenthum ist, und bleiben muss. Er trägt tief in seiner Brust einen Götterfunken, der ihn über die Thierheit erhöht und ihn zum Mitbürger einer Welt macht, deren erstes Mitglied Gott ist, – sein Gewissen. Dieses gebietet ihm schlechthin und unbedingt – dieses zu wollen, jenes nicht zu wollen; und dies *frei* und *aus eigener Bewegung*, ohne allen Zwang außer ihm. Soll er dieser inneren Stimme gehorchen – und sie gebietet dies schlechterdings – so muss er auch von aussen nicht gezwungen, so muss er von allem fremden Einflusse befreit werden.“¹⁵

Diese Forderung, Grundlage der Denkfreiheit wie der Wissenschaftsfreiheit, ist nicht obsolet geworden. Doch damit das Gewissen sprechen kann, muss es wissen, worüber hier zu entscheiden ist. Dann aber sind die Forderungen nach einer begründeten Begrenzung des Gegenstandsbereichs und der Methoden der Wissenschaften geradeso wie ihre Ausweitung mit der Freiheit der Wissenschaften vereinbar.

¹⁵ Zurückforderung der Denkfreiheit (s. Anm. 1). S. 11.

4 Epidemiology of Selected Diseases in Women

L. Heinemann

4.1 Summary	52
References	53

Abstract. Epidemiology is a discipline which focuses on the observation of conditions and disease risks in human populations. It should not be confused with clinical trials, which, although they are a subset of epidemiological and biostatistical technique, are experimental, not observational. In the first presentation on epidemiology, Professor Heinemann showed that breast cancer constitutes 26% of all cancers in women (17.9% of all deaths) and that the incidence rates (i.e. the annual rate of new occurrences) for breast cancer in industrialized nations are high: 115.6 per 100,000 in the US and 100 per 100,000 in France, for example. Breast, ovarian and endometrial cancer are highest in industrialized nations. This raises the question of whether these differences are based on shared causality or on shared biases and confounding. The ratio from lowest to highest incidence in various countries is 1:20 for breast and endometrial cancer. Migration studies show an inversion of risk. The maximum effect of known risk factors is 1:1.5 or 1:2 (i.e. HRT, etc.). Breast cancer is associated with obesity, alcohol intake, low or late parity, and genetic inheritance.

The incidence of breast cancer is high. However, the case fatality (the proportion of deaths among individuals who have the condition in question) for colon and ovarian cancer is much higher than that for breast cancer and for uterine corpus cancer. Breast cancer has high incidence in lower age groups,

whereas in the older age groups the arterial events begin to predominate. Acute cardiovascular events, colon cancer and ovarian cancer all have a case fatality of about 50% within the first 5 years.

Professor Heinemann summarized by stating that the incidence for cardiovascular and cancer conditions is much higher in industrialized countries, indicating a role of socio-economic and lifestyle factors. All noncommunicable diseases appear to share similar risk factors. The results of migration studies as well as the potential for prevention was discussed. The specific causal (initiating) risk factor (profile) for breast cancer is unknown. The breast cancer incidence and mortality in women older than 50 years is lower than for cardiovascular events.

The discussion on breast cancer and its association with hormone treatment requires a short methodological overview of the critical issues of the relation between association and causality. This covers questions such as age dependence of incidence of diseases of interest, general risk factors for chronic diseases as opposed to apparently specific risk markers for breast cancer, regional differences, and the problem of small relative risks in relation to bias/confounding and causal relation. Is the “epidemiological microscope” sufficient to measure such risks reliably and able to distinguish between association and causality? This presentation tries to review similarities and differences in occurrence of diseases relevant to this workshop as well as risk factors that are known – and in a global perspective. This may very well have impact on the interpretation of the results of recent studies on HRT use and breast cancer risk.

A first issue is the incidence of cancer in women [1]. For example, most common cancers in German women (1997) were used to demonstrate annual incidence and mortality (all cancers being 100%): breast cancer is the most common cancer (incidence 26%, mortality 18%), followed by colon cancer (incidence 16%, mortality 16%). Uterus cancer (incidence 6%, mortality under 1%), lung cancer (incidence 5%, mortality 9%), and ovarian cancer (incidence 5%, mortality 6%) follow. This illustrates that among the gynaecological cancers breast cancer is very important, although the fatality is higher in other gynaecological cancers.

There are large geographical differences in cancer incidence in women that need to be considered when interpreting the impact of cancer risk factors such as external hormones. The American Institute for Cancer

published a worldwide incidence map based on reliable results of cancer registries [2]. The comparison shows incidence rates are an order of magnitude higher for breast cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, and also colorectal cancer in highly developed, industrial countries than in low-incidence, developing countries. The similarity across different gynaecological cancers and even colorectal cancer seems to be indicative of a common causality and preventive potential. The ratio between lowest and highest incidence is approximately 1:30 for colorectal cancer and 1:20 for breast and endometrial cancer. It is unlikely that the huge geographic differences can be attributed to methodological differences alone since data from validated cancer registries were used, although some of the difference might be attributable to different life expectancy figures. It can be assumed that obvious differences in living conditions and lifestyle can be attributed to the 10- to 30-fold higher risk of cancer in industrialized countries. In addition, migration studies have shown that the initial risk can be reversed.

Overall, what does it mean if maximal effects of known breast cancer risk factors mainly vary between a 1.5- and 2-fold increased risk, e.g. for family history, external hormones, or diet, whereas a 10- to 30-fold increase is associated with living in the wrong region of the world? This phenomenon is widely ignored in the discussion on breast cancer risk, with more attractive arguments associating risk with hormone use or genetic factors. However, this cannot explain such enormous cross-cultural differences in cancer risk.

Regional differences in incidence of cardiovascular events are also reported, but to lesser extent, as reported by the worldwide WHO MONICA project for acute myocardial infarction (AMI) and stroke. As for cancer incidence, the incidence of cardiovascular events in women increases sharply with age, particularly after age 50. The increase in breast cancer incidence already starts after age 40. Moreover, the incidence of cardiovascular events is much higher in all age groups than for any cancer. In addition, the acute arterial cardiovascular fatality rate is much more worrisome than for cancers (AMI, 35%–60% fatality in the first 24 h; stroke 10%–20%). The 5-year survival rate is much higher for most female cancers (e.g. breast and uterine corpus cancer, 60%–80%, but only 30%–50% for colon and ovarian cancer). Venous thromboembolic events, another frequently discussed side effect of hormone use,

Table 1. Incidence (per 100,000) and survival (%) of selected chronic diseases

Age groups	VTE	ATE (AMI & stroke)	Breast	Colon	Uterus	Ovary
35–44	35	35	50	4	6	5
45–55	70	90	102	13	32	30
55–64	140	365	135	37	62	42
65–75	270	1400	165	81	65	50
75+	800	2500	157	120	50	45
Estimated 1-year survival (%)	99	60	90	45	85	55

VTE, venous thrombotic event; ATE, arterial thrombotic event; AMI, acute myocardial infarction

also increase particularly after age 50, but mortality is very low (1%–3%). A crude but comparative overview of age-dependent incidence rates and an estimate of the 1-year survival rate of cardiovascular and cancer events can be seen in Table 1. The conclusion from this table is that breast cancer is not the most serious disease in menopausal women, in terms of neither incidence nor survival, but nevertheless attracts the most attention.

Table 2 illustrates another concern for interpretation of epidemiological studies related to the association between hormone use and breast cancer: similarities and differences among risk profiles of cardiovascular and cancer risk factors.

This crude scheme shows that dietary and nondietary risk factors show similar associations in many noncommunicable diseases. There is evidence from the literature that classical cardiovascular risk factors are also associated with cancer: physical inactivity and obesity (higher risk of myocardial infarction, breast cancer, uterine corpus cancer, colon cancer), higher alcohol intake (higher risk in breast and colon cancer), and positive family history (higher risk of cardiovascular and cancer events). Also, similarities exist regarding the association of breast cancer and dietary factors: a higher intake of vegetables, fruit and fibre corresponds with a lower risk of AMI and all cancers listed in the table) and a higher intake of total (saturated) fat and meat is associated with a higher risk of most of the cardiovascular and cancers of interest. In

Table 2. Synopsis of factors increasing (↑) or decreasing (↓) risk

	AMI	Breast cancer	Corpus uteri	Ovary	Colon
Nondietary risk factors					
Physical inactivity	↑	(↑)	–	–	↑
Obesity (BMI)	↑	↑ rapid growth	↑	–	(↑)
↑ Alcohol intake	(↓↑)	↑	–	–	↑
Breast feeding	(↓)	↓			
Low (late) parity	–	↑	↑	↑	–
Inheritance	↑	↑	↑	↑	↑
Dietary risk factors					
↑ Vegetable/fruit/fibre intake	↓	↓	↓	(↓)	↓
↑ Total/saturated fat	↑	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)
↑ Meat	(↑)	(↑)	–	(↑)	↑
↑ Fish	↓	(↓)	–	(↓)	–
↑ Carotenoids	(↓)	(↓)	(↓)	(↓)	(↓)

AMI, acute myocardial infarction

contrast, higher consumption of fish and carotenoids seems to reduce the risk of nearly all conditions listed in the table. Some evidence of a similar risk profile is available even for osteoporosis, but this is less often studied.

If the risk profile for many if not all noncommunicable diseases is astonishingly similar, is the place for specific risk factors such as hormone therapy not extremely limited? If one accepts for a moment a 1.5- to 2-fold increased risk of breast cancer in users of hormone therapy, how is the range of reported risk estimates associated with other risk factors? It is similar and includes a 1.5-fold increased risk, as assumed for HRT: the relative risk estimates for oral contraceptives (0.7–1.6), reproductive factors (0.6–3.6), increased BMI (0.5–2.8), and family history (0.5–2.5) all fall within the same range. The dietary also factors fall within the same range: higher energy intake (0.3–1.7), higher total fat (0.3–1.7), higher animal fat (0.9–3.6), higher cholesterol intake (0.7–2.2), higher alcohol consumption (0.9–3.3), and higher coffee intake (0.6–1.3). The conclusion from this review based on a compilation of the American Institute of Cancer research [2] is that it seems difficult to speak of a specific, causal risk factor for breast cancer, such as hormone therapy. How can the effect of so many alternative factors that work apparently in the same direction with a similar impact and across so

many other chronic diseases be separated? The claim that statistical methods can fully adjust for other factors is a misleading but common statement. Moreover, how should the relative importance of the “risk” of living in a certain geographical region or affluent society be handled?

The methodological problem involved in responding to the above doubts is that all the risk factor studies concerning breast cancer are based on observational studies: even the WHI study returned to an observational design at the time of analysis [3–5]. Observational studies are prone to many types of bias and residual confounding even after extensive adjustments or stratified analyses. This is a particular problem for endpoints with a known potential for diagnostic bias (e.g. breast cancer), i.e. a preferential detection/diagnosis (by patient or physician) in case of known or suspected exposure. If this cannot be excluded, there is always doubt as to whether small risk estimates (approximately twofold) can be explained by bias or residual confounding or could be indicative of a causal association. The epidemiological method often does not permit the distinction between causality and association. A statistically significant increase in risk does not necessarily mean a clinically relevant or causal risk.

4.1 Summary

The incidence of cardiovascular and cancer conditions varies by geographic region to a great extent, likely because of socio-economic and lifestyle factors. The commonly discussed risk factors, for breast cancer for example, seem to be less substantial. Further consideration should be given to causal factors.

Risk factors for many chronic noncommunicable diseases are astonishingly similar and migration studies showed reversibility. The status as general risk factors argues against a specific effect for individual diseases, such as breast cancer.

The specific (initiating) factor or risk profile relevant for breast cancer is unknown. It is not clear if the evidence provided concerning breast cancer risk and hormone use is powerful enough to establish a causal relation given the inherent methodological problems of observational studies.

Although breast cancer incidence and mortality in women above 50 years of age is lower than for cardiovascular events, the fear of suffering from breast cancer is highest for the latter.

Discussion points on the presentation by Heinemann

The participants noted that the international differences in cancer rates might be due to regional differences in case capture and case ascertainment, and to differences in diagnostics.

The possibility of the action of genetic components or of the maintenance of certain lifestyle habits in the determination of cancer risks in populations is indicated by migration studies. Thus Japanese migration studies in women have shown that breast cancer in Japanese women moving to the US increased threefold after a period of adaptation. Similarly, migrants to the US show an increased risk of lung cancer, but this risk never reaches the level of the native US population. This may be due to some genetic component or to maintaining certain lifestyle habits.

The decrease in mortality might result from improved screening. There may be evidence that screening programs are helpful. Cancer detection is a problem in the younger age groups, not in older women. Earlier detection will lead to an increase in incidence, and these differences will be exaggerated when age standardization is applied. This needs to be considered when looking at differences between industrialized and developing nations.

Finally, it was agreed that the use of HRT will not have an effect on the population statistics of breast cancer, because the relative risk (RR) of 1.5–2 shown in some studies is too small to have an impact on the general population.

References

1. Schön et al (1995) Bevölkerungsbezogene Krebsregister in der Bundesrepublik Deutschland. München 1995: MMV. Bd. 3
2. American Institute for Cancer Research. 1997
3. Garbe E, Spitzer S (2004) Hormone replacement therapy and acute coronary outcomes: methodological issues between randomized and observational studies. *Human Reprod* 19:8–13

4. Shapiro S (2003) Risks of estrogen plus progestin therapy: a sensitivity analysis of findings in the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Climacteric* 6:302–309
5. Heinemann LAJ (2004) WHI-Studie und Million Women Study aus epidemiologischer Sicht. *Frauenarzt* 45:217–222

5 Pathogenesis of Histological Types of Endometrial Cancer

L.-C. Horn

5.1 Synopsis on Endometrial Changes in HRT	56
References	61

Abstract. Professor Horn discussed the pathogenesis of different histological types of endometrial carcinoma. The known risk factors for endometrial cancer are age, obesity, late first birth, nulliparity, alcohol use, oral contraceptive (OC) use, and HRT use. The WHI study on endometrial carcinoma had 22 women on HRT (0.05%) and 25 women on placebo (0.06%). There was no statistically significant difference. Professor Horn described three primary types of endometrial carcinoma, namely a perimenopausal, endometrial cell type with hyperoestrogenism (type 1), a postmenopausal, deep invasion, clear-cell, serous-papillary type (type 2), and a tamoxifen-induced type (type 3). The latter comprises a polyp induced under treatment with tamoxifen which might turn into cancer, particularly among obese women. The survival rate for type 1 endometrial cancer (70%–80%) is better than for type 2, which has a 5-year survival rate of 60%. Only the atypical form of endometrial hyperplasia presents a true cancer risk. Hyperestrogenism leads to hyperplasia and therefore may lead to atypical forms which may cause endometrioid adenocarcinoma.

It appears that postmenopausal women with unopposed HRT have two to three times the risk of endometrial adenocarcinoma, and that cancer risk is reduced with the use of sequential HRT. There is a down-regulation of oestrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) with reduced hormone sensitiv-

ity. The progesterone application reduces oestrogen stimulation and therefore decreases cancer risk. The familial (endometrioid) endometrium carcinomas show fivefold increased risk. The cause of type 2 carcinoma is unknown. Apparently polyps are induced, which in rare cases develop into serous-papillary or clear-cell carcinomas. This affects primarily older women.

5.1 Synopsis on Endometrial Changes in HRT

Endometrial cancer (EC) is the most common invasive malignancy of the female genital tract, with an estimated incidence of 36,000 new cases in the United States of America for 2000 (Greenlee et al. 2000).

A dualistic model of endometrial carcinogenesis has previously been proposed (Lax et al. 2000). In this model, there are two main types of endometrial carcinomas: a slowly developing, indolent form which develops in the setting of excess oestrogen stimulation (type 1) and a more aggressive variant arising in a relatively oestrogen-deficient milieu (type 2). The prototype of the former is the endometrioid carcinoma, whereas the latter is typified by the serous-papillary and sometimes by the clear-cell carcinoma.

Pure serous carcinomas almost invariably develop from the atrophic endometrium, sometimes in association with an endometrial intraepithelial carcinoma (EIC). Both are strongly associated with the immunohistochemical detection of the p53 protein and p53 gene mutations. Microsatellite instability and K-ras mutations are rare in serous carcinomas. Pathogenetically, the clear-cell carcinoma of the endometrium probably represents a type 2 tumor (Horn et al. 2001).

Recent results suggest that microsatellite instability and K-ras mutations are common events in endometrioid carcinomas. Tumours with microsatellite instability often show mutations of the PTEN-gene (Burton and Wells 1998; Sherman and Kurman 1998). Contrary p53 mutations are rare, almost always detectable in poorly differentiated tumours and often associated with advanced stages of the disease. In addition, endometrioid carcinomas are frequently associated with endometrial hyperplasia. The risk of progression of the hyperplasia into an endometrioid carcinoma is strongly related to the presence of cytologic atypia and to architectural crowding (i.e. atypical endometrial hyperplasia; Baak et al. 1992; Perez-Medina et al. 1999; Horn et al. 2001).

Progestogens are the treatment of choice of endometrial hyperplasia because of their inhibitory effect on epithelial proliferation (Perez-Medina et al. 1999; Randall and Kurman 1997). They act by reducing estrogenic receptors and increasing their catabolism, stimulating the 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase and sulfotransferase enzymes and thereby diminishing the oestrogenic dominant conditions that lead to the endometrial abnormalities which occur in hyperestrogenism.

Modern hormone replacement therapy (HRT) regimens contain oestrogen and progestogens, given either in a cyclical or continuous manner. Most endometrial biopsies from women on *sequential* HRT show weak secretory features. Approximately 15% show proliferative activity (Feeley and Wells 2001); a small proportion present an inactive or atrophic endometrium. Of the patients with proliferative activity on endometrial biopsies, about 10% present disordered proliferation, 4% are affected by simple or complex hyperplasia, lesions which are not accompanied by an increased risk of endometrial carcinomas (Baak et al. 1992; Horn et al. 2001). Approximately 0.7%–1% of these women show an atypical endometrial hyperplasia (the only well-accepted lesion which is accompanied by an increased risk of endometrioid carcinoma of the endometrium) or an endometrioid carcinoma (Feeley and Wells 1998).

Up to 50% of the biopsies from women under *continuous combined* HRT provide minimal or insufficient endometrial tissue for histopathologic evaluation. In the cases with more substantial material for histologic evaluation, about one-half present endometrial atrophy and about one-half weak secretory features. Roughly 2%–3% of the women under continuous combined HRT will suffer from proliferative activity, but almost all without the detection of an atypical endometrial hyperplasia (Nand et al. 1998; Sitruk-Warre 2002).

Thus, the limited available evidence suggests that the use of sequential combined HRT might slightly increase the risk of endometrial cancer and that the use of continuous combined HRT might slightly reduce that risk.

However, the use of combined preparations over a period of more than 10 years is unlikely to increase or decrease the cumulative incidence by more than about two per 1,000 users (Beral et al. 2002; Pike et al. 1997; Weiderpass et al. 1999; Sitruk-Warre 2002).

The possible explanation for the presence of proliferative activity in the users of the sequential combined HRT is the possibility that the relative dose of progestogen might have been inadequate to totally suppress the oestrogenous stimulation. Alternatively, endogenous factors such as obesity, diabetes mellitus, the distribution of oestrogen receptors α and β as well as their splicing variants (Hanstein et al. 2000) and others (see below) might contribute to the persistent endometrial stimulation.

The reported risk ratio for atypical hyperplasias or endometrioid carcinomas in women taking *unopposed oestrogens* varies from 2 to 10 (Brinton et al. 1993; Sitruk-Warre 2002; Beral et al. 2003) and depends on the daily dose, duration of treatment as well as the presence of endogenous factors of women such as obesity, diabetes mellitus and genetic predisposition (see below).

In general, the development of precancerous endometrial lesions (atypical hyperplasia) and endometrioid adenocarcinomas requires other cofactors as yet unidentified in detail (Horn et al. 2001; Burton and Wells 1998). One of these cofactors might be the alterations of mismatch repair genes in women affected by the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. But nothing is known about the risk of endometrial precancers and cancers in these women under any kind of HRT (Ichikawa et al. 2002). However, it seems reliable to follow up HNPCC patients under HRT with ultrasonographic evaluation of the endometrium, sometimes with liberal indication for endometrial biopsy.

The WHI study (WHI Study Group 2002) randomized 16,608 women; 8,506 were treated with combined HRT (conjugated equine oestrogen and medroxyprogesterone acetate; CEE and MPA group) and 8,102 received placebo. There were no differences regarding a history of previous or concurrent HRT, obesity and median BMI between the groups ($p > 0.4$). Carcinomas of the endometrium (histology not given) were seen in 22 patients of the CEE and MPA group (0.05%) and in 25 patients of the placebo group (0.06%), resembling a hazard ratio of 0.83 (95% CI, 0.47–1.47). It was interesting to note that there was a decrease in the detection of carcinomas in the study group after the 4th year of treatment, which was not observed in the placebo group.

It is noteworthy to recognize that genital and extragenital endometriosis (except in the ovary) is rarely accompanied by any forms of endome-

trial hyperplasia and malignancy (Yantiss et al. 2000). Therefore, women with a history of endometriosis are probably under no risk of developing precancers or cancers in the endometriosis under any kind of HRT containing progestogens.

Patients with hormone-receptor-positive breast cancer are routinely treated with the antioestrogen drug tamoxifen (TAM). Several reports have shown the development of endometrial pathologies, including cancerous lesions with use of tamoxifen (Barakat et al. 1994). At the moment, there is increasing evidence that the risk of endometrial cancer in women using TAM is only slightly increased and that there is no association with aggressive histopathological variants (deMola 1997; Petru et al. 2000).

Based on molecular and histopathological data, it can be summarized that different pathways exist in the development of endometrial cancer. One is based on the presence of hyperoestrogenism, resulting in the endometrioid type of the endometrial carcinoma, and is, in a recognizable number of the cases, preceded by an endometrial hyperplasia (type I endometrial carcinoma). The incidence of the endometrioid type adenocarcinomas can be increased by therapy with unopposed oestrogens.

The second pathway is associated with an alteration of the tumour suppressor gene p53, resulting in serous-papillary or clear-cell carcinomas (type 2 carcinomas). Another type of endometrial carcinoma is probably associated with the use of tamoxifen, often leading to a mucinous histology.

Regarding HRT, it can be concluded from the available data that the use of continuous combined HRT reduces the risk of the endometrioid type of the endometrial carcinoma, and that the use of sequential combined HRT might slightly increase the risk, which may disappear during long-term use. The frequency of nonendometrioid types of endometrial carcinomas and the occurrence of malignant lesions in endometriosis are not affected in women using combined HRT. Women using combined HRT who are affected by the HNPCC syndrome should be followed up by transvaginal sonography for endometrial thickening in combination with a liberal indication for endometrial biopsy.

Discussion points on the presentation by Horn

It was commented that another progesterone might show better results than that used in the study by the Women's Health Initiative (WHI). WHI showed a large number of endometrial carcinomas in the HRT group during the initial part of its follow-up, after which the occurrence leveled off. On the other hand, the occurrence in the placebo group was continuous. In fact, the discussants found that all tumours under HRT occurred in the beginning in the study. This might be a random phenomenon or an indication of study bias.

On the other hand, any protective effect takes time to occur. The effect of oestrogens alone leads to assuming a time from exposure to cancer occurrence of 1.5–2 years. This depends on the existence of pre-existing lesions and of other risk factors such as obesity.

The discussants therefore deemed it necessary to have a status of the endometrium before (particularly tamoxifen) therapy by means of pretherapy uterus sonography, for example. If a thickening of the endometrium is found, then a fractional abrasion is done. However, small lesions can be missed in this process.

As to the question of whether an active cell type could be silent for a time and then be reactivated, it is thought that hyperplasia probably does not disappear when using oestrogens, but presumably when treating with progestins alone. If oestrogens are used for a long time, and then a gestagen is added, this does not appear to stop the endometrial proliferation induced by previous unopposed oestrogen use.

It is currently not possible to distinguish between initiation and promotion based on the results of epidemiological studies, and in fact it may not make any sense to speak of induction and promotion in humans, because these terms are derived from chemical tumour induction. In most cases, hyperplasia precedes the carcinoma, but no one knows in which women this occurs, nor how many carcinomas were preceded by hyperplasia.

The absolute minimum from induction to diagnosis based on the highest possible speed of proliferation was described as 2 years.

References

- Baak JPA, Wisse-Brekkelmans ECM, Fleege JC, van der Putten HWHM, Beumer PD (1992) Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia by means of morphological and morphometrical features. *Path Res Pract* 188:856–859
- Barakat RR, Wong G, Curtin JP, Vlamis V, Hoskins WJ (1994) Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 55:164–168
- Beral V, Banks E, Reeves G (2002) Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 360:942–944
- Beral V, and the Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 364:419–427
- Brinton LA, Hoover RN and the Endometrial Cancer Collaborative Group (1993) Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. *Obstet Gynecol* 81:265–271
- Burton JL, Wells M (1998) Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium. *Histopathology* 33:297–303
- De Mola LRL (1997) Endometrial changes with chronic tamoxifen use. *Curr Opin Obstet Gynecol* 9:160–164
- Feeley KM, Wells M (2001) Hormone replacement therapy and the endometrium. *J Clin Pathol* 54:435–440
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA (2000) Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 50:7–33
- Hanstein B, Flototto T, Luke D, Niederacher D, Beckmann MW, Bender HG (2000) Expression of the estrogen receptor-P-splice-variant ER-P2 in gynecologic neoplasms. *Geburtshilfe Frauenheilk* 60 [Suppl 1]:S37
- Horn LC, Lax SF, Hockel M, Fischer U, Schmidt D (2001) Precancerous lesions of the endometrium: a review of the molecular pathogenesis and problems in terminology. *Geburtsh Frauenheilk* 6 1:8–14
- Ichikawa Y, Tsunoda H, Takano K, Oki A, Yoshikawa H (2002) Microsatellite instability and immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 32:110–112
- Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJC, Hedrick L (2000) Analysis of p53 and K-ras mutations and microsatellite instability suggests distinct molecular genetic pathways in the pathogenesis of uterine endometrioid and serous carcinoma. *Cancer* 88:814–824

- Nand SL, Webster MA, Baber R for the OgedProvera Study Group (1998) Bleeding pattern and the endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 91:678–684
- Perez-Medina T, Folgueira G, Haya J, Ortega P (1999) Atypical endometrial hyperplasia treatment with progestogens and gonadotropin-releasing hormone analogues: long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 73:299–304
- Petru E, Kurschel S, Walsberger K (2000) Screening asymptomatischer Frauen auf Endometriumkarzinom mit besonderer Berücksichtigung des Screenings unter Tamoxifen-Behandlung. *Geburtsh Frauenheilk* 60:297–301
- Pike MC, Peters RK, Cozen W (1997) Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:1110–1116
- Randall TC, Kurman RJ (1997) Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 90:434–440
- Sherman ME, Kunnan RJ (1998) Evolving concepts in endometrial carcinogenesis: importance of DNA repair and deregulated growth. *Hum Pathol* 29:1035–1038
- Sitruk-Wane R (2002) Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks and benefits. *Menopause* 9:6–15
- Weiderpass E, Adarni HO, Baron JA (1999) Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestagens. *J Natl Cancer Inst* 91:1131–1137
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits from estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288:321–333
- Yantiss RY, Clement PB, Young RH (2000) Neoplastic and pre-neoplastic changes in gastrointestinal endometriosis. *Am J Surg Pathol* 24:513–524

6 HRT und Karzinome des Ovars und Kolon –

Pathology of the Colon and Ovary

M. Dietel

6.1	Ovarialkarzinom	64
6.2	Kolonkarzinom	68
	Literatur	69

Abstract. The question of a potential relationship between HRT and the occurrence of ovarian carcinoma is addressed. Because 50%–60% of nonmucinous carcinomas have oestrogen receptors, in principle a relationship is possible. A recent publication by Risch (2002) reviewed 20 studies which were completely different in size, outcome, and exposure, so that no real comparison is possible. Risch found that “for every study showing a positive association, there are 3 which show no association.” Five of the studies reviewed showed a slightly increased risk associated with HRT. The question here is whether this is due to induction or due to a previously undiscovered ovarian carcinoma which becomes apparent when on hormone therapy.

