

Dienogest vs. Leuprolide Asetat pada Endometriosis: Sebuah Meta-Analisis

Gilang Rizqy Perdana Aries Rohman, Lani Diana, Tatik Sujiati

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Kusuma Hospital, Pamekasan, Indonesia

Received: 2 December 2025, Accepted: 8 June 2026 Publish: 20 Juli 2026

Correspondence: gilangrpar@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Endometriosis merupakan penyakit ginekologi kronis yang menyebabkan nyeri panggul dan menurunkan kualitas hidup. Dienogest diperkirakan memiliki efektivitas serupa dengan analog *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) seperti leuprolide asetat, namun dengan profil keamanan yang lebih baik.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas dienogest dan leuprolide asetat dalam menurunkan nyeri panggul pada pasien endometriosis.

Subjek dan Metode: *Systematic review* dan meta-analisis dilakukan sesuai pedoman PRISMA terhadap RCT yang membandingkan dienogest dengan leuprolide asetat pada pasien endometriosis. Pencarian dilakukan di *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Cochrane Library* hingga 12 Februari 2025. Luaran utama adalah perubahan skor nyeri berdasarkan *Visual Analog Scale* (VAS).

Hasil: Enam RCT memenuhi kriteria inklusi. *Dienogest* menunjukkan penurunan nyeri panggul yang signifikan dibandingkan leuprolide asetat (MD 8,48 mm; 95% CI 2,33–14,63; $p=0,007$; $I^2=91\%$). *Hot flush* dan kekeringan vagina lebih sering terjadi pada kelompok leuprolide, sedangkan perdarahan terobosan lebih sering ditemukan pada kelompok dienogest.

Simpulan: Dienogest efektif dalam mengurangi nyeri panggul terkait endometriosis dengan profil keamanan yang lebih baik terhadap efek samping hipoestrogenik, sehingga berpotensi menjadi pilihan terapi jangka panjang.

Kata kunci: Analog GnRH, dienogest, endometriosis, leuprorelin asetat, progestin

Dienogest vs. Leuprolide Acetate in Endometriosis: A Meta-Analysis

Abstract

Background: Endometriosis is a chronic gynecological disease characterized by pelvic pain and reduced quality of life. Dienogest has been proposed as an alternative to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists, such as leuprolide acetate, with comparable efficacy and a more favorable safety profile.

Objective: This study aimed to compare the effectiveness of dienogest and leuprolide acetate in reducing endometriosis-associated pelvic pain.

Subject and Methods: A systematic review and meta-analysis were conducted following the PRISMA guidelines. Randomized controlled trials (RCTs) comparing dienogest with leuprolide acetate in patients with endometriosis were identified through *PubMed*, *ScienceDirect*, and the *Cochrane Library* up to February 12, 2025. The primary outcome was the change in pelvic pain measured using the *Visual Analog Scale* (VAS).

Result: Six RCTs met the inclusion criteria. Dienogest demonstrated a significant reduction in pelvic pain compared with leuprolide acetate (MD = 8.48 mm; 95% CI, 2.33–14.63; $p = 0.007$; $I^2 = 91\%$). Hypoestrogenic adverse effects, including hot flushes and vaginal dryness, were more frequently reported in the leuprolide group, whereas breakthrough bleeding occurred more commonly in the dienogest group.

Conclusion: Dienogest is effective in reducing endometriosis-associated pelvic pain and demonstrates a more favorable safety profile regarding hypoestrogenic adverse effects, supporting its potential as a long-term therapeutic option..

Key words: GnRH Analog, dienogest, endometriosis, leuprolide acetate, progestins

Pendahuluan

Endometriosis merupakan kondisi ginekologi yang bermanifestasi ketika jaringan menyerupai endometrium tumbuh di luar uterus atau rongga rahim¹, yang diperkirakan memengaruhi sekitar 10% wanita.² Berbagai gejala seperti nyeri kronis, siklus menstruasi tidak teratur, perdarahan abnormal, nyeri panggul non-siklik, infertilitas, serta abnormalitas perdarahan merupakan manifestasi endometriosis yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien secara signifikan.³ Etiopatogenesis endometriosis hingga saat ini belum sepenuhnya dipahami, namun beberapa teori telah dikemukakan, meliputi menstruasi retrograd, penyebaran limfatik, metaplasia selomik, sisa duktus Müllerian, dan rekrutmen sel punca (*stem cell*).⁴ Penatalaksanaan simptomatik pada endometriosis menggunakan obat pereda nyeri non-spesifik (seperti NSAID) dan kontrasepsi oral menunjukkan efikasi yang terbatas.

