

Sie fragen – Experten antworten

Estrogenmangel und Knochendichteabfall unter einer Dienogest-Monotherapie

Anneliese Schwenkhagen, Katrin Schaudig

■ Unsere Serie „Hormonsprechstunde“ beantwortet Fragen aus dem Bereich der Endokrinologie, die sich in der täglichen gynäkologischen Praxis stellen. Einerseits gibt es mehr und mehr valide Daten aus Studien, die uns eine Leitschnur in der Behandlung unserer Patientinnen geben. Andererseits wissen wir sehr wohl, dass ein individuelles Konzept notwendig ist, um gerade in schwierigen Fällen die für die Patientin optimale Entscheidung zu finden. Die Fälle kommen aus der Praxis und werden von ausgewählten Experten praxisnah mit konkreten Lösungsvorschlägen beantwortet. Die Antwort soll darüber hinaus helfen, in ähnlich gelagerten Fällen gute Lösungen zu finden.

Folgende Frage erreichte uns:

Ich betreue seit Kurzem eine 28-jährige Patientin, die unter Endometriose/Adenomyose leidet und deshalb seit vielen Jahren mit 2 mg Dienogest täglich behandelt wird. Endometriosetypische Beschwerden hat sie hierunter mittlerweile nicht mehr. Nun ist mir bei der gynäkologischen Untersuchung aufgefallen, dass das Vaginalepithel sehr atroph wirkt. Die Patientin klagte darüber, dass sie relativ schlecht schlafe, müde und erschöpft sei. In der Sonografie stellt sich das Endometrium strichförmig dar. Ovarielle Funktionszeichen waren in der Sonografie nicht zu sehen. Laboranalytisch zeigte sich ein Estradiolspiegel von 23 pg/ml. In der Kontrolle einige Wochen später lag der Wert bei 28 pg/ml. Muss ich darauf reagieren?

Antwort:

Das oben beschriebene Problem eines Estrogenmangels unter Einnahme eines oralen Gestagenmonopräparats beobachten wir im klinischen Alltag nicht nur unter einer Therapie mit 2 mg Dienogest, sondern auch unter Anwendung der in Deutschland verfügbaren estrogenfreien Ovulationshemmer (75 µg Desogestrel kontinuierlich oder 4 mg Drospirenon im 24+4-Rhythmus). Bei diesen Präparaten liegt die Gestagendosierung oberhalb der Ovulationshemmdosis (siehe Tab. 1).

Damit wird die Ovulation bei gesunden Patientinnen in den meisten Fällen unterdrückt. Eine follikuläre Restfunktion bleibt in der Regel aber erhalten, sodass noch ausreichend endogen gebildetes Estradiol vorhanden sein sollte und ein Estrogenmangel somit nicht



Hormonsprechstunde

Fragen aus der Praxis – Experten antworten

Dr. Anneliese Schwenkhagen und Dr. Katrin Schaudig, Praxis für gynäkologische Endokrinologie HORMONE HAMBURG, sind ausgewiesene Hormonspezialistinnen. Sie wählen aus den eingesendeten Fällen die interessantesten Fragen aus. Wenn Sie Fragen aus Ihrer Praxis haben, mailen Sie diese bitte an: endokrinologie@laborarztpraxis.de

auftritt. Der klinische Alltag zeigt jedoch, dass Patientinnen prinzipiell sehr unterschiedlich auf eine solche Gestagentherapie reagieren können und hiervon abweichend sehr wohl ein Estrogenmangel auftreten kann.

Darüber hinaus ist es bedeutsam, in welcher klinischen Situation ein Präparat verschrieben wird: Besteht schon vor Beginn der Therapie eine ovarielle Funktionsstörung mit überwiegend oder dauerhaft niedrigen Estradiolspiegeln auf dem Niveau einer frühen Follikelreifungsphase, resultiert unserer klinischen Erfahrung nach nicht selten ein Estrogenmangel.

Die Ursache des Estrogenmangels liegt in einer übermäßigen Drosselung der hypothalamo-hypophysär-ovariellen Achse. Klinisch zeigt sich in dieser Situation häufig das typische Bild einer vulvovaginalen Atrophie oder auch andere Zeichen eines Estrogendefizits.

