PENTALFA

Interactief Postgraduaat Afstandsonderwijs

prof. dr. J. Verhaeghe,
afdeling Gynaecologie-Verloskunde

(Dys)functionele uteriene bloedingen (DUB): klassieke indeling

	Flow duur/volume
• Oestrogeendervingsbloeding:	
Ovulatie, na bOVX, radiotherapie etc.	Gelimiteerd d/v
• Progestageendervingsbloeding:	
Menses, pseudomenses onder OC/HST	Wisselend d/ zeer wisselend v
• Oestrogeendoorbraakbloeding:	
Anovulatoire bloeding, tijdens oestrogeentherapie	Zeer wisselend d/v
• Progestageendoorbraakbloeding:	
Tijdens progestageentherapie	Zeer wisselend d /gelimiteerd v

FIGO system for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revision ▸Term COEIN is niet erg verhelderend!

Polyp
Adenomyosis
Leiomyoma
Malignancy & hyperplasia

Coagulopathy
Ovulatory dysfunction
Endometrial
Iatrogenic
Not otherwise classified





International Journal of Gynecology & Obstetrics, Volume: 143, Issue: 3, Pages: 393-408

Abnormale progestageendervingsbloeding:
►Heavy menstrual bleeding (HMB) is in de eerste plaats een volumeprobleem

- Anatomische en dysfunctionele oorzaken van HMB **zijn verstrengeld**:

  bv. Oe-P (endogeen of exogeen) → ontstaan of exacerbatie van PALM

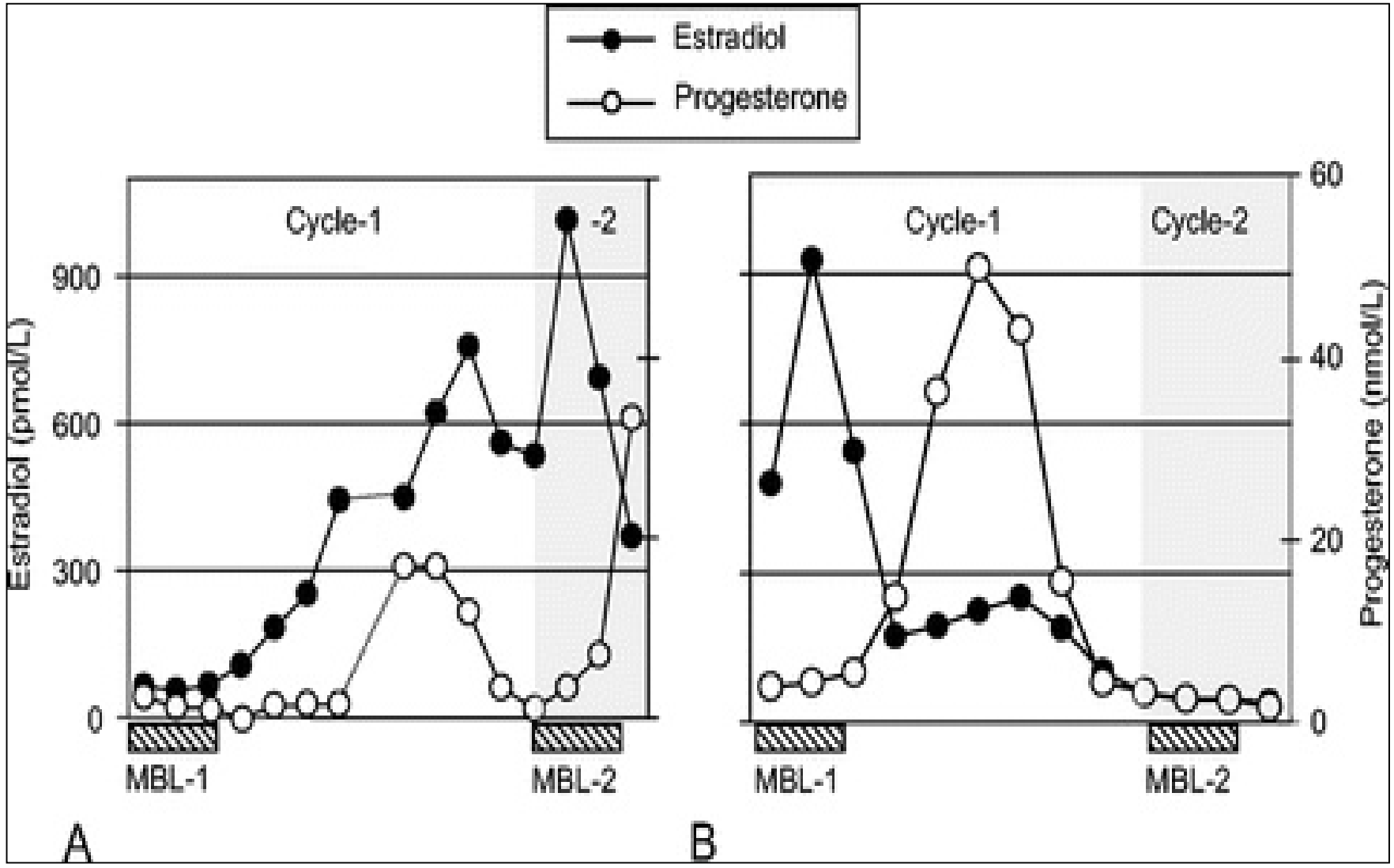
- 'Pure' dysfunctionele oorzaken:

  bv. coagulopathie (C in 'COEIN'): vWillebrand, hemofilie, anticoagulantia, etc.

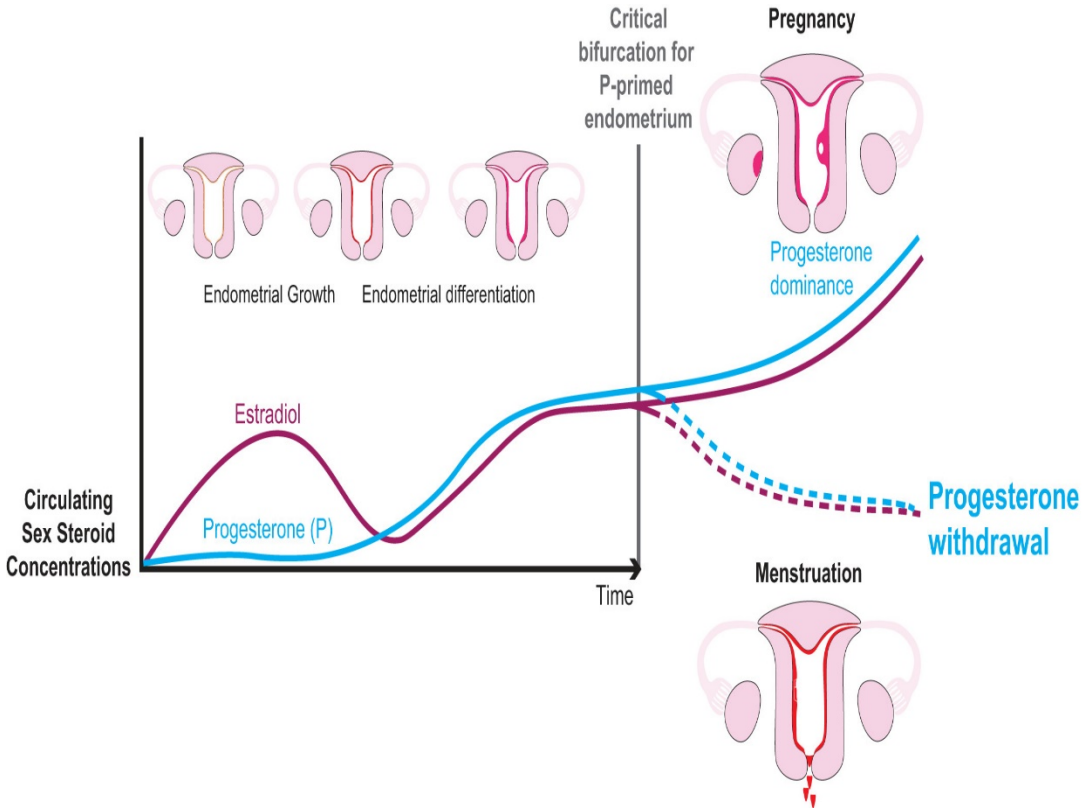
  LOOP events in late reproductieve periode (zie volgende dia)