Di sisi lain, terapi spesifik untuk endometriosis (seperti analog GnRH dan progestin), meskipun efektif pada banyak pasien, memiliki beberapa efek samping yang memengaruhi kepatuhan pasien serta keberlanjutan penggunaan jangka panjang.⁵ Pengendalian nyeri panggul dan gejala endometriosis lainnya dapat dicapai melalui injeksi analog GnRH secara kontinu, yang memicu kondisi hipoestrogenik berat serta *down-regulation reseptor* GnRH-a pada gonadotropin pituitari. Proses ini kemudian menekan lesi endometriosis.⁶ Namun, efek samping negatif dari GnRH-a meliputi *hot flushes*, kekeringan pada vagina, penurunan libido, serta penurunan densitas mineral tulang; oleh karena itu, penggunaan GnRH-a direkomendasikan tidak lebih dari enam bulan.⁷

Dienogest (DNG) merupakan progestin generasi keempat yang aktif secara oral dan menunjukkan ikatan yang sangat spesifik pada reseptor progesteron.⁸ Dienogest mengurangi lesi endometriosis dengan menciptakan lingkungan progestogenik lokal, namun hanya sedikit menurunkan kadar estrogen sistemik. Berdasarkan afinitas reseptornya yang spesifik,

Dienogest tidak memiliki aktivitas androgenik, mineralokortikoid, atau glukokortikoid yang substansial.⁹ Dalam empat studi RCT, Dienogest menunjukkan tingkat diskontinuitas yang rendah dan dapat ditoleransi dengan baik dengan profil keamanan yang menguntungkan. Efek samping yang dilaporkan meliputi sakit kepala, nyeri payudara, jerawat, dan gangguan suasana hati (*mood disorders*); gejala tersebut dialami oleh kurang dari 10% pasien dengan derajat ringan hingga sedang. Meskipun munculnya *spotting* (bercak perdarahan) dapat ditoleransi dengan baik, hal tersebut menjadi satu-satunya alasan penghentian dini pengobatan pada 0,6% kasus.¹⁰

Metode

Strategi Pencarian

Metodologi dan penyajian meta-analisis ini disusun berdasarkan pedoman PRISMA. Pencarian literatur yang komprehensif dilakukan hingga 12 Februari 2025 melalui basis data *Cochrane Library*, *PubMed*, dan *Science Direct*. Kata kunci pencarian yang telah ditetapkan adalah "*Dienogest AND (Leuprolide OR Leuprolide Acetate) AND Endometriosis*". Pendekatan ini mencakup artikel-artikel dengan judul dan abstrak yang relevan untuk kemudian dilakukan evaluasi menyeluruh serta analisis kuantitatif dan kualitatif lebih lanjut.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Studi-studi yang dipertimbangkan untuk dimasukkan dalam tinjauan ini memenuhi kriteria sebagai berikut: 1) penelitian yang mengevaluasi efikasi Dienogest dalam pengobatan endometriosis; 2) penelitian yang membandingkan efikasi Dienogest dengan leuprolide asetat pada populasi pasien yang serupa; 3) penelitian yang menunjukkan penurunan nyeri pada pasien endometriosis; dan 4) penelitian yang dipublikasikan dalam kurun waktu 20 tahun terakhir. Adapun kriteria eksklusi yang ditetapkan meliputi: 1) publikasi teks lengkap (*full-text*) yang tidak dapat diakses, serta 2) desain penelitian, intervensi, atau luaran yang dianggap tidak sesuai. Strategi pencarian studi secara mendetail disajikan pada Gambar 1.