Ovulationshemmdosen ausgewählter Gestagene

Gestagen	Dosis (mg/Tag)
Chlormadinonacetat	1,7
Cyproteronacetat	1,0
Desogestrel/ 3-Keto-Desogestrel	0,06
Dienogest	1,0
Drospirenon	2,0
Gestoden	0,04
Levonorgestrel	0,06
Norethisteron	0,4
Norethisteronacetat	0,5
Nomegestrolacetat	1,25

Tab. 1: Ovulationshemmdosen ausgewählter Gestagene (modifiziert nach Kuhl H, Pharmacology of progestogens (8))

Manche dieser Patientinnen klagen auch über Estrogenmangelsymptome wie Hitzewallungen und Schlafstörungen. In der Sonografie ist das Endometrium flach bis strichförmig, die Ovarien zeigen eine weitgehende Funktionsruhe mit nur wenigen kleinen Follikeln, wenn überhaupt.

Umgekehrt kann es unter einer solchen Therapie aber auch vorkommen, dass die ovarielle Funktion nur ungenügend supprimiert wird und es zur Ausbildung ovarieller Funktionszysten kommt. Nicht selten findet man dieses Bild bei Patientinnen im beginnenden perimenopausalen Übergang, in einer Phase, bei der per se schon eine Neigung zur Ausbildung von Follikelpersistenzen besteht. Klinisch finden sich das Bild einer deutlichen Estrogenisierung des vaginalen Epithels sowie vermehrter intrazervikaler glasiger Schleim, reichlich Fluor. Auch Brustspannen und Wassereinlagerung können ein Problem werden. In der Sonografie kann sich ein höher aufgebautes Endometrium zeigen.

Ungeplante Blutungen von sehr schwachen/bräunlichen Schmierblutungen bis hin zu regelstarken oder überregelstarken Blutungen können sowohl bei zu deutlicher als auch bei ungenügender Suppression der Ovarfunktion auftreten.

Hieraus ergeben sich Fragen für den klinischen Alltag: Ist in den Fällen eines resultierenden Estrogenmangels eine ergänzende Estradioltherapie indiziert, um sicherzustellen, dass es nicht zu einem Knochenmasseverlust kommt? Kommt der Wechsel auf eine Therapie mit einem oralen GnRH-Antagonisten in Kombination mit einer Add-back-Therapie in Betracht?

Ergebnisse klinischer Studien zu 2 mg Dienogest

Um diese Fragen beantworten zu können, lohnt sich ein Blick auf die Größenordnung der Estradiolspiegel unter einer Therapie mit 2 mg Dienogest im Rahmen klinischer Studien sowie den Effekt dieser Behandlung auf die Knochendichte:

Estradiolspiegel unter 2 mg Dienogest

Im Rahmen einer 2012 veröffentlichten Dosisfindungsstudie zur Therapie der Endometriose mit Dienogest lag der Estradiolspiegel bei gesunden Frauen mit zuvor ovulatorischen Zyklen zwischen 18 und 35 Jahren unter der derzeit in Deutschland eingesetzten Dosierung von 2 mg Dienogest bei 39 ± 11 pg/ml (7).

In einer Studie von Römer et al. zeigten sich nach 36 Monaten einer Therapie mit 2 mg Dienogest täglich mittlere Estradiolspiegel von 36 ± 13 pg/ml, nach 60 Monaten nur noch Werte von 28 ± 12 pg/ml (13). Dies deckt sich mit unserer eigenen klinischen Erfahrung, nämlich dass die Estradiolspiegel unter einer länger durchgeführten Dienogesttherapie niedriger sein können als in den ersten Monaten der Behandlung.

