

Monitorování účinků léčby estrogeny a tibolonem

J. VOKROUHLICKÁ

3. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Osteocentrum Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

SOUHRN

Vokrouhlická J.: **Monitorování účinků léčby estrogeny a tibolonem**

Dlouhodobé užívání hormonální substituční léčby (hormone replacement therapy, HRT) prokazatelně vede ke snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin u postmenopauzálních žen. Léčba HRT upravuje kostní remodelaci do premenopauzálních hodnot a v závislosti na dávce navozuje postupné přibývání kostní hmoty. Za dobrou odpověď na HRT u jednotlivých pacientek lze považovat pokles telopeptidů v moči o více než 45 %, močového deoxypyridinolinu o více než 20 %, C-telopeptidu v séru o více než 35 %, osteokalcinu a kostní ALP v séru o více než 20 % oproti vstupní hodnotě daného markeru. Tyto změny jsou s 90% senzitivitou spojeny s pozitivním efektem léčby na denzitu kostního minerálu (BMD). Při ověřování účinnosti léčby pomocí denzitometrie se vychází z nejmenší významné změny (least significant change, LSC) daného přístroje a operátora. Pokles BMD o hodnotu vyšší než LSC po roce léčby je důvodem pro posouzení příčin nepřiměřené odpovědi skeletu na léčbu.

Tibolon je jediným představitelem skupiny tzv. STEARs (selective tissue estrogenic activity regulators), jeho účinek na skelet je estrogení. Účinek tibolonu na kostní markery a BMD je srovnatelný s estrogeny, tibolon však zatím nemá dokumentován účinek na prevenci zlomenin a dosud nebyla stanovena doporučení pro monitorování léčby tímto přípravkem.

Klíčová slova: hormonální substituční léčba – tibolon-monitorování účinků na skelet.

SUMMARY

Vokrouhlická J.: **Monitoring the skeletal effects of estrogens and tibolone**

Long-term use of hormone replacement therapy (HRT) is associated with a significant reduction of vertebral and non-vertebral fracture risk in postmenopausal women. HRT reduces bone turnover into premenopausal range and in a dose-response relationship gradually increases bone mass. For a 90% sensitivity to predict a positive bone mineral density (BMD) response cut-off values of bone markers, expressed as a percentage decrease from baseline, are: -45 % for urinary telopeptides, -35 % for serum CTX, -20 % for urinary deoxypyridinoline, -20 % for serum osteocalcin or bone ALP. Taking into account the least significant change (LSC) of the DEXA machine and the operator only decrease of BMD larger than LSC after 1 year should lead to an reevaluation of an inadequate response of skeleton to the treatment.

Tibolone is the only representative of a separate class of compounds classified as STEARs (selective tissue estrogenic activity regulators). The action of tibolone on bone is clearly estrogen-like effect. Tibolone and estrogens have comparable effects on bone markers and BMD, however fracture data with tibolone are not yet available and there are currently no recommendations for monitoring the treatment with this compound.

Keywords: hormone replacement therapy – tibolone-monitoring of the skeletal effects.

Osteologický bulletin 2003;8(3):82–85

Adresa: MUDr. Jitka Vokrouhlická, Osteocentrum, 3. interní klinika VFN, U nemocnice 1, 128 00 Praha 2, tel.: 224 962 913, fax: 224 922 370, e-mail: vokrouhlicka@volny.cz

Došlo do redakce: 24. 7. 2003

Estrogen – deficitní syndrom

Za posledních 100 let se prodloužila střední délka života ženy a s ní i období života s estrogenním deficitem, který představuje významný rizikový faktor pro kvalitu života. Důsledky poklesu cirkulujících estrogenů mohou být velmi rozsáhlé, od akutních vazomotorických projevů po obtíže chronické, mezi něž patří i postupné ubývání kostní hmoty.

Nedostatek estrogenů vede k vystupňování činnosti osteoklastů a tím stimulaci osteoresorpcce, která není kompenzována odpovídajícím zvýšením kostní novotvorby. Zvýšená osteoresorpcce je spojena s mírným zvýšením ionizovaného kalcia v séru a následným snížením sekrece parathormonu, což vede ke zvýšenému renálnímu vylučování vápníku, snížené tvorbě kalcitriolu a tudíž snížené střevní absorpci vápníku.

