El estudio del millón de mujeres y cáncer de seno

El estudio Millón de mujeres realizado en Gran Bretaña añadió un ingrediente más a la polémica sobre la TRH a nivel mundial. Incluimos este editorial escrito por el profesor León Speroff, por considerarlo de gran valor al aporte de la comprensión que nos debemos los interesados en el tema.

FUENTE: MATURITAS 2003, 13 AGOSTO: en prensa. Editor Jefe

Editorial

El estudio del millón de mujeres reunió 1.084.110 mujeres entre 1996 y el 2001 de aquellas invitadas por el servicio nacional de salud del Reino Unido en el programa de tamizaje de cáncer de seno con mamografía cada 3 meses (cerca de la mitad habían usado terapia hormonal postmenopáusica)1. Los datos del estudio fueron recogidos en un cuestionario que se recibía antes de la mamografía, y las mujeres se siguieron para determinar la incidencia y muerte por cáncer de mama.

El estudio es importante por el gran número de sujetos y el ajuste por los ya bien conocidos factores asociados con el riesgo de cáncer de mama. No se vio aumento de la incidencia de cáncer de mama en usuarias pasadas con ningún preparado hormonal, independiente del tiempo desde la suspensión, por menos de 5 a 10 años o más años (con la excepción de la suspensión en el año previo al diagnóstico), e independiente de la duración del uso. Basados en un promedio de seguimiento de 2.6 años, los riesgos relativos para cáncer invasivo de mama fueron:

No usuarias	1.00 (0.96-104)
Usuarias anteriores	1.01 (0.95-1.08)
Usuarias actuales	
Sólo Estrógenos	1.30 (1.22-1.38)
Estrógenos –progestinas	2.00 (1.91-2.09)
Tibolona	1.45 (1.25-1.67)

El riesgo de cáncer de mama se aumenta con la duración del uso en las usuarias actuales. Similar aumento se vio en usuarias de estrógenos conjugados, estradiol, formulaciones orales, productos transdérmicos e implantes. Resultados similares se reportaron comparando bajas y altas dosis de estrógenos, preparaciones con diferentes progestinas (acetato de medroxiprogesterona, noeretindrona, norgestrel/levonorgestrel), y usuarias de regímenes secuenciales o continuos. El riesgo de cáncer de mama aumentó en usuarias de sólo progestinas, sin embargo este análisis se basó solamente en 9 casos de 618 usuarias.

Preguntas problemáticas

Los datos informados por las mismas pacientes se compararon con las historias de familiares de los médicos en una muestra del estudio, revelando un 96% de acuerdo con relación a la línea de base de las usuarias corrientes, 97% de acuerdo al tipo de formulación y 90% de acuerdo con el producto y dosis específicas. Este es un impresionante nivel de acuerdo; pero cuando los RR no son tan grandes, como es el caso de cáncer de mama y TRH, pequeños porcentajes de desacuerdo, ¿afectan los resultados?. Además una tercera parte de las usuarias corrientes usaban más de una preparación; ¿esto afecta el análisis de combinaciones específicas? Las participantes también cambiaron de categorías: el análisis de la submuestra de 12.221 participantes revelaron que comparado con la línea de base, 22% no siguieron usándola, 19% de las usuarias anteriores se volvieron nuevas usuaria, y 11% dijeron no haberlas usado nunca.

Los autores argumentan que esos cambios podrían cancelar los otros, pero es solo una gran presunción. Nunca las usuarias de terapia hormonal, ya sean peri o postmenopáusicas, han tenido riesgos reducidos de cáncer de mama de manera estadísticamente significativa cuando se comparan con mujeres premenopáusicas; esto es un misterio, porque el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad.

Pero lo más importante, fue el análisis total cuando las usuarias se compararon con las no usuarias. ¿Podría ser un aumento de riesgo si la comparación está por debajo del riesgo relativo 1.00? La respuesta a esta pregunta no es aparente para mí. En este informe se dedica un espacio considerable a los estimativos de incidencia atribuible de cáncer de mama, aplicando los riesgos relativos a tasas típicas de cáncer en países desarrollados. Este ejercicio, por lo tanto, asume que los riesgos relativos son precisos, y en un estudio de cohorte este no puede ser el caso. Los autores estiman que el uso de terapia hormonal en la década pasada provocó un aumento de 20.000 casos extras de cáncer de mama en el Reino Unido. ¿Es este el reflejo de las estadísticas nacionales? En los Estados Unidos la incidencia de cáncer de mama aumentó en 4% por año de 1980 a 1987 debido al aumento de la detec-

ción hecha por la mamografía. Desde 1987 la incidencia ha sido muy estable con máximo un aumento de 0.5% por año. Debido al plateau de la incidencia desde 1987, el aumento a largo plazo en las décadas pasadas se atribuye al estilo de vida y cambios reproductivos2. Un patrón similar se ha registrado en el Reino Unido, con el plateau comenzando en 19923.

