

**Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
Hypermenorrhoeáról (Menorrhagia)**

Készítette: A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Definíció, tünetek:

Menorrhagia vagy hypermenorrhoea: Szabályos időközönként jelentkező, ciklust tartó de az átlagosnál bővebb mennyiségű (több mint 80 ml) vérzés. A betegség korlátozza a napi életvitelt, rontja a beteg életminőségét és vashiányos anaemiához, súlyos akut esetben hypovolaemiához vezet.

Gyakoriság, jellemző életkor:

Reproduktív életkorban a nők kb. 9-14%-ánál fordul elő. Élete során háromból egy nőnél jelentkezik menorrhagia. 60 év alatti nőknél a méheltávolítás egyik leggyakoribb oka. Jellemzően 30 éves kor fölött fordul elő. (A fiatalabb életkorban előforduló vérzészavarok jellemző oka az anovulációs ciklus, mely jellemzően rendszertelen vérzést okoz.)

Etiológia:

A fokozott vérzés hátterében feltételezhető a myometrium és az endometrium érhalózatán a prostaglandin F2 alfa és a thromboxan A2 vasoconstrictor, thrombocytá aggregátor hatásának csökkenése, illetve a prostaglandin E2 és a prostacyclin vasodilatator hatásának fokozódása. A plazminogén – aktivátorok endometrialis szintje megemelkedett.

Az endometrium és a myometrium normális, illetve menorrhagia mellett észlelhető szövettani szerkezete között összefüggést találni eddig nem sikerült.

- Organikus okok:
 - Infectio – Chlamydia, gonorrhoea
 - Véralvadási rendellenesség: von Willebrand betegség; II, V, VII, and IX faktor hiány, prothrombin hiány; idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP); thromboasthenia;
 - Máj- vagy veseelégtelenség (uraemiás coagulopathia)
- Endokrin okok:
 - Pajzsmirigy rendellenesség (főleg hypothyreoidismus)
 - Hyperprolactinaemia
 - Polycystás ovarium syndroma (PCOS); rosszul beállított diabetes, hyperinsulinaemia
 - Anovulációs ciklus (A fenti endokrin okok általában anovulációs ciklus útján vezetnek vérzészavarhoz.)
- Anatómiai okok:
 - Polypus, submucosus myoma (esetek 25-50%-ában)
 - Endometrium hyperplasia
 - Endometrium carcinoma (a menorrhagiának csupán 0,08%-ban oka)
 - Terhesség – abortus imminens, incipiens, imperfectus, méhen kívüli terhesség
- Iatrogén okok:
 - Méhen belüli fogamzásgátló eszköz (intrauterine device, IUD)
 - Szteroid hormonterápia; kemoterápia
 - Rosszul beállított anticoaguláns terápia
- Dysfunctionális vérzés, essentialis hypermenorrhoea – szabálytalan vérzés, azosítható szisztémás vagy organikus eltérés nélkül. Hátterében a hormonális functio kisebb-nagyobb mértékű zavara, gyakran anovulációs ciklus áll.

II. Diagnózis

A diagnosztikában kiemelendő a terhesség valamint az endometrium carcinoma kizárásának szükségessége. A kezelés megválasztásában segítségünkre lehet annak eldöntése, hogy ovulációs ciklusról van-e szó. Ovulációs ciklusra utal a rendszeres menstruációk során jelentkező erős vérzés, közti vérzések vagy postcoitalis vérzés nélkül, a praemenstruációs feszültség.