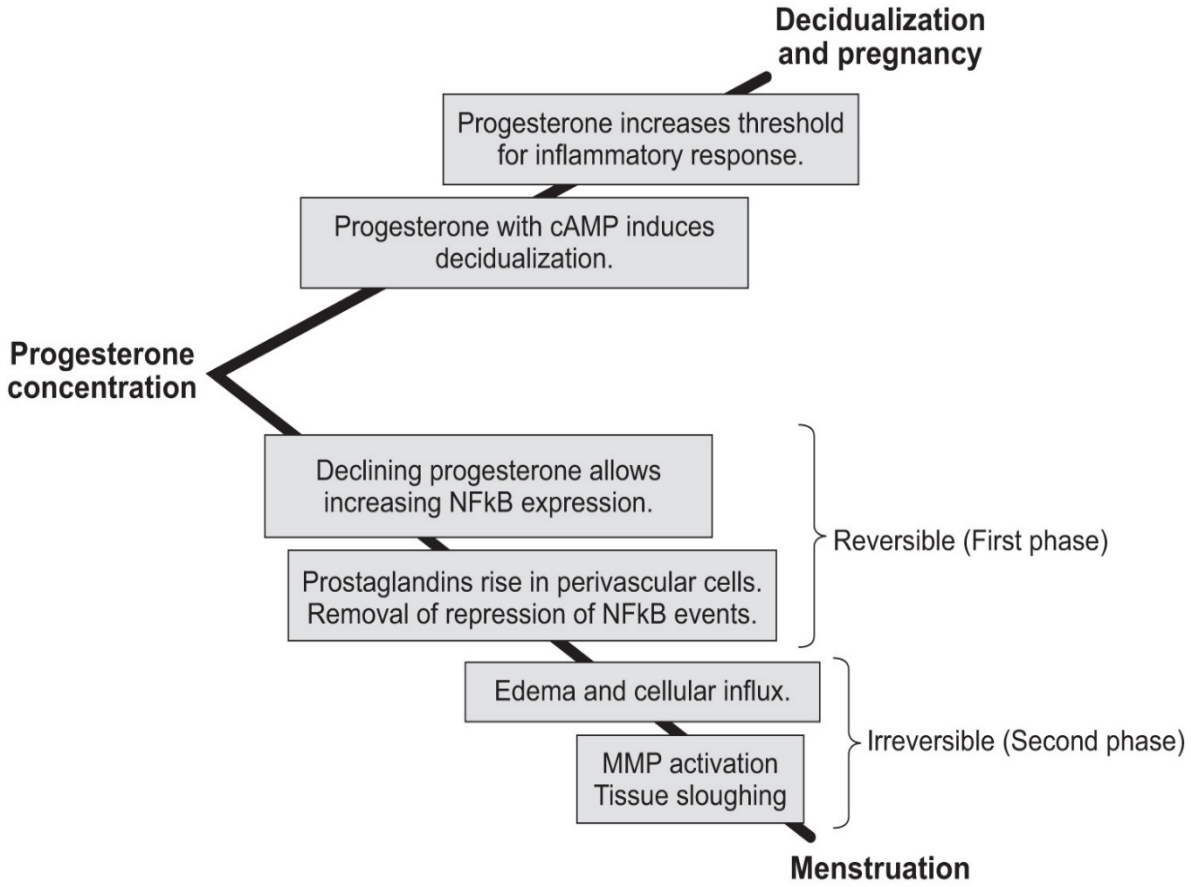
  'idiopathisch': inflammatie ++, verstoorde vasoconstrictie

Luteal out-of-phase events: menstrueel bloedingsvolume tot >150 ml



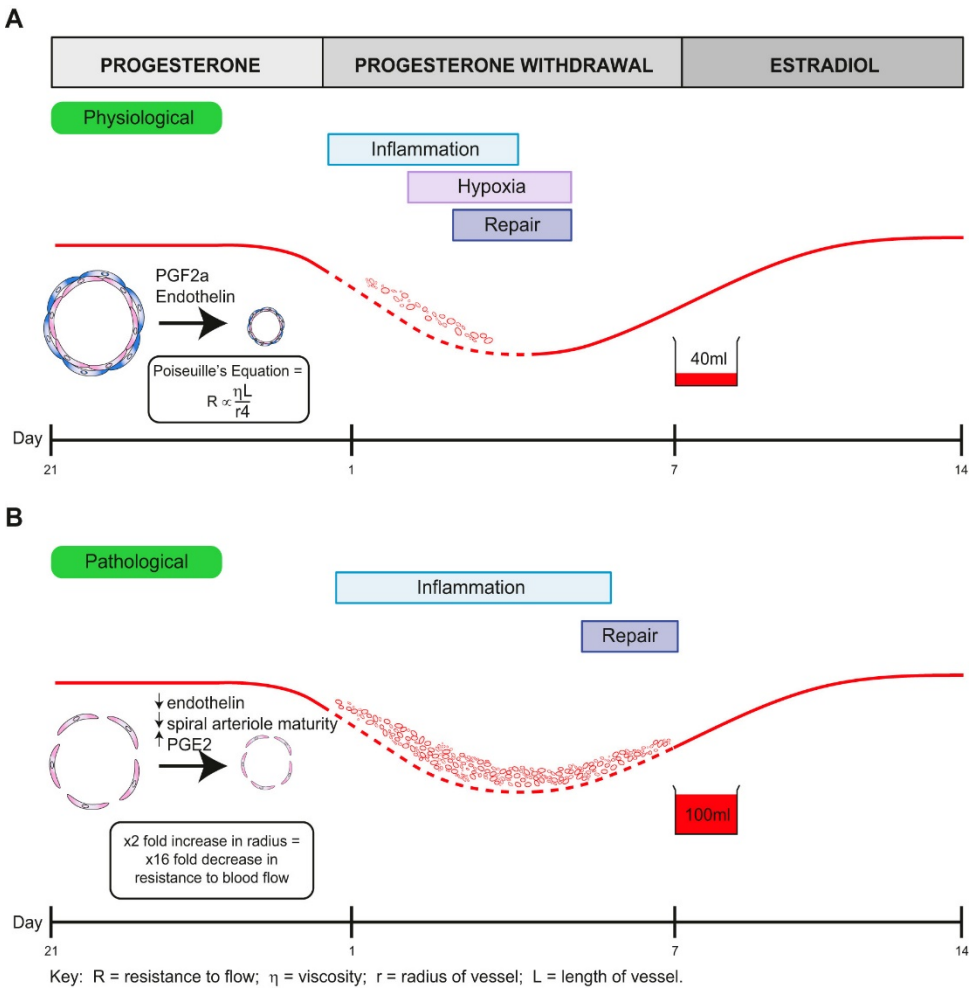
DOI: (10.1152/physrev.00031.2019)