La mortalidad por cáncer de mama fue determinada después de un promedio de 4.1 años de seguimiento, basados en un total de 517 muertes. Las usuarias corrientes y las usuarias pasadas fueron comparadas con las "nunca usuarias".

Nunca usuarias	1.00 (0.88-1.14)
Usuarias corrientes	1.22 (1.00-1.48)
Usuarias pasadas	1.05 (0.85-1.34)

El aumento de la mortalidad en las usuarias corrientes no fue estadísticamente significativa.

Me pregunto si el aumento de mortalidad fue influenciado por el tamizaje de mamografía realizado solamente cada 3 años. Tal vez una contribución importante del Estudio Million Women sea que la eficacia fue menor con menos de un tamizaje al año. Los autores argumentan que el estudio Million Women es más seguro porque incluye el tamizaje y el intervalo de los tumores.

Ellos enfatizan, posteriormente, que la terapia hormonal aumenta la probabilidad de un intervalo de cáncer de mama debido a una reducción en la sensibilidad de la mamografía. Habría sido de ayuda conocer el número de tumores detectados al tamizaje y aquellos durante el intervalo de los tamizajes.

Los autores llanamente concluyen que el uso de la terapia hormonal reduce la sensibilidad de la mamografía y aumenta el diagnóstico de cáncer en el intervalo. ¿Es esto verdad? En una revisión de 7 estudios, hubo relativamente pocos cánceres en el intervalo en los grupos de usuarios (de 1 a 46), sin embargo 6 de 7 estudios reportaron disminución de la sensibilidad de la mamografía en usuarias de hormonas con aumento de cánceres en el intervalo en usuarias comparadas con no usuarias, y esta es la publicación citada en el Million Women Study4. Excluyendo a las mujeres menores de 50 años el riesgo relativo para un cáncer del intervalo se resumió en un 1.7 (IC, 1.2-2.4). En un estudio francés, la sensibilidad de la mamografía se redujo de 92% a 71% en usuarias, porque la incidencia de cánceres en el intervalo fue 3.5 veces más que en las no usuarias dentro del primer año después del exámen inicial, y 1.7 veces mayor durante los siguientes 2 años (Los RR para cáncer que se detectaron al tamizaje entre las no usuarias fue de 5.14, IC, 2.5-11.8, comparada con las usuarias)5. La mayoría de las usuarias de hormonas estuvo en el esquema combinado estrógenos-progestinas. Un estudio concluyó que las mujeres con los senos más densos y que usaban hormonas, tenían el más alto riesgo relativo para presentar cáncer de mama, pero esta conclusión se basó en sólo cuatro casos de cáncer en mujeres con senos densos6. Estudios americanos, escoceses y australianos han indicado un 15/20% de disminución de la sensibilidad de la mamografía en usuarias de hormonas quienes tienen senos densos7-10. Sin embargo, un estudio prospectivo de tamizaje con mamografías del Massachussets General Hospital concluyó que la tasas fueron esencialmente las mismas comparando las usuarias con las no usuarias y que la terapia hormonal rara vez causa un dilema de diagnóstico11.

Estudios globales han sugerido una disminución en la sensibilidad mamográfica con poco impacto en la especificidad. Sin embargo los estudios se basan en pequeños números de cáncer de intervalo, y es incierto que tan real o que tan grande sea este efecto, por la dificultad de controlar los factores de confusión (por ejemplo edad y menopausia y tiempo desde la menopausia). Si la efectividad del tamizaje de cáncer de mama se reduce por la terapia hormonal postmenopáusica, uno podría esperar un impacto adverso sobre la mortalidad por cáncer de mama como lo reporta el Million Women Study. En lugar de un estudio que indicó una reducción en la sensibilidad mamográfica, también reportó tumores más pequeños, más diferenciados (grado I) entre las usuarias comparadas con las no usuarias12, y la mayoría de los estudios que han examinado la mortalidad por cáncer de mama en mujeres que han usado la TRH postmenopáusica han documentado mejores tasas de sobrevida13-23. La evidencia indica que las usuarias de terapia hormonal desarrollan tumores más pequeños y mejor diferenciados (de bajo grado), evidencia que es consistente con los efectos en los tumores pre-existentes y que el sesgo sobrevida/detección no es la única explicación para la mayor supervivencia24,29. El grado de tumor más bajo está presente aun cuando no hay diferencia en la prevalencia de la mamografía comparando las usuarias y no usuarias de hormonas, o cuando los datos se ajustan por el método de detección20,22,29. El reciente reporte del Women´s Health Initiative, WHI, indicó que los tumores en las usuarias de hormonas fueron más avanzados (los nódulos positivos y menos enfermedad localizada)30. Estos hallazgos contrarios reflejan la mayor edad de las participantes del WHI?