All studies reviewed have shown a reduced risk of colon cancer associated with HRT treatment. These findings are plausible from a biopathological perspective, because while normal colon mucosa contains oestrogen receptors, these are methylated, meaning that they are inactive. Oestrogen stabilizes this methy-

lation; therefore a risk reduction can be assumed. Professor Dietel concluded that on the basis of this evidence, HRT can be given to patients with colon cancer.

Im Folgenden soll nicht die Pathologie der Ovarial- oder Kolonkarzinome sondern der möglicherweise bestehende Zusammenhang zwischen einer Hormonerersatztherapie (HRT) und der Entstehung von Ovarial- oder Kolonkarzinomen erörtert werden.

6.1 Ovarialkarzinom

Ist eine solche Interaktion überhaupt vorstellbar? Grundsätzlich ist die theoretische Möglichkeit einer Kausalkette, zwischen einer HRT und der Entstehung, Stimulation oder Promotion von Ovarialkarzinomen dadurch gegeben, dass immerhin 50–70% der nicht muzinösen epithelialen Ovarialkarzinome entsprechende Rezeptoren, d. h. nukleäre funktionell aktive Östrogenrezeptoren, exprimieren. Es existieren dazu ausführliche immunhistologische Untersuchungen, die zeigen, dass insbesondere die endometrioiden und die klarzelligen Tumortypen zu einem hohen Prozentsatz Östrogenrezeptoren besitzen. Im Analogieschluss zum Mammakarzinom ist also eine solche Korrelation grundsätzlich möglich.

Die Immunhistologie eines epithelialen Ovarialkarzinoms (Abb. 1, 2) zeigt rot gefärbte Zellkerne. Dies ist eine spezielle Markierung und Färbung des Östrogenrezeptorproteins, das als Steroidhormonrezeptor typischerweise in den Zellkernen der Tumorzellen lokalisiert ist.

Die Möglichkeit, dass Östrogene stimulierend auf die Ovarialtumorzellen wirken, ist also durchaus gegeben. Die Frage bleibt, ob dies tumorbiologisch und klinisch wirklich relevant ist? Dazu gibt es etwa 20 epidemiologische Studien. Eine sehr gute Übersicht mit einer umfassenden Darstellung der Studien und guten Analyse der relevanten Daten bietet Rish (2002).

Ein Vergleich der 20 Studien ist schwierig, da alle sehr unterschiedlich aufgebaut sind. Ihr Studiendesign ist unterschiedlich, es gibt Kohortenstudien und Fallstudien. Die Anzahl der Patienten variiert von einigen Hundert bis zu 40–50.000. Noch wesentlicher als der sehr heterogene Aufbau der Studien ist die Uneinheitlichkeit der Therapie. Es wurden ganz unterschiedliche Substanzen in unterschiedlichen Konzentrationen

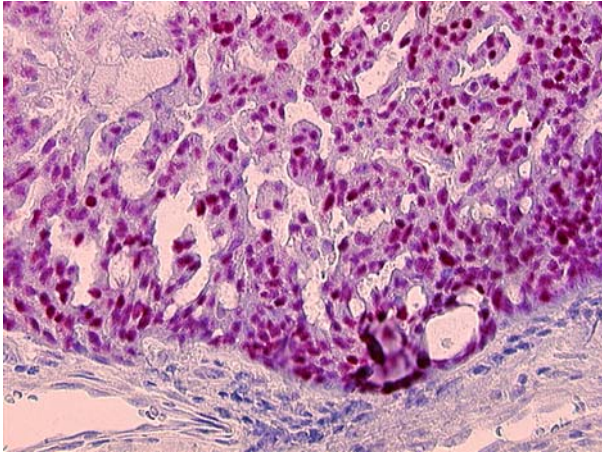


Abb. 1. Immunhistologie eines epithelialen Ovarialkarzinoms

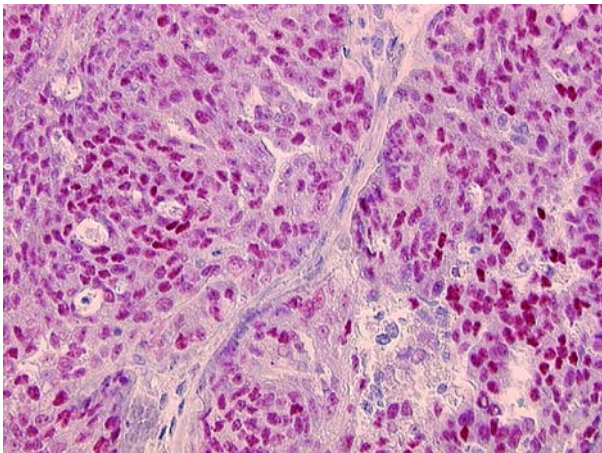


Abb. 2. Immunhistologie eines epithelialen Ovarialkarzinoms. Vergrößerung von Abb. 1

und Kombinationen gegeben und auch die Einnahmedauer variiert, so dass nur sehr wenige Studien adäquat vergleichbar sind.

Deswegen muss man letztlich zu dem Schluss kommen, dass eine abschließende Beantwortung der Frage nach einem Zusammenhang zwischen HRT und der Entstehung von Ovarialkarzinomen nicht möglich ist. So ist auch Rish zu zitieren: „For every study appearing to show a positive association with risk, there are three or four showing no such association“. Mit dieser Aussage wird schon fast die Antwort auf die Fragestellung dieses Beitrags vorweggenommen.

Dennoch sollen noch einige Studien kurz zitiert und dargestellt werden. Die erste Arbeit ist von Hoover et al. (1977), die ein deutlich erhöhtes Risiko gezeigt hat. Folgendes Studiendesign wurde durchgeführt. In die Kohortenstudie aufgenommen wurden 908 Frauen, Durchschnittsalter 64,6 Jahre. Es wurde konjugiertes equines Östrogen, zum Teil in Kombination oder auch sequentiell danach mit Diethylstilbestrol gegeben. Das Ergebnis ist ein 2,4fach erhöhtes Risiko für Patienten unter HRT ein Ovarialkarzinom zu entwickeln. Dies gilt speziell, wenn Diethylstilbestrol zusätzlich eingenommen wurde. In der Arbeit wurden die beiden Gruppen allerdings nicht sorgfältig auseinander gehalten, so dass der Wert der Studie nur als eingeschränkt zu betrachten ist.

Hempling et al. (1997) haben eine Fall-Kontrollstudie vorgelegt. Darin wurden 491 Frauen mit Ovarialkarzinom mit 741 Frauen verglichen, die zwar einen malignen Tumor hatten, der aber keine Östrogenrezeptorexpression zeigte. Das Durchschnittsalter betrug 54,5 Jahre, der Studienzeitraum betrug 13 Jahre mit üblichem pathohistologischen Verteilungsmuster. Das Ergebnis der Studie besagte, dass es auch nach mehr als 10 Jahren Hormonersatztherapie zu keiner signifikanten Erhöhung des Risikos kam; dies ist also ein Gegenbeispiel.

Die im Augenblick am intensivsten diskutierte Untersuchung ist die von Lacey et al. (2002). Dort sind 44.000 menopausale Frauen in einer Kohortenstudie untersucht worden, Durchschnittsalter war 66 Jahre, in einem Zeitraum von 1979 bis 1998, also fast 20 Jahre. Es handelt sich um eine Multi-Center US-Studie. Das Ergebnis lautet: Im Studienzeitraum sind 329 Ovarialkarzinome aufgetreten. Dieses war im Verhältnis zur Normalbevölkerung ein 1,6- bis 3,2fach erhöhtes Risiko. Die große Spanne von 1,6 zu 3,2 erklärt sich dadurch, dass Lacey et al. Subgruppen, die die ganze Zeit zusätzlich noch andere Therapien erhalten hatten,

gebildet haben. Für die Gruppe ohne zusätzliche Therapie lag das erhöhte Risiko im Bereich um das 2- bis 2,5-Fache. Dieses Ergebnis bezog sich allerdings nur auf Patienten, die länger als 10 Jahre ausschließlich Östrogen-HRT bekommen haben. Während bei der Kombination Östrogen und Progesteron die Langzeitergebnisse nicht signifikant waren. Auch für die Kurzzeit-HRT konnte in der Studie kein Bezug gefunden werden.

In einem Übersichtsbeitrag von Gambacciani et al. (2002) wurden die letzten 12 Studien, die im amerikanischen und europäischen Raum publiziert worden sind, analysiert. Durchschnittlich besteht ein 0,9fach erhöhtes Risiko. Gering erhöht ist es in der Arbeit von Whitemore et al. (1992). Es liegen 4 europäische Studien mit 1470 Frauen vor, zusammengefasst von Negri et al. (1999), die ein mäßig erhöhtes Risiko zeigen, und es gibt die Arbeit von Rodriguez et al (2001), die ein deutlich erhöhtes Risiko bei postmenopausalen Frauen gezeigt haben.

Fasst man die Ergebnisse der 20 Publikationen zusammen, so ist festzustellen, dass etwa 5 Arbeiten, eher dafür sprechen, dass ein Zusammenhang mit einem gering erhöhten Risiko zwischen HRT und Ovarialkarzinom besteht, insbesondere wenn eine Langzeiterersatztherapie länger als 10 Jahre durchgeführt worden ist. Weitere 15 Studien können einen derartigen Zusammenhang nicht bestätigen

Allerdings ergibt sich aus pathologischer und tumorbiologischer Sicht eine Grundsatzfrage: Handelt es sich wirklich um eine Induktion, also eine durch eine Therapie, z. B. eine HRT-Langzeittherapie, verursachte Krebserkrankung oder ist es letztlich, und dafür gibt es einige Argumente, nur ein durch die HRT-Stimulation vorzeitig entdecktes Ovarialkarzinom? Bedenkt man, dass die Untersuchungen notwendigerweise immer auf einen gewissen Zeitraum begrenzt sind, und dass der Zeitraum von der frühen Tumorentstehung bis zum klinisch manifesten Tumor mindestens 5 bis 10 Jahre beträgt, so liegt nahe, dass die Karzinome lediglich eher entdeckt worden sind und damit nur scheinbar eine wirkliche Induktion, also ein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome, vorliegt. Bei dem insgesamt nur sehr gering gesteigerten Risiko (ein maximal 2,4-Faches) und den relativ geringen Fallzahlen besteht die Annahme, dass ein großer Teil der vermehrt gefundenen Ovarialkarzinome lediglich auf eine HRT-bedingte Wachstumsstimulation und damit frühere Symptomatik zurückzuführen ist.

6.2 Kolonkarzinom

Besteht ein Zusammenhang zwischen HRT und Kolonkarzinom? Zunächst wiederum die Frage: Ist das grundsätzlich überhaupt möglich? Dies muss bejaht werden. Die Möglichkeit des Zusammenhangs einer HRT und der Induktion oder auch der Prävention bei Kolonkarzinom ist grundsätzlich deshalb gegeben, weil in der normalen Kolonschleimhaut der Östrogenrezeptor- β , und zwar Typ 1 und 2, v. a. aber 2, vorliegt (Campbell-Thompson et al. 2001). Die Möglichkeit also, dass Östrogene in Interaktion mit Kolonepithelien treten, ist nicht auszuschließen. Wichtig dabei ist allerdings, dass die DNA der Östrogenrezeptorgene in 90% der Kolonkarzinome methyliert ist. Methylierung heißt in diesem Zusammenhang Inaktivierung. Dies bedeutet, dass die den Östrogenrezeptor kodierenden DNA-Abschnitte der Kolonkarzinomzellen praktisch nur Gene aufweisen, die nicht aktiv sind. Damit ist ein erhöhtes Risiko, dass eine HRT Kolonkarzinome induziert, tumorbiologisch gesehen sehr gering. Im Gegenteil, Östrogene scheinen die Östrogenrezeptorgen-Methylierung zu stabilisieren (Issa et al. 1994). Dadurch ist es theoretisch möglich, dass Östrogene eine protektive Wirkung auf die Kolonschleimhaut haben und die Entstehung von Kolonkarzinomen hemmen. Alle Arbeiten, die in den letzten Jahren erschienen sind, zeigen auch, dass unter einer HRT das Risiko für Frauen, am Kolonkarzinom zu erkranken, reduziert ist.

Die Arbeit von Herbert-Croteau et al. (1998), eine viele Studien umfassende Metaanalyse, zeigt ein reduziertes Risiko. Auch die randomisierte kontrollierte primäre Präventionsstudie WHI, Women's Health Initiative (Lacey et al. 2002), zeigt kein erhöhtes Risiko. Ebenso ergibt die Übersichtsarbeit von Gambacciani et al. (2002) ein reduziertes Risiko. Eine ganze Reihe weiterer Studien deuten in die gleiche Richtung. Man kann zusammenfassend festhalten, dass ein erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome bei auch einer Langzeittherapie mit HRT nicht besteht, eher das Gegenteil. Und dies gilt auch für Patientinnen, die an einem Kolonkarzinom erkrankt sind. Die Hormonersatztherapie trägt somit für Patientinnen, die an einem Kolonkarzinom leiden, eher zu einer Verminderung des Risikos bei.

Discussion points on the presentation by Diétel

Because epidemiological studies are highly variable, it is advisable to say that there is no conclusive evidence for an increased risk of ovarian carcinoma. The number of publications showing positive associations seem to be increasing, perhaps because results which show no association are less likely to be published. The diagnosis of ovarian cancer is delicate and variable, and HRT use might increase the probability of a diagnosis of ovarian cancer.

Literatur

- Campbell-Thompson M, Lynch IJ, Bhardwaj B (2001) Expression of estrogen receptor (ER) subtypes and ERbeta isoforms in colon cancer. *Cancer Res.* 61(2):632–40.
- Gambacciani M, Rosano GM, Monteleone P, Fini M, Genazziani AR (2002) Clinical relevance of the HERS trial. *Lancet* 360–641.
- Hempling RE, Wong C, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ (1997) Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer: results of a case-control study. *Obstet Gynecol.* 89(6):1012–6.
- Herbert-Croteau N (1998) A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7:653–659
- Hoover R, Gray LA Sr, Fraumeni JF Jr (1977) Stilboestrol (diethylstilbestrol) and the risk of ovarian cancer. *Lancet.* 2(8037):533–4
- Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB (1994) *Nature Genetics* 7:536–540
- Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C (2002) Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 288:334–341
- Negri E, Tzonou A, Beral V, Trichopoulos D, Parazzini F, Franceschi S, Booth M, LaVecchia C (1999) Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 80:848–851
- Rish HA (2002) Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 86:115–117.
- Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ (2001) Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 285:1460–1465
- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J (1992) Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136:1184–1203

7 The Progenitor Cell Concept of Proliferative Breast Disease

W. Böcker

References 80

Abstract. Professor Böcker stated that while little is known about regeneration, stem cells, or proliferative diseases, it is established that the breast consists in the main of two types of epithelium, glandular and myoepithelial, each deriving from progenitor cells. The current paradigm for breast cancer posits the formation of an intraductal lesion which then proliferates, but this has not been proven.

The epithelium in the breast is very immature and contains many progenitor cells. One progenitor cell can differentiate either into myoepithelial or into glandular cell lines. The mature glandular cell has oestrogen receptors, the lactating glandular cells lose oestrogen receptor capability. Nothing is known about how involution after weaning actually occurs.

Duct hyperplasia due to proliferation of immature cells of the glandular lineage is considered to be the first stage leading to breast cancer. All benign lesions are progenitor cell lesions. In breast cancer, ductal carcinoma shows specific a immuno-phenotype compared with the usual ductal hyperplasia. Breast cancer is not derived from progenitor cells, but usually evolves from glandular differentiated cells. These are the cells which are regulated by oestrogens and which have the highest proliferative activity.

Thank you very much for the invitation to speak to you here this morning. What I actually would like to do is get across the idea that epidemiologists, endocrinologists and endocrinologists analyse breast disease from different perspectives, with the aim of obtaining a better insight into the mechanisms of proliferative disease.

Specifically, I am going to talk about a new way of looking at epithelial cells. We have developed a progenitor cell model in Münster, and the impact this model has regarding proliferating breast disease lesions will be my topic.

What do we really know these days about the mammary gland? We know astonishingly little. We know that the breast epithelium consists of a glandular and a myoepithelial layer. Given this simple model, the vast superstructure of classification systems of proliferative breast disease that has been developed by generations of pathologists is quite amazing.

However, there are many questions that this cellular model cannot answer for, including, for example, a very simple one: how does regeneration of normal epithelium work?

What do we currently know about stem cells or progenitor cells? There are results from animal experiments that clearly demonstrate that single cells can develop into a complete mammary gland [1]. So there has to be something like a stem cell. But we cannot define this cell. We cannot actually point to it. And what about proliferative diseases? Here we come to the main paradigm, which still exists, and which I think has to be questioned in the light of recent molecular results, namely that cancer is supposed to begin initially as a benign proliferation process, then goes through a stage of so-called atypical ductal hyperplasia, proceeds to ductal carcinoma in situ and finally to invasive breast carcinoma [2].

I would like to show you some data that indicate why the two-cell paradigm and the linear progression model have to be modified.

First of all, how did we come to work in this area of pathology? It all started in 1986, when the author received an antibody from Ray Nagel in the United States, and this antibody was directed against cytokeratins (Ck)5/14, one of the most interesting cytokeratins in breast pathology. We examined normal breast epithelium, usual ductal hyperplasia and a large number of in-situ carcinomas. To our surprise, we found that a variety of cells in normal breast epithelium stained for Ck5/14 [3]. Furthermore, usual ductal hyperplasia was phenotypically composed of

the same cellular constituents as normal breast epithelium [4, 5]. In contrast, cells of in-situ carcinoma showed no cytokeratin positivity. Thus Ck5/14 antibodies distinguish hyperplasia and ductal carcinoma in situ. However, at that time we could not explain these findings. In 2000, Perou et al. arrived at similar results using a gene-array technique. They distinguished basal cells characterized by Ck5/14 and glandular cells expressing Ck8/18 [6].

With the advent of new techniques in recent years, we then asked ourselves about the relationship of these Ck5/14⁺ cells to glandular and myoepithelial cells. Where might these Ck5/14⁺ cells be placed in normal breast epithelium cells and in proliferative diseases? We used a double-staining technique with simultaneous staining of Ck5/14 and Ck8/18 on the one hand and Ck5/14 and sm-actin on the other hand (Fig. 1). The technique enabled us to show that Ck5/14⁺ cells are capable of differentiating both to Ck8/18⁺ glandular cells and to sm-actin⁺ myoepithelial cells. Thus the Ck5/14⁺ cells were interpreted as pro-

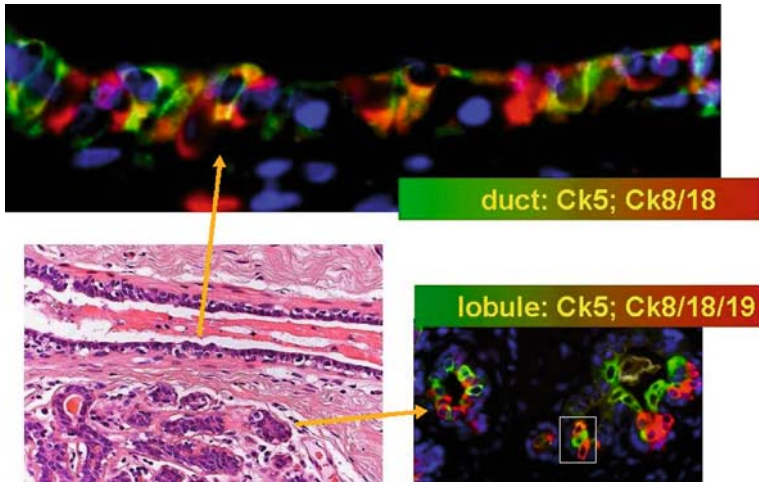


Fig. 1. Normal breast epithelium. Left lower field with a small duct and part of a lobule. Ck5/Ck8/18 double staining of the duct and the lobule shows an immature epithelium with Ck5⁺ progenitor cells (*green signal*), transitory cells (*hybrid signal*) and differentiated glandular cells (*red signal*)

genitor cells of both cell lineages. This was essentially the start of our progenitor cell model.

Figure 1 shows the normal bilayer composition in the H&E section. All the glandular and myoepithelial cells look alike, i.e. the individual cells show the same phenotype. Double staining reveals that the epithelium is not as simple as we thought, but is rather highly complex. It is an immature epithelium containing Ck5⁺ progenitor cells (green signal), which develop via intermediate cells (hybrid signal) into glandular cells (red signal) (Fig. 1). Note that this epithelium contains only very few fully differentiated cells. Experiments using smooth muscle actin (myoepithelial marker) instead of glandular keratins displayed the differentiation of Ck⁺ cells to sm-actin⁺ myoepithelial cells (not shown here).

The immunohistochemical studies were further correlated with biochemical studies which mainly confirmed our results, namely that the normal breast contains CK5 and CK8. What is very important in this

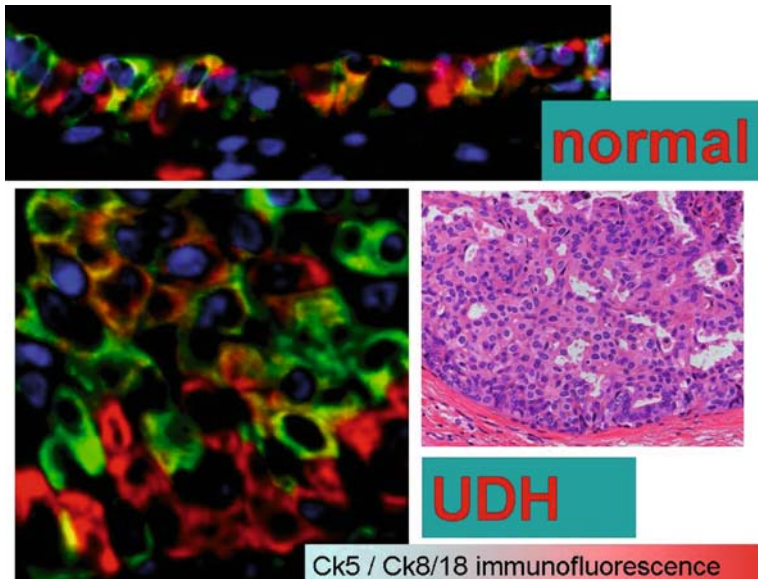


Fig. 2. Progenitor cell concept

context is that the different subtypes of cells can be immunophenotyped as progenitor cells, transitory glandular or myoepithelial cells and differentiated glandular or myoepithelial cells (Fig. 2). Every cell type is characterized by a specific antigen expression. According to a pilot study that we have just conducted, the only cell that is positive for oestrogen receptors has a glandular phenotype (Ck8/18⁺). I strongly believe that this is a model which might form the basis for truly understanding cell regulation, both cell regulation in the normal breast and the dysregulation in proliferative breast disease.

A second question concerns the distribution of these different cells within breast epithelium. Most interestingly, progenitor cells are located both in the luminal and in the basal layers of the breast, ducts and lobules. However, while the luminal epithelium of the ductal system is highly immature, the glandular epithelium of lobules may show a great variety in the grade of differentiation.

The next question is whether this model has any impact on the way we currently conceive of proliferative breast disease. To address this question we analysed a number of different benign proliferative breast lesions such as usual ductal hyperplasia, sclerosing lesions, papillomas, adenomas of the nipple, etc. Furthermore, we examined invasive breast

Progenitor cell concept of breast epithelium

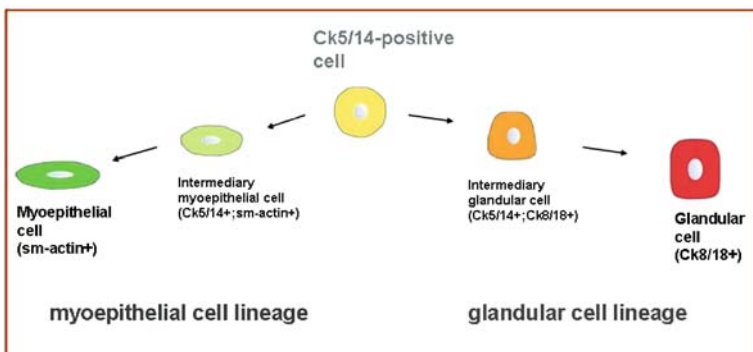


Fig. 3. Usual ductal hyperplasia shows the same type of glandular cells (*left lower field*) as the normal epithelium in double staining for Ck5 and Ck8/18

cancers, ductal carcinoma and lobular neoplasias. What emerged from these studies was that usual ductal hyperplasia shows the same cellular composition as the normal luminal epithelium (Fig. 3). Pathology textbooks generally say that myoepithelial cells also play a role in this proliferation process. However, given our double-staining results, myoepithelial cells are not involved in usual ductal hyperplasia. Western blotting experiments with usual ductal hyperplasia confirm strong lines of Ck5 and Ck8/18. Thus ductal hyperplasia is a lesion occurring as a result of increased cell growth of the whole glandular cell lineage with Ck5/14⁺ progenitor cells, Ck5/14⁺ and Ck8/18⁻ intermediary cells and Ck8/18⁻ glandular cells.

Now, let me briefly show you just two pictures of another lesion: sclerosing adenosis. The figure shows a histology of tubular structures which are disturbed in their architecture in the upper right field. The tubular structures again show the same component cells as nor-

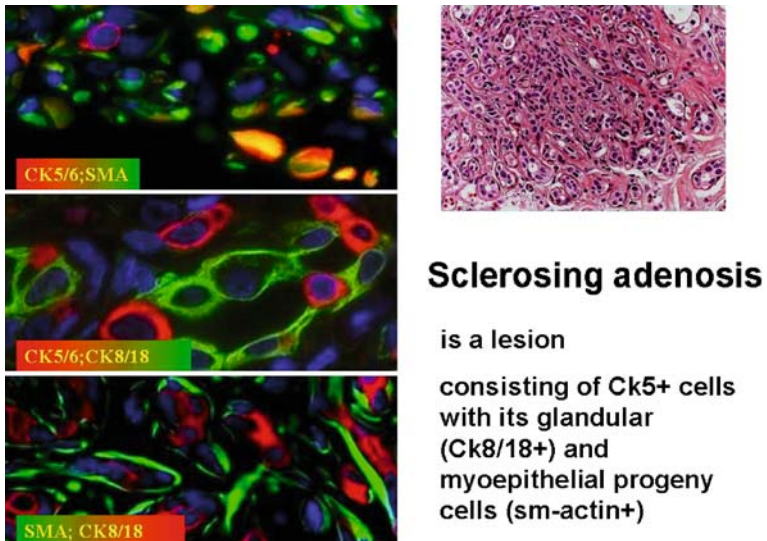


Fig. 4. Right upper field showing a typical sclerosing adenosis. In the left field, double staining reveals the differentiation of Ck5/6⁺ cells to myoepithelial (sm-actin⁺) and glandular (Ck8/18⁺) cells

mal breast epithelium (Fig. 4). So what emerged from these studies is that benign lesions consist of Ck5⁺ cells with their glandular (Ck8/18⁺) and myoepithelial progeny (sm-actin⁺). These lesions differ in their architecture and the number of glandular and myoepithelial cells.