Critical period of progesterone withdrawal. The reversible first phase is associated with increased local exposure of the endometrium to cytokines and prostaglandins and is dependent on an efficient response of the decidualized perivascular stromal cells to declining levels of progesterone, an anti-inflammatory hormone. The irreversible second phase of local endometrial events following progesterone withdrawal is a consequence of increased cytokine production and influx of innate immune cells into the local endometrial environment, accompanied by activation and release of matrix metalloproteinases (MMPs) with destruction of the extracellular matrix. This phase is considered to be independent of progesterone receptor actions. NFkB, nuclear factor κB.

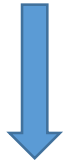
DOI: (10.1152/physrev.00031.2019)



Endometrial processes during menstrual breakdown and repair. *A*: physiological processes. Following progesterone withdrawal, the mature, specialized endometrial spiral arterioles contract due to increased vasoactive factors [e.g., endothelin and prostaglandin (PG) F2α]. This vasoconstriction is imperative for limitation of menstrual blood loss, as demonstrated by Poiseuille's equation where vessel resistance (*R*) is directly proportional to the length (*L*) of the vessel and the viscosity (η) of the blood, and inversely proportional to the radius to the fourth power (*r*4). The local endometrial environment is exposed to inflammation and hypoxia and repairs without loss of function.
B: aberrant processes occur to cause abnormal blood loss. Immature endometrial vessels and a reduction in vasoconstrictive factors result in a larger vessel radius during menses, significantly increasing menstrual blood loss. In addition, this may prevent the physiological hypoxic response required for normal endometrial repair post menses.

Abnormale progestageendervingsbloeding: heavy menstrual bleeding (HMB)

- Aanpak: chirurgisch of <u>farmacologisch</u>



► Niet-hormonale farmaca: anti-inflammatie: NSAIDs (naproxen, ibuprofen)
anti-MMP: MMP-inhibitor doxycycline
stollingsactivatie: tranexaminezuur

► Hormonale farmaca: cyclussuppressie

Oestrogeenactiviteit ↓ → demping van endometriumgroei en leiomyomagroei
→ wisselende reductie van menstrueel bloedingsvolume

Progesteronactiviteit ↓ → demping van leiomyomagroei
→ reductie van menstrueel bloedingsvolume
(geen pre-decidualisatie = geen menstruatie)

Farmacologische oestrogeen- of cyclussuppressie (‘ovariostase’), met een wisselende graad van add-back:

1

Oestroprogestagenen:
Downregulatie van Oe receptoren, upregulatie van metabolisme

- Suppressie afhankelijk van dosis en formulatie
- Add-back afhankelijk van dosis en formulatie

2

Progestin-only methoden:
Downregulatie van Oe receptoren +/- hypogonadisme

- Suppressie afhankelijk van dosis
- Add-back afhankelijk van dosis en type P

3

GnRH-(ant)agonisten:
Hypogonadisme

- Robuustere suppressie met agonisten

4

Aromatase-inhibitoren:
Inhibitie van oestrogeenproductie in alle weefsels

- Alleen met GnRH-a of na menopauze
- Add-back niet zinvol

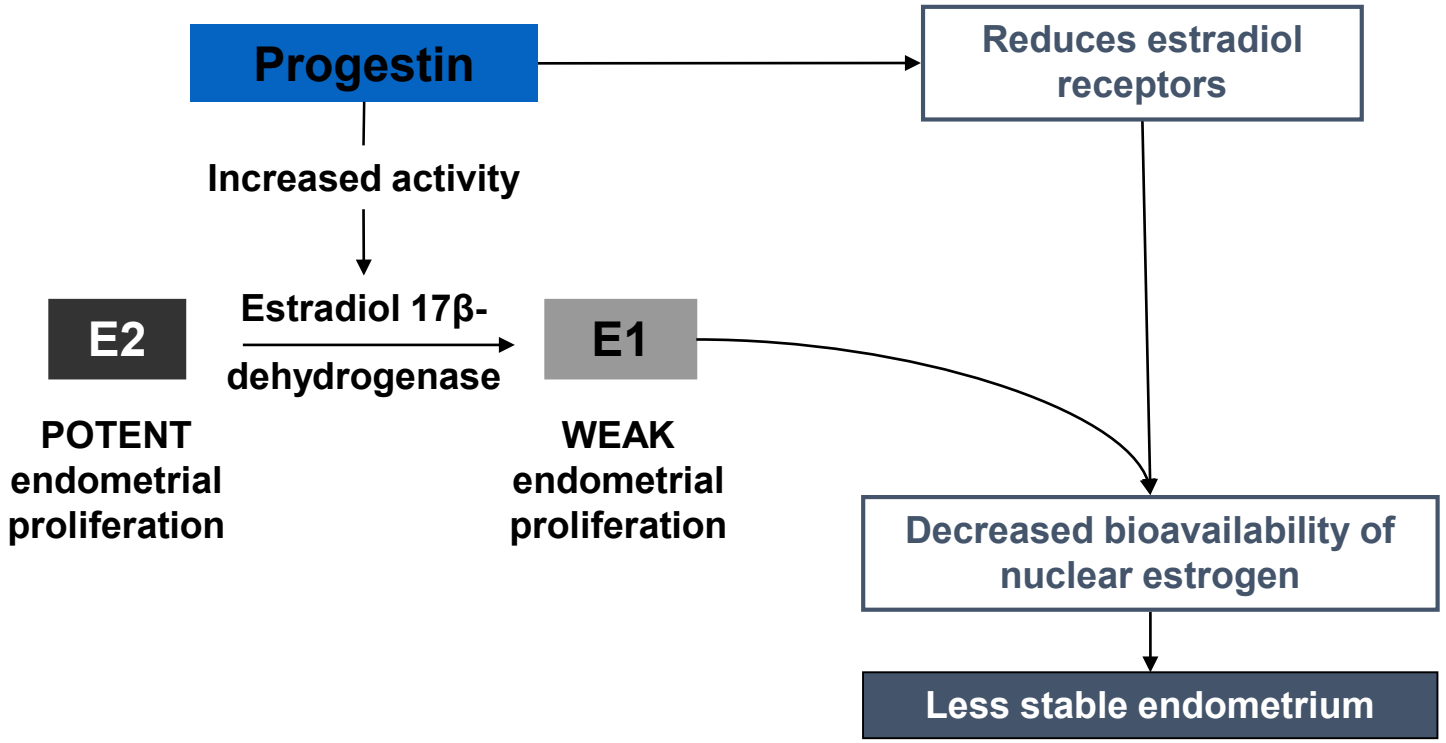
Klasse 1: oestroprogestagenen

→ endogene-cyclussuppressie met add-back van Oe en P

- Graad van cyclussuppressie en add-back zijn bepaald door:
  - dosering en farmacologie van oestrogeen (EE ↔ 'bio-identiek' 17β-oestradiol)
    progestageen (+/- metabolisatie in oestrogene metabolieten,
    +/- binding aan AR)
- Approximatieve merkers van de graad van add-back:
  - klinische en echografische merkers van endometriumproliferatie
  - botmineraaldensiteit (BMD) na 6-12 maanden
  - biochemisch: SHBG, etc.
- 'Kunst' = add-back zoveel mogelijk 'tailoren' aan individuele noden,

  klassieke fout is een te hoge add-back (= "te grote T-shirt van het rek")