La discusión en el reporte del Million Women Study agrega esta información: si el análisis ha incluido mujeres con historia de cáncer de seno de base (3% de quienes fueron usuarias corrientes al ingreso) el análisis de mortalidad podría haber indicado una reducción de riesgo, una conclusión que en opinión de los autores podría ser un sesgo. Los autores opinan que los estudios indican un riesgo más bajo de mortalidad por cáncer de mama en usuarias al momento del diagnóstico han sido incapaces de contar por el "sesgo" de cáncer de mama diagnosticado al inicio del estudio, no durante el estudio. La lógica de este argumento se me escapa. Un análisis de los cánceres de mama en nuestra propia institución reveló que más tumores en las usuarias de hormonas fueron detectados por

el tamizaje de la mamografía, pero cuando comprobábamos los resultados en todos los cánceres detectados por mamografía, las usuarias de hormonas tenían más tumores ductales in situ, más cánceres nódulo-negativos, tumores más pequeños, y enfermedad menos invasiva y por consiguiente mejores tasas de sobrevida31. Después de 8 años de seguimiento, hubo un 13% de tasa de mortalidad en el grupo de no usuarias y en las mujeres con cáncer de mama, quienes estuvieron usando terapia hormonal al tiempo de su diagnóstico, no hubo una sola muerte atribuible al cáncer de mama.

Tibolona

Los resultados reportados con tibolona son sorpresivos. En los modelos para cáncer de mama de la rata y el ratón (cáncer inducido por 7,12-dimethylbena(a) anthracene, DMBA), la tibolona ejerce un efecto protector similar al del tamoxifeno32. Sin embargo, la tibolona no es un antiestrogénico y no inhibe la aromatasa.

Por lo tanto el mecanismo se explica por efectos enzimáticos, inhibición de sulfatasa y 17b hidroxiesteroide dehidrogenasa y estimulación de la sulfotransferasa para aumentar la producción de sulfatos inactivos33. Además la tibolona aumenta la diferenciación celular y estimula la apoptosis, al menos con células mamarias normales, in vitro34. La terapia hormonal postmenopáusica aumenta la densidad del seno en la mamografía alrededor del 10 al 20% en las usuarias de estrógenos y alrededor del 20-35% en las usuarias de estrógenosprogestinas, un efecto que ocurre en los primeros meses de tratamiento. En contraste, la tibolona no aumenta la densidad mamaria, y causa menos mastalgia que la que se ha visto con el tratamiento de estrógenos12,35,41. Es lógico concluir que estas respuestas favorables son consecuencia del efecto de la tibolona en las enzimas del tejido mamario relacionadas con la producción local de estrógenos.

Organon ha compilado la incidencia de cáncer de mama en 4.537 mujeres participantes en estudios fase III y IV 42. La incidencia en mujeres tratadas con tibolona fue 1.59 por cada 1.000 mujeres al año, comparadas con 3.15 en el grupo placebo; sin embargo, la diferencia no alcanza significancía estadística. Es intrigante porque el Million Women Study esta en desacuerdo con estos resultados.

Una razón puede ser la prescripción preferencial. Los médicos conscientes de la información anterior pueden haber prescrito tibolona a mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, pero yo me atrevería a agregar, al análisis encontrado, que las usuarias corrientes de tibolona no difieren de las usuarias de otras hormonas cuando se evalúan en cuanto a factores de cáncer de mama. Tendremos que esperar los resultados de los ensayos clínicos en curso para determinar los efectos de la tibolona en la incidencia de cáncer de mama y la seguridad en la mama.