Asi u třetiny žen lze dostupnými vyšetřovacími metodami zaznamenat v souvislosti s náhlým deficitem estrogenů akcelerovaný úbytek kostní hmoty (vyšší než 3 % za rok), jemuž nelze zabránit podáváním samotného vápníku a vitamínu D [1]. Logickou metodou volby jak v prevenci, tak léčbě postmenopauzální osteoporózy je hormonální substituční léčba (hormone replacement therapy-HRT), a to buď estrogenem samotným u žen po hysterektomii nebo estrogenem v kombinaci s progestinem u žen se zachovanou dělohou.

ESTROGENY

Mechanismus účinku estrogenů na skelet

Estrogeny řadíme do skupiny tzv. antiresorpčních přípravků. Antiresorpční efekt estrogenů je zprostředkovan přes estrogení receptory na osteoblastech, ve kterých stimuluje tvorbu faktorů, které neutralizují účinek cytokinů na osteoklasty a tím brání jejich aktivaci. Jedním z takových faktorů je osteoprotegerin. Koncentrace osteoprotegerinu je proto mírně vyšší v séru žen léčených estrogeny než u žen bez HRT. Estrogeny rovněž potlačení apoptózy osteoblastů a osteocytů umožňují pozitivní vliv mechanické zátěže na skelet.

Estrogeny a kostní hmota

Při léčbě estrogeny se nezvyšuje pouze obsah minerálu v kostech, ale jednoznačně přibývá kostní hmota. Bylo to prokázáno histomorfometrickým vyšetřením kostních biopsií, získaných u žen před zahájením HRT a po 6 letech léčby [2]. V této studii vedlo podávání estradiolu ve vyšších dávkách (75 mg estradiolu ve formě implantátu aplikovaného v šestiměsíčních intervalech) nejen ke zvýšení denzity kostního minerálu (bone mineral density, BMD) v bederní páteři a krčku femuru, ale ke statisticky významnému zvýšení objemu a tloušťky kostních trámčů.

Estrogeny a markery kostní remodelace

Nasazení estrogenů vede ke snížení markerů osteoresorpce, které lze prokázat již za 2 týdny po zahájení léčby, k dosažení plateau dochází během 3 až 6 měsíců. K následnému snížení markerů kostní novotvorby (v rámci tzv. coupling fenoménu) dochází pomaleji, s dosažením plateau během 6 až 12 měsíců [3].

Estrogeny upravují kostní remodelaci do rozmezí premenopauzálních hodnot. Při posuzování stupně změny markeru u jednotlivé pacientky je třeba vycházet z dokumentované nejmenší významné změny, která již byla pro estrogeny stanovena. Za dobrou odpověď na léčbu estrogeny lze považovat pokles telopeptidů v moči o více než 45 %, močového deoxypyridinolinu o více než 20 %, C-telopeptidu v séru o více než 35 %, osteokalcinu a kostní ALP v séru o více než 20 % oproti vstupní hodnotě daného markeru. Tyto změny jsou s 90% senzitivitou spojeny s pozitivním efektem léčby na BMD [4].

Estrogeny a denzita kostního minerálu

Léčba estrogeny vede ke zvyšování BMD ve všech měřených místech skeletu, a to jak u žen časně po menopauze, tak u starších žen. Tento efekt je nejvyšší v prvních 2 letech po zahájení léčby, což reflektuje iniciální nerovnováhu mezi potlačenou resorpcí a stále lehce vyšší kostní novotvorbou. Zvýšení BMD je významnější v oblasti páteře, tj. místě skeletu s převahou trámčité, tedy metabolicky aktivnější kosti. Jednou ze studií, potvrzujících tento efekt estrogenů na BMD, je studie PEPI, jejímž cílem bylo porovnat účinky 4 různých režimů HRT na BMD v páteři a proximálním femuru za 3 roky léčby [5]. Zatímco pacientky na placebo vykázaly průměrný úbytek kostní hmoty v bederní páteři 1,8 % a v proximálním femuru 1,7 %, u žen s aktivními terapeutickými režimy průměrné zvýšení na páteři kolísalo od 3,5 do 5 % a zvýšení v proximálním femuru činilo 1,7 %. Významnější změny BMD byly zaznamenány u starších žen, žen s nízkou počáteční BMD a u žen, které dříve neužívaly HRT. Studie PEPI také prokázala, že kombinovaná léčba estrogen-progestinem není lepší než samotný estrogen v udržování nebo zvyšování BMD.

