

# Müssen wir uns vor den gross angelegten, kontrollierten Studien in Acht nehmen? Stellungnahme eines Klinikers

A. Bloch

Die gross angelegten, kontrollierten Studien haben in den letzten zwanzig Jahren dazu beigetragen, dass in der Kardiologie spektakuläre Fortschritte erzielt wurden. Mit der vorliegenden Arbeit sollen nun einige Probleme aufgezeigt werden, die sich in der klinischen Praxis stellen.

## Geschichte eines Kranken

Der Patient war ein 41-jähriger Bankangestellter, der 1980 das erste Mal in die Sprechstunde gekommen war. Er hatte keine kardialen Symptome, doch machte er sich Sorgen, denn sein Vater war vor kurzem im Alter von 64 Jahren an einem Infarkt gestorben. Er rauchte täglich ein Päckchen Zigaretten, sein arterieller Blutdruck betrug 155/95 mm Hg, sein Cholesterinspiegel lag bei 6,5 mmol/l, sein Gewicht war normal, er trieb keinen Sport. Die körperliche Untersuchung ergab abgesehen vom arteriellen Blutdruck ein normales Bild. Das EKG war normal. Der Patient erhielt in der Folge einige Ratschläge zur Verbesserung seiner Lebenshygiene; insbesondere wurde ihm empfohlen, das Rauchen aufzugeben und weniger tierische Fette zu essen.

Der Patient kam 1990 wieder in die Sprechstunde. Er trieb nun etwas Sport, die anderen Risikofaktoren hatte er jedoch nicht verändert. Ein ergometrischer Test ergab ein normales Bild. Der Patient hatte von der präventiven Wirkung von Aspirin im Hinblick auf einen Infarkt gehört und fragte mich, was ich davon hielt. Ich musste eingestehen, dass es aufgrund der veröffentlichten Studien nicht möglich war, seine Frage zu beantworten.

Der Patient wurde 1995 wegen eines akuten ausgedehnten Vorwandinfarkts hospitalisiert. Er erhielt sofort eine intravenöse Thrombolyse mit Streptokinase. Seit diesem Zeitpunkt verläuft die Entwicklung günstig.

## Die therapeutischen Unsicherheiten

Bei seiner ersten Konsultation (1980) wurde ihm kein lipidsenkendes Medikament ver-

schrieben, denn die negativen Ergebnisse der O.M.S.-Studie über Clofibrat waren eben veröffentlicht worden. Diese Studie gab zu heftigen Auseinandersetzungen Anlass. Waren Fibrate giftig? War Clofibrat ein schlechtes Medikament? War die Studie schlecht durchgeführt worden? Auf jeden Fall erschien es zu diesem Zeitpunkt unvernünftig, für eine moderate Hypercholesterinämie eine Fibratbehandlung als Primärprävention zu verschreiben. Ein paar Jahre später, als die Wirkung der Fibrate und insbesondere der Statine als Primärprävention nachgewiesen war, hätte die Situation natürlich anders ausgesehen.

Ich war nicht in der Lage, die Frage zu beantworten, die der Patient bei seiner zweiten Konsultation (1990) zur Rolle von Aspirin in der Primärprävention im Bereich der Koronarerkrankungen stellte. Denn die beiden randomisierten Studien, die im Verlauf der letzten zwei Jahre zu diesem Thema veröffentlicht worden waren, hatten zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt. Die Studie der englischen Ärzte [3] (5139 gesunde Ärzte, täglich 500 mg Aspirin vs. kein Aspirin) war zu negativen Ergebnissen gelangt. Hingegen hatte die Physician's Health Study [4] (22071 gesunde amerikanische Ärztinnen und Ärzte, alle zwei Tage 325 mg Aspirin vs. Placebo) bei Myokardinfarkten eine erhebliche Abnahme ergeben. Diese Unsicherheit hinsichtlich der Rolle von Aspirin in der Primärprävention besteht übrigens noch heute [5].