Table 1. Characteristics and Results of Included Studies

Penulis	Tahun Publikasi	Jenis Studi	Intervensi	Kontrol	Intervensi n	Kontrol n	Parameter luaran	VAS pelvic Intervensi	SD	Kontrol	SD
Abdou, et al.11	2018	Randomized controlled trial	Dienogest	Leuprolide	121	121	VAS (nyeri panggul, punggung, dispareunia), Ukuran endometrioma	28.66	11.02	26.2	11.01
Ceccaroni, et al.12	2021	Randomized controlled trial	Dienogest	Leuprolide	65	81	VAS (nyeri panggul, punggung, dispareunia)	45.5	22.7	36.9	18.4
Strowitzki, et al.13	2010	Randomized controlled trial	Dienogest	Leuprolide	124	128	VAS (nyeri panggul)	47.5	28.8	46	24.8
Strowitzki, et al.14	2010	Randomized controlled trial	Dienogest	Plasebo	70	74	VAS (nyeri panggul)	27.4	8	15.1	8
Lang, et al.15	2017	Randomized controlled trial	Dienogest	Plasebo	126	129	VAS (nyeri panggul)	38.7	25.07	15.7	20.09
Purwanto, et al.16	2020	Randomized controlled trial	Dienogest	Leuprolide	10	10	VAS (nyeri panggul)	47	8.8	44	8.4

Ekstraksi Data dan Penilaian Risiko Bias

Data yang relevan diekstraksi dari artikel-artikel terpilih. Kualitas artikel dievaluasi menggunakan instrumen *CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)*. Penilaian kualitas dilakukan secara kolaboratif oleh para peninjau hingga mencapai kesepakatan bulat. Untuk menilai potensi bias, peneliti menggunakan prosedur Cochrane RoB-2.

Analisis Statistik

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak Review Manager 5.4 (*The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen*) yang dikembangkan oleh *Cochrane Collaboration*. *Mean Difference (MD)* dan interval kepercayaan (CI) 95% merupakan statistik utama yang digunakan untuk menilai pengaruh intervensi terhadap luaran utama. Mengingat adanya ekspektasi heterogenitas klinis, model efek acak (*random-effects models*) digunakan untuk menggabungkan estimasi efek.

Hasil analisis dianggap signifikan secara statistik jika nilai p kurang dari 0,05. Heterogenitas dievaluasi menggunakan uji *Higgins I-squared* (I^2), dengan kategori sebagai berikut: sangat rendah (0% hingga 25%), rendah (25% hingga 50%), moderat (50% hingga 75%), atau tinggi (>75%).

Hasil

Skor VAS untuk Nyeri Panggul

Gambar 2. Hasil gabungan skor VAS untuk nyeri panggul antara kelompok dienogest dibandingkan dengan kelompok kontrol (leuprolide asetat atau plasebo). Meta-analisis kami menunjukkan penurunan skor VAS untuk nyeri panggul yang signifikan pada kelompok dienogest dibandingkan dengan kelompok kontrol, dengan nilai *mean difference* (MD) sebesar 8,48 (95% CI 2,33–14,63; $p=0,007$) dan tingkat heterogenitas yang tinggi ($I^2=91\%$).