Now let's turn to breast cancer. Over 90% of ductal carcinomas in situ show a purely glandular immunophenotype (Figs. 5, 6). We found the same changes, the same immunophenotype when analysing atypical ductal hyperplasia and flat epithelial atypia. So there is a clear difference between usual ductal hyperplasia on the one hand and atypical proliferations of the ductal type on the other. We believe there is sound evidence that those lesions derive from differentiated glandular cells. This is not in line with the current view in the literature according to which breast cancer derives from stem cells [7].

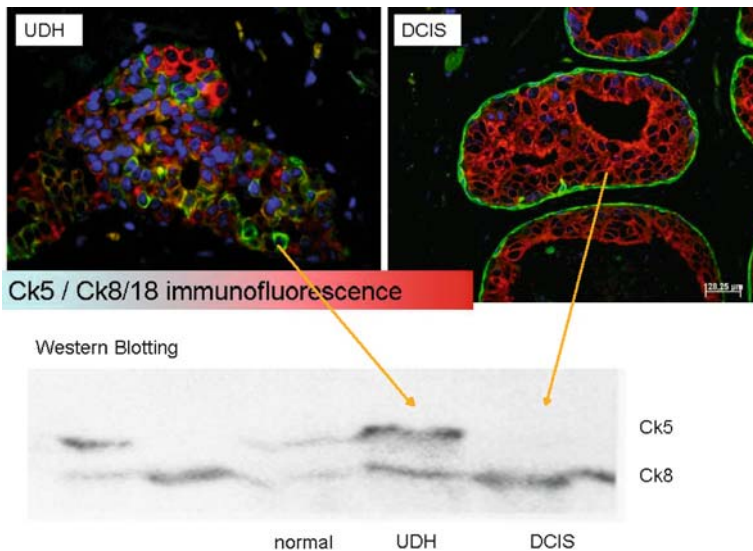


Fig. 5. Double staining for Ck5 (*green signal*) and Ck8/18 (*red signal*) of a usual ductal hyperplasia and a ductal cancer in situ (DCIS) and Western blotting results (*lower field*)

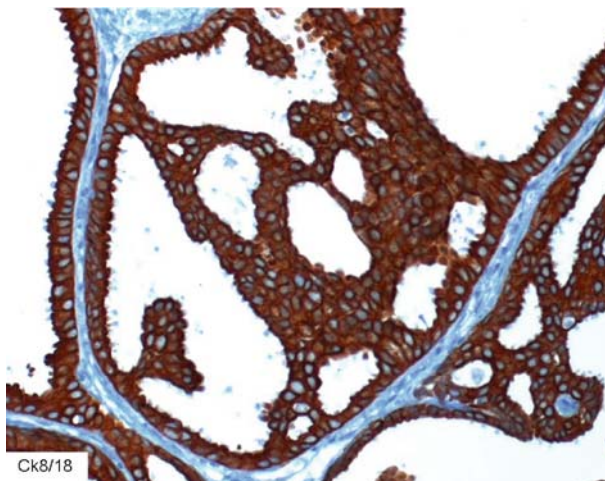


Fig. 6. Ck8/18 staining of a DCIS, grade 1, showing the purely glandular phenotype

On doing a Western blot analysis again, we see that the ductal carcinoma shows just one line and there is a missing line in the CK5, as we expected.

Now, if we return to the target cells of malignant transformation we have to consider, in view of our results, that the overwhelming number of breast cancers, more than 90%, have a glandular immunophenotype. Only a small proportion of breast carcinomas derive from progenitor cells of the human breast epithelium (Boecker, personal communication). You all know from the discussion in past years that oestrogen replacement probably has an effect on the incidence of breast cancer. So all these data fit or are in line with the view that breast cancer usually evolves from glandularly differentiated cells, because this is a cell that seems to be regulated by oestrogens and has the highest mitotic index of all breast epithelial cells [8].

Conclusions

We provide direct evidence for the existence of Ck5/14⁺ progenitor cells in normal human adult breast epithelium that give rise to both glandular and myoepithelial cells. This, of course, does require modifying the current cellular model of the normal breast epithelium. Furthermore, the breast epithelium is an immature epithelium. The progenitor cell model enables immunophenotypic characterization of subsets of cells with no more than three different markers. What is more, it gives us a better insight into the cellular processes of benign and malignant proliferative breast disease and in situ malignant diseases. For the future, I think this is a model which can help us unravel the regulatory mechanisms that govern normal and abnormal cellular proliferation, and maybe this will provide the basis for designing new therapeutic strategies for preventing breast cancer.

Discussion points on the presentation by Böcker

The discussants found that this concept may provide a good venue for epidemiological research, because there was previously no idea where the oestrogen receptors in the breast really are. This shows that oestrogen receptors are located only in the differentiated glandular cells. The progenitor cells are regulated by other mechanisms, such as growth hormone. Any future epidemiology study should include studies on breast tissue so that a correlation between epidemiology and the breast tissue can be made.

Glandular cells are highly immature and have the highest mitotic index; therefore they are prone to proliferation and cancer formation. The levels of oestrogens are very high in glandular tissue.

Of the invasive breast cancers, 93% are glandular, 5%–10% are of an oestrogen-receptor-negative progenitor cell type. Many pathologists still think that usual duct hyperplasia (UDS) is the first step to cancer, but this traditional thinking is currently highly debated. In situ carcinoma already shows the same range of pathological features as is found in invasive breast cancers. One criticism of the validity of the results of the WHI study is that the increases in breast cancer were not accompanied by increases of in situ carcinomas. However, in situ carcinoma is prone to detection bias.

References

1. Kordon EC, Smith GH (1998) An entire functional mammary gland may comprise the progeny from a single cell. *Development* 125:1921–1930
2. Lakhani SR (1998) The transition from hyperplasia to invasive carcinoma of the breast. *J Pathol* 187:272–278
3. Boecker WJ, Bier B, Freytag G et al. (1992) An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha-smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin. Part I: normal breast and benign proliferative lesions. *Virchows Archiv A* 421:315–322
4. Boecker WJ, Bier B, Freytag G et al. (1992) An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha-smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin. Part II: Epitheliosis and ductal carcinoma in situ. *Virchows Archiv A* 421:323–330
5. Jarasch E-D, Nagle RB, Kaufmann M, Maurer C, Boecker WJ (1988) Differential diagnosis of benign epithelial proliferations and carcinomas of the breast using antibodies to cytokeratins. *Hum Pathol* 19:276–289
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747–752
7. Dontu G, El Ashry D, Wicha MS (2004) Breast cancer, stem/progenitor cells and the estrogen receptor. *Trends Endocrinol Metab* 15:193–197
8. Bankfalvi A, Ludwig A, de Hesselte B et al. (2004) Different proliferative activity of the glandular and myoepithelial lineages in benign proliferative and early malignant breast diseases. *Mod Pathol* 17:1051–1061

8 Indication for HRT: Climacteric Complaints and Osteoporosis

H.P.G. Schneider

8.1	Introduction	82
8.2	Menopausal Symptoms	84
8.2.1	Pharmacologic Treatment	87
8.2.2	Psychological Symptoms	89
8.2.3	Sexual Dysfunction	91
8.2.4	Skin	92
8.2.5	Weight Changes	94
8.3	Prevention of Osteoporosis	96
8.4	Conclusions	98
	References	100

Abstract. Professor Schneider discussed the current status of the diagnosis of postmenopausal symptoms and the indication for HRT. The diagnostics for postmenopausal women include the subjective assessment of vasomotor changes (hot flushes), psychology (mood changes), and alterations of the target tissues (urinary symptoms, vaginal discharge). It is known that oestrogen modulates serotonin synthesis and the CNS thermoregulatory set-point. One diagnostic measure is the evaluation of core temperature and the evaluation of the tendency towards thermal response due to vasodilation. There may be some destabilization due to loss of serotonin receptors.

The principal indication for HRT is for vasomotor relief in menopause. The time of treatment until an effect is seen is usually 2–4 weeks, but there is a wide

range of responses, and placebo effects are known. Other therapies are not as effective as HRT. Even 18 years after menopause, 16% of women exhibit considerable vasomotor and other complaints, so that the duration of HRT use needs to be individually gauged. HRT has been shown to reduce sleep disorders, such as insomnia induced by decreased REM sleep and sleep apnea. There is no specific relation of natural menopause to mood disorders, although a subgroup of women may be subject to mood symptoms.

A further issue is the differentiation between oestrogen deficiency and female androgen insufficiency. Dyspareunia is influenced both by androgen and oestrogen deficiency. Local application of low-dose oestradiol may help here. For vulval atrophy, local androgens are appropriate, atrophic vaginitis and urinary symptoms are treated with oestrogens. Transdermal testosterone treatment increases sexual activity. In treating dryness and atrophy, HRT up-regulates the skin collagen content, therefore re-establishing skin thickness and vascularity.

Weight changes are an issue, because usually 10%–15% of body weight is gained during menopause, and it is one of the reasons that women will not accept HRT.

Bone mass depends on exercise load and calcium intake. Osteoblasts respond both to androgen and oestrogen. Exercise, with its potential to increase androgen activity, leads to an increase of bone mass. Bone mass determinations depend very much on the bone site on which this measurement is done. Bone density is associated with oestrogen levels. Substitute oestrogen also has effects on bone density, but there are about 15% women who do not respond regardless of dose. Calcium was found to be ineffective in the early postmenopause period, but shows some effect in later menopause. The combination of oestrogen and parathyroid hormone (PTH) combines antiresorptive and bone-forming drugs. PTH thickens trabeculae and bridges the gaps in bone, i.e. it is bone-forming. The alternative treatments include bisphosphonates. Different treatment effects for trabecular and cancellous bone (i.e. hip) have been shown for the various drugs used against osteoporosis.

8.1 Introduction

Many of the conditions associated with chronic ill health in women develop in early childhood. People who develop coronary heart disease grow differently from other people, both in utero and during childhood. Slow growth during foetal life and infancy is followed by accelerated weight gain in childhood. Two disorders that predispose to coronary

heart disease, type II diabetes and hypertension, are preceded by similar paths of growth. Mechanisms underlying this are thought to include the development of insulin resistance in utero, reduced numbers of nephrons associated with small body size at birth and altered programming of the micro-architecture and function of the liver. Slow foetal growth might also heighten the body's stress responses and increase vulnerability to poor living conditions in later life. This is Barker's hypothesis [1], which would constitute the necessity of primary prevention of frailty and disease in later life to commence well before menopause. The effects of oestrogen withdrawal during the climacteric are listed in Table 1. The early origin of cardiovascular disease most evidently relates to impacts during early life. There are evolutionary, genetic and developmental imperatives and in many ways a life history which affect the health status of older women. Rational selection of preventive measures such as reducing environmental risk (smoking cessation), life-style modification (diet and exercise) and medical interventions (hormones, statins, anti-inflammatory and antithrombotic agents) are the tools of both primary and secondary prevention.

In deriving guidance on the use of menopausal hormone therapy, one should remember the most common reason for women taking hor-

Table 1. Effects of oestrogen withdrawal during the climacteric period

Cardiovascular	Increased arterial resistance
Metabolism	Energy conservation
Body fat	Increased blood lipids, redistribution
Bone/calcium	Increased bone loss
Neurological	Hypothalamic autonomic dysfunction
	Sleep disorders
	Diminished sex drive
	Mood disorders
	Cognitive dysfunction
	Memory loss
Connective tissue	Failure of subcutaneous and other tissues
Breasts	Loss of tissue mass
Genitourinary	Genital atrophy with scarring/infection
	Bladder atrophy and incontinence
Immune system	Increase in circulating monocytes
	Increase in specific immune response to foreign antigens (lost immune sanctuary)

mones is menopausal symptom relief. The large proportion of hormone replacement therapy (HRT) use in European women is from the late forties until the late fifties, that is during the years of menopausal transition. Use above 60 years of age is relatively uncommon.

8.2 Menopausal Symptoms

The significance of menopausal symptoms in healthy ageing and its role in the aetiology of chronic diseases, disorders or conditions of ageing (such as osteoporosis, cardiovascular disease, and cognitive decline) remains controversial. Ageing and the decline in ovarian function constitute a clear challenge to urogenital structures such as the vagina and to the skeletal system by increasing the rates of bone turnover and bone loss. Studies on the natural history of menopause [2] underscore the importance of race or ethnicity as a determinant of levels of reproductive hormones (oestradiol, testosterone, FSH) and precursors (DHEA-S). Also, a cultural impact as a predictor of symptom reporting in women as they enter the menopause transition and progress to their final menstrual period have also been documented. The American SWAN analyses demonstrate the prevalence of a given symptom varying by stage of the menopause transition, age, body mass index, smoking and physical activity [2]. However, just as every woman's body is unique, menopause experience will be a highly personal one. Approximately 15%–20% of women experience no physical symptoms at all, except the end of their menstrual periods. Signs of menopause include hot flushes (sudden warm feeling, sometimes with blushing), night sweats (hot flushes that occur at night, often disrupting sleep), fatigue (probably from disrupted sleep pattern), mood swings, vaginal dryness, fluctuations in sexual desire or response and difficulty sleeping.

Despite the prevalence of the symptoms, the pathophysiology of hot flushes remains unknown. The hot flush is a subjective sensation of heat that is associated with objective signs of cutaneous vasodilatation and a subsequent drop in core temperature. The hot flush may be accompanied by sweating, flushing, palpitations, anxiety, irritability, and even panic; women also report night sweats. Hot flushes can be caused by systemic diseases such as carcinoid syndrome, pancreatic carcinoma or

phaeochromocytoma, by neurological diseases such as brain tumours and Parkinson's disease, related to alcohol and drugs as well as eating habits and food additives, among these the dumping syndrome, hot beverages, monosodium glutamate, sodium nitrite or sulphites. Hot flushes vary in intensity and frequency. They are generally systemic and likely to arise as a result of an alteration in the CNS thermoregulatory set-point located in the anterior portion of the hypothalamus. Changes in body temperature are recognized in the thermoregulatory set-point centre, which controls physiological response that conserves or dissipates heat, such as skin vasodilatation or vasoconstriction. Indeed, the threshold between sweating and shivering is wide in premenopausal women, but narrow in postmenopausal women (Fig. 1) [3].

The temporal relation between changes in gonadal hormone concentrations and the onset of hot flushes has led to the assumption that symptoms occur as a result of decreased oestrogen or increased gonadotropin concentrations. The alteration in the CNS thermoregulatory set-point might be mediated by the change in hormone concentrations, thus affecting main neurotransmitters (Fig. 2). Sensations of hot flush may indeed result from imbalances of various neurotransmitters. Oestrogen might exert central function, not only by interaction with its receptor and direct transcriptional effects on oestrogen response-element-containing genes, but also through indirect downstream interactions with other mechanistic pathways that regulate sleep, mood and cognition [4]. Such interaction may result in noradrenergic hyperactivity, and a decrease in

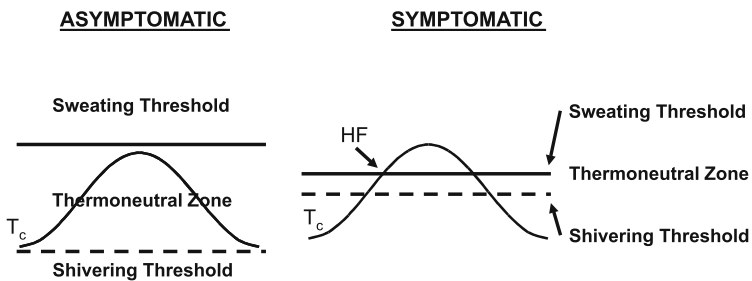


Fig. 1. Small core body temperature (T_c) elevations acting within a reduced thermoneutral zone trigger HFs in symptomatic postmenopausal women. (From [3])

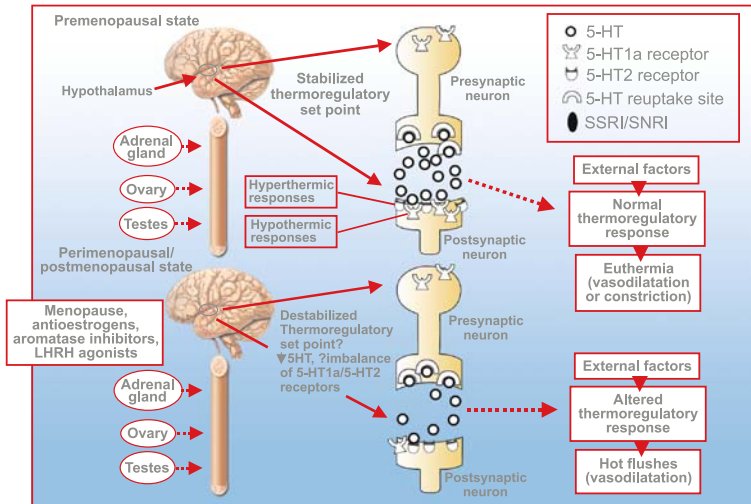


Fig. 2. Oestrogen modulates serotonin synthesis and CNS thermoregulatory set-point. (From [6])

brain amine, such as serotonin [5]. There seems to be a time-dependent and dose-dependent role of serotonin in thermoregulation. The direction of the thermoregulatory response could depend on the stimulation of specific serotonin (5-HT) receptors in the brain. The two most likely associated 5-HT receptors with temperature control are the serotonin 1α receptor (5-HT 1a) and the serotonin 2α receptor (5-HT 2a) [6]. A balance between the 5-HT 1a and 5-HT 2a receptors might be important for optimum thermoregulation in mammals. Oestrogen withdrawal could be associated with a decline in circulating serotonin, thus increasing the sensitivity of the hypothalamic 5-HT 2a receptor. Following an internal or external stimulus, serotonin concentration rises and the 5-HT 2a is stimulated. As a result, there is a change in the thermoregulatory set-point and the hot flush sensation [6]. Preclinical and clinical observations support cross-talk between gonadal hormones, especially oestrogen, and the thermoregulatory set-point.

8.2.1 Pharmacologic Treatment

The treatment of hot flushes, in the first place, may neglect pharmacological treatment and use strategies such as tolerance, fans, air conditioners, or cold water to ameliorate the symptoms. Other nonmedical treatments commonly used include exercise, diet, acupuncture, behavioural therapies and life-style modification. Oestrogens have been the mainstay of treatment because there is a causal association of hot flushes and oestrogen depletion and HRT (Fig. 3). In large randomized clinical trials, HRT decreases hot flushes by 50%–100% in postmenopausal women. Similarly, transdermal oestrogen seems to be a promising treatment. Placebo-controlled investigation suggests that HRT is two to five times more effective than placebo. When HRT is discontinued, most women will note the return of their hot flushes. The oestrogen component should therefore be discontinued gradually over weeks.

Natural progesterone in tablets, transdermal cream and vaginal gel have been studied for the treatment of vasomotor symptoms. Transdermal progesterone cream was associated with an 85% reduction in hot flushes compared to 19% in a placebo group. Medroxyprogesterone acetate showed much the same reduction in flushes [6] HRT with either oestradiol or progestational agents seems to be the treatment of choice for most women with hot flushes and their associated symptoms.

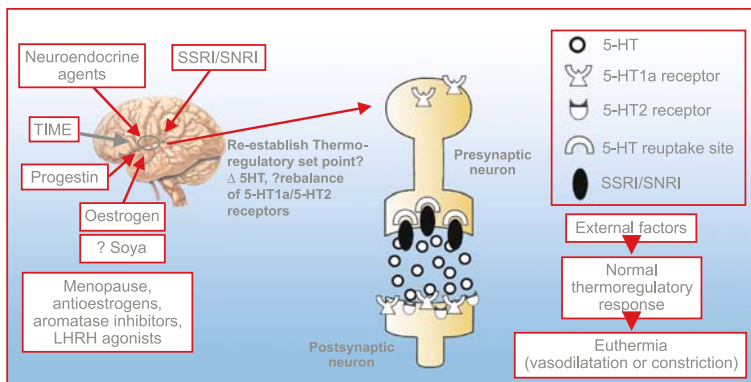


Fig. 3. Pharmacologic management of vasomotor symptoms. (From [6])

Clonidine is a new α_2 -adrenergic receptor agonist given orally or transdermally. Although it seems to be moderately more effective than placebo, side effects such as dry mouth, constipation, drowsiness, and orthostatic hypotension have been observed in 10%–50% of patients. Recently, the GABA analogue gabapentin has also been reported to reduce hot flushes.

Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) are a class of compounds with worldwide application in the treatment of depression. SSRIs were initially studied for hot flushes. Results from trials of venlafaxine and paroxetine suggested a greater than 50% reduction in hot flush frequency [6]. Thus, SSRIs can be offered to women who do not want or should not be treated with oestrogens. A summary of pharmacotherapeutical alternatives and common dosages is presented in Table 2 [7].

Unconventional remedies have been used by women for menopausal symptoms such as black cohosh, ginseng, liquorice root, sage, and sarsaparilla [8]. In several double-blind clinical trials with placebo controls, neither red clover (*trifolium pratense*) nor a mixture of Chinese medical herbs was more effective than placebo. Soy products and black cohosh are the most commonly used. Phyto-oestrogens have a stronger affinity to $ER\beta$ (genistein) and a much weaker affinity to $ER\alpha$. A meta-analysis of published randomized controlled studies indicates that soy

Table 2. Vasomotor symptoms: alternatives to oestrogen alone or combination therapy (from [6, 7])

Progestins alone	Other therapy
MPA 20–40 mg/QD	Tibolone 2.5 mg/QD
Megestrol acetate 20–40 mg/QD	Clonidine transdermal 100 μ g/QD
Progesterone cream 20 mg/QD	SSRI Venlafaxine 37.5–75 mg/QD
	Paroxetine 10–20 mg/QD

Alternative, less conventional treatments include Soy isoflavone – alternative and black cohosh

products exhibit a very modest improvement in hot flushes (up to 10% more than placebo). Black cohosh was slightly more effective (10%–15% over placebo). All others, ginseng, Ginkgo biloba, vitamin E, primrose oil, dong quai, red clover, etc. have not been proven effective at all [9].

Complementary medicine such as medication with so-called natural products to treat common menopausal symptoms has led to many unproven treatments. Soya contains isoflavone, a main category of naturally occurring plant sterols, phyto-oestrogens. Several double-blind, randomized placebo-controlled trials have assessed the role of soya in alleviating hot flushes. Altogether, they suggest that soya is no better, or only moderately more effective, in the reduction of hot flushes than placebo [6].

8.2.2 Psychological Symptoms

There are significant age and sex differences in cognitive ability and brain disease. For example, women generally performed better than men in tests of verbal fluency and memory, whereas men tend to perform better on tests of spatial ability [10]. Similarly, women suffer more often from depression, very late onset schizophrenia and Alzheimer's disease than do men, whereas autism is significantly more common in men. The biological basis for these gender differences is unknown but may be related to differences in brain development and ageing. Moreover, these observations suggest that oestrogens may play a role in brain development and ageing. There is considerable evidence on oestrogen-related neurotrophic and neuroprotective effects on the brain [11].

In a healthy population, increasing age is associated with deficits in verbal and visual memory, attention, concentration and visio-spatial function. There are studies to demonstrate that postmenopausal women on HRT have better scores on several neuropsychological tests compared with those who have never used HRT. Such observational studies, however, have limitations such as vulnerability to inaccurate recall, blinded design and confounding by healthy-user bias. Nonetheless, two randomized controlled trials and two cohort studies (see [11]) reported that immediate verbal recall was significantly better in HRT users as compared to non-users, and in three cohort studies, HRT has been reported to be as-

sociated with significantly better delayed verbal recall. Scores on global cognition also pointed to improved performance in oestrogen users.

There is also some evidence from biological studies, trials and anecdotal clinical experience that oestrogens alone or in combination with antidepressants can be effective in treating symptoms of depression. As with the data on the effects of oestrogen and cognitive function, the results of treatment trials for HRT in depression are also inconsistent. When the diagnostic criteria for a mood disorder (according to DSM-IV, American Psychiatric Association) are taken into account, a recent randomized, placebo-controlled trial of transdermal oestradiol (100 µg/day) in perimenopausal women found that depressive symptoms improved in the treated group [11]. Oestrogens may serve as a useful adjunct to conventional treatment of depression in peri- and postmenopausal women. However, if looking at primary clinical outcomes, what if older women and younger women react differently to hormones? What if the timing of hormone therapy—whether it is given just at the time the body stops producing oestrogen or whether it is started years later—makes a difference [12]?

There is good reason, based on data from non-human primates, to conclude that *the timing of intervention is critical for the effect of oestrogen on atherogenesis as well as neuroprotection. Oestrogens need to be implemented close to the time of menopause or their effect may be lost.* More recent conflicting information from randomized controlled trials such as the WHI may be interpreted on the basis of missing a window of opportunity, as only a few women were at the age of 50–54, the group most likely to be taking hormones for menopausal symptoms [13]. In addition, age-adjusted lower dosages of oestrogen seem to be of utmost importance.

Insomnia certainly is related to both ageing and menopause (Fig. 4). This chart points to the existence of oestrogen receptors in brain sleep centres and documents the inter-relationship of a loss in REM sleep and a shift from deep to light sleep stages with age [14–16]. Table 3 summarizes the clinical management of insomnia; oestrogens will improve sleep latency, increase REM sleep and reduce early waking. Impaired sleep contributes to daytime sleepiness, cognitive difficulties, poor job performance, risk for depression and low overall quality of life as kind of a domino effect (Table 4). Menopausal transition is associated with

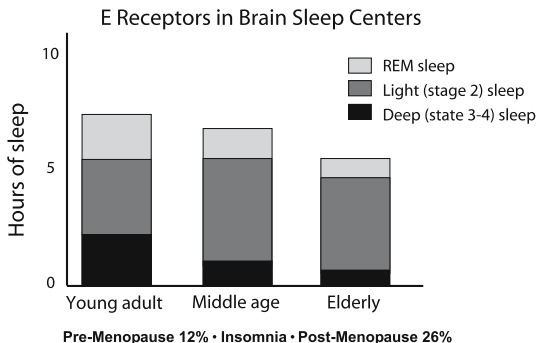


Fig. 4. Insomnia – ageing – menopause. (From [14–16])

Table 3. Oestrogen therapy improves sleep

Decreases the frequency of:
Night sweats [29, 32]
Periods of wakefulness during the night [31, 32]
Reduces sleep latency [29, 30]
Improves sleep in menopausal women with insomnia, even in the absence of vasomotor symptoms [32]
Increases the percentage of REM sleep [29, 33]

higher levels of oestrogen-related somatic symptoms, which altogether are also responsive to oestrogen. However, the specific pathways to health-related quality of life in mid-life women, clinically speaking, need to be disentangled very carefully.

8.2.3 Sexual Dysfunction

Current definitions of female sexual dysfunction include both low sexual function and personal distress components for each of the domains of desire, arousal, orgasm, and pain [17]. Studies published prior to the development of these definitions usually do not include measures of personal distress. Only a proportion of those who have low sexual function will be distressed about it [18]. Very few studies have followed the same cohort prospectively across the menopausal transition. Longitudinal studies make it possible to disentangle the effects of ageing from

Table 4. Are psychologic syndromes associated with menopause? (adapted from [34–36])

There is no specific relation of natural menopause to mood disorders
A subgroup of menopausal women may be vulnerable to mood syndromes
Common symptoms encountered include
Depression
Mood swings
Irritability
Anxiety
Theories of affective disorders and menopause
Oestrogen withdrawal/deficiency
Domino theory
Life stage

those of menopausal hormone change as well as to measure the powerful effects of psychosocial factors, including the individual's own prior level of sexual functioning and changes occurring in sexual partnerships. The Melbourne Women's Midlife Health Project is such a population-based sample of 438 Australian-born women who were aged 45–55 and still menstruating at baseline. Preliminary reports on this investigation documented the most important factors influencing a woman's sexual function to be (1) her prior level of sexual functioning; (2) losing or gaining a sexual partner; (3) feelings towards the partner; and (4) oestradiol level. Endogenous testosterone (utilized as the free testosterone index) and dehydroepiandrosterone sulphate were not related to sexual function domains. A validating measure of distress (female sexual distress scale) documents after a decade of follow-up that only 17% of women were significantly distressed.

