

Dienogest: Uma nova opção terapêutica em endometriose

Dienogest: A new option in the treatment of endometriosis

Luis Bahamondes¹
Aroldo Fernando Camargos²

Palavras-chave

Endometriose
Progestágenos
Dor pélvica

Keywords

Endometriosis
Progestins
Pelvic pain

Resumo

Endometriose é uma doença crônica que afeta mulheres jovens em idade reprodutiva provocando dor, dispareunia, infertilidade e que também afeta a qualidade de vida das pacientes. Numerosos tratamentos existem, alguns clínicos e outros cirúrgicos. Entretanto, essa doença deve ser considerada como uma doença crônica que pode exigir muitos anos de tratamento, já que as recidivas são frequentes após as cirurgias ou após qualquer tratamento. Entre os novos tratamentos médicos, embora ainda não disponível no Brasil, está a administração oral de um novo progestagênio, Dienogest (DNG), o qual tem tido grande êxito no tratamento da endometriose, principalmente no tocante aos sintomas de dor associados. Esta revisão mostra os estudos mais relevantes realizados em diversos países com tratamentos em curto prazo — em geral 24 semanas — e em longo prazo — aproximadamente 53 semanas — e que mostraram alta eficácia, poucos eventos adversos e de pouca intensidade e alta satisfação das pacientes. A revisão também discute a relevância do DNG na prática clínica.

Abstract

Endometriosis is a chronic disease which affects young women at reproductive age and provokes pain, dyspareunia, infertility and which impaires patients' quality of life. Several treatments are available including medical and surgical. However, this disease must be considered as a chronic disease which could need many years of treatment because recurrences are common after surgery or any medical treatment. Among the new medical treatments, albeit not available in Brazil at the present time, there is the oral administration of a new progestin, Dienogest (DNG) which was successful in the treatment of endometriosis, mainly regarding pain-associated endometriosis. This review shows the main studies conducted in several countries with short term treatments — up to 24 weeks — as well as long-term treatments — in general up to 53 weeks — that showed high efficacy, few adverse events, and of middle or minimum intensity with high satisfaction of the patients. The review also discusses the relevance of DNG in the clinical practice.

¹Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

²Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Luis Bahamondes – Caixa Postal 6181 – CEP: 13083-970 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: bahamond@caism.unicamp.br
Conflito de interesse: não há

Introdução

Endometriose é uma doença crônica ainda enigmática cuja principal característica é provocar dor (dor pélvica crônica, dismenorrea, dispareunia) que afeta em torno de 10% das mulheres e, em muitos casos, também provoca alterações no funcionamento do intestino ou bexiga, dependendo da localização das lesões¹. Esses sintomas dolorosos têm sido vinculados a uma deterioração na qualidade de vida (QdeV) das mulheres afetadas^{2,3}. A literatura médica oferece grande quantidade de artigos científicos sobre a relação da endometriose com a dor, embora não exista clara relação entre a extensão das lesões endometrióticas com os sintomas das mulheres, infertilidade, QdeV⁴, assim como uma vasta bibliografia sobre diversos tratamentos tanto para mulheres que desejam engravidar como para aquelas apenas interessadas em tratar os sintomas⁵.

Provavelmente, não existe cura permanente para endometriose. A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) estabeleceu que “Endometriose deve ser vista como uma doença crônica que requer um manejo por toda a vida com um plano que tenha como meta maximizar o uso de tratamentos médicos e tentar evitar cirurgias repetidas”⁶.

Não existe um tratamento ideal para todas as pacientes e o manejo depende da idade, sintomas e desejo reprodutivo no momento e no futuro em curto e em longo prazo. Como doença crônica, deve-se ter em conta na hora de indicar um tratamento não somente a eficácia, mas também a segurança e tolerabilidade em tratamentos muito longos. Dentre os tratamentos oferecidos podemos salientar os médicos e cirúrgicos. O foco principal dos tratamentos é aliviar a dor e outros sintomas, reduzir as lesões endometrióticas e melhorar a QdeV das mulheres afetadas.

Dentre os tratamentos médicos têm sido utilizados medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e anticoncepcionais orais combinados (ACOs), embora a evidência científica sobre ambos seja discutível⁷. A maior limitante dos AINES é o efeito gástrico, incluindo úlceras e efeito anovulatório quando ministrados no meio do ciclo⁸.

