

Menopausale Hormontherapie

15 Jahre nach dem Women's Health Initiative Trial

Wo stehen wir 15 Jahre nach der ersten Publikation zu den Resultaten des Women's Health Initiative Trial (WHI)? 1994, bei der ersten «Hormonkrise», schrieb Joel Wilbush: «Why is an increasing number of women dissatisfied with their doctors' help in their climacteric? Why do so many object to hormone replacement therapy (RT)? Why do they generally feel it is not 'natural'?» (1). Die «offizielle» Information zur Menopausalen Hormontherapie (MHT) durch einen Teil der Principal Investigators der WHI im Jahr 2002 (2) hat wegen bewusster Manipulationen bei der Veröffentlichung zum gleichen generellen Misstrauen gegenüber der MHT geführt wie 1994.



où en sommes-nous 15 ans après la publication des premiers résultats du Women's Health Initiative Trial (WHI) en 2002? En 1994, au cours de la première « crise hormonale », Joel Wilbush (1) a écrit: « Why is an increasing number of women dissatisfied with their doctors' help in their climacteric? Why do so many object to hormone replacement therapy (RT)? Why do they generally feel it is not 'natural'? ». A cause d'une manipulation délibérée dans la présentation de ces données, l'information « officielle » sur l'hormonothérapie ménopausique (HTM), publiée par une partie des investigateurs principaux du WHI en 2002 (2), a conduit à la même méfiance générale envers la HTM comme cela avait été le cas en 1994.

Die falsche Wahrheit

Die WHI ist der grösste je durchgeführte RCT zur Frage der MHT (2). Entsprechend gross waren die Erwartungen. Leider entsprachen die weitgehend asymptotischen älteren WHI-Teilnehmerinnen ohne Hitzewallungen in vielen Aspekten nicht den gesunden peri- oder früh-postmenopausalen Frauen, denen bei uns zu Recht wegen vasomotorischer Symptome (VMS) eine MHT verschrieben wurde und wird (Tabelle 1). Bei den WHI-Teilnehmerinnen fällt ein hoher BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ bei 34% der Volontärinnen auf. Rund 37% litten bei Studieneinschluss an einer arteriellen Hypertonie (definiert als systolischen BD $\geq 140 \text{ mmHg}$ und/oder diastolischen BD $\geq 90 \text{ mmHg}$). Nur 64.3% dieser Hypertonikerinnen waren behandelt, und bei nur 36.1% war der Blutdruck korrekt eingestellt (3). Die Hälfte aller Volontärinnen waren aktuell oder früher Raucherinnen und 12,5 % wiesen eine behandlungsbedürftige Dyslipidämie auf. Rund die Hälfte aller für die WHI rekrutierten Frauen wiesen somit beim Start einen oder mehrere persönliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankung (KVK), cerebrovaskuläre Insulte (CVI), thromboembolische Ereignisse (VTE) oder Brustkrebs (hoher BMI) auf, obwohl die WHI eigentlich Nutzen und Risiken einer zur Primärprävention eingesetzten MHT untersuchen wollte. Dies ist für eine Studie mit dem Beinamen «Healthy Women» doch erstaunlich. Zudem



Prof. em. Dr. med. Martin Birkhäuser
Basel

gehörten die WHI-Teilnehmerinnen schon nur wegen ihres mittleren Alters von 63,3 Jahren bei Studien-Beginn bereits einer Risikogruppe für eine orale MHT an. Wegen des Alters bei Beginn der MHT und wegen der vorbestehenden Krankheiten wurden später statistisch heikle Subanalysen nach Altersgruppen mit Beeinträchtigung der Studien-Power nötig.

Zudem wurde die erste Publikation nicht nach den Regeln der evidenz-basierten Medizin verfasst. Wie wir heute wissen, wurden zahlreiche Grundregeln verletzt (3). Nach einer 2017 publizierten Stellungnahme (4) sind 2002 nicht alle Principal Investigators während der Evaluation der WHI-Daten und dem Schreiben des ersten Artikels mit einbezogen worden. Es scheint Protokollverletzungen gegeben zu haben. Das Manuskript war verfasst und im renommierten JAMA gedruckt worden, ohne dass es alle Autoren vor der Publikation lesen und korrigieren konnten. Heikle Aussagen zum hohen Risiko einer MHT erfolgten allein aufgrund von nicht-korrigierten Statistiken. Signifikant waren einzig eine Senkung des Frakturrisikos und ein Anstieg der VTE, nicht aber die Veränderungen bei koronarer Herzkrankheit und beim Brustkrebs. Schliesslich gelangte der Artikel gezielt in die Hände der Laienmedien, bevor die Fachwelt ihn erhalten hatte. Diese von Anfang an bekannten Biases wurden leider bei der Erstpublikation der WHI von vielen Lesern in ihrer Euphorie über die «bad News» übersehen, auch von damaligen Autoren der Schweizer Pharmatherapie-Fachpresse. Mit den bekannten für die Patientinnen negativen Folgen.