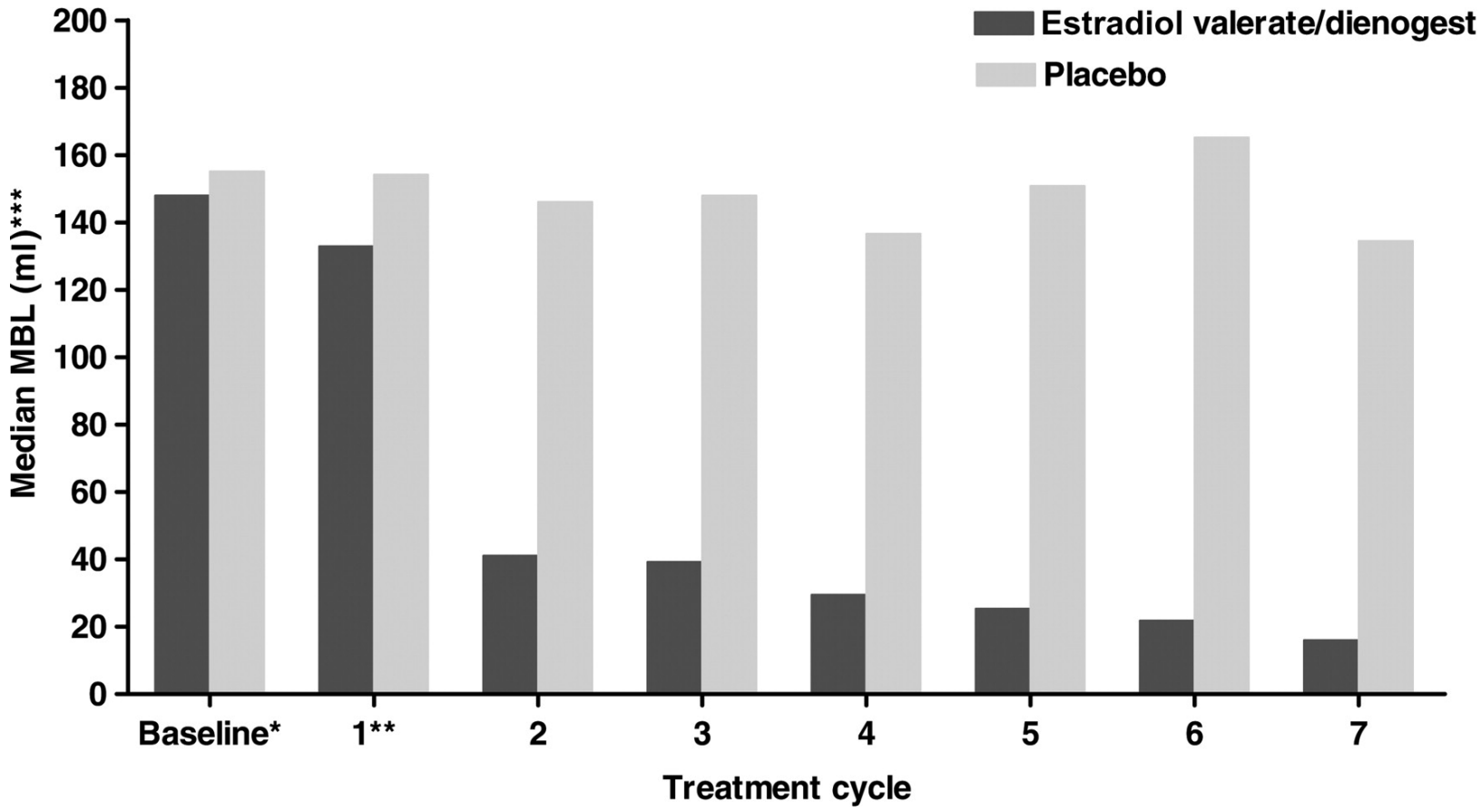
Lower estrogen add-back with contraceptive pills containing **17β-estradiol** compared to ethinylestradiol → less endometrial proliferation



Oplossing = **'tailoring'**: 2 korte fasen (2dd) van oestrogeen alleen (3 mg d1-2, 1 mg d25-26)

Effect of E2V/DNG *vs.* placebo on menstrual blood loss in women (age 39 ± 7 y) with heavy or prolonged menstrual bleeding

>>> Head-to-head comparison with LNG52mg-IUCD needed



Fraser *et al.* Hum. Reprod. 2011;26:2698-2708

Klasse 2: progestin-only methods

→ dosisafhankelijke anti-oestrogeniciteit + cyclussuppressie met progestagene add-back + molecule-afhankelijke androgene/oestrogene add-back

- Cyclussuppressie: grosso modo vier dosisklassen:

  1- Low-dose local, bv. LNG13,5mg IUD: luteale fase defect + evt. ovulatiedisfunctie (follikelcysten bij 6%)

  2- Low-dose POP (systemic), bv. desogestrel 75 µg: bij de meerderheid anovulatie

  3- Medium-dose POP (systemic), bv. nomegestrolacetaat 5 mg: folliculogenese defect → beperkt hypogonadisme (A ↓ en Oe ↓)

  4- High-dose systemic, bv. DMPA 150 mg: geen/beperkte folliculogenese → full-blown hypogonadisme cfr. GnRH-ant

