

# Terapia dell'Heavy Menstrual Bleeding (HMB)



## Raccomandazioni per l'approccio diagnostico-terapeutico ai *Flussi Mestruali Abbondanti*

- Ogni anno 1 donna su 30 consulta il ginecologo per un episodio “meno-metrorragico”
- 1 donna su 20, nella fascia di età compresa tra i 30 e i 49 anni

# Cos'è un “heavy menstrual bleeding”?

## **Recommendations on definition of HMB**

For clinical purposes, HMB should be defined as excessive menstrual blood loss which interferes with the woman's physical, emotional, social and material quality of life, and which can occur alone or in combination with other symptoms. Any interventions should aim to improve quality of life measures. [D]

# Quantification of menstrual blood loss

The Menorrhagia Research Group UK

## Quantificare la perdita

- Tante metodiche proposte per quantificare in modo oggettivo la perdita ematica:
  - Conteggio dei giorni di flusso
  - Conteggio degli assorbenti usati
  - Peso degli assorbenti usati
  - Ematina alcalina
  - The menstrual pictogram (PBACs)

## The menstrual bleeding questionnaire: development and validation of a comprehensive patient-reported outcome instrument for heavy menstrual bleeding

KA Matteson,<sup>a</sup> DM Scott,<sup>a</sup> CA Raker,<sup>a</sup> MA Clark<sup>a,b</sup>

# Quantificare la perdita

- Non è importante l'oggettività, ma la soggettività
- Come la perdita influisce sulle attività della vita quotidiana, lavorativa, sociale e familiare
- Ansia



*Questionario incentrato sulla percezione della paziente*



Società Italiana di Ginecologia  
e Ostetricia (SIGO)

Raccomandazioni  
per l'approccio  
diagnostico-terapeutico ai  
*Flussi Mestruali Abbondanti*

# Official guidelines

## Oral progestogens

- ✓ Given during the luteal phase only, it should not be used for the treatment of HMB

## Danazol

- ✓ Should not be routinely used for the treatment of HMB

## GnRH agonists

- ✓ Prior to surgery or when all other treatment options for uterine fibroids, including surgery, are contraindicated
- ✓ If this treatment is used for more than 6 months 'add-back' therapy is recommended



# Official guidelines

Review

Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines



*Updated from previous College National des Gynecologues et Obstetriciens Francais (CNGOF) guidelines (1999)*

**No currently validated medical treatment is capable of making fibroid tumors disappear (LE1)**

**In cases of symptomatic fibroids (pain or bleeding), the only objective of medical treatment is to treat the symptoms associated with them (grade C)**



# Official guidelines

**NHS**  
**National Institute for  
Health and Clinical Excellence**

## Pharmaceutical treatments for HMB

*should be considered where no structural or histological abnormality is present, or for fibroids less than 3 cm in diameter which are causing no distortion of the uterine cavity*

**Either hormonal or non-hormonal treatments are acceptable, treatments should be considered in the following order:**

- **LNG-IUS provided long-term (at least 12 months)**
- **Tranexamic acid or NSAIDs or COCs**
- **Norethisterone (15 mg) daily from days 5 to 26 of the menstrual cycle, or injected long-acting progestogens**

# Terapia delle HMB

- Medica :
  - Acido Tranexamico
  - FANS
  - Estroprogestinico
  - Progestinico ciclico
  - IUD al Levonogestrel
  - Analoghi del GnRH
  - Ulipristal
- Chirurgica:
  - Isteroscopia operativa
  - Distruzione endometriale
  - Isterectomia

# Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety

This article was published in the following Dove Press journal:  
International Journal of Women's Health  
16 August 2012



- In Europa si raccomanda l'uso di 1 g di Acido Tranexamico ogni 8 ore per 4 giorni
- Non eccedere i 4 g al giorno

# Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety

This article was published in the following Dove Press journal:  
International Journal of Women's Health  
16 August 2012



- Controindicato in:
  - insufficienza renale,
  - storia di ipersensibilità al principio attivo,
  - rischio aumentato per tromboembolismo, trombosi in atto, TVP/TEP pregressa
- Non effetti collaterali maggiori (mal di testa, nausea, lombalgia)

# Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Review)

Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C

- Dall' inizio del sanguinamento per 3-4 gg
  - Naprossene 250-500 mg per 2-4/die
  - Acido Mefenamico 250-500 mg per 2-4/die
  - Ibuprofene 600-1200 mg/die

# Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Review)

Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C

- Inibitori delle COX2, diminuiscono la produzione di prostaglandine
- Utili nelle pazienti che **non desiderano contraccezione e che soffrono di dismenorrea**
- **Meno efficace di altre terapie**
- Effetti collaterali gastroenterici

# COCs



Because of unpredictable effects of progestins on leiomyoma growth, it doesn't recommend either progestins or combination COCs for leiomyoma-related symptoms

*ASRM Fertil Steril. 2004*

The benefit of a COCs on menstrual bleeding patterns is instrumental in encouraging consistent and long-term use



*ESHRE Hum Reprod 2005*



## Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature.

Bitzer J<sup>1</sup>, Heikinheimo O<sup>2</sup>, Nelson AL<sup>3</sup>, Calaf-Alsina J<sup>4</sup>, Fraser IS<sup>5</sup>.