Die Folgen

Als Resultat der so der PR wegen provozierten weltweiten Verdammung der MHT wurden zahlreiche Frauen von dieser wirksamsten Behandlung des klimakterischen Syndroms und deren positiven Nebenwirkungen auf Knochen und KVK ausgeschlossen. In den USA führte dies zwischen 2002 und 2011 zu einer vermeidbaren zusätzlichen Mortalität von 40 292–48 835 Frauen zwischen 50 und 59 Jahren (5). Bei vor dem Alter von 50 Jahren bilateral oophorektomierten nicht-substituierten Frauen führte der Oestrogenmangel zu einer innert 28 Jahren signifikant erhöhten Mortalität von 16,8% im Vergleich zu den Frauen unter Oestrogenen mit 13,3% (6). Eine weitere Konsequenz des Rückganges der MHT in den USA um

80–85 % seit 2002 war ein Abfall der mittleren Knochendichte bei der älteren weiblichen Bevölkerung. Dies führte zu einer Zunahme des Frakturrisikos am Schenkelhals (7): Die Hazard Ratio (HR) stieg innert 5 Jahren ohne MHT auf 1,77 (95%-KI 1,44–2,18) an.

Auch das Risiko eines Herztodes erhöhte sich im ersten Jahr nach Absetzen der MHT signifikant (Ratio der standardisierten Mortalität 1,26; 95%-KI 1,16–1,37) (8).

Die Korrektur

Erst 2016, nachdem die oben erwähnten Fakten (4) bereits durchsickerten, erfolgte im New England Journal of Medicine (und nicht im JAMA!) von zwei Hauptautoren der WHI-Artikelserie ein korrigierender Kommentar (9). Darin wird festgehalten, «dass die WHI-Resultate unangemessen verwendet werden, um Behandlungsentscheide bei Frauen in ihren 40-ern und 50-ern zu fällen, die unter störenden Wallungen leiden», und weiter, dass «viele der ursprünglichen Forderungen und Rügen (an der MHT) falsch verstanden worden waren», und dass «viele der Risiken und Nebenwirkungen gar nicht auf jüngere postmenopausale Frauen zutreffen». Nach 10 Jahren anders lautender Behauptungen ein ernüchterndes Geständnis. Wie dies Rod Baber, Past-Präsident der Intentional Menopause Society (IMS) in seinem Editorial formulierte (10): «What we thought was the truth was no longer the truth, although it had been the truth at the time. Telling the truth is not easy.»

Was gilt heute für die jüngere Frau?

Bereits 2002 verliessen sich mehrere europäische und einige US-Spezialisten nicht auf die offizielle Präsentation der WHI-Daten. Deshalb haben sich zwischen 2002 und 2016 die Empfehlungen der International Menopause Society (IMS), der European Menopause and Andropause Society (EMAS) und der Schweizer Menopausengesellschaft (SMG) immer auch auf die Ergebnisse europäischer RCTs und der grossen Beobachtungsstudien aus Frankreich und England und auf die amerikanische Nurses' Health Study, eine grosse Kohortenstudie, abgestützt.

Die geltenden Guidelines der IMS (11) resp. unser Expertenbrief (12) müssen somit heute nach den aktuellen Diskussionen um die WHI nicht revidiert werden, ihre Aussagen sind weiterhin gültig. Auch auf die letzte Nutzen-/Risikotabelle, die auf den sorgfältig erstellten letzten Analysen der WHI beruhen, ist Verlass (Tabelle 2). Diese Grundlagen können und sollen weiterhin zur Entscheidungsfindung beigezogen werden.

