

# ELAGOLIX: NUOVA OPZIONE TERAPEUTICA PER IL DOLORE ASSOCIATO AD ENDOMETRIOSI

*A cura della Dott.ssa Ada Vero*

L'endometriosi è una condizione infiammatoria cronica, estrogeno-dipendente, caratterizzata dall'accumulo di cellule endometriali al di fuori dell'utero. Nel nostro paese l'endometriosi colpisce dal 6 al 10% delle donne in età riproduttiva<sup>1,2</sup>. È una malattia benigna e a carattere progressivo che compare quasi esclusivamente nelle donne in età fertile in quanto le lesioni ectopiche rispondono in maniera consensuale alle modificazioni ormonali tipiche del ciclo mestruale. I più frequenti sintomi dell'endometriosi sono: dolore pelvico con o senza sanguinamenti anomali che spesso compaiono dopo anni di cicli asintomatici (dismenorrea secondaria), algie pelviche costanti, severa dismenorrea, dispareunia e infertilità<sup>1,3</sup>. L'endometriosi ha cause multifattoriali tra cui mestruazioni retrograde, fattori genetici e ambientali, alterazione del sistema immunitario e differenziazione ectopica delle cellule staminali mesenchimali<sup>4,5</sup>. L'estrogeno svolge un ruolo fondamentale nella patofisiologia dell'endometriosi: ha effetti proliferativi e antiapoptotici nelle cellule endometriali e stimola l'infiammazione locale e sistemica<sup>6, 7</sup>. Oggi, in considerazione della complessità degli eventi eziopatogenetici che stanno alla base della patologia endometriosica, la terapia mira ad interrompere gli eventi patogenicamente significativi e soprattutto a controllare il dolore. L'obiettivo della terapia medica è quello di agire sull'ambiente endocrino nel tentativo di renderlo ostile alla manifestazione della malattia inducendo un'alterazione ormonale che determini un quadro di pseudo-gravidanza o di pseudo-menopausa o di anovulazione cronica. La terapia medica dell'endometriosi mira essenzialmente a ridurre il sintomo dolore. I farmaci di prima scelta sono i FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei) e i contraccettivi orali contenenti progestinici<sup>3</sup>, questi ultimi però determinano sanguinamento, aumento di peso, cambiamenti dell'umore<sup>9</sup> e resistenza al progesterone<sup>10</sup>. I farmaci di seconda scelta sono formulazioni deposito di agonisti dell'ormone rilasciante gonadotropina (analoghi peptidici dell'ormone di rilascio delle gonadotropine) che purtroppo causano effetti collaterali a volte così gravi (sindrome climaterica e demineralizzazione ossea) da obbligare i medici a prescrivere un secondo farmaco che contrasti questi ultimi. Sebbene gli agenti iniettabili siano efficaci e riducano i livelli di estrogeni a livelli postmenopausali, tuttavia gli effetti collaterali (es. progressiva perdita ossea e gravi sintomi vasomotori) limitano il loro utilizzo a un periodo di sei mesi<sup>3, 11</sup>. Gli agenti androgeni, come il danazolo, interferiscono con i recettori del progesterone presenti a livello endometriale o sulle cellule endometriosiche, con conseguente incremento dei livelli sierici di androgeni e modulazione dei recettori per gli estrogeni, acne, irsutismo e cambiamenti nei profili lipidici<sup>12</sup>. Come alternativa terapeutica l'ablazione chirurgica o l'escissione delle lesioni può essere efficace; tuttavia, i sintomi si ripresentano spesso entro 12 mesi<sup>1,13</sup>. La gestione del dolore richiede di solito cicli ripetuti di terapie mediche o trattamenti chirurgici multipli fino alla menopausa<sup>3, 14</sup>. **Elagolix**, nuova opzione terapeutica per il

trattamento del dolore associato ad endometriosi, è un antagonista non peptidico del GnRH che lega il recettore pituitario delle gonadotropine inibendo il meccanismo di pulsatilità del GnRH, abbassando immediatamente i livelli di steroidi.