Auch im Zuge einer randomisierten, doppelblinden multizentrischen placebokontrollierten Phase-II-Studie zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit unterschiedlichen Dienogestdosierungen (Dienogest 0,5 mg/Tag, 1 mg/Tag und 2 mg/Tag) versus 20 µg Ethinylestradiol/3 mg Drospirenon zur Behandlung einer primären Dysmenorrhoe wurden die Estradiolspiegel kontrolliert. Unter 2 mg Dienogest pro Tag kam es zu einem signifikanten Abfall des Estradiolspiegels im Vergleich zur Ausgangssituation: Nach 3 Wochen lag die Estradiolkonzentration im Mittel bei $46,9 \pm 74,9$ pg/ml (10). Unter 1 mg oder 0,5 mg Dienogest täglich waren die Estradiolspiegel auf einem deutlich höheren Niveau angesiedelt, was gut mit der geringeren Suppression der ovariellen Funktion durch die niedrige Dienogestdosis korreliert.

Eine 2017 veröffentlichte, gepoolte Analyse der vier randomisierten, kontrollierten europäischen Studien bestätigte, dass 2 mg Dienogest täglich gut verträglich ist und über einen Zeitraum bis zu 65 Wochen ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist. Die Estradiolspiegel waren unter der Therapie mit 2 mg auf dem Niveau der frühen Follikelreifungsphase angesiedelt, bei einer insgesamt

jedoch auffällig großen Schwankungsbreite (15). Insgesamt lagen die Werte auf einem höheren Niveau als bei den oben zitierten, pharmakodynamischen Studien, insbesondere zeigte sich hier bei längerer Behandlungsdauer ein höherer Estradiolspiegel als in den ersten 12 Behandlungswochen:

- Woche 0–12: $56,44 \pm 56,71$ pg/ml,
- Woche 49–60: $72,03 \pm 70,07$ pg/ml.

Die unter einer Therapie mit 2 mg Dienogest erreichten Estradiolspiegel bleiben damit laut Studien überwiegend innerhalb bzw. oberhalb des Bereichs von 30–50 pg/ml, von dem nach der Barbieri-Hypothese postuliert wird, dass er ausreichend ist, um einerseits eine gute Kontrolle der Endometriose sicherzustellen und andererseits einen Knochenmasseverlust zu verhindern (2).

Zum Vergleich: Der mittlere Estradiolspiegel gesunder Frauen mit ovulatorischen Zyklen wird in der Regel mit etwa 200–400 pmol/l (entspricht etwa 50–110 pg/ml) angegeben (12). An diesen Werten wird sich auch im Rahmen der HRT bei Patientinnen mit prä-maturer ovarieller Insuffizienz (POI) orientiert (11).

Auswirkung von 2 mg Dienogest auf die Knochendichte

Strowitzki et al. zeigten 2010, dass es unter einer Therapie mit 2 mg Dienogest über 6 Monate nicht zu einem Abfall der Knochendichte kommt. Der mittlere Estradiolspiegel lag bei dieser Untersuchung auf einem Niveau von etwa 68 pg/ml (15).

Es gibt allerdings auch andere Daten: Momoeda et al. untersuchten den Effekt von 2 mg Dienogest auf die Knochendichte bei Patientinnen mit einer Endometriose über einen Zeitraum von 12 Monaten. Hierbei zeigte sich im Vergleich zum Ausgangsbefund eine statistisch signifikante Abnahme der Knochendichte lumbal nach 24 Wochen von $-1,6 \pm 2,4$ % und auf $-1,7 \pm 2,2$ % nach 52 Wochen. Die mittleren Estradiolspiegel lagen in dieser Untersuchung zwischen 28,8 und 37,2 pg/ml (9).

Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Frauen im reproduktiven Alter (im Mittel 30,5 Jahre), die wegen eines Endometrioms operiert wurden und anschließend über mindestens 12 Monate 2 mg Dienogest täglich zur Prävention eines Rezidivs erhielten. Es zeigte sich innerhalb der ersten 6 Monate eine Abnahme der lumbalen Knochendichte um 2,2 %, nach 1 Jahr war die Knochendichte im Vergleich zur Ausgangssituation um 2,7 % abgefallen. Insgesamt waren nach 1 Jahr 75 % der Frauen von einem signifikanten Abfall der Knochendichte betroffen (14). Estradiolspiegel wurden in dieser Studie nicht kontrolliert.