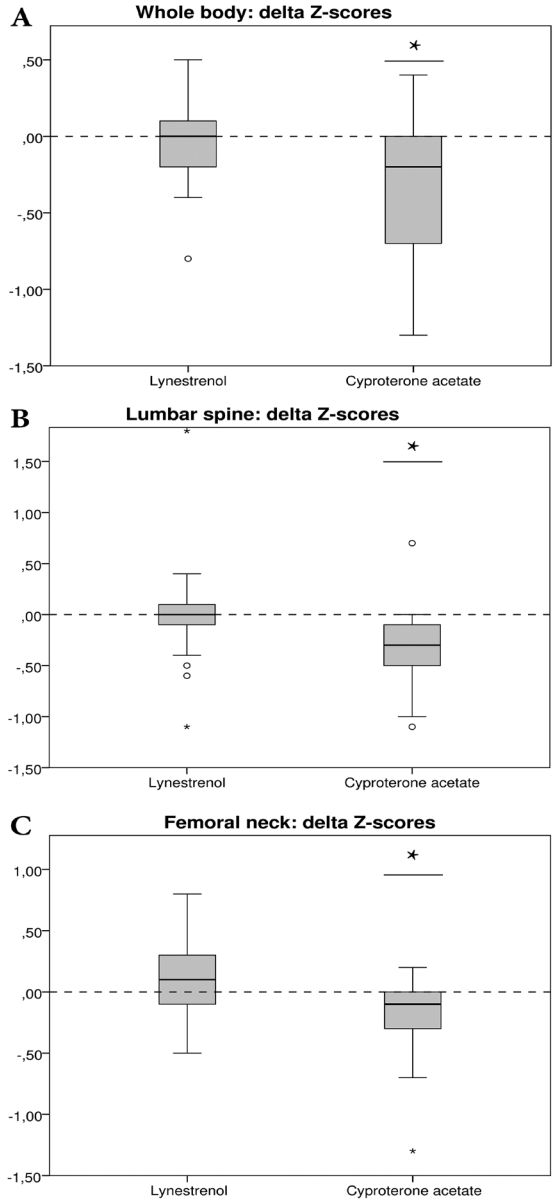
- Androgene/oestrogene add-back:

  ►Geen bij niet- of anti-androgene progestagenen: nomegestrolacetaat, cyproteronacetaat, MPA

  ►Wel androgene/oestrogene add-back: 19-nor-T derivaten als lynestrenol en norethisteronacetaat (bv. casuïstiek van lever-adenomatosis, bot-effecten)

Lello, Drugs 2010; 70: 541-59

Changes in areal bone mineral density Z scores in transgender youth treated with lynestrenol 5-10 mg (left) or cyproterone acetate 50 mg (right)



The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 103, 2018, Pages 2147–2156

Low-dose local progestins (IUD): geen panacee voor DUB

- LNG52mg-IUCD is de gouden standaard geworden bij heavy menstrual bleeding en andere DUB
- Kans op amenorroe reëel vanaf jaar 2 (15-20%), hoog vanaf tweede IUCD (tot 70%)

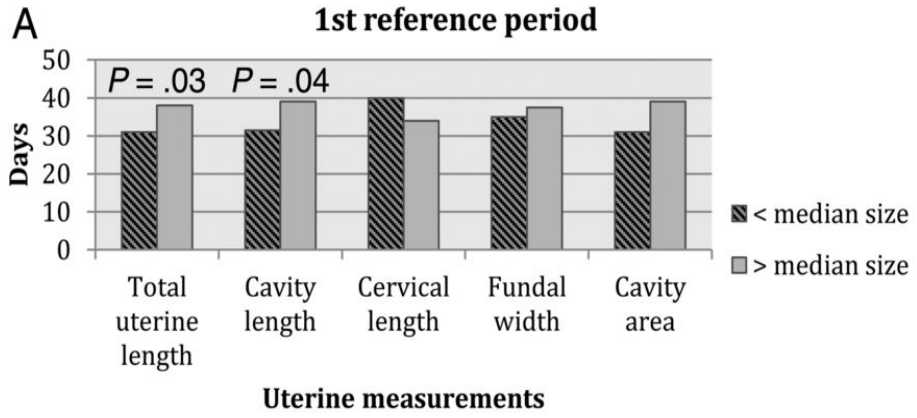
- Maar: - LNG52mg-IUCD geeft gemiddeld 36 dd spotting/bloeding in eerste 90 dd na insertie (meta-analyse*)
  - bloedingsvolume ná insertie is primair afhankelijk van menstruele flowvolume vóór insertie en grootte van de uteruscaviteit (volgende dia)
  - meer gerandomizeerde studies met intention-to-treat analyse nodig ivm ‘anatomische’ HMB (adenomyosis/ leiomyomata): discrepantie met case reports van felle bloedingen

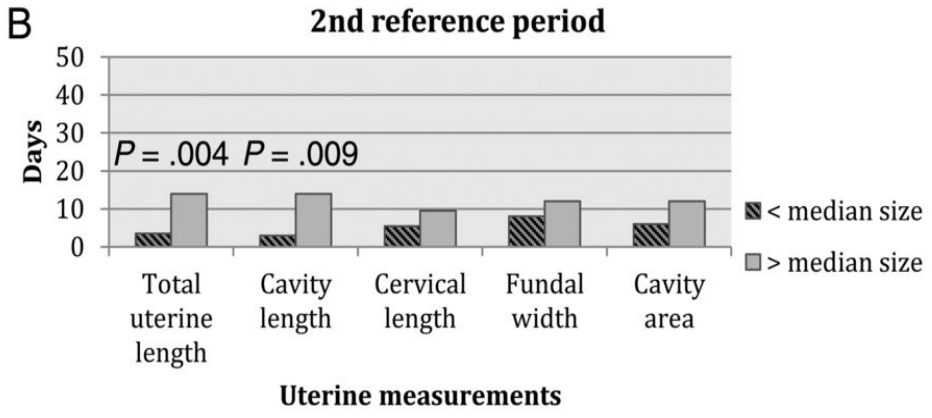
*Maldonado et al, Am J Obstet Gynecol 2020; 222: 451-468

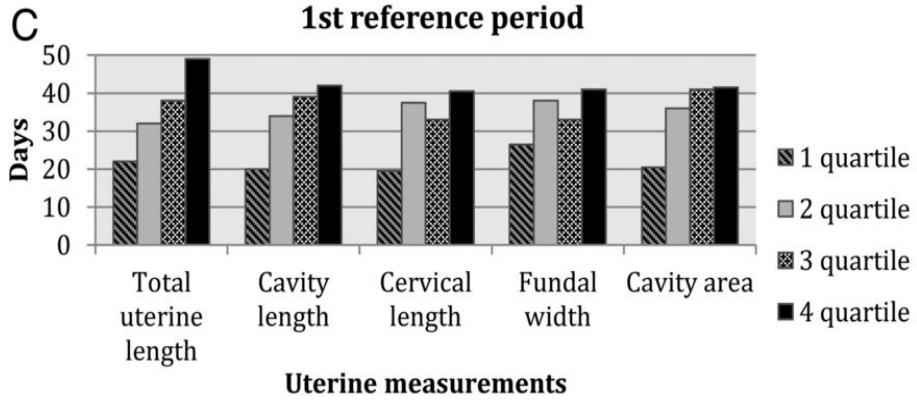
More bleeding with a larger uterus:

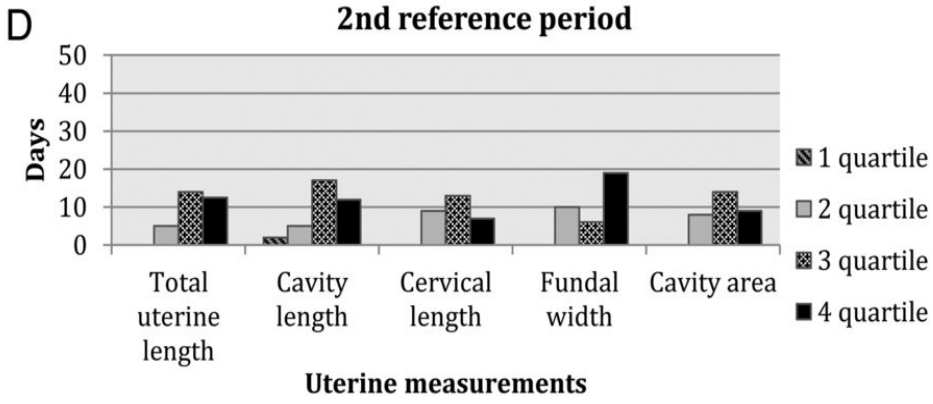
Number of days of bleeding/spotting among the levonorgestrel-releasing intrauterine system users grouped by medians (A and B) and by quartiles (C and D) of uterine size measurements during both reference periods