# Pillola estroprogestinica

- Diminuisce la quantità di sangue mestruale
- Diminuisce la durata del flusso
- Regolarizza il ciclo
- Migliora la dismenorrea

Diminuisce la  
perdita del 40-  
50%



**JOGC**  
Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada  
The official voice of reproductive health care in Canada  
Le porte-parole officiel des soins gynécologiques au Canada  
Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada

Volume 35, Number 5 • volume 35, numéro 5      May • mai 2013      Supplement 1 • supplément 1

## Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding (Review)



# Estradiolo Valerato/Dienogest



Dovepress

open access to scientific and medical research

REVIEW

International Journal of Women's Health

 Open Access Full Text Article

## Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature

This article was published in the following Dove Press journal:

International Journal of Women's Health

2 August 2014

[Number of times this article has been viewed](#)

Rossella E Nappi<sup>1</sup>  
Marco Serrani<sup>2</sup>  
Jeffrey T Jensen<sup>3</sup>

**Abstract:** Combined oral contraceptives formulated to include estradiol ( $E_2$ ) have recently become available for the indication of pregnancy prevention. A combined estradiol valerate and dienogest pill ( $E_2V/DNG$ ), designed to be administered using an estrogen step-down and

# Estradiolo Valerato/Dienogest



- È l'unico preparato E/P che ha l'indicazione al trattamento delle HMB
- Estrogeno dominante nella prima fase del ciclo e permette la proliferazione dell'endometrio e aumenta la sensibilità al progesterone
- Il progesterone domina la seconda fase del ciclo, conferisce stabilità all'endometrio, garantisce un sanguinamento prevedibile
- Il livello di estrogeni rimane comunque stabile durante tutta la durata del ciclo
- Efficacia contraccettiva

# Progesterone ciclico

- Noretisterone 5 mg ogni 8 ore/die
- Medrossiprogesterone acetato da 5 a 30 mg/die
- **Dal 5° giorno al 26° giorno**
- Inefficaci se somministrati solo in fase luteale
- Effetti collaterali: mastodinia, edemi, cefalea
- **Ridotta compliance a lungo termine**



Lethaby A et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD001016.

Marjoribanks Cochrane Database Syst Rev.2016



## Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature.

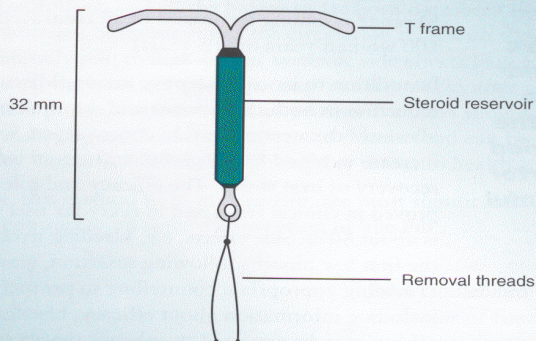
Bitzer J<sup>1</sup>, Heikinheimo O<sup>2</sup>, Nelson AL<sup>3</sup>, Calaf-Alsina J<sup>4</sup>, Fraser IS<sup>5</sup>.



# IUD medicato al Levonorgestrel

- Presidio più efficace nel trattamento dell'HMB rispetto alle altre terapie
- Efficacia contraccettiva
- Riduce il sanguinamento dell'**80-97%** entro i primi 12 mesi di utilizzo