Die fällige Ergänzung: Fortführung der MHT nach 65

Ein Östrogendefizit löst in Industrieländern bei bis zu 80 % aller Frauen vegetative Symptome aus. In westlichen Ländern dominieren vasomotorische Symptome und Schlafstörungen, psychische

TAB. 1 Merkmale von Beobachtungsstudien im Vergleich zur WHI-Studie		
	Beobachtungsstudien und andere RCTs	WHI-Studie (RCT)
Alter bei Studieneinschluss	Perimenopausal	Vor allem spätere Postmenopause
Body-Mass-Index	Normal	Überwiegend übergewichtig oder adipös
Gesundheitszustand	Normal	Weniger günstig, z. T. hyperton, vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren
Klimakterische Symptome	Vorhanden	ausgeschlossen
HET-Schema, verwendete Substanzen	Oestrogene allein oder zyklisch-kombiniert; CEE, 17beta -E2, verschiedene Gestagene: peroral und transdermal	Oestrogene allein oder fix-kombiniert; CEE und CEE+MPA; nur peroral

TAB. 2 Kumulative Nutzen und Risiken unter CEE allein			
Kumulative 13-Jahres-Daten [§] aus der Gruppe der 50–59-Jahre alten Teilnehmerinnen am Women's Health Initiative Trial* unter alleiniger Gabe von oralen konjugierten equinen Estrogenen (CEE)			
	Hazard Ratio	95% Vertrauensintervall	Absolute Veränderung per 1000 Frauen-Jahre
Koronare Herzkrankheit	0.65	0.44–0.96	- 11
Herzinfarkt ^{1,2}	0.60	0.39–0.91	- 11
- Diabetes mellitus ^{1,2} (neu aufgetreten)	0.66	0.93–1.12	- 10
Frakturen (Schenkelhals) ¹	0.91	0.72–1.15	- 2
Schlaganfall	0.96	0.60–1.55	- 1
Lungenembolie	1.06	0.52–1.11	+ 1
Brustkrebs	0.76	0.52–1.11	- 7
Alle Karzinome	0.80	0.64–0.99	- 18
Totale Mortalität	0.78	0.59–1.03	- 12
*WHI-Daten: Manson et al. JAMA 2013; 310: 1353–68w [§] Die kumulativen Daten erfassen alle Ereignisse, die während der Interventions- und der Postinterventionsphase beobachtet wurden. ¹ Gesamtkollektiv (Subanalyse nach Altersgruppen nicht möglich) ² selbstberichtet			

Symptome (v.a. depressive oder aggressive Verstimmung, Stimmungslabilität), diffuse Rücken-, Gelenk- und Muskelschmerzen, urogenitale Beschwerden und Sexualstörungen. Deren wirksamste Behandlung ist die MHT, doch müssen nicht alle Beschwerden mit einer MHT behandelt werden.

In den USA wurde bis vor kurzem doziert, dass eine MHT rund zehn Jahre nach Beginn (zu Ende des «günstigen Fensters») abzusetzen sei. Diese «Doktrin» berücksichtigte bewusst die Tatsache nicht, dass auch zahlreiche ältere Frauen an VMS leiden: deren Bedeutung bei Frauen über 65 Jahre wird unterschätzt (13-16):

- Circa 25 % aller Frauen leiden mit 65 Jahren noch an VMS.
- Die VMS dauern häufig bis zum Alter von 80–90 Jahren.
- In einer Gruppe von Frauen von 85 Jahren gaben 16 % noch Wallungen während des Tages und / oder nachts an, und 10 % waren dadurch stark bis mittelstark gestört; mit 85 Jahren befolgten noch 6,5 % regelmässig eine MHT.

Von den Symptomen her besteht somit bei 25–30 % der älteren Frauen eine Indikation zum Weiterführen einer MHT. Dürfen wir diesen älteren Frauen eine MHT zur Verbesserung ihrer Lebensqualität nur deshalb vorenthalten, weil es keine prospektiven Studien über 30 oder mehr Jahre gibt?

TAB. 3 Einfluss des Alters bei Beginn oder Absetzen einer MHT*		
	MHT Exposition ≤ 5 Jahre SMR (95% CI)	MHT Exposition > 5 Jahre SMR (95% CI)
MHT Beginn		
< 60 Jahre	1.74 (1.37–2.19)	1.27 (1.14–1.41)
> 60 Jahre	1.12 (0.95–1.31)	1.30 (0.90–1.82)
MHT Absetzen		
< 60 Jahre	1.94 (1.51–2.48)	2.54 (1.84–3.44)
> 60 Jahre	1.11 (0.94–1.29)	1.19 (1.07–1.33)

* auf das Risiko eines Herztodes im ersten Jahr nach Absetzen der MHT im Vergleich zur altersgematchten Normalbevölkerung (aus Ref. 8)
CI = Vertrauensintervall; MHT = Menopausale Hormontherapie;
SME = standardisierte Mortalitäts-Ratio