8.2.4 Skin

The skin and the central nervous system both are formed from the ectoderm. This explains why the *skin is a target organ of numerous neuroendocrine signals* and expresses corresponding receptors [19]. These include cholinergic, adrenergic and serotonergic receptors as well as those for histamine, glutamate, growth hormone, proopiomelanocortin, cortisol, parathyroid hormone, vitamin D, androgens, oestrogens, progesterone, calcitonin gene-related factor, prolactin, and triiodothyronine.

This would enable the skin to react to stress, changes in the immune system (inflammation, allergies) and the hormonal environment. Furthermore, the skin has the potential to produce hormones and neurotransmitters. Intradermal cytochrome P450 enzymes can synthesize steroid hormones from precursors. Thyroxine may be converted to triiodothyronine. Synthesis of neuropeptides, neurotransmitters, growth factors, catecholamines, parathyroid hormone-related peptide and leptin as well as various cytokines (IL1, IL2, IL6, TNF) occurs locally.

Incremental leptin is partly responsible for the development of hyperinsulinemia with insulin resistance; this is particularly apparent in female patients with hyperandrogenic acne.

The formation of keratinocytes depends on the biosynthesis of proteins P53 and P63. P63 may accelerate stem cell formation and their specific progeny. Skin regeneration depends on the bioavailability of such proteins. These processes of cellular replication and differentiation may be altered in ageing skin and with chronic inflammation such as acne. Thus, treatment of acne with antiandrogens is not really a cosmetic therapy but has a more general impact on health [20].

The ageing process of the skin results in dryness, variable hair loss, and losses in collagen fibres, skin thickness, glycosaminoglycans, elasticity and vascularity. Androgens also play a role in the hair cycle. Stem cells migrate into the hair follicle, where local androgen receptors signal regeneration. HRT with conjugated equine oestrogens or transdermal oestradiol in either cyclical or continuous fashion, after 12 months of therapy, has been shown to significantly increase skin collagen content over controls (Fig. 5) [21]. Thus, skin wrinkles tend to disappear and women look younger.

The new progestins with antiandrogenic properties avoid many of the androgenic side effects related to testosterone-derived progestins. These antiandrogenic agents may benefit postmenopausal women who require HRT and suffer from pre-existing androgen-related conditions such as acne and hirsutism. In the order of antiandrogenic potency, the progestins in clinical use are cyproterone acetate, dienogest, drospirenone, trimegestone, norgestrol acetate, and chlormadinone acetate. In combination with an oestrogen, certain antiandrogenic progestins do not appear to inhibit the beneficial effects of oestrogen on surrogate markers of cardiovascular function and do not have a negative effect on libido or mood.

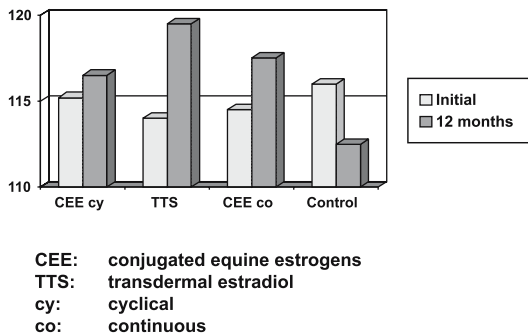


Fig. 5. Skin collagen content changes related to HRT. (From [21])

8.2.5 Weight Changes

Adipocytes of female subcutaneous fat are regulated depending on its regional distribution to the abdomen or gluteo-femoral area. Fat tissue of the abdominal region is mobilized by androgens, whereas cortisol induces accumulation of fatty acids in abdominal fat cells. The gluteo-femoral region is dependent on oestradiol and progesterone, leading to body fat accumulation in this area. Details of these hormone-related signals to body fat distribution are illustrated in Fig. 6.

Fasting results in a fat cell loss; the resultant decrease in leptin concentration will induce release of neuropeptide Y. The individual will feel hungry. Following satiety with growing adipocytes and incremental leptin will affect MSH secretion with resultant loss of hunger and elevated sympathetic tone (Fig. 7). It is accepted that women who enter the transitional age will gain some 10%–15% of their body weight, and yet changes in body weight are one of the predominant reasons why women do not accept hormone therapy. HRT can counteract, at least in part, the postmenopausal increase in body weight and body fat, preventing central body fat distribution after menopause. A longitudinal 36-month study presented evidence that long-term sequential HRT could blunt the increase in body weight, and prevent the shift to a more central, android fat distribution observed in normal women throughout the early menopausal period [22]. In this study, the percent variation in total body

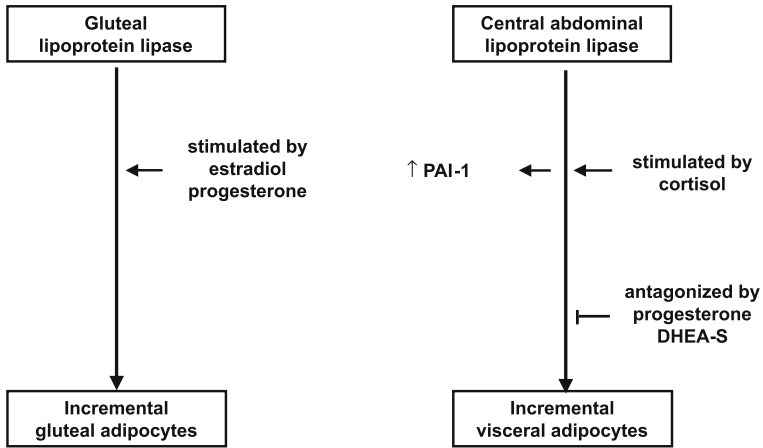


Fig. 6. Body fat distribution

fat in untreated postmenopausal women was negatively correlated with the fat percentage at the start of the observation period. Individuals with less prominent android fat distribution in basal conditions experienced the greatest increase in the central, android fat after menopause. There was a similar trend in the trunk region, suggesting that oestrogen deficiency may play an important role in the trunk fat accumulation. HRT-treated women did not show any significant correlation between the basal fat percentage and its variation, either in the trunk region or in the abdomen. By comparing body fat distribution in women with more prominent android vs less prominent gynoid distribution patterns, the authors concluded that long-term HRT seems to protect against the android fat distribution that takes place in the first postmenopausal years and that involves lean subjects with a greater magnitude. This study was based on an HRT product containing oestradiol valerate plus cyproterone acetate. The use of testosterone, DHEA and nandrolone decanoate determines a decrease in total fat mass and a gain in lean mass. Testosterone seems to attenuate the reduction in centralized body fat achieved with oestrogen replacement therapy and nandrolone decanoate increases vis-

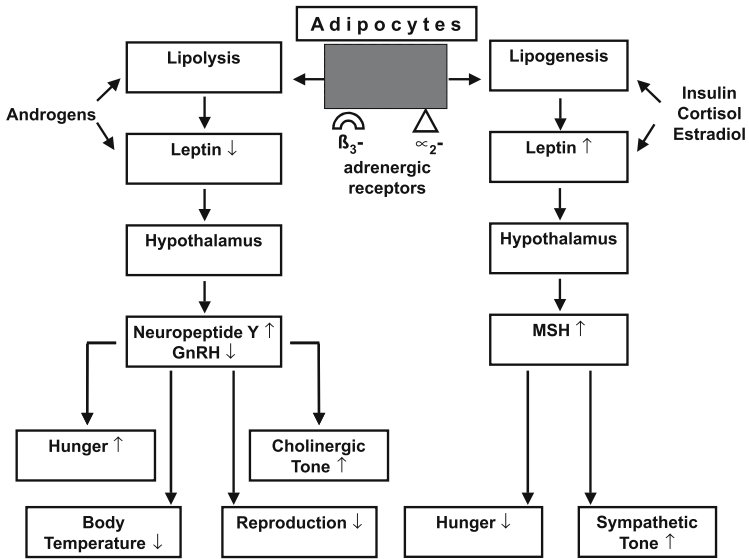


Fig. 7. Hormonal signals on adipocytes

ceral fat. A shift towards a greater fat-free mass obtained with androgen replacement in postmenopausal women may seem beneficial.

8.3 Prevention of Osteoporosis

Current estimates indicate that up to 40% of women aged 50 years or older will suffer an osteoporosis-related fracture within their lifetime. Recently, a United States National Institutes of Health Consensus Conference modified the definition of osteoporosis as follows: “A skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing a person to an increased risk of fracture. *Bone strength* reflects the integration of three main features: bone density (BMD), bone structure and bone quality.” Among postmenopausal women, a low bone mass is associated with an increased risk of fragility fractures. Clinically, a fragility fracture may be defined as one that occurs as a result of modest trauma, such as a fall from a standing height or less, or occurs

without identifiable trauma. Subjects with osteoporosis defined by BMD have a several-fold higher risk of fracture than those with normal BMD. However, many fractures occur in women whose BMD is within the osteopenic range (T-score -1 to -2.4) and the risk increases in those with additional clinical risk factors.

Today, osteoporosis is under-diagnosed and under-treated even though effective prevention and treatment options are available.

It has been shown in different animal models that oestrogen deprivation results in an increase in bone turnover, which is mostly an increase in bone resorption, leading to bone loss and to decreased bone density and strength. Among other actions, oestrogens and androgens affect both osteoclast and osteoblast functions and reduce bone resorption. Thus, sex steroids affect bone cell function and bone turnover through both direct and indirect mechanisms. While sex steroids have direct inhibitory effects on osteoclast function and osteoclastogenesis, they also affect the osteoblast lineage. Oestrogens provide an inhibitory effect on proliferation and activity of early osteoblast precursors, which in turn control osteoclastogenesis. An increased number of osteoclast-supporting cells, the consequence of a release from an inhibitory action of oestrogen, is the pathogenetic mechanism of oestrogen-dependent increased bone turnover and bone loss.

Primary prevention of osteoporosis should be undertaken in women identified as being at increased risk for the disease without established disease. *HRT has been consistently shown to reduce postmenopausal bone loss and reduce fracture incidence.* Lower doses than previously thought necessary are now proving effective [23, 24]. The WHI trials have confirmed the fracture reduction efficacy of HRT, including hip and spine fractures [13]. These studies were done in women aged between 50 and 80 years, who did not have increased fracture risk and were supposed to be in general good health. Considering primary prevention of osteoporosis in women with increased fracture risk, the risk–benefit balance of HRT has not been studied in large randomized clinical trials. Of the alternatives to HRT for the secondary prevention of osteoporosis, currently licensed therapies include bisphosphonates, raloxifene, teriparatide, strontium ranelate, calcium and anabolic steroids. Calcium supplements are licensed as an adjunct to therapy. Of these, only alendronate and risedronate have been shown to reduce hip fracture in-

Table 5. Osteopenia–osteoporosis: choosing and adjusting the dose of oestrogen

Oestrogen dosing	Low	Intermediate	High
Oral 17 β -oestradiol	0.5 mg	1 mg	2 mg
Conjugated equine oestrogen	0.3 mg	0.625 mg	0.9 mg
Oestradiol patch	25 μ g	50 μ g	100 μ g

idence, yet hip fracture is the most important osteoporotic fracture to prevent. However, bisphosphonates such as alendronate [25] and risedronate [26] have only been shown to prevent hip fracture in elderly women with a mean age above 65 years, who had developed osteoporosis already and in most instances sustained a fracture. This effect has not been verified in younger women with increased risk rather than established disease. As hip fractures most commonly occur in elderly women, bisphosphonate use is often more appropriate than current HRT regimens.

There is no doubt as to the efficacy of HRT for primary prevention of osteoporosis in postmenopausal women, but its current role in prevention of fractures seems best suited to those younger postmenopausal women at increased risk. In this population, HRT use for osteoporosis prevention will be cost-effective [27]. Table 5 lists low, intermediate and high dosages of oestrogens, which have been proven appropriate for the most common indication: osteopenia/osteoporosis.

8.4 Conclusions

The main indication for HRT remains the relief of postmenopausal symptoms, which brings about a major improvement in quality of life. No other therapy has proved more effective than HRT in this respect. It is also quite evident that HRT is the most effective treatment for prevention of osteoporotic fractures in women without established disease. These women tend to be younger, since older women have an increasing prevalence of osteoporosis as defined by bone density criteria. The questions as to whether younger women with osteopenia, rather than osteoporosis are at increased fracture risk is currently being investigated. About

one-third of classical osteoporotic fractures occur in women below the age of 65 years [28]. As HRT is less expensive than any of the alternatives, its use for primary prevention should actively be encouraged, targeting postmenopausal women at high risk for fracture, such as those with osteopenia, with a family history of hip fracture, with a low body mass index, or with a history of corticosteroid use, and with a positive risk–benefit ratio for HRT use.

Discussion points on the presentation by Schneider

The main treatment for postmenopausal symptoms is HRT, the question is how long this can be taken. Also, the question is whether there is an indication for use of HRT among nonsymptomatic women. It is estimated that 20% of women produce sufficient oestrone and do not need substitution. When discontinuing HRT, oestrogen should be removed slowly to determine whether the patient is within the group of those who have prolonged vasomotor symptoms after menopause. Further, the use of only 0.25 mg has produced therapeutic results, so that a very low dose can be effective.

A flush is a period of intermittent ischaemia in the central nervous system, and this may be related to the frequency of later stroke. Vasomotor symptoms may therefore lead to more serious morbidity later.

The significance of sleep disturbances as a climacteric complaint is often underestimated. The current recommendation to treat for only 3 months is not adequate. Almost 90% of women who stop HRT return with vasomotor symptoms. A dose adjustment of the oestrogen given to patients needs to be researched, and is probably appropriate. Also, it is difficult to interpret the dramatic drop in sleep apnoea with HRT use, particularly since apnoea is related to cardiovascular events.

HRT has changed from treating women with a very early menopause to treating menopause in general. The Nurse's Health Study data, which showed cardiovascular disease protection seems to have initiated this general use.

The use of unopposed oestrogen as counteracting the risk of cancer in obese women was discussed. Progestins have been introduced, which work at 60%–70% of oestrogen alone. Tibolone has a high proportion of non-responders to treatment. Methoxyprogesterone acetate

(MPA) in conjunction with oestrogen will increase proliferation of human glandular cells. The question is which progestin and in which dose is equivalent to oestrogens. (for example, dienogest). These progestins should be discussed in terms of which progestin is used in each country, as it is a national issue.

References

1. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP (2001) Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Br Med J* 322:949–953
2. Sowers MF, Crawford S, Sternfeld B et al. (2000) SWAN: a multi-center, multi-ethnic, community-based cohort study of women and the menopausal transition. In: Lobo R, Marcus R, Kelsey J (eds) *Menopause*. Academic Press, New York, pp 175–188
3. Freedman RR (1998) Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 70:332–337
4. Stahl SM (2001) Effects of estrogen on the central nervous system. *J Clin Psychiatry* 62:317–318
5. Casper RF, Yen SS (1985) Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22:293–312
6. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF (2002) Hot flashes. *Lancet* 360:1851–1861
7. Archer D (2000) Menopausal hot flashes: incidence and therapeutic interventions. *Menopausal Med* 8:5–8
8. Israel D, Youngkin EQ (1997) Herbal therapies for perimenopausal and menopausal complaints. *Pharmacotherapy* 17:970–984
9. Kronenberg F, Fugh-Berman A (2002) Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 137:805–813
10. Hampson E (1990) Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology* 15:97–111
11. Compton J, van Amelsvoort T, Murphy D (2002) Mood, cognition and Alzheimer's disease. In: Lobo R (ed) *Best practice and research: clinical obstetrics and gynaecology: menopausal medicine*. Baillière Tindall, London, pp 357–370
12. Parker-Pope T (2003) The case for hormone therapy: menopause hormones have been battered by recent studies highlighting their potential dangers. Here's why women might still want to take them. *The Wall Street Journal* October 21, 2003

13. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321–333
14. Bixo M, Backstrom T, Winblad B, Andersson A (1995) Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 55:297–303
15. Owens JF, Matthews KA (1998) Sleep disturbance in healthy middle-aged women. *Maturitas* 30:41–50
16. Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L, Hammond EC (1979) Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated? *Arch Gen Psych* 36:103–116
17. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J et al. (2000) Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 163:888–893
18. Dennerstein L, Burger H, Randolph J, Taffe J, Clark M (2003) Sexual function, dysfunction, and the natural menopausal transition. In: Schneider HPG (ed) *Menopause: the state of the art in research and management*. Parthenon, London, pp 402–407
19. Slominski A, Wortsman J (2000) Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev* 21:457–487
20. Huber J (ed) (1992) *Endokrine Gynäkologie*. Maudrich, Vienna
21. Castelo-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merlo J (1992) Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 15:113–119
22. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR (2001) Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 39:125–132
23. Lees B, Stevenson JC (2001) The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 β and dydrogesterone. *Osteoporosis Int* 12:251–258
24. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH (2002) Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 287:2668–2676
25. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 280:2077–2082

26. McClung MR, Geusens P, Millar PD et al. (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333–340
27. Lamy O, Kreig MA, Burckhardt B, Wasserfallen JB (2003) An economic analysis of hormone replacement therapy for the prevention of fracture in young postmenopausal women. *Expert Opin Pharmacother* 4:1479–1488
28. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J (1998) Epidemiology of fractures in 15,000 adults: the influence of age and gender. *J Bone Joint Surg Br* 80B:243–248
29. Schiff I, Regestein Q, Schinfeld J, Ryan KJ (1980) Interactions of oestrogens and hours of sleep on cortisol, FSH, LH, and prolactin in hypogonadal women. *Maturitas* 2:179–183
30. Scharf MB, McDonald MD, Stover R et al. (1997) Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. *Clin Ther* 19:304–311
31. Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR et al. (1981) Association of waking episodes with menopausal hot flushes. *JAMA* 245:1741–1744
32. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H et al. (1998) When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol* 178:1002–1009
33. Antonijevic IA, Stalla GK, Steiger A (2000) Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 182:277–282
34. Sherwin BB (1996) Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 87:20S–26S
35. Dennerstein L (1996) Well-being, symptoms and the menopausal transition. *Maturitas* 23:147–157
36. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL et al. (2000) A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 96:351–358

9 Hormonersatztherapie und kardiovaskuläre Erkrankungen –

HRT and Cardiovascular Disease in Women

E. Windler

9.1	Epidemiologie der Risikofaktoren bei der Frau	106
9.2	Das metabolische Syndrom als kardiovaskulärer Risikofaktor . . .	107
9.3	Einflüsse einer Hormonersatztherapie auf die Risikofaktoren . . .	108
9.4	Effekte einer Hormonersatztherapie auf das kardiovaskuläre Risiko	110
9.5	Kardiovaskuläres Risiko unter Hormonersatztherapie	111
9.6	Hormonersatztherapie zur Behandlung klimakterischer Beschwerden	112
9.7	Lebensstil, Hormonersatztherapie und kardiovaskuläres Risiko . .	113
9.8	Hormonersatztherapie und Thrombembolierisiko	114
9.9	Praktische Konsequenzen für die Hormonersatztherapie	115
	Literatur	117

Abstract. Professor Windler described the population data on cardiovascular disease (CVD) in women and the results of the CORA study conducted in Hamburg, Germany. CVD and stroke constitute much greater population risks than cancer. The determinant of obesity and subsequent myocardial infarction (MI) in older women appears to be the weight gain which occurs between

age 20 and 40. Metabolic syndrome is characterized by insulin resistance (not necessarily diabetes). In Germany, only half of type II diabetics are actually diagnosed, whereas insulin resistance is not detected at all.

Smoking is not an independent risk factor for CVD, according to the CORA study. It is not the smoking, but smoking in combination with some other factor, primarily hypertension. Although two-thirds of Japanese smoke, their MI rates are very low.

The WHI results show that HRT may counteract insulin resistance. In the HERS study, no increased or decreased risk of CVD was found for HRT. An increase in risk was found in the first few months, however, which has also been found in the Nurse's Health study (Grodstein 2000). It should be noted that the WHI included only asymptomatic women and therefore does not reflect the treatment population. In HERS, women who receive HRT and have high lipids and then receive a statin had no increase in CVD risk compared with those who did not receive statins. In the CORA study, HRT users in general have a healthier lifestyle than non-users. The small group of HRT users who acquire disease in CORA have a high risk profile.

Arteriosclerotic cardiovascular disease has become the major cause of death for women. Despite the increase in risk at the time of menopause, oestrogen deficit is certainly not the only responsible factor, since during the same period the incidence of classical risk factors increases dramatically. Typically women gain most of their weight even before menopause and develop a metabolic syndrome as a common risk profile, with the important elements of prevention being healthy nutrition and physical activity. The effects of oestrogens are so diverse that results of studies on elderly women or patients with coronary artery disease cannot be generalized. Unfortunately, intervention studies on the effects of hormone replacement therapy in women at the critical age of perimenopause are lacking. However, the data of the Women's Health Initiative (WHI) do not point to an increased risk in this phase. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) supports the notion that women even with coronary artery disease are not at increased risk given adequate medical treatment. Still, before starting hormone replacement therapy a predisposition for thromboembolic events should be excluded and blood pressure, blood sugar and lipids should be checked and treatment initiated, if necessary. As part of comprehensive medical care, low-dose oestrogens remain an effective and safe mainstay for the relief of perimenopausal symptoms.

Arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind zur Haupttodesursache der Frau geworden. Trotz des Risikoanstiegs mit der Menopause darf dem Östrogenmangel nicht die alleinige Verantwortung beigemessen werden, da im gleichen Zeitraum die Prävalenz der klassischen Risikofaktoren drastisch ansteigt. Frauen nehmen charakteristischerweise sogar bereits vor der Menopause an Gewicht zu mit dem Resultat eines metabolischen Syndroms als häufigste Risikokonstellation, für deren Prävention Ernährung und körperliche Bewegung ganz im Vordergrund stehen. Die Effekte von Östrogenen sind derart vielfältig, dass die Ergebnisse klinischer Studien an Frauen in fortgeschrittenem Alter oder mit koronarer Herzkrankheit nicht verallgemeinert werden können. Leider fehlen Interventionsstudien zum Einfluss von Hormonersatztherapie auf das koronare Risiko im entscheidenden Alter der Perimenopause. Die Daten der Women's Health Initiative (WHI) weisen aber zumindest in dieser Phase auf kein erhöhtes, sondern sogar auf ein erniedrigtes kardiovaskuläres Risiko unter Östrogenen hin. Die Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) unterstützt die Auffassung, dass selbst Frauen mit koronarer Herzkrankheit bei adäquater internistischer Therapie kein erhöhtes Risiko befürchten müssen. Daher sollten zu Beginn einer Hormonersatztherapie vorsorglich die kardiovaskulären Risikofaktoren abgeklärt und gegebenenfalls therapiert und eine Disposition für Thrombembolien ausgeschlossen werden. Östrogene und geeignete Gestagene können einer zentralen Adipositas entgegenwirken und erhöhten Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen und Insulinsensitivität verbessern. Im Kontext einer fachgerechten Medizin bleibt Hormonersatztherapie in niedriger Dosierung eine sichere und wirksame Hilfe zur Linderung perimenopausaler Beschwerden.

In den letzten 100 Jahren haben sich arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen von einer zahlenmäßig unbedeutenden Krankheit zur Haupttodesursache der Frau entwickelt. Zwar spielen arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen bis zur Menopause nach wie vor eine untergeordnete Rolle. Nach der Menopause gewinnt die Morbidität allerdings zunehmend an Bedeutung. Im höheren Alter übersteigt die Mortalität an Herz-Kreislauf-Erkrankungen der Zahl nach die frauentypischen schweren Erkrankungen wie Krebs der Brust, der Gebärmutter oder der Ovarien. Auch in den letzten Jahren hat sich trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten der Trend der Zunahme an Herz-Kreislauf-

Erkrankungen bei der Frau fortgesetzt. Daher muss den arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der medizinischen Versorgung der Frau mehr Aufmerksamkeit geschenkt und insbesondere der Prävention ein höherer Stellenwert eingeräumt werden.

Wegen des Anstiegs der Inzidenz arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit der Menopause wird dem Östrogenmangel eine entscheidende Rolle an der Entwicklung von Arteriosklerose beigemessen. Entsprechend ist es verständlich, dass dem Östrogenersatz ein wesentlicher Anteil an der geringeren Rate arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen hormonersatztherapierter Frauen in den großen Beobachtungsstudien wie der Nurses' Health Study zugesprochen worden ist. Immerhin haben in zahlreichen Studien Frauen, die sich für eine Hormonersatztherapie entschieden haben, eine deutlich geringere, kardiovaskuläre Ereignisrate und Mortalität (Grodstein et al. 1995). Allerdings kann mit Beobachtungsstudien noch keine kausale Beziehung belegt werden. Immerhin sollte aber nicht vergessen werden, dass viele Untersuchungen den klassischen Risikofaktoren der Entwicklung arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch bei Frauen eine entscheidende Rolle zuschreiben (Stangl et al. 2002).

9.1 Epidemiologie der Risikofaktoren bei der Frau

In der CORA-Studie, einer Fall-Kontroll-Studie zu inzidenter koronarer Herzkrankheit und Lebensstil bei Frauen, konnte nicht eine einzige Frau identifiziert werden, die ohne mindestens einen der klassischen Risikofaktoren koronare Herzkrankheit entwickelte. In der Regel waren es zwei, häufiger drei und oft vier Risikofaktoren, die bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit zusammentrafen (Zyriax et al. 2003). Etwa zwei Drittel dieser Frauen erfüllten die Kriterien eines metabolischen Syndroms, nach den neuen Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) sogar mehr als 70%. Selbst Raucherinnen mit koronarer Herzkrankheit unterschieden sich durch die Charakteristika des metabolischen Syndroms von herzgesunden, aber ebenfalls rauchenden Frauen. Daher kann Östrogenmangel zumindest nicht direkt und vermutlich auch nicht ausschließlich die Häufung koronarer Herzkrankheit in der Postmenopause angelastet werden.

Dafür spricht insbesondere die Tatsache, dass die Entwicklung der Risikofaktoren und damit der Arteriosklerose lange vor der Menopause ihren Anfang nimmt. Frauen nehmen nämlich charakteristischerweise bereits zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr deutlich an Gewicht zu. Damit ist das Risiko verbunden, in höherem Alter insulinresistent zu werden und einen Diabetes mellitus Typ 2 auszubilden. Daher ist das metabolische Syndrom heute keine Seltenheit. Mit 55 Jahren hat bereits mindestens jede 3. Frau einen gestörten Zuckerhaushalt und 15% einen Diabetes mellitus, etwa die Hälfte unerkannt (Rathmann et al. 20031). Parallel dazu steigt spätestens ab dem 30. Lebensjahr das LDL-Cholesterin, das besonders atherogene Lipoprotein(a) sowie der Blutdruck. Mit dem 50. Lebensjahr erreicht der Mittelwert für den Blutdruck bei Frauen die Marke von systolisch 140 mmHg, so dass zum Zeitpunkt der Menopause jede zweite Frau als hyperten einzustufen ist. Aus diesen Zahlen ergibt sich, dass die Basis für die Entstehung von Arteriosklerose prämenopausal gelegt wird und das Östrogendefizit allenfalls die Entwicklung akzentuiert.