Der akute Vorderwandinfarkt (1995) wurde mit einer intravenösen Thrombolyse mit Streptokinase behandelt. Dies entsprach den Ergebnissen der 1993–94 veröffentlichten Studien GISSI-2 und ISIS-3 [6, 7]. Diese Studien ergaben nämlich, dass die Wirkung des viel teureren t-PA bei der Behandlung von akuten Infarkten nicht grösser war als die Wirkung von Streptokinase. Im folgenden Jahr wäre die Wahl der thrombolytischen Substanz allerdings anders ausgefallen. Die Studie GUSTO-1 zeigte damals nämlich, dass die Mortalität von Patienten mit einem akuten Infarkt, die mit t-PA und Heparin behandelt wurden, im Verhältnis

Korrespondenz:  
Prof. Dr. A. Bloch,  
Dozent mit Lehrauftrag  
Service de cardiologie  
Département cardio-vasculaire  
médioco-chirurgical  
Hôpital de la Tour  
Av. J.-D. Maillard 1  
CH-1217 Meyrin-Genf

[antoine-bloch@latour.ch](mailto:antoine-bloch@latour.ch)

zu denjenigen, denen Streptokinase und Heparin verordnet wurde, erheblich gesunken war [8]. Und heute würde der Patient nochmals anders behandelt, denn in verschiedenen Studien wurde die Überlegenheit von frühzeitigen perkutanen, koronaren Eingriffen bei der intravenösen Thrombolyse nachgewiesen [9].

Dieser Fallbericht zeigt, dass wir auch dann, wenn wir die kürzlich erschienene Literatur aufmerksam lesen und uns auf die gross angelegten, kontrollierten Studien beschränken, die in den auflagenstarken medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, nie sicher sein können, dass wir unseren Patientinnen und Patienten die bestmögliche Behandlung verschreiben, da jede Behandlung wenige Monate später wieder ändern kann.

## Die Schwierigkeiten der praktizierenden Ärztinnen und Ärzte

### Die Richtlinien

Angesichts der enormen Menge medizinischer Publikationen ist es für die stark beschäftigten praktizierenden Ärztinnen und Ärzte heute sehr schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, sich im Bereich der neuen Entwicklungen auf dem laufenden zu halten. Inwieweit sind die Richtlinien für uns eine Hilfe? Vielleicht sind sie gar keine Hilfe. Sie bestehen in einem langen und komplizierten Verfahren, dem Ergebnis eines Kompromisses zwischen zahlreichen Sachverständigen und Gesellschaftsaus-schüssen. So können zwischen dem Beginn eines Projekts und seiner Publikation mehrere Jahre vergehen, weshalb die Empfehlungen manchmal überholt sind.

### Der Albtraum der Akronyme

Akronyme sind Mode («Folgen von Anfangsbuchstaben, die als Abkürzungen verwendet und wie normale Wörter ausgesprochen werden»). Eine Zeitschrift veröffentlichte im Jahre 1999 über 2250 Akronyme, die sie in kardiologischen Studien erfasst hatte [10]! Es ist offensichtlich, dass es für die praktizierenden Ärztinnen und Ärzte mit dieser Mode nicht einfacher ist, sich die veröffentlichten Studien zu merken und sie zu verstehen.

### Die Vorveröffentlichungen vor der Publikation

Die ersten Ergebnisse von gross angelegten Studien werden im allgemeinen an den Kongressen vorgestellt. Diese Vorveröffentlichungen werden spektakulär aufgezo-gen und ziehen zahlreiche Kongressteilnehmerinnen und -teilnehmer an. Darauf folgt eine starke Publi-zität, welche die Ärztinnen und Ärzte in der Ausübung ihres Berufs stark beeinflusst. Nun geschieht dies, bevor eine Studie veröffentlicht

wird, bevor die Methodologie und die Statistiken studiert, bevor die dazugehörigen Editorials und die Kommentare gelesen werden konnten. So wurde die COPERNICUS-Studie, die sich mit der Verwendung von Carvedilol bei schwerer Herzinsuffizienz befasste, im August 2000 am 22. Kongress der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft anlässlich einer Veranstaltung mit dem Titel «Highlights» vorgestellt; veröffentlicht wurde sie jedoch erst am 31. Mai 2001 im New England Journal of Medicine, also neun Monate später [11].

Die Zusammenfassungen und Vorveröffentlichungen der Kongresse müssen also mit Vorsicht interpretiert werden. Im Gegensatz zu dem, was heute passiert, sollten sie nicht zu einer Veränderung der therapeutischen Hal-tungen führen, bevor die Studien vollständig publiziert sind.

