

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ-ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ- ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ»

«Ενδομητρίωση: Νεότερα δεδομένα στην συντηρητική
ορμονική θεραπεία»

Γιαννακού Αλεξάνδρα, Μαία ΤΕ

ΛΑΡΙΣΑ, 2024

Επιβλέπων Καθηγητής
Δρ. Βαλασούλης Γεώργιος

Επιτροπή Αξιολόγησης

1. Δαπόντε Αλέξανδρος, Καθηγητής Μαιευτικής και
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2. Βαλασούλης Γεώργιος, εκλ. Επίκουρος Καθηγητής
Μαιευτικής και Γυναικολογίας
3. Παπουτσής Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος
Μαιευτικής Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας

Απόδοση του Τίτλου της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής
Εργασίας στην Αγγλική Γλώσσα

«Endometriosis: Newer data in conservative hormone therapy»

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. Πρόλογος – Ευχαριστίες.....	4
2. Ελληνική περίληψη – Λέξεις κλειδιά.....	5
3. Summary.....	6
4. ΕΙΔΑΓΩΓΗ.....	7
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	10
i. Προγεστίνες.....	10
ii. Διανογέστη.....	12
iii. Λινζαγκολίζη.....	16
iv. Ρελουγκολίζη.....	20
v. Ελαγολίζη.....	26
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	28
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	33
8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	36

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας τον Μάρτιο του έτους 2023 εξέδωσε στην ηλεκτρονική ιστοσελίδα του πως σε ποσοστό 10%, δηλαδή 190 εκατομμύρια γυναίκες διαγιγνώσκονται με ενδομητρίωση κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας. Η ενδομητρίωση αποτελεί μια χρόνια καλοήγη νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνιο πυελικό πόνο που ενδεχομένως μπορεί να επηρεάσει καταλυτικά την γονιμότητα της γυναίκας, την έμμηνου ρύση, την σεξουαλική ζωή, την λειτουργικότητα του παχέος εντέρου ή του ουροποιητικού συστήματος. Επιπρόσθετα, δύναται να δημιουργεί συμπτώματα κόπωσης, ναυτίας καθώς και ψυχικής εξάντλησης.

Μέχρι πρόσφατα, στην επιστημονική κοινότητα που ασχολείται με το θέμα της υπερπλασίας του ενδομητρικού ιστού, δεν υπάρχει σαφές πλάνο θεραπείας. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης προσπαθούν εξατομικευμένα και κατά περίπτωση να θεραπεύσουν, συνηθώς, με μη χειρουργικές μεθόδους τα συμπτώματα στοχεύοντας να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής της πάσχοντος. Για παράδειγμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ιβουπροφένη, ναπροξένη), αναλγητικά, παράγωγα GnRH ορμονών, αντισυλληπτικά χάπια, ενδομητρικές ορμονικές συσκευές, κολπικούς δακτυλίους κ.α. Εν γένει, οι θεραπείες στηρίζονται στις προσωπικές προτιμήσεις, την ασφάλεια, καταλληλότητα, αποτελεσματικότητα και τις ενδεχόμενες αρνητικές επιδράσεις στην υγείας της γυναίκας [1].

Καταληκτικά του προλόγου, θα ήθελα να εκφράσω τις βαθύτατες ευχαριστίες μου στον Διευθυντή – Καθηγητή της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, Διευθυντή του παρόντος προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, Δρ. Δαπόντε Αλέξανδρο καθώς και τον επιβλέπων Καθηγητή μου Δρ. Βαλασούλη Γεώργιο για την ανάθεση του θέματος, τις πολύτιμες συμβουλές και την ευκαιρία να υλοποιήσω μια διπλωματική εργασία υψηλού επιπέδου βελτιώνοντας και επικαιροποιώντας τις επιστημονικές γνώσεις μου στο φλέγον θέμα της ενδομητρίωσης, δίνοντάς μου το κίνητρο να παρέχω σύγχρονη και επιστημονικά τεκμηριωμένη συμβουλευτική κατά την άσκηση των κλινικών μου καθηκόντων και όχι μόνο.

2. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Η ενδομητρίωση, ως κοινή γυναικολογική πάθηση, ορίζεται ως η παρουσία ιστού παρόμοιου με αυτού της ενδομήτριας κοιλότητας έξω από τα όρια της μήτρας, προκαλώντας πόνο ή φλεγμονή ή υπογονιμότητα. Η αιτιολογία και η παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμφάνισης του προβλήματος είναι έως τώρα άγνωστοι. Ενδεχομένως να αποδίδονται σε ορμονικούς, νευρολογικούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Πολλές φορές η οριστική διάγνωση γίνεται καθυστερημένα διότι για να υπάρξει σαφής αναγνώριση της εικόνας της πάθησης απαιτείται σειρά εξετάσεων π.χ. απεικονιστικών ή ακόμη ακόμη και χειρουργική επέμβαση.

Οι γνωστές θεραπείες για την ενδομητρίωση δεν προσφέρουν πλήρη βελτίωση, με αποτέλεσμα να καταγράφονται υψηλά ποσοστά υποτροπής των συμπτωμάτων. Πλέον, εξετάζονται παγκοσμίως οι πιο σύγχρονες εξελίξεις για την συνολική εικόνα της ενδομητρίωσης, εξετάζονται οι τρέχουσες διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές, χρησιμοποιούνται οι τρέχουσες κλινικές δοκιμές και εξετάζονται πώς τα με τα πρόσφατα αποτελέσματα προσφέρονται νέοι οδοί για την καλύτερη αναγνώριση της ενδομητρίωσης και την ανάπτυξη αποτελεσματικών μη χειρουργικών θεραπειών[2].

Παράλληλα, η εύρεση της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης εξαρτάται από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες, παράδειγμα συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας της ασθενούς. Οι ιστοί της ενδομητρίωσης είναι ορμονοεξαρτώμενοι γι' αυτό οι ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν στον εμμηνορρυσιακό κύκλο μπορούν να επιδεινώσουν την κλίμακα του πόνου. Η ορμονοθεραπεία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά τεκνοποίησης, επομένως κρίνεται απαραίτητο να εξεταστεί η καταλληλότητα της θεραπείας. Οι πιο συνηθισμένες επιλογές περιλαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά με οιστρογόνα και προγεστερόνη, προγεστίνες, ανταγωνιστές ορμονών απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως η ιβουπροφίνη, τα οποία μπορούν να είναι αποτελεσματικά για τη διαχείριση του πόνου της ενδομητρίωσης [3].

Λέξεις κλειδιά: Πόνος; Υπογονιμότητα; Ορμονοθεραπεία; Εμμηνορρυσιακός κύκλος;

3. SUMMARY

Endometriosis, as a common gynecological condition, is defined as the presence of tissue similar to that of the endometrial cavity outside the boundaries of the uterus, causing pain or inflammation or infertility. The etiology and pathophysiological mechanisms of the problem are still unknown. Possibly attributed to hormonal, neurological and immunological factors. Sometime the definitive diagnosis is made late in order to have a clear recognition of the image of the condition.

Known treatments for endometriosis do not provide complete improvement, resulting in high rates of symptom recurrence. Now, the latest developments in the global picture of endometriosis are reviewed, current diagnostic and therapeutic strategies are reviewed, current clinical trials are used, and how recent results offer new avenues for better recognition of endometriosis and the development of effective non-surgical treatments [2].

At the same time, finding the appropriate treatment depends on many different factors, for example including the age of the patient. Endometrial tissues are hormone-dependent, so the hormonal changes that occur during the menstrual cycle can worsen the pain scale. Hormone therapy can affect fertility, so it is necessary to consider the appropriateness of the treatment. The most common options include oral contraceptives with estrogen and progesterone, progestins, gonadotropin-releasing hormone antagonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, such as ibuprofen, which can be effective in managing endometriosis pain [3].

Keywords: Pain; Infertility; Hormone therapy; Menstrual cycle;

4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοιλότητα του ενδομητρίου των γυναικών αποτελεί έναν ιδιαίτερο ιστό με ορμονοεξαρτώμενα χαρακτηριστικά και απαρτίζεται από δύο στρώματα: την κάτω βασική και την ανώτερη λειτουργική στιβάδα. Η τελευταία στιβάδα επηρεάζεται καταλυτικά από την διαδικασία πάχυνσης και αποβολής της, χωρίς όμως να αλλάζει δομικά ή να χάνεται η λειτουργικότητά της. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως εμμηνορρυσιακός κύκλος, ο οποίος συμβαίνει μια φορά φυσιολογικά κάθε μήνα του χρόνου στις περισσότερες υγιείς γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Παραταύτα, ενδέχεται να συσχετιστεί άμεσα με παθολογικές καταστάσεις διαφόρων ειδών όπως η ενδομητρίωση.

Σύμφωνα με τους Pašalić et al. κατά το 2023, ο κοινότερος ορισμός για την ενδομητρίωση έχει ως η ύπαρξη ιστού του ενδομητρίου σε έκτοπες εστίες εντός του περιτόναιου ή, πιο σπάνια, σε άλλες θέσεις έξω από την κοιλιακή περιοχή. Επηρεάζει περίπου το 6-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στον κόσμο και προκαλεί εξουθενωτικό πόνο, βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία, πόνο κατά τη διεισδυτική σεξουαλική επαφή και στειρότητα. Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή, αλλά η γενικά αποδεκτή θεωρία είναι ότι οι βλάβες προέρχονται από βιώσιμα ενδομήτρια κύτταρα που ρέουν στο περιτόναιο μέσω της διαδικασίας της αναδρομής της εμμήνου ρύσεως. Η ενδομητρίωση ταξινομείται συνήθως σε τέσσερα στάδια: ελάχιστη, ήπια, μέτρια και σοβαρή, αν και είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η παρουσία των συμπτωμάτων δεν αντιστοιχεί απαραίτητα στην εξέλιξη της νόσου.

Το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην υποστήριξη της βιωσιμότητας και της ανάπτυξης του έκτοπου ενδομήτριου ιστού, ενώ προάγει τη χρόνια φλεγμονή στα σημεία της βλάβης, η οποία προκαλεί παρατεταμένο πόνο. Δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για την ενδομητρίωση, αλλά υπάρχουν αρκετές επιλογές για τη διαχείριση των συμπτωμάτων, όπως λαπαροσκόπηση, η ορμονική θεραπεία, η χρήση ΜΣΑΦ, οι διατροφικές αλλαγές, η άσκηση και σε περιπτώσεις αποτυχίας όλων των συντηρητικών θεραπειών, η υστερεκτομή.[4]

Κατά τους Amro et al. (2022) για περίπου έναν αιώνα, η επιστημονική κοινότητα πίστευε πως ενδομητρίωση εντός της πυέλου προέρχεται από την εμφύτευση

κυττάρων του ενδομήτριου ιστού μετά από παλίνδρομη έμμηνο ρύση ή μετάπλαση των κυττάρων αυτών. Βασισμένοι σε ορισμένες παρατηρήσεις όπως η βιοχημική μεταβλητότητα των βλαβών και η ενδομητρίωση σε γυναίκες χωρίς ενδομήτριο, γεννήθηκε η θεωρία της Γενετικής-Επιγενετικής (Γ-Ε). Η συγκεκριμένη θεωρία περιγράφει ότι η ενδομητρίωση ξεκινά μόνο μετά από μια σειρά αθροιστικών κυτταρικών αλλαγών.