9.2 Das metabolische Syndrom als kardiovaskulärer Risikofaktor

Das aber bedeutet auch, dass zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Postmenopause die Korrektur klassischer Risikofaktoren einen ganz entscheidenden Anteil haben muss. Und es ist nicht zu erwarten, dass Östrogene alle Risikofaktoren korrigieren können und daher allein die Substitution von Östrogen zur Prävention ausreichen kann. Das schließt andererseits nicht aus, dass eine Hormonersatztherapie die Risikofaktoren positiv beeinflussen kann. Dem primären Grund nach sollte selbstverständlich Ernährung und körperliche Bewegung die Basis der Prävention arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen sein.

In der praktischen Medizin kommt allerdings die Modifikation des Lebensstils im Behandlungskonzept zu kurz, so dass ein Schwerpunkt der Behandlung auf der Pharmakotherapie der Folgekomplikationen eines ungünstigen Lebensstils – Diabetes, Hochdruck und Dyslipidämie – liegt. Insofern kann eine Hormonersatztherapie aufgrund ihrer Effekte auf die Risikofaktoren genauso dazu beitragen, koronare Herzkrankheit

günstig zu beeinflussen. Allerdings stellt sie vor dem Hintergrund des postmenopausalen Östrogendefizits offensichtlich eine natürliche Form der Risikominderung dar. Da die Säulen des metabolischen Syndroms beeinflusst werden, ist eine breite Wirkung zu erwarten.

Im Mittelpunkt der Entwicklung eines metabolischen Syndroms steht die zentrale Adipositas. Das absolute Gewicht ist zweitrangig. Zwar bringt jede Gewichtszunahme das Risiko der Vermehrung des viszeralen Fettgewebes mit sich, doch kann es bereits bei einem Körpergewicht, das als normal angesehen wird, signifikant zunehmen. Andererseits kann sich die Fettverteilung auch bei erheblichem Übergewicht ganz überwiegend auf das subkutane Fettgewebe beschränken und braucht kein metabolisches Syndrom zur Folge zu haben. Als einfacher Hinweis auf eine zentrale Adipositas hat sich die Bestimmung des Taillenumfangs bewährt. Bei Frauen besteht ab 80 cm die Gefahr eines metabolischen Syndroms und eines erhöhten Herz-Kreislauf-Risikos. Das allerdings muss durch die Messung klinischer Daten wie gestörte Glukosetoleranz, erhöhter Blutdruck und niedriges HDL-Cholesterin bestätigt werden. Bereits prämenopausal sind etwa 80% der Frauen mit einem Taillenumfang ab 80 cm vom metabolischen Syndrom betroffen.

9.3 Einflüsse einer Hormonersatztherapie auf die Risikofaktoren

Auf all diese Parameter kann eine Hormonersatztherapie einen positiven Einfluss nehmen. Wiederholt ist gezeigt worden, dass Östrogene eine beachtliche Wirkung auf die Fettverteilung haben. Sie wirken dem altersentsprechenden Gewichtsanstieg und insbesondere einer zentralen Adipositas entgegen. Möglicherweise ist andererseits ihr Defizit ein entscheidender Faktor für die Entstehung eines metabolischen Syndroms in der Postmenopause. Sowohl die WHI, als auch HERS haben diesen Effekt einer Hormonersatztherapie unter kontrollierten, randomisierten Bedingungen bestätigt. In der WHI hatten Frauen in der Verumgruppe einen geringeren Taillenumfang und als Zeichen der besseren Insulinsensitivität niedrigere Spiegel des Blutzuckers und Plasmainsulins (Margolis et al. 2004). HERS hat ein geringeres Gewicht mit überproportionalem Effekt auf den Taillenumfang dokumentiert (Kanaya et al.

2003). Von klinisch herausragender Bedeutung aber ist die Reduktion der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 unter Hormonersatztherapie in beiden Studien um bis zu 35% (Kanaya et al. 2003, Margolis et al. 2004). Damit ist Hormonersatztherapie eines der wirkungsvollsten Medikamente in der Prävention des Diabetes. In HERS konnte jede 30. Frau während der Studiendauer von 5 Jahren vor einem Diabetes bewahrt werden. Das birgt erhebliche gesundheitsökonomische Implikationen zugunsten der Hormonersatztherapie.

Der Einfluss einer Hormonersatztherapie auf die beiden weiteren Kardinalsymptome eines metabolischen Syndroms, Blutdruck und Lipidprofil, ist in erheblichem Maße von der Gestagenkomponente abhängig. Östrogene senken das LDL-Cholesterin sowie das Lipoprotein(a) und erhöhen das kardioprotektive HDL-Cholesterin, vermitteln also die Kombination eines positiven Effektes (The writing group for the PEPI trial 1995). Der HDL-Effekt kann allerdings durch einige Gestagene mitigiert werden. Das betrifft insbesondere Gestagene der 19-Nortestosteronreihe und das Medroxyprogesteron, während sich Progesteron und die üblichen Progesteronabkömmlinge gegenüber dem Lipidprofil neutral verhalten (Mooren et al. 1994; The writing group for the PEPI trial 1995; Godsland 2001).

Anders als beim Fettstoffwechsel kann die Gestagenkomponente auf den Blutdruck einen zusätzlichen positiven Einfluss haben. Hormonersatztherapie kann den Blutdruck senken oder zumindest den altersabhängigen Anstieg des Blutdrucks vermeiden helfen. Mit neutralen Progesteronabkömmlingen wie Dydrogesteron wurde ein günstiger Effekt gezeigt, während Medroxyprogesteron aufgrund seiner vasokonstriktiven Wirkung eine Ausnahme bildet und den Blutdruck ansteigen lässt, wie es auch in der WHI dokumentiert ist (Ittersum et al. 1998; Manson et al. 2003). Auch unter Norethisteron sind erhöhte Blutdruckwerte gemessen worden (Rosano et al. 2001). Neue Spironolaktonderivate mit antimineralokortikoider Komponente haben einen ganz ausgeprägten Effekt auf den systolischen und diastolischen Blutdruck, der mit dem eines hoch wirksamen Antihypertensivums vergleichbar ist (Oelkers 1995).

9.4 Effekte einer Hormonersatztherapie auf das kardiovaskuläre Risiko

Die Relevanz der bekannten Effekte einer Hormonersatztherapie für die Prävention von Herz-Kreislauf-Ereignissen kann allerdings mit letzter Sicherheit nur in Endpunktstudien geprüft werden. Die Wirkungen von Östrogen und Gestagenen sind aufgrund des ubiquitären Besatzes mit Rezeptoren derart vielfältig, dass die Auswirkungen in ihrer Summe nicht zu überblicken sind. Daher können auch nicht die Ergebnisse einer klinischen Studie mit Östrogenen an Frauen in einem bestimmten Alter oder fortgeschrittenem Stadium koronarer Herzkrankheit auf andere Altersgruppen bzw. Gefäßgesunde übertragen und verallgemeinert werden. Insofern ist eine Aussage zur Wirkung von Hormonersatztherapie bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Anwendung in der Peri- und frühen Postmenopause primär zur Behandlung klimakterischer Beschwerden aus den beiden großen randomisierten Studien WHI und HERS nur eingeschränkt möglich.

Gefäßrelevante Effekte auf die Vasodilatation, Inflammation, Zelladhäsion, Zellproliferation und Thrombozytenaggregation können je nach Stadium der Entwicklung der Arteriosklerose sehr unterschiedliche Folgen haben. Beispielsweise könnte eine verminderte Zellproliferation im Frühstadium zu einer Verringerung der Entwicklung arteriosklerotischer Plaques durch Suppression der Proliferation der glatten Muskulatur führen. Im Spätstadium kann derselbe Effekt die Heilung rupturierter Plaques verhindern. Das macht beispielsweise die Bewertung der Beobachtung eines erhöhten kardiovaskulären Risikos im ersten Jahr einer Hormonersatztherapie bei den älteren Probandinnen von HERS schwierig. Auch wenn dieses Phänomen in der Nurses' Health Study ebenfalls beobachtet worden ist, ließ es sich in anderen, allerdings kleineren randomisierten Sekundärpräventionsstudien und auch in der WHI nicht oder nicht in der gleichen Ausprägung nachweisen (Grodstein et al. 2000; Herrington et al. 2000; Viscoli et al. 2001).

Möglicherweise handelt es sich um eine spezifische Wirkung im Zusammenhang mit einem akuten koronaren Syndrom bei Frauen, die internistisch unzureichend behandelt wurden, das aber für die gesunde Frau irrelevant ist. In HERS hat etwa die Hälfte der Probandinnen trotz stattgehabtem Herzinfarkt kein Statin erhalten, also einen Cholester-

insenerker, der nach einem Infarkt in der Regel indiziert ist. Nur diese Frauen haben im ersten Jahr der Hormonersatztherapie den berichteten Risikoanstieg erfahren (Herrington et al. 2002). Frauen, die durch die Anwendung eines Statins charakterisiert waren, hatten während der Studienzeit niedrigere Raten an Infarkten, Schlaganfällen und Thromboembolien sowie eine geringere Gesamtmortalität (Herrington et al. 2002). Sicherlich liegt das nicht allein am fehlenden Statin, sondern ist vermutlich vielmehr Ausdruck einer allgemein mangelhaften medizinischen Versorgung. Das macht aber auch deutlich, dass die Inzidenz koronarer Ereignisse unter Hormonersatztherapie ganz entscheidend von der internistischen Versorgung und Medikation abhängt.

9.5 Kardiovaskuläres Risiko unter Hormonersatztherapie

In der CORA-Studie ergab sich kein Hinweis auf ein Risiko durch kürzlich begonnene Hormonersatztherapie, was an der vergleichsweise gleichmäßig guten medizinischen Versorgung in Deutschland liegen mag. In Einklang damit war Hormonersatztherapie auch längerfristig nicht mit kardiovaskulärem Risiko verbunden, sondern allenfalls mit einem Schutz. Daher sollten die Ergebnisse von HERS nicht kritiklos auf die Anwendung der Hormonersatztherapie in der Primärprävention, genauer gesagt auf gefäßgesunde Frauen übertragen werden, genauso wie die Ergebnisse der WHI nicht ohne weiteres für jüngere Frauen gelten müssen. Das aus der WHI berichtete über Jahre erhöhte Herzinfarkttrisiko unter Kombinationstherapie mit Medroxyprogesteronacetat ist ohnehin eine Einzelbeobachtung und sollte als solche kritisch betrachtet werden (Rossouw et al. 2002). Es ist weder mit dem Ergebnis von HERS, noch mit irgendeiner der Beobachtungsstudien kompatibel. Die geringe Ereignisrate in der WHI und die große Zahl an Therapieabbrüchen und Entblindungen in beiden Studien machen eine Analyse der Einzelfälle nötig, bevor aus den Charakteristika der gesamten Studiengruppe allgemeine Folgerungen gezogen werden können.

Zumindest ist eine Subgruppenanalyse der WHI mit der entscheidenden Frage durchgeführt worden, ob Frauen mit klimakterischen Beschwerden oder im Alter der Peri- und frühen Postmenopause ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter kombinierter Hormonersatztherapie

haben (Manson et al. 2003). Für Frauen mit aufsteigender Hitze als typische klimakterische Symptomatik und Indikation für eine Hormonersatztherapie ergab sich unter kombinierter Hormonersatztherapie kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Das im Durchschnitt der WHI berichtete geringfügig erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse betraf lediglich Untergruppen von Frauen ohne Indikation für eine Hormonersatztherapie, und zwar Frauen ohne klimakterische Beschwerden und Frauen, deren Menopause lange insbesondere mehr als 20 Jahre zurücklag. Für Frauen in der Zeitspanne bis zu 10 Jahren nach der Menopause als Kriterium für die Peri- und frühe Postmenopause ergab sich kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter kombinierter Hormonersatztherapie; das relative Risiko lag mit 0,89 sogar deutlich unter 1.

Interessant ist der Vergleich dieser Ergebnisse mit denen in den vergleichbaren Altersgruppen des Armes der WHI, in dem mit Östrogen als Monotherapie behandelt wurde (Andersen et al. 2004). Wenn die Menopause mehr als 20 Jahre zurücklag, ergab sich weder ein erniedrigtes, noch erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch Östrogene. Bei jüngeren Frauen bis 60 Jahren war das Risiko sogar um 44% erniedrigt. Anders betrachtet verschob sich das kardiovaskuläre Risiko durch die kombinierte Behandlung sowohl in der Gruppe jüngerer Frauen, als auch der älteren zum Negativen, ein Effekt, der allein auf das Gestagen zurückgeführt werden kann. Einmal mehr verweist die WHI also darauf, dass die Auswahl des Gestagens für das kardiovaskuläre Risiko und den Nutzen entscheidend sein kann.

9.6 Hormonersatztherapie zur Behandlung klimakterischer Beschwerden

Bei der Kernindikation, nämlich der Verminderung perimenopausaler Beschwerden, spielen diese Bedenken in der Regel eine untergeordnete Rolle. Im Alter der Menopause – der Durchschnitt liegt in Deutschland bei etwa 48 Jahren – ist koronare Herzkrankheit nach wie vor eine Seltenheit. Nur etwa 10% der Herzinfarkte bei Frauen ereignen sich vor dem 50. Lebensjahr. Dennoch sollte zu Beginn einer Hormonersatztherapie Vorsicht geboten sein, um auch die Risikopatientin in der

Perimenopause vor Einleiten einer Hormonersatztherapie zu erfassen und gegebenenfalls zu therapieren. Das gilt ganz besonders, wenn eine Hormonersatztherapie in fortgeschrittenem Alter zur Osteoporoseprophylaxe oder zur Behandlung der urogenitalen Schleimhäute eingesetzt werden soll. Nicht nur bei manifester koronarer Herzkrankheit, sondern auch bei jeglichem Verdacht oder Risiko sollte vorbereitend so gehandelt werden, als gelte es, eine Frau mit koronarer Herzkrankheit wie in HERS auf Östrogene einzustellen. Arteriosklerose entwickelt sich unmerkelt über Jahre, sodass im Einzelfall das Risiko eines Infarktes ähnlich hoch sein kann wie bei jemandem, der bereits einen Infarkt erlitten hat. Deshalb sollte in jedem Fall nach einem Hypertonus, Diabetes oder einer Fettstoffwechselstörung bzw. nach einer familiären Prädisposition im Rahmen einer vorsorglichen Durchuntersuchung gefahndet werden und gegebenenfalls zusammen mit dem Hausarzt oder Internisten vor einer Hormonersatztherapie eine geeignete Therapie der Risikofaktoren eingeleitet werden.

9.7 Lebensstil, Hormonersatztherapie und kardiovaskuläres Risiko

Die besondere Bedeutung der konventionellen Risikofaktoren, insbesondere jene des metabolischen Syndroms, spiegelt auch die CORA-Studie wider. Weniger Frauen mit neu manifestierter koronarer Herzkrankheit erhalten eine Hormonersatztherapie als gesunde Frauen. Das deutet darauf hin, dass die Hormonersatztherapie per se das koronare Risiko nicht oder zumindest nicht entscheidend erhöht. Im Gegenteil, hormonersatztherapierte Frauen haben in dieser Studie, die deutsche Verhältnisse widerspiegelt, ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko. Das könnte daran liegen, dass sie zu jener Gruppe von Frauen gehören, die mehr für ihre Gesundheit tun, als nur Östrogene zu nehmen. Damit in Übereinstimmung haben sie eine geringere Rate an Hypertonus, Diabetes und zentraler Adipositas. Das steht auch im Einklang mit den aktuellen Metaanalysen der qualitativ akzeptablen großen Beobachtungsstudien, die einen sozioökonomischen Vorteil hormonsubstituierter Frauen als Grund für deren niedrigere Infarktrate ausgemacht haben (Humphrey et al. 2002).

In der CORA-Studie könnte das günstigere Risikoprofil der hormonerersatztherapierten Frauen zumindest teilweise eine direkte Wirkung der Hormonerersatztherapie sein (unveröffentlichte Ergebnisse). In jedem Fall wies nur eine Minderheit der Frauen, die unter Hormonsubstitution einen Infarkt erlitten, nicht den gesünderen Lebensstil und das bessere Risikoprofil auf, das die gesunden hormonsubstituierten Frauen kennzeichnete. Sie hatten vielmehr eine besonders hohe Rate an Hypertonus, Diabetes und selten ein protektiv hohes HDL-Cholesterin und oft ein zu hohes Lipoprotein(a). Außerdem rauchten sie sehr häufig und hatten eine ungünstige Ernährung. Das macht deutlich, dass der Lebensstil und das Risikoprofil jener Frauen, die unter Hormonerersatztherapie einen Infarkt erleiden, besonders ungünstig ist.

Eine Multivariatanalyse hat gezeigt, dass Hormonerersatztherapie keinen entscheidenden, insbesondere negativen Einfluss auf die Manifestation der koronaren Herzkrankheit hat, wohl aber die Charakteristika des metabolischen Syndroms und die Ernährung, also der Lebensstil der entscheidende Faktor für das kardiovaskuläre Risiko hormonsubstituierter Frauen ist. Grundsätzlich ist es möglich, dass das kardiovaskuläre Risiko durch Östrogene indirekt über die Beeinflussung der Risikofaktoren kausal vermindert wird. Eine aussagekräftige Studie fehlt dazu. Weder in HERS noch in der WHI-Studie ist das typische Klientel einer Hormonerersatztherapie geprüft worden. In HERS wurden Frauen im fortgeschrittenen Alter mit koronarer Herzkrankheit untersucht und in der WHI galten ausgerechnet perimenopausale Beschwerden – das Kardinalsymptom für die Indikation einer Hormonerersatztherapie – als Ausschlusskriterium.

9.8 Hormonerersatztherapie und Thrombembolierisiko

Hinsichtlich eines erhöhten Thromboserisikos unter Hormonerersatztherapie herrscht Übereinstimmung aus Beobachtungs- und randomisierten Studien. Das gilt insbesondere für das erste Jahr einer Hormonsubstitution (Grady et al. 2001; Simon et al. 2001; Wassertheil-Smoller et al. 2003). Das Risiko steigt auf das 3- bis 4-Fache und sinkt in den Folgejahren auf das Doppelte des durchschnittlichen Basisrisikos. Das allerdings liegt verhältnismäßig niedrig bei etwa einem Fall pro 10.000

Frauenjahre, so dass selbst eine Verdopplung des Risikos nur zu einer niedrigen absoluten Ereignisrate führt. In HERS und der WHI lag die Ereignisrate möglicherweise aufgrund der Auswahl der Probanden mit 1 zu 1000 höher, in keiner der Studien führte das allerdings zu einer Erhöhung der Mortalität, sodass tödliche Lungenembolien offenbar nicht zu befürchten sind.

Frauen mit erhöhtem Thromboserisiko zu identifizieren ist nicht leicht, da es keine spezifischen Kriterien gibt. Klar ist, dass Übergewicht und höheres Alter das Risiko erhöhen, sodass die normalgewichtige Frau in der Perimenopause ein unterdurchschnittliches Risiko hat. Von den heute bekannten genetischen prothrombotischen Gerinnungsstörungen ist nur für die Faktor-V-Leiden-Mutation eine Interaktion mit Hormonersatztherapie nachgewiesen worden (Herrington et al. 2002; Cushman et al. 2004). Allerdings entwickelt die Mehrheit der Frauen mit dieser Mutation keine klinisch-relevante Thrombose, sodass unklar ist, ob es klinisch effizient ist, vor Einleiten einer Hormonersatztherapie eine genetische Analyse durchzuführen, will man nicht aufgrund der Ereignisse einiger weniger Frauen vielen eine Hormonersatztherapie vorenthalten. Sinnvoll scheint die Frage nach einer familiären und mehr noch der Eigenanamnese einer Thrombose, ganz besonders unter vorausgegangener hormoneller Antikonzeption.

9.9 Praktische Konsequenzen für die Hormonersatztherapie

Die Hormonsubstitution sollte vermutlich früh in der Perimenopause begonnen werden. Dadurch wird auch das vermieden, was in den Studien möglicherweise zu Nachteilen geführt hat. Die Risikoerhöhung für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse zu Beginn der Substitution könnte das Ergebnis einer erheblichen Schwankung des Östrogenspiegels im ersten Jahr der Behandlung sein. Gleichmäßiger Erhalt der Östrogenspiegel über die Peri- bis in die Postmenopause sollte daher – nach allem was wir heute wissen – das Ziel sein. Eine möglichst niedrige Dosierung der Östrogene scheint sich als eine Empfehlung zu erhöhter Sicherheit herauszuschälen. Sowohl in der Nurses' Health Study wie in dem aktuell publizierten Northern California Kaiser Permanente

Diabetes Registry zeigt sich eine Risikoerhöhung bei Frauen ohne manifeste koronare Herzkrankheit hinsichtlich Schlaganfall bzw. koronarer Herzkrankheit nur unter höheren Östrogendosen (Grodstein et al. 2000; Ferrara et al. 2003). Nicht mehr als 0,6 mg konjugierte Östrogene bzw. die äquivalente Dosis Estradiol scheinen empfehlenswert, wenn damit die Zielsymptome, prinzipiell perimenopausale Beschwerden, ausreichend behandelt werden können.

Schwierig ist die Frage, ob bei Manifestation koronarer Herzkrankheit die Hormonsubstitution beibehalten werden sollte. Eine umfassende amerikanische Übersicht beschreibt eine 60% niedrigere Mortalität in der Klinik bei Frauen, die nach einem Infarkt die Hormonsubstitution beibehalten haben (Shlipak et al. 2001). Das wird durch die Daten des Kaiser Registry unterstützt, die keinen Zusammenhang zwischen einer Hormonersatztherapie, die bereits länger als ein Jahr eingenommen wurde, und einem erneuten Infarkt nach einem ersten Herzinfarkt finden konnten (Ferrara et al. 2003). Ein kardiales Ereignis mag ein geeigneter Anlass sein, die Indikation für eine bestehende Hormonersatztherapie aktuell zu überprüfen, es ist aber kein gesicherter Grund für einen Abbruch der Behandlung zu erkennen. Davon zu unterscheiden sind Frauen, die bis zum Infarkt nicht substituiert waren. In diesem Fall gilt Zurückhaltung. Bei dennoch positiver Entscheidung sind eine triftige Indikation, die nicht der Wunsch nach kardiovaskulärer Prävention sein kann, sowie eine gründliche internistisch-kardiologische Diagnostik und Behandlung Grundvoraussetzungen für den Beginn.

Die wesentliche Indikation für eine Hormonersatztherapie bleiben perimenopausale Beschwerden – hierfür sind Östrogene unübertroffen. Als Begleiteffekt kann bei Auswahl eines geeigneten Gestagens der Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren entgegengewirkt werden. Grundvoraussetzung der kardiovaskulären Prävention ist allerdings eine sorgfältige Abklärung und Korrektur der bekannten Risikofaktoren, wobei gesunder Lebensstil die eigentlich kausale Therapie darstellt.

Discussion Points on the presentation by Windler

The distinction in CVD risk between men and women up to age 60 is oestrogen. However, replacing oestrogen does not reverse the risk. Men gain weight 10 years before women do, which may explain some of the

difference in CVD risk. Body weight might confer the most CVD risk over time.

With regard to the results of other studies, both HERS and the Nurse's Health data are too limited to show an effect of duration, so that these data might have been over-interpreted. In particular the WHI has several critical issues. Firstly, the WHI study had a 45% unblinding rate. In addition, the study principals sent several warnings about an increased risk of cardiovascular disease to the study participants, but women were asked to continue to use the drug. While a risk ratio for cardiovascular events of 1.24 was found in WHI, the problem is the validity of this estimate. There may be a great difference in lifestyle and health care. An individual receiving statins in the US might have better socio-economic status than someone who does not. The Kaiser Permanente diabetes trial shows lowered risk with HRT, possibly due to a healthy user effect.

Literatur

- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al.; Women's Health Initiative Steering Committee (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291(14):1701–1712
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al.; Women's Health Initiative Investigators (2004) Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 292(13):1573–1580
- Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV (2003) Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes. The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995–1998. *Circulation* 107:43–48
- Godsland IF (2001) Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974–2000. *Fertil Steril* 75(5):898–915
- Grady D, Wenger NK, Herrington D et al. (2000) Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 132:689–696
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ (2000) A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 133:933–941

- Grodstein F, Stampfer M (1995) The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 38:199–210
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB (2000) Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 343:522–529
- Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD (2002) Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(6):1012
- Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F et al. (2002) Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 105:2962–2967
- Humphrey LL, Chan BKS, Harold CS (2002) Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 137:272–284
- Ittersum F van, Baal WM van, Kenemans P, Mijatovic V, Donker AJM, Mooren MJ van der, Stehouwer CDA (1998) Ambulatory – not office – blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Hypertension* 11:1147–1152
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E et al. (2003) Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 138(1): 1–9
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. (2003) Women’s Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349:523–534
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ et al.; Women’s Health Initiative Investigators (2004) Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women’s Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 47(7):1175–1187
- Mooren MJ van der, Gevers Leuven JA, Rolland R (1994) Effect of conjugated estrogens with and without medrogestone: a prospective study. *Maturitas* 19:33–42
- Oelkers W (1995) Effects of a new oral contraceptive containing an antiminer-
alocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1816–1821
- Rathmann W, Haastert B, Icks A et al. (2003) High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 46:182–189

- Rosano GMC, Vitale C, Silvestri A, Fini M (2003) Metabolic and vascular effect of progestins in postmenopausal women – Implications for cardioprotection. *Maturitas* 46S1: SI 7–S29
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 288:321–333
- Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D (2001) Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 104:2300–2304
- Simon JA, Hsia J, Cauley JA (2001) Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 103(5):638–642
- Stangl V, Baumann G, Stangl K (2002) Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 23:1738–1752
- The writing group for the PEPI trial (1995) Effects of estrogen or estrogen-progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 273:199–208
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI (2001) A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 345:1243–1249
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M et al.; WHI Investigators (2003) Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 289(20):2673–2684
- Zyriax B-C, Boeing H, Windler E (2005) Nutrition is a powerful independent risk factor for coronary heart disease in women–The CORA Study: a population-based case-control study. *Eur J Clin Nutr* 59:1201–1207

10 The Million Women Study

O. Lidegaard

References 126

Abstract. The objective of the Million Women Study was to assess the risk of breast cancer in users after different regimes of HRT. This was a prospective cohort study on women invited for breast cancer screening. Of those invited, 75% accepted, and 71% (53% overall) of those who accepted actually participated. They ranged in age from 50 to 64 years, recruitment was between 1996 and 2001, with a follow-up from 2.6 to 4.1 years. Mortality was followed up 1–2 years longer. Information was gathered on history of hormone use. Women were allocated to the hormone group they had when they entered the study. The HRT which was evaluated was the latest one used, irrespective of whether this was the one used longest. Ever use, current use, length of use, age at first use, time since last use and type of hormone used most recently entered the analysis.

The average age of women in the study was 55.9 years. There were 9,364 cases of breast cancer and 637 deaths from breast cancer. The risk ratio (RR) for current use of HRT against non-use was 1.66, for past use it was 1.01, and the risk disappeared within one year after cessation. Combined HRT showed a RR estimate of 2. The RR of death of breast cancer is 1.22. Oestrogen-only therapy showed no difference by dose, implants showed an RR of 1.6. The specific estimates on oestrogen types are given. For example, levonorgestrel showed a risk ratio of 1.9 for less than 5 years of use, 2.23 for more than 5 years, but no consistent pattern for differences in risk for sequential and continuous users. Ex-users had no excess risk.

The absolute life-time risk of BC is about 10%, and it is 9.7% for never users. The etiological fraction of HRT for BC is approximately 4%. The important messages of this study are that the risk of breast cancer associated with HRT disappears within a year after cessation, and that HRT in general has a modest influence compared with other lifestyle habits.