Z metaanalýzy 57 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií vychází statisticky vysoce významný rozdíl ve změně BMD v bederní páteři, krčku femuru a v předloktí u žen na HRT oproti placebo po 2 letech léčby [6]. Do této metaanalýzy byly zahrnuty jak preventivní, tak léčebné studie, používající jak oponované tak neoponované estrogeny v perorální i transdermální aplikační formě. Účinek HRT přitom vykazuje jednoznačnou závislost na dávce, a to ve všech měřených místech skeletu po 2 letech léčby. Nízkou dávkou se rozumí ekvivalent 0,3 mg konjugovaných koňských estrogenů (CEE), vysokou dávkou pak ekvivalent 0,9 mg CEE.

Za nejnižší dávky estrogenů, které potlačují osteoresorpci ve stupni, který postačuje k udržení kostní hmoty, jsou považovány: 0,3 mg CEE, 1 mg mikronizovaného 17 β estradiolu a 25 μ g 17 β estradiolu v transdermálním systému [7,8,9]. Pozitivní účinek estrogenů na skelet je potencován současným podáváním kalcia a vitamínu D [10].

Přerušení léčby estrogeny vede ke zrychlení úbytku kostní hmoty [11] a po dalších pěti letech se účinek předchozí léčby na skelet stírá.

Estrogeny a ultrazvuk

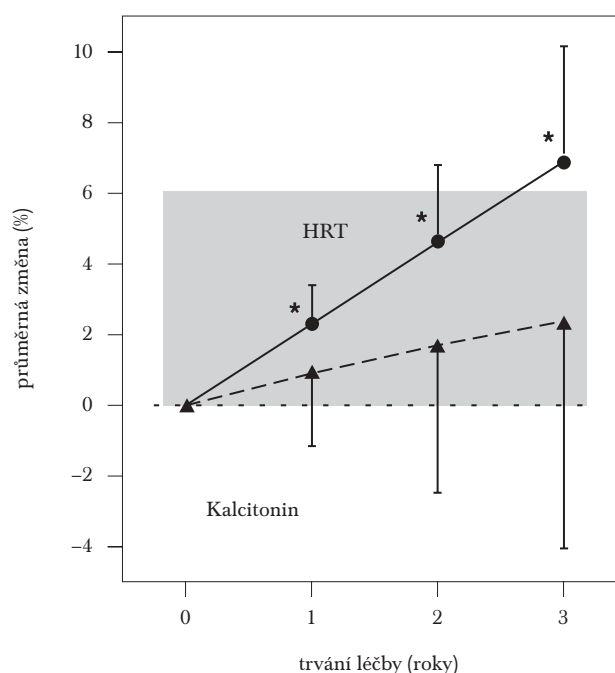
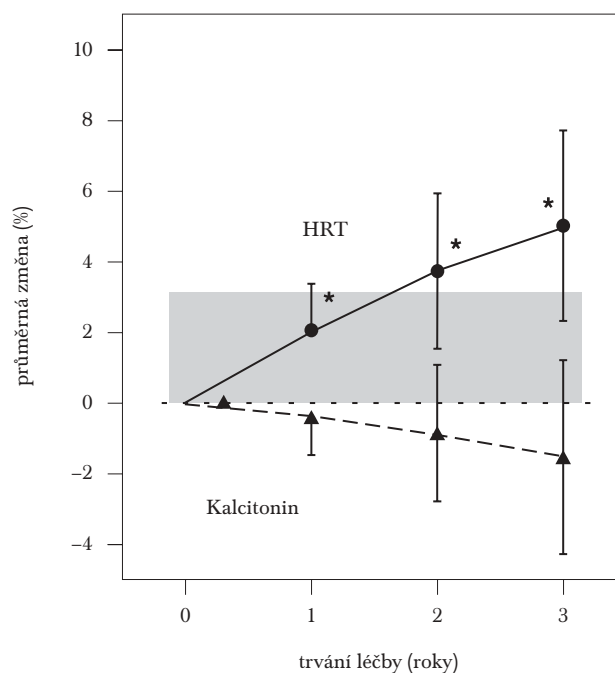
Při podávání estrogenů se zvýšila tuhost (stiffness) patní kosti v prvním roce o 2,3 %, v druhém roce o další 2 % [12]. Při reprodukovatelnosti kolem 4 % je však ultrazvukové vyšetření patní kosti průkazné v průměru až po 4,5 letech léčby. Za přesvědčivé lze však považovat zvýšení tuhosti patní kosti o 5,5 %, což bylo v této studii dosaženo po 2,5 letech užívání HRT. Přitom v bederní páteři byla pozorována změna BMD vyšší než nejmenší významná změna již za 1,5 roku (při reprodukovatelnosti měření bederní páteře celotělovým denzitometrem 1,1 %), (graf 1). Ultrazvuková

denzitometrie patní kosti přístrojem Achilles Plus je tedy pro časné monitorování účinnosti HRT nepoužitelná.