Επομένως, οι εστίες μπορεί να προέρχονται από οποιοδήποτε πολυδύναμο κύτταρο εκτός από το ενδομήτριο, δηλαδή τα κύτταρα που μοιάζουν με το ενδομήτριο. Τα συγκεκριμένα κύτταρα ενδεχομένως φιλοξενούν σημαντικές γενετικές μεταβολές με μεγαλύτερο κίνδυνο να υπάρχει σε γυναίκες με προδιάθεση λόγω ιστορικού κληρονομικότητας. Κατά συνέπεια είναι ο υψηλότερος κίνδυνος μετά την εφηβεία, ο οποίος μειώνεται προοδευτικά στη συνέχεια.

Λαμβάνοντας υπόψη τις πολυετείς καθυστερήσεις για την έναρξη και τη διενέργεια λαπαροσκόπησης, αυτό παρατηρήθηκε στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα, το Βέλγιο, τη Γαλλία και τις ΗΠΑ για την εφηβεία των κοριτσιών. Η επακόλουθη ανάπτυξη των μη φυσιολογικών ιστών διαφέρει αναφορικά με τις αλλαγές σε γενετικό επίπεδο και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, αλλά είναι αυτοπεριοριζόμενη πιθανώς λόγω της ανοσολογικής αντίδρασης. Το ότι κάθε βλάβη έχει ένα διαφορετικό σύνολο γενετικών αλλαγών εξηγεί τη μεταβλητότητα του πόνου και την ανταπόκριση στην ορμονική θεραπεία.

Στην παραπάνω θεωρία βασίζεται και η άποψη ότι μετά από χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης ιστών ενδομητρίωσης οι νεότερες βλάβες είναι πιθανό να αναπτυχθούν αλλά οι υποτροπές είναι περισσότερο σπάνιες. Η ίνωση γύρω από την ενδομητρικές εστίες δεν χρειάζεται να αφαιρεθεί σε ένα πιθανό χειρουργείο. Γι' αυτό είναι προτιμότερη η συντηρητική εκτομή με όρια ασφαλείας και επιφανειακή θεραπεία της ενδομητρίωσης. Αυτή η ιδέα της Γ-Ε, προτείνει επιπλέον πρόληψη με μείωση του οξειδωτικού στρες από την παλίνδρομη έμμηνη ρύση ή το περιτοναϊκό μικροβίωμα.

Επεξηγηματικά είναι σημαντική η πρόληψη από κολπικές λοιμώξεις και αλλαγές στη γαστρεντερική μικροχλωρίδα μέσω της διατροφικής πρόληψης και της άσκησης. Εν γένει η επιστημονική ομάδα μελετώντας την παρούσα θεωρία εξηγεί ότι ο πιο υψηλός κίνδυνος εμφάνισης της ενδομητρίωσης υπάρχει στο χρονικό διάστημα μετά την εφηβεία όπου αυτό παρατηρήθηκε στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα, τη

Γαλλία, το Βέλγιο και τις ΗΠΑ. Αυτή η νέα κατανόηση έχει περιορισμένη ανάπτυξη όμως ανοίγουν νέες προοπτικές για έγκαιρη διάγνωση και καλύτερη θεραπεία.[5]

Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα και αποτελέσματα από άρθρα ερευνών στο διαδίκτυο που έχουν μελετήσει την βελτίωση των συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης. Κατά κύριο λόγο μελετήθηκαν ορμονικά φάρμακα που χορηγήθηκαν αποκλειστικά από το στόμα για κάποιο καθορισμένο χρονικό διάστημα. Για το δείγμα της μελέτης επιλέχθηκαν άρθρα που αφορούσαν σχήματα θεραπείας με ορμονικά σκευάσματα τα τελευταία πέντε έτη. Ο χρόνος που χρειάστηκε ήταν από τον Μάρτιο έως τον Αύγουστο του 2024. Το ερευνητικό ερώτημα ήταν, ποια νέα δεδομένα υπάρχουν στην συντηρητική ορμονική θεραπεία της ενδομητρίωσης;

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

i. Προγεστίνες

Στην άποψη ότι η ενδομητρίωση είναι μια πολύπλοκη χρόνια νόσος που επηρεάζει περίπου το 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως και συνήθως συνοδεύεται από πυελικό πόνο και υπογονιμότητα συμφωνεί και η ομάδα των Mitchell et al. (2022). Η επιστημονική τους ομάδα ολοκλήρωσε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τις βάσεις δεδομένων από τις έγκυρες δημοσιευμένες μελέτες στα ηλεκτρονικά περιοδικά των Pubmed, Scopus, Cochrane και Clinical Trials. Τα επιστημονικά άρθρα που συμπεριλήφθηκαν αφορούσαν γυναίκες με λαπαροσκοπικά επιβεβαιωμένη εικόνα ενδομητρίωσης οι οποίες λάμβαναν προγεστίνες ως συντηρητική ορμονική θεραπεία για την μείωση των συμπτωμάτων του πόνου και της εμφάνισης ανεπιθύμητων επιπλοκών.

Συγκεκριμένα, το δείγμα περιείχε δεκαοκτώ μελέτες. Κατά την αξιολόγηση φάνηκε πως οι προγεστίνες βελτίωσαν τα επώδυνα συμπτώματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο που χορηγούνταν ($P < 0,00001$) χωρίς συγκρίσιμες διαφορές μεταξύ του τύπου προγεστίνης. Στο χρονικό διάστημα 6-12 μηνών όπου οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία το διάμεσο ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0,3% με ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες να αναφέρονται. Συμπερασματικά, η ανασκόπηση αποκάλυψε ότι η βελτίωση του πόνου αυξήθηκε σημαντικά με τη χρήση προγεστινών με αρκετά χαμηλές ανεπιθύμητες ενέργειες.[6]

Τα προηγούμενα χρόνια, η πρώτη επιλογή στην αντιμετώπιση της νόσου της ενδομητρίωσης ήταν η χειρουργική θεραπεία. Πάραυτα, με την είσοδο της διάγνωσης της ενδομητρίωσης, μη χειρουργικά, η ανάπτυξη νέων μεθόδων απεικόνισης, η μη επεμβατική θεραπεία έγινε η προτιμώμενη ιδιαίτερα σε μικρής ηλικίας ασθενείς κατά τους Capezzuoli et al. (2022). Τα ορμονικά σκευάσματα τα οποία εμποδίζουν την έμμηνο ρύση, είναι τα πιο αποτελεσματικά για τη θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση, ανεξάρτητα από την συνολική κλινική εικόνα π.χ. ωοθηκικές, εν τω βάθει ή επιπολείς εστίες ενδομητρικού ιστού.

Επομένως, τα ανάλογα ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης και οι ανταγωνιστές από του στόματος δρουν στον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-ωοθήκης προκαλώντας ιατρογενή εμμηνόπαυση, μειώνοντας έτσι τη δυσμηνόρροια και όλα τα συμπτώματα πόνου. Οι παρενέργειες, όπως οι εξάψεις και η απώλεια οστικής μάζας, μπορεί να μειωθούν με μια συμπληρωματική θεραπεία. Οι προγεστίνες θεωρούνται η θεραπεία πρώτης γραμμής, ιδιαίτερα αποτελεσματική και με μειωμένες παρενέργειες. Εκτός από τη γνωστή και ευρέως χρησιμοποιούμενη οξική νορεθινδρόνη και οξική μεδροξυπρογεστερόνη, πρόσφατα η διενογέστη έχει γίνει ένα από τα πιο χρησιμοποιούμενα φάρμακα σε όλους τους τύπους ενδομητρίωσης για μακροχρόνια θεραπεία. Επιπλέον, η ενδομήτρια λεβονοργεστρέλη ή η υποδόρια ετονογεστρέλη είναι έγκυρη εναλλακτική λύση για μακροχρόνια θεραπεία [7].

ii. Διενογέστη

Οι Tayade et al. το επιστημονικό έτος 2023 δημοσίευσαν μια βιβλιογραφική ανασκόπηση όπου μελέτησαν αν η χρήση της διενογέστης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την βελτίωση των συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης σε έφηβες κοπέλες. Κατά τον Γαληνό, η διενογέστη ανήκει στα σύγχρονα προγεσταγόνα που λειτουργούν όμοια με τη φυσική ορμόνη προγεστερόνη, ενώ δεν εμφανίζει καμία από τις ανδρογονικές ή οιστρογονικές παρενέργειες (ακμή, πρόσληψη βάρους) που έχουν παρατηρηθεί σε προγεσταγόνα άλλης γενιάς.

Το υλικό που συλλέχθηκε προήλθε από έγκριτες δημοσιευμένες εργασίες μεταξύ των ετών 2015 με 2022 στα ηλεκτρονικά περιοδικά PubMed και Google Scholar. Πραγματοποιήθηκε μια διεξοδική έρευνα όλων των καταλόγων αναφοράς των αναγνωρισμένων μελετών και των προηγούμενων δημοσιευμένων βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων. Η φύση και το γεωγραφικό εύρος της μελέτης δεν ήταν περιορισμένα. Αφού εξετάστηκαν αυτές τις δημοσιεύσεις, οι συγγραφείς αποφάσισαν ποιες ήταν οι πιο κατάλληλες υπό το φως των προσωπικών τους εμπειριών.

Η τελική μελέτη αποτελούνταν από 14 μελέτες που ικανοποιούσαν τις απαιτήσεις ένταξης. Οι δοκιμές έδειξαν ότι η λήψη διενογέστης 2 mg ημερησίως μειώνει αποτελεσματικά τις βλάβες, μειώνει τα επώδυνα συμπτώματα ενδομητρίωσης και βελτιώνει τους δείκτες ποιότητας ζωής. Στις περισσότερες από αυτές τις έρευνες, η διενογέστη αποδείχθηκε ασφαλής και ανεκτή, με προβλέψιμες και μέτριες παρενέργειες, καλά ποσοστά συμμόρφωσης ασθενών και χαμηλά ποσοστά ασυνέπειας. Αν και τα ενδομητρίωματα δεν μεγεθύνθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η σημαντική παλινδρόμηση δεν ήταν τυπική. Συνολικά, οι μελέτες διαπίστωσαν ότι η διενογέστη είναι ασφαλής και αποτελεσματικό φάρμακο στη μείωση των συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης στις έφηβες.[8]

Κατά το 2024 δημοσιεύτηκε στο επιστημονικό περιοδικό Elsevier από τους Wu et al. [9] μια συστηματική ανασκόπηση με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της διενογέστης στην παρατεταμένη συντηρητική διαχείριση φαρμάκων της βαθιάς διηθητικής ενδομητρίωσης (DIE). Τα ευρήματα αυτής της μελέτης προορίζονται να χρησιμεύσουν ως πολύτιμη αναφορά για τη λήψη κλινικών αποφάσεων σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή στο πλαίσιο της DIE.

