

Tibolon v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy

J. VOKROUHLICKÁ

Revmatologický ústav, Praha

SOUHRN

Vokrouhlická J.: **Tibolon v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy**

Tibolon je přes 20 let používán jako přípravek k léčbě vazomotorických symptomů a k prevenci osteoporózy u žen po menopauze. Díky unikátnímu, tkáňově specifickému metabolismu byl zařazen do skupiny STEARs (selective tissue estrogenic activity regulators/selektivní regulátory tkáňové estrogení aktivity). Tibolon snižuje kostní obrát v obdobném rozsahu jako hormonální terapie a zvyšuje densitu kostního minerálu u mladších i starších postmenopauzálních žen. Velká klinická studie tyto údaje potvrdila a přinesla informace o statisticky významném snížení rizika nových zlomenin obratlů u starších žen s osteoporózou, léčených tibolone v denní dávce 1,25 mg. U této populace starších žen však bylo dlouhodobé užívání tibolonu spojeno se zvýšením rizika cévní mozkové příhody. Tibolon zůstává, díky vysoké účinnosti na zmírnění klimakterických obtíží a symptomů spojených s urogenitální atrofií, výhodnou alternativou prevence osteoporózy u pacientek s akutním klimakterickým syndromem a zvýšeným rizikem osteoporózy. Přes vynikající výsledek na snížení rizika zlomenin však tibolon další indikaci léčby osteoporózy nezískal.

Klíčová slova: tibolon, STEARs, osteoporóza, menopauza

SUMMARY

Vokrouhlická J.: **Tibolone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis**

For over 20 years, tibolone has been used for the treatment of vasomotor symptoms and for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women. Thanks to its unique, tissue-specific metabolism, it was included in the group of selective tissue estrogenic activity regulators (STEARs). Tibolone decreases bone turnover to an extent similar to that in hormonal therapy and increases bone mineral density in both younger and older postmenopausal women. This was confirmed by a large clinical study that informed about statistically significant reduction in the risk of new vertebral fractures in elderly osteoporotic women treated with a daily dose of 1.25 mg of tibolone. However, in this population of elderly women, prolonged use of tibolone was related to a higher risk of stroke. Because of its high effectiveness in reducing menopausal problems and symptoms connected with urogenital atrophy, tibolone remains a suitable alternative for preventing osteoporosis in patients with acute menopausal syndrome and an increased risk of osteoporosis. Despite excellent results in lowering the risk of fractures, tibolone has not been indicated for further use in the treatment of osteoporosis.

Keywords: tibolone, STEARs, osteoporosis, menopause

Osteologický bulletin 2008;13(1):12–16

Adresa: MUDr. Jitka Vokrouhlická, Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, tel.: 234 075 350, fax: 224 914 451

Došlo do redakce: 17. 1. 2008

Přijato k tisku: 14. 2. 2008

Charakteristika

Tibolon je jediným zástupcem skupiny STEARs (selective tissue estrogenic activity regulators/selektivní regulátory tkáňové estrogení aktivity). V České republice je registrován ve formě 2,5 mg tablet pod obchodním označením Livial (Organon), Ladybon (Zentiva), Tibolon-TEVA (Teva) a Tibolvivax (Intervet). Tibolon je registrován k léčbě příznaků nedostatku estrogenů u žen, které jsou alespoň jeden rok po menopauze, a k prevenci osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem budoucích fraktur a s intolerancí nebo kontraindikací jiných přípravků schválených pro prevenci osteoporózy.

Tibolon se v klinické praxi používá téměř 20 let. Dříve byl považován, díky svému odlišnému profilu, za podskupinu hormonální substituční terapie (hormone replacement therapy – HRT), nazývanou gonadomimetika nebo tkáňově specifická HRT.

Mechanismus účinku tibolonu

Tibolon (17-hydroxy-7 α -methyl-19-nor-17 α -pregn-5(10)-

en-20-yn-3-on se sumárním vzorcem C₂₁H₂₈O₂) je strukturně příbuzný progestinům odvozeným z 19-nortestosteronu (obrázek 1).