Estrogeny a riziko zlomenin

Dlouhodobé podávání HRT snižuje relativní riziko zlomenin obratlů i nevertebrálních zlomenin. Pokud je podávání HRT zahá-

Graf 1
Změny BMD bederní páteře a tuhosti patní kosti během 2,5letého podávání hormonální substituční léčby (HRT) a kalcitoninu. Změny jsou vyjádřeny v procentech hodnot před zahájením léčby ($x \pm s$). * : $p < 0,05$ v porovnání s hodnotami při léčbě kalcitoninem (t-test) [12]



jeno v prvních letech po menopauze, snižuje na polovinu riziko zlomenin distálního předloktí, které jsou pro tuto věkovou skupinu typické [13]. Díky předčasnému ukončení jedné větve studie WHI existuje jednoznačný důkaz snížení rizika zlomenin při dlouhodobém užívání HRT [14]. Studie WHI je první studií, která splnila kritérium prospektivního sledování náhodně vybraného a dostatečně velkého souboru žen po menopauze, a to ve věku, kdy jsou osteoporotické zlomeniny časté. Toto rameno WHI, do kterého bylo zařazeno 16 608 žen bez anamnézy hysterektomie v průměrném věku 63 let, bylo předčasně zastaveno po 5,2 roku po zhodnocení globálního indexu poukazujícího na převahu rizik nad prospěšností léčby. Ženy užívaly konjugované koňské estrogény v dávce 0,625 mg a medroxyprogesteronacetát v dávce 2,5 mg denně. Pětileté užívání této léčby vedlo k celkovému snížení rizika zlomenin o 24 %, snížení rizika zlomenin obratlů a proximálního femuru o 34 % a snížení rizika dalších osteoporotických zlomenin o 23 %. Tyto výsledky jsou o to cennější, že sledovaná populace žen nebyla vybrána na základě zvýšeného rizika zlomenin.

Vyšetření před nasazením a během podávání HRT

Zahájení HRT je podmíněno informovaným zájmem ženy o dlouhodobou léčbu a vyloučením kontraindikací na základě anamnézy, gynekologického, mamografického a interního vyšetření. Před nasazením HRT je vhodné osteodenzitometrické vyšetření bederní páteře metodou DXA, které jednak včas identifikuje ženy s osteopenií (které z HRT nejvíce profitují) a naopak ženy s nadměrně vysokou BMD, které mají celoživotní riziko osteoporózy nízké, ale mohou mít zvýšené riziko nádorového onemocnění prsu [15]. V rámci vstupního laboratorního vyšetření je postačující stanovit jeden ověřený marker kostní remodelace.

Mezi pravidelné kontroly bezpečnosti léčby patří gynekologické, mamografické a laboratorní vyšetření jedenkrát ročně.

Monitorování účinnosti HRT na skelet

Účinnost léčby je vždy třeba monitorovat v časových intervalech vycházejících z ověřeného údaje o přesnosti měření daným přístrojem.

Přestože HRT po celou dobu užívání účinně chrání skelet před úbytkem kostní hmoty, doporučuje se ověřit účinnost léčby pomocí osteodenzitometrie bederní páteře a proximálního femuru po roce léčby a dále v dvouletých intervalech. Změnu BMD je nutno posuzovat v rámci nejmenší významné změny (least significant change, LSC) daného přístroje a daného operátora. **Za prokázanou účinnost HRT lze považovat uchování nebo zvýšení BMD.**

Ověřený marker kostní remodelace postačuje vyšetřit pokud BMD během podávání HRT průkazně poklesla. **Za prokázanou účinnost HRT lze považovat pokles markeru kostní remodelace do oblasti premenopauzálních hodnot během prvního roku léčby. Nesplnění tohoto kritéria však není důvodem pro vysazení léčby,** protože u jednotlivých pacientů mají biochemické markery kostní remodelace omezenou výpovědní hodnotu.