# IUD medicato al Levonorgestrel

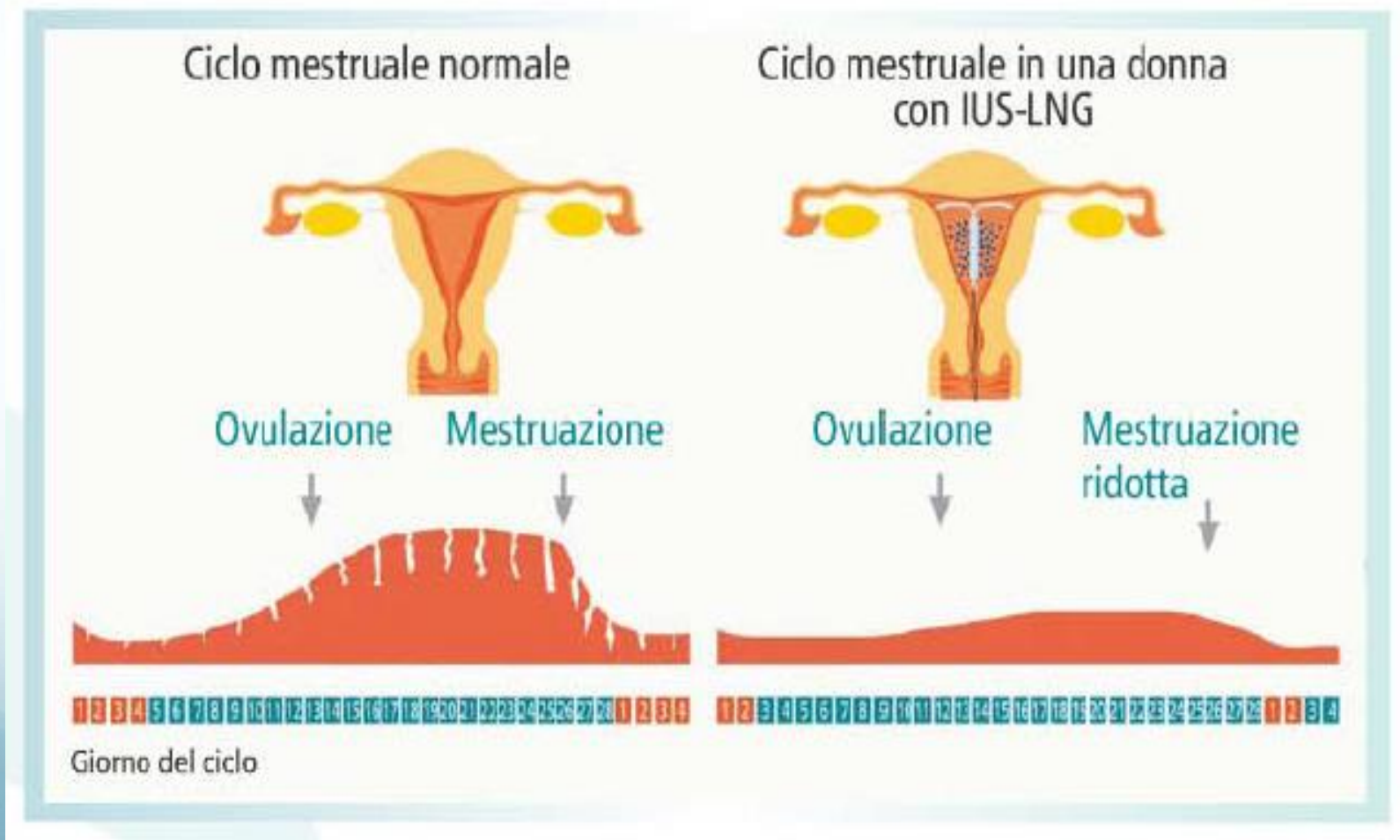


- Sistema intrauterino (IUD) di 32 mm lunghezza
- Dotato da un cilindro in polidimetilsilossano e 52 mg di levonorgestrel
- Che rilascia 20 ug di levonorgestrel/die e assicura 5 anni di trattamento
- La struttura contiene solfato di bario, in modo tale da rendere il dispositivo radiopaco

# IUD medicato al Levonorgestrel



## Efficacia contraccettiva





# Inserita nel Piano Terapeutico Regionale (PTR) e provinciale (PTP)

Erogazione **diretta** e **gratuita** all'utente limitatamente a:

**Menorragia idiopatica** in donne:

- di qualsiasi età
- con segni clinici/di laboratorio di **anemizzazione**
- che presentano una indicazione a isterectomia o ablazione endometriale in quanto i trattamenti alternativi (ac. Tranexamico, progestinici orali, etc.) si sono dimostrati **inefficaci o non tollerati**

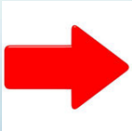
- Richiedibile con RMP (richiesta motivata personalizzata)
- Prezzo Ospedaliero = **99.03 €** (Vs. prezzo al pubblico = 211.00 €)

# Terapia farmacologica con ANALOGHI del GnRH

- Prolungata esposizione ad analoghi del GnRH causa desensibilizzazione cellule ipofisarie
- Stato ipogonadotropo, con ipoestrogenismo
- Atrofia endometriale e amenorrea