- Anamnesis:

- A vérzészavar természete, a vérzés mennyisége (Kaltenbach séma): A beteg szubjektív megítélésén alapul (elhasznált betét/tampon száma)
- Kismencedei fájdalom, vizeleti panaszok: myoma esetén előforduló panaszok
- Életkor: Fiataloknál (12-18 éves) és perimenopausában gyakori az anovulációs ciklus. (Ha az első vérzésnél jelentkezik a probléma, véralvadási rendellenesség merül fel.) 30-50 éveseknél szisztémás (pajzsmirigy funkció, stb.) és organikus okok (polypus, myoma) is gyakrabban fordulnak elő.
- Obesitas, diabetes és nulliparitas esetén gyakori az endometrium hyperplasia. Obesitas esetén az anovulációs ciklus is gyakoribb.
- IUD viselés. Oralis fogamzásgátló vagy gesztagén kezelés elhagyása, tamoxifen, anticoaguáns hatású gyógyszer szedése.
- Máj-, veseelégtelenségre utaló előzmény: alkoholizmus, hepatitis, stb.
- Fizikális vizsgálat:
 - Vérvesztés súlyosságának megítélése (anaemia, hypovolaemia)
 - Obesitas – endometrium hyperplasia, endometrium carcinoma fokozott kockázata
 - Hirsutismus, acné – Polycystás ovarium syndroma nagyobb valószínűsége
 - Purpura, suffusio – véralvadási rendellenesség gyanúja
 - Galactorrhoea – hyperprolactinaemia, hypophysis adenoma gyanúja
 - Hepatomegalia, splenomegalia
 - Bimanualis kismencedei vizsgálat - uterus mérete, myoma, érzékenység, adnexumok megítélése
 - Szükség esetén cervixcitológia
- Vértkép, (se ferritin, teljes vaskötő kapacitás)
- Terhességi teszt (vizelet vagy serum hCG)
- Vaginalis ultrahang vizsgálat (polypus, submucosus myoma, endometrium hyperplasia), szükség esetén hysteroscopia
- Gyanú esetén: infekciós paraméterek (cervixleoltás); alvadási paraméterek; pajzsmirigy funkció; ovulációs ciklus bizonyítására progeszteron szint (ciklus 21-23. napján); prolactin szint; PCOS gyanú esetén vaginalis ultrahang, LH, FSH, androgén hormon szint; máj-, vese funkció
- Perzisztáló vérzészavarok (3 hónapos gyógyszeres kezelés ellenére is), ultrahanggal észlelt eltérés (pl. hyperplasia, polypus) esetén szövettani vizsgálat szükséges a malignitás kizárására. (Különösen rizikófaktorok, mint >40 éves életkor, obesitas (>90 kg), valamint diabetes, nulliparitas, terhelő családi anamnesis (endometrium, colon carcinoma), polycystás ovarium syndroma, tamoxifen kezelés esetén.) Szövettani vizsgálat nélkül endometrium carcinomát kizárni nem lehet.

(Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assessment re-visited (a review). Br J Obstet Gynecol 1999;106:623-32.)

Dilatatio és curettage segítségével nyert szövettani minta alkalmas a definitív diagnózishoz. (Egyes vizsgálatok szerint a beavatkozás fals negatív aránya 10% körüli és akár betegek 60%-nál az uterusür kevesebb, mint 50%-a kerül kikaparásra.)

Aspirációs endometrium biopsia (Pipelle mintavető, Tao kefe, stb.) segítségével hasonló hatékonysággal diagnosztizálható az endometrium elváltozása, különösen hyperplasia vagy carcinoma esetén, míg atrophias endometrium vagy polypus esetén alacsonyabb a hatékonysága.

(C)

(Critchley HO, Warner P, Lee AJ, et al. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. Health Technol Assess. 2004 Sep;8(34):iii-iv, 1-139.)

A hysteroscopia és curettage/endometrium biopsia hatékonyabb módszer a polypus és egyéb jóindulatú elváltozások diagnosztizálására mint a vakon végzett mintavétel.

(C)

(Giusa-Chiferi MG, Goncalves WJ, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Bortoletto CC, de Lima GR. Transvaginal ultrasound, uterine biopsy and hysteroscopy for postmenopausal bleeding. Int J Gynaecol Obstet. 1996 Oct;55(1):39-44.)

A hysteroscopia és az aspirációs endometrium biopsia altatás nélkül, ambulánsan is elvégezhető beavatkozás, a curettage-nál lényegesebb kisebb megterheléssel és kockázattal.