Από τις βάσεις δεδομένων των EMBASE, PubMed, The Cochrane Library, Web of Science και Medline συλλέχθηκαν οι δημοσιεύσεις από κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν την διενογέστη για τη θεραπεία της DIE. Οι μελέτες που περιελάμβαναν χειρουργική επέμβαση ή φαρμακευτική θεραπεία για μετεγχειρητική υποτροπή αποκλείστηκαν. Όλη η βιβλιογραφία που συμπεριλήφθηκε στην ανασκόπηση υποβλήθηκε σε αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας. Εν γένει η τελική ανάλυση αποτελούνταν από πέντε κλινικές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 256 ασθενείς.

Στα αποτελέσματα, υπήρχαν σημαντικές βελτιώσεις στους ακόλουθους δείκτες μετά τη φαρμακευτική αγωγή σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν από τη λήψη του φαρμάκου: δυσμηνόρροια ($P < 0,00001$), μη εμμηνορροϊκός πυελικός πόνος ($P < 0,00001$), δυσπαρεύνια ($P < 0,00001$), δυσχεσία ($P < 0,00001$), και μέγεθος ορθοσιγμοειδούς όζου ($P < 0,00001$). Σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν από τη φαρμακευτική αγωγή, οι ακόλουθοι δείκτες που ήταν σημαντικά χειρότεροι είναι η κεφαλαλγία ($P = 0,0006$), η μειωμένη λίμπιντο ($P = 0,02$) και δεν υπήρξε σημαντική βελτίωση στη δυσουρία ($P > 0,05$). Εν κατακλείδι έγινε κατανοητή η αποτελεσματικότητα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον πόνο και τη σημαντική μείωση του μεγέθους των βλαβών όταν χρησιμοποιείται στη συντηρητική θεραπεία για βαθιά διηθητική ενδομητρίωση.

Οι Murji et al. [10], ξέροντας πως η ενδομητρίωση επηρεάζει έως και το 10% των γυναικών στην αναπαραγωγική τους ηλικία, ολοκλήρωσαν μια ανασκόπηση από βιβλιογραφικά στοιχεία όπου ο βασικός σκοπός ήταν να εξεταστεί αν η χρήση της διενογέστης δίνει την δυνατότητα ανακούφισης των συμπτωμάτων. Η διενογέστη είναι προγεστίνη που παίζει ρόλο στην καταστολή της ενδομητρίωσης. Έτσι, για το δείγμα εξετάστηκαν σχετικές μελέτες από το 2007 έως το 2019 και συμπεριλήφθηκαν μόνο οι πιο σημαντικές στην καθημερινή κλινική πράξη.

Μετά την ολοκλήρωση της ανωτέρω ανασκόπησης έγινε εμφανές πως η λήψη διενογέστης για περισσότερους από 15 μήνες συστηματικής θεραπείας τα συμπτώματα μπορούν να εξασθενήσουν. Ειδικότερα, τα κύρια συμπτώματα που σημειώθηκε ελάττωση της έντασής τους είναι ο χρόνιος πυελικός πόνος και η έκπτωση της ποιότητας ζωής. Ωστόσο, εξετάστηκαν η διατήρηση της γονιμότητας, η επιλογή

αποφυγής ή καθυστέρησης της χειρουργικής επέμβασης και η διαχείριση αιμορραγικών ανωμαλιών που μπορεί να εμφανιστούν με αυτήν τη θεραπεία προγεστίνης. Είναι αδήριτη ανάγκη να παρασχεθεί συμβουλευτική στις ασθενείς αναφορικά με τις ενδεχόμενες επιπλοκές από αιμορραγία πριν από την αρχή της αγωγής καθώς τα στοιχεία δείχνουν ότι λίγες γυναίκες διακόπτουν τη θεραπεία για αυτόν τον λόγο, γνωρίζοντας πως τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των τυχόν επιπτώσεων των αιμορραγικών ανωμαλιών. Έτσι, τα δεδομένα καταδεικνύουν πως η διεννογέστη αποτελεί μια τελεσφόρα συμπληρωματική κατεύθυνση στη μη χειρουργική θεραπεία δεδομένου ότι παρέχει πολλά πλεονεκτήματα έναντι των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Είναι σημαντικό να τηρούνται οι οδηγίες θεραπείας και η φροντίδα να προσαρμόζεται στις ατομικές ανάγκες και επιθυμίες της γυναίκας.

Όπως προαναφέρθηκε, η διεννογέστη (DNG) αποτελεί είδος προγεστίνης με εξαιρετικά εκλεκτική δράση προγεστερόνης και είναι γνωστό ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Η προοπτική μελέτη κοόρτης που δημοσιεύτηκε το 2020 από τους Cho et al. μελέτησε σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με DNG 2 mg (Visanne[®]) για ενδομητρίωση προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της DNG σε μια μεγάλη κορεατική κοόρτη. Αυτή η μελέτη περιελάμβανε 3356 γυναίκες με ενδομητρίωση από 73 κέντρα στην Κορέα.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με DNG 2 mg ημερησίως και παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αρχική επίσκεψη. Οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας, της ημερομηνίας έναρξης και λήξης αυτών, των αποτελεσμάτων, των θεραπειών και της αιτιότητας. Η αποτελεσματικότητα της DNG μετρήθηκε με αλλαγές σε αναλογική κλίμακα από την αρχική τιμή στο τέλος της παρακολούθησης. Η μέση ηλικία των ατόμων ήταν 34 έως 96 έτη και η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 285,44 ημέρες. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 13,27% (413/3113). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ήταν μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας 4,14% (129/3113), αύξηση βάρους 2,57% (80/3113) και πονοκέφαλος 1,22% (38/3113). Ο αριθμός των ασθενών, ποσοστό επί τοις εκατό, με μειωμένες εμφανίσεις αιμορραγίας παρατηρήθηκε να αυξάνεται όσο αυξανόταν η διάρκεια της θεραπείας.

Αμηνόρροια παρατηρήθηκε σε 29,63%, 41,25%, 46,26% και 53,20% των ασθενών σε περίοδο παρακολούθησης 3 μηνών, 6 μηνών, 12 μηνών και άνω των 12 μηνών, αντίστοιχα. Αυτή η μεγάλη μελέτη κοόρτης επιβεβαιώνει, στην κλινική πρακτική ρουτίνας, ότι η DNG είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. [11]

iii. Λινζαγκολίξη

Η λινζαγκολίξη, στην ηλεκτρονική ιστοσελίδα του Γαληνού περιγράφεται ένας εκλεκτικός, μη πεπτιδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), ο οποίος αναστέλλει την ενδογενή σηματοδότηση GnRH δεσμευόμενος ανταγωνιστικά στους υποδοχείς GnRH στην υπόφυση, ρυθμίζοντας έτσι τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων.

Οι Donnez et al. [12] το 2020 υλοποίησαν μια πολυεθνική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη αναφορικά με την επίδραση της από του στόματος λήψης λινζαγκολίξης στον πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Στην μελέτη συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας 18-45 ετών με χειρουργικά επιβεβαιωμένη ενδομητρίωση και με διαφορετικής κλίμακας πυελικό άλγος από την πάθηση. Στα πλαίσια της δοκιμασίας το δείγμα έλαβε από το στόμα για 24 εβδομάδες μια φορά την ημέρα 50 mg, 75 mg, 100 mg ή 200 mg λινζαγκολίξης ή αντίστοιχα εικονικό φάρμακο placebo.

Στα αποτελέσματα διαπιστώθηκε πως μειώθηκε σε ποσοστό πάνω από 30% ο συνολικός πυελικός πόνος μετά από 12 εβδομάδες λήψης λινζαγκολίξης. Επιπλέον, περαιτέρω σημαντικά σημεία που ερευνήθηκαν ήταν η δυσμηνόρροια, το μη εμμηνορρυσιακό πυελικό άλγος, οι τιμές της οιστραδιόλης ορού, η ποιότητας ζωής και οστική πυκνότητα. Εν συγκρίσει με το εικονικό φάρμακο, οι δόσεις ≥ 75 mg λινζαγκολίξης οδήγησαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό συνολικής ελάττωσης του πυελικού πόνου στις πρώτες 12 εβδομάδες.

Παρόμοιο μοτίβο παρατηρήθηκε για τη δυσμηνόρροια και τον μη εμμηνορρυσιακό πυελικό πόνο. Τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν ή αυξήθηκαν στις 24 εβδομάδες. Οι τιμές της οιστραδιόλης ορού μειώθηκαν, η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε και το ποσοστό της αμηνόρροιας αυξήθηκε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η μέση απώλεια οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη στις 24 εβδομάδες ήταν $<1\%$ σε δόσεις των 50 mg και 75 mg και αυξήθηκε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο έως και 2,6% στα 200 mg. Πρόσθετα, η οστική πυκνότητα του μηριαίου αυχένα και του ολικού ισχίου έδειξαν παρόμοιο μοτίβο. Συμπερασματικά, η λινζαγκολίξη μείωσε σημαντικά τον πυελικό πόνο σχετιζόμενο με την ενδομητρίωση, βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών σε δόσεις 75-200 mg και μείωσε την απώλεια οστικής πυκνότητας ανάλογα με τη προσλαμβανόμενη δόση.

Σε μια παρόμοιου τύπου κλινική μελέτη, έχοντας ως ερευνητική ερώτηση το αν η λινζαγκολίξη που λαμβάνεται από του στόματος μία φορά ημερησίως έως και 3 μήνες σε δόση 75 mg μόνο ή 200 mg σε συνδυασμό με την προσθήκη 1 mg οιστραδιόλης και 0,5 mg οξικής νορεθινδρόνης (ABT), τα αποτελέσματα αποδεικνύουν πως η καλύτερη αποτελεσματικότητα διαπιστώνεται από τον συνδυασμό 200 mg λινζαγκολίξης με οιστραδιόλη και νορεθινδρόνη καθώς μειώνει σημαντικά τη δυσμηνόρροια και συνολικά το πυελικό άλγος στους τρεις μήνες θεραπείας, ενώ μια ημερήσια δόση 75 mg λινζαγκολίξης απέδωσε σημαντική μείωση μόνο στη δυσμηνόρροια στους 3 μήνες.

Επιπλέον, το ίδιο ερώτημα που εξετάστηκε σε δημοσιευμένη μελέτη Φάσης 2 εύρεσης δόσης ανέφερε ότι σε δόση 200 mg λινζαγκολίξης ημερησίως, προάγει την πλήρη καταστολή της έκκρισης οιστραδιόλης σε επίπεδα ορού κάτω από 20 pg/ml και σημείωσε ότι η προσθήκη οιστραδιόλης και νορεθινδρόνης μπορεί να απαιτείται για τη διαχείριση των υποοιστρογόνων παρενεργειών. Σε χαμηλότερες δόσεις (75 mg και 100 mg/ημέρα), η ορμόνη αυτή διατηρεί τις τιμές της οιστραδιόλης εντός του εύρους στόχου των 20-60 pg/ml, το οποίο θα μπορούσε να είναι ιδανικό για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που συνδέονται με την ενδομητρίωση.