Dentre os tratamentos específicos e com evidência científica comprovada podemos mencionar os análogos do fator liberador de gonadotropinas (Gn-RH) com o inconveniente de provocar hipostrogenismo com perda da densidade mineral óssea (DMO), ondas de calor e secura vaginal. Outro tratamento é com danazol, um esteroide androgênico muito efetivo, mas com uso limitado pelos eventos adversos no metabolismo lipídico, aumento de peso, edema, acne, secura vaginal, ondas de calor, pele oleosa, hirsutismo, toxicidade hepática e atrofia mamária⁹.

Outra possibilidade de tratamento são alguns progestágenos. Dentre eles, os mais utilizados são o acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) em forma oral ou parenteral, apesar de no Brasil não estar disponível o AMPD subcutâneo na dose de 104 mg, que provou ser efetivo na endometriose. Além disso, o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) tem sido usado, embora fora da indicação da bula. Entretanto, a utilização do SIU-LNG não é aceita por todas as mulheres, principalmente aquelas com medo do uso de qualquer dispositivo intrauterino ou que desejam engravidar, e o uso do Gn-RH tem efeitos colaterais em curto prazo, sendo, por outro lado, possível por tempo limitado pelo risco de perda de massa óssea^{10,11}.

Tradicionalmente, para indicar uma opção terapêutica na endometriose, o fármaco a ser utilizado deveria provocar anovulação com hipostrogenismo, o qual levaria à amenorrea. Esses critérios, seguidos por muito tempo, ocorrem e podem ser comprovados no uso do Gn-RH ou do AMPD; entretanto, falham quando utilizamos o SIU-LNG, já que na maioria das mulheres não provoca anovulação nem hipostrogenismo, sendo apenas válido o fato de que muitas delas entram em amenorrea¹¹.

Uma nova opção terapêutica foi incorporada neste aspecto de tratamento. O Dienogest (DNG; *Visanne*, Bayer HealthCare, Berlim, Alemanha) é um novo progestágeno aprovado recentemente em numerosos países europeus, Japão e em alguns países latino-americanos, como tratamento da endometriose na dose de 2 mg/dia por via oral. Foi realizada uma busca na literatura no *MedLine* e no *ISI Web of Science* desde o ano 1990 até o ano 2012, buscando o tema do uso do DNG e endometriose. Foram achados nove artigos sobre o uso do DNG como tratamento da endometriose e os critérios de seleção dos trabalhos foram todos os encontrados. O Dienogest reduz as lesões da endometriose, já que cria um ambiente progestogênico contínuo com redução moderada dos estrogênios circulantes, porém não provocando hipostrogenismo, sem atividade significativa androgênica, mineralocorticoide ou glicocorticoide devido à união específica ao receptor^{12,13}.

Farmacologia do DNG

Progestágenos são classificados habitualmente de acordo com sua estrutura química. Muitos deles apresentam uma estrutura com 21 átomos de carbono e são os chamados progestágenos C-21 (pregnanos). Os derivados do C-19 nortestosterona (NET) são classificados também como progestágenos e incluem os estranos (com um grupo metilo em posição C-13) e os gonanos (com um grupo etilo no C-13). Também temos a espironolactona, considerada um progestágeno que deriva na drospirenona. Segundo

esta classificação, o DNG é um estrano, um derivado da NET, mas que em vez de ter um grupo etinil na posição C-17 (como os outros estranos) tem um grupo cianometil (CNCH₃) nessa posição. Outra característica do DNG é a forte afinidade pelo receptor de progesterona.

A absorção do DNG é muito rápida (em torno de 90% de biodisponibilidade), a distribuição é de 10% livre e 90% unida à proteína sem união ao SHBG; e leva 10 horas aproximadamente para eliminar em torno de 50%. Uma consequência prática da falta de união ao SHBG é que não interfere com a união da testosterona nos sítios de união ao SHBG, o que indica sua falta de propriedade androgênica em contraste com outros progestágenos C-19¹⁴. Além disso, o DNG não tem propriedades androgênicas nem estrogênicas e apresenta uma atividade antiandrogênica sem atividade glicocorticoide^{14,15}, o que leva a, teoricamente, apresentar menor risco de tromboembolismo venoso ou arterial¹⁵. O mais importante no uso para tratamento da endometriose é o forte efeito progestacional sobre o endométrio¹².