## **STUDI CLINICI**

Gli studi di fase 2, in cui è stato testato l'utilizzo di elagolix alla dose di 150 mg una volta al giorno, hanno dimostrato efficacia nel controllo della dismenorrea e del dolore pelvico non-mestruale e un buon profilo di sicurezza<sup>15, 16</sup>. Alla luce di ciò, sono stati condotti due studi randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco e multicentrici, Elaris Endometriosis I e II (EM-I e EM-II di fase 3), al fine di valutare gli effetti del trattamento di 6 mesi con elagolix a due dosaggi differenti (150 mg una volta al giorno e 200 mg due volte al giorno) in donne con dolore associato ad endometriosi moderata severa. Per lo studio Elaris EM-I sono state coinvolte 151 sedi negli Stati Uniti e in Canada da luglio 2012 a maggio 2014, mentre per lo studio Elaris EM-II sono state coinvolte 187 sedi in 5 continenti nell'intervallo novembre 2013-luglio 2015. 872 donne in Elaris EM-I e 817 in Elaris EM-II sono state sottoposte a randomizzazione e, di queste, rispettivamente 653 (74.9%) e 632 (77.4%) hanno completato il trattamento. Negli studi sono state incluse donne in età pre-menopausa tra i 18 e i 49 anni, con diagnosi di endometriosi nei precedenti 10 anni e con dolore associato ad endometriosi da moderato a severo. Sono state, invece, escluse tutte le donne con uno z-score\* inferiore a -1,5 per la valutazione della densità minerale ossea a livello del tratto lombare della colonna vertebrale, del collo del femore o dell'anca, condizioni ginecologiche clinicamente significative o condizioni di dolore cronico non correlate all'endometriosi. Le pazienti eleggibili sono state randomizzate a ricevere, in rapporto 2:2:3, 150 mg di elagolix una volta al giorno (gruppo con dose inferiore), 200 mg di elagolix due volte al giorno (gruppo con dose maggiore) o placebo. I due *end-point* primari di efficacia degli studi sono stati: percentuale di donne che hanno avuto una risposta clinica in termini di dismenorrea e dolore pelvico non mestruale a 3 mesi, quest'ultimo misurato come riduzione clinicamente significativa dello score del dolore (scala che va da 0 [nessun dolore] a 3 [dolore severo]) e uso ridotto di analgesici al bisogno. La soglia clinicamente significativa per la variazione media dal basale valutata, rispetto al placebo, è stata -0,81 per la dismenorrea, -0,36 per il dolore pelvico non mestruale in Elaris EM-I e rispettivamente -0,85 e -0,43 in Elaris EM-II. Le valutazioni del profilo di sicurezza hanno incluso esami dell'endometrio, misure della densità minerale ossea e misure di laboratorio. Dopo 3 mesi, la percentuale di donne con risposta clinica, per ciascuno dei due *end-point* primari, è stata significativamente maggiore tra le donne trattate con elagolix (entrambi i dosaggi) rispetto a quelle sottoposte a placebo. I principali *end point* secondari sono stati testati nel seguente ordine gerarchico: il punteggio del *Numeric Rating Scale* (0 [nessun dolore] a 10 [dolore peggiore mai]) a 3 mesi, dismenorrea a 6 mesi, dolore pelvico non mestruale a 6 mesi, uso al bisogno di agenti analgesici (sia con FANS che con oppioidi) a 3 mesi e 6 mesi, dispareunia a 3 mesi (0 [nessuno] a 3 [grave] o non applicabile) e utilizzo di un oppioide

all'occorrenza a 3 mesi. Le valutazioni in termini di sicurezza hanno incluso esami dell'endometrio, misurazione della densità minerale ossea e misure di laboratorio.

## **EVENTI AVVERSI**

Più del 70% delle donne in ciascun gruppo di sperimentazione ha riportato almeno un evento avverso, con una differenza significativa in frequenza tra le pazienti trattate con la dose più alta di elagolix e quelle trattate con placebo; il 10% o meno delle donne ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi (Tabella 1). L'elagolix orale ha avuto molti effetti ipoestrogenici (effetti simili agli agonisti GnRH iniettabili) tra cui ridotta densità minerale ossea, aumento dei livelli lipidici e dell'incidenza di vampate di calore (l'incidenza è stata significativamente più alta con entrambi i dosaggi di elagolix rispetto al placebo), ma anche cefalea e nausea (Tabella 1). Per la maggior parte delle donne che hanno ricevuto elagolix e che hanno riportato vampate di calore la gravità dell'evento è stata lieve o moderata; l'interruzione della terapia a causa di vampate di calore si è verificata in meno dell'1% delle donne nel gruppo con dosi più basse e in meno del 3% nel gruppo con dosi più elevate. Vi è stato, inoltre, solo un decesso in Elaris EM-II, dovuto ad un suicidio da overdose con un mix di farmaci (escluso quello in studio) in una paziente che stava assumendo elagolix a basso dosaggio (Tabella 1).