(first reference period = months 1–3 and second reference period = months 10–12)









Kaislasuo et al. Hum. Reprod. 2015;30:1580-8

‘Anti-hormonen’ (GnRH-ant, GnRH-a = klasse 3; + SPRMs)

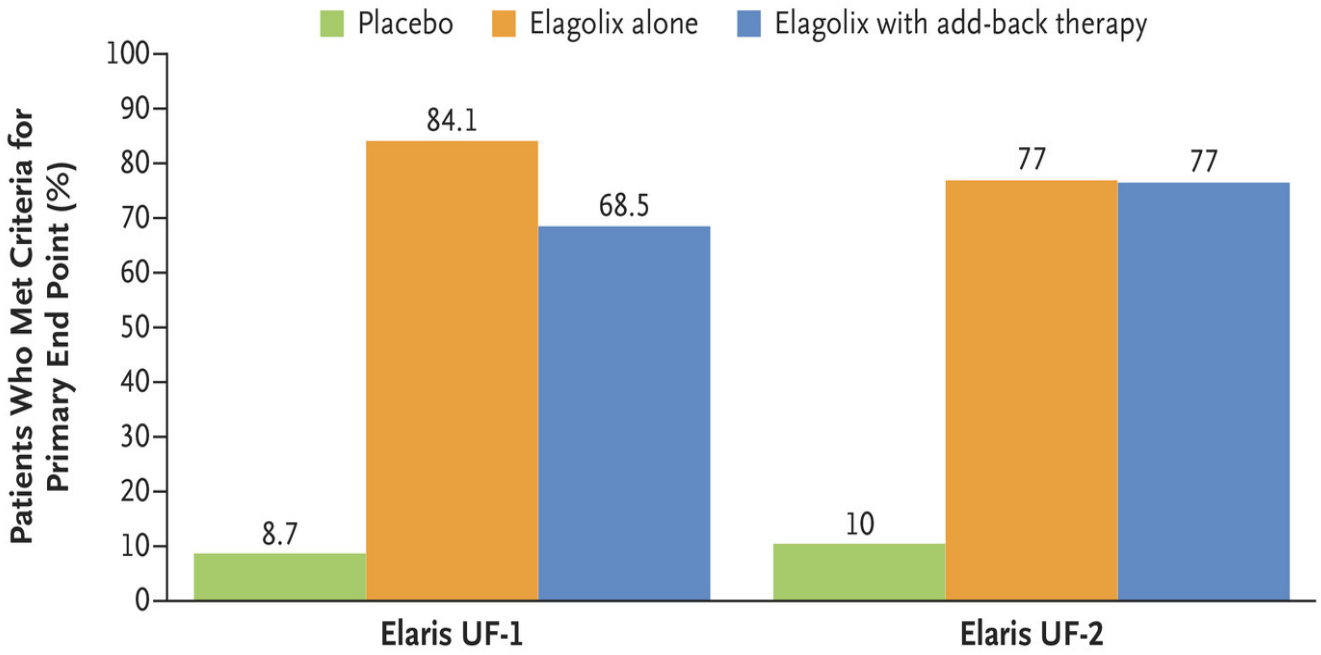
Cave: mét add-back = klasse 1 of 2

	Indicatie	Bloeding	Neveneffecten
GnRH-ant, bv. elagolix: (300 mg BD, PO)	E-ose, myoma	veel minder	Menopauzesymptn, hoofdpijn Bot-demineralizatie
GnRH-agonisten: (SC of IM, 1/md)	E-ose, myoma	véél minder iets trager dan SPRM	Idem als GnRH-ant
SPRM ulipristalacetaat: (5 mg QD, PO)	Myoma	snel veel minder	Opvliegers, hoofdpijn Endometriumveranderingen (PAEC) ernstige DILI: zeer zeldzaam

Liu et al, Obstet Gynecol 2018; 132: 1241-51; Schlaff et al, N Engl J Med 2020; 382: 328-40

Elagolix: effective to reduce bleeding in women with fibroids

(N Engl J Med 2020; 382: 328-40)



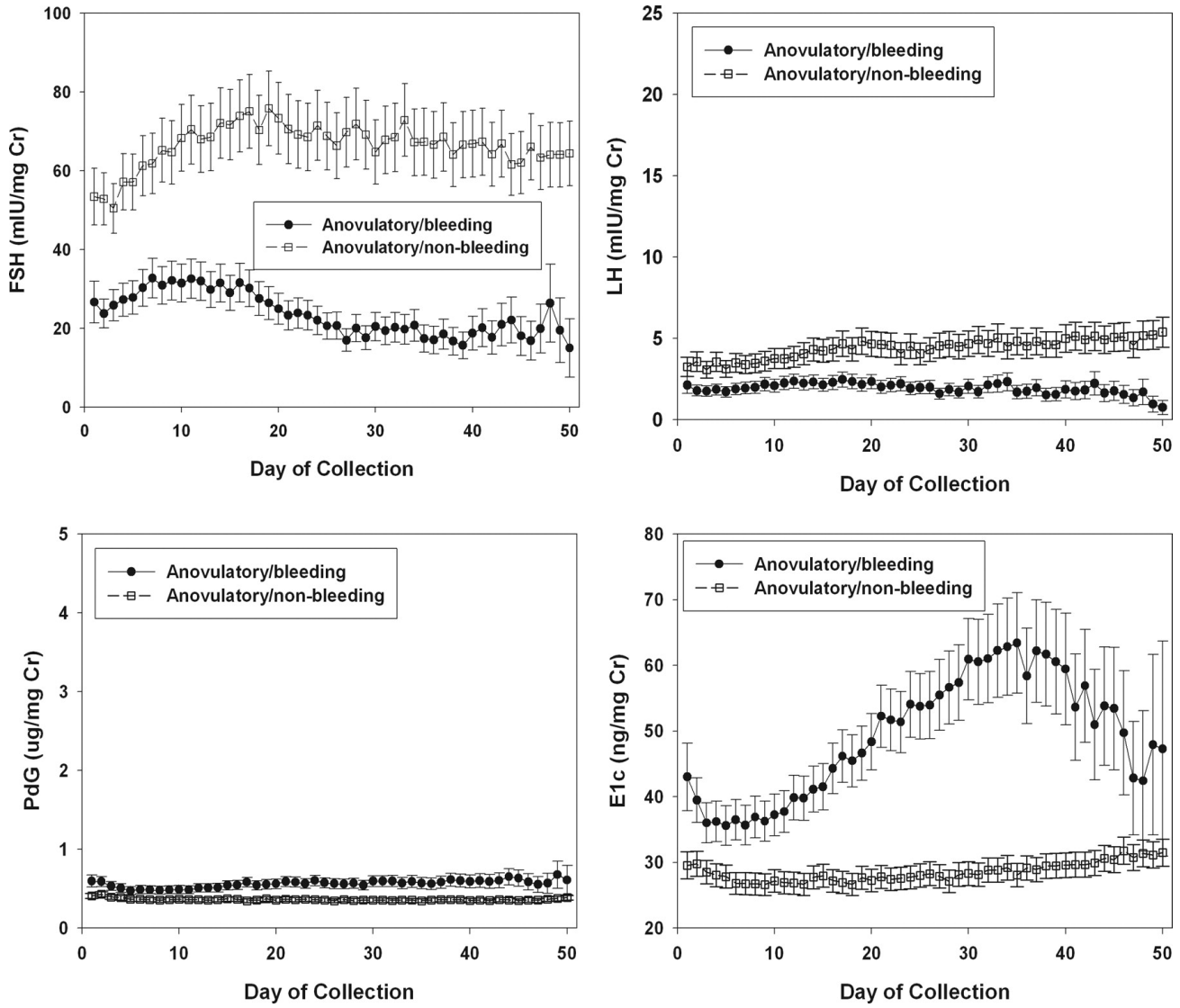
Difference from placebo — % (95% CI)		75.4 (66.2–84.6)	59.8 (51.1–68.5)		66.4 (55.5–77.3)	66.0 (57.1–75.0)
Risk ratio (95% CI)		9.7 (5.0–18.9)	7.9 (4.1–15.5)		7.1 (3.8–13.4)	7.2 (3.9–13.5)
Two-sided P value			<0.001			<0.001
No. of women	102	104	206	94	95	189
No. imputed by multiple imputation	8	3	16	6	11	12