Farmacodinâmica do DNG

Os estudos sugerem que DNG tem uma pobre afinidade com o receptor de progesterona, sendo menor que o observado com progestágenos C-19 do tipo de nortestosterona^{12,14}; porém, é necessário ter em conta que o efeito de qualquer progestágeno em longo prazo é a atrofia endometrial e, no caso do DNG, este é um dos progestágenos com maior poder. O DNG tem afinidade moderada pelo receptor de progesterona (equivalente a uma potência 10 da progesterona natural) e nas doses de 2 mg por dia somente suprime os níveis de estradiol de forma moderada. Como tem uma biodisponibilidade muito alta e eliminação lenta, este esteroide permite administração apenas em dose única diária.

Estudos clínicos do uso do DNG na endometriose

Um grupo de autores avaliaram a eficácia e segurança do DNG comparando com Gn-RH (acetato de buserelimo 900 µg/dia intranasal)¹⁶ (B) em 271 em pacientes com endometriose durante 24 semanas. O DNG reduziu os escores de cinco sintomas subjetivos não menstruais: dor abdominal baixa, lumbago, dor na defecação, dispareunia e dor no exame ginecológico, e dois achados ginecológicos objetivos: induração no fundo de saco de Douglas e redução na mobilidade uterina. Os principais resultados mostraram que o DNG reduziu os escores de todos os sintomas subjetivos e dos achados ginecológicos avaliados no fim do tratamento, com a exceção do achado de induração do fundo de saco de Douglas, similar ao buserelimo. Entretanto, quando comparado com o buserelimo, o uso do DNG foi associa-

do a sangramento irregular em maior frequência, porém, com menos queixas de ondas de calor. Embora houvesse redução na DMO, esta foi de menor magnitude que nas pacientes que receberam buserelimo.

Após a comprovação de que o DNG era efetivo na dose de 2 mg/dia no tratamento da endometriose, Kohler et al. avaliaram se o DNG nas doses de 1, 2 ou 4 mg/dia eram eficazes e seguras¹⁷ (B). Os autores avaliaram mulheres com endometriose histologicamente confirmada durante 24 semanas e a eficácia foi avaliada mediante um *second-look* laparoscópico e a resolução dos sintomas. O DNG reduziu o escore de endometriose de 11,4 para 3,6 (n=29; p<0,001) no grupo que usou DNG na dose de 2 mg e de 9,7 para 3,9 (n=35; p<0,001) no grupo de mulheres que usou o medicamento na dose de 4 mg. Em ambos os grupos houve melhoria dos sintomas. Já as mulheres que receberam 1 mg foram descontinuadas devido a problemas de sangramento incontrolável. Este estudo ratificou que a dose de 2 mg era a dose ótima para o tratamento da endometriose.

Esses achados foram corroborados por outros autores. Assim, Strowitzki et al. conduziram um estudo em 33 centros da Alemanha, Itália e Ucrânia¹⁸ (A) com 198 mulheres que apresentavam dor associada à endometriose confirmada laparoscopicamente. Durante 12 semanas as mulheres receberam DNG 2 mg/dia por via oral comparado com placebo. Como critério de inclusão as mulheres deviam apresentar escala visual analógica (EVA) de dor ≥30 mm. Uma das variáveis de estudo foi o controle da dor mediante a EVA e o uso de analgésicos como ibuprofeno. Os principais achados foram que houve uma redução na EVA de dor de 27,4 mm e 15,1 mm no grupo que recebeu DNG e placebo, respectivamente (p<0,0001), porém, não houve grande modificação no tocante à ingestão de analgésicos, o qual foi similar entre os grupos.