Η EDELWEISS 3 [13], δημοσιευμένη το 2024, είναι μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που ήλεγξε χρησιμοποιώντας και εικονικό φάρμακο να αξιολογήσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της λινζαγκολίξης για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενδομητρίωσης και τον σχετιζόμενο με αυτή πόνο. Η θεραπεία χορηγήθηκε από το στόμα μία φορά την ημέρα για έως και 6 μήνες. Έτσι, το δείγμα περιελάμβανε 486 άτομα με μέτριο έως σοβαρό πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση και χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες μελέτης: εικονικό φάρμακο, 75 mg λινζαγκολίξης μόνο ή 200 mg σε συνδυασμό με οιστραδιόλη και νορεθινδρόνη. Ο πόνος μετρήθηκε καθημερινά σε μια λεκτική κλίμακα αξιολόγησης και καταγραφόταν σε ηλεκτρονικό ημερολόγιο.

Στα αποτελέσματα σημειώθηκε πως στους τρεις μήνες θεραπείας η ημερήσια δόση 200 mg λινζαγκολίξης με οιστραδιόλη και νορεθινδρόνη πέτυχε τον κύριο στόχο αποτελεσματικότητας, δείχνοντας κλινικά σημαντικές και στατιστικά σημαντικές μειώσεις στη δυσμηνόρροια και στο πυελικό άλγος, με σταθερή ή μειωμένη χρήση αναλγητικών. Το ποσοστό των ανταποκρινόμενων για δυσμηνόρροια στην ομάδα 200

mg λινζαγκολίξης με ABT ήταν 72,9% σε σύγκριση με 23,5% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($P < 0,001$), ενώ τα ποσοστά ανταποκρινόμενων για μη εμμηνορρυσιακό πυελικό πόνο ήταν 47,3% και 30,9% ($P = 0,007$), αντίστοιχα. Η ημερήσια δόση 75 mg λινζαγκολίξης έδειξε μια κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική μείωση της δυσμηνόρροιας έναντι του εικονικού φαρμάκου στους τρεις μήνες. Το ποσοστό των ατόμων που ανταποκρίθηκαν στη δυσμηνόρροια στην ομάδα των 75 mg λινζαγκολίξης ήταν 44,0% σε σύγκριση με 23,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P < 0,001$).

Αν και η δόση των 75 mg έδειξε μια τάση προς μείωση του πυελικού πόνου που δεν ήταν εμμηνορρυσιακός στους τρεις μήνες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0,279$). Σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες της λινζαγκολίξης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μικρές βελτιώσεις στις βαθμολογίες δυσπαρεύνιας παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες του φαρμάκου αλλά δεν ήταν σημαντικές. Και στις δύο ομάδες, οι υπό-οιστρογονικές επιδράσεις ήταν ήπιες, με χαμηλά ποσοστά εξάψεων και απώλεια οστικής πυκνότητας $<1\%$. Μια ημερήσια δόση 200 mg λινζαγκολίξης με ABT ή 75 mg μόνο βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τη δυσμηνόρροια και τον μη εμμηνορρυσιακό πυελικό πόνο επίσης στους έξι μήνες θεραπείας.

Στις ευρύτερες επιπτώσεις των αποτελεσμάτων, η λινζαγκολίξη χορηγούμενη από το στόμα μία φορά ημερησίως σε δόση 200 mg σε συνδυασμό με επικουρική θεραπεία (ABT) έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια από το εικονικό φάρμακο στη διαχείριση του μέτριου έως σοβαρού πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε και οι κίνδυνοι οστικής απώλειας και αγγειοκινητικών συμπτωμάτων ελαχιστοποιήθηκαν λόγω του ABT. Η δόση των 75 mg από μόνη της θα μπορούσε να είναι κατάλληλη για χρόνια θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση χωρίς την ανάγκη ταυτόχρονης ορμονικής ABT, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιωθεί αυτό. Εάν επιβεβαιωθεί, θα προσφέρει μια βιώσιμη επιλογή για τις γυναίκες που δεν θέλουν να λαμβάνουν ABT ή για τις οποίες αντενδείκνυται.

Οι Donnez et al. το 2022 εξέτασαν αν ένα ημερήσιο σχήμα λινζαγκολίξης ενός νέου από του στόματος ανταγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH), χορηγούμενο σε πλήρως κατασταλτική δόση 200 mg για 12 εβδομάδες,

ακολουθούμενη από μερικώς κατασταλτική δόση 100 mg για περαιτέρω 12 εβδομάδες, τελικά μείωσε το μέγεθος της αδеноμυωτικής μήτρας και τα σχετικά συμπτώματα.

Έτσι, οκτώ γυναίκες ηλικίας 37 έως 45 ετών με αδеноμύωση που επιβεβαιώθηκε με μαγνητική τομογραφία (MRI) εντάχθηκαν σε μια πιλοτική μελέτη. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή στον όγκο της μήτρας στην μαγνητική τομογραφία στις 24 εβδομάδες. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τις τιμές της οιστραδιόλης ορού, του συνολικού πυελικού άλγους, την δυσμηνόρροια, την δυσπαρεύνια και την ποιότητα ζωής (QoL). Η οστική πυκνότητα (BMD) αξιολογήθηκε στην έναρξη και στις 24 εβδομάδες.

Κατά την έναρξη, ο όγκος της μήτρας ήταν $333 \pm 250 \text{ cm}^3$. Μετά από 24 εβδομάδες, ήταν $204 \pm 126 \text{ cm}^3$ δηλαδή μείωση 32% από την αρχική τιμή ($P = 0,0057$). Μετά από 12 εβδομάδες, ήταν $159 \pm 95 \text{ cm}^3$, μια μείωση 55% ($P < 0,0001$). Η διάμεση οιστραδιόλη ορού μειώθηκε κάτω από 20 pg/ml κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων σε 200 mg λινζαγκολίξης και διατηρήθηκε κάτω από 60 pg/ml σε 100 mg. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στο συνολικό πυελικό άλγος, την δυσμηνόρροια, δυσπαρεύνια και ποιότητα ζωής. Η μέση ποσοστιαία μεταβολή στην απώλεια BMD στις 24 εβδομάδες ήταν -2,4%, -1,3% και -4,1% για τη σπονδυλική στήλη, τον αυχένα του μηριαίου και το συνολικό ισχίο, αντίστοιχα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι εξάψεις. Συμπερασματικά, ένα σχήμα άπαξ ημερησίως 200 mg λινζαγκολίξης για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια 100 mg για άλλες 12 εβδομάδες μείωσε τον όγκο της αδеноμυωτικής μήτρας και βελτίωσε τα σχετιζόμενα συμπτώματα.[14]

iv. Ρελουγκολίξη

Αρχικά, η ρελουγκολίξη αποτελεί έναν από του στόματος ανταγωνιστή των υποδοχέων ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, που σε συνδυασμό με οιστραδιόλη και προγεστίνη, αξιολογήθηκε για τη θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση.

Σε δύο επαναληπτικές, φάσης 3, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε 219 κοινοτικά και νοσοκομειακά ερευνητικά κέντρα στην Αφρική, την Αυστραλία, την Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και τη Νότια Αμερική, εξετάστηκαν γυναίκες ηλικίας 18 έως 50 ετών με χειρουργικά ή άμεσα οπτικοποιημένα χρόνια ενδομητρίωση με ή χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση ή μόνο με ιστολογική διάγνωση. Οι συμμετέχοντες ήταν επιλέξιμοι εάν είχαν μέτριο έως σοβαρό πόνο σχετιζόμενο με την ενδομητρίωση και κατά τη διάρκεια της περιόδου, δίνοντας βαθμολογία με βάση την Αριθμητική Κλίμακα Βαθμολόγησης της δυσμηνόρροιας (NRS). Το δείγμα χωρίστηκε σε τρεις ομάδες δηλαδή η πρώτη έλαβε μία φορά την ημέρα εικονικό φάρμακο από το στόμα, η δεύτερη συνδυαστική θεραπεία με 40 mg ρελουγκολίξης μαζί με οιστραδιόλη 1 mg και οξική νορβιστερόνη 0,5 mg καθώς και η τρίτη καθυστερημένη μονοθεραπεία με 40 mg ρελουγκολίξης για 24 εβδομάδες.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης θεραπείας και της περιόδου παρακολούθησης, όλοι οι ασθενείς, οι ερευνητές και το προσωπικό ή οι εκπρόσωποι των χορηγών που συμμετείχαν στη διεξαγωγή της μελέτης καλύφθηκαν στην ανάθεση θεραπείας. Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν τα ποσοστά ανταπόκρισης την 24^η εβδομάδα για δυσμηνόρροια και μη εμμηνορρυσιακό πυελικό πόνο, τόσο με βάση τις βαθμολογίες NRS όσο και τη χρήση αναλγητικών.

Στο SPIRIT 1 εγγράφηκαν 638 ασθενείς και χωρίστηκαν τυχαία μεταξύ 7 Δεκεμβρίου 2017 και 4 Δεκεμβρίου 2019, για να λάβουν συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη (33%), εικονικό φάρμακο (33%) ή μονοθεραπεία με ρελουγκολίξη (33%). Επιπλέον, 623 ασθενείς εγγράφηκαν στο SPIRIT 2 και χωρίστηκαν τυχαία μεταξύ 1 Νοεμβρίου 2017 και 4 Οκτωβρίου 2019, για να λάβουν συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη (33%), εικονικό φάρμακο (33%) ή καθυστερημένη συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη (33%). Συνολικά, 98 (15%) ασθενείς

διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη νωρίς στο SPIRIT 1 και 115 (18%) στο SPIRIT 2. Στο SPIRIT 1, οι 158 (75%) από τους 212 ασθενείς στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας με ρελουγκολίξη πληρούσαν τα κριτήρια ανταπόκρισης στη δυσμηνόρροια σε σύγκριση με 57 (27%) από 212 ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (διαφορά θεραπείας 47,6% [95% CI 39,3-56,0], $p < 0.0001$). Στο SPIRIT 2, οι 155 (75%) από τους 206 ασθενείς στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας με ρελουγκολίξη ήταν ανταποκρινόμενοι στη δυσμηνόρροια σε σύγκριση με 62 (30%) από τους 204 ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (διαφορά θεραπείας 44,9% [95% CI 36,2- 53,5], $p < 0.0001$).