I will go briefly through the aim of the Million Women Study (MWS) and its results and then we will discuss the findings, the interpretations and how we express risk estimates in the daily clinic to our patients.

The aim was to assess the risk of breast cancer in users on different regimens of HRT, also investigating the risk of death and specifically the influence of the length of use, the oestrogen dose, progestogen type and the route of administration of these hormones.

This study was basically a prospective cohort study. Women were invited to the study, together with an invitation to breast cancer screening; 75% of those invited for the screening accepted to be screened. Before they were screened, they were also invited for this study, and 71% of those who accepted screening also accepted participation in the study: 53% of the initial sample agreed to screening and participation in the study.

The age at entrance was 50–64 years old and recruitment was done between May 1996 and March 2001. There were some differences according to follow-up time. Concerning the incidence of breast cancer, some centres followed up until December 2000, other centres continued follow-up until the end of 2001, on average 2.6 years from entrance. Mortality on the other hand was followed up 1 or 2 years longer, on average 4.1 years from entrance in the study.

At the time of recruitment in the study, the women were asked about HRT at that moment and any previous use of HRT. What happened from that time concerning use of HRT was not assessed. So during the whole follow-up period, women were allocated to the hormone group they belonged to when they entered the study. In the analysis, women were allocated to the group which was most recently used whether or not this group was the group longest used. So there is no follow-up data on how many of those women who reached different types of clinical endpoints in the follow-up period were in fact still users of HRT and how many had dropped HRT since entrance.

The axes of hormone replacement therapy investigated were ever use, current use, length of current use and total length of use, age at first use, time since last use among non-users and type of most recent hormone use. Oestrogen-only therapy was subdivided into oral and transdermal treatment, oestrogen–progestogen therapy was subdivided into continuous and sequential therapy. They delivered as the first epidemiological study so far specific figures for tibolone and they had a mixed group of local oestrogen treatment and unknown regimens.

Slightly more than 1 million women were included, with an average age of 56 years and incidence of breast cancer during the follow-up period of 9,364. There were 637 deaths from breast cancer. In total, approximately half of the women had used HRT at some time. The reference group for the calculated hazard ratios were never-users, but the risk among never-users was equal to the risk among past-users or ex-users.

Let us now report the main results from the study. Overall, current users of hormones had a 66% increased risk of BC as compared with never-users, and all ex-users had a risk of 1. The increased risk among current users disappeared less than 1 year after discontinuation of use, which is a quite a new finding compared with other studies. When we examine the main types of hormone replacement therapy, oestrogen-only therapy increased the risk 30%, the combined regimen 100%, and tibolone 45%.

In addition, this study demonstrated that the risk of dying from breast cancer is less increased, relatively, compared with getting the disease. The risk of dying from BC among hormone users, all groups together, was increased 22%, which is significantly less than the increased incidence. So breast cancer arising in women on hormones or after hormone use has a better prognosis than breast cancer in women not having used hormones prior to diagnosis.

There were also some specific investigations on the influence of oestrogen dose. There was no difference with doses under or over 1 mg oestradiol. Conjugated oestrogen also gave the same results for higher and lower doses. There was no significant difference found between oral and dermal administration.

The Million Women Study made specific estimates on different progestogen types: the risk ratio for MPA was 1.6, for NETA it was virtually

the same with 1.5, and a little higher for levonorgestrel with 1.97. This is users of hormones of less than 5 years. However, users of hormones for more than 5 years show that the levonorgestrel group is in line with the other three types of progestogen. So there is no consistent difference between different progestogen types.

Concerning the difference between sequential and continuous therapy, there was a slight difference for users of less than 5 years but the opposite trend among users of more than 5 years. Consequently, it must again be concluded that there is no consistent evidence of a differential risk between sequential and continuous users of HRT.

Concerning the length of use, there was a consistent increase in risk according to length of use among combined users, with the risk increasing from 45% in the 1st year up to 2.3 times after more than 9 years combined use. Oestrogen-only therapy – the blue line here – also increased with the length of use, although not much after the 1st year. Ex-users, regardless of the length of use, did not have an increased risk of breast cancer.

Some of these results are plausible, while other results are difficult to believe because they differ from what previous studies have found. However, I think that the biggest problem with this study is not the study itself but the way the results have been presented to the public.

If we take the results of value, one of the most meaningful ways of interpreting the results is to express them as changes in life-time risk of breast cancer among women on different regimens.

In Denmark, the overall life-time risk of breast cancer is 10%. If we take out all hormone users the life-time risk would be 9.7%. If 100 women take oestrogen for 5 years, the risk will not be 9.7 but 9.9 if we take these figures as they are. It is 0.15 more per hundred in those who take these hormones. I do not believe that any woman will lose sleep over these figures. Oestrogen-only therapy for 10 years increases the risk among 100 women with 0.5 cases. Combined therapy for 5 years increases the risk among 100 women with 0.7 cases, less than one woman more per hundred treated, whereas combined therapy over 10 years, if we believe in that relatively highly increased risk, will give 1.9 more women with breast cancer among 100 on hormone therapy.

It is important to stress that according to the figures in the Million Women Study, 96% of all breast cancers would occur, even if all women

stopped taking hormones starting tomorrow. This indicates that even though roughly 50% of ever-users hormones overall still have a slight influence on breast cancer risk as compared with other exposures.

I have tried to compare the Million Women Study with previous studies concerning the influence of combined therapy for 5 and 10 years, and of oestrogen-only therapy for 5 and 10 years. How much does the risk increase among current users in different studies on these regimens?

According to the Million Women study, 5 years of combined therapy increases the risk of BC by 1.7. In the randomized WHI study, the risk was increased by 1.3, in the study of Ross by 1.2, in Magnusson's Swedish study by 1.3, and in the previous meta-analysis the increase was approximately 1.2. The risk among combined users here is therefore clearly above what was found earlier. On the other hand, the risk among oestrogen-only users is comparable at least with some previous results, especially the previous meta-analysis from 1997.

The important message from the MWS, if we believe them, is that the risk of breast cancer associated with HRT disappears rapidly after hormone therapy cessation. Even long-term use of oestrogen alone increases the risk of breast cancer very little, about 0.5/100 women, and combined therapy implies about four times the risk of oestrogen-alone therapy. There is no difference according to oestrogen type, no difference according to method of administration, no difference according to progestogen type and no consistent difference between sequential and continuous therapy.

HRT in general, also including the combined therapy, has a modest influence on lifetime risk as compared with other lifestyle habits, such as physical activity, which might halve your risk, eating vegetables, which also might decrease your risk of premenopausal breast cancer by 30% or even 40%, and alcohol, where each drink per day increases the risk of breast cancer by about 10%.

Observational studies with adequate confounder control may contribute detailed information on the influence of different hormone regimens. The crucial word here is "adequate". The lack of follow-up on exposures in the MWS could have biased the results, but this inaccuracy will, in my opinion, rather under – than overestimate the results.

The risk of dying from breast cancer is also less increased after HRT than breast cancer itself according to MWS.

In Denmark we have recommended for the last 5 years a combination that I think should be investigated further, namely the combination of IUD with levonorgestrel, which means an IUD with hormones released in utero, combined with systemic oestrogen therapy as patch application or as tablets. Thereby progestogen is administered locally where it prevents endometrial cancer; it can be combined with oestrogen-only therapy, which is the best according to the data we have for breast cancer risk. I think that that this combined therapy could have a place in the future.

Another interesting issue addressed in the study that should be considered further is that it is not perfectly clear that the endometrial cancer we prevent by combining oestrogen and progestogen balances the additional breast cancers caused by adding progestogen in therapy.

Another promising prospect is the possibility of combining HRT with SERM, a combination which was not investigated in this study.

With these introductory remarks, I hope that a good discussion will ensue on how we should interpret this study, its weaknesses and what we should investigate further.

Discussion points on the presentation by Lidegaard

The discussant pointed out that cancer was diagnosed after 1.2 years follow-up on average. The entire oestrogen effect might be explained by alcohol use if this is not controlled for. The biological plausibility of the short lag time is difficult to accept. The question arises of whether HRT might unveil existing cancer due to some promoting effect.

The study does not address the issue that the risk declines within 1 year, and increases after 1 year of use. One point of criticism is that this cohort is randomly taken at some point of exposure without knowing what the exposure is. This may also be one reason they do not find a risk in ex-users.

References

- Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419–427
- Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami H-O, Persson I (1999) Breast cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 81:339–344

11 *Paradigm Shift in Causal Thinking in Epidemiology*

S. Shapiro

References 133

Abstract. Professor Shapiro expressed concern with the general direction of epidemiology. Whereas the previous position was that we are unable to interpret limited data, this emphasis has shifted. In particular, the randomized controlled trial (RCT) now is unassailable in the US.

Shapiro identified the current issues as being (1) a loss of scepticism in the field, (2) the illusion of accuracy and validity fostered by large databases and their seduction into believing statistical significance, and (3) an over-interpretation of RCTs.

Examples of significant errors in epidemiology include spurious associations found for reserpine and breast cancer, calcium channel blocker and cancers in a follow-up study, and fertility drugs and ovarian cancers shown in meta-analysis. The lesson is that one must always be sceptical. The duty of epidemiologists engaged in research is to assume the null hypothesis. They should accept this until the null can be rejected with confidence.

Related to the loss of scepticism are the following. Small relative risks are often uninterpretable. If there are fragile data based on small numbers then the data need to be almost free of error or biases. If not, they can change the estimate in such a way as to make the result uninterpretable. Black box statistics might produce nontransparent results. Particularly the meta-analysis of data is often misleading.

When causal inference is made in epidemiology, there is a hierarchy of study types as to the level of proof they supply. From highest to lowest, these are RCT, cohorts, case-control, cross-sectional, ecological and descriptive studies. Case-control and cohort studies are simply alternate methods of sampling the population with neither method in principle superior to the other. RCTs are still considered to provide the highest level of proof, but in epidemiology, they cease to be RCTs. RCTs covering a time of 3–7 years become epidemiological follow-up studies, similar to regular cohort approaches.

An example of how a study designed to be a randomized trial turns into an observational study is the WHI study, which explored oestrogen plus progestin (EP) vs a placebo. The clinical prediction is that women will experience some specific symptoms during menopause. This is confirmed by the fact that the proportion that unblinded due to the occurrence of vaginal bleeding in the EP group was 44.4% and 6.2% in placebo. The relative risk (RR) of this is 6.5, the risk difference is 37.6%. In addition, there is the potential for detection bias, as women are going to examine their breast more carefully because they are on HRT, if they are unblinded. The cumulative proportion of discontinuation in the HRT group was 42%, in placebo 38%. There is a large pool of women with otherwise silent breast cancer. The annual incidence of breast cancer was 3.8/1,000 in WHI for EP, 3.0/1,000 for placebo, the hazard ratio (HR) was 1.26 (1.00–1.59; $p > 0.05$). The corresponding risk difference is 0.8/1,000 per year. Other outcomes show similarly small differences, with an excess of 0.07% for CHD, 0.08% for stroke, pulmonary embolism 0.08%, i.e. each with an approximate risk difference of 1/1,000. All these are enormously susceptible to bias, particularly pulmonary embolism.

The Million Women Study showed a risk estimate of 1.3 (1.22–1.38) for oestrogen and 2.0 for combined therapy; for tibolone it was 1.44. When seen on the population scale, this amounts to an incidence among EP users of 5.6/1,000 per year; the excess is 2.5/1000 per year.

It cannot be said from these data whether HRT does or does not increase the risk because epidemiology is too crude a science.

My purpose in this talk is to place the findings from studies such as the Women's Health Initiative [1] or the Million Women Study [2] in context. A characteristic that both studies share is that the overall relative risk estimates for the risk of breast cancer in relation to the use of exogenous female hormones were small (defined here as relative risk point estimates of ≤ 3.0); the associations were nonetheless interpreted as causal because they were statistically significant. Yet until recently, it

was generally accepted that, because our methods are susceptible to bias and confounding—even in the best designed studies—when it comes to small risk increments the methods of epidemiology are simply too crude to discriminate among bias, confounding and causation as alternative explanations for the observed associations [3].

Good science is sceptical science and we need to ask why the shift from scepticism to advocacy has come about. But first I must stress that scepticism does not equate with nihilism [4]. Well-conducted epidemiological research has documented increased risks (e.g. unopposed oestrogens and endometrial cancer, for which the risk increment is large), decreased risks (e.g. oral contraceptives and ovarian cancer, for which the risk decrement is small), and no evidence of either an increased or a decreased risk (e.g. oral contraceptives and malignant melanoma, for which the relative risk in most studies approximates 1.0).

I believe there are a number of reasons for the loss of scepticism. Firstly, with advances in computer technology and the availability of massive automated databases that can link exposures and outcomes, virtually any deviation from a relative risk of 1.0 can become statistically significant—and the temptation to interpret any such deviation as causal becomes hard to resist—even though automated databases almost invariably lack adequate information needed to control confounding, and even though they by no means eliminate problems of bias.

Secondly, our enthusiasm for statistically significant associations fails to be tempered sufficiently by the consideration that when numbers are small, even large relative risk estimates become crucially dependent on the absence or virtual absence of errors, biases, or confounders. The fragility inherent in small numbers is not adequately recognized.

Thirdly, I think sight has been lost of the fact that causal research in epidemiology is at the bottom of clinical research: in population studies outcomes such as breast cancer, ischaemic heart disease or stroke are clinical phenomena; and exposures, such as exogenous female hormones, are clinical exposures. If the subtleties and complexities of causation are to be properly considered, and properly taken into account in good epidemiological research, clinical medicine must occupy the driver's seat. And, of course, such research must also be guided by proper insights derived from relevant disciplines such as pathology, microbiology, clinical pharmacology and so on.

As statistical competence has become more sophisticated—again largely thanks to computer technology—the requirement that sound causal research in epidemiology must be governed by sound clinical and biological insight has commonly been lost sight of. Instead, causal thinking has come more and more to be governed by statistical rather than clinical insight. Statistics, to be sure, is an indispensable tool in epidemiology; indeed, without it the discipline could not exist. But it is nevertheless a tool, and the epidemiological investigation of causal hypotheses, without clinical insight, runs the risk of becoming stupid epidemiology.

Fourthly, the advent of meta-analysis (also, of course, facilitated by advances in computer technology and statistical methods) has again made it possible to document statistically significant small associations [6]. Again there is the temptation to interpret such associations as causal. What is commonly ignored in meta-analyses is that whenever there is a likelihood of bias in a single study, that bias may also be present in more than one study. Under such circumstances, the only effect of meta-analysis is to set narrow (and statistically significant) confidence limits around the magnitude of the bias present in the individual studies, and then to pretend that the aggregated relative risk estimate derived from this approach is supposedly the truth, and that it indicates causation.

Fifthly, I believe that causal thinking in epidemiology has become governed by a paradigm which ranks the validity of the various epidemiological research strategies that we use in a manner that is itself not valid. Under that paradigm, randomized controlled trials occupy pride of place, and are deemed to be the most valid, because randomization usually minimizes confounding, and double-blinding eliminates bias. Follow-up (cohort) studies are considered to rank next in validity, because they are represented as most closely approximating randomized controlled trials, although they are less valid than controlled trials, because they are more susceptible to bias or confounding. Then case-control are ranked as less valid than follow-up studies, because they are represented as being even more vulnerable to these limitations. Then follow a variety of methods (e.g. cross-sectional or descriptive studies) that need not be considered here.

This hierarchical classification can be criticized on several grounds. For example, it is now widely accepted that follow-up studies are not

intrinsically superior to case–control studies. Each approach has certain strengths and certain weaknesses, and they simply represent alternative methods of sampling and comparing exposed and nonexposed, and diseased and nondiseased, persons from a population/time experience. In any given situation, the choice of the research strategy is governed by considerations of feasibility and informativeness. Sometimes it is feasible, and desirable, to use both approaches, and when each approach produces the same relatively invariant association, this strengthens an inference of causality.

What remains largely unchallenged, however, is the notion that the randomized controlled trial occupies the top rank of the hierarchy. In certain circumstances (e.g. short-term studies which, say, compare the effectiveness of two antibiotics in the treatment of pneumonia), that particular methodology might indeed be the best or even the only method available. However, in causal research on the population scale we are principally concerned with massive and long-term studies. In such studies, losses to follow-up, nonadherence to therapy, and crossovers can lead to major confounding; and if large proportions of the study subjects become unblinded, that unblinding can also give rise to major biases.

These limitations are clearly illustrated by the example of the claimed causal link between hormone replacement therapy and breast cancer in the Women's Health Initiative [1]: over 40% of the women given HRT were unblinded, mainly because of uterine bleeding, and the unblinding was more than sevenfold more common than among the placebo recipients. On the null hypothesis, consciousness of exposure status, coupled with anxiety about a possible increase in the risk of breast cancer, could readily have led to selective tendency to diagnose otherwise silent breast cancers more commonly in the exposed women. Such a bias could readily have accounted for the observed relative risk (hazard ratio) estimate of 1.26, and any amount of bias, no matter how small, could have accounted for the almost significant lower 95% confidence limit of 1.0. In addition, there were substantial losses to follow-up, as well as substantial crossover rates. Coupled with knowledge of exposure status, these factors could have confounded the data.

Based on the findings in the Women's Health Initiative, it is impossible to discriminate among bias, confounding and causation as explanations for the observed association – and its interpretation as causal is

based largely on a mistaken belief that, since the Women's Health Initiative was a randomized trial it was virtually free of bias and confounding. In fact, because of high rates of unblinding, losses to follow-up and cross-overs, it became an observational study, with all the limitations inherent to that methodology.

And analogously, the interpretation of the Million Women's Study as definitive proof of a causation of breast cancer by hormone replacement therapy, because it was a massive follow-up study, is also susceptible to criticism. That study, which enrolled women for follow-up when they were recruited for mammography, was beset by clear evidence to indicate that women who used HRT and who also already had breast lumps before follow-up commenced, tended selectively to participate. Given the limitations of the study design, it was again not possible to discriminate among bias, confounding and causation as alternative explanations for the findings in the Million Women's Study.

To conclude, in recent years epidemiology has moved more and more in the direction of interpreting small risk increments as causal. In doing so it has ignored limitations intrinsic to the methods of epidemiology as a science. The temptation to interpret small risk increments as causal may be understandable, since for the relation of common exposures to common outcomes, even small relative risks may translate into large absolute risks, and therefore, into major public health problems. However, public health concerns do not translate to scientific validity. Like it or not, we have to learn our limitations. And one limitation is that, in epidemiology at least, there may be questions to which we desperately want answers, but we do not know how to answer them. I believe that high-quality epidemiological research, guided by clinical insight and conducted in closer collaboration with relevant disciplines such as pathology or microbiology, will be needed if we are to deepen our understanding of causality.

Discussion points on the presentation by Shapiro

It was pointed out that an excess risk of 2.5/1,000 per year was a rather high risk on a population scale. However, it was also noted that there has been a drift away from consorting with clinical colleagues. Epidemiology has become overwhelmed by statistical methods in preference to

communication with clinicians, so that the importance of results may be misinterpreted.

It is difficult to determine the relation between causation and statistics in epidemiology. In these studies, most of the features might not be independent of each other, although statistical tests assume independence. The unblinded HRT segment goes to the doctor for reasons which cannot be expressed by statistics.

Epidemiology operates in a web of causation. The assumption in epidemiology is that other factors are randomly distributed in comparison groups. With regard to the question of extrapolating data, there is limited generalizability of RCT, whereas observational epidemiology tends to be more generalizable.

References

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288:321–333
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 291:1701–1712
3. Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419–427
4. Shapiro S. Bias in the evaluation of small associations: and empirical perspective. *Am J Epidemiol* 2000 9:443–447.
5. Shapiro S (2004) Looking to the 21st century: have we learned from our mistakes, or are we doomed to compound them? *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 13:257–265
6. Shapiro S (1997) Is meta-analysis a valid approach to the evaluation of small effects in observational studies? *J Clinical Epidemiol* 50:223–229

12 Rezeption und Kommunikation von Risiken –

Perception and Communication of Risk

K. Heilmann

12.1	Psychologie des Risikos	136
12.2	Maß des Risikos	138
12.3	Kommunikation des Risikos	139
12.4	Vergleichen von Risiken	141
12.5	Aufklärung von Arzneimittelzwischenfällen	142
12.6	Fazit	143

Abstract. Mr. Heilmann discussed the perception and the acceptance of risk in the population. This is not determined by facts but by hopes and expectations. Risk to the individual is a subjective estimation. The question which concerns the pharmaceutical manufacturer in particular is how to measure and communicate risk. There is currently no measure which can adequately communicate risks associated with drug uses to the general population. Usually there is victim-oriented media reporting without reference to the total number of people who take the drug, so that case numbers may sound huge. The communication of relative risk is a problem if the baseline risk is not also communicated. A safety scale similar to the Richter scale of measuring earthquakes according to Heilmann and Urquhart is shown.

12.1 Psychologie des Risikos

Es gibt Risiken, die hoch sind, und solche, die es nicht sind, aber als hoch empfunden werden. Die Einnahme von Arzneimitteln stellt im Allgemeinen ein geringes Risiko dar, wird aber von vielen als ein hohes Risiko angesehen. Die Furcht vor einem Risiko hängt nicht so sehr von seiner tatsächlichen Größe ab, als vielmehr davon, wie es empfunden wird.

Durch tägliche Erfahrung wissen wir, dass Logik weniger dazu benutzt wird, auf Grund einer Nutzen-Schadens-Abwägung eine Entscheidung zu treffen, als vielmehr dazu, eine bereits getroffene Entscheidung nachträglich zu rechtfertigen. Jede auf diese Art gefällte Entscheidung lässt sich später auf einer rationalen Basis erklären.

Die Entscheidung des einen, sich in Gefahr zu begeben, kann für einen anderen völlig unverständlich und unlogisch sein. Das hängt damit zusammen, dass diese Entscheidung nicht auf einer allgemein akzeptierten, sondern auf einer persönlichen Einschätzung von Chance und Risiko beruht.

Aus Beobachtungen des menschlichen Verhaltens bezüglich der Annahme oder Ablehnung von Risiken wissen wir, dass die Mehrzahl der Menschen bestimmten Verhaltensmustern folgt.

Viele Menschen glauben unerschütterlich an das Gute der Natur, die nur Wonnen verschenkt, käme nicht der Mensch mit seiner Technik hinzu. Entsprechend werden die Risiken von Naturgewalten – denken wir an die Millionen von Einwohnern Kaliforniens oder die Bewohner am Ätna und ihre tägliche Bedrohung durch Erdbeben und Vulkanausbruch – akzeptiert und als eine Art höhere Gewalt hingenommen. Eine große Zahl von Opfern aufgrund eines unfreiwilligen Risikos, zum Beispiel eines Arzneimittels, schockiert mehr als die gleiche Zahl von Opfern durch ein freiwillig akzeptiertes Risiko. Die Welt war Anfang der 60er-Jahre – zu Recht – entsetzt über 6000 durch Contergan missgebildete Kinder, aber kaum jemand spricht von den mehr als 3000 Kindern, die *jährlich* bei uns durch Alkohol missgebildet zur Welt kommen. Wird eine große Gruppe von Menschen Opfer eines einzelnen Ereignisses – zum Beispiel eines Busunglücks – so wird dies als eine Katastrophe empfunden, während der Tod der gleichen Zahl von Menschen durch Ereignisse zu verschiedenen Zeiten – wie die täglichen Autounfälle –

wenig Aufmerksamkeit auslöst. Menschen, denen es gut geht, lieben schlechte Nachrichten, während gute Nachrichten von denen bevorzugt werden, die ihrer bedürfen. Ein Kranker, der ein bestimmtes Arzneimittel *braucht*, hat sich über dessen Nutzen und Risiko seine eigenen Vorstellungen gemacht und bedarf der *Aufklärung* durch die Medien nicht. Beim Gesunden, der Arzneimittel *nicht* braucht, rufen Nachrichten über Arzneimittelrisiken dagegen eine ganz andere Empfindung hervor. Das Risiko einer Sache lässt sich eben besser beurteilen, wenn man ihren Nutzen selbst erfahren hat.

Man kann von der Annahme ausgehen, dass die individuelle Risikoabschätzung eher auf Angst als auf Statistik beruht. Dementsprechend werden solche Risiken vergleichsweise höher eingeschätzt, denen gegenüber man sich als hilflos empfindet, weil man – wie zum Beispiel bei Arzneimitteln – die Gefahr nicht sinnlich wahrnehmen kann, und deshalb auch keine eigenen Gegenmaßnahmen möglich sind. Wird das Risiko freiwillig übernommen, wie beispielsweise beim Motorradfahren, ist man bereit, ein wesentlich höheres Risiko zu akzeptieren als beim Betreten eines öffentlichen Verkehrsmittels. Sogar gesundheits*schädigende* Risiken, wie sie aus Über- oder Fehlernährung sowie Genussmittelmissbrauch resultieren, werden eher akzeptiert oder unbewusst verdrängt. Wenn etwas Spaß macht, fällt es eben leicht, die damit verbundenen Risiken außer acht zu lassen, um so mehr, wenn zu erwarten ist, dass sich die gesundheitlichen Konsequenzen erst eines fernen Tages einstellen werden.

Auch die Höhe des Akzeptanzniveaus wird davon beeinflusst, ob jemand ein Risiko freiwillig eingeht oder ihm unfreiwillig ausgesetzt ist. Freiwillig akzeptierte Risiken werden bei gleicher statistischer Verlustrate wesentlich geringer eingeschätzt und eher angenommen als aufgezwungene Risiken. Zwischen den Schadstoff-Freisetzungen von Zigaretten und denen von Müllverbrennungsanlagen besteht daher ein erheblicher Unterschied.

Menschliches Verhalten also, und das ist das Fazit meines kurzen Exkurses in die Psychologie, wird weniger durch Fakten, Argumente und Logik als vielmehr durch Hoffnungen und Ängste, Glauben, Wunschvorstellungen und Aversionen beeinflusst. Die individuelle Einschätzung von Chancen und Risiken erfolgt nämlich nicht nach objektiven, wissenschaftlich fundierten Kriterien, sondern nach persönlichen Empfindun-

gen, echten und vermeintlichen Wahrnehmungen sowie individuellen Alltagserfahrungen. Risiken werden also nicht quantitativ eingeschätzt, sondern subjektiv empfunden.

12.2 Maß des Risikos

Eigentlich ist es erstaunlich, dass es auch heute noch keine allgemein akzeptierten und jedermann vertrauten Maßeinheiten zur Bemessung von Risiken gibt, dass wir als Bürger technologisch fortgeschrittener Länder Nachrichten über Risiken ohne jegliche Bezugsgrößen überhaupt akzeptieren. Daher auch das kommunikative Chaos und als sein Ergebnis die Fülle absurder Meinungen und grotesker Vorstellungen über die Gefahren unserer Zeit. Es genügt eben nicht, nur die Zahlen von Opfern zu veröffentlichen, was wir benötigen ist ein Maß, das uns angibt, wie groß das Risiko, über das wir sprechen, überhaupt ist. Nur wenn wir lernen, Risiken zu messen und sie mit Maßeinheiten zu versehen, können wir sie in unsere Begriffswelt einfügen, sie in der Reihenfolge ihrer Größe ordnen und für Entscheidungen Prioritäten setzen. Dann können wir auch vernünftig Diskussionen darüber führen, ob und zu welchem Preis Maßnahmen ergriffen werden müssen, damit Risiken reduziert werden.

Neben dem Fehlen von Maßeinheiten liegt eine weitere Schwierigkeit der Risikokommunikation darin, dass das Schicksal der Opfer die Bürger und damit auch die Massenmedien immer mehr anrührt als das derjenigen, die nicht zu Opfern wurden.