Podkladem selektivity hormonálních účinků tibolonu v různých tkáních je jeho unikátní, tkáňově specifický metabolismus [1]. Tibolon je po perorálním požití rychle metabolizován na tři biologicky aktivní metabolity: 3 α -hydroxy a 3 β -hydroxy metabolity, které se váží na estrogení receptory a jsou zodpovědné za estrogení účinky tibolonu a na Δ 4 izomer, který se preferenčně váže na gestagení a androgení receptory (tabulka 1) [2].

Metabolity tibolonu působí přímo na hormonální receptory a ovlivňují aktivitu enzymatických procesů, které v cílových tkáních určují hladiny vlastních aktivních estrogenů. Tyto procesy jsou selektivní – v každé tkáni je upřednostňována tvorba jiného metabolitu.

Hydroxymetabolity, vzniklé konverzí tibolonu 3 α -hydroxysteroiddehydrogenázou (HSD) a 3 β -HSD/isomerázou v játrech a ve střevě, se díky přítomnosti 3-OH skupiny v kruhu A molekuly steroidu váží na estrogení receptory,

s preferencí k estrogenním receptorům α [3]. Hydroxymetabolity působí na akutní klimakterický syndrom, cévní systém, urogenitální systém a kost stejně jako estrogeny. V cirkulaci lze navíc detekovat inaktivní sulfatované 3-OH-metabolity, které jsou v játrech konjugovány sulfotransferázou. Tento podíl 3-OH-metabolitů může být reaktivován v různých tkáňích sulfatázami.

De Gooyer et al prokázal, že tibolon a jeho metabolity inhibují sulfatázy tkáňově specifickým způsobem. Tibolon inhibuje sulfatázu v prsní tkáni a buňkách endometria (což přispívá k antiestrogennímu účinku), nikoli však v kostních buňkách. V kosti tedy mohou sulfatované metabolity sloužit jako rezervoár estrogenní aktivity (umožňující silný estrogenní vliv). Přesto, že dva estrogenní metabolity tibolonu mají nižší estrogenní účinnost než estradiol, v cirkulaci se vyskytují v množstvích dostatečných pro plnohodnotný estrogenní účinek [4].

Tibolon a jeho metabolity nepodléhají aromatizaci enzymem aromatázou [5].

Primárním produktem selektivního metabolismu tibolonu v endometriu je třetí metabolit, $\Delta 4$ izomer. $\Delta 4$ izomer se váže na gestagenní receptory, a chrání tak endometrium před agonistickým vlivem dvou estrogenních metabolitů. Tkáňově selektivní účinek tibolonu na sulfatázu také redukuje estrogenní aktivitu v endometriu [6].

Účinek tibolonu na kost

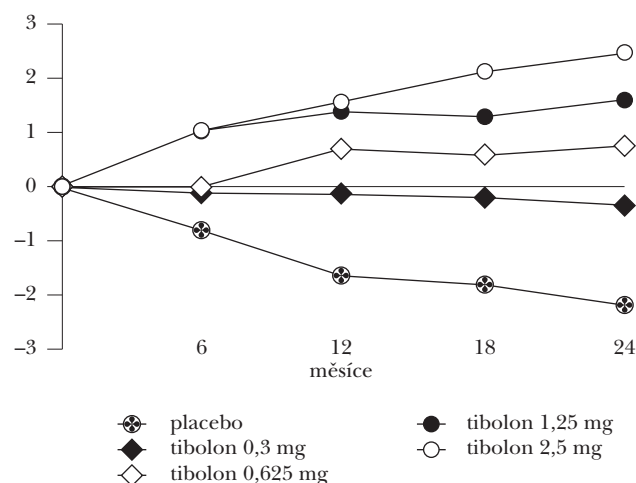
Protektivní vliv tibolonu na kost je zprostředkovan hydroxymetabolity, působícími na estrogenní receptory v kosti. Tento účinek lze totiž blokovat pouze antiestrogenem, ne však antiandrogenem nebo antigestagenem [7]. V experimentu na krysách tibolon zabránil úbytku kostní hmoty inhibicí osteoresorpce a v závislosti na dávce vedl k zachování kvality jak trámčité, tak kortikální kosti ve stejné míře jako estrogeny [8,9].