Pembahasan

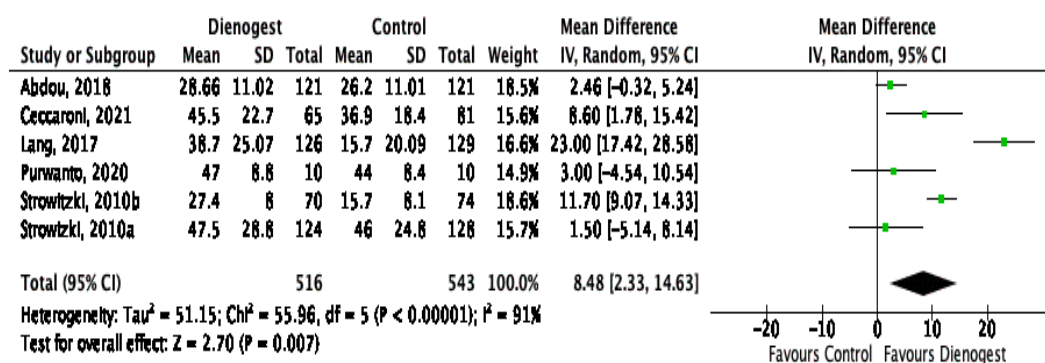
Lima hingga lima belas persen wanita usia reproduktif menderita endometriosis, sebuah kondisi umum yang menurunkan kualitas hidup akibat gejala seperti rasa tidak nyaman pada panggul yang sering kali kambuh setelah pengobatan konservatif dihentikan.¹⁷⁻¹⁹ Endometriosis diketahui memicu respons inflamasi abnormal,⁹ di mana inflamasi merupakan salah satu dari berbagai variabel yang berkontribusi terhadap nyeri endometriosis.²⁰ Meta-analisis kami menunjukkan bahwa dienogest secara signifikan menurunkan nyeri panggul dibandingkan dengan leuprolide asetat, dengan rentang penurunan setidaknya^{2,33} mm hingga mencapai 14,63 mm pada skala VAS. Hal ini mengindikasikan bahwa dienogest tidak hanya memiliki efektivitas yang setara dengan leuprolide asetat, tetapi juga mampu meredakan nyeri panggul lebih lanjut pada pasien endometriosis.

DNG merupakan turunan 19-nortestosteron yang berbeda dari progestin lain dalam kelompok turunan yang sama karena memiliki gugus sianometil pada posisi 17 α , alih-alih gugus etinil.²¹ Secara farmakologis, DNG tidak memiliki aktivitas angiogenik, estrogenik, glukokortikoid, atau mineralokortikoid, dan utamanya memengaruhi lesi endometriosis secara lokal. Senyawa ini juga memiliki sifat antiproliferasi dan anovulatori.²²⁻²⁴ Penelitian menunjukkan bahwa DNG menurunkan produksi estradiol endogen melalui penghambatan moderat pada sekresi gonadotropin. Penghambatan ini menyebabkan desidualisasi pada endometrium ektopik yang kemudian memicu atrofi.^{21,25}

Selain itu, DNG menekan pertumbuhan sel endometrial dengan mengubah ekspresi aromatase dan matriks metaloproteinase yang terlibat dalam respons endometrium ektopik terhadap estrogen endogen.^{26,27} Investigasi baik secara in vitro maupun in vivo menggunakan sel endometrium eutopik atau ektopik menunjukkan bahwa DNG memiliki karakteristik anti-inflamasi dan anti-angiogenik yang relevan dalam pengurangan lesi endometriosis.²⁸⁻³⁰ Efektivitas DNG 2 mg/hari sebanding dengan LA, salah satu agen dalam kelompok analog GnRH yang telah mapan sebagai obat efektif untuk meredakan nyeri terkait endometriosis.³¹ Berdasarkan studi respons, persentase wanita yang signifikan pada kedua kelompok memenuhi kriteria respons peredaran nyeri yang ketat, di mana evaluasi awal pada minggu ke-4 menunjukkan onset manfaat yang cepat secara umum.

Sebagai referensi, peningkatan klinis yang signifikan pada intensitas nyeri endometriosis direpresentasikan oleh penurunan VAS minimal 10 mm,³² sementara kontrol nyeri akut yang memadai diindikasikan oleh penurunan minimal 30 mm.³³ Perubahan skor VAS sebesar 30% telah dianggap bermakna secara klinis pada penyakit terkait nyeri kronis lainnya.³⁴ Data dari studi jangka panjang menunjukkan bahwa peredaran nyeri terus membaik selama setidaknya satu tahun pasca pengobatan DNG secara kontinu.^{17,35}

Perdarahan pervaginam merupakan efek samping terkait obat yang paling umum ditemukan pada kelompok dienogest, dengan frekuensi yang jauh



Gambar 2. Hasil Gabungan Skor VAS untuk Nyeri Panggul antara Kelompok Dienogest dibandingkan dengan Kelompok Kontrol (Leuprolide Asetat atau Plasebo).