Oestrogeendoorbraakbloedingen: bij ovulatiedisfunctie, vanuit een proliferatief of hyperplastisch endometrium (= O in COEIN)

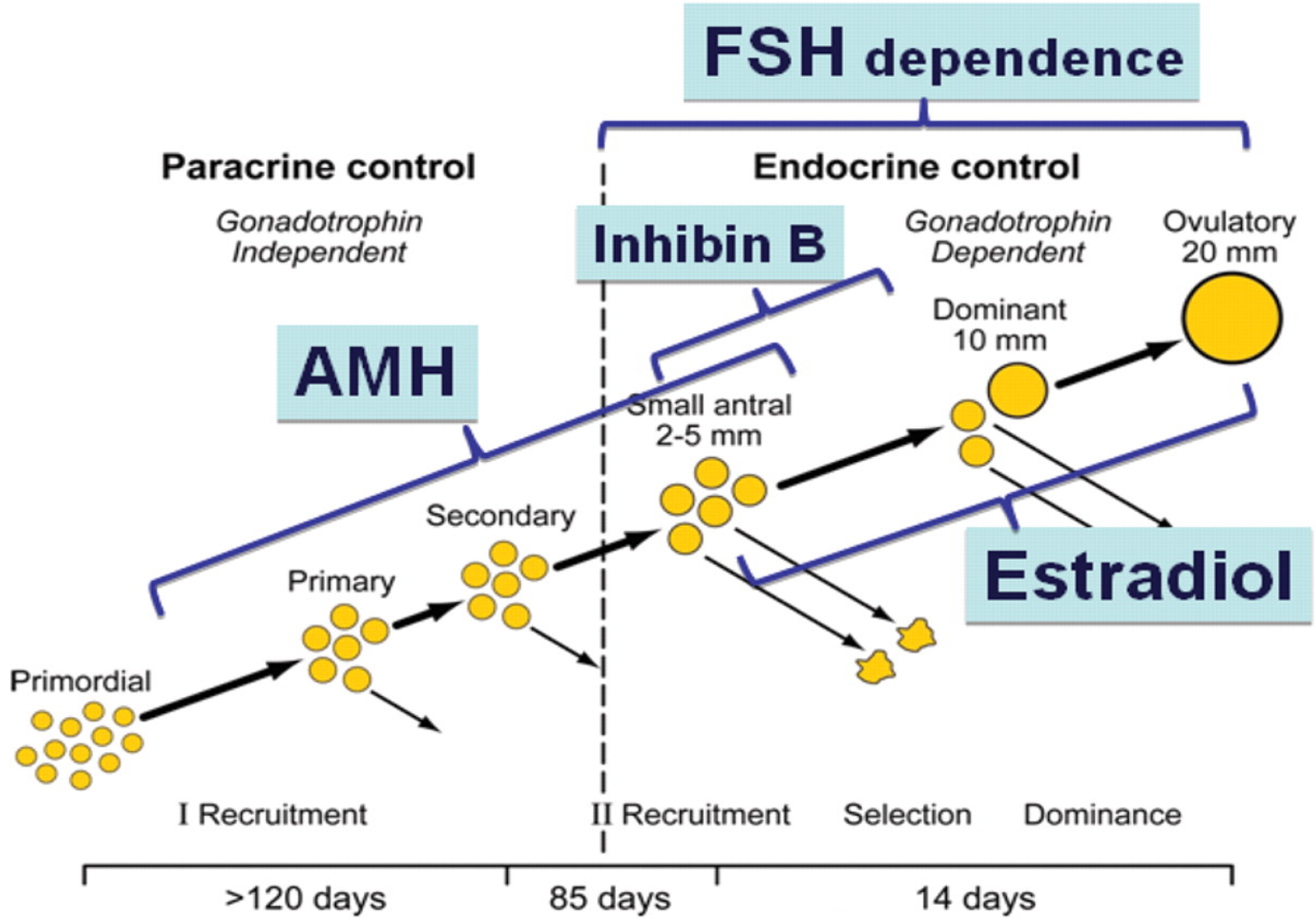
- Bij wie? - Post-menarche
  - PCOS
  - Menopauzale transitie
- Mogelijk probleem van volume (wisselend) EN duur (kan weken, zelfs maanden duren)
- Ongoing oestrogeenproductie bepaalt het voorkomen, volume en duur van bloeding (volgende dia)
- Behandeling = HORMONALE CURETTAGE met klassiek oestroprogestageen of medium-dose POP
  - Welk is best? Cochrane 2012: “no randomized trials”, “no consensus”, “further research is needed”
  - Expert opinion “Speroff”: oestroprogestageen (2-3 tab/dag) is wellicht eerste keus bij langdurige bloeding owv niet-synchrone shedding
  - Endometriumshedding gebeurt geleidelijk over meerdere COC-cycli: zeker 3 pil-cycli afwerken
  - Medium-dose POP bij contra-indicatie voor oestrogenen, op cyclische wijze, zeker 3 cycli