### Bias bei der Wahl der publizierten Studien

Es ist einfacher, die positiven Ergebnisse von klinischen Studien zu veröffentlichen als die negativen. Bei dieser Politik, die in gewisser Hinsicht verständlich ist, besteht das Risiko, dass negative Ergebnisse, die klinisch gesehen jedoch wichtig sind, keine Beachtung finden, wodurch die positiven Ergebnisse begünstigt werden.

### Methodische und statistische Probleme

Die praktizierenden Ärztinnen und Ärzte haben oft keinen Zugang zur detaillierten Analyse der Auswahl der Patientinnen und Patienten, der angewandten Methoden und der statistischen Ergebnisse. Dies ist ein weiterer Grund, weshalb man die vollständige Publikation sowie die Editorials und Kommentare von Sachverständigen, die bei der Studie nicht mitgemacht haben, abwarten sollte. Sogar gross angelegte Studien wie AVERT, die von berühmten Autorinnen und Autoren in namhaften Zeitschriften veröffentlicht wurde, gaben Anlass zu heftiger Kritik hinsichtlich der Methodik [12, 13].

### Einfluss der Art und Weise, wie die Ergebnisse vorgestellt werden

Eine Studie, die mittels eines Fragebogens bei 400 Berufstätigen im Gesundheitsbereich durchgeführt wurde, hat gezeigt, dass der Ent-scheid, eine Behandlung zu verschreiben, und die Wahl der Medikamente oft von der Art und Weise abhängt, wie die Ergebnisse dargestellt werden [14]. Der Einfluss ist sehr viel grösser, wenn mit den Ergebnissen einer Studie bei gleicher Mortalität aufgezeigt wird, dass das relative Risiko gesunken ist, als wenn damit nachgewiesen wird, dass sich das absolute Risiko oder die Anzahl Patientinnen und Patienten, die behandelt werden müssen, um eine Zu-

nahme der Zahl der Todesfälle zu verhindern, verringert hat.

### **Abdeckung durch die Medien**

Der Arbeitsaufwand für die gross angelegten, kontrollierten Studien ist enorm; zudem sind diese Studien für die pharmazeutische Industrie mit sehr hohen Kosten verbunden. Die Forscherinnen und Forscher, die Industrie, die auflagenstarken medizinischen Fachzeitschriften, die Massenmedien, die Finanzzeitungen, sie alle haben ein grosses Interesse daran, dass die Ergebnisse der Studien sehr schnell veröffentlicht und mit einer möglichst grossen Publizität bekannt gemacht werden.

Es wurde eine Analyse zum Thema durchgeführt, wie die Medien die präventive Wirkung von drei Medikamenten (Selipran, Fosamax, Aspirin) [15] darstellen. Sie befasste sich mit den Berichten in neun auflagenstarken amerikanischen Tageszeitungen und von vier grossen Fernsehveranstaltern zwischen 1994 und 1998. In 40% der Berichte wurden die Ergebnisse ohne quantitative Angaben veröffentlicht; die grosse Mehrheit derjenigen, die dies machten, zeigten nur die relativen Vorteile auf; in 53% der Berichte wurden die Nebenwirkungen nicht erwähnt und in 70% wurde nichts über die Kosten gesagt. Folglich kann gesagt werden, dass die Informationen, die von den auflagenstarken Zeitungen und dem Fernsehen im Bereich der medikamentösen Behandlungen veröffentlicht werden, hinsichtlich der Vorteile, der Risiken und der Kosten oft inadäquat oder unvollständig sind [15]. Ebenso wenig erwähnen die Medien im allgemeinen die finanziellen Bindungen zwischen den Forschungsgruppen oder Sachverständigen und den Pharmafirmen.

### **Unsicherheiten in Zusammenhang mit den positiven Ergebnissen einer einzigen Studie**

Mehrere kürzlich durchgeführte, gross angelegte, kontrollierte Studien haben möglicherweise sowohl in medizinischer als auch in finanzieller Hinsicht einen sehr grossen Einfluss auf die Kardiologie. Ich möchte hier nur die Schlussfolgerungen einer dieser Studien, der HOPE-Studie [16], anführen: «Aufgrund der Ergebnisse müsste Ramipril bei allen Patientinnen und Patienten mit einem grossen Risiko eines kardiovaskulären atheromatösen Ereignisses verwendet werden [17].» Solche Behauptungen sind verfrüht, wenn sie nur auf eine einzige Studie, auf ein paar wenige Studien oder auf Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen abgestützt sind. So ergab die HOPE-Studie positive Ergebnisse mit Ramipril, während die QUIET-Studie mit einem anderen Konversionsenzym-Inhibitor, Quinapril, zu negativen Ergebnissen führte [16, 18]. Die Autorinnen

und Autoren der QUIET-Studie stellten mehrere Hypothesen auf, um die Divergenzen zu erklären; die Möglichkeit, dass die Ergebnisse der HOPE-Studie falsch sein könnten, zogen sie jedoch nicht in Betracht.