Eine Schlagzeile wie „Zehn Tote durch Arzneimittel“ schockiert zwar, ist aber weitgehend nichtssagend. Es bleibt nämlich offen, wie viele Menschen überhaupt und in welchem Zeitraum mit dem Mittel behandelt wurden, also gefährdet waren, wie viele erkrankten und wieder gesund wurden und wie viele sich in der gleichen Situation wie die Opfer befanden, aber gesund blieben. Eine derartige Berichterstattung nenne ich *opferorientiert*: die Opfer werden gezählt und die Zahl der Überlebenden wird verschwiegen.

Zwar sagen die *absoluten* Zahlen von Opfern durchaus etwas aus, aber ein genaues Bild vom Ausmaß einer Schadenssituation ergeben sie nicht. Erst wenn man diese Zahlen mit einer gemeinsamen Bezugsgröße

relativiert, erhält man die für Schlussfolgerungen notwendige Perspektive. Wird hingegen zusätzlich berichtet, dass einige hunderttausend Patienten das Mittel anwandten und überlebten, dann können wir uns auch die Dimension des Unglücks vorstellen. Der *Vergleich* ist also wichtig, nicht nur für die Sicherheitsforschung, sondern auch für die Kommunikation mit der Öffentlichkeit.

Aber auch die ausschließliche Mitteilung des *relativen* Risikos ist problematisch. Da seltene Gefahren nicht zu denen des täglichen Lebens gehören, der einzelne zu ihnen keine Beziehung besitzt und über das absolute Risiko Unklarheit herrscht, werden sie meist überschätzt. Ein Beispiel:

„Zigarettenrauchen erhöht das Risiko, am Herzinfarkt zu sterben, um das 2,7fache, das Risiko, dem Lungenkrebs zu erliegen, um das 15fache.“

Beide Aussagen sind richtig. Da aber nur der Fachmann das absolute Risiko des Zigarettenrauchens für Herzinfarkt und Lungenkrebs kennt, müssen diese relativen Risikoangaben beim normalen Bürger zu der Annahme führen, dass das Zigarettenrauchen zu wesentlich mehr Opfern durch Krebs als durch Infarkt führe. Das Gegenteil aber ist der Fall: Zigarettenrauchen verursacht (in der westlichen Welt) sehr viel mehr Infarkt als Krebstodesopfer.

Der Öffentlichkeit wäre also sehr damit gedient, wenn über Risiken – besonders über die kleinen – so berichtet würde, dass das Ausmaß der Gefahr erkennbar wird. Vor allem aber sollten wir uns angewöhnen, Informationen zu ignorieren, die nur die Opfer erwähnen, die Überlebenden aber unberücksichtigt lassen.

12.3 Kommunikation des Risikos

Das wahrscheinlich beste Beispiel für gute Risikokommunikation ist die allseits bekannte Skala für Erdbeben eines gewissen Herrn Richter. Die Öffentlichkeit weiß, dass die Nachricht über ein Beben unvollständig ist, wenn nicht seine Stärke auf der „nach oben offenen Richterskala“ mitgeliefert wird.

Die der Richterskala zugrunde liegenden Messprinzipien von Erdbeben sind ziemlich komplex; die Zahlen, mit denen sie arbeitet, dagegen

äußerst einfach. Und obwohl relativ wenig Menschen hierzulande einen persönlichen Bezug zu Erdbeben besitzen, so haben doch auch bei uns relativ viele für die Zahlen der Skala ein Empfinden bekommen. Selbst wenn der Einzelne nicht weiß, dass der Wert 6 auf der Richterskala ein 10mal stärkeres Beben als der Wert 5 und ein 100mal stärkeres als der Wert 4 anzeigt, so weiß er doch, dass bei 4 nicht viel passiert sein kann und bei 6 einiges passiert sein muss. Die Richterskala ist so erfolgreich, weil sie allgemein verständlich ist, aber auch, weil sie von den Medien konsequent verwendet wird.

In der Vorstellung, dass so eine Skala auch für die Berichterstattung über technische Zwischenfälle und Katastrophen nützlich wäre, habe ich gemeinsam mit dem amerikanischen Physiologen und Arzneimittel-epidemiologen John Urquhart 1983 nach dem Vorbild der Richterskala eine Skala angegeben, in der man die Risiken unserer Zeit einordnen kann.

Und dies ist unser Verfahren: Es werden alle Menschen in einer Gruppe zusammengefasst, die mehr oder weniger dem gleichen Risiko ausgesetzt sind, also alle Passagiere eines Verkehrsflugzeuges, alle Dra-chenflieger, alle Frauen, die die *Pille* zur Empfängnisverhütung nehmen, oder auch – wenn es um ein Gemeinschaftsrisiko wie den Straßenverkehr geht – alle Menschen in der Bevölkerung. Ihre Zahl wird durch die Anzahl der Opfer geteilt, die innerhalb eines bestimmten Zeitraums – zum Beispiel während eines Jahres – auftreten: Das Ergebnis dieses einfachen Rechengangs ergibt die Größe der Gruppe, in welcher sich der einzelne befindet. Je größer eine solche *Risikogemeinschaft*, um so stärker ist das Risiko für den einzelnen *verdünnt*, je kleiner die Gruppe, um so stärker wird das Risiko für den einzelnen *konzentriert*.

Weil nun zwischen den Größen von Risikogemeinschaften enorme Unterschiede bestehen, erscheint es zweckmäßig, die Gruppengrößen – ähnlich der Richterskala – auf eine logarithmische und somit komprimierte Skala zu übertragen. Die Sicherheitsskala berücksichtigt Risikogemeinschaften von einer bis 100 Mio. Menschen und bewegt sich zwischen 0 (geringste Sicherheit) und 8 (höchste Sicherheit). Mit jeder ganzen Zahl auf der Skala nach oben oder unten erhöht bzw. vermindert sich die Sicherheit um das 10fache. Die Skala ist nach oben offen, um anzudeuten, dass Sicherheit nur angestrebt, nie aber völlig erreicht werden kann.

Der Gebrauch der Sicherheitsskala informiert darüber, ob sich eine Veränderung zwischen 6 und 5, eine Veränderung mit geringen, oder zwischen 4 und 3, eine mit starken Auswirkungen für uns, abspielt. Eine Verdoppelung der jährlichen Todesrate durch Verzehr salmonellenhaltiger Nahrung würde auf der Skala den Sicherheitsgrad von 6,4 (1 : 1.250.000) nach 5,8 (1 : 625.000), eine gleiche Zunahme der Todesrate durch Lungenkrebs den Sicherheitsgrad von 3,3 (1 : 2200) nach 3,0 (1 : 1100) verändern.

Was müssen wir aus diesen Beispielen lernen? Dass wir die Bedeutung des Unterschieds zweier Risiken oder das Ansteigen bzw. Abfallen eines Risikos überhaupt erst dann richtig beurteilen können, wenn wir wissen, in welchen Größenordnungen sich eine Veränderung abspielt.

12.4 Vergleichen von Risiken

Über den Nutzen und Schaden medikamentöser Behandlung gibt es wenig verlässliche Daten. Während die Risiken chirurgischer Behandlungsverfahren relativ leicht erfassbar und entsprechend gut zu dokumentieren sind, gilt dies für Arzneimittel nicht. So sind wir bei Aussagen über die Risiken von Arzneimitteln sehr wesentlich auf epidemiologische Untersuchungen sowie auf die Schätzungen von Experten angewiesen.

Mit großer Wahrscheinlichkeit kann davon ausgegangen werden, dass sich das tödliche Risiko der meisten für schwere bzw. chronische Krankheiten zugelassenen Medikamente bei mehrjähriger Behandlungsdauer zwischen 1 : 10.000 und 1 : 100.000 pro Jahr bewegt. Damit liegt es etwa in den Bereichen von Tod durch Ertrinken (1 : 50.000) oder Verbrennen (1 : 100.000) und ist somit nicht größer als viele andere *seltene* Risiken des täglichen Lebens. Wir können also ziemlich sicher sein, dass das Risiko, mit einem Rezept in der Tasche auf dem Weg zwischen Arztpraxis und Apotheke tödlich zu verunglücken, um ein Vielfaches höher ist als an dem zu sterben, was auf dem Rezept steht.

Wem derartige Vergleiche zwischen den Risiken des täglichen Lebens und denen von Arzneimitteln nicht gefallen, kann die tödlichen Risiken von Medikamenten auch mit denen von Krankheiten vergleichen. Die Sterberisiken bewegen sich bei lebensbedrohenden Krankheiten ohne Behandlung zwischen 1 : 1 und 1 : 100, diejenigen der zu ihrer Behand-

lung eingesetzten Arzneimittel dagegen liegen zwischen 1 : 1000 und 1 : 10.000.

Eine Möglichkeit, das Gesamtausmaß des mit Medikamenten verbundenen Risikos verständlich zu machen, besteht in dem Gedankenspiel, sämtliche Arzneimittel und Impfstoffe vom Markt zu nehmen. Niemand könnte dann mehr am Arzneimittel sterben. Statistisch betrachtet nähme die durchschnittliche Lebenserwartung dann sogar zu, und zwar um etwa 37 Minuten. Diesem Gewinn an Leben stünde freilich auch ein Verlust an Lebenserwartung gegenüber, weil viele Menschen dann wieder an Infektionskrankheiten, an Blutvergiftung oder am rheumatischen Fieber sterben müssten. Und dieser Verlust an Leben beträgt etwa 15 Jahre.

12.5 Aufklärung von Arzneimittelzwischenfällen

Bei der Aufklärung eines Arzneimittelzwischenfalls gibt es eine große Schwierigkeit: Jeder Mensch erkrankt irgendwann einmal, und ein jeder stirbt, früher oder später. Wenn ein solches natürliches Ereignis während einer Arzneimittelanwendung auftritt, gerät das Arzneimittel oft – vor allem im Todesfall – als Ursache in Verdacht.

Betrachten wir die Kurven heutiger menschlicher Lebenserwartung, so sehen wir, wie hoch und zu welchem Zeitpunkt des Lebens das Risiko für Mann und Frau ist, vorzeitig zu sterben. Frauen im Alter von 60 Jahren beispielsweise haben ein Todesrisiko von 1 : 100, das heißt, von hundert 60-jährigen Frauen stirbt eine innerhalb eines Jahres. Würden nun zehntausend 60 Jahre alte Frauen ein Arzneimittel gegen eine nicht lebensbedrohende Krankheit einnehmen, so muss statistisch damit gerechnet werden, dass während dieses Jahres durchschnittlich hundert Frauen sterben. Die Schwierigkeit liegt aber darin, zu entscheiden, ob die Todesfälle sowieso oder arzneimittelbedingt aufgetreten sind.

Da das zufällige Zusammentreffen von Arzneimittelanwendung und vorzeitigem Tod mit zunehmendem Alter immer wahrscheinlicher wird, sollte man bei der Verordnung von Medikamenten an Menschen mittleren und höheren Lebensalters nicht vergessen, dass deren Mortalität schon aus natürlichen Gründen hoch ist und dass bei ihnen das Auftreten unerwünschter Wirkungen eher auf die Krankheiten selbst als auf die gegen sie eingesetzten Mittel zurückzuführen ist.

12.6 Fazit

Jede einzelne unserer Entscheidungen im Leben ist mit der mehr oder weniger großen Chance verbunden, die eigene Lebenserwartung möglichst lange zu erhalten, bzw. mit dem Risiko, sie zu verkürzen. Beispiele für verlorene Lebenserwartung durch Einzelentscheidungen reichen von knapp 2 Stunden für eine *5000-km-Flugreise* bis zu etwa 3500 Tagen für *männlich und unverheiratet* sein. Sie zeigen somit eine große Spannweite. Zu wissen also, was einen heiß machen muss und was einen kalt lassen kann, ist manchmal ganz nützlich.

Zu den Risiken in unserem täglichen Leben, die zu ständiger Beunruhigung auch Anlass geben, gehören Arzneimittel jedenfalls nicht.

Discussion points on the presentation by Heilmann

The workshop participants agreed that both risk perception and communication are difficult and partially unresolved aspects. Even among scientists there are difficulties in the distinction between statistically significant and clinically important results.

13 Some Thoughts After the Kloster Andechs Workshop, August 2003

U. Karck

What shall we do after the WHI Study and the Million Women Study?

When we look at all the data available addressing the question of HRT and potential benefit and danger we have to admit that for several evolving questions we have no definite answers: it still is a matter of what to believe. One has to believe or not believe that HRT will increase the incidence of breast cancer. One has to believe or not believe that HRT exerts some beneficial effect on the vascular system. One has to believe or not believe that HRT reduces the incidence of colon cancer. One has to believe or not believe that HRT has an effect on breast cancer mortality. As typical for matters of belief, the discussion of these topics is frequently held with religious ardour instead of scientific detachment and reserve. This is particularly true when analysing the new studies such as the Million Women Study, as demonstrated in the editorial that accompanied the paper in *The Lancet*.

The fact that we do not know the answer to these questions points to a failure within the scientific community. We have asked the wrong questions and have used the wrong tools. It is time to correct this mistake.

It seems implausible that up to the time of menopause ovarian hormones are beneficial and positive but turn to something dangerous or

evil the moment that menopause has been reached. Biochemically the same substance as produced by the ovary, i.e. oestradiol suddenly becomes something extremely dangerous. Women are advised to avoid it and are better off suffering climacteric symptoms. This very likely unwise concept is illustrated by a mind experiment. If oestradiol is as dangerous and detrimental as one has to assume when reading the advice and assessments written in the context of the WHI Study or the Million Women Study, the ovaries should be removed as soon as women have completed their reproductive career. However, this is something nobody will advocate except as treatment for existing hormone-sensitive malignant disease, i.e. breast cancer.

We have held falsely accepted beliefs and premature data as definite answers in the past and are now confronted with the HRT pendulum swinging back or being pushed back by critics of the earlier oestrogen mania. However, the same mistake must not be repeated and the rather fragile data generated by the WHI and Million Women Study must not be over-interpreted.

I think it is sensible to ask what the WHI study was designed to do. It attempted to test whether the uncritical and general prescription of HRT for all women at all ages after menopause, irrespective of menopausal complaints, would show a substantial health benefit. The question was HRT for every woman: does it bring a health benefit? The answer provided by WHI is no. When prescribing a combination of conjugated oestrogens and medroxyprogesterone-acetate (MPA) to a large cohort of postmenopausal women of all ages, there is no measurable overall benefit in survival or other characteristics recognizable after 5 years. Or the significant reduction of osteoporotic fractures and colon cancers appears to be offset by the increase in thrombotic events and detected breast cancers.

The question which the study does not answer is whether the initiation of an oestradiol/progestin combination immediately with menopause for 5–10 years will not only reduce the incidence of climacteric complaints and thus improve the feeling of well-being in this group of women but also exert a beneficial effect on cardiovascular system, fracture rate and colon cancer.

Interestingly, and nearly forgotten, is the fact that the oestradiol-only part of the study is still ongoing. This invites several interpretations.

Could it be that less unblinding occurs because these women have no bleeding with the medication? Could it be that less detection bias with respect to breast cancer evolves? Could it be that the detrimental effect of MPA on the cardiovascular system occluded a positive effect of conjugated oestrogens?

We do not know: the jury is still out and hopefully the study will be conducted to the designated end and will provide us with more robust data than its oestrogen/MPA twin.

So far all the findings from epidemiologic and experimental studies can be reconciled with the following concepts:

1. HRT leads to an increase in the incidence and detection of breast cancers. This increase ought to be of the same magnitude as seen for natural differences in age at menopause. Sound epidemiological evidence supports the notion that age at menopause has an influence on the incidence of breast cancer. Therefore, it appears plausible to expect the same effect for an artificial postponement of menopause by HRT. This increase, however, ought to be detectable only for hormone receptor-positive cancers, which intrinsically carry a better prognosis. Nota bene that the American NSBP 14 study only showed a reduction in the incidence of receptor-positive breast cancers after tamoxifen use. The incidence of receptor-negative disease remained unaffected. The data from the Million Women Study appear to be potentially limited by incomplete follow-up (mortality data) and selective prescription effects (tibolone). Therefore, we still do not know for sure how large a potential increase in the incidence of breast cancer after HRT is; however, it appears to be reasonable to use the figures as presented in the 1997 *Lancet* paper by Beral, as these data were founded on some 50,000 patients with breast cancer, and thus based on a large number of events.
2. HRT might slow the development of atherosclerosis when taken by an individual with an as yet healthy vascular system. Oestradiol might preserve an intact endothelium. The oestradiol effect on the lipid composition (lipoprotein A) etc., the antioxidant properties of oestradiol and the vasodilator effect of oestradiol are potential mechanisms that could explain such an effect. It is tempting to speculate that a reduction of climacteric symptoms, improved sleep and reduced

depression scores might exert a beneficial effect by reducing stress and improving the level of activity, such as physical activity and exercise, i.e. enabling women to retain a healthy live style. HRT, on the other hand, might offset this positive effect by an increase in thromboembolic events due to stimulation of the coagulation system. As an already atherosclerotic vasculature will not respond to the vasodilator influences of oestradiol, symptoms might even be worsened by a steal effect. Thus manifest atherosclerosis will probably not benefit from HRT.

3. HRT will improve climacteric symptoms.
4. HRT will improve the rate of osteoporotic fractures.
5. HRT might reduce the incidence of colon cancers.

The challenge will be to prevent the clinical benefits of HRT, as experienced by a large proportion of postmenopausal women for some time, from being sacrificed because of a fear of breast cancer that is not necessarily well founded.

We have to ask the right questions, in other words look at other data sets from hopefully better-defined and more carefully conducted epidemiologic research and design better studies avoiding the problems of early unblinding by comparing two active regimens, etc.

II The General Discussion

14 Menopause and the HRT Risk – Benefit Equation: Status and Outlook

14.1	Menopause and Breast Cancer	152
14.2	Bones and Joints	155
14.3	Menopause and Colon Cancer	156
14.4	Cancer of the Ovary and Endometrium	157
14.5	Brain and Mental Aspects	158
14.6	Cardiovascular: Myocardial Infarction and Stroke	159
14.7	Cardiovascular: Venous Thromboembolism	160
14.8	Question: Can Further Studies Be Done Under the Circumstances?	161

Abstract. In the second phase of the workshop, each of the relevant outcomes were discussed and ways to improve the collaboration between the various disciplines were considered. A framework for these deliberations were provided by a consensus document which formed the results of a consensus meeting held by the French menopause society and 10–20 other national societies in Athens in May 2003. On the basis of this document, the workshop participants discussed the various outcomes (breast cancer, cardiovascular disease, bones and joints, colon cancer and mental aspects), which had been the topics of the Kloster Andechs Workshop.

For each of the points discussed, the wording of the conclusions reached at the Athens consensus meeting prefaces the summary of the ensuing Kloster Andechs discussions.

14.1 Menopause and Breast Cancer

The discussion of the association of breast cancer and HRT was the most extensive and stimulating one. It ranged from a critique of the studies to an examination of the pathobiological features of breast cancer and the overall conclusion that the results of the recent studies appear to be in frank contradiction with what is currently established about the growth properties of breast cancer. The type of study required to address these issues was discussed, and it was concluded that cancer studies without some pathology component are no longer state of the art.

Menopause and breast cancer
Consensus meeting, Athens, May 2003

Observational studies have shown a small but significant increase in the risk of breast cancer in women using oestrogen/progestogen therapy according to the length of treatment. According to the meta-analysis published in the *Lancet* in 1997, the increased risk was evaluated at six additional cases per 1,000 women treated over a period of 10 years. The WHI results confirmed this excess risk in women assigned to CEE with medroxyprogesterone-acetate (MPA). The absolute risk observed during this trial: eight additional cases per 10,000 women-years aged 63 years is in accordance with the already known data.

In the WHI study, this increase was observed after the 5th year of treatment among women having already been treated with hormone therapy and not among those having never been treated. Most studies looking at mortality have shown an increased survival rate from breast cancer in women taking hormone therapy, possibly due to early diagnosis.

Discussion points on menopause and breast cancer

All the data in the recently published studies refer to an increased detection of breast cancer, not increased occurrence. This relates to enhanced growth and early detection. The question is whether it is an advantage or disadvantage to have early detection of breast cancer due perhaps to accelerated growth of already present breast cancer induced by HRT. All

the increase is found in the early stage of the study, there is no difference between HRT and placebo in the later parts of the study. This indicates an acceleration of cancer which is already present.

The WHI data show that there are more women dying of breast cancer in the HRT group than in the placebo group, and this is difficult to explain. One explanation is that selective reporting could readily account for a RR of 1.22. Also, the endpoint death is a hard endpoint, and there is still a higher incidence of death in the group with breast cancer. There is an increased survival from breast cancer in women taking HRT. It is fair to conclude that women who have breast cancer and take HRT have a better survival than women with breast cancer who did not take HRT. On the other hand, death certification is faulty and slow. Cancer registers show a large variation in breast cancer rates because of variation in the completeness of coverage. Apparently, the case fatality estimates show that HRT is protective for case fatality, because the relative risk is 0.6. The problem with the studies on breast cancer is that two studies now confirm an increased breast cancer risk associated with HRT. Clearly, there will be media response to this, although scientifically the current situation is that HRT may or may not cause breast cancer, but there is no data to prove that one way or the other.

The current assumption is that breast cancer development time is rarely under 10 years. Therefore, this is a question of the discovery, not of cancer initiation. Consequently, there are two potential developments. The first is that there may be an enhanced discovery over the short term and induction of cancer over the long term. There is an increase in breast cancer immediately after starting HRT and a decrease immediately after stopping. This implies growth acceleration of present breast cancer and deceleration after HRT is stopped. This may indicate a discovery phenomenon rather than an induction phenomenon.

Breast cancer was discovered in the Million Women Study after about 4 years due to the inclusion of the time of prior HRT use.

There is a question about what happens to so-called sleeping cancers. Are these cancers that would proliferate anyway? It is difficult to answer the conceptual problem concerning sleeping cancers on the basis of these very tiny increases. It would be almost impossible to have a study with enough statistical power to disentangle this issue. There is the problem of bias. The WHI study is not a randomized controlled trial,

it is a randomized trial. After randomization, women could decide to do anything, stop HRT, start HRT, or go to diagnosis or not. This is not a controlled situation, because neither exposure nor the discovery of outcomes was standardized. The WHI study is an epidemiological study like any other epidemiological study. All studies had the same biases as the WHI: surveillance bias, etc. This uncontrolled randomized trial cannot distinguish the small risk it says it detects and the Million Women Study has many more problems. Hopefully, new studies will produce better information than is currently available

About 10^7 cells (ten million) are required to reach one centimetre of tumour. Approximately 3,500 days is required for this to happen, i.e. 10 years for a detectable breast tumour. There is no biological reason to think that HRT also can produce a mutation which induces unlimited growth.

One long-held notion is that early menarche and late menopause are associated with a higher risk of breast cancer. All studies demonstrate an increase in a magnitude expected for menopause at age 55 or 58. There may be some analogous action of HRT. Perhaps there is a cluster of sleeping cells waiting to be pushed over into breast cancer when HRT is given and which is removed when HRT is discontinued.

The studies have found no increase in carcinoma in situ. It is not an influence of initiating the cancer, but an effect of growth. The age at which ductal carcinoma in situ is found is around 20–30 years. Therefore, the findings are most likely an effect of growth promotion.

HRT is in general not the first exposure to oestrogen, and the studies do not address prior use of oral contraceptives.

The question is whether we need or can do a study that removes all the problems the previous studies have had. Do we need a second hypothesis? We know most cancers grow faster in the presence of hormones, and a new study approach should consider this.

No HRT utilization study has been done, so that no one knows the pattern of utilization. One needs to address the phenomenon that risk increases with HRT and then decreases with cessation of HRT. Further, none of these studies consider past uses of hormones.

An estimated 60% of breast tumours are oestrogen receptor-positive. Usually the low-grade low malignancy invasive breast cancers are the oestrogen receptor-positive ones. These usually do not metastasize and

have an excellent prognosis. This therefore does not have an impact on mortality. There are conflicting data on the metastatic capability of these tumours, but the metastases take a longer time.

The need for future research needs to be closely tied to pathology.

Of the invasive ductal tumours, about 60% are oestrogen receptor-positive (ER⁺), of the tubular Grade 1 about 90% are ER⁺. These may be influenced by HRT, but should not really grow fast enough to be found within 1–4 years. Grade 3 may be the tumours with growth impact. Of these, 50% may be in the mitotic phase, and even this would take many years. The number of cells present at the outset is unknown.

Autopsies show small breast cancers are very rare.

The Million Women Study is confusing as to the amount of follow-up time on HRT, which may be as long as 1, 2, 3, 4, or 5 years.

Why is there the difference between oestrogen alone (E) and oestrogen and progestin (EP). It appears from the results that E enhances proliferation and P reduces it.

14.2 Bones and Joints

Bones and joints

Consensus meeting, Athens, May 2003

Oestrogen therapy prevents bone loss in the hip and spine and subsequently prevents bone fractures. This effect is caused by a normalization of bone turnover to the premenopausal level. The effect is dose-dependent with higher oestrogen doses having an anabolic effect on bone histology.

All oestrogens probably have the same effect, but some progestogens have additive effects to oestrogens.

Alternatives exist for both prevention and treatment of osteoporosis, but hormone therapy is the most effective treatment for the early menopausal woman with menopausal symptoms. The alternatives are bisphosphonates, selective oestrogen receptor modulators (SERMs), calcitonin and parathyroid hormone (PTH).

Epidemiological research suggests an increased incidence of osteoarthritis and rheumatoid arthritis after menopause. Postmenopausal women on hormone therapy may have reduced incidence, but conflicting results exist and the role of hormone therapy requires further investigation.

Discussion on bones and joints

The workshop participants found that all studies are consistent in showing improvement in osteoporosis for HRT. Physical activity is of course another good method. The question of whether osteoporosis is an indication for HRT given the availability of other treatments such as bisphosphonates was addressed. The WHI study showed a reduction in fracture risk within the 4 years of follow-up, and clinically significant results are found after 5 years of use.

14.3 Menopause and Colon Cancer

Menopause and colon cancer *Consensus meeting, Athens, May 2003*

Observational studies and the WHI trial indicated that the use of oestrogen/progestogen therapy is associated with a decreased incidence of colon cancer, and the WHI trial confirmed this reduced risk in women assigned to conjugated equine estrogens (CEE) with methoxyprogesterone acetate (MPA). However, hormone therapy is not recommended for this indication.

Discussion on colon cancer

Workshop participants noted that there seems to be no public discussion on the potential benefit of HRT on colon cancer. It begins with polyposis, which may be used as a surrogate marker. Colon cancer mortality is higher than breast cancer mortality.

For the pathologist, the dynamics are very similar. It takes years for colon cancer to become invasive and susceptible to diagnosis. The majority of studies show a reduced risk in the exposed or equality with the unexposed. One explanation is that oestrogen may prevent the last step of moving from polyp to cancer and that the protection conveyed by oestrogen may be rather short-lived. The HRT data are consistent with those for oral contraceptives (OCs), which also show lower colon cancer risk. It is not clear, however, how oestrogen can actually work.

Overall, the relative risk estimate is around 0.7. Perhaps bias is an explanation for this. Other known relationships are that the risk of colon cancer is decreased with smoking, OC use, vegetable consumption, and is increased by physical activity, alcohol use, and consumption of red meat.

Another aspect to research is whether women who use hormones also use NSAIDs. The mechanism of colon cancer reduction is not known. For study purposes, the question is whether polyps can be used as surrogate markers for colon cancer.