El editorial

El arrogante y poco exacto editorial43 que acompaña al Million Women Study requiere un comentario. Los autores declaran que hemos descendido al más bajo punto en el cuidado de salud de la mujer de edad media y que es la fuerte promoción de la industria farmacéutica la responsable de ello, aunque en la mujer vieja nunca había estado mejor que ahora a nivel de salud en el mundo desarrollado. La terapia hormonal postmenopáusica es uno de los productos farmacéuticos más estudiados , hecho que ha sido financiado por la industria. La terapia hormonal es ahora el "nuevo desarrollo" que fue sujeto a estudios apropiados de la era moderna antes de ser aprobados, pero es un tratamiento que ha estado con nosotros por muchas décadas, e indudablemente, las controversias presentes reflejan la reciente y enorme cantidad de investigación de esta terapia en todo el mundo. Hacer una declaración emotiva y luego aducir que los médicos con interés son los culpables, y que los practicantes generales han sido sobreestimados, es un buen escenario pero refleja poco conocimiento de los hechos y de la historia. Por ejemplo, los editorialistas arguyen que la industria farmacéutica fundó las clínicas de menopausia; yo no conozco ese tipo de clínicas en los Estados Unidos. Posteriormente señalan que los riesgos fueron ignorados, y que ahora son los proveedores del cuidado primario los que tienen que resolver el problema. Deploro esa posición de "nosotros vs. ellos". Hago excepciones a la acusación de que muchos científicos y académicos interesados en el tema no son éticos, independientes y sinceramente motivados en la mejor forma, especialmente en el conocimiento del impacto final en la mujer. Hacer lo que los editorialistas recomiendan (la categórica descalificación de la terapia hormonal) es negarle a las mujeres la asistencia que ellas necesitan para tomar decisiones individuales basadas en las necesidades y características individuales.

Conclusión

Recientemente hemos recolectado impresionante cantidad de datos epidemiológicos, provenientes del WHI y del Million Women Study, los cuales indican que las usuarias corrientes de terapia hormonal postmenopáusica tienen un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama. La respuesta importante que no se dio es si la terapia hormonal causa el cáncer de mama o es promotora del diagnóstico de un tumor pre-existente. Los hallazgos que apoyan un impacto sobre tumores pre-existentes tienen un impresionante acuerdo entre todos los estudios, en el no aumento del riesgo en usuarias anteriores y en el rápido diagnóstico de cáncer de mama en la mayoría de los estudios, pocos años después de iniciada la terapia. No creo que sea apropiado descartar la gran cantidad de evidencia indicando que los tumores en las usuarias de hormonas son mejor diferenciados y el estado de la enfermedad es de más bajo grado, con mejores resultados finales. La tarea es identificar las razones del desacuerdo entre los

estudios. Los resultados de Million Women Study están en desacuerdo con el hecho que el WHI ha reportado que no se ha encontrado un aumento del riesgo de cáncer de mama en el brazo de estrógenos solos (el promedio de seguimiento ahora es de casi 7 años). La confusión y controversia actual alrededor de la terapia hormonal postmenopáusica, hace que lo más importante sea individualizar la terapia. Se deben identificar los objetivos para cada paciente y la mejor opción de tratamiento (formulación hormonal o no hormonal, dosis y vía de administración, cambios en el estilo de vida, medicación o no medicación) que llene las metas del paciente; proceso que requiere tiempo y diálogo constante entre médico y paciente. Debido a la rapidez con que estamos acumulando nueva información, las decisiones del tratamiento deben ser a corto plazo, máximo por un año. Cada año, médico y paciente deben revisar y evaluar la decisión incorporando la información de ese año y entonces juntos, tomar una decisión firme para el año siguiente.