Es ist klar, dass tief gehende Veränderungen im Bereich der Ausübung des Arztberufs beunruhigend sind, wenn sie aufgrund einer einzelnen Studie oder aufgrund von wenigen Studien erfolgen. Diesbezüglich muss die Geschichte der ELITE-Studie [19] in Erinnerung gerufen werden. Es handelt sich dabei um eine randomisierte Studie, bei der bei 722 Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA II–IV und einer Auswurfraction von  $\leq 40\%$  die Wirkung von Losartan und Captopril verglichen wurde. Mit Losartan sank die Mortalität erheblich, was den Schluss zulies, dass die Antagonisten und Angiotensin II bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz, die auf eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion zurückzuführen ist, den Konversionsenzym-Inhibitoren überlegen sind. Die Forscherinnen und Forscher und ihre Sponsoren wagten es daraufhin, die Studie mit einer grösseren Personengruppe (3152 Patientinnen und Patienten) nochmals durchzuführen. Die ELITE-II-Studie [20] ergab in der Losartan-Gruppe eine etwas (aber nicht bedeutend) höhere Mortalität als in der Captopril-Gruppe, was bedeutet, dass bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz zwischen Konversionsenzym-Inhibitoren, wenn sie gut vertragen werden, gewählt werden kann.

### **Können die Ergebnisse einer gross angelegten, kontrollierten Studie auf eine bestimmte Patientin oder einen bestimmten Patienten angewandt werden?**

Es handelt sich hier für die praktizierenden Ärztinnen und Ärzte um ein schwieriges Problem. Die gross angelegten Studien umfassen im allgemeinen nur sehr ausgewählte Patientinnen und Patienten, die nicht immer der Mehrheit der ambulant behandelten Patientinnen und Patienten entsprechen. Es ist schwierig zu sagen, ob der zu erwartende Nutzen einer Behandlung bei einer bestimmten Patientin oder einem bestimmten Patienten grösser ist als die schädigende Wirkung oder nicht. Schliesslich müssen die Probleme in Zusammenhang mit der Compliance erwähnt werden, denn sehr viele Patientinnen und Patienten nehmen die verschriebenen Medikamente nicht oder schlecht.

### **Interessenkonflikte**

Die Herausgeber verschiedener auflagenstarker medizinischer Fachzeitschriften haben kürzlich ein Editorial veröffentlicht, das dem folgenden Thema gewidmet war: «Sponsorship,

authorship and accountability» (Sponsoring, Urheberschaft und Verantwortlichkeit, Anm. d. Übers.) [21]. Sie machen sich Gedanken darüber, dass das intellektuelle Umfeld, in dem gewisse klinische Forschungsarbeiten entstehen, die Art, wie die Patientinnen und Patienten rekrutiert werden, und die Art, wie die Ergebnisse mitgeteilt werden (oder nicht), für die Sachlichkeit der Arbeiten eine Bedrohung darstellen könnten.

### Die Dauerberieselung durch die Medien

Die Rolle der postmenopausalen, hormonellen Substitution im Rahmen der Prävention bei kardiovaskulären Krankheiten ist seit langem ein umstrittenes Thema. Das Symposium, das am 20. Juni 2002 im American Journal of Cardiology [22] veröffentlicht wurde, hat zur folgenden Diskussion Anlass gegeben: «Zahlreiche Beobachtungsstudien ergaben, dass bei gesunden, postmenopausalen Frauen die Verwendung von Östrogen eine wohltuende Wirkung zeigt.» Die Ergebnisse der «Women's Health Initiative» wurden am 9. Juli 2002 im Internet vorveröffentlicht und am 17. Juli im JAMA [23] veröffentlicht. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da die Komplikationen bei den postmenopausalen Frauen, die mit einer Kombination von Östrogen und Progesteron behandelt wurden, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zunahm. Die Zunahme der koronaren und zerebrovaskulären Ereignisse war zwar gering, statistisch jedoch trotzdem von Bedeutung. Die Ergebnisse der WHI-Studie waren sofort in den Schlagzeilen der Massenmedien. So brachte die Zeitschrift Paris Match in ihrer Nummer vom 1. August, die jedoch bereits im Juli erschien, einen grossen Artikel zu diesem Thema. Darin wird behauptet, dass mit der «Women's Health Initiative» zum ersten Mal bewiesen wird, dass mit einer hormonellen Substitutionstherapie in der Menopause nicht nur das Brustkrebsrisiko,