Die HERS-Studie belegt bei gesunden älteren Frauen (mittleres Alter 67 J.), dass sogar der erstmalige Beginn einer MHT das kardiovaskuläre Risiko bei der älteren Frau nicht erhöht (17). Aufgrund aller bekannten Daten ist es äusserst unwahrscheinlich, dass die Fortführung einer MHT bei gleichaltrigen Frauen wie in HERS schlechter abschneidet als Neubeginner. Für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität unter MHT finden sich in der Nurses' Health Studie (NHS), die in der 5. Dekade ihrer Durchführung steht, kein Hinweis. Eher wäre eine geringere Anzahl Erkrankungen zu erwarten (NHS, WHI). Hinsichtlich einer stabilen Langzeit-Gesamtmortalität können wir uns auf die letzten Resultate der WHI-Studie (18 Jahre; [19]), der DOPS (16 Jahre; [20]) und der NHS (36 Jahre, [21]) stützen. Zum Brustkrebsrisikos nach einer Dauer der MHT von ≥ 20 Jahren gibt es einzig prospektive Daten aus der NHS. Diese zeigen, dass bis zu einer Östrogen-Gabe von 19 Jahren kein Risikoanstieg eintritt (18). Erst nach > 20 Jahren erhöht sich das relative Risiko auf 1,42. (95%-KI, 1,13–1,77; p für Trend < 0,001). In der WHI fällt bis zu 18 Jahren das Brustkrebsrisiko unter CEE allein (19). Ein weiterer Punkt, der zu Gunsten einer indizierten Weiterführung der MHT bei Frauen mit andauernden Wallungen spricht, ist die Beobachtung, dass diese Frauen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Tabelle 3), Knochenfrakturen und Depressionen besitzen. VMS könnten mehr als nur ein Symptom sein, und als Marker ein Risiko für chronische Erkrankungen signalisieren (22).

Take-Home Message

- ◆ Das Eingeständnis durch zwei Hauptautoren der WHI, dass 2002 bei der Erstpublikation wichtige wissenschaftliche und ethische Regeln verletzt worden sind, erlaubt es uns heute, die Datenlage zur MHT objektiv in ihren methodischen Grenzen zu sehen.
- ◆ Die WHI bleibt eine wichtige Studie, die uns zu vielen neuen Erkenntnissen geführt hat. Sie darf aber nicht gegen, sondern nur mit den andern wichtigen grossen Studien, wie andere RCTs und solide Beobachtungsstudien, gelesen werden. Ihre Ergebnisse sind im Interesse unserer Patientinnen nur unter Berücksichtigung der Daten anderer wichtiger Studien in die Praxis zu übertragen.
- ◆ Auch die ältere Frau darf von einer indizierten MHT profitieren, wobei eine Fortführung die Regel und ein Neubeginn die Ausnahme sein sollte. Bei Verdacht auf fortgeschrittene Atherosklerose wird eine Messung der Carotis-Intima-Media-Dicke empfohlen.
- ◆ Trotz des unbestrittenen Nutzens einer MHT auch bei älteren Frauen wäre es falsch, sich wie in den 1990er-Jahren von einer unangebrachten Euphorie packen zu lassen: Jede MHT erfordert eine klare und unbestrittene individuelle Indikation, es gibt keine MHT für alle: Oestrogene sind keine moderne Variante des alten Traums vom Jungbrunnen.

Praktisches Vorgehen

- ▶ Die Indikation zur MHT muss gegeben und mindestens einmal jährlich überprüft werden.
- ▶ transdermale MHT bei jeder Patientin ≥ 65 Jahre: Da die Risiken von Thromboembolien und Schlaganfällen mit dem Alter ansteigen, muss das zusätzliche Risiko einer peroralen Hormongabe vermieden werden.
- ▶ als Gestagen soll mikronisiertes Progesteron, Dydrogesteron oder bei erhöhtem Blutdruck Drospirenon gewählt werden.
- ▶ Die Dosierung der MHT muss individualisiert werden und soll nicht höher sein als nötig. Eine niedrige Dosis reicht allerdings nicht immer zur Frakturprävention aus.
- ▶ Die Patientin muss über die Nutzen und Risiken einer Fortführung der MHT informiert und auf die geringe Datenlage für diese Altersgruppe hingewiesen werden. Bei Verdacht auf fortgeschrittene Atherosklerose wird eine Messung der Carotis-Intima-Media-Dicke empfohlen

Schlussfolgerungen

Seit 2016 dürfen die WHI-Daten offiziell in einem neuen Licht und in Kenntnis bestimmter historischer Limitationen gesehen und verstanden werden (9). Alle neueren internationalen Empfehlungen halten fest, dass die Therapiedauer einer MHT nicht willkürlich begrenzt werden soll (11, 12) und bei gegebener Indikation auch nach 65 Jahren weitergeführt werden darf. Der Nutzen überwiegt die Risiken. Sofern es bei einer Fortführung einer MHT über mehr als 10 Jahre hinaus bei einer gesunden älteren Frau ein erhöhtes Risiko gibt, ist dieses gering. Ein Neubeginn soll hingegen die Ausnahme bleiben und setzt eine nachgewiesene normale Carotis-Intima-Media-Dicke voraus. Die Messung der Carotis-Intima-Media-Dicke wird auch bei Frauen mit Fortführung der MHT empfohlen, bei denen Verdacht auf eine fortgeschrittene Atherosklerose besteht.