14.4 Cancer of the Ovary and Endometrium

Cancer of ovary and endometrium
Consensus meeting, Athens, May 2003

Cancer of the ovary and endometrium was not discussed in the written consensus statement.

During the discussion at the meeting, participants agreed on the following items:

- Endometrium: There is no convincing evidence for an increased risk associated with combined hormone therapy.
 - Ovary: There is no convincing evidence of an increased risk.
-

Discussion on cancer of ovary and endometrium

It had been shown that of 20 studies, only five determined an increased risk of cancer of the ovary associated with HRT. There is no convincing evidence currently to decide either way regarding the risk on the ovary and the endometrium, but the evidence supports the notion that there is no risk. Oral contraceptive use reduces the risk of ovarian and endometrial cancer, even after discontinuation for as long as 10–15 years. It is unclear why this does not seem to apply to HRT. One point discussed was that this may be a function of earlier age, and that the baseline conditions change as women grow older. In later life, the endometrium is nonproliferative and the ovaries are inactive. The effect found for oral contraceptives may be attributable to reduced ovulation rather than to the OC itself. Sterilization also reduces ovarian cancer, because this reduces sperm motility.

14.5 Brain and Mental Aspects

Brain and mental aspects

Consensus meeting, Athens, May 2003

There is limited clinical trial evidence that oestrogen therapy helps maintain verbal memory after surgical or early menopause. Oestrogen and progestin therapy or SERMs are not indicated to maintain or enhance memory when initiated in the late or postmenopause period. Oestrogen therapy when initiated in women with early Alzheimer's disease does not improve dementia symptoms or slow disease progression.

(The WHI publication on this subject was not published at the time when this statement was agreed upon.)

Discussion on brain and mental aspects

While the WHI study claimed that HRT adversely affects cognition, this may be due to bias. The problem may also be the medroxyprogesterone-acetate (MPA) component. A further question is how the mental aspects were determined. In the WHI study, only 30% of the women were treated

for 3 years, and it is unlikely that this will have an influence on cognitive function in women above age 60.

The consensus is that the quality of life data are nonspecific and the cognitive data appear too poor to evaluate. The WHI study effectively ruled out women who could benefit from HRT with respect to cognitive function. Although there may also be biases, the data overall are too weak to evaluate cognitive function and too unspecific to reach a decision on the impact on quality of life.

14.6 Cardiovascular: Myocardial Infarction and Stroke

Myocardial infarction and stroke
Consensus meeting, Athens, May 2003

Available evidence does not support the use of CEE plus MPA for the prevention of cardiovascular disease (CVD). The effect of the use of other oestrogens and progestins is unknown and further disease endpoint clinical trials investigating 17 oestradiol preparations commonly used in Europe are needed. Two large trials that studied CEE + MPA found no reduction in the rates of myocardial infarction and cardiovascular death. The secondary prevention HERS trial suggested an increase in these rates during the 1st year of treatment. The WHI trial observed an increase in both coronary disease events and strokes that was sustained over the 5 years of treatment. Randomized trials with disease endpoints have not yet adequately assessed the effects of oestradiol and of progestins other than MPA. It is possible that these hormone preparations might have favourable effects on coronary disease outcomes. However, large clinical trials are needed to find out whether this is the case. Until these are available, none of these hormones should be prescribed for the purpose of preventing coronary heart disease.

14.7 Cardiovascular: Venous Thromboembolism

Venous thromboembolism

Consensus meeting, Athens, May 2003

Observational and randomized clinical studies have shown an increased risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in women receiving conjugated equine oestrogens, oral oestradiol, raloxifene and tamoxifen. Surrogate markers of the venous risk, such as antithrombin and protein S, are unchanged during transdermal oestradiol and tibolone. A recent multicentre case-control study (the ESTHER study) has shown no significant increased risk of venous thromboembolism with the transdermal route of oestradiol. No evidence of an effect of progestin is presently available.

Inherited thrombophilias, such as factor V Leiden, have been shown to increase the risk of venous thromboembolism during oral oestrogen treatments.

Discussion of cardiovascular outcomes

The discussants concluded that the WHI study does not provide information on whether oestrogens increase the risk of first myocardial infarction (MI), stroke, and venous thromboembolism (VTE). The investigators initially thought the data, while significant, were not conclusive for an increased risk of MI associated with HRT. The first publication indicates an increased risk for MI and VTE for HRT use. HRT may influence coagulation parameters conveying higher risk for arteriosclerotic women. There is some confounding by the indication for HRT and high-CVD risk women.

The questions raised were whether HRT has a place in secondary prevention or whether pre-existing atherosclerosis is a contraindication for HRT use. Women who took lipid-lowering agents (statins) do not have an increased risk in WHI. However, the WHI contains too many subgroup analyses. None of these were statistically significant, even with regard to the statin subgroup. One should guard against over-interpretation of these small groups, because there is random variation within these sub-

groups. However, one cannot contest the fact that an increased risk is found in this study. Nonetheless, the WHI is the only study which finds such an increased risk. Overall, the results are statistically unstable and the subgroup analyses are too small. There is a susceptibility for bias. The results from the WHI study do not appear to provide sufficient evidence for an increased risk. Furthermore, the differences in preparations, both oestrogen and progestin in the WHI study compared with Europe were pointed out. The more general problem concerns diagnostic issues as well as issues of capturing the exposure.

With regard to stroke, there seems to be a neutral effect in healthy women and an increased risk in high-risk women.

There is clear evidence that there is a two- to threefold risk of VTE. All studies on oral contraceptives (OCs) show consistent evidence for an increased risk of VTE. Women with prior OC use still have an increased VTE risk when they take HRT.

There was a consensus among participants that HRT should not be given to a woman who has had MI, hypertension or VTE.

14.8 Question: Can Further Studies Be Done Under the Circumstances?

There is an interest in doing a simple study showing whether there are differences in the different compounds. Currently all results come from conjugated oestrogen and MPA, and the prevalent notion is that this can be applied to all other compounds.

The workshop participants identified issues which had not been previously addressed. The most important question is how epidemiological results correspond to the biological features of both exposure (HRT) and outcomes. The second aspect concerns the specific characteristics of patients and the characteristics of the regimen that is applied. Finally, there is a question concerning groups in which the problem of primary prevention has not been adequately addressed. Another aspect to consider is that studies suggest that the pharmacological levels achieved with HRT are higher than normal, so that laboratory measures should be included in a population study.

Ultimately, the market defines whether studies are feasible in the future. It is certain that patterns of usage will change, and there will be a shift in the user groups. Estimating risks by type of HRT requires sufficiently large user groups, knowledge of the distribution, and the results must be statistically stable. If an automated database is used, one should resort to going outside the database to acquire additional information. Whatever type of study is conceived, it must be interdisciplinary, with closer ties between epidemiology, pathology, gynaecology, etc., and an allowance for ad hoc studies must be made.

The prospective use of an automated database was not considered to be useful. One proposal outlined the use of breast screening as the entry point. Women who come up positive at screening are then the cases, and those who do not come up positive are the controls, and a case-control analysis is done. In the UK, a large dataset would be required to be able to represent the smaller products as well. However, misgivings were voiced about using the screening process as an entry point. A women on HRT might selectively detect her breast cancer and be diagnosed at screening. It is difficult to find an unbiased sample of breast cancer within a screening program.

Various specific proposals for a study on risks associated with HRT were made. The first was that, given the current evidence of early risk after HRT, marker studies are needed. The proposal was to set up risk markers first, then develop hypotheses and studies from these.

The second proposal involved a data linkage study of population registers, hospital register, and prescription registry which is currently in preparation in Denmark. This study will follow 15- to 69-year-old women (1.8 million women; 8 years). The problem in this design is whether sufficient information on confounders is available.

A third proposal was that of a multi-centre European study of either prospective or case-control design which covers the entire spectrum of HRT regimens.

Other, yet more specific proposals involved genotype studies, studies which consider the indication for taking HRT, including quality of life, as well as studies which include information on the histology of the cancer in question. Studies should consider defining the baseline risk for certain subgroups more precisely than has been done previously. This includes obtaining lifetime histories of many factors, particularly the current and

prior use of HRT and hormonal contraception. The concern was raised that any future study would have even more bias than the ones which have gone before, because of women's awareness and confounding by the indication. Additional information would therefore be required to guard against these biases.

With regard to the WHI study, it was mentioned that this study does not show a risk ratio for the unblinded vs the blinded group. This information would be helpful and the data could be requested. Another focus in the studies should be on age. Women generally initiate HRT in the perimenopausal phase, and the definition of postmenopause is often unclear. There is some concern with the WHI study, because the median age of this study's participants was 62, and the age around menopause, when women start HRT, was underrepresented.

A final discussion point was whether an increased risk of 1.2, even if it is a true estimate, is of a major public health concern.

The Workshop was adjourned. Workshop participants were requested to communicate their conclusions and proposals within 1 week. A protocol of the workshop would be written and the procedure for the drafting of a potential study protocol would be determined.

III Conclusions of the Kloster Andechs Workshop

15 Workshop Consensus: The State of the Evidence

15.1	Summary of the Conclusions of the Kloster Andechs Workshop . . .	168
15.1.1	WHI Study	168
15.1.2	Million Women Study	169
15.1.3	Summary on Outcomes Besides Breast Cancer	169
15.1.4	Summary on Breast Cancer	170
15.2	Current and Potential Studies	170
15.2.1	Ongoing Studies	170
15.2.2	Discussions on a Potential Study to Be Developed	171
15.2.3	Specific Study Proposals	171
15.3	Summary of Workshop Results	172
	References	172

Abstract. After many discussions, the workshop participants reached a number of conclusions regarding the benefits and risks of hormone replacement therapy based on the evidence available. The first conclusions related to the validity of the evidence as supplied by the new studies, namely the WHI and Million Woman studies. The main results found by these and other studies as they apply to breast cancer are summarized in Table 1 for reference, and the summary estimates of meta-analyses are shown in Table 2.

Table 1. Risk estimates and 95% confidence intervals (CI) from selected observational studies and trials for the association between hormone replacement therapy (HRT) and breast cancer by oestrogen-only and combined HRT

Reference/study name	Estrogen-only HRT		Combined HRT	
	Risk ratio	95% CI	Risk ratio	95% CI
Observational designs				
Million Women Study 2003 [2]	1.30	1.21–1.40	2.00	1.91–2.09
Colditz et al. 1995 [3]	1.30	1.20–1.70	1.40	1.20–1.70
Schairer et al. 2000 [4]	1.20	1.00–1.40	1.40	1.10–1.80
Li et al. (2003) [5]	1.00	0.80–1.30	1.70	1.30–2.20
Trial designs				
HERS II; Hulley et al. 2002 [6]			1.38	0.82–2.31
Women's Health Initiative 2002 [7]			1.24	1.01–1.54

Table 2. Pooled estimates of breast cancer risk associated with HRT from 51 observational studies and from studies with a trial design (with 95% confidence interval)

Pooled estimates	Risk ratio	SE or 95% CI
Observational designs (Beral et al. 1997) [8]		
Prospective (cohort) studies	1.09	SE: 0.047
Case-control studies, population controls	1.15	SE: 0.046
Case-control studies, hospital controls	1.27	SE: 0.091
All observational studies	1.14	SE: 0.031
Trial designs (Beral et al. 2002) [9]	1.27	1.03–1.54

SE, standard error; CI, confidence interval

15.1 Summary of the Conclusions of the Kloster Andechs Workshop

15.1.1 WHI Study

With the exception of initial random treatment allocation, the WHI study is ultimately an observational study like any other epidemiological study. This is because there was no control after randomization of treatment continuation or of outcome discovery. Neither exposure nor diagnostics were standardized. This study is therefore as susceptible to

bias as any other observational approach, or even more so because of the differential unblinding of HRT and placebo users. All risk ratios found appear to range around 1 to 1.4. The WHI study included only women without an indication for HRT and only HRT compounds not available on the European market. None of the WHI results, including those for breast cancer, are considered to be conclusive by the workshop participants.

15.1.2 Million Women Study

The Million Women Study is a cohort study with a 53% response rate. It seems particularly vulnerable to bias. The total follow-up time on HRT, which may be as long as 1, 2, 3, 4, or 5 years, is unclear. It did not appropriately consider prior use of oral contraceptives or of HRT. The relative risk (RR) of breast cancer found was 1.66 for HRT use compared to non-use, and the risk of death of breast cancer was 1.22. The risk increase disappeared after several years of discontinuation of HRT. The direct comparison of combined vs unopposed HRT use shows an RR of 2. This was considered by some workshop participants as the critical comparison which is unlikely to be explained by study bias.

15.1.3 Summary on Outcomes Besides Breast Cancer

There is some evidence that HRT use may decrease the risk of colon cancer. Colon cancer therefore does not pose a contraindication for HRT use.

There is no conclusive evidence either way for endometrial or for ovarian cancer. Any study on endometrium cancer should include an assessment of endometrial thickness by ultrasonography and subsequent abrasion and histological examination if thickening is found.

The data are currently too unspecific to permit a conclusion on the impact of HRT use on quality of life and too weak to permit a statement on the impact on cognitive function.

All studies are consistent in showing improvement in osteoporosis for HRT. The place of HRT among alternate treatments such as bisphosphonates is not clear, however.

There is clear evidence that there is a two- to threefold risk of VTE associated with hormone use in women.

The data on myocardial infarction and stroke are inconclusive. There is most likely no effect of HRT on MI occurrence despite previous evidence from observational studies. There seemed to be a consensus among workshop participants that HRT should not be given to a woman who has hypertension or who has had an MI, stroke or VTE.

The workshop participants made no suggestions with regard to a study or the need for a study related to these outcomes.

15.1.4 Summary on Breast Cancer

For breast cancer, the results shown by these studies appear to be due to early detection of breast cancer rather than to an initiation by HRT. The time span covered in these studies is most likely too short to allow for the full course from initiation to diagnosis, which is estimated to take at least 10 years. A further indication for this early detection phenomenon is the decline in occurrence among HRT users over time and the decline in risk after discontinuation of HRT. Finally, although carcinoma in situ is difficult to detect, there was no excess of carcinoma in situ found for the HRT group. This early detection may be due either to a specific study feature or to some action of HRT which causes breast cancer that is already present to proliferate and become detectable. On the other hand, the studies show that the survival of breast cancer is better for women who take HRT than for those who do not.

It was the consensus of the workshop participants that, while two large studies appear to show a breast cancer risk associated with HRT use, the results are not conclusive. HRT may or may not cause breast cancer, but there is no data to prove that.

15.2 Current and Potential Studies

15.2.1 Ongoing Studies

Two ongoing studies were described in the course of the workshop.

- A study based on the GPRD database in the UK by Farmer was in the publication stage and has since been published [1].
- A large population-based data-linkage study in Denmark by Lidegaard investigating approximately 1.8 million women aged 15–69 years

and followed for 8 years, of whom 175,000 take HRT. Results are expected in about 1.5 years.

15.2.2 Discussions on a Potential Study to Be Developed

General Considerations

The study which could address all aspects of the problems posed by the most recent studies and would come to conclusive results in the face of the small risks to be detected would have to be exceedingly large. If a study is done based on an automated database, one should go outside the database to acquire additional information. Whatever type of study is conceived, it must have closer ties with epidemiology, pathology, gynaecology, etc., than previous studies.

It was suggested by various workshop participants that such a study should contain the following elements:

- It must consider the indication for taking HRT.
- It must contain a valid form of quality of life assessment.
- It must consider the histology.
- It must define the baseline risk even for subgroups better than before.
- Lifetime histories of many factors are required, including prior use of OCs and HRT.

15.2.3 Specific Study Proposals

- A case–control study was proposed which uses a breast cancer screening program as a method of capturing cases (those who are positive for breast cancer on screening) and controls (those who screen negative).
- A multi-centre European study was proposed, which could be either a prospective or a case–control design covering the whole spectrum of HRT regimens.

15.3 Summary of Workshop Results

1. The WHI study was not accepted as a randomized controlled clinical trial. It has the characteristics of an observational study and can therefore not distinguish the small risk it claims.
2. The Million Women Study is even weaker in design and conduct than the WHI study.
3. All the data refer to increased detection of breast cancer, not increased occurrence. The entire increase is found in the early stage of the study. The current assumption is that breast cancer development time is rarely under 10 years.
4. All studies are consistent in showing improvement in osteoporosis for HRT.
5. HRT is associated with a decreased incidence of colon cancer. However, HRT is not recommended for this indication.
6. There was a consensus that HRT should not be given to a woman who has had MI, hypertension, or VTE.
7. Any further epidemiological study must be interdisciplinary and should include clinical, psychological, and particularly pathobiological measures to arrive at valid conclusions concerning the actual circumstances of tumour development in women who take HRT.

References

1. Bromley SE, de Vries CS, Farmer RD (2004) Utilisation of hormone replacement therapy in the United Kingdom. A descriptive study using the general practice research database. *BJOG* 111:369–376
2. Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419–427
3. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al (1995) The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 332:1589–1593
4. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L and Hoover R (2000) Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 283:485–491
5. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MTC, Cushing-Haugen KL, Daling JR (2003) Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 289:3254–3263

6. Hulley S, Furberg CD, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell WL, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D (2002) Noncardiovascular disease outcomes during 68 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 288:58–66
7. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. principal results from the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288:321–333.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer and hormone replacement therapy (1997) Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047–1059
9. Beral V, Banks E, Reeves G (2002). Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 360:942–944

Ernst Schering Research Foundation Workshop

Editors: Günter Stock
Monika Lessl

Vol. 1 (1991): Bioscience \rightleftharpoons Society Workshop Report

Editors: D.J. Roy, B.E. Wynne, R.W. Old

Vol. 2 (1991): Round Table Discussion on Bioscience \rightleftharpoons Society

Editor: J.J. Cherfas

Vol. 3 (1991): Excitatory Amino Acids and Second Messenger Systems

Editors: V.I. Teichberg, L. Turski

Vol. 4 (1992): Spermatogenesis – Fertilization – Contraception

Editors: E. Nieschlag, U.-F. Habenicht

Vol. 5 (1992): Sex Steroids and the Cardiovascular System

Editors: P. Ramwell, G. Rubanyi, E. Schillinger

Vol. 6 (1993): Transgenic Animals as Model Systems for Human Diseases

Editors: E.F. Wagner, F. Theuring

Vol. 7 (1993): Basic Mechanisms Controlling Term and Preterm Birth

Editors: K. Chwalisz, R.E. Garfield

Vol. 8 (1994): Health Care 2010

Editors: C. Bezold, K. Knabner

Vol. 9 (1994): Sex Steroids and Bone

Editors: R. Ziegler, J. Pfeilschifter, M. Bräutigam

Vol. 10 (1994): Nongenotoxic Carcinogenesis

Editors: A. Cockburn, L. Smith

Vol. 11 (1994): Cell Culture in Pharmaceutical Research

Editors: N.E. Fusenig, H. Graf

Vol. 12 (1994): Interactions Between Adjuvants, Agrochemical
and Target Organisms

Editors: P.J. Holloway, R.T. Rees, D. Stock

Vol. 13 (1994): Assessment of the Use of Single Cytochrome
P450 Enzymes in Drug Research

Editors: M.R. Waterman, M. Hildebrand

Vol. 14 (1995): Apoptosis in Hormone-Dependent Cancers

Editors: M. Tenniswood, H. Michna

Vol. 15 (1995): Computer Aided Drug Design in Industrial Research

Editors: E.C. Herrmann, R. Franke

Vol. 16 (1995): Organ-Selective Actions of Steroid Hormones
Editors: D.T. Baird, G. Schütz, R. Krattenmacher

Vol. 17 (1996): Alzheimer's Disease
Editors: J.D. Turner, K. Beyreuther, F. Theuring

Vol. 18 (1997): The Endometrium as a Target for Contraception
Editors: H.M. Beier, M.J.K. Harper, K. Chwalisz

Vol. 19 (1997): EGF Receptor in Tumor Growth and Progression
Editors: R.B. Lichtner, R.N. Harkins

Vol. 20 (1997): Cellular Therapy
Editors: H. Wekerle, H. Graf, J.D. Turner

*Vol. 21 (1997): Nitric Oxide, Cytochromes P 450,
and Sexual Steroid Hormones*
Editors: J.R. Lancaster, J.F. Parkinson

*Vol. 22 (1997): Impact of Molecular Biology
and New Technical Developments in Diagnostic Imaging*
Editors: W. Semmler, M. Schwaiger

Vol. 23 (1998): Excitatory Amino Acids
Editors: P.H. Seeburg, I. Bresink, L. Turski

Vol. 24 (1998): Molecular Basis of Sex Hormone Receptor Function
Editors: H. Gronemeyer, U. Fuhrmann, K. Parczyk

Vol. 25 (1998): Novel Approaches to Treatment of Osteoporosis
Editors: R.G.G. Russell, T.M. Skerry, U. Kollenkirchen

Vol. 26 (1998): Recent Trends in Molecular Recognition
Editors: F. Diederich, H. Künzer

Vol. 27 (1998): Gene Therapy
Editors: R.E. Sobol, K.J. Scanlon, E. Nestaas, T. Strohmeyer

Vol. 28 (1999): Therapeutic Angiogenesis
Editors: J.A. Dormandy, W.P. Dole, G.M. Rubanyi

Vol. 29 (2000): Of Fish, Fly, Worm and Man
Editors: C. Nüsslein-Volhard, J. Krätzschmar

Vol. 30 (2000): Therapeutic Vaccination Therapy
Editors: P. Walden, W. Sterry, H. Hennekes

Vol. 31 (2000): Advances in Eicosanoid Research
Editors: C.N. Serhan, H.D. Perez

Vol. 32 (2000): The Role of Natural Products in Drug Discovery
Editors: J. Mulzer, R. Bohlmann

Vol. 33 (2001): Stem Cells from Cord Blood, In Utero Stem Cell Development, and Transplantation-Inclusive Gene Therapy
Editors: W. Holzgreve, M. Lessl

Vol. 34 (2001): Data Mining in Structural Biology
Editors: I. Schlichting, U. Egner

Vol. 35 (2002): Stem Cell Transplantation and Tissue Engineering
Editors: A. Haverich, H. Graf

Vol. 36 (2002): The Human Genome
Editors: A. Rosenthal, L. Vakalopoulou

Vol. 37 (2002): Pharmacokinetic Challenges in Drug Discovery
Editors: O. Pelkonen, A. Baumann, A. Reichel

Vol. 38 (2002): Bioinformatics and Genome Analysis
Editors: H.-W. Mewes, B. Weiss, H. Seidel

Vol. 39 (2002): Neuroinflammation – From Bench to Bedside
Editors: H. Kettenmann, G.A. Burton, U. Moenning

Vol. 40 (2002): Recent Advances in Glucocorticoid Receptor Action
Editors: A. Cato, H. Schaecke, K. Asadullah

Vol. 41 (2002): The Future of the Oocyte
Editors: J. Eppig, C. Hegele-Hartung

Vol. 42 (2003): Small Molecule-Protein Interaction
Editors: H. Waldmann, M. Koppitz

Vol. 43 (2003): Human Gene Therapy: Present Opportunities and Future Trends
Editors: G.M. Rubanyi, S. Ylä-Herttuala

Vol. 44 (2004): Leucocyte Trafficking: The Role of Fucosyltransferases and Selectins
Editors: A. Hamann, K. Asadullah, A. Schottelius

Vol. 45 (2004): Chemokine Roles in Immunoregulation and Disease
Editors: P.M. Murphy, R. Horuk

Vol. 46 (2004): New Molecular Mechanisms of Estrogen Action and Their Impact on Future Perspectives in Estrogen Therapy
Editors: K.S. Korach, A. Hillisch, K.H. Fritzscheier

Vol. 47 (2004): Neuroinflammation in Stroke
Editors: U. Dirnagl, B. Elger

Vol. 48 (2004): From Morphological Imaging to Molecular Targeting
Editors: M. Schwaiger, L. Dinkelborg, H. Schweinfurth

Vol. 49 (2004): Molecular Imaging
Editors: A.A. Bogdanov, K. Licha

- Vol. 50 (2005): Animal Models of T Cell-Mediated Skin Diseases*
Editors: T. Zollner, H. Renz, K. Asadullah
- Vol. 51 (2005): Biocombinatorial Approaches for Drug Finding*
Editors: W. Wohlleben, T. Spellig, B. Müller-Tiemann
- Vol. 52 (2005): New Mechanisms for Tissue-Selective Estrogen-Free Contraception*
Editors: H.B. Croxatto, R. Schürmann, U. Fuhrmann, I. Schellschmidt
- Vol. 53 (2005): Opportunities and Challenges of the Therapies Targeting CNS Regeneration*
Editors: D. Perez, B. Mitrovic, A. Baron Van Evercooren
- Vol. 54 (2005): The Promises and Challenges of Regenerative Medicine*
Editors: J. Morser, S.I. Nishikawa
- Vol. 55 (2006): Chronic Viral and Inflammatory Cardiomyopathy*
Editors: H.-P. Schultheiss, J.-F. Kapp
- Vol. 56 (2006): Cytokines as Potential Therapeutic Target for Inflammatory Skin Diseases*
Editors: R. Numerof, C.A. Dinarello, K. Asadullah
- Vol. 57 (2006): The Histone Code and Beyond*
Editors: S.L. Berger, O. Nakanishi, B. Haendler
- Vol. 58 (2006): Chemical Genomics*
Editors: S. Jaroch, H. Weinmann
- Vol. 59 (2006): Appropriate Dose Selection – How to Optimize Clinical Drug Development*
Editors: J. Venitz, W. Sittner
- Vol. 60 (2006): Stem Cells in Reproduction and in the Brain*
Editors: J. Morser, S.-I. Nishikawa, H.R. Schöler

Supplement 1 (1994): Molecular and Cellular Endocrinology of the Testis
Editors: G. Verhoeven, U.-F. Habenicht

Supplement 2 (1997): Signal Transduction in Testicular Cells
Editors: V. Hansson, F.O. Levy, K. Taskén

*Supplement 3 (1998): Testicular Function:
From Gene Expression to Genetic Manipulation*
Editors: M. Stefanini, C. Boitani, M. Galdieri, R. Geremia, F. Palombi

*Supplement 4 (2000): Hormone Replacement Therapy
and Osteoporosis*
Editors: J. Kato, H. Minaguchi, Y. Nishino

*Supplement 5 (1999): Interferon: The Dawn of Recombinant
Protein Drugs*
Editors: J. Lindenmann, W.D. Schleuning

*Supplement 6 (2000): Testis, Epididymis and Technologies
in the Year 2000*
Editors: B. Jégou, C. Pineau, J. Saez

*Supplement 7 (2001): New Concepts in Pathology
and Treatment of Autoimmune Disorders*
Editors: P. Pozzilli, C. Pozzilli, J.-F. Kapp

*Supplement 8 (2001): New Pharmacological Approaches
to Reproductive Health and Healthy Ageing*
Editors: W.-K. Raff, M.F. Fathalla, F. Saad

Supplement 9 (2002): Testicular Tangrams
Editors: F.F.G. Rommerts, K.J. Teerds

Supplement 10 (2002): Die Architektur des Lebens
Editors: G. Stock, M. Lessl

Supplement 11 (2005): Regenerative and Cell Therapy
Editors: A. Keating, K. Dicke, N. Gorin, R. Weber, H. Graf

*Supplement 12 (2005): Von der Wahrnehmung zur Erkenntnis –
From Perception to Understanding*
Editors: M. Lessl, J. Mittelstraß

*Supplement 13 (2006): Biologie und Epidemiologie
der Hormonersatztherapie –
Biology and Epidemiology of Hormone Replacement Therapy*
Editors: M.A. Lewis, M. Dietel, P.C. Scriba, W.K. Raff

This series will be available on request from
Ernst Schering Research Foundation, 13342 Berlin, Germany