Podle našich zkušeností teprve pokles BMD o hodnotu vyšší než LSC po roce léčby a současné přetrvávání zvýšených koncentrací kostních markerů je důvodem pro posouzení příčin nepřiměřené odpovědi skeletu na léčbu (popř. pro přehodnocení původní diagnózy nebo změnu léčby).

Ultrazvukovou denzitometrii nelze pro časné monitorování účinnosti léčby používat.

Estrogeny a skelet: závěr

Estrogeny patří do skupiny antiresorpčních léků s prokazatelně dokumentovanou účinností na snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin. Podávání estrogenů upravuje kostní remodelaci do průměrných premenopauzálních hodnot, navozuje postupné přibývání kostní hmoty ve všech oblastech skeletu, a to jak u žen v prvních letech po menopauze, tak u starších žen. Užívání

HRT v minulosti neposkytuje žádnou ochranu proti zlomeninám po období po 80. roce věku.

Jednou z indikací HRT tedy zůstává prevence a léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen s nízkou kostní hmotou, a to po pečlivém zvážení přínosů a rizik této léčby.

Pro všeobecně známá rizika spojená s užíváním klasické HRT polovina žen ukončuje léčbu po 6–12 měsících a zhruba 80 % žen pak s užíváním HRT končí do 3 let. Jedním z nejčastějších důvodů odmítání nebo úplného přerušení léčby jsou obavy z nádorového onemocnění prsu. Takto krátkodobá léčba se v prevenci osteoporózy prakticky neuplatňuje.

TIBOLON

Charakteristika tibolonu a mechanismus účinku

Tibolon je mnoho let registrován v České republice k léčbě klimakterických obtíží a k prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen. Tibolon je prvním zástupcem nové skupiny látek s tkáňově selektivním účinkem, tzv. STEARs (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators, selektivní regulační tkáňové estrogenní aktivity). Znamená to, že estrogeně působí na kostní tkáň, mozek a vaginální sliznici, naproti tomu ve tkáních, ve kterých je estrogenní efekt nežádoucí, jako estrogen nepůsobí (mléčná žláza, endometrium). Za tyto účinky jsou převážně zodpovědné tři hlavní metabolity tibolonu. Tibolon totiž je po perorálním požití velmi rychle konvertován na dva hydroxymetabolity, které se váží na estrogenní receptory a jsou zodpovědné za estrogenní účinky tibolonu, a na delta 4 izomer, který se preferenčně váže na gestagenní a androgenní receptory. Tkáňově specifické účinky pak lze vysvětlit interakcí několika mechanismů, které závisí na cílové tkáni:

- **Aktivace steroidních receptorů** (protektivní účinek tibolonu na kost je dán jeho estrogenním účinkem zprostředkovaným aktivací estrogenního receptoru na osteoblastech).
- **Enzymatická regulace** (v prsu tibolon a jeho metabolity snižují koncentraci biologicky aktivních estrogenních metabolitů převážně cestou inhibice aktivity sulfatasy).
- **Tkáňově specifický metabolismus tibolonu** (v endometriu dochází ke konverzi na delta 4 izomer s gestagenním účinkem).

Tibolon proto účinně léčí klimakterické obtíže [16], pozitivně ovlivňuje náladu a libido [17], vykazuje nízký výskyt napětí v prsech, nezvyšuje mamografickou denzitu [18], nezpůsobuje proliferaci endometria [19] a jeho užívání je tedy spojeno s významně nižším výskytem vaginálního krvácení a špinění než konvenční kontinuální HRT, léčí vaginální atrofii [20]. Díky svému profilu je tibolon vhodný pro dlouhodobé užívání jako prevence osteoporózy.

Tibolon a markery kostní remodelace

Tibolon inhibuje kostní resorpci ve stejné míře jako estrogeny. Ve dvouleté, randomizované studii, srovnávající účinnost tibolonu v dávce 2,5 mg a 1,25 mg s kombinací estradiolu v dávce 2 mg a norethisteronacetátu v dávce 1 mg byl zaznamenán obdobný pokles markerů osteoresorpce ve všech 3 skupinách, potvrzující estrogenní účinek tibolonu na kost [21]. Gallagher et al. sledoval v dvouleté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii účinek 4 různých dávek tibolonu (0,3 mg, 0,625 mg, 1,25 mg, 2,5 mg) na prevenci úbytku kostní hmoty u 770 časně postmenopauzálních žen. U všech sledovaných markerů kostní remodelace došlo k dávkově závislému poklesu ve všech skupinách na aktivní léčbě, přičemž rozdíl oproti placebu začal dosahovat statistické významnosti již od dávky 0,625 mg [22]. Stupeň poklesu markerů kostní remodelace, průkazný při monitorování léčby, zatím nebyl stanoven.