Prof. em. Dr. med. Martin Birkhäuser,
Gartenstrasse 67, 4052 Basel, martin.birkhaeuser@balcab.ch

✚ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keinen Interessenskonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Messages à retenir

- ◆ Le fait que deux auteurs principaux de la WHI aient admis que dans la première publication en 2002 des règles scientifiques et éthiques importantes avaient été lésées, nous permet aujourd'hui de voir les limites méthodiques des données de la HTM.
- ◆ La WHI reste une étude importante qui nous a donné beaucoup de nouvelles idées. Elle ne devrait pas être lue de manière isolée, mais en contexte avec les autres grandes études importantes, comme d'autres RCTs et des études observationnelles solides. Leurs résultats ne doivent être traduits dans la pratique que dans l'intérêt de nos patientes, en tenant compte des données d'autres études importantes.
- ◆ La femme âgée peut bénéficier d'une HTM indiquée, une continuation de la HTM devrait être la règle générale et un nouveau départ l'exception. En cas de suspicion d'athérosclérose avancée, une mesure de l'épaisseur intima-média de la carotide est recommandée.
- ◆ Malgré les avantages indéniables de la HTM chez les femmes âgées, il serait toutefois erroné d'être pris par une euphorie inappropriée comme dans les années 1990: Chaque HTM doit disposer d'une indication individuelle claire et incontestée, il n'y a pas de HTM pour tout le monde: les oestrogènes ne sont pas une variante moderne du vieux rêve de la fontaine de jouvence.

Literatur:

1. Wilbush J. Confrontation in the climacteric. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1994;87:342-347.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
3. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM et al. Hypertension and Its Treatment in Postmenopausal Women. Baseline Data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36:780-789.
4. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? *CLIMACTERIC* 2017;20:91-96.
5. Sarrel PM, Njike VY, Vinante V & Katz DL. The Mortality Toll of Estrogen Avoidance: An Analysis of Excess Deaths Among Hysterectomized Women Aged 50 to 59 Years. *Am J Public Health* 2013;103:1583-1588.
6. Parker WH, Feskanich D, Broder MS et al. Long-Term Mortality Associated With Oophorectomy Compared With Ovarian Conservation in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2013;121:709-716.
7. Karim R, Dell RM, Greene DF et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172-1177.
8. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015;100: 4588-4594.
9. Manson J, Kaunitz A. Menopause management – getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 2016;374:803-806.
10. Baber R. What is scientific truth? *Climacteric*, 2017;20:83-84, DOI: 10.1080/13697137.2017.1295220
11. Baber RJ, Panay N & Fenton A. The IMS Writing Group: 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
12. Expertenbrief Nr. 42 Menopausale Hormon-Therapie. 28.8.2015. <https://www.sggg.ch/fachthemen/expertenbriefe/>
13. Hunter MS, Gentry-Maharaj A, Ryan A et al. Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. *BJOG* 2012;119:40-50.
14. Huang AJ, MD, Grady D, Jacoby VL et al. Persistent Hot Flushes in Older Postmenopausal Women. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):840-846.
15. Vikström J, Spetz Holm AC, Sydsjö G. Hot flushes still occur in a population of 85-year old Swedish women. *Climacteric* 2013;16:453-459.
16. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of Menopausal Hot Flushes and Associated Risk Factors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1095-1104.
17. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 1998;280:605-613.
18. Chen WY, Manson JAE, Hankinson SE et al., Unopposed Estrogen Therapy and the Risk of Invasive Breast Cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-1032.
19. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
20. Manson JAE, Aragaki AK, Rossouw JE et al. for the WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-938. doi:10.1001/jama.2017.11217
21. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ et al. Exogenous Hormone Use: Oral Contraceptives, Postmenopausal Hormone Therapy, and Health Outcomes in the Nurses' Health Study. *Am J Public Health*. 2016;106:1631-1637. doi:10.2105/AJPH.2016.303349
22. Baber R. (2017) The hot flush: symptom of menopause or sign of disease?, *Climacteric* 2017;20:291-292, DOI: 10.1080/13697137.2017.1342346
23. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368.