Účinky tibolonu na kost byly rovněž hodnoceny v experimentu na opicích. Primárním cílem této studie bylo zhodnocení efektu tibolonu, ve srovnání s estrogenem a estrogen-gestagení kombinací, na koronární atherosklerózu. Ve skupině léčené tibolonem došlo k výraznějšímu nárůstu denzity kostního minerálu (BMD, bone mineral density) než v ostatních skupinách [10].

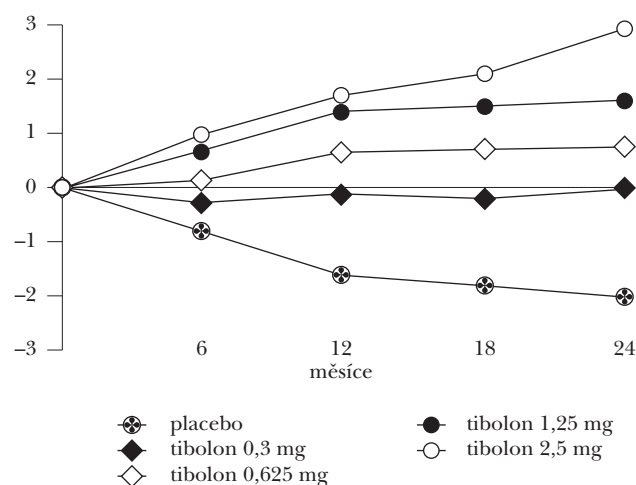
První klinický údaj o ochranném účinku tibolonu na kost u časně postmenopauzálních žen pochází ze studie Lindsaya a Harta [11]. Geussens et al. následně prokázal průměrné zvýšení BMD v bederní páteři o 12 % po 2 letech léčby tibolonem u starších žen s osteoporózou [12]. Cílem dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií bylo najít nejnižší účinnou dávku tibolonu na zabránění úbytku kostní hmoty u žen časně po menopauze [13,14]. V obou studiích vykázaly dávky 1,25 mg a 2,5 mg obdobnou účinnost v prevenci kostních ztrát v oblasti páteře i kyčle. Studie Gallaghera byla dvouletá, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie účinnosti tibolonu v závislosti na jeho dávce (v rozmezí 0,3 mg až 2,5 mg denně) u 770 postmenopauzálních žen [14]. Dávky 0,625 mg, 1,25 mg a 2,5 mg denně vedly k progresivnímu nárůstu BMD v bederní páteři (graf 1) a celkovém proximálním femoru (graf 2). Rozdíly v průměrných procentuálních změnách BMD oproti vstupním hodnotám byly významné ($p < 0,05$) oproti place-

bu pro všechny dávky tibolonu. V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 88 postmenopauzálních žen s již prodělanou zlomeninou bylo zaznamenáno zvýšení kostní hmoty o 6,9 % v bederní páteři a o 4,5 % v krčku femoru u žen užívajících tibolon [15]. Dlouhodobá účinnost tibolonu na udržení BMD byla prokázána v otevřeném, nerandomizovaném studiu u 74 žen, kdy po desetiletém

Graf 1
Vliv tibolonu na % změnu BMD bederní páteře (podle [14])



Graf 2
Vliv tibolonu na % změnu BMD krčku femoru (podle [14])



Tabulka 1
Vazba tibolonu a jeho metabolitů na receptory, (podle [2])

	Estrogenní receptory	Gestagenní receptory	Androgení receptory
TIBOLON	–	+	+
3 α -OH tibolon	+	–	–
3 β -OH tibolon	+	–	–
$\Delta 4$ -isomer	–	+	+

užívání tibolonu je kostní hmota v průměru o 12 % vyšší než u neléčených žen, a to jak v bederní páteři, tak kyčli (graf 3) [16]. Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, posuzující účinky tibolonu u 91 žen více než 10 let po menopauze prokázala stabilní zvyšování BMD v léčené skupině. Po 2 letech byl zaznamenán nárůst BMD v bederní páteři o 5,1 % a v distálním předloktí o 1,9 % [17].