Zu diesen Knochendichte-Daten passen auch die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie von Kim et al.: Untersucht wurden 44 Frauen im reproduktiven Alter, die nach einer Endometriose-Operation 2 mg Dienogest täglich erhielten. 3 Jahre nach Beginn der Therapie mit Dienogest hatte die Knochendichte im Bereich der LWS signifikant um im Mittel -4,4 % und im Bereich des Femurs um -3,6 % im Vergleich zum Ausgangswert abgenommen. Die Knochendichte nahm stetig ab, wobei der Verlust im ersten Jahr am größten war (-2,4 %) (6). Nach 3 Jahren zeigten 79,5 % der Patientinnen eine Abnahme der Knochendichte. Leider wurden auch hier die Estradiolspiegel nicht bestimmt.

Besonders interessant sind die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse, bei der überprüft wurde, wie sich die Gruppe der Patientinnen, die unter 2 mg Dienogest zur Therapie einer Endometriose eine Osteopenie entwickelten (mittleres Alter bei Beginn der Therapie 40 Jahre), von der Gruppe von Patientinnen unterschied, bei der sich im Verlauf kein relevanter Knochendichteverlust zeigte (mittleres Alter bei Beginn der Behandlung 42 Jahre). Als Osteopenie wurde in dieser Studie ein Abfall der Knochendichte um mehr als 2 % im Vergleich zum Ausgangsbefund definiert. Die Dauer der Anwendung war in beiden Gruppen etwa gleich. Die beiden Gruppen unterschieden sich auch nicht im Hinblick auf vorangehende Operationen zur Behandlung der Endometriose. Si-

gnifikante Unterschiede fanden sich aber beim Estradiolspiegel: In der osteopenischen Gruppe lag der mittlere Estradiolspiegel bei 47,3 pg/ml, während der in der anderen Gruppe bei 74 pg/ml angesiedelt war. Auffällig war auch der etwas höhere FSH-Spiegel in der osteopenischen Gruppe, auch wenn dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war: FSH 22,7 (Spannweite 8,4 bis 44,5 mIU/ml) vs. 13,8 mIU/ml (Spannweite zwischen 6,7 und 35,9 mIU/ml) (16).

Ebert et al. haben sich mit der für die tägliche Arbeit besonders bedeutsamen Frage beschäftigt, welche Effekte eine Therapie mit 2 mg Dienogest bei V. a. Endometriose u. a. auf die Entwicklung der Knochendichte in der Adoleszenz hat. Über einen Zeitraum von 52 Wochen zeigte sich bei 73 von 103 Patientinnen eine Abnahme der lumbalen Knochendichte um im Mittel -2,3 %, die sich im Verlauf von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie bei 60 dieser 73 Patientinnen wieder partiell erholte. Der mittlere E2-Spiegel lag am Ende der Therapie bei 54,81 pg/ml (5).

Wenn man berücksichtigt, dass es sich bei der Endometriose/Adenomyose um eine chronische Erkrankung handelt, die eine dauerhafte Therapie erforderlich macht, ist die Frage nach den langfristigen Folgen dieser Therapie auf die Knochendichte von großer Bedeutung.

Die bislang vorliegenden Ergebnisse lassen zusammengefasst vermuten, dass es unter einer Therapie mit Dienogest mono zu einem Abfall der Knochendichte kommen kann, wobei der Knochendichteverlust im ersten Jahr der Anwendung besonders ausgeprägt zu sein scheint. In der Gruppe der Frauen, bei denen es unter Therapie zu einer Abnahme der Knochendichte kam, lagen die Estrogenspiegel (sofern bestimmt) im Mittel durchweg auf einem niedrigeren Niveau als bei nicht von einer Verminderung der Knochendichte betroffenen Frauen. Bemerkenswert ist, dass die im Rahmen der Studien erfassten Estradiolkonzentrationen bei den von einem Knochendichteverlust betroffenen Frauen im Mittel

über 30 pg/ml angesiedelt waren, also in einem Bereich, bei dem man eigentlich von einer ausreichenden Estrogenwirkung für den Erhalt der Knochendichte ausgeht (Barbieri-Hypothese, s. o.).