Στο SPIRIT 1, οι 124 (58%) από τους 212 ασθενείς στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας με ρελουγκολίξη πληρούσαν τα κριτήρια ανταπόκρισης μη εμμηνορροϊκού πυελικού πόνου έναντι 84 (40%) ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (διαφορά θεραπείας 18,9% [9,5- 28,2], $p < 0.0001$). Στο SPIRIT 2, οι 136 (66%) από τους 206 ασθενείς ήταν μη εμμηνορρυσιακοί ανταποκρινόμενοι στον πυελικό πόνο στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας με ρελουγκολίξη σε σύγκριση με 87 (43%) από τους 204 ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (διαφορά θεραπείας 23,4% [95% CI 13,9- 32,8], $p < 0.0001$). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πονοκέφαλος, ρινοφαρυγγίτιδα και εξάψεις. Υπήρξαν εννέα αναφορές αυτοκτονικού ιδεασμού και στις δύο μελέτες (δύο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, δύο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, δύο στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας με και τρεις στην τρίτη ομάδα). Ωστόσο, δεν αναφέρθηκαν θάνατοι. Η μέση ποσοστιαία μεταβολή στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στη συνδυαστική θεραπεία έναντι των ομάδων εικονικού φαρμάκου ήταν -0,70% έναντι 0,21% στο SPIRIT 1 και -0,78% έναντι 0,02% στο SPIRIT 2 και σε η καθυστερημένη ομάδα συνδυασμού ήταν -2,0% στο SPIRIT 1 και -1,9% στο SPIRIT 2. Επίσης, μειώσεις στη χρήση οπιοειδών παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη μία φορά την ημέρα βελτίωσε σημαντικά τον πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση και ήταν καλά ανεκτή. Αυτή η από του στόματος θεραπεία έχει τη δυνατότητα να αντιμετωπίσει την ανικανοποίητη κλινική ανάγκη για μακροχρόνια ιατρική θεραπεία για την ενδομητρίωση, μειώνοντας την ανάγκη για χρήση οπιοειδών ή επαναλαμβανόμενη χειρουργική θεραπεία.[15]

Σε μια σύνοψη ερευνητικών μελετών και συγκεκριμένα κλινικών δοκιμών που ονομάζονται SPIRIT 1 και SPIRIT 2, συγκρίθηκαν πόσο καλά ένα φάρμακο που ονομάζεται συνδυαστική θεραπεία ρελουγκολίξη λειτούργησε στην ανακούφιση του πόνου σε γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή ενδομητρίωση σε σύγκριση με ένα εικονικό φάρμακο, ένα χάπι χωρίς ενεργό φάρμακο. Η ενδομητρίωση εμφανίζεται όταν ιστός παρόμοιος με αυτόν που συνήθως καλύπτει τη μήτρα αναπτύσσεται σε άλλα σημεία, όπως στις ωοθήκες, τις σάλπιγγες και το έντερο.

Οι ερευνητές εξέτασαν 1261 ενήλικες γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή ενδομητρίωση. Τυχαία, σε 420 (33%) από αυτές τις γυναίκες χορηγήθηκε συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη, σε 420 (33%) χορηγήθηκε καθυστερημένη συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη και σε 421 (33 %) χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Οι μελέτες SPIRIT 1 και SPIRIT 2 έδειξαν ότι οι περισσότερες γυναίκες που λάμβαναν συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη (75% από το SPIRIT 1 και 75% από το SPIRIT 2) για 24 εβδομάδες είχαν λιγότερο πόνο στη πύελο ή στη βουβωνική χώρα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως λόγω ενδομητρίωσης και δεν χρειάζονταν περισσότερα φάρμακα για τον πόνο από τις γυναίκες που έλαβαν εικονικό φάρμακο (27% από το SPIRIT 1 και 30% από το SPIRIT 2). Οι μελέτες SPIRIT 1 και SPIRIT 2 έδειξαν επίσης ότι περισσότερες γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού ρελουγκολίξης (59% από SPIRIT 1 και 66% από SPIRIT 2) για 24 εβδομάδες είχαν λιγότερο πόνο στην πύελο ή στη βουβωνική χώρα μεταξύ των εμμηνορρυσιακών περιόδων από ενδομητρίωση και δεν χρειάζονταν περισσότερα φάρμακα από τις γυναίκες που έλαβαν εικονικό φάρμακο (40% από το SPIRIT 1 και 43% από το SPIRIT 2).

Οι γυναίκες που λάμβαναν συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη είχαν λιγότερο πόνο στην πύελο ή στη βουβωνική χώρα κατά τη διάρκεια και μεταξύ της εμμήνου ρύσεως εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη του φαρμάκου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πονοκέφαλοι, κοινό κρυολόγημα και εξάψεις ή αίσθημα καύσωνα μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη καθυστερημένη συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη και εικονικό φάρμακο. Η συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη θεωρήθηκε ασφαλής για όσους δεν είχαν σημαντικά ιατρικά προβλήματα. Οι γυναίκες που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη είχαν ελάχιστη έως καθόλου απώλεια οστικής πυκνότητας (ένας τρόπος να γνωρίζουμε πόσο δυνατά είναι τα οστά) μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Οι γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή ενδομητρίωση που έπαιρναν συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη είχαν πολύ λιγότερο πόνο από την ενδομητρίωση από τις γυναίκες που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επομένως το κλινικό ερώτημα των επιστημόνων ήταν ποια είναι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μακροχρόνιας θεραπείας (έως 2 έτη) με συνδυαστική θεραπεία με ρελουγκολίξη σε γυναίκες με μέτριο έως σοβαρό πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Η απάντηση είναι πως για έως και 2 χρόνια, η θεραπεία με ρελουγκολίξη βελτίωσε τον εμμηνορρυσιακό και μη εμμηνορρυσιακό πόνο, τη δυσπαρεύνια και τη λειτουργία σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Ωστόσο, μετά από μια αρχική μείωση <1%, η μέση οστική πυκνότητα (BMD) παρέμεινε σταθερή με τη συνέχιση της θεραπείας.

Η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα δυσμηνόρροιας, μη εμμηνορρυσιακού πυελικού πόνου (NMPP) και δυσπαρεύνιας, τα οποία έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη ζωή των προσβεβλημένων γυναικών, των συντρόφων και των οικογενειών τους. Το SPIRIT 1 και 2 ήταν φάση 3, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες χορηγήθηκε ρελουγκολίξη άπαξ ημερησίως (ρελουγκολίξη 40 mg, οιστραδιόλη 1 mg, οξική νοραιθιστερόνη 0,5 mg) σε προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικίας 18-50 ετών) με ενδομητρίωση και μέτρια έως σοβαρή δυσμηνόρροια και NMPP. Αυτές οι δοκιμές κατέδειξαν σημαντική βελτίωση της δυσμηνόρροιας, της NMPP και της δυσπαρεύνιας σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με ρελουγκολίξη, με ελάχιστη μείωση (<1%) της BMD έναντι του εικονικού φαρμάκου στις 24 εβδομάδες.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή την ανοιχτή, μεμονωμένου σκέλους, μακροπρόθεσμη μελέτη επέκτασης των βασικών μελετών SPIRIT, από 24 εβδομάδες (SPIRIT 1 και 2) έλαβαν έως και 80 επιπλέον εβδομάδες μία φορά καθημερινή από του στόματος θεραπεία μεταξύ του Μαΐου του 2018 και Ιανουαρίου του 2023.

Οι προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με επιβεβαιωμένη ενδομητρίωση και μέτρια έως σοβαρή δυσμηνόρροια και NMPP που ολοκλήρωσαν τις βασικές μελέτες 24 εβδομάδων και που πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισόδου ήταν επιλέξιμες. Τα αποτελέσματα δύο ετών αναλύθηκαν ανά ομάδα θεραπείας με βάση την αρχική τυχαιοποίηση σε βασικές μελέτες: ρελουγκολίξη, μονοθεραπεία με ρελουγκολίξη 40 mg για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ρελουγκολίξη ή εικονικό φάρμακο. Τα

κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν το ποσοστό των ατόμων που ανταποκρίθηκαν στη δυσμηνόρροια και το NMPP την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 αναλογικά με τέλος της θεραπείας (EOT). Ένας ανταποκρινόμενος ήταν ένας συμμετέχων που πέτυχε μια προκαθορισμένη, κλινικά σημαντική μείωση από την αρχική τιμή στις βαθμολογίες της Αριθμητικής Κλίμακας Βαθμολόγησης (NRS) (0 = κανένας πόνος, 10 = ο χειρότερος πόνος που μπορεί να φανταστεί κανείς) για τον συγκεκριμένο τύπο πόνου χωρίς αύξηση στη χρήση αναλγητικών. Ο προκαθορισμένος κλινικά σημαντικός βαθμός για τη δυσμηνόρροια ήταν 2,8 βαθμοί και για το NMPP ήταν 2,1 βαθμοί. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν αλλαγή από την αρχική τιμή στις βαθμολογίες του τομέα πόνου, μια μέτρηση των επιδράσεων του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση στις καθημερινές δραστηριότητες (λειτουργία), βαθμολογίες NRS για δυσμηνόρροια, NMPP, δυσπαρεύνια και συνολικά πυελικός πόνος και χρήση αναλγητικών/οπιοειδών. Τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας περιλάμβαναν ανεπιθύμητες ενέργειες και αλλαγές στην οστική πυκνότητα.

Από 1261 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 1044 ολοκλήρωσαν τις βασικές μελέτες, 681 συμπλήρωσαν 52 εβδομάδες θεραπείας και 501 ολοκλήρωσαν 104 εβδομάδες θεραπείας. Τα δημογραφικά και τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού επέκτασης ήταν συνεπή με εκείνα του αρχικού τυχαιοποιημένου πληθυσμού. Μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, στην βασική γραμμή της μελέτης καταδείχθηκαν συνεχείς βελτιώσεις στον πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση σε διάστημα 104 εβδομάδων. Το ποσοστό των ανταποκρινόμενων την εβδομάδα 104 για δυσμηνόρροια και NMPP ήταν 84,8% και 75,8%, αντίστοιχα.

Οι μειώσεις της δυσπαρεύνιας και η βελτίωση της λειτουργίας που αξιολογήθηκαν από τον τομέα πόνου διατηρήθηκαν επίσης για 2 χρόνια. Έως την εβδομάδα 104 το 91% των ασθενών δεν χρησιμοποίησε οπιοειδή και το 75% των ασθενών χωρίς αναλγητικά. Το φάρμακο για 104 εβδομάδες ήταν καλά ανεκτό με προφίλ ασφάλειας σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε τις πρώτες 24 εβδομάδες. Μετά τα αρχικές παρατηρήσεις υπήρχε μέση απώλεια BMD <1% την εβδομάδα 24, η BMD σημείωσε καλύτερα επίπεδα την εβδομάδα 36 και διατηρήθηκε για τη διάρκεια 104 εβδομάδων θεραπείας.

Η μελέτη διεξήχθη ως ανοιχτή μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου για τις 80 εβδομάδες της περιόδου παράτασης. Από τους 802 ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη, οι 681 ασθενείς (84,9%) και οι 501 ασθενείς (62,5%) των ασθενών συμπλήρωσαν 52 και 104 εβδομάδες θεραπείας, αντίστοιχα. Επιπλέον, επί του παρόντος δεν υπάρχουν συγκριτικά δεδομένα με άλλα ορμονικά φάρμακα. Τέλος, το ένα τρίτο (37,4%) του πληθυσμού της μελέτης διέκοψε τη συμμετοχή πρόωρα.