V souladu s účinky tibolonu na zvýšení nebo udržení BMD je jeho efekt na biochemické markery kostní remodelace. Při léčbě tibolonem se snižují jak markery osteoresorpce, tak markery kostní novotvorby, což bylo prokázáno např. ve výše zmíněné rozsáhlé americké studii u 770 žen,

kdy během dvouleté léčby tibolonem došlo k dávkově závislému poklesu jak resorpčního markeru v moči (N-telopeptid kolagenu typu I), tak markerů kostní novotvorby v séru (osteokalcin a kostní izoenzym alkalické fosfatázy) (graf 4). Dávky 1,25 mg a 2,5 mg vedly ke konzistentnímu poklesu N-telopeptidu o 45–50 % [14]. Korelaci efektu tibolonu na BMD s účinkem na potlačení kostního obratu u starších postmenopauzálních žen rovněž prokázala placebem kontrolovaná studie, ve které byl zaznamenán 30% pokles osteokalcinu, klíčového markeru kostní novotvorby [18].

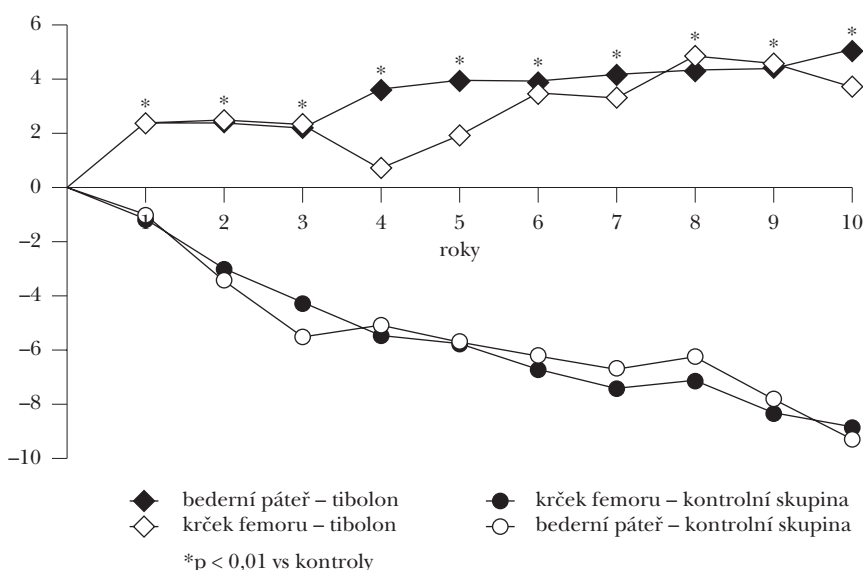
Tibolon účinně brání úbytku kostní hmoty, ke kterému dochází při léčbě agonisty GnRH [19]. Podávání tibolonu zároveň s agonistou GnRH zabrání jak úbytku kostní hmoty, tak vazomotorickým obtížím, navozeným podáváním tohoto analogu gonadoliberinů.

