

Dienogest per la terapia medica dell' endometriosi

Susanna Santagni, Erika Rattighieri, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Annalisa Campedelli, Giulia Despini, Federica Ricchieri, Alessandro D Genazzani

CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA,
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE MATERNO-INFANTILI E DELL'ADULTO,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} Il management dell'endometriosi nel lungo periodo è un importante obiettivo per il ginecologo poiché questa malattia, in assenza di un efficace trattamento, comporta un dolore pelvico persistente e ingravescente con conseguente peggioramento della qualità della vita della donna. A questo scopo, la terapia medica, oltre a valida alternativa alla chirurgia, trova indicazione nel trattamento adiuvante a lungo termine e nella terapia delle recidive post-chirurgiche. Il Dienogest, che combina le proprietà dei 19-nortestosterone-derivati con quelle del progesterone, rappresenta tra i progestinici per os un composto con elevata selettività per i recettori del progesterone, dotato di un potente effetto progestogenico sull'endometrio. L'efficacia nel trattamento dell'endometriosi dipenderebbe infatti dalla capacità di Dienogest di creare un ambiente ipoestrogenico e iperprogestogenico che provoca prima la decidualizzazione del tessuto endometriale ectopico e successivamente, prolungando il trattamento, l'atrofia delle lesioni. Studi clinici mettono in evidenza come Dienogest al dosaggio di 2 mg/die sia in grado di ridurre progressivamente il dolore pelvico cronico nelle pazienti con endometriosi, mantenendo questo effetto benefico oltre il periodo di trattamento. Studi clinici a lungo-termine hanno inoltre evidenziato un profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di questo farmaco nel lungo periodo, gravato da modesti e controllabili effetti collaterali.

{ENG} Long-term management of endometriosis represents an important target for the gynecologist since this disease induces chronic pelvic pain with a worsening of the women's quality of life. For this purpose, medical therapy is considered, besides an alternative of surgery, a valid long-term treatment after laparoscopy and for the management of disease recurrences. Dienogest, that combines 19-nortestosterone derivative's characteristics with the properties of progesterone, represents, among oral progestins, a compound with high affinity for progesterone's receptors and a powerful progestogenic effect on the endometrium. The efficacy of Dienogest in the endometriosis seems to be in the Dienogest ability to induce an ipoestrogenic and iperprogestogenic environment that produce, on the begin, the decidualization of the ectopic endometrial tissue, later, extending the treatment, the lesions' atrophy. Several clinical studies show how Dienogest, on the dose of 2 mg a day, is able to progressively reduce the chronic pelvic pain in the endometriosis' patients, keeping this result further the treatment's period. Long-term studies underline an efficacy, safety and tollerability profile of Dienogest during its continuative use, with few and well-controlled side effects.

EPIDEMIOLOGIA E MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA ENDOMETRIOSI

L'endometriosi, definita come la presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina, a discapito di decenni di ricerche e indagini, rimane a tutt'oggi una patologia multifattoriale enigmatica, un puzzle ove alcuni dei pezzi principali rimangono ancora misconosciuti [1].

Le presentazioni cliniche della malattia possono variare ampiamente e molte pazienti possono addirittura rimanere asintomatiche per lunghi periodi, poiché non esiste una chiara correlazione tra l'estensione delle lesioni e l'entità dei sintomi [2]. La reale prevalenza dell'endometriosi nell'universo femminile rimane anch'essa oscura, le stime raggiungono fino al 10% nella popolazione generale ma con spiccate diversità, in particolare una prevalenza che oscilla tra lo 0.5 e il 5% nelle donne fertili mentre varia tra il 5 e il 50% nelle donne infertili [3]; quest'ultime, in particolare, presenterebbero una probabilità 6-8 volte superiore, rispetto alle donne fertili, di presentare