Referencias

1. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and ormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-27.
2. American Cancer Society. http://www.cancer.org/down -347 loads/STT/BrCa FF2001.pdf, 2003.
3. National Statistics UK. www. statistics. g o v . u k / d o w n l o a d s / t h e m e _ h e a l t h / cancertrends_5099.pdf, 2003.
4. Banks E. Hormone replacement therapy and the sensitivity and specificity of breast cancer screening: a review. J Med Screen 2001;8:29-35.
5. Seradour B, Esteve J, Heid P, Jacquemier J. Hormone replacement therapy and screening mammography: analysis of the results in the Bouches du Rhône programme. J Med Screen 1999;6:99-102.
6. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkilä MM, Hakama M. / Is a dense mammographic parenchymal pattern a contra-/ indication to hormonal replacement therapy? Acta Oncológica 2000; 39:969-72.
7. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, et al. Effect of estrogen / replacement therapy on the specificity and sensitivity of / screening mammography. J Natl Cancer Inst 1996; 88:643-9.
8. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al. Effects / of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement / therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. Radiology / 1998;209:511-8.
9. Litherland JC, Stallard S, Hole D, Cordiner C. The effect / of hormone replacement therapy on the sensitivity of / screening mammograms. Clin Radiol 1999;54:285-8.
10. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. / Lancet 2000;355:270-4.
11. Moy L, Slanetz PJ, Yeh ED, Moore RH, Rafferty EA, Kopans DB. Hormone replacement therapy rarely complicates or alters interpretation on screening mamomography: a prospective analysis (abstract). Radiology 2000;217:446.
12. Sendag F, Terek MC, Õ zsener S, et al. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. Fertil Steril 2001; 76:445-50.
13. Bergkvist L, Adami H-O, Persson I, Bergstrom R, Krusemo UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. Am J Epidemiol 1989;130:221-7.
14. Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: an updated analysis. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:1080.
15. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. Arch Intern Med 1991;151:75-8.
16. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy*/long-term follow-up of a Swedish cohort. Int J Cancer 1996;67:327-32.
17. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath Jr CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. Cancer Causes Control 1996;7:449-57. 18. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. New Engl J Med /1997; 336:1769-75.
19. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, et al. The role of /hormone replacement therapy in the risk for breast cancer /and total mortality in women with a family history of /breast cancer. Ann Intern Med 1997;127:973- 80.
20. Schairer C, Gail M, Byrne C, et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening 3 study. J Natl Cancer Inst 1999;91:264-70.

21. Fowble B, Hanlon A, Greedman G, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: effect on diagnosis and outcome in early-stage invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation. J Clin Oncol 1999;17:1680-8.
22. Jernström H, Frenander J, Ferno M, Olsson H. Hormone / 420 replacement therapy before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients. Br J Cancer 1999; 80:1453-8.
23. Nanda K, Bastian LA, Schulz K. Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2002;186:325-34.
24. Bonnier P, Romain S, Giacalone PL, Laffargue F, Martin PM, Piana L. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. Obstet Gynecol 1995;85:11.
25. Magnusson C, Holmberg L, Norden T, Lindgren A, Persson I. Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy. Breast Cancer Res Treat 1996;38:325-34.
26. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. J Clin Oncol 1998;16:3115-20.
27. O'Connor IF, Shembekar MV, Shousha S. Breast carcinoma developing in patients on hormone replacement therapy: a histological and immunohistological study. J Clin Pathol 1998;51:935-8.
28. Salmon RJ, Ansquer Y, Asselain B, Languille O, Lesec G, Remvikos Y. Clinical and biological characteristics of breast cancers in post-menopausal women receiving hormone replacement therapy for menopause. Oncol Rep 1999;6:699-703.
29. Bilimoria MM, Winchester DJ, Sener SF, Motykie G, Sehgal UL, Winchester DP. Estrogen replacement therapy PROOF and breast cancer: analysis of age of onset and tumor characteristics. Ann Surg Oncol 2003;6:200-7.
30. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. J Am Med Assoc / 2003;289:3243-53.
31. Cheek J, Lacy J, Toth-Fejel S, Morris K, Calhoun K, Pommier RF. The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer. Arch Surg / 459 2002;137:1015-9.
32. Kloosterboer HJ. Endocrine prevention of breast: any role for tibolone? Eur J Cancer 2002;Suppl. 6:S24-5.
33. van de Ven J, Donker GH, Spsrong M, Blankenstein MA, Thijssen JHH. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on aromatase and estrone sulfatase activity in human breast adipose stromal cells and in MCF-7 and T47D breast cancer cells. J Steroid Biochem Molec Biol 2002; 81:237- 47.
34. Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. Eur J Cancer 2000;36:76-7.
35. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. 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; 105:904-11.
36. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol conventional hormone replacement therapy. Clin Drug Invest 2000;20:101-7.
37. Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. Maturitas 2001;40:159-64.
38. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. Am J. Obstet Gynecol 2002;186:717-22.
39. Egarter C, Eppel W, Vogel S, Wolf G. A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mástopathic breasts. Maturitas 2001; 40:165-71.
40. Egarter C, Topcuoglu AM, Vogl S, Sator M. Hormone replacement therapy with tibolone: effects on sexual functioning in postmenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:649-53.
41. 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;86:4717-26.
42. Helmond FA, Kloosterboer HJ. Safety and tolerability profile