(A hazai gyakorlatban szövettani mintavételre a dilatatio és fractionált abrasio az általánosan alkalmazott módszer. A hysteroscopiával végzett célzott mintavétel nem terjedt el. Az aspirációs endometrium biopsiával vett minta értékelhetősége gyengébb a curettage során nyert minta értékelhetőségével.)

Differenciáldiagnosztika

A menorrhagia nem betegség, hanem egy tünet megnevezése, melynek számos oka lehet. Ennek megfelelően a tünetek alapján különítendő el a következőktől:

- Metrorrhagia – rendszertelen vérzés
- Polymenorrhoea – 21 napnál rövidebb ciklusok
- Metropathia/Hypermenorrhoea juvenilis – Pubertáskori anovulációs ciklus áll a háttérben, kezelése gyógyszeres
- Perimenopausalis vérzészavarok – az organikus eltérés, malignitás magasabb kockázata miatt alapos kivizsgálás, általában szövettani mintavétel indokolt

III. Terápia

A kezelés egyénre szabott kell, hogy legyen. Vegyük figyelembe a beteg korát, társuló betegségeit, családtervezési elképzeléseit. A kezelés költségei és mellékhatásai alapvetően befolyásolhatják a beteg együttműködését.

Többfajta szóba jövő kezelés esetén tájékoztatni kell a beteget az egyes eljárások előnyeiről és lehetséges mellékhatásairól (tájékoztatáson alapuló beleegyezés).

A menorrhagia kezelésének célja a beteg életminőségének javítása, esetleges rosszindulatú elváltozás kizárását követően. A kezelés elsősorban gyógyszeres. A terápia lényege **elsősorban a vérzési rendellenesség okának kiderítése és annak kezelése**. Súlyos fokú vérzés vagy a gyógyszeres kezelés eredménytelensége esetén sebészi kezelés jön szóba.

- Szövettani diagnózis alapján:
 - Ha nem sikerült mintát nyerni: atrophias endometriumra utal, oestrogen kezelést igényel. Mérlegelendő a mintavétel ismételt megkísérlése vagy hysteroscopos kontroll melletti mintavétel.
 - Proliferációs endometrium: kezelést nem igényel.
 - Simplex endometrium hyperplasia: praemenopausáig ciklusos gesztagén kezelést igényel, utána hysterectomia javasolt az endometrium carcinoma megelőzése céljából.
 - Atípusos hyperplasia (különösen a komplex típus): mint rákmegelőző állapot esetén hysterectomia javasolt.
 - Endometrium carcinoma esetén stádium szerinti megfelelő kezelés javasolt, - a kijelölt onkológiai centrumokban.

Gyógyszeres kezelés:

- Anaemia esetén **oralis vaspótlás**.
- Hypovolaemia esetén **parenterális folyadékpótlás**, szükség esetén transfusio.
- Esszenciális hypermenorrhoeában alkalmazható gyógyszerek:
 - **Tranexamsav** napi 3x2-3 tableta (1-1,5 g) erős vérzés esetén 2-3 napig alkalmazva kb. 50%-kal csökkenti a vérzés mennyiségét, a plazminogén-aktiváció gátlása révén. Ez a leghatékonyabb gyógyszeres kezelési módszer, számottevő mellékhatások nélkül. Nem mérsékli a menstruációs fájdalmat. **(A)**
(Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD000249.)
IUD használata esetén is mérsékli a vérzés mennyiségét.
 - Az **etamsylate** csak mérsékelt (kb. 13%-kal) csökkenti a vérzés mennyiségét: nem hatékony a menorrhagia kezelésében. **(A)**
(Coulter A, Kelland J, Peto V, et al. Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. Int J Technol Assess Health Care 1995;11:456-471.)
 - **Non steroid gyulladáscsökkentők** (pl. mefenaminsav 3x500mg, naproxen 2x500 mg, diclofenac 3x50 mg, ibuprofen 4x400 mg) erős vérzés esetén 5 napig alkalmazva, kb. 20-50%-kal csökkentik a vérzés mennyiségét és mérséklék a menstruációs fájdalmat. **(A)**
(Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD000400)
Adenomyosishoz, IUD-hez, véralvadási zavarhoz társuló vérzészavar esetén is hatásosak. (A leghatékonyabbnak tartott és legtöbbet vizsgált szer a mefenaminsav. Az összehasonlító vizsgálatok szisztematikus áttekintése ugyanakkor nem igazolt szignifikáns eltérést a fent felsorolt szerek hatása között.)