questa malattia [4], soprattutto negli stadi più avanzati. L'endometriosi è tipicamente una patologia dell'età riproduttiva, in quanto estrogeno-dipendente, con un picco di incidenza tra i 25 e i 30 anni [5]. Si tratta di una malattia cronica, benigna, causa di dolore pelvico cronico, tra cui dismenorrea e dispareunia, e di sterilità. L'endometriosi può inoltre interferire con la funzionalità di organi extra-pelvici, tra cui milza, vescica e intestino, a seconda dei loci in cui si sviluppano le lesioni endometrioidiche. La presenza di queste lesioni causa una reazione infiammatoria cronica nel tessuto circostante, la quale porta alla formazione di tessuto cicatriziale e aderenze tra gli organi [6]. L'impianto endometrioso, al pari dell'endometrio all'interno della cavità uterina, prolifera, rilasciando localmente diversi tipi di citokine che promuovono una reazione infiammatoria nel tessuto peri-lesionale, accompagnato dalla formazione di aderenze, fibrosi, cicatrici e conseguente distorsione anatomica, nonché funzionale, degli organi pelvici coinvolti, con conseguente dolore pelvico e sterilità.

IL TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI

Le linee guida sul trattamento dell'endometriosi non raccomandano come approccio primario nessuna specifica terapia, benché i possibili trattamenti da utilizzare in caso di endometriosi sintomatica rientrino in 4 fondamentali categorie: farmaci antiinfiammatori (FANS), terapie ormonali, chirurgia laparoscopica e quando si persegue la ricerca di una gravidanza, tecniche di riproduzione assistita, eventualmente combinate tra loro, scegliendo in base al quadro clinico e al target prevalente richiesto dalla paziente [7]. Di conseguenza, il trattamento dovrà essere personalizzato, utilizzando il metodo meno invasivo, meno costoso e più efficace possibile, associato a minimi rischi per la salute della donna.

Il trattamento chirurgico è tuttora considerato il gold-standard per la diagnosi e la terapia di questa malattia perché, oltre alla diagnosi istologica, permette la diretta localizzazione e conseguente escissione delle lesioni con buona risoluzione della sintomatologia dolorosa e aumento della funzionalità riproduttiva [8]. Tuttavia non bisogna prescindere dai possibili rischi e complicanze conseguenti a una procedura invasiva, pertanto il trattamento medico va considerato una valida alternativa alla chirurgia, in particolare la sua principale applicazione risulta essere la terapia adiuvante a lungo termine dopo chirurgia e il trattamento delle recidive [9].

Il trattamento medico dell'endometriosi si basa sul concetto che il tessuto endometriale ectopico è modulato dagli ormoni sessuali, pertanto la strategia terapeutica da utilizzare è quella mirata a creare un clima ormonale ipoestrogenico, atto a ridurre il trofismo delle lesioni endometriosiche e a indurre una pseudo-decidualizzazione del tessuto ectopico [10].

L'approccio medico dell'endometriosi si basa sull'uso combinato di farmaci antiinfiammatori e terapie ormonali quali i contraccettivi orali estro-progestinici, danazolo per os, analoghi del GnRH e progestinici per os.

Più recentemente, altre opzioni terapeutiche mediche si basano sugli stessi principi ma utilizzano anche nuovi meccanismi d'azione o nuove vie di somministrazione [10]: modulatori dei recettori per il progesterone (SPRMs), progestinici per os e per uso locale quale levonorgestrel intrauterino e danazolo intrauterino o vaginale, inibitori dell'aromatasi e inibitori selettivi dell'enzima COX2. Infine, in accordo con le più recenti acquisizioni sulla patogenesi della malattia, sono in corso di studio nuovi agenti immunomodulatori, anti-angiogenetici, anti-infiammatori, antiproliferativi e pro-apoptotici per il trattamento a lungo termine della malattia [11].

LA NOVITÀ TRA I PROGESTINICI: IL DIENOGEST

Iprogestinici, per os, per via parenterale, intrauterini o impiantabili, come sappiamo, sono utilizzati ormai da decenni nel trattamento dell'endometriosi, benché per molti di questi agenti non vi siano evidenze di supporto provenienti da trials clinici randomizzati. Per molti composti mancano i dati relativi al rapporto dose-efficacia ottimale del singolo farmaco, così come dati sul confronto tra i diversi tipi di progestinici presenti in commercio [12].