↓ perdita mestruale del 90%

- 
- COSTI
  - Effetti collaterali da ipoestrogenismo



In attesa di chirurgia o in fase di transizione menopausale tardiva



# Ulipristal Acetato 5 mg

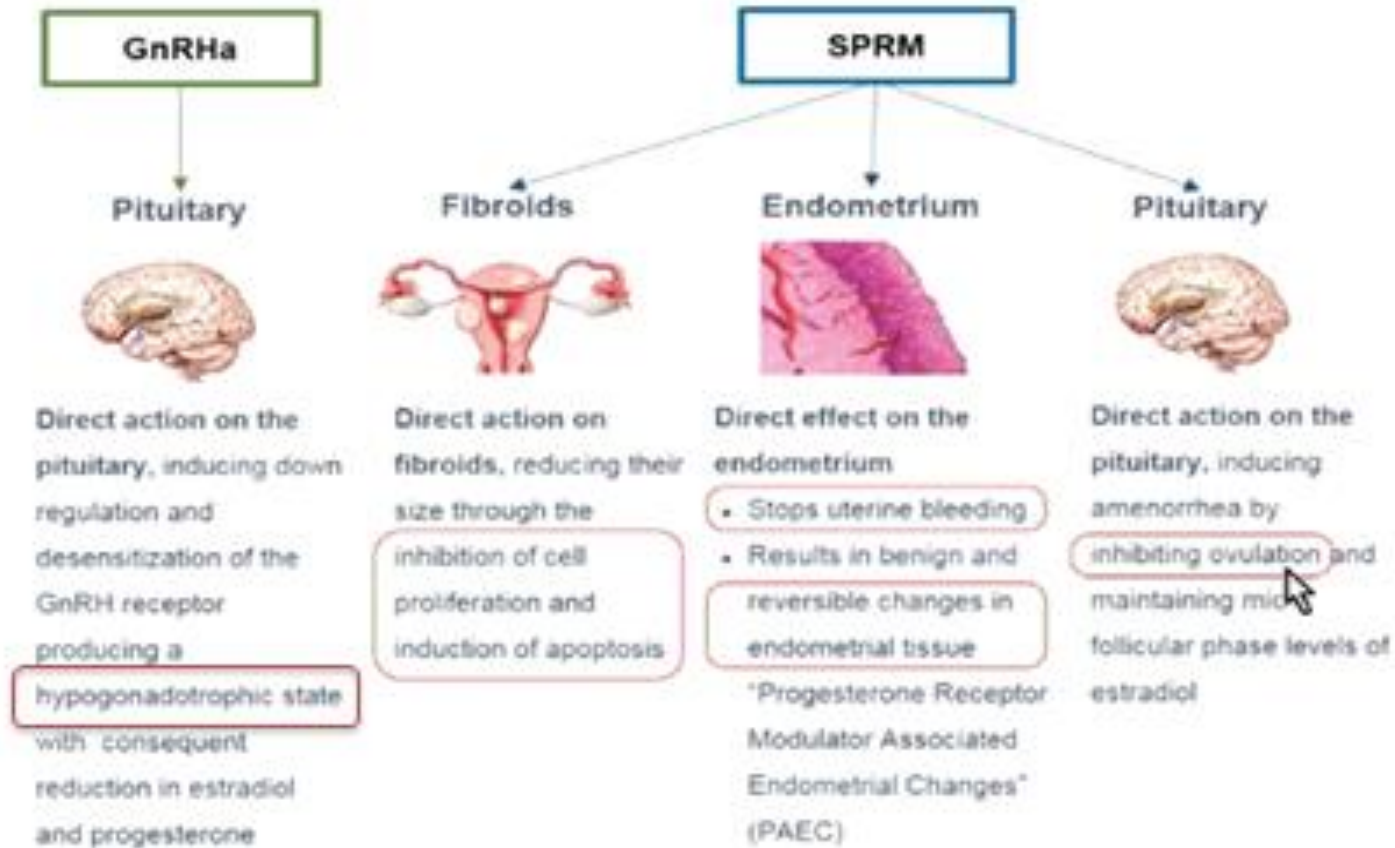
- Modulatore selettivo del recettore del progesterone (SPRM)
- Raccomandato nel trattamento preoperatorio dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva *sintomatici* (FMA, miomi uterini di diametro  $> 3$  cm, +/- anemia)
- Ben tollerato nell'uso ripetuto



# Ulipristal Acetato 5 mg

- Somministrato, entro l'8 giorno di trattamento si ottiene il controllo del sanguinamento
- Dopo 3 mesi di trattamento la perdita mestruale è ridotta di più del 90%
- Permette una rapida risalita dell'emoglobina

# Mechanism of action of GnRH $\alpha$ and SPRMs



# Mechanisms of action SPRMs on HMB

**antiproliferative**

**proapoptotic**

**antifibrotic**

**reduction uterine artery  
blood flow**

**reduction of bleeding**

**reduction of volume**

# Scelta della terapia medica

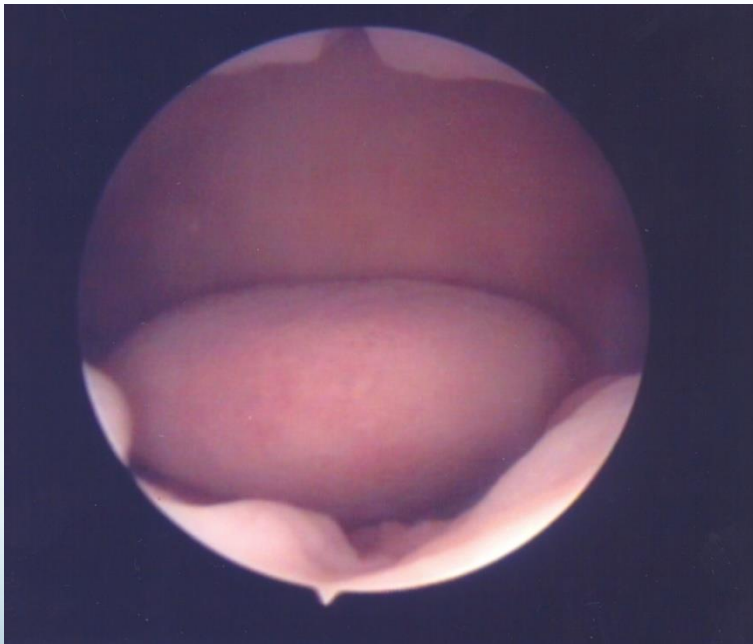
| TRATTAMENTO    |  | MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE   | RIDUZIONE DEL SANGUINAMENTO                           | EFFETTO CONTRACCETTIVO  | EFFETTI AVVERSI   |
|----------------|--|---|---|---|---|
| PRIMA SCELTA   | IUD medicate al LEVONORGESTREL             | Dispositivo intrauterino a lento rilascio di Levonorgestrel (durata 5 anni)                   | Fino al 95%, l'effetto pieno si realizza entro 6 mesi | Si  | Comuni: sanguinamenti irregolari (anche per oltre 6 mesi); acne, cefalea, mastodinia lievi e transitori.<br>Meno comuni: amenorrea<br>Rari: perforazione uterina durante l'inserimento  |
| SECONDA SCELTA | Acido Tranexamico                          | 2 cpr da 500 mg, 3-4 volte al giorno dal 1° giorno del flusso per 3-4 giorni                  | Fino al 50%   | No  | Meno comuni: diarrea, cefalea, dispepsia.   |
|                | FANS                                       | Cpr orali dal 1° giorno di flusso o subito prima, fino alla fine del sanguinamento eccessivo. | Fino al 49%   | No  | Comuni: dispepsia, diarrea<br>Rari: asma in soggetti sensibili, ulcera peptica  |
|                | COC  | 1 cpr al dì per 21 gg, poi 7 gg di interruzione   | Fino al 43%   | Si  | Comuni: disforia, cefalea, nausea, mastodinia, ritenzione idrica;<br>Rari: trombosi venosa profonda, ictus, infarto miocardico  |
| TERZA SCELTA   | Progestinico Orale (Noretisterone acetato) | cpr 10 mg: ½ cpr ogni 8 ore al giorno   | Fino a 83% nel lungo termine                          | Il dosaggio indicato non è da considerarsi come contraccettivo, ma può interferire con la fertilità                                   | Comuni: aumento di peso, sanguinamenti irregolari, amenorrea, ritenzione idrica, acne (lievi e transitori)<br>Rari: depressione   |
| ALTRO          | GnRH analogo                               | 1 fiala al mese (3.75 mg) o trimestrale (11.25mg)   | Amenorrea in 89% dei casi                             | No  | Comuni: sindrome vasomotoria, secchezza vaginale<br>Meno comuni: osteoporosi se utilizzati per oltre 6 mesi   |
|                | Ulipristal Acetato                         | 1 cpr da 5 mg al giorno. Cicli di 3 mesi, max 4 cicli   | Oltre il 90% a 3 mesi                                 | Sebbene la maggioranza delle donne presentino anovulazione, si raccomanda l'uso concomitante di un metodo contraccettivo non ormonale | Molto comuni: ispessimento endometriale, amenorrea.<br>Comuni: vertigini, nausea, dolore addominale, vampate, cefalea, astenia, cisti ovariche, mastodinia, dolore pelvico, acne, incremento ponderale.<br>Meno comuni: xerostomia, stipsi, ansia, incontinenza urinaria, alopecia, dolore lombare, metrorragia, edema.<br>Rari: epistassi, dispepsia, meteorismo |