Cochrane Database Syst Rev 2012; CD001895

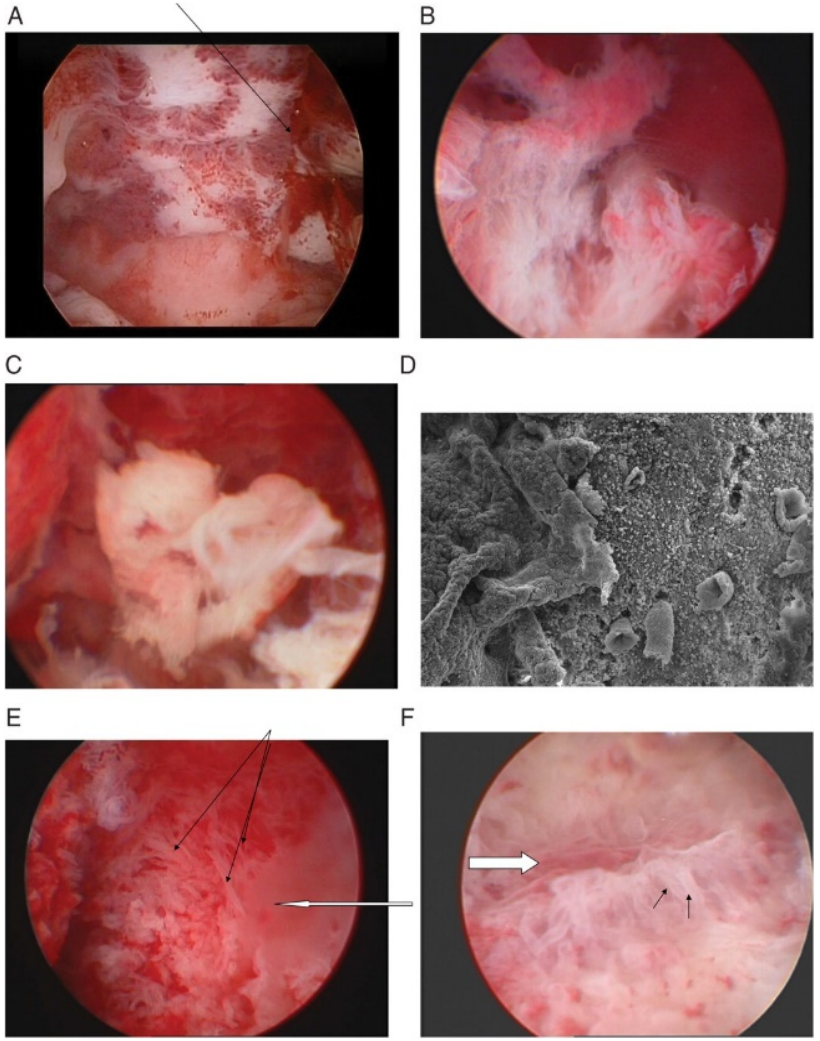
Mean daily patterns of urine FSH, LH, pregnanediol glucuronide (Pdg, progesterone excretion), and estrone conjugates (E1C, estrogen excretion) in cycles without luteal function during the menopause transition



The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 93, 2008, Pages 1711–1721

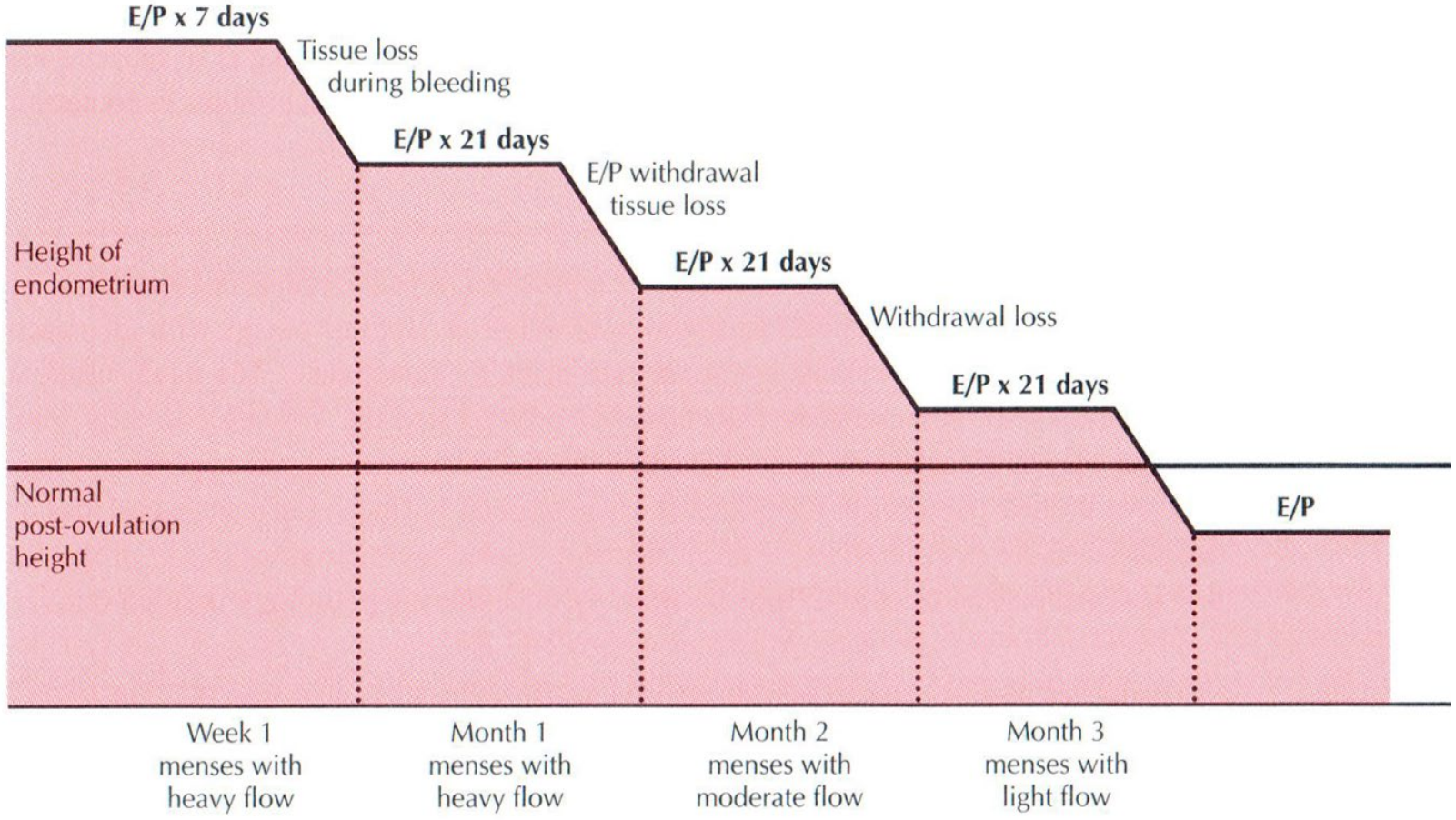

FSH dependence
Paracrine control
Endocrine control
Gonadotrophin Independent
Inhibin B
Gonadotrophin Dependent
Ovulatory 20 mm
Dominant 10 mm
AMH
Small antral 2-5 mm
Secondary
Primary
Primordial
Estradiol
I Recruitment
II Recruitment
Selection
Dominance
>120 days
85 days
14 days

First day of menstruation: hysteroscopic image of the earliest day 1 appearance shows “piecemeal” desquamation



Human Reproduction, Volume 24, 2009, Pages 1393–1401

Gradual restoration of endometrial height during treatment of anovulatory bleeding (Speroff)