All'interno di questa classe farmacologica, si inserisce il Dienogest, un derivato che combina le proprietà farmacologiche

dei 19-nortestosterone-derivati con quelle dei derivati del progesterone naturale, permettendo così un'elevata selettività per i recettori del progesterone e un potente effetto progestogenico sull'endometrio. Diversamente però dagli altri composti della classe 19-nortestosterone-derivati, dienogest non presenta effetti androgenici, anzi ha benefiche proprietà anti-androgeniche, tipiche dei derivati del progesterone, alle quali associa minimi cambiamenti nei livelli sierici di lipidi e carboidrati, con ridotto impatto metabolico sull'organismo [13-14].

Attualmente, l'utilizzo di questo farmaco, somministrato per via orale, è approvato per la terapia medica dell'endometriosi in Europa, Giappone e Australia e la sua efficacia in questo campo è nota dal 1987, ove dimostrò effetti positivi già in uno studio tedesco di Fase II nel quale fu in grado di produrre un miglioramento dei sintomi in oltre i ¾ delle pazienti e la completa regressione delle lesioni endometriosiche nei 2/3 circa delle pazienti, con il riscontro di scarsi effetti collaterali [15].

Si ritiene che l'efficacia nel trattamento dell'endometriosi dipenda dalla capacità del farmaco di creare un ambiente endocrino ipoestrogenico e iperprogestogenico, che all'inizio causa la decidualizzazione del tessuto endometriale ectopico e, successivamente, se il trattamento viene prolungato, l'atrofia delle lesioni. Il dienogest è in grado di inibire la salita dei livelli di estradiolo, mediante l'inibizione della crescita dei follicoli ovarici e quindi di ridurre modicamente la produzione ovarica di estrogeni e, al dosaggio ≥ 2 mg/die, inibisce completamente l'ovulazione in pazienti con normali cicli ovulatori [16]. Tuttavia, il farmaco in monoterapia, a tale dosaggio non è stato studiato per la sua efficacia contraccettiva, pertanto, al momento, devono essere sempre associati in corso di trattamento con dienogest dei metodi contraccettivi non ormonali [16].

In studi su modelli animali, il dienogest ha inoltre dimostrato effetti antiproliferativi sulle cellule endometriali, mediante un'azione indipendente dai recettori del progesterone, un effetto antiinfiammatorio, attraverso un meccanismo indiretto di modificazione dei markers pro-infiammatori, sia in esperimenti in vitro che in vivo e, infine, ha presentato un ulteriore potenziale meccanismo d'azione che riguarda l'inibizione del fenomeno di angiogenesi, che rappresenta un fase essenziale nello sviluppo delle lesioni endometriosiche [17-18] (Fig. 1).

Dal punto di vista farmacocinetico, questo composto risulta pressoché interamente assorbito dopo somministrazione orale, con un assorbimento rapido e un picco di concentrazione sierica già dopo 1,5 ore dall'assunzione; viene metabolizzato attraverso la via del citocromo P450, con una breve emivita di circa 10 ore, che assicura bassi rischi di accumulo in circolo, dopo somministrazioni orali ripetute [16].

Il dienogest, come gli altri progestinici, se usato in continua provoca atrofia endometriale e quindi nella maggior parte delle pazienti si associa a diversi possibili pattern di sanguinamento uterino anomalo, tra cui spotting, metrorragie e persino amenorrea [19-21]; tuttavia, in diversi trial clinici, i sanguinamenti uterini non vengono riportati come eventi avversi di elevata incidenza. In particolare, gli effetti collaterali, considerati "comuni", cioè nell'ordine di frequenza superiore all'1% ma inferiore al 10%, sono in ordine decrescente: cefalea, acne, nausea, incremento ponderale, tensione mammaria, umore depresso, flatulenza, sintomi vasomotori, sanguinamenti uterini e vaginali, etc. [19]. Proprio per quest'ultimo evento collaterale, solo

lo 0.4% delle donne ha sospeso l'assunzione di dienogest per la comparsa di sanguinamenti anomali [19].

Le principali controindicazioni al trattamento con questo farmaco riguardano casi di trombo-embolismo venoso, anamnesi patologica recente o remota per malattie cardiovascolari, diabete associato a complicanze cardio-vascolari, epatocarcinomi o malattie epatiche gravi recenti o passate, tumori ormonodipendenti e sanguinamenti vaginali misconosciuti [20].