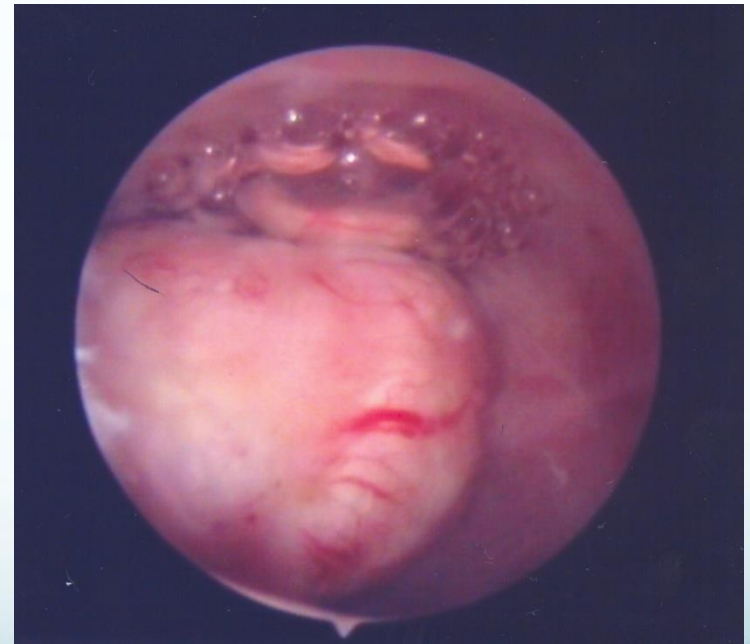
# Terapia: Isteroscopia operativa

Per patologia endocavitaria:

Polipi endometriali



Miomi sottomucosi



# Terapia: Ablazione endometriale

- I generazione: **GOLD STANDARD**
  - Ablazione endometriale Nd-YAG Laser
  - Elettrocoagulazione con rollerball
  - Resezione endometriale con mono- o bipolare (fornisce materiale per **esame istologico**)
- Osservazioni:
  - Visione **isteroscopica** diretta
  - In sala operatoria, anestesia generale/locale
  - Rischi: emorragia, perforazione, sindrome da intravasazione

# Terapia: Ablazione endometriale

## II generazione:

- Idrotermoablazione
- Crioablazione
- Ablazione con microonde
- Diodinio laser ablazione
- Radiofrequenza

## Osservazioni

- Quasi mai necessaria la visione diretta isteroscopica
- Regime **ambulatoriale**
- Più economiche
- Tecniche più sicure

# Terapia: Ablazione endometriale

- Indicazioni:  
**Seconda linea terapeutica** per le donne affette da FMA non da causa organica, in particolare se non responsive alla terapia farmacologica e che **hanno completato il proprio percorso riproduttivo**
- Efficacia del 70%-80%
- Possibilità di recidiva (necessità di un secondo trattamento)
- **Non c'è evidenza che una categoria sia migliore dell'altra**