O mesmo grupo de autores realizou outro estudo¹⁹ (A) com 252 pacientes com endometriose no qual compararam DNG (2 mg/dia; n=124) com acetato de leuprolide (injeção de 3,75 mg, depot I.M. a cada 4 semanas; n=128) por 24 semanas para avaliar o controle da dor, por EVA. Quase 90% de mulheres em ambos os grupos completaram o estudo. Houve redução na EVA de dor na semana 24, de 47,5 mm com DNG e de 46,0 com leuprolide, mostrando a igualdade de ambos os tratamentos. Os efeitos hipostrogênicos como ondas de calor foram menos frequentes no grupo que recebeu DNG, porém, os episódios de sangramento foram menores ou nulos em maior proporção nas mulheres que receberam leuprolide. A DMO na coluna lombar mostrou entre a primeira visita e a última variação de +0,25% com DNG e de -4,04% com leuprolide (p=0,0003). Isto foi corroborado em outro estudo recente²⁰ (A).

Estudos clínicos do uso do DNG na endometriose em longo prazo

Como foi apontado, a endometriose é uma doença crônica que requer, às vezes, muitos anos de tratamento. Assim, um dos objetivos do tratamento deve ser o manejo em longo prazo da doença. É possível que dor e piora na QdeV em mulheres com endometriose persistam se estas não forem tratadas adequadamente. Além disso, a recorrência é comum após cirurgia ou um parto, e existe pouca evidência de tratamentos médicos em longo prazo.

O uso do DNG em longo prazo foi avaliado em um estudo com 135 pacientes que receberam 2 mg de DNG oral ao dia por 52 semanas²¹ (B). Os resultados mais marcantes mostraram que os eventos adversos mais comuns foram metrorragia (71,9%), cefaleia (18,5%) e constipação (10,4%). Entretanto, não houve mudanças significativas ao longo do ano de avaliação. A DMO da espinha lombar mostrou uma redução de $-1,6 \pm -2,4$ e $-1,7 \pm -2,2\%$ nas semanas 24 e 52, respectivamente, o que foi significativo, porém não cumulativo. Um total de 106 dos 117 casos mostrou melhoria de 90% no fim do primeiro ano de avaliação.

Como foi apontado, uma das preocupações é o uso do DNG por longo tempo, considerando que a endometriose é uma doença crônica. Assim, Schindler et al.²² avaliaram o efeito de doses de DNG 10 vezes maiores que as utilizadas para o tratamento diário da endometriose. Os autores avaliaram o uso de DNG nas doses de 20–30 mg/dia por 24 semanas em 21 mulheres com idades entre 18 e 52 anos com endometriose comprovada laparoscopicamente Estádio I a IV²² (C). O estudo mostrou que não houve efeito clinicamente significativo sobre a função tireóidea ou adrenal, o balance hidroeletrolítico ou na hematopoiese. Altas doses de DNG não tiveram efeito sobre o metabolismo da glicose ou de lipídios, enzimas hepáticas ou hemostasia. Embora o DNG tenha provocado pequenos aumentos nas variáveis hemostáticas, fragmento da protrombina 1+2, antitrombina III e proteína C, os níveis finais na semana 24 permaneceram normais. A exceção foi o HDL-3 colesterol, que aumentou ligeiramente acima dos níveis normais. Os autores especularam que se altas doses de DNG não provocaram alterações metabólicas substanciais, obviamente doses que representam 10% das testadas também não provocariam alterações.

Outros autores avaliaram um grupo de mulheres com endometriose (n=168) tratadas com DNG por até 53 semanas²³ (B). As mulheres foram observadas no tocante à EVA de dor na pelve, padrão menstrual, eventos adversos e parâmetros laboratoriais. Houve uma redução significativa da dor durante o uso do DNG ($p < 0,001$), a frequência média de sangramento foi progressivamente sendo menor sem alterações laboratoriais significativas e o controle da dor persistiu mesmo até seis meses

do fim da medicação. Isto mostra que o DNG pode ser utilizado por períodos prolongados com segurança.

Estudos clínicos do uso do DNG na endometriose extragenital

Um dos problemas com a endometriose é a localização extragenital da doença. Foi avaliado o uso do DNG²⁴ (C) em quatro mulheres com endometriose no reto-sigmoide e uma na bexiga, as quais receberam DNG na dose de 2 mg/dia por 12 meses. Em todos os casos houve redução no tamanho das lesões após 10 a 11 meses de uso com melhoria dos sintomas e isto sugere que o DNG poderia ser utilizado nesses casos.