STUDI CLINICI SU DIENOGEST

Per valutare la possibilità di un trattamento a lungo termine con dienogest, in letteratura sono presenti diversi studi clinici che forniscono informazioni utili riguardanti la dose ottimale, l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco, anche mettendolo a confronto con altre terapie impiegate per tale scopo.

Relativamente alla dose ottimale di dienogest, uno studio europeo, randomizzato, multicentrico, della durata di 24 settimane, ha confrontato efficacia e sicurezza di 3 possibili dosaggi (1, 2 e 4 mg/die) in pazienti con endometriosi di I°-III° stadio, concludendo che 2 mg/die sono il dosaggio ottimale per il trattamento dell'endometriosi, in quanto ben tollerati e gravati da un minor tasso di effetti collaterali, in particolare i sanguinamenti uterini anomali, rispetto alla dose di 4 mg/die [14]. Questi dati sono confermati anche da uno studio multicentrico, a doppio-cieco, che ha messo a confronto gli stessi dosaggi, per la stessa durata di trattamento (24 settimane) in 183 donne con endometriosi. Le dosi di 2 e 4 mg/die sono equivalenti in termini di miglioramento soggettivo dei sintomi ma i 2 mg/die, rispetto a un dosaggio superiore, potenzialmente risultano meno dannosi sulla densità minerale ossea, perché riducono i livelli sierici di estradiolo di quel tanto necessario per inibire la crescita del focolaio endometriotico, senza però indurre una condizione di ipoestrogenismo sistemico, dannosa per l'osso,

specie in previsione di un trattamento a lungo termine [22,23]. L'efficacia di dienogest 2 mg/die è stata studiata anche nei confronti del placebo, in uno studio multicentrico, randomizzato a doppio-cieco, svolto per 12 settimane, su 198 pazienti, di età compresa tra i 18 e 45 anni, con diagnosi, laparoscopicamente confermata, di endometriosi dal I° al IV° stadio: dienogest, rispetto al placebo, ha dimostrato di poter indurre un calo statisticamente significativo dell'entità dei sintomi dolorosi, valutati attraverso la scala analogica visiva del dolore (VAS-scale) [24]. A integrazione di questo primo studio, il gruppo di ricerca dell'Università di Siena del Prof. Petraglia, ha partecipato a uno studio multicentrico (Germania, Ucraina e Italia) di estensione del braccio singolo di trattamento con dienogest, della durata ulteriore di 52 settimane, a cui si aggiungono altre 24 settimane di follow-up senza trattamento, per un totale di 90 settimane complessive di durata dello studio [25]. Dai dati emerge la capacità di dienogest di ridurre progressivamente il dolore pelvico cronico durante le settimane (complessive 64) di somministrazione, ma soprattutto questo effetto benefico sembra persistere per almeno altre 24 settimane dalla sospensione del trattamento, a dimostrazione che questo farmaco è adatto a trattamenti a lungo termine e mantiene i suoi benefici oltre il periodo di trattamento con il farmaco. Questo effetto sarebbe da ricondurre alla riduzione quantitativa delle lesioni endometriotiche, che si verifica in corso di terapia, ma ulteriori spiegazioni dell'evento andrebbero ricondotte ai multipli meccanismi d'azione del farmaco, tra cui la ridotta crescita, proliferazione e neo-angiogenesi delle lesioni, così come agli effetti antiinfiammatori indotti dal dienogest. Questo studio, per la sua durata, ha inoltre permesso una valutazione approfondita dei sanguinamenti uterini in corso di dienogest, considerati il principale effetto collaterale del farmaco. Il dienogest è infatti associato ad una desincronizzazione dei fenomeni di sanguinamento uterino nel breve-termine, ma si dimostra in grado

MECCANISMI D'AZIONE DI DIENOGEST
Dienogest riduce le lesioni endometriotiche attraverso:

- ✓ **Meccanismi biologici:**
 - ➡ Decidualizzazione e successiva atrofia del tessuto endometriale, mediante:
 - ❖ moderata azione antigonadotropica e, in vitro, apoptosi delle cellule della granulosa con risultante ipoestrogenismo
 - ❖ elevata affinità con i recettori del Progesterone con forte effetto progestogenico
 - ❖ assente attività androgenica, glucocorticoide e mineralcorticoide.
- ✓ **Meccanismo anti-proliferativo** ➡ effetto diretto, indipendente dai R del PRG, di inibizione della proliferazione di tessuto endometrial-like.
- ✓ **Meccanismo anti-infiammatorio** ➡ effetto indiretto, attraverso la modificazione dei livelli di markers proinfiammatori
- ✓ **Meccanismo anti-angiogenetico** ➡ su modelli animali (ratto) con meccanismo ancora sconosciuto