# Endometrial ablation: 1° or 2° generation?

## First generation

- Hysteroscopic vision
- Energy
  - monopolar
  - bipolar
- General or locoregional anesthesia

## Second generation

- Blind technique
- Several energy
- Without general anesthesia



# Terapia: Isterectomia

- Risoluzione definitiva dei FMA
- Dopo fallimento di terapia medica o ablazione/distruzione endometriale
- Maggiori costi
- Maggiori tempi di ospedalizzazione
- Maggiori rischi e complicanze

# Take Home Messages

- FMA sono causa del 5-10% delle consultazioni ginecologiche, interessano il 4-51% delle donne.
- Il trattamento deve essere mirato a garantire buona qualità di vita fisica, sociale, emozionale della donna.
- Il trattamento deve essere il più conservativo possibile e compatibile con il desiderio riproduttivo.
- Prima scelta tra le terapie mediche: IUD medicato al Levonorgestrel.
- UPA fino a 4 cicli per il trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di donne adulte con fibromi uterini in età fertile
- Tra le terapie chirurgiche privilegiare in prima istanza quelle conservative ed isterectomia come ultima scelta per le non-responders.



# Abnormal uterine bleeding: advantages of formal classification to patients, clinicians and researchers

MAYANK MADHRA<sup>1</sup>, IAN S. FRASER<sup>2</sup>, MALCOLM G. MUNRO<sup>3,4</sup> & HILARY O. D. CRITCHLEY<sup>1</sup>

## Approccio alla paziente

| Abnormal Uterine Bleeding Classification |                  | Supporting Evidence |        |         |         |              |             |            |     |              |              |           |       |
|--|------------------|---------------------|--------|---------|---------|--------------|-------------|------------|-----|--------------|--------------|-----------|-------|
|  |                  | Present             | Absent | Unknown | History | Drug History | Examination | Ultrasound | MRI | Coagulopathy | Hysteroscopy | Histology | Other |
| Polyps (Endometrial)                     | AUB-P            | X                   |        |         |         |              |             | X          |     |              | X            | X         |       |
| Adenomyosis                              | AUB-A            |                     | X      |         |         |              |             | X          |     |              |              |           |       |
| Leiomyoma/Fibroids                       | AUB-L(SubMucous) |                     | X      |         |         |              |             | X          |     |              | X            |           |       |
|  | AUB-L(Other)     | X                   |        |         |         |              |             | X          |     |              |              |           |       |
| Malignancy/ Hyperplasia                  | AUB-M            |                     | X      |         | X       |              |             |            |     |              |              | X         |       |
| Coagulopathy                             | AUB-C            |                     | X      |         |         |              |             |            |     | X            |              |           |       |
| Ovulatory                                | AUB-O            |                     | X      |         | X       |              |             |            |     |              |              |           |       |
| Endometrial                              | AUB-E            |                     | X      |         | X       |              |             |            |     |              |              |           |       |
| Iatrogenic                               | AUB-I            |                     | X      |         |         | X            |             |            |     |              |              |           |       |
| Not otherwise classified                 | AUB-N            |                     | X      |         | X       |              |             |            |     |              |              |           |       |



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

## Nonsurgical Alternatives for Uterine Fibroids

Errico Zupi <sup>b, \*</sup>, Gabriele Centini <sup>a</sup>, Lorenzo Sabbioni <sup>a</sup>,  
Lucia Lazzeri <sup>a</sup>, István Máté Argay <sup>c</sup>, Felice Petraglia <sup>a</sup>



2015

**Uterine artery embolization**

**Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound**

**Cryomyolysis**

**Vaginal occlusion of uterine arteries**

**Laparoscopic occlusion of uterine arteries**



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

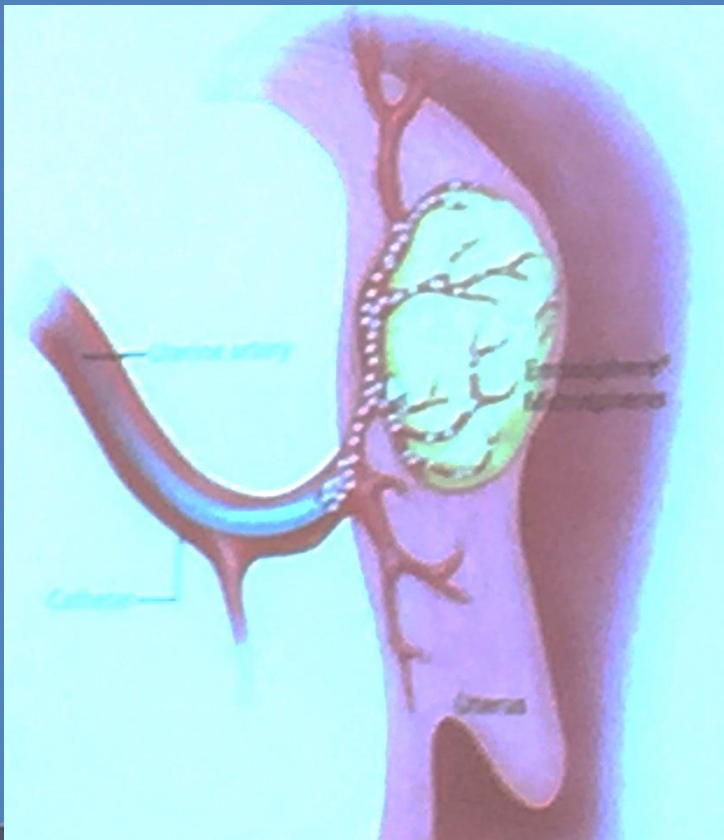
# Uterine artery embolization

**FIBROID (Fibroid Registry for Outcomes Data) registry based on a 3-year study of 2112 patients who underwent uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas**