## **RISULTATI**

In Elaris EM-I (primo studio), la percentuale di donne che hanno avuto una **riduzione significativa della dismenorrea e che hanno diminuito l'uso di analgesici** è stata del 46,4% (nel gruppo elagolix 150 mg) e del 75,8% (nel gruppo elagolix 200 mg) rispetto al 19,6% del gruppo placebo. In Elaris EM-II (secondo studio), rispettivamente il 43,4%, 72,4% e 22,7% ( $P < 0,001$ ). La percentuale di donne che hanno presentato una **riduzione clinicamente significativa del dolore pelvico non-mestruale e che hanno diminuito l'uso di analgesici**, in Elaris EM-I, è stata del 50,4% (nel gruppo elagolix 150 mg) e del 54,5% (nel gruppo elagolix 200 mg), rispetto al 36,5% del gruppo placebo ( $P < 0,001$ ); in Elaris EM-II, le percentuali corrispondenti sono state 49,8% e 57,8%, rispetto al 36,5% ( $P = 0,003$  e  $P < 0,001$ , rispettivamente). Tali risposte sono state evidenti dopo 1 mese di trattamento e sono state mantenute anche dopo 6 mesi. Le donne che hanno assunto una dose di elagolix (sottoposte al questionario *Patient Global Impression of Change*) hanno riportato dopo sei mesi "molto" miglioramento nella scala dell'impressione globale della condizione dolorosa e quindi una migliore qualità della vita.

Nei due studi, la riduzione media della **densità ossea a livello della colonna lombare del collo femorale e dell'anca** è stata significativamente maggiore in entrambi i gruppi trattati con elagolix rispetto al placebo.

Nello specifico, in Elaris EM-I, a 6 mesi, la percentuale di donne con una diminuzione di oltre il 5% della densità minerale ossea del tratto della colonna lombare è stata del 3,8% nel gruppo con elagolix a dose più bassa e del 20,9% nel gruppo con elagolix a dose più alta, rispetto all'1,8% del gruppo placebo; in Elaris EM-II, le percentuali corrispondenti sono state del 2,3% e del 16,4%, rispetto all'1,1%. In Elaris EM-I, la percentuale di donne con uno z-score per densità ossea del tratto lombare minore o uguale a -1,5, dopo 6 mesi di trattamento, è stata dell'1,1% nel gruppo trattato con elagolix a basse dosi e del 3,3% nel gruppo trattato ad alte dosi, rispetto lo 0,4% del gruppo placebo; in Elaris EM-II, le percentuali corrispondenti sono state 0,6% e 4,9% rispetto lo 0% (nessuna donna) del gruppo placebo.

Ad oggi, si sta valutando se tali decrementi siano reversibili dopo l'interruzione di elagolix, come è stato riportato per il farmaco leuprolide acetato <sup>17</sup>. Il trattamento con Elagolix dopo sei mesi ha comportato anche un incremento dei **livelli lipidici**, tra cui colesterolo totale, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL), colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL) e trigliceridi. Tali incrementi sono risultati significativamente più alti in entrambi i gruppi trattati con elagolix rispetto al gruppo placebo, ad eccezione del colesterolo HDL in Elaris EM-I e dei trigliceridi in entrambi gli studi nei gruppi trattati con elagolix a basse dosi (Tabella 1). Meno del 20% delle donne in entrambi gli studi ha presentato livelli di colesterolo LDL superiori a 160 mg/dl (4,14 mmol/l) (26) o livelli di trigliceridi superiori a 200 mg/dl (2,26 mmol/litro) (26) durante il trattamento (Tabella 1). Alcuni dati suggeriscono un potenziale aumento del rischio di malattia coronarica nelle donne con endometriosi <sup>18</sup>, ciò potrebbe essere parzialmente associato a isterectomia o ovariectomia. Non è noto se questi cambiamenti nei livelli dei lipidi influenzino il rischio cardiovascolare a lungo termine <sup>19</sup>. Non ci sono state differenze significative dopo sei mesi di trattamento tra i gruppi trattati con elagolix e placebo nei **livelli ematici di glucosio**. Non sono stati riscontrati effetti avversi sull'**endometrio** dopo sei mesi di trattamento con elagolix. Dai campioni di biopsia endometriale dello studio Elaris EM-I emerge che la percentuale di donne con normale tessuto quiescente o minimamente stimolato è maggiore nei gruppi trattati con elagolix rispetto al gruppo placebo, ciò suggerisce che l'elagolix ha un effetto antiproliferativo ad entrambe le dosi e alle dosi più alte determina atrofia dell'endometrio, ipotesi coerente con le diminuzioni dello spessore endometriale. Una percentuale maggiore di donne in ciascun gruppo trattato con elagolix ha presentato **amenorrea** durante i primi sei mesi rispetto al gruppo placebo. Elagolix non ha completamente soppresso l'ovulazione a nessuna dose <sup>20</sup> e nonostante alle donne sia stato prescritto di utilizzare la doppia contraccezione non ormonale, state riportate 23 gravidanze durante il periodo di studio e delle 8 gravidanze nei gruppi con elagolix, 3 sono esitate con la nascita di bambini sani e vivi (senza anomalie congenite), 1 con aborto spontaneo, 2 con interruzione di gravidanza e 2 persi al follow-up.