Figura 1

di ridurre progressivamente l'entità e la frequenza degli episodi di sanguinamento, con il prolungarsi del tempo di trattamento. Nei confronti degli altri farmaci utilizzati nella terapia dell'endometriosi, Dienogest è stato confrontato con gli agonisti del GnRH: in uno studio europeo [26] randomizzato, su 252 pazienti per 24 settimane, si è valutato dienogest 2 mg/die rispetto a Leuprolide acetato, al dosaggio standard di 3,75 mg im ogni 28 giorni, osservando che i due farmaci sono equivalenti nel ridurre il dolore pelvico associato ad endometriosi ma il dienogest, rispetto al GnRH agonista, presenta una minor incidenza di sintomi vasomotori e un minor impatto sul metabolismo osseo, con un minimo cambiamento della BMD (Bone Mineral Density). Analoghi risultati sono emersi nei confronti della Triptorelina al dosaggio di 3,75 mg im ogni 4 settimane, in un trial randomizzato multicentrico su 142 donne con endometriosi di II°-IV° stadio, utilizzando entrambi i farmaci nel trattamento post-chirurgico [27]. La sintomatologia vasomotoria, indotta dall'ipoestrogenismo, prevale nelle pazienti trattate con GnRH agonista, rispetto agli episodi di sanguinamento uterino, tipici del gruppo trattato con il dienogest (61.6% vs. 25.4%). Infine, un terzo studio comparativo [28] della durata di 24 settimane, multicentrico, randomizzato a doppio-cieco, ha messo a confronto dienogest 2 mg/die con buserelina acetato 300 microgr. 3 volte/die per via intranasale: i due farmaci mostrano ugual efficacia nel ridurre i sintomi e le dimensioni delle lesioni, confermate laparoscopicamente, ma si evidenzia un trend di maggior miglioramento dei sintomi e della qualità della vita nel gruppo trattato con dienogest.

CONCLUSIONI

Il management dell'endometriosi nel lungo periodo è un importante obiettivo clinico per lo specialista ginecologo poiché la sintomatologia dolorosa e il peggioramento della qualità della vita nelle pazienti con endometriosi possono persistere o addirittura incrementare in assenza di un'efficace

trattamento, considerato anche l'alto tasso di ricorrenza della malattia, dopo terapia chirurgica.

L'efficacia e la sicurezza di dienogest nel lungo periodo sono state messe in evidenza in studi su larga scala, di durata pari o superiore ad un anno e con un periodo di follow-up libero da trattamento, come nello studio di Petraglia et al [25], mimando perciò una possibile tipologia di trattamento della paziente affetta da endometriosi; questi risultati sono stati ulteriormente confermati dallo studio di Momoeda et al. [29] condotto per 52 settimane, il quale rivela come solo il 5,2% delle donne partecipanti (7 casi su 135 pazienti) ha abbandonato il trattamento per gli effetti collaterali del dienogest; l'incidenza di effetti collaterali inoltre è risultata identica tra le prime 24 settimane dello studio e le ultime 24, concludendo che non si aggiungono ulteriori problematiche, prolungando la durata del trattamento. Anche in questo studio, gli episodi metrorragici si dimostrano eventi collaterali di elevata incidenza ma viene confermato come il prolungamento del trattamento si accompagna con la riduzione nel numero dei giorni e dell'intensità del sanguinamento uterino. Infine, per quanto riguarda la densità ossea, il protrarsi dei tempi di trattamento non si traduce in un aumento del rischio cumulativo di riduzione di massa ossea, perché la valutazione dei markers del metabolismo osseo non ha rivelato cambiamenti nei livelli di questi markers, fatta eccezione per un lieve incremento dei livelli sierici di osteocalcina, ritenuto marcatore di formazione del tessuto osseo.