Tibolon a riziko zlomenin

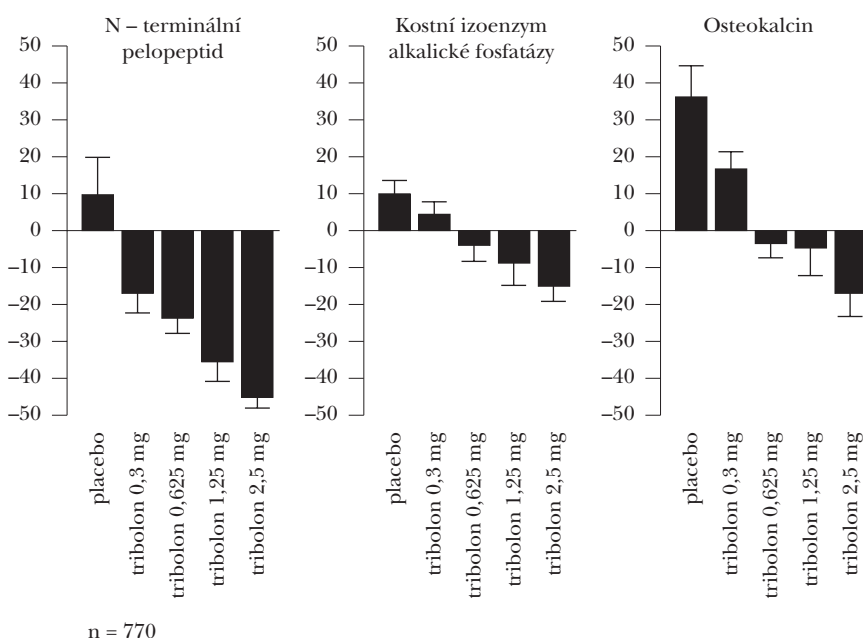
Cílem observační studie The Million Women's Study (MWS) bylo posoudit účinky různých forem hormonální substituční léčby a tibolonu u žen ve věku od 50 do 69 let. U žen užívajících čisté estrogény, estrogen-gestagenní HRT a tibolon byla prokázána velmi podobná míra redukce rizika zlomenin (36, 42, a 33%) ve srovnání se ženami, které žádnou hormonální léčbu neužívaly [20].

Primárním cílem studie LIFT (Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone) bylo zhodnotit vliv tibolonu v dávce 1,25 mg na incidenci nových zlomenin obratlů v souboru starších postmenopauzálních žen s osteoporózou [21]. Do studie bylo zařazeno celkem 4 538 postmenopauzálních žen ve věku 60 až 85 let (průměrný věk 68 let) s BMI $\leq 34 \text{ kg/m}^2$ a prokázanou osteoporózou (T-skóre $\leq 2,5 \text{ SD}$ bez přítomnosti asymptomatické fraktury, nebo T-skóre $\leq 2 \text{ SD}$ s přítomností asymptomatické fraktury). Studie LIFT, zahájená v roce 2001, byla plánována na 36 měsíců, s následným prodloužením o dalších 24 měsíců. Z analýzy po 2,75 letech léčby vyšlo **statisticky významné snížení rizika zlomenin obratlových těl o 50 %** (hazard ratio 0,5; $p = 0,0003$) u pacientek užívajících tibolon (2,1 %) oproti pacientkám na placebo (4,1 %). Studie byla předčasně ukončena na základě doporučení Komise pro monitorování bezpečnosti (Data Safety Monitoring Board) ze dvou důvodů. Po téměř 3 letech sledování bylo zaznamenáno zvýšení rizika CMP u žen léčených tibo-

Graf 3
Vliv tibolonu na % změnu BMD krčku femoru a bederní páteře – 10letá studie (podle [14])



Graf 4
Vliv tibolonu na markery kostního metabolismu (podle [14])



lonem (1,1 %) v porovnání s placebem (0,5 %), relativní riziko 2,3; $p = 0,02$. Absolutní zvýšení rizika je 2,3 CMP na 1 000 léčených žen ročně. Druhým důvodem bylo dosažení primárního cíle studie, tedy jednoznačný průkaz účinku tibolonu v dávce 1,25 mg na snížení rizika nových zlomenin obratlů.