- **Kombinált orális fogamzásgátlók** kb. 40-50%-kal csökkentik a vérzés mennyiségét és mérséklék a menstruációs fájdalmat. **(B)**
(Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000154.)
Anovulációs ciklus esetén alkalmasak a ciklus szabályozására is.
- **Hormontartalmú IUD** (levonorgestrel kibocsátó intrauterin eszköz) több mint 90%-kal csökkenti a vérzés mennyiségét. Mérsékli a menstruációs fájdalmat, a praemenstruációs panaszokat és a sterilizációhoz mérhető biztonságú fogamzásgátlást biztosít. A vérzészavar szempontjából a hysterectomiához hasonló életminőség érhető el, jóval alacsonyabb költséggel. **(B)**
(Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD002126..
Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. Lancet 2001;357:273-7)
- A **depóhatású medroxiprogesteron – acetát** is jelentősen csökkenti a vérzés mennyiségét, mintegy 80%-ban amenorrhoeát okozva. Gyakori a szabálytalan, peccételő vérzés. **(B)**
(Bhathena RK. The long-acting progestogen-only contraceptive injections: an update. BJOG. 2001 Jan;108(1):3-8.)
- Szabályos ovulációs ciklus esetén, a lutealis fázisban alkalmazott (15. vagy 19. naptól 26. napig) **ciklusos gesztagén terápia** (pl. norethisteron) hatástalan a hypermenorrhoea kezelésében. **(C)**
(Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001016.)
Anovulációs ciklus esetén alkalmas a vérzés mennyiségének csökkentésére és a ciklus szabályozására.
A 21 napos (5.-26. napig alkalmazott) ciklusos gesztagén kezelés ugyanakkor szignifikánsan csökkenti a vérzés mennyiségét, de kevésbé, mint a hormontartalmú IUD, melyet a betegek jobban is tolerálnak. Tájékoztassuk a beteget, hogy a ciklusos gesztagén kezelés nem hatékony fogamzásgátló módszer.
- A **danazol** hatékonyabban csökkenti a vérzés mennyiségét a non steroid gyulladáscsökkentőkhöz és a kombinált orális fogamzásgátlókhöz képest (mintegy 80%-kal), de több mellékhatással jár alkalmazása. **(C)**
(Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD001017.)
A betegek mintegy 60%-a észlel súlygyarapodást.
- 3-6 hónapos **GnRH analóg** kezeléssel közel 50%-kal csökkenthető a myomák mérete, de a kezelés befejezését követően ismét növekedni kezdenek. Csont denzitást csökkentő mellékhatása miatt hosszabb távú kezelésre nem javasolt. Használata tervezett myomectomy előtt jön szóba.
(Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: A double-blind placebo-controlled, multicentre study. Leuprolide study group. Obstet Gynecol 1991;77:720-5.)

Sebészi kezelés:

- Polypus, submucosus myoma esetén **polypectomia, myoma hysteroscopos eltávolítása** (resectio) végezhető. Nagy méretű, intramuralis myoma laparotomiás vagy laparoscopiás úton távolítható el. A myomectomy szerepe a hypermenorrhoea kezelésében nem kellően vizsgált.
(Broadbent JAM, Magos AL. Menstrual blood loss after hysteroscopic myomectomy. Gynaecol Endoscop 1995;4:41–44.)

Sebészi kezelés anatómiai okok hiányában gyógyszeres kezelésre nem reagáló, illetve súlyos vérzés esetén jön szóba. A sebészi módszerek hosszabb távon általában jobb vérzéskontrollt biztosítanak.