Tibolon a denzita kostního minerálu

Tibolon jednoznačně zabraňuje úbytku kostní hmoty u žen v prvních letech po menopauze. V otevřené, nerandomizované, prospektivní studii, srovnávající účinek tibolonu s kontrolní skupinou neléčených žen byl po 10 letech léčby prokázán rozdíl BMD v páteři i proximálním femuru vyšší než 12 % [23]. Tibolon má rovněž pozitivní účinek na BMD i u starších žen, a to již v dávce 1,25 mg. V dvouleté, randomizované, placebem kontrolované studii u žen více než 10 let po menopauze došlo ke srovnatelnému zvýšení BMD v bederní páteři v dávce 1,25 mg i 2,5 mg tibolonu (o 5–6 %) a v distálním předloktí (o 2 %) [24].

Tibolon a skelet: závěr

Tibolon v dávkách 2,5 mg i 1,25 mg prokazatelně zabraňuje úbytku kostní hmoty u žen v časně i pozdní menopauze stejně účinně jako estrogeny. Na rozdíl od estrogenů však léčba tibolonom vykazuje podstatně méně nežádoucích účinků. Antiresorpční efekt lze pozorovat již od dávky 0,625 mg. Doporučení pro monitorování léčby tibolonom na skelet zatím nebyla publikována. Tibolon není registrován pro léčbu osteoporózy, protože zatím neproběhla žádná klinická studie dokumentující příznivé účinky v prevenci zlomenin u žen s osteoporózou.

Předneseno na Pracovním dnu SMOS, Praha 15. 5. 2003.

Literatura

- Štěpán JJ, Pospíchal J, Presl J, et al. Prospective trial of ossein-hydroxyapatite compound (OHC) in surgically induced postmenopausal women. *Bone* 1989;10:179–85.
- Khastgir G, Studd J, Holland A et al. Anabolic effect of estrogen replacement on bone in postmenopausal women with osteoporosis: histomorphometric evidence in a longitudinal study. *JCEM* 2001;86:289–95.
- Štěpán JJ, Pospíchal J, Schreiber V, et al. The application of plasma tartrate resistant acid phosphatase to assess changes in bone resorption to artificial menopause and its treatment with estrogen and norethisterone. *Calcif Tissue Int* 1989;46:273–80.
- Delmas PI, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;(Suppl6):2–17.
- PEPI (Writing Group for Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial). Effects of hormone therapy on bone mineral density. Results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions [PEPI] trial. *J Am Med Assoc* 1996;276:1389–96.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Rev* 2002;23:529–39.
- Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. *Ann Intern Med* 1999;130:897–904.
- Ettinger B, Genant HK, Steiger P, et al. Low-dose micronized 17-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Amer J Obstet Gynecol* 1992;166:479–88.
- Notelovitz M, Johnston M, Smith S, et al. Metabolic and hormonal effects of 25-mg and 50-mg 17 β -estradiol implants in surgically menopausal women. *Obstet Gynecol* 1987;70:749–54.
- Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nut* 1998;67:18–24.
- Trémollières FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001;12:385–90.
- Štěpán J, Formánková J, Mašatová, et al. Porovnání účinnosti léčby 17 β -estradiolem a kalcitoninem u žen s úbytkem kostní hmoty po menopauze. *Čas lék čes* 1997;136:242–8.
- Randell KM, Hakanen RJ, Kroger H, Saarikoski S. Does hormone-replacement therapy prevent fractures in early postmenopausal women? *J Bone Miner Res* 2002;17:528–33.
- WHI (Writing Group for 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 study. *J Am Med Assoc* 2002;288:321–33.
- Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women. *J Am Med Assoc* 1996;276:1404–8.
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös, et al. A double-blind randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:904–911.
- Palacios S, Menendez C, Jurado R et al. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas* 1996;23:55–62.
- Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estril or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000;20:101–7.
- Völker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001;4:203–8.
- Morris EP, Chong H, Robinson J et al. Effects on the lower genital tract of tibolone use for 8 years in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;35(Suppl 1):50.
- Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, et al. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17 β -estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 2002;13:241–8.
- Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, et al. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:471.
- Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5:309–26.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, et al. Tibolone: Prevention of postmenopausal bone loss in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2419–22.