Dienogest e fertilidade

Devemos considerar que a maioria das mulheres com endometriose está na idade reprodutiva e que, conseqüentemente, precisarão de anticoncepção. O DNG provoca inibição completa da ovulação²⁵ (A); porém, esta dose de DNG sem o agregado de nenhum estrogênio não foi desenvolvida como contraceptivo e as mulheres que não desejem engravidar deveriam utilizar um método contraceptivo não hormonal.

Por outro lado, aquelas que desejam engravidar devem ser avisadas que quando suspendem o tratamento com DNG, a atividade ovariana retorna ao normal rapidamente (1–43 dias)²⁶ (A).

Comentários

Em conclusão, os diversos estudos com DNG como tratamento da endometriose mostraram que 2 mg/dia em dose oral são equivalentes a outros tratamentos considerados como padrão-ouro, como é o uso do Gn-RH no tocante à redução da dor associada a endometriose. Temos de considerar que esta doença é crônica e, embora benigna, pode ter um comportamento errático, como são os tumores malignos. Também devemos ter em conta que esta afeta consideravelmente a qualidade de vida das pacientes, as quais são na sua maioria jovens na plena etapa produtiva da vida e que a dor pode chegar a ser insuportável e interferir nas atividades diárias. Por outro lado, tomar um comprimido diário poder ser de maior conforto que administrar Gn-RH por tempo curto, havendo, após isto, necessidade de um tratamento alternativo para que se possa manter a paciente livre de dor.

Além de a QdeV ter melhorado durante o tratamento com DNG, observou-se que esse efeito permaneceu após a interrupção do uso do medicamento por até seis meses. Entretanto, houve eventos adversos durante o uso. Entre eles, podemos apontar metrorragia (71,9%), cefaleia (18,5%), constipação (10,4%), desconforto mamário (4,2%), enjoo (3,0%) e irritabilidade (2,4%). Porém, esses eventos tiveram intensidade mínima ou

moderada em 92,5% dos casos. Embora o sangramento tenha reduzido com o passar do tempo de tratamento, houve mulheres com queixa de irregularidade menstrual, o que é comum a todo tratamento com progestágenos sem associação com estrogênios, porém com descontinuações por eventos adversos entre 1 e 2%. Quatro a seis semanas pós-descontinuação os ciclos menstruais retornaram ao basal. A satisfação das pacientes no fim dos estudos

pode ser avaliada pelo fato de que 88% delas referiram que estavam dispostas a usar DNG novamente. Embora o DNG tenha sido avaliado em longo prazo, ainda são necessários mais anos de exposição à droga para tirar conclusões definitivas. Os trabalhos discutidos nesta revisão permitem afirmar que o progestagênio é efetivo no tratamento da endometriose, mas ainda são necessários maiores estudos para avaliar seu uso por vários anos.

Leituras suplementares

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(2):235-258.
2. Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med.* 2004;49(2):115-20.
3. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. The impact of endometriosis upon quality of life: A qualitative analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2004;25(2):123-133.
4. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008;89(3):538-45.
5. Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and management of endometriosis. *Am Fam Physician.* 2006;74(4):594-600.
6. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;90(Suppl 5):S260-S9.
7. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD001019.
8. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD004753.
9. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD000068.
10. Winkel CA, Scialli AR. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10(2):137-62.
11. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1993-8.
12. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, Takeuchi T, Mita S, Imada K, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008;73(2):222-31.
13. Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T, Tokado H, Imada K, Mizuguchi K. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(7):636-41.
14. Klipping C, Duijkers I, Faustmann T, Klein SF, Schuett B. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. *Fertil Steril.* 2010;94 (Suppl 1):S181.
15. Whalen KL, Rose R. Estradiol valerate/dienogest: a novel oral contraceptive. *Ann Pharmacother.* 2011;45(10):1256-61.
16. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, 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):675-81.
17. Köhler 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):21-5. Erratum in *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;112(3):257.
18. 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):193-8.
19. 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, multicenter, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010;25(3):633-41.
20. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117(3):228-33.
21. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(6):1069-76.
22. Schindler AE, Henkel A, Moore C, Oettel M. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(5):507-14.
23. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(1):167-73.
24. Harada M, Osuga Y, Izumi G, Takamura M, Takemura Y, Hirata T, et al. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(9):717-20.
25. Moore C, Carol W, Graser T, Mellinger U, Walter F. Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clin Drug Invest.* 1999;18(4):271-8.
26. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(1):167-73.