Συμπερασματικά, η ρελουγκολίξη προσφέρει μια πρόσθετη επιλογή που βοηθά στην αντιμετώπιση μιας σημαντικής κλινικής ανάγκης για αποτελεσματικές, ασφαλείς και καλά ανεκτές ιατρικές θεραπείες για την ενδομητρίωση που μπορούν να χρησιμοποιηθούν μακροπρόθεσμα, μειώνοντας την ανάγκη για οπιοειδή και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης μπορεί να βοηθήσουν στην υποστήριξη της φροντίδας των γυναικών με ενδομητρίωση που αναζητούν μακροπρόθεσμη αποτελεσματική ιατρική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους. [16]

ν. Ελαγολίξη

Ενώ το πιο κοινό σύμπτωμα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση είναι ο πυελικός πόνος, οι συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου και οι συνοδευτικές δυσμενείς ψυχολογικές, συναισθηματικές, κοινωνικές, οικογενειακές, σεξουαλικές, εκπαιδευτικές και εργασιακές επιδράσεις που αλλάζουν όλο και περισσότερο. Η ελαγολίξη είναι ένας από του στόματος ανταγωνιστής των υποδοχέων ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης που είναι εγκεκριμένος για τη διαχείριση του μέτριου έως σοβαρού πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση.

Ωστόσο, τα οφέλη της ελαγολίξης εκτείνονται πέρα από τη μείωση των συμπτωμάτων πόνου. Οι Archer et al., 2020 εξέτασαν τις συστηματικές επιπλοκές χωρίς πόνο που σχετίζονται με την ενδομητρίωση και συνόψισαν τις ευεργετικές επιδράσεις της ελαγολίξης συμπτώματα που δεν σχετίζονται με τον πόνο. Αυτό, περιελάμβανε τις βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής, μειώσεις της κόπωσης και βελτιώσεις στον εργασιακό χώρο και την παραγωγικότητα. Αυτά τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η ελαγολίξη παρέχει οφέλη χωρίς σε γυναίκες με ενδομητρίωση και βελτιώνει τα αποτελέσματα που είναι κλινικά σημαντικά για τους ασθενείς.[17]

Ο πόνος που σχετίζεται με την ενδομητρίωση είναι μια σημαντική επιβάρυνση για τις γυναίκες, καθώς διαπερνά όλες τις πτυχές της ζωής τους, από την ικανότητά τους να εκτελούν καθημερινές δραστηριότητες μέχρι την ποιότητα ζωής τους. Αν και υπάρχουν πολλές επιλογές για τη διαχείριση του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση, συχνά περιορίζονται από την ανεπαρκή αποτελεσματικότητα, τις οδούς χορήγησης και/ή τις αφόρητες παρενέργειες. Η ελαγολίξη ένας μη πεπτιδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) μικρού μορίου, είναι η πρώτη νέα από του στόματος θεραπεία που εγκρίθηκε για τη θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση στις Ηνωμένες Πολιτείες εδώ και περισσότερο από μια δεκαετία.

Η τροποποίηση της οιστραδιόλης με την ελαγολίξη εξαρτάται από τη δόση και κυμαίνεται από μερική έως πλήρη καταστολή. Κλινικά στοιχεία έχουν δείξει ότι η ελαγολίξη και στις δύο εγκεκριμένες δόσεις (150 mg μία φορά την ημέρα και 200 mg δύο φορές την ημέρα) είναι αποτελεσματική για τη μείωση των συμπτωμάτων του πυελικού πόνου (δυσμηνόρροια, μη εμμηνορρυσιακό πυελικό άλγος και δυσπαρεύνια),

βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής και μειώνοντας τη χρήση σε φάρμακα αναλγητικά (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή/και οπιοειδή). Η διαθεσιμότητα δύο επιλογών δοσολογίας επιτρέπει την εξατομίκευση της θεραπείας με βάση τους βασικούς κλινικούς παράγοντες και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι Leyland et al., 2020 ισχυρίζονται ότι η ελαγολίξη είναι καλά ανεκτό, με λιγότερο έντονες υπό οιστρογονικές επιδράσεις σε σύγκριση με τους αγωνιστές GnRH. Εν κατακλείδι, αυτή η ανασκόπηση παρέχει μια επισκόπηση της χρήσης της ελαγολίξης, τονίζοντας τις διαθέσιμες επί του παρόντος θεραπευτικές επιλογές και την εφαρμογή αυτής της νέας θεραπείας για γυναίκες με πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση.[18]

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η γεστρινόνη αποτελεί ένα τελεσφόρο φάρμακο με αντί-οιστρογονική δράση η οποία δημιουργεί ατροφία του ενδομητρίου ακόμα και αμηνόρροια. Ο στόχος των Pinto et al., 2023 κάνοντας μια συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφικών στοιχείων ήταν να εξετάσει την καταλληλότητα και την αποτελεσματικότητα της γεστρινόνης για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης.

Η εύρεση της βιβλιογραφίας έγινε μέσα από τις εξής ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane, Web of Science και Scopus. Τα πρωτεύοντα αποτελέσματα που απασχόλησαν τους ερευνητές ήταν οι αλλαγές στη δυσμηνόρροια, η ανακούφιση από τον πόνο, συμπεριλαμβανομένου του πυελικού πόνου και της δυσπαρεύνιας. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα περιλάμβαναν τις παραμέτρους επιπέδων ορμονών, ποσοστά εγκυμοσύνης και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συνολικά εξετάστηκαν 3269 αναφορές αλλά συμπεριλήφθηκαν δεκαέξι επιστημονικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 1286 γυναίκες. Όλες οι μελέτες συνέκριναν τη γεστρινόνη με άλλες θεραπείες φαρμάκων όπως το εικονικό φάρμακο placebo, η δαναζόλη, τα δισκία μifeπριστόνης, της οξικής λευπρολίδης καθώς και συνταγών της κινέζικης Ιατρικής για 6 μήνες. Σε σύγκριση με άλλες φαρμακευτικές θεραπείες, η γεστρινόνη ανακούφισε τη δυσμηνόρροια, τον πυελικό πόνο και τη μορφολογική απόκριση στις ωοθήκες. Επιπλέον, υπήρξε αύξηση στα ποσοστά εγκυμοσύνης. Όσον αφορά τις παρενέργειες που παρατηρήθηκαν, η γεστρινόνη έδειξε τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες με τα υπόλοιπα φάρμακα. Ωστόσο, αύξησε τον κίνδυνο ακμής και σμηγματόρροιας σε σύγκριση με άλλες θεραπείες. Ακόμη και αν υπήρχε κάποια διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ της γεστρινόνης, της δαναζόλης, της οξικής λευπρολίδης ή της Κινέζικης Quyu Jiedu, υπάρχουν ακόμα ασάφειες λόγω των ανεπαρκών δεδομένων.

Η παρουσία περιορισμένων διαθέσιμων στοιχείων υποδηλώνει ότι η γεστρινόνη φαίνεται να είναι ασφαλής και μπορεί να έχει κάποια πλεονεκτήματα αποτελεσματικότητας έναντι της δαναζόλης, καθώς και των άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Ωστόσο, αυτό το συμπέρασμα θα

πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή, επειδή η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων που παρέχονται είναι γενικά πολύ χαμηλή ή ασαφής.[19]

Σε σχετικά πρόσφατα δεδομένα, έπειτα από επιστημονική συζήτηση εξετάστηκε ο συνδυασμός δυδρογεστερόνης με λετροζόλη στην αποτελεσματικότητα, τα επίπεδα ορμονών φύλου και τους ορολογικούς δείκτες σε ασθενείς με ενδομητρίωση.

Αναλυτικότερα, αναζητήθηκαν σχετικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) μέσω της βάσης δεδομένων PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang και VIP Database. Οι τυποποιημένες μέσες διαφορές (SMDs), οι μέσες διαφορές (MDs) ή οι λόγοι πιθανοτήτων (ORs) με τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CIs) υπολογίστηκαν ως δείκτες έκβασης, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής αποτελεσματικότητας, του Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) επίπεδο, επίπεδο υδατανθρακικού αντιγόνου 125 (CA125), επίπεδο ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), επίπεδο ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), επίπεδο οιστρογόνου (E2), επίπεδο προγεστερόνης (P), επίπεδο ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και όγκος επίπεδο παράγοντα νέκρωσης-α (TNF-α).

Πιο συγκεκριμένα, συνολικά 19 RCTs που αφορούσαν 1.591 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η λετροζόλη σε συνδυασμό με τη δυδρογεστερόνη μπορεί να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα του VEGF (SMD -2,23, 95% CI -2,39 έως -2,07; $p < 0,00001$), CA125 (MD -10,53, 95% CI -11,19 έως -9,8; $p < 0,00001$), E2 (SMD -1,64, 95% CI -1,81 έως -1,47, $p < 0,00001$), P (MD -5,11, 95% CI -6,26 έως -3,96, $p < 0,00001$), IL-6 (MD -4,41, 95% CI -5,16 έως -3,67, $p < 0,00001$) και TNF-α (MD -5,67, 95% CI -6,34 έως -5,00, $p < 0,00001$) σε ασθενείς με ενδομητρίωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συνολική αποτελεσματικότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην πειραματική ομάδα (OR 6,21, 95% CI 4,17 έως 9,24, $p < 0,00001$) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων FSH και LH και στις δύο ομάδες ($p > 0,05$).

Αυτή η συνδυαστική θεραπεία μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα των VEGF, CA125, E2, P, IL-6 και TNF-α και να αυξήσει τη συνολική αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.[20]

Η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που εμφανίζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Μεγάλο μέρος της θεραπείας περιλαμβάνει ορμονοθεραπεία που καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των βλαβών της ενδομητρίωσης. Οι Pinheiro et al. θέλησαν να συγκρίνουν τα ποσοστά διακοπής της φαρμακολογικής ορμονικής θεραπείας όταν τα φάρμακα αυτά ήταν οιστρογόνα με προγεστίνες ή μόνο και προγεστίνες. Ο δευτερεύων στόχος είναι η αξιολόγηση των κύριων παρενεργειών αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς με ενδομητρίωση.