In Analogie zu den bekannten Folgen eines Estrogenmangels bei prämaturer ovarieller Insuffizienz (POI) stellt sich auch die Frage, welche Folgen eine Dienogest-Langzeittherapie darüber hinaus auf andere Organsysteme (z. B. die kardiovaskuläre/zentralnervöse Gesundheit) hat und welche Grenzwerte im Hinblick auf diese Endpunkte bei jüngeren Frauen im reproduktiven Alter möglichst nicht unterschritten werden sollten. Studiendaten gibt es hierzu unter Therapie mit oralen Gestagenmonopräparaten nicht.

Was tun im Alltag?

Der klinische Alltag zeigt, dass es unter Anwendung von 2 mg Dienogest täglich zu einem Estrogenmangel kommen kann. Bei langfristiger Anwendung von 2 mg Dienogest ist ein Abfall der Knochendichte nicht ausgeschlossen.

Unter einer Therapie mit Dienogest sollte auf Symptome geachtet werden, die auf einen Estrogenmangel hinweisen könnten, und dieser Verdacht ggf. laboranalytisch abgesichert werden. Zeigt sich tatsächlich dauerhaft ein Estrogenmangel (ein einmalig niedriger Estradiolspiegel reicht hier sicherlich zur Einschätzung der Situation nicht aus), könnte im nächsten Schritt ergänzend mit einer niedrigdosierten Estradioltherapie im Sinne einer Add-back-Behandlung begonnen werden. Wie viel Estradiol erforderlich ist, muss im Einzelfall entschieden werden. Internationale Leitlinien empfehlen bei Patientinnen mit POI zum Ausgleich des unphysiologischen Estrogenmangels eine Hormonersatztherapie, die eine Dosierung von 2 mg Estradiol oral oder 100 µg Estradiol transdermal nicht unterschreitet (11). Es resultieren Estradiolkonzentrationen, die den mittleren Estradiolspiegeln gesunder Frauen im fertilen Alter entsprechen. Diese Dosierungen dürften

für eine Patienten mit einer Endometriose aber möglicherweise zu hoch sein. Die Dosierung muss mit Finger-spitzengefühl so balanciert sein, dass einerseits der Estrogenmangel beseitigt wird und es andererseits nicht zu einer Verschlechterung endometriosetypischer Symptome bzw. einem Endometriose-rezidiv kommt.

Eine Knochendichtemessung (insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren) vor Beginn und im Verlauf der Therapie könnte in Anbetracht der oben diskutierten Daten möglicherweise sinnvoll sein.

Zur Therapie der Endometriose steht seit Kurzem auch die Behandlung mit einem oralen GnRH-Antagonisten als Monotherapie bzw. mit einer ergänzenden Add-back-Therapie zur Verfügung: entweder als fixe Kombination (40 mg Relugolix, 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat) oder als Monotherapie (Linzagolix 200 mg) mit der Möglichkeit, die Add-back-Therapie in Abhängigkeit vom Risikoprofil und den Bedürfnissen der Patientin frei hinzuzukombinieren. Die Behandlung mit oralen GnRH-Antagonisten kann zu einem Abfall der Knochendichte führen, dessen Ausmaß dosis- und zeitabhängig ist. Er wird durch die Add-back-Therapie abgeschwächt (1, 3, 4). Bei beiden Präparaten wird im Beipackzettel dazu geraten, bei Patientinnen mit Risikofaktoren oder Knochenschwund vor Beginn der Therapie eine DXA-Untersuchung zur Bestimmung der Knochendichte durchzuführen. Nach einjähriger Behandlung wird für alle Frauen ein DXA-Scan empfohlen.