Analýza dalších ukazatelů účinnosti a bezpečnosti podávání tibolonu ve studii LIFT by měla přinést důležitá data, mimo jiné z oblasti kardiovaskulárního systému. Souhrnné výsledky studie LIFT zatím publikovány nebyly.

Tibolon a endometrium

Tibolon, díky selektivnímu lokálnímu metabolismu na $\Delta 4$ izomer s progestagenními vlastnostmi, nestimuluje růst endometria [22,23]. Tibolon má výrazně lepší klinickou snášenlivost ve smyslu nepravidelného krvácení než HRT, jak ukázaly i výsledky studie OPAL [24].

Studie THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints) sledovala histologii endometria u žen užívajících tibolon v dávce 2,5 mg a 1,25 mg a CEE/MPA u 3 240 postmenopauzálních žen. Pacientkám byla měřena výška endometria vaginálním ultrazvukem a každoročně prováděna biopsie endometria. Studie prokázala bezpečnost tibolonu pro endometrium. Účinek tibolonu na endometrium je obdobný jako klasická kombinovaná HRT s lepším profilem amenorei [25].

Tibolon a prs

Tibolon v prsní žláze inhibuje enzym sulfatázu, v důsledku toho tvorbu účinného estronu a estradiolu z neaktivního estronu sulfátu [4]. Užívání tibolonu je oproti klasické HRT spojeno s výrazně nižším výskytem napětí a bolestivosti prsů. Tibolon nezvyšuje mammografickou denzitu [26].

V rozporu s těmito prokázanými vlastnostmi tibolonu byl výsledek studie Million Women Study (MWS), kde bylo tibolonu přisouzeno RR pro karcinom prsu 1,45 [27]. MWS zahrnuje 1 084 110 žen, které podstoupily screeningovou mammografii, průměrná doba sledování pro incidenci byla 2,6 roku, pro úmrtí 4,1 roku. Ve studii bylo jen 6 % žen užívajících tibolon a hodnocení opomíjí skutečnost, že tibolon byl dosud předepisován právě ženám s vyšším rizikem karcinomu prsu.

Postavení tibolonu v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy

Osteoporóza je typickou civilizační chorobou, která ve spojitosti s prodlužováním průměrného věku postihuje stále větší procento populace a má důsledky nejen zdravotní, sociální, ale díky nákladům na léčbu zlomenin i ekonomické. Proto je velmi důležité klást důraz na prevenci.

U jedné třetiny žen lze v souvislosti s deficitem ovariálních hormonů zaznamenat akcelerovaný úbytek kostní hmoty, jemuž nelze zabránit samotnou suplementací vápníkem a vitamínem D [28]. U těchto časně postmenopauzálních žen je k potlačení estrogen-dependentního zvýšení osteoresorpce nutná účinná antiresorpční léčba s dobrým bezpečnostním profilem a fyziologickým účinkem na zachování kvality kosti. Prevenci se doporučuje zahájit co nejdříve po menopauze, aby se uchovalo co nejvíce kostní hmoty a aby případné poškození architektury kosti bylo co nejnižší.

V současné době lze k prevenci osteoporózy u rizikových žen po menopauze volit ze tří skupin přípravků, působících přes estrogenní receptory: HRT, tibolon (STEARs) a raloxifen (představitel selektivní modulátorů estrogenních receptorů, SERMs). Všechny tyto lékové skupiny mají prokázanou účinnost v prevenci zlomenin obratlů. Přestože výsledky velkých klinických studií rozpoutaly široké diskuse ohledně rizik při dlouhodobém podávání HRT a poměr přínos/riziko byl přehodnocen, zůstávají HRT a tibolon (pokud nejsou kontraindikace) metodou volby v prvních letech po menopauze u žen s akutním klimakterickým syndromem a zvýšeným rizikem osteoporózy. Raloxifen se pak jeví výhodnou volbou prevence osteoporózy u pacientek se zvýšeným rizikem tohoto onemocnění, avšak bez vegetativních obtíží klimakterického syndromu.