EVENTI	Elaris EM-1			Elaris EM-2		
	PLACEBO (N=374)	Elagolix, 150 mg 1 volta al die (N=249)	Elagolix 200 mg 2 volte al die (N=248)	PLACEBO (N=360)	Elagolix 150 mg 1 volta al die (N=226)	Elagolix 200 mg 2 volte al die (N=229)
EVENTI AVVERSI - N. (%)						
NESSUNO	277 (74.1)	201 (80.7)	205 (82.7)	260 (72.2)	179 (79.2)	194 (84.7)
EVENTI AVVERSI GRAVI	68 (18.2)	28 (11.2)	50 (20.1)	44 (12.2)	35 (15.5)	26 (11.4)
EVENTI AVVERSI CHE HANNO FATTO ABBANDONARE LO STUDIO	22 (5.9)	16 (6.4)	23 (9.3)	22 (6.1)	10 (4.4)	23 (10.0)
MORTE	0	0	0	0	1 (0.4)	0
EVENTI AVVERSI RILEVANTI - N. (%)						
VAMPATE DI CALORE	26 (7.0)	59 (23.7)	105 (42.3)	37 (10.3)	51 (22.6)	109 (47.6)
MAL DI TESTA	37 (9.9)	38 (15.3)	43 (17.3)	51 (14.2)	42 (18.6)	52 (22.7)
INSONNIA	9 (2.4)	16 (6.4)	18 (7.3)	12 (3.3)	13 (5.8)	24 (10.5)
AMENORREA	1 (0.3)	8 (3.2)	14 (5.6)	1 (0.3)	11 (4.9)	20 (8.7)
SBALZI D'UMORE	10 (2.7)	10 (4.0)	11 (4.4)	8 (2.2)	13 (5.8)	6 (2.6)
SUDORAZIONI NOTTURNE	5 (1.3)	6 (2.4)	14 (5.6)	1 (0.3)	3 (1.3)	5 (2.2)
ARTRALGIA	8 (2.1)	9 (3.6)	8 (3.2)	11 (3.1)	7 (3.1)	16 (7.0)
VARIAZIONI DEI LIVELLI LIPIDICI						
COLESTEROLO TOTALE	232	169	156	265	179	183
COLESTEROLO LDL	230	167	154	262	178	183
COLESTEROLO HDL	232	169	156	265	179	183
TRIGLICERIDI	232	169	156	265	179	183
RAPPORTO TRA COLESTEROLO HDL e LDL	230	167	154	262	178	183

TABELLA 1. EVENTI AVVERSI

## DISCUSSIONE

Dall'analisi dei due studi emerge che le donne con dolore associato all'endometriosi moderato o grave, trattate con due diverse dosi di elagolix, hanno avuto una significativa riduzione della dismenorrea e del dolore pelvico non-mestruale rispetto al gruppo placebo, dopo 3 e 6 mesi di trattamento <sup>21</sup>. L'entità della riduzione della dismenorrea con elagolix è maggiore rispetto alla riduzione del dolore pelvico non-mestruale. Le donne che hanno ricevuto la dose più alta di elagolix (200 mg due volte al giorno) hanno mostrato un ridotto utilizzo di analgesici a 3 e 6 mesi, minore dispareunia a 3 mesi ma più gravi effetti avversi ipoesrogenici rispetto alle donne trattate con dosi più basse (150 mg una volta al giorno) e placebo.