lebih tinggi dibandingkan kelompok leuprolide asetat.¹¹ Mengingat adanya penurunan rasa tidak nyaman pada panggul yang terjadi bersamaan dengan terapi, kemungkinan besar perdarahan terobosan (*breakthrough bleeding*) tersebut tidak memengaruhi kepatuhan pasien, karena tidak ada pasien di kedua kelompok yang menghentikan pengobatan akibat perdarahan uterus abnormal. Edukasi kepada pasien mengenai potensi efek samping dari pengobatan dienogest ini dapat meningkatkan kepatuhan pasien di masa mendatang.¹¹ Beberapa penelitian telah mengaitkan dienogest dengan hemoragi uterus ireguler setelah pengobatan jangka pendek.^{14,22,31} Penyebab utama perdarahan pervaginam yang diinduksi dienogest adalah perdarahan terobosan dari pseudodesidua, yang sering terjadi pada penggunaan obat-obatan progestasional. Seiring berjalannya terapi, frekuensi perdarahan pervaginam menurun dan akan berhenti setelah pengobatan selesai.³⁶

Hot flushes dan kekeringan vagina merupakan efek samping terkait obat yang paling umum pada kelompok leuprolide asetat,¹¹ yang secara signifikan lebih sering terjadi dibandingkan kelompok dienogest. Mendukung temuan ini, agonis GnRH dikaitkan dengan demineralisasi tulang dan gejala defisiensi estrogen seperti hot flashes, kekeringan vagina, sakit kepala, dan penurunan libido, sehingga membatasi durasi pengobatan hingga enam bulan tanpa terapi tambahan (*adjunctive therapy*).¹³ Berdasarkan pedoman dari *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE), wanita usia muda yang belum mencapai densitas tulang maksimal harus menggunakan agonis GnRH dengan sangat hati-hati.³⁷

Simpulan

Dienogest menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan leuprolide asetat dalam mengurangi nyeri panggul terkait endometriosis, dengan profil keamanan yang lebih menguntungkan, terutama terkait efek samping hipoestrogenik. Oleh karena itu, dienogest dapat menjadi opsi terapi yang lebih dapat ditoleransi untuk manajemen jangka panjang pada nyeri terkait endometriosis. Namun, temuan ini harus

diinterpretasikan dengan hati-hati mengingat tingginya heterogenitas yang diamati di antara studi yang disertakan ($I^2 = 91\%$), terbatasnya jumlah uji klinis acak (*randomized controlled trials*), serta ukuran sampel yang relatif kecil pada beberapa studi. Penelitian lebih lanjut dalam skala besar dengan desain studi yang baik dan metodologi yang lebih homogen diperlukan untuk mengonfirmasi hasil ini serta mengevaluasi luaran jangka panjang dengan lebih baik.

Daftar Pustaka

1. Trovó de Marqui AB. Evaluation of endometriosis-associated pain and influence of conventional treatment: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(6):507–18. doi: 10.1590/1806-9282.61.06.507
2. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):177–200. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.01.007
3. Lee DY, Park HG, Yoon BK, Choi D. Effects of different add-back regimens on hypoestrogenic problems by postoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(1):328. doi: 10.5468/ogs.2016.59.1.32
4. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Ann Rev Pathol*. 2020;15:71–95.
5. Schroder AK, Diedrich K, Ludwig M. Medical management of endometriosis: a systematic review. *IDrugs*. 2004;7(5):451–63.
6. Veth VB, de Kar MMA, McDonnell R, Julania S, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: 1–130. doi: 10.1002/14651858.