- *improvement in quality of life*
- *need for hysterectomy in 9.79%*
- *need for myomectomy in 2,82%*
- *need for repeated UAE in 1,83%*



- *Persistent ischemic pain,*
  - *postembolization fever*
- *severe postembolization syndrome*
  - *Pyometra*
  - *sepsis*



The goal of the technique is the occlusion or marked reduction in blood flow to the fibroids causing selective ischemic necrosis acting at arteriolar level minimizing the uterine damage

UAE is usually performed by an interventional radiologist where the arterial access is obtained at the level of the femoral artery. The access can be either mono- or bilateral; the monolateral approach reduces complications due to arterial puncture but exposes the patient to a fluoroscope for a longer duration

- **UAE leads to a decrease in fibroid volume**
  - Impact due to cell damage and death as demonstrated by DWI
  - Pre-treatment perfusion determines outcome

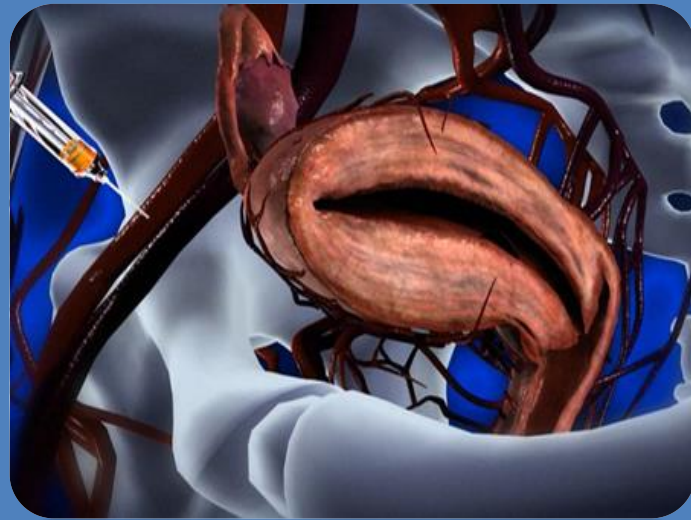
- **UAE leads to a decrease in menstrual blood loss**
  - Mechanism still unclear.
  - Possible modification of endometrial function

A 4-5F catheter or microcatheter is inserted into the uterine artery, and then the embolic agent is released.



# Uterine artery embolization

**Contraindications: costs, pain and desire of pregnancy**



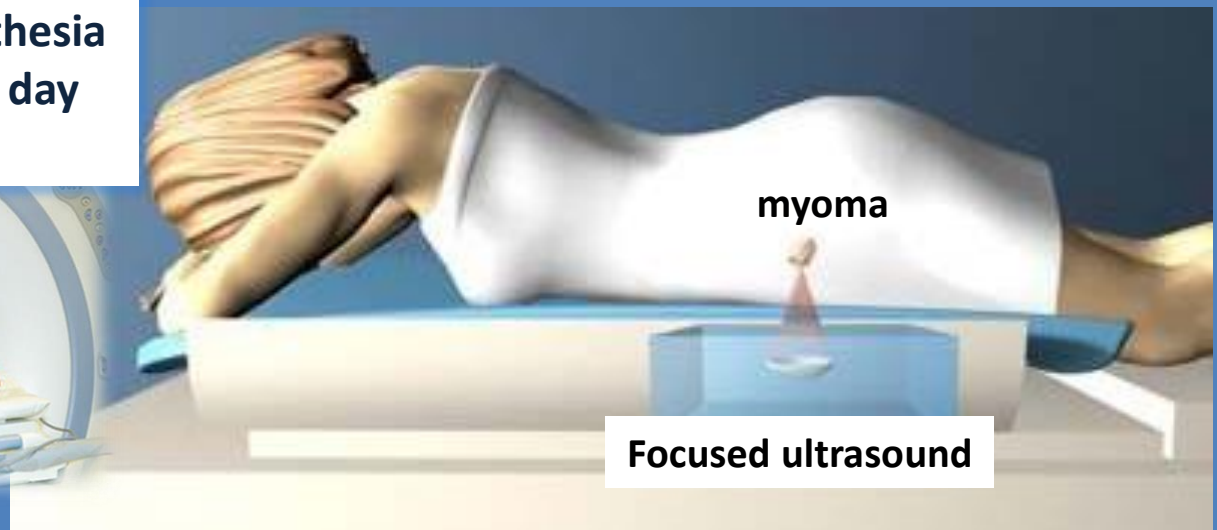
**patient selection and counselling are fundamental to the much higher risk of requiring further surgical intervention**

# Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound

**non-invasive procedure which uses high doses of focused ultrasound waves to destroy uterine fibroids, without affecting any of the other tissues around the fibroid**