Le riduzioni osservate del dolore e le segnalazioni di eventi avversi ipoestrogenici sono coerenti con il meccanismo d'azione di elagolix che inibisce competitivamente i recettori del GnRH nella ghiandola pituitaria con conseguente rapida riduzione delle gonadotropine circolanti e dell'estradiolo<sup>20</sup>. Tale meccanismo è diverso da quello degli agonisti del GnRH che dopo una fase stimolatoria iniziale desensibilizzano i recettori del GnRH nella ghiandola pituitaria e successivamente causano l'esaurimento delle gonadotropine ipofisarie e la completa soppressione dell'estradiolo a livelli equivalenti a quelli associati all'ovariectomia bilaterale<sup>22</sup>. Gli agonisti sono efficaci nel ridurre la dismenorrea e il dolore pelvico non-mestruale nelle donne con endometriosi. Tuttavia, la profonda soppressione degli estrogeni, conseguente all'utilizzo di tali farmaci, porta a notevoli effetti ipoestrogenici, limitando la durata del trattamento<sup>1,3,19,23,24</sup>. Ad esempio, il trattamento con leuprolide acetato da solo è stato associato ad una diminuzione percentuale media della densità minerale ossea a livello del tratto lombare, rispetto al basale, del 3,2% a 6 mesi e 6,3% a 12 mesi; inoltre, i tassi di interruzione del trattamento sono del 6% a causa di vampate di calore e dell'8% a causa di cambiamenti emotivi<sup>19</sup>.

## **CONCLUSIONI**

Relativamente agli *end-point* valutati, i risultati dello studio suggeriscono che l'utilizzo di elagolix a due dosi (150 mg una volta al giorno e 200 mg due volte al giorno) determina una riduzione dei due sintomi del dolore caratteristico dell'endometriosi, dismenorrea e dolore pelvico non-mestruale, dopo 3 e 6 mesi di trattamento. Tuttavia, molti aspetti restano ancora poco chiari come ad esempio l'adeguato dosaggio da utilizzare, poiché, sebbene il dosaggio più alto saggiato sia risultato leggermente più efficace, sembra però causare effetti ipoestrogenici, tra cui vampate di calore e variazioni della densità minerale ossea e dei livelli lipidici. I risultati di questi studi sono limitati dai criteri di inclusione e dalla durata del periodo di trattamento. Ad esempio, l'effetto di elagolix non è stato esaminato nelle donne con un punteggio z-score inferiore a -1,5 per la densità minerale ossea o nelle donne con endometriomi di grandi dimensioni. Tali studi hanno avuto una durata di 6 mesi. Tuttavia, entrambi gli studi hanno previsto un periodo di estensione, i cui risultati sono attesi al fine di valutare se gli effetti indotti da elagolix persistono o scemano in seguito a sospensione del trattamento, conclusioni che potrebbero ulteriormente informare i profili rischio-beneficio di ciascuna dose. È necessaria una valutazione aggiuntiva del profilo di sicurezza generale di più cicli di trattamento con elagolix.

\*Z-score: Si tratta di un indice statistico elaborato per rendere possibile il confronto dei valori della densità minerale ossea di un determinato paziente con i valori medi di densità riscontrabili in soggetti sani dello stesso sesso e della stessa età del paziente in esame. Valori negativi di Z-score stanno ad indicare che la densità ossea di un determinato individuo si posiziona al di sotto la media. Al ridursi dello Z-score il rischio di fratture viene ad aumentare.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 2389-2398.
2. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 965-974.
3. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1552-1568.
4. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells.* 2007; 25: 2082-2086.
5. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360: 268-279.
6. Brosens JJ, Gellersen B. The uterus under hormonal control — cycling for life. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 358: 145-145.
7. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 955: 75-85.
8. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166: 740-745.
9. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006; 86: 1561-1572.
10. Vercellini P, Meana M, Hummelshoj L, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Priorities for endometriosis research: a proposed focus on deep dyspareunia. *Reprod Sci.* 2011; 18: 114-118.
11. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; 20: 1993-1998.
12. Olive DL. Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1136- 1142.
13. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2009; 15: 441-461.
14. Ofer A, Shulman LP, Singh SS. Improving the treatment and management of endometriosis: an overview of current and novel approaches. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214: 672-672.
15. Carr B, Dmowski WP, O'Brien C, et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci.* 2014; 21: 1341-1351.
16. Carr B, Giudice L, Dmowski WP, et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist for endometriosis-associated pain: a randomized, controlled study. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 2013; 5: 105-115.
17. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 709-719.
18. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and risk of coronary hear disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016; 9: 257-264.
19. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 16-24.
20. Ng J, Chwalisz K, Carter DC, Klein CE. Dose-dependent suppression of gonadotropins and ovarian hormones by elagolix in healthy premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 1683-1691.
21. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2011; 17: 327-346.
22. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update.* 2016; 22: 358-381.
23. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003: CD001297-CD001297.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014; 101: 927-935.