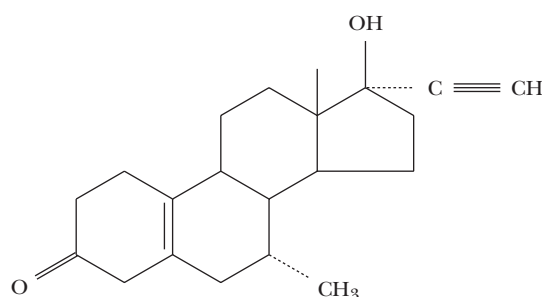
Ostatní přípravky, registrované pro léčbu osteoporózy, nemají pro prevenci dostatečná data a ověření bezpečnosti jejich dlouhodobého podávání v indikaci prevence osteoporózy je více než žádoucí.

Ochranný efekt HRT, tibolonu a raloxifenu na kost se uplatňuje pouze po dobu podávání, které by mělo být dlouhodobé. Dlouhodobou spoluprací pacientky usnadňuje individuální volba kvalitního a dobře tolerovaného preparátu.

Tibolon se pro své diferencované účinky v různých tkáních a přesvědčivě dokumentovaný efekt na zabránění úbytku kostní hmoty jeví jako výhodná volba v indikaci prevence osteoporózy u rizikových pacientek s vegetativními příznaky klimakterického syndromu v prvních letech po menopauze. Za pacientky rizikové pro vznik osteoporózy můžeme považovat ženy vstupující do menopauzy s již nízkou kostní hmotou, pacientky s již prodělanou osteoporotickou zlomeninou nebo pacientky s prokázaným zrychleným úbytkem kostní hmoty (zvýšením kostních markerů nad premenopauzální úroveň nebo významným poklesem BMD při kontrolní densitometrii). Předepisování tibolonu z indikace prevence osteoporózy je samozřejmě podmíněno informovaným zájmem ženy o dlouhodobou léčbu, vyloučením kontraindikací léčby a možností pravidelných kontrol účinnosti a bezpečnosti léčby gynekologem.

Z dosud publikovaných dat jednoznačně vyplývá, že příznivé účinky HRT a tibolonu výrazně převyšují nad riziky, pokud je léčba zahájena u mladších žen (do 60 let), naopak s rostoucím věkem zahájení HRT začínají převažovat rizika [29]. Proto i na výsledky studie LIFT je nutné pohlížet z hlediska věku zařazených pacientek. Spektrum pacientek

Obr. 1
Strukturální vzorec tibolonu



ze studie LIFT (průměrný věk 68 let) bylo odlišné od populace mladších, postmenopauzálních žen, kterým je běžně tibolon nasazován k léčbě akutního klimakterického syndromu. Riziko CMP je v klinické databázi dokonce sníženo (0,99 případu/1 000 osoboroků roků vs 2,18 pro placebo). Při rozhodování o výběru léčby pro starší pacientku s již prokázanou osteoporózou tedy o tibolonu nelze na základě výsledků studie LIFT uvažovat.

Závěr

V prevenci úbytku kostní hmoty u rizikových, časně postmenopauzálních žen je účinnost tibolonu srovnatelná s konvenční HRT. Obdobnou účinnost jako HRT vykazuje tibolon i v léčbě akutního klimakterického syndromu a urogenitální atrofie. Tibolon na rozdíl od klasické HRT (a obdobně jako raloxifen) nezvyšuje prsní denzitu, nestimuluje endometrium a je obecně lépe snášen. Tibolon zůstává výhodnou alternativou **prevence osteoporózy u pacientek s akutním klimakterickým syndromem a zvýšeným rizikem osteoporózy**. Jak podávání HRT, tak léčba tibolonem by měla být vedena gynekologem. Zahájení obou těchto léčebných modalit by rovněž v indikaci prevence postmenopauzálního úbytku kostní hmoty mělo důsledně respektovat individualizaci léčby, volbu nejnižších účinných dávek a nutnost včasného nasazení na počátku menopauzy, kdy je jediné možné ochránit kost před irreverzibilními změnami a kdy výhody této léčby výrazně převažují nad riziky [29,30].