- A **dilatatio és curettage** terápiás értéke nem bizonyított, nem csökkenti a vérzés mennyiségét a következő menstruációknál. **(A)**
(Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003855.)
Elsősorban diagnosztikus célból javasolt végezni. (ld. Diagnózis) Kismencedei gyulladás esetén végzése ellenjavallt.

- **Endometrium ablatio**val (resectoscop, roller ball, laser ablatio, mikrohullámos ablatio, ballonos termo ablatio, HydroThermAblator, stb.) hatékonyan, kevesebb mellékhatással, szövődémmennyel, rövidebb gyógyulási idővel és alacsonyabb költséggel kezelhető a menorrhagia a hysterectomiához képest, de ismételt kezelés válhat szükségessé. Hysteroscopos vizualizációval és „vakon” végezhető módszerek is jó hatékonyságúak **(B)**

(Lethaby A, Hickey M, Garry R. Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD001501.)

(A vizsgált beteganyag 80-90%-ánál amenorrhoea ill. hypomenorrhoea alakult ki, 76%-ban elkerülhetővé vált a hysterectomia.) Olyan betegeknek javasolható, akiknek családtervezésük lezárt. A beavatkozás nem csökkenti a méhestrák kockázatát.

- Endometrium ablatio előtt alkalmazott 4-12 hetes **GnRH analóg kezeléssel** vékonyítható az endometrium: így rövidebb műtéti idő várható, megnő a postoperatív 12 hónapos amenorrhoea valószínűsége. A **danazollal** végzett, 12 hetes endometrium vékonyítás kevésbé hatékony. **(B)**

(Sowter MC, Lethaby A, Singla AA. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD001124.)

Az endometrium ablatio illetve az endometrium vékonyítására adott GnRH analóg készítmények hazánkban a biztosító részéről nem támogatott eljárások.

- **Az arteria hypogastrica lekötése** hatékony módja lehet a vérzés csillapításának, alkalmazásával esetenként elkerülhető a méh eltávolítása.
- A **laparoscopos myolysis** és az **arteria uterina szelektív embolizációja** hatékony kezelést jelenthet a tüneteket (erős vérzést) okozó myomák kezelésében. Az eljárások rutinszerűen nem alkalmazottak, hatásosságuk, biztonságosságuk még nem kellően vizsgáltak.
- **Méheltávolítás** – végezhető transvaginalisan, hasi úton vagy laparoscoppal. Végleges megoldást jelent a menorrhagia kezelésében, de költséges és a beteg számára megterhelő beavatkozás. Gyakran (mintegy 40%-ban) késői szövődeményekkel járhat. **(A)**

(Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003855.)

A hypermenorrhoea miatt végzett méheltávolítás indikációja lehet az akut életveszély, a többszöri kezelésre sem reagáló vérzészavar, illetve társindikáció megléte.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.

VII. Melléklet

Bizonyítékok és ajánlások szintjei

Az ajánlás foka	Bizonyíték
A	Közvetlenül I. szintű bizonyítékon alapul
B	Közvetlenül II. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. szintű bizonyítékból vezethető le.
C	Közvetlenül III. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. vagy II. szintű bizonyítékból vezethető le.
D	Közvetlenül IV. szintű bizonyítékon alapul, vagy I., II. vagy III. szintű bizonyítékból vezethető le.
J (Tapasztalati jótanács)	Az irányelv fejlesztő csoport álláspontja
A bizonyíték foka	Forrás
I	A bizonyíték randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) metaanalíziséből (Ia), vagy legalább egy randomizált kontrollált tanulmányból (Ib) származik.
II	A bizonyíték legalább egy kontrollált, nem randomizált vizsgálatból (IIa) vagy legalább egy kísérletes vizsgálatból (IIb) származik.
III	A bizonyíték leíró jellegű tanulmányokból, - összehasonlító, eset-kontroll tanulmányokból származik.
IV	A bizonyíték szakértő bizottságok jelentésén, elismert szaktekintélyek véleményén, klinikai tapasztalatán alapszik.

(Eccles M, Mason J (2001) How to develop cost-conscious guidelines. Health Technology Assessment 5 (16) nyomán)