Αυτή η αναδρομική μελέτη ανέλυσε δεδομένα από 330 ασθενείς που λάμβαναν παρακολούθηση σε κρατικό δημόσιο νοσοκομείο του Σάο Πάολο από τον Αύγουστο του 1999 έως τον Σεπτέμβριο του 2020 όπου και έλαβαν φαρμακευτική αγωγή για ενδομητρίωση. Τα δεδομένα λήφθηκαν με ανασκόπηση των αρχείων των ιατρικών ραντεβού με εξειδικευμένο προσωπικό. Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας ήταν 18 μήνες, από 1 έως 168 μήνες και 177 ασθενείς διέκοψαν την προτεινόμενη θεραπεία. Στα αποτελέσματα φάνηκε πως τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά με οιστρογόνα και προγεστίνες συνδέθηκαν σημαντικά με τη διακοπή της θεραπείας, με σχετικό κίνδυνο 1,99 ($p = 0,005$). Οι πιο σημαντικές παρενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η επιμονή του πόνου ($p = 0,043$), η αύξηση βάρους ($p = 0,017$) και η δερματική κηλίδωση ($p < 0,001$). [21]

Οι Xin et al., 2023 το ανέλυσαν διεξοδικά στοιχεία αναφορικά με τον ανταγωνιστή της GnRH, ελαγολίξη, όταν χορηγούνται από το στόμα για την θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση.

Έτσι, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση βιβλιογραφίας για την επιλογή κατάλληλων μελετών που δημοσιεύθηκαν πριν από τον Απρίλιο του 2022 στα PubMed, Cochrane, Embase και Web of Science. Συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που αφορούσαν ασθενείς που υπέφεραν από μέτριο έως σοβαρό πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση και έλαβαν θεραπεία με από του στόματος με μη πεπτιδικός ανταγωνιστές GnRH ή εικονικό φάρμακο.

Στα κύρια αποτελέσματα φάνηκε πως η ελαγολίξη σε δόση 400 mg και το ASP1707 15 mg (Origolix) ήταν πιο αποτελεσματικά στη μείωση του πυελικού πόνου, της δυσμηνόρροιας και της δυσπαρεύνιας. Η ρελουγκολίξη σε δόση 40 mg ήταν το καλύτερο για τη μείωση της χρήσης άλλων αναλγητικών. Αυτό που παρατηρήθηκε

ήταν ότι τα ποσοστά διακοπής ήταν υψηλότερα στη χρήση ρελουγκολίξης 40 mg και ελαγολίξης 250 mg, αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά εξάψεως και κεφαλαλγίας ήταν υψηλότερα στη χρήση ρελουγκολίξης 40 mg και ελαγολίξης 150 mg. Σημαντικά μειωμένη BMD της σπονδυλικής στήλης παρατηρήθηκε όταν χορηγούνταν ελαγολίξη 250 mg.

Συμπερασματικά, οι από του στόματος ανταγωνιστές GnRH ήταν αποτελεσματικοί στον πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση στις δώδεκα εβδομάδες θεραπείας και τα περισσότερα από τα αποτελέσματα καταλληλότητας και ασφάλειας εκφράστηκαν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, αλλά η θεραπεία με χρήση λινζαγκολίξης 75 mg ήταν η εξαίρεση.[22]

Οι Yan et al., 2022 έθεσαν ως στόχο την ανασκόπηση της χρήσης από του στόματος ανταγωνιστών της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) και της σύνθεση των παραμέτρων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Έτσι, σχεδίασαν μια συστηματική ανασκόπηση που περιελάμβανε προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδομητρίωση που βίωναν μέτριο ή έντονο πόνο.

Επομένως, έγινε αναζήτηση στο Web of Science, το Embase, το Scopus και το MEDLINE. Συγκεκριμένα, συμπεριλήφθηκαν μόνο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Ο κίνδυνος μεροληψίας στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το εργαλείο Cochrane Risk of Bias 2. Οι ερευνητές επικεντρώθηκαν στο κύριο χαρακτηριστικό της ασθένειας, τον πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση, την δυσμηνόρροια, την δυσπαρεύνια και την μείωση του πυελικού πόνου.

Έτσι, πέντε μελέτες και έξι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων συνολικά 2.796 γυναικών και δέκα διαφορετικών δόσεων από του στόματος θεραπειών ανταγωνιστών GnRH, ήταν επιλέξιμες για συμπερίληψη. Όλες οι μελέτες θεωρήθηκαν ότι είχαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας. Σχεδόν όλα τα αποτελέσματα που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια έδειξαν σχέση δόσης-ανταπόκρισης. Όσον αφορά τον πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση, οι τρεις κορυφαίες θεραπείες ήταν η ελαγολίξη σε δόση 400 mg, η λινζαγκολίξη σε δόση 75 mg καθώς και σε δόση 200 mg, με αξιοσημείωτες μέσες

διαφορές αντίστοιχα. Επιπλέον, οι τρεις κορυφαίες θεραπείες για τη μείωση της δυσμηνόρροιας ήταν η ρελουγκολίξη σε δόση 40 mg, η ελαγολίξη σε δόση 400 mg και η ρελουγκολίξη σε δόση 20 mg. Ωστόσο, μόνο οι θεραπείες υψηλής δόσης συσχετίστηκαν σημαντικά με τα περισσότερα αποτελέσματα που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής και τις ανεπιθύμητες επιπτώσεις. Η ρελουγκολίξη σε δόσεις 40 και 20 mg και η ελαγολίξη σε δόση 400 mg, σημείωσαν σημαντικά αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συμπεραίνεται ότι, οι από του στόματος ανταγωνιστές GnRH είναι αποτελεσματικοί για τον πόνο και τη δυσμηνόρροια που σχετίζεται με την ενδομητρίωση και την ολική κλινική βελτίωση της ασθενούς. Η συχνότητα εμφάνισης υπό-οιστρογονικών επιδράσεων στις ωοθήκες σε βραχυπρόθεσμη διάρκεια ήταν σημαντική σε μια απόκριση δόσης-αποτελέσματος, ιδιαίτερα στην υψηλότερη δόση.[23]

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια καλοήθης οιστρογονοεξαρτώμενη νόσος που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ιστών ενδομητρίου έξω από την κοιλότητα της μήτρας. Αν και τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά και προγεστίνες, που είναι σήμερα διαθέσιμες θεραπείες πρώτης γραμμής για την ενδομητρίωση, είναι αποτελεσματικά και καλά ανεκτά για τη θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με τη νόσο, ορισμένες γυναίκες παρουσιάζουν μερική ή καθόλου βελτίωση του πόνου ή η υποτροπή του είναι συχνή μετά τη διακοπή των θεραπειών. Για αυτούς τους λόγους, νέα φάρμακα βρίσκονται υπό έρευνα για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης.

Η παρούσα ανασκόπηση είχε ως στόχο να δώσει μια πλήρη και ενημερωμένη επισκόπηση των ορμονικών κυρίως θεραπειών για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης, υπογραμμίζοντας τις τελευταίες εξελίξεις σε αυτόν τον τομέα έρευνας. Έτσι, μεταξύ των νέων φαρμάκων που διερευνήθηκαν, οι όψιμες κλινικές δοκιμές σε ανταγωνιστές της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) και αναστολείς αρωματάσης (AIs) έδειξαν τα πιο ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό, η ελαγολίξη, ένας νέος ανταγωνιστής της GnRH, έλαβε πρόσφατα την έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Άλλα φάρμακα με καινοτόμους στόχους έχουν εντοπιστεί, αλλά η πλειονότητα αυτών των ενώσεων έχει αξιολογηθεί μόνο σε προ κλινικές μελέτες ή πρώιμες κλινικές δοκιμές.

Επομένως, είναι απαραίτητη μια περαιτέρω εκτεταμένη κλινική έρευνα για την καλύτερη αποσαφήνιση των φαρμακολογικών χαρακτηριστικών, της αποτελεσματικότητάς τους και της ασφάλειάς τους για τη θεραπεία αυτής της καλοήθους χρόνιας νόσου.[24]

Το Γαλλικό Εθνικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (CNGOF) δημοσίευσε οδηγίες για τη διαχείριση του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση το 2018. Δεδομένης της ανάπτυξης νέων φαρμακολογικών θεραπειών και μιας ανασκόπησης που δημοσιεύθηκε από τους Fernandez et al., 2023 οι περισσότερες εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν τώρα μια νέα θεραπευτική προσέγγιση. Επιπλέον, μια νέα επικυρωμένη μέθοδος προ συμπτωματικού ελέγχου που

βασίζεται σε ερωτηματολόγια ασθενών και μοριακή ανάλυση από σίελα γυναικών, η οποία συνδυάζει βιοδείκτες και τεχνητή νοημοσύνη, ανοίγει νέους δρόμους για την αντιμετώπιση των διαγνωστικών προκλήσεων σε ασθενείς με πυελικό πόνο και για την αποφυγή λαπαροσκοπικής χειρουργικής, με επιβεβαίωση υπερηχογραφίας και της μαγνητικής τομογραφίας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι οριστικά.

Η διενογέστη των 2 mg παρέχει ανταποδοτικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης στη Γαλλία από το 2020 και, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με τη συνδυασμένη ορμονική αντισύλληψη (CHC) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση στη CHC για πρώτης γραμμής θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Από το 2018, η βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση του DNG έχει αυξηθεί σημαντικά και οι γαλλικές οδηγίες πλέον τροποποιούνται αναλόγως.

Επιπρόσθετα, το ενδομήτριο σπείραμα λεβονοργεστρέλης (LNG IUS) και άλλες διαθέσιμες προγεστίνες από του στόματος χορηγούμενες, συμπεριλαμβανομένης της διενογέστης, ή τα υποδόρια εμφυτεύματα, μπορούν να προσφερθούν ως θεραπεία πρώτης γραμμής, αγωνιστές ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) με θεραπεία προσθήκης (ABT) ως δεύτερη - θεραπεία γραμμής.

Οι από του στόματος ανταγωνιστές GnRH υπόσχονται νέες ιατρικές θεραπείες για γυναίκες με πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Συνδέονται ανταγωνιστικά με τους υποδοχείς GnRH στην πρόσθια υπόφυση, εμποδίζοντας τη φυσική GnRH να δεσμευτεί με τους υποδοχείς GnRH και να διεγείρει την έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης. Κατά συνέπεια, η παραγωγή οιστραδιόλης και προγεστερόνης μειώνεται. Οι από του στόματος ανταγωνιστές GnRH θα είναι σύντομα στην αγορά στη Γαλλία.

Δεδομένου του τρόπου δράσης τους, η αποτελεσματικότητά τους είναι συγκρίσιμη με αυτή των αγωνιστών GnRH, με το πλεονέκτημα της από του στόματος χορήγησης και της ταχείας δράσης χωρίς αποτέλεσμα έξαρσης. Η συνδυαστική θεραπεία με ABT είναι πιθανό να επιτρέψει μακροχρόνια θεραπεία με ελάχιστη επίδραση στην οστική μάζα. Οι ανταγωνιστές GnRH με ABT μπορούν επομένως να προσφερθούν ως θεραπεία δεύτερης γραμμής ως εναλλακτική λύση στους αγωνιστές GnRH με ABT. Ταυτόχρονα, αυτό παρουσιάζει μια ενημέρωση για τη διαχείριση του

πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση σε γυναίκες που δεν έχουν άμεση επιθυμία για εγκυμοσύνη.[25]

Η διαθέσιμη βιβλιογραφία, από το 2006 έως το 2017, σχετικά με την ορμονική θεραπεία έχει αναλυθεί ως συμβολή στην ομάδα εργασίας HAS-CNGOF για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ετερογενή και το γενικό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων είναι μέτριο. Η ορμονική θεραπεία προσφέρεται συνήθως ως η κύρια επιλογή σε γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες που επιθυμούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που δεν έχουν χειρουργηθεί, η πρώτη γραμμή ορμονικής θεραπείας περιλαμβάνει συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (COC) και το ενδομήτριο σπείραμα που απελευθερώνει λεβονοργεστρέλη (52 mg LNG-IUS).