Přes vynikající výsledek na snížení rizika zlomenin ve studii LIFT tibolon další **indikaci léčby osteoporózy nezískal**. U starších pacientek, u nichž byla zahájena hormonální léčba později po menopauze, převažují rizika nad příznivými účinky terapie. V případě tibolonu 50% snížení rizika nových zlomenin obratlů nemůže vyvážit 2,3násobné zvýšení rizika cévních mozkových příhod u starších pacientek s osteoporózou.

Tato práce vznikla za podpory VZ MZ 0002372801.

Literatura

- Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:231–238.
- De Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WGEJ, Verheul HAM. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2002;68:21–30.
- Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J-J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998;54:105–112.
- De Gooyer ME, Overkليفt Vaupel Kleyn GT, Smits KC, Ederveen AGH, Verheul AM, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue-specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell End* 2001;183:55–62.
- De Gooyer ME, Oppers-Tiemissen HM, Leysen D, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone is not converted by human aromatase to 7-methyl-17-ethynylestradiol (7-MEE), analysis with sensitive bioassays for estrogens and androgens and LC-MS/MS. *Steroids* 2003;68:233–241.
- Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gurpide E. Human endometrial 3-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45:345–351.
- Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. *J Bone Miner Res* 2001;16:1651–1657.
- Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. Tibolone, a steroid with tissuespecific hormone profile, completely prevents ovariectomy-induced bone loss in sexually mature rats. *J Bone Miner Res* 1999;14:1963–1970.
- Ederveen AGH, Spanjers CPM, Quaytaal JHM, Kloosterboer HJ. Effect of 16 months of treatment with tibolone on bone mass, turnover, and biomechanical quality in mature ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:1674–1681.
- Clarkson TB, Anthony MS, Wagner JD. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5396–5404.
- Lindsay R., Hart DMcK, Kraszewski A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1980;280:1207–1209.
- Geusens P, Dequeker J, Gielen J, Schot LPC. Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD14) in women with established osteoporosis. *Maturitas* 13 (1991) 151–159.
- Berning B, Van Kuijk C, Coelingh Bennink HJT, Kicovic PM, Fauser BJCM. Effects two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a 2-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996;19:395–399.
- Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. 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;86:4717–4726.
- Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kröger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998;92:574–579.
- Rymer J. 10 Years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5:390–398.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarlo J, Christiansen C. Tibolone: prevention of postmenopausal bone loss in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 2419–2422.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Hassager C, Christiansen C. The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. *Bone* 1997;20:151–155.
- Lindsay PC, Shaw RW, Coelingh Bennink HJ, Kovic P. The effect of addback treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotrophin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). *Fertil Steril* 1996;65:342–348.
- Banks EE, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I, for the MillionWomen Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291:2212–2220.
- Cummings SR. LIFT study is discontinued. *BMJ* 2006; 332:667.
- Völker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001;4:203–8.
- Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, et al. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause* 2004;11:423–9.
- Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA; OPAL Investigators. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1320–7.
- Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, den Hollander W, Stathopoulos V, Helmond FA for the Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints (THEBES) Study Group. Endometrial Effects of Tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911–8.
- Colacurci N, Mele D, De Franciscis P, et al. Effects of tibolone on the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;1998;80:235–8.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; August 9, Vol. 36:419–427.
- Štěpán JJ, Pospíchal J, Presl J et al. Prospective trial of ossein-hydroxyapatite compound (OHC) in surgically induced postmenopausal women. *Bone* 1989;10: 179–185.
- Salpater SR, Walsh JME, Greyber E. Mortality Associated with Hormone Replacement Therapy in Younger and Older Women, A Metaanalysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.
- Ettinger B. Tibolone for Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2007; 57:35–38.