Possiamo pertanto concludere che gli studi a lungo-termine su dienogest hanno messo in luce un profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di questo farmaco nel lungo periodo. La compliance al farmaco può essere inoltre aumentata se si avverte la paziente, prima dell'inizio della terapia, dei possibili e controllabili effetti relativamente alla probabilità di perdite mestruali abbondanti, considerando la pronta efficacia del farmaco nel controllo dei sintomi e l'impatto favorevole della terapia sulla qualità della vita della paziente affetta da endometriosi.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Ozkan S, Murk W, Arici A " Endometriosis and infertility, epidemiology and evidence-based Treatments" *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008 1127:92-100
2. Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, Moen MH. Life after a diagnosis with endometriosis – a 15 years follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(8):914-919
3. Cramer D.W. & Missmer S.A. The epidemiology of endometriosis *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Mar;955:11-22
4. Verkauf B.S. Incidence, symptoms and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J. Fla. Med. Assoc.* 1987 74: 671-675
5. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, et al. Priorities for endometriosis research: Recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci.* 2009;16(4):335-346
6. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2698-2704
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis (Green-top guideline no. 24). 2006 [online] Available from URL: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT24InvestigationEndometriosis2006.pdf> [Accessed 2010 Oct 1]
8. Rodgers AK, Falcone T Treatment strategies for endometriosis *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Feb; 9 (2): 243-255
9. Vignali M, D'Amico C, Busacca M. Endometriosi: trattamenti attuali e nuovi orizzonti terapeutici. *Boll Ginecol Endocrinol* 2009, 3: 1-20
10. Luisi S, Calonaci F, Razzi S, Battista R, Lazzeri L, Mazzini M, Petraglia F. Novità in tema di trattamenti medici dell'endometriosi. *Boll Ginecol Endocrinol* 2007 1: 9-15

11. Luisi S, Ciani V, Pinzausti S, Tosti C, Lazzeri L, Razzi S, Zupi E, Petraglia F Non-hormonal targets for the medical treatment of endometriosis. *Journal of Endometriosis* 2012; 4(2): 85-92
12. Schindler A.E Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International Journal of Women's Health* 2011; 3 175-184
13. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth V.B Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104(23): 2826-2831
14. Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1,2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 108(1):21-25
15. Kohler G, Goretzlehner G, Amon I. Therapy of endometriosis with Dienogest (in German). *Zentralbl Gynakol* 1987; 109(12):795-801
16. McCormack P.L. Dienogest, A review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs* 2010; 70(16):2073-2088
17. Mueck A.O What makes dienogest a unique progestogen for treatment of endometriosis? *Gynaecol Forum.* 2010; 15(2):18-23
18. Tatsumi H, Kitawaki J, Tanaka K, Hosoda T, Honjo H. Lack of stimulatory effect of dienogest on the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 by endothelial cells compared with other synthetic progestins. *Maturitas* 2002;42(4):287-294
19. Medicines evaluation Board (Netherlands). Public assessment report of the Medicines evaluation board in the Netherlands: Visanne (Dienogest), tablets, 2mg. 2010 Mar [online]. Available from URL: <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h104058.pdf> [Accessed 2010 Oct 1]
20. Medicines evaluation Board (Netherlands). Visanne (dienogest 2mg tablet): summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://db.cbg-meb.nl/IBteksten/h104058.pdf> [Accessed 2010 Oct 1]
21. Irahara M, Harada T, Momoeda M et al. Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. *Reprod Med Biol* 2007; 6(4): 223-228
22. Momoeda M, Taketani Y. Randomized double-blind, multicentre, parallel-group dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *JPN Pharmacol Ther.* 2007; 35:769-783
23. Barbieri R.L. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 740-745
24. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151(2): 193-198
25. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment *Arch Gynecol Obstet* (2012) 285:167-173
26. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: A 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010; 25(3): 633-641
27. Cosson M, Quarleu D, Donnez J et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002;77(4): 684-692
28. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis- a randomized, double-blind, multicenter, controlled-trial. *Fertil Steril* 2009; 91(3): 675-681
29. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Takeshi A, Fukunaga M, Hagino H, Taketani Y. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis *J Obstet Gynaecol Res* 2009 6; 1069-1076