7. Della Corte L, Mercurio A, Bifulco G, Giampaolino. Tolerability considerations for gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(9):759–68. doi: <https://hdl.handle.net/11588/835069>
8. Lee J, Park HJ, Yi KW. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clin Exp Reprod Med*. 2023;50(4):223-29. doi: 10.5653/term.2023.06128
9. Uludag SZ, Demirtas E, Sahin Y, Aygen EM. Dienogest reduces endometrioma volume and endometriosis-related pain symptoms. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(8):1246-251. Doi: 10.1080/01443615.2020.1867962
10. 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; Alessandra Bernadete 7:393-401. doi: 10.2147/IJWH.S77202
11. Abdou AM, Ammar IMM, Alnemr AAA, Abdelrhman AA. Dienogest versus leuprolide acetate for recurrent pelvic pain following laparoscopic treatment of endometriosis. *J Obstet Gynecol India*. 2018;68(4):306–13. doi: 10.1007/s13224-018-1119-3
12. Ceccaroni M, Clarizia R, Liverani S, Donati A, Ceccarello M, Manzone M, et al. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(10):930–33. doi: 10.1080/09513590.2021.1929151
13. 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. *Human Reproduction*. 2010;25(3):633–41. doi: 10.1093/humrep/dep469
14. 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 Rep Biol*. 2010;151(2):193–8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.002
15. Lang J, Yu Q, Zhang S, Li H, Gude K, von Ludwig C, et al. Dienogest for treatment of endometriosis in Chinese women: A placebo-controlled, randomized, double-blind phase 3 study. *J Womens Health*. 2018;27(2):148–55. doi: 10.1089/jwh.2017.6399
16. Purwanto JP, Effendi Y, Manan H, Theodorus. Effectiveness, safety and obedience of dienogest and leuprolide acetate in postlaparoscopic endometriosis patients. *Indonesian J Obstet & Gynecol*. 2020;8(1):44–51. doi: <https://doi.org/10.32771/inajog.v8i1.1110>
17. 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. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01076.x
18. Podgaec S, Rizzo LV, Fernandes LFC, Baracat EC, Abrao MS CD4(+) CD25(high) Foxp3(+) cells increased in the peritoneal fluid of patients with endometriosis.. *Am J Rep Immunolog*. 2012;68(4):301–8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01173.x>
19. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107(25):446-55; quiz 456. doi: 10.3238/arztebl.2010.0446
20. Machairiotis N, Vasilakaki S, Thomakos N. Inflammatory mediators and pain in endometriosis: a systematic review. *Biomedicines*. 2021;9(1):1–18. doi: 10.3390/

- biomedicines9010054
21. Bizzarri N, Remorgida V, Maggiore ULR, Scala C, Tafi E, Ghirardi V, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(13):1889–902. doi: 10.1517/14656566.2014.943734
22. 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. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.080.
23. 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 Gynecol Obstet*. 2010;108(1):21–5. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.08.020
24. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017;107(3):537–48. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024
25. 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. doi: 10.1016/j.steroids.2007.10.003.
26. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update*. 2003 ;9(4):387–96. doi: 10.1093/humupd/dmg030
27. Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M, et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):644–8. doi: 10.3109/09513590.2014.911279
28. Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, Kusuki I, Mita S, Shimizu Y, et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil Steril*. 2012;97(2):477–82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.005
29. Choi J, Jo M, Lee E, Lee DY, Choi D. Dienogest regulates apoptosis, proliferation, and invasiveness of endometriotic cyst stromal cells via endoplasmic reticulum stress induction. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(1):30–39. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz064>
30. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*. 2016;65(3):183–92. doi: 10.1007/s00011-015-0909-7
31. 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 Gynecol Obstet*. 2010;108(1):21–5. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.08.020
32. Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):1–7. doi: 10.1186/1477-7525-8-138
33. Lee JS, Hobden E, Stiell IG, Wells GA. Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Acad Emerg Med*. 2003;10(10):1128–30. doi: 10.1111/j.1553-2712.2003.tb00586.x.

34. Ostelo RWJG, Deyo RA, Stratford P, Waddell G, Croft P, Von Korff M, et al. Interpreting change scores for pain and functional status in low back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(1):90–4. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815e3a10.
35. 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. doi: 10.1007/s00404-011-1941-7
36. Irahara M, Harada T, Momoeda M, Tamaki Y. 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):223–8. doi: 10.1111/j.1447-0578.2007.00189.x
37. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29(3):400–12. doi: 10.1093/humrep/det457