sondern auch das Infarktisiko, das Risiko von zerebrovaskulären Komplikationen sowie von Lungenembolien steigt.

Die Eile, die Dauerberieselung durch die Medien und die fehlende wissenschaftliche Genauigkeit des Fernsehens, des Radios sowie der Presse bei der Veröffentlichung der Ergebnisse der WHI-Studie sind bedauerlich. Mit diesen Publikationen wurde den Ärztinnen und Ärzten nämlich die Möglichkeit vorweggenommen, den fraglichen Artikel genau zu studieren; zudem wurde unter Millionen von postmenopausalen Frauen, die regelmässig Hormone nehmen, Panik verbreitet.

### Schlussfolgerungen

Die gross angelegten, kontrollierten Studien leisten einen wesentlichen Beitrag zum medizinischen Fortschritt. Sie haben die Herztherapie in den letzten zwanzig Jahren tief gehend verändert. Hingegen trifft man bei der Umsetzung der Ergebnisse dieser Studien in die Praxis auf zahlreiche Schwierigkeiten, die man unbedingt kennen und zu vermeiden versuchen sollte. Allgemein sollte man es vermeiden, sich auf die Zusammenfassungen der Kongresse, die Ankündigungen in der auflagenstarken Presse, die Exklusivmeldungen zu stürzen. Es ist sehr wichtig, die komplette Publikation einer Studie sowie die dazugehörigen Editorials und die Kommentare aufmerksam zu lesen. Eine einzelne Studie sollte nicht zu einer grundlegenden Veränderung der therapeutischen Haltungen führen, bevor die Ergebnisse nicht von einer zweiten Studie bestätigt worden sind. Und schliesslich ist es schwierig oder sogar unmöglich, die Ergebnisse der gross angelegten, kontrollierten Studien auf einzelne Patientinnen und Patienten anzuwenden.

### Literatur

- 1 W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Committee of principal investigators. *Lancet* 1980; 2:379-85.
- 2 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- 3 Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988; 296:313-6.
- 4 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
- 5 Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
- 6 GISSI-2. A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Miocardico. *Lancet* 1990; 336:65-71.
- 7 ISIS-3: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirine alone among 41.299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339:753-70.
- 8 Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I investigators. *Circulation* 1996; 94:1233-8.
- 9 Zijlstra F, Hoortje JC, De Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1413-9.
- 10 Cheng TO. Acronyms of clinical trials in cardiology-1998. *Am Heart J* 1999;137:726-65.

- 11 Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- 12 Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al., for the Atorvastatin versus revascularization treatment investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
- 13 Faxon DP, Gibbons RJ. Based on the AVERT trial, catheter-based intervention should be performed less frequently in stable CAD: antagonist view. *ACCEL* 2001; 33 No 3.
- 14 Lacy CR, Barone JA, Suh DC, Malini PL, Bueno M, Moylan DM, et al. Impact of presentation of research results on likelihood of prescribing medications to patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2001;87:203-7.
- 15 Moynihan R, Bero L, Ross-Degnan D, Henry D, Lee K, Watkins J, et al. Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *N Engl J Med* 2000;342:1645-50.
- 16 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342: 145-53.
- 17 Yusuf F. Clinical, public health, and research implications of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Eur Heart J* 2001;22: 103-4.
- 18 Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, et al. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET); evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87:1058-63.
- 19 Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomal I, et al., on behalf of the ELITE study investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997;349:747-52.
- 20 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
- 21 Davidoff F, Deangelis CD, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, et al. Sponsorship, authorship and accountability. *New Engl J Med* 2001;345:825-7.
- 22 Mishell DR, Mendelsohn, ME. Introduction: The role of hormone replacement therapy in prevention and treatment of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2002;89 (suppl):1E-4E.
- 23 Writing group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-33.