Zurück zu unserem Fall

Klinisch und laboranalytisch zeigt sich bei der eingangs beschriebenen Patientin ein Estrogenmangel. Ergänzend kommt damit eine Estradioltherapie in Betracht, beispielsweise mit einem Estradiolgel, um den Estrogenmangel auszugleichen. Hierbei muss natürlich darauf geachtet werden, wie sich die Situation im Hinblick auf die Endometriose weiterentwickelt (Wiederauftreten von endometriosetypischen Symptomen?). Zusätzlich wäre eine Knochen-

dichtemessung zu überlegen, um das Frakturrisiko abzuschätzen.

Literatur

- Al-Hendy A et al. Long-term relugolix combination therapy for symptomatic uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2022 Dec 1; 140(6): 920–930
- Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Feb; 166(2): 740–5. doi: 10.1016/0002-9378(92)91706-g. PMID: 1536260
- Donnez J, Becker C, Taylor H, Carmona Herrera F, Donnez O, Horne A, Paszkowski M, Petraglia F, Renner SP, Patel A, Boolell M, Bestel E, Dolmans MM. Linzagolix therapy versus a placebo in patients with endometriosis-associated pain: a prospective, randomized, double-blind, phase 3 study (EDELWEISS 3). *Hum Reprod.* 2024 Jun 3; 39(6): 1208–21. doi: 10.1093/humrep/deae076. PMID: 38648863; PMID: PMC11144970
- Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, Bradley L, Marsh E, Archer D, Al-Hendy A, Petraglia F, Watts N, Gotteland JP, Bestel E, Terrill P, Loumaye E, Humberstone A, Garner E. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2022 Sep 17; 400(10356): 896–907. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01475-1. PMID: 36116480
- Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Böttcher B, Roman H, Suvitie P, Hlavackova O, Gude K, Seitz C. Dienogest 2 mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: the VISanne study to assess safety in ADOlescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Oct; 30(5): 560–7. doi: 10.1016/j.jpog.2017.01.014. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28189702
- Kim SE, Lim HH, Lee DY, Choi D. The long-term effect of dienogest on bone mineral density after surgical treatment of endometrioma. *Reprod Sci.* 2021 May; 28(5): 1556–62. doi: 10.1007/s43032-020-00453-7. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33449347
- Klippping C, Duijkers I, Remmers A, Faustmann T, Zurth C, Klein S, Schuett B. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol.* 2012 Nov; 52(11): 1704–13. doi: 10.1177/0091270011423664. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22128200
- Kuhl H. Pharmacology of progestogens. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2011; 8 (Special Issue 1): 157–77
- Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Taketani Y. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 Dec; 35(6): 1069–76. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01076.x. PMID: 20025633
- Osuga Y, Hayashi K, Kanda S. Evaluation of the efficacy, safety, and clinically recommended dose of dienogest in the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2020 Jan; 113(1): 167–75. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.014. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31727415
- Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, Gravholt CH, Kalantaridou S, Kallen A, Kim KQ, Misrahi M, Mousa A, Nappi RE, Rocca WA, Ruan X, Teede H, Vermeulen N, Vogt E, Vincent AJ; ESHRE, ASRM, CREWHIRL, and IMS Guideline Group on POI. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Open.* 2024 Dec 9; 2024(4):hoae065. doi: 10.1093/hropen/hoae065. PMID: 39660328; PMID: PMC11631070
- Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, Wolfman W. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2020 Oct; 23(5): 426–46. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32896176
- Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Oct; 298(4):747–53. doi: 10.1007/s00404-018-4864-8. Epub 2018 Aug 3. Erratum in: *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Jan; 299(1): 293. doi: 10.1007/s00404-018-4977-0. PMID: 30076546
- Seo JW, Lee DY, Yoon BK, Choi D. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 May; 212: 9–12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.011. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28314166
- Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Schumacher U, Ahlers C, Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health.* 2015 Apr 15; 7: 393–401. doi: 10.2147/IJWH.S77202. PMID: 25926759; PMID: PMC4403681
- Yamamoto N, Wada-Hiraike O, Hirano M, Hirata T, Harada M, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Ovarian reserve may influence the outcome of bone mineral density in patients with long-term use of dienogest. *SAGE Open Med.* 2021 Mar 31; 9: 20503121211005992. doi: 10.1177/20503121211005992. PMID: 35154758; PMID: PMC8826102