- ✓ not require general anesthesia
- ✓ outpatient procedure or day hospital



# Ultrasound-assisted laparoscopic cryomyolysis: two- and three-dimensional findings before, during and after treatment

C. EXACOUSTOS, E. ZUPI, D. MARCONI, M. E. ROMANINI, B. SZABOLCS, A. PIREDDA and D. ARDUINI

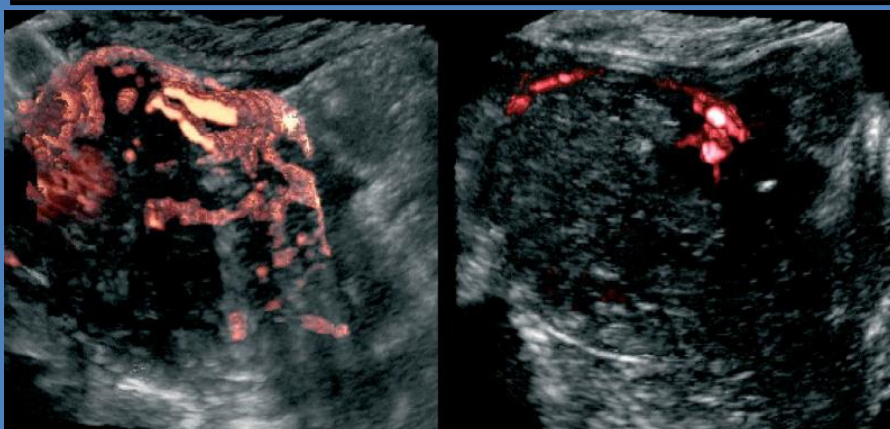
Obstetrics and Gynecology Department, Università degli Studi di Roma 'Tor Vergata' Italy, Rome, Italy



2005

Cryomyolysis is a conservative surgical option for uterine fibroids, which involves a probe with a cooling agent that is applied directly to the myoma followed by vessel coagulation.

| Variable                             | Preoperative | Postoperative |             |             | P        |
|--------------------------------------|--------------|---------------|-------------|-------------|----------|
|                                      |              | 1 month       | 3 months    | 6 months    |          |
| Maximum diameter (mm, mean ± SD)     | 62.6 ± 11.4  | 57.1 ± 12.6   | 52.1 ± 13.1 | 47.1 ± 11.7 | 0.045*   |
| Volume (cm <sup>3</sup> , mean ± SD) | 97.5 ± 61.3  | 75.9 ± 47.9   | 63.8 ± 44.3 | 49.4 ± 38.1 | < 0.001† |
| Volume reduction (% , mean ± SD)     |              | 22.2 ± 15.6   | 37.5 ± 24.7 | 52.6 ± 12.4 |          |



**cryomyolysis permits treatment of uterine myomata in a relatively short time, without blood loss, with no relevant pain post-surgery, with significant reduction in size of the myoma (more than 50%) within 6 months, and with complete relief of symptoms.**

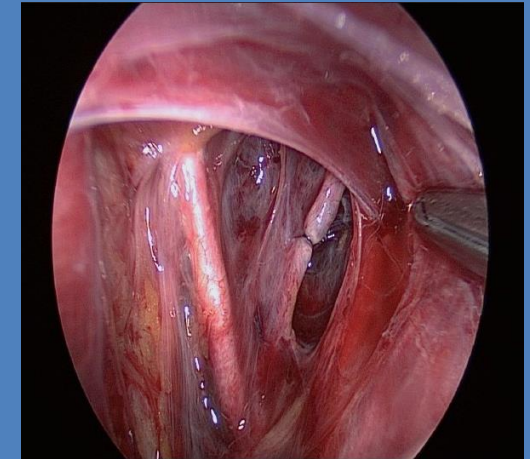


# Laparoscopic occlusion of uterine arteries

Surgical and postoperative parameters following LUVO and LM.

|                                       | LUVO ( <i>n</i> = 52)        | LM ( <i>n</i> = 43)              | <i>p</i> |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------|
| Surgical time (min) (95% CI)          | 36.9 ± 4.9 (35.0–38.7)       | 86.7 ± 17.0 (79.2–94.2)          | 0.0001   |
| Blood loss (mL) (95% CI)              | 24.7 ± 5.8 (22.9–26.5)       | 143.7 ± 81.7 (102.8–184.7)       | 0.0001   |
| Complications (95% CI)                | 1.9% ( <i>n</i> = 1) (0–5.6) | 11.6% ( <i>n</i> = 5) (2.0–21.2) | 0.069    |
| Max fever (°C) (95% CI)               | 37.4 ± 0.2 (37.3–37.4)       | 37.7 ± 0.5 (37.5–37.9)           | 0.0001   |
| VAS (95% CI)                          | 3.1 ± 0.5 (2.9–3.2)          | 3.6 ± 0.3 (3.5–3.7)              | 0.0001   |
| Tolerance to food intake (h) (95% CI) | 4.7 ± 3.1 (3.7–5.6)          | 16.6 ± 7.3 (13.9–19.2)           | 0.0001   |
| Satisfaction rate (95% CI)            | 100% (52/52)                 | 97.7% (42/43) (93.2–100)         | 0.323    |

**The effectiveness of both procedures is similar, but the LUVO group experienced less surgical and postoperative suffering**







UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

# Approccio terapeutico

**Surgery**



**Non surgical  
alternatives**



**Medical  
treatment**