Ως δεύτερη σειρά, μπορούν να προσφερθούν μόνο χάπια δεσογεστρέλης με προγεστίνη, εμφυτεύματα ετονογεστρέλης, ανάλογα GnRH (GnRHa) και διενογέστη. Η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει οιστρογόνα για την πρόληψη της απώλειας οστικής μάζας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, μπορεί να εισαχθεί πριν από τον τρίτο μήνα της θεραπείας για την αποφυγή παρενεργειών. Η βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει προεγχειρητική ορμονική θεραπεία με μοναδικό σκοπό τη μείωση των επιπλοκών ή της υποτροπής ή τη διευκόλυνση των χειρουργικών επεμβάσεων. Μετά τη χειρουργική θεραπεία, συνιστάται ορμονική θεραπεία για την πρόληψη της υποτροπής του πόνου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Τα COC ή το LNG IUS συνιστώνται ως πρώτη γραμμή. Για την πρόληψη της επανεμφάνισης των ενδομητρίωσης συνιστάται και διατηρείται COC εφόσον η ανοχή είναι καλή απουσία σχεδίων εγκυμοσύνης. Σε περίπτωση δυσμηνόρροιας, η μετεγχειρητική COC θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνεχές σχήμα. Τα GnRHa δεν συνιστώνται με μοναδικό σκοπό τη μείωση του κινδύνου υποτροπής της ενδομητρίωσης.[26]

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Endometriosis. (2023, March 24) Published on: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
- [2] Philippa T.K. Saunders, Andrew W. Horne, (2021) Review Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. Cell Press Open Access. PMID: 34048704 DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.041. Published on: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2821%2900576-6>
- [3] Endometriosis. (2024, Johns Hopkins Medicine). Published on: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/endometriosis>
- [4] Elma Pašalić, Murtaza M Tambuwala, Altijana Hromić-Jahjefendić. (November 2023). Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options: Elsevier Open Access. PMID: 37844487 DOI: 10.1016/j.prp.2023.154847. Published on: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033823005484?via%3Dihub>.
- [5] Bedayah Amro, Maria Eugenia Ramirez Aristondo, Shaima Alsuwaidi, Basma Almaamari, Zeinab Hakim, Muna Tahlak, Arnaud Wattiez, Philippe R Koninckx (May 2022). New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. International Journal of Environmental Research and Public Health. PMID: 35682310 DOI: 10.3390/ijerph19116725. Published on: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/11/6725>
- [6] Jon-Benay Mitchell, Sarentha Chetty, Fatima Kathrada (December 2022). Progestins in the symptomatic management of endometriosis: a meta-analysis on their effectiveness and safety. BMC Women's Health PMID: 36528558 DOI: 10.1186/s12905-022-02122-0. Published on: <https://bmcmwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-022-02122-0>
- [7] Tommaso Capezzuoli, Margherita Rossi, Francesco La Torre, Silvia Vannuccini, Felice Petraglia. (December 2022). Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. Current Opinion of Pharmacology. PMID: 36279764 DOI: 10.1016/j.coph.2022.102311 Published on:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471489222001382?via%3Di%3Dhub>

[8] Surekha Tayade, Sangeeta Rai, Hrishikesh Pai, Madhuri Patel, Nidhi Makhija (March 2023). Efficacy of Dienogest in Adolescent Endometriosis: A Narrative Review. *The Cureus Journal of Medical Science* PMID: 37123753 PMCID: PMC10139672 DOI: 10.7759/cureus.36729. Published on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10139672/>.

[9] Han Wu, Jun-Jiang Liu, Sheng - Tou Ye, Jun Liu, Na Li (June 2024). Efficacy and safety of Dienogest in the treatment of deep infiltrating endometriosis: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Biology*. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.03.032. PMID: 38579545. Published on: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(24\)00154-4/abstract](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(24)00154-4/abstract)

[10] Ally Murji, Kutay Biberoğlu, Jinhua Leng, Michael D Mueller, Thomas Römer, Michele Vignali, Maria Yarmolinskaya (March 2020). Use of Dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Current Medical Research and Opinion*. DOI: 10.1080/03007995.2020.1744120. Published on: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2020.1744120#d1e293>

[11] BaikSeol Cho, Ju-Won Roh, Jonghoon Park, Kyungah Jeong, Tae-Hee Kim, Yun Sook Kim, Yong-Soon Kwon, Chi-Heum Cho, Sung Ho Park, Sung Hoon Kim (February 2020). Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reproductive Sciences (Thousands Oaks, Calif)*. DOI :10.1007/s43032-019-00094-5. Published on: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43032-019-00094-5>.

[12] Jacques Donnez, Hugh S Taylor, Robert N Taylor, Mark D Akin, Tatyana F Tatarchuk, Krzysztof Wilk, Jean-Pierre Gotteland, Veronique Lecomte, Elke Bestel (July 2020). . Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *Fertility and sterility*. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.114. Published on: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)30244-2/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)30244-2/fulltext).

[13] Jacques Donnez , Christian Becker , Hugh Taylor , Francisco Carmona Herrera , Olivier Donnez , Andrew Horne , Maciej Paszkowski , Felice Petraglia , Stefan P Renner , Amisha Patel , Mitra Boolell , Elke Bestel , Marie-Madeleine Dolmans (June 2024). *Linzagolix therapy versus a placebo in patients with endometriosis-associated pain: a prospective, randomized, double-blind, Phase 3 study (EDELWEISS 3)*. *Human Reproduction*. DOI: 10.1093/humrep/deae076. Online ahead of print. Published on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11144970/>.

[14] Jacques Donnez , Olivier Donnez , Michel Brethous , Elke Bestel , Elizabeth Garner , Sébastien Charpentier , Andrew Humberstone , Ernest Loumaye (January 2022). *Treatment of symptomatic uterine adenomyosis with linzagolix, an oral gonadotrophin-releasing hormone antagonist: a pilot study*. *Reproductive Biomedicine Online*. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.09.019. Published on: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(21\)00478-8/abstract](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(21)00478-8/abstract).

[15] Linda C Giudice , Sawsan As-Sanie , Juan C Arjona Ferreira , Christian M Becker , Mauricio S Abrao , Bruce A Lessey , Eric Brown , Krzysztof Dynowski , Krzysztof Wilk , Yulan Li , Vandana Mathur , Qurratul Ann Warsi , Rachel B Wagman , Neil P Johnson (June 2022). *Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2)*. *The Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5. Published on: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00622-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00622-5/fulltext).

[16] Christian M Becker , Neil P Johnson , Sawsan As-Sanie , Juan C Arjona Ferreira , Mauricio S Abrao , Krzysztof Wilk , So Jung Imm , Vandana Mathur , Julie S Perry , Rachel B Wagman , Linda Giudice (March 2024). *Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study*. *Human Reproduction*. DOI: 10.1093/humrep/dead263. Published on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10905503/>.

[17] David F Archer , Ahmed M Soliman , Sanjay K Agarwal , Hugh S Taylor (December 2020). *Elagolix in the treatment of endometriosis: impact beyond pain*

symptoms. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*. DOI: 1:14:2633494120964517. Published on:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7708701/>.

[18] Nicholas Leyland , Stephanie J Estes , Bruce A Lessey , Arnold P Advincula , Hugh S Taylor (April 2021). *A Clinician's Guide to the Treatment of Endometriosis with Elagolix*. *Journal of Women's Health*. DOI: 10.1089/jwh.2019.8096. Published on:

https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2019.8096?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed.

[19] Luiz Paulo de Souza Pinto , Gustavo Ferrari , Isis Kelly Dos Santos , Carlos Rodrigo de Mello Roesler , Isabelle de Mello Gindri (January 2023). *Evaluation of safety and effectiveness of gestrinone in the treatment of endometriosis: a systematic review and meta-analysis*. *Archives of Gynaecology and Obstetrics*. DOI: 10.1007/s00404-022-06846-0. Published on:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-022-06846-0>.

[20] Shumei Sun , Hao Zhang , Peicheng Zhong , Zhihong Xu (December 2021). *The Effect of Letrozole Combined with Dydrogesterone for Endometriosis in China: A Meta-Analysis*. *Bio Med Research International*. DOI: 10.1155/2021/9946060. Published on:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8660186/>.

[21] Denise Joffily Pereira da Costa Pinheiro , Ana Maria Gomes Pereira , Marcelo Antonini , Isabella Maria Albuquerque Salgado , Alexandre Torchio Dias , Reginaldo Guedes Coelho Lopes (September 2023). *Tolerability of endometriosis medical treatment: a comparison between combined hormonal contraceptives and progestins*. *BMC Women's Health*. DOI: 10.1186/s12905-023-02647-y. Published on:

<https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-023-02647-y>.

[22] Lingli Xin , Yinghao Ma , Mei Ye , Ling Chen , Fuzhou Liu , Qingxiang Hou (October 2023). *Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis*. *Archives of Gynaecology and Obstetrics*. DOI:

10.1007/s00404-022-06862-0. Published on:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-022-06862-0>.

[23] Hailan Yan, Jinghua Shi, Xiaoyan Li, Yi Dai, Yushi Wu, Jing Zhang, Zhiyue Gu, Chenyu Zhang, Jinhua Leng (December 2022). Oral gonadotropin-releasing hormone antagonists for treating endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. *Fertility and Sterility*. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.08.856. Published on:

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(22\)01378-4/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(22)01378-4/fulltext).

[24] Fabio Barra, Giovanni Grandi, Matteo Tantari, Carolina Scala, Fabio Facchinetti, Simone Ferrero (April 2019). A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. *Expert opinion on Biological Therapy*. DOI: 10.1080/14712598.2019.1581761. Published on: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2019.1581761>.

[25] Hervé Fernandez, Aubert Agostini, Hortense Baffet, Nathalie Chabbert-Buffet, Philippe Descamps, Jean-Philippe Estrade, Géraldine Giraudet, Claude Hocke, Bruno Salle, Florence Tremollieres, Charles Chapron (November 2023). Update on the management of endometriosis-associated pain in France. *Journal of gynaecology obstetrics and human reproduction*. DOI: 10.1016/j.jogoh.2023.102664. Published on:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468784723001319?via%3Dihub>.

[26] S Geoffron, J Cohen, M Sauvan, G Legendre, J M Wattier, E Daraï, H Fernandez, N Chabbert-Buffet (March 2018). Endometriosis medical treatment: Hormonal treatment for the management of pain and endometriotic lesions recurrence. *CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. Gynecologie, obstetrique, fertilite and senologie*. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.02.011. Published on: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468718918300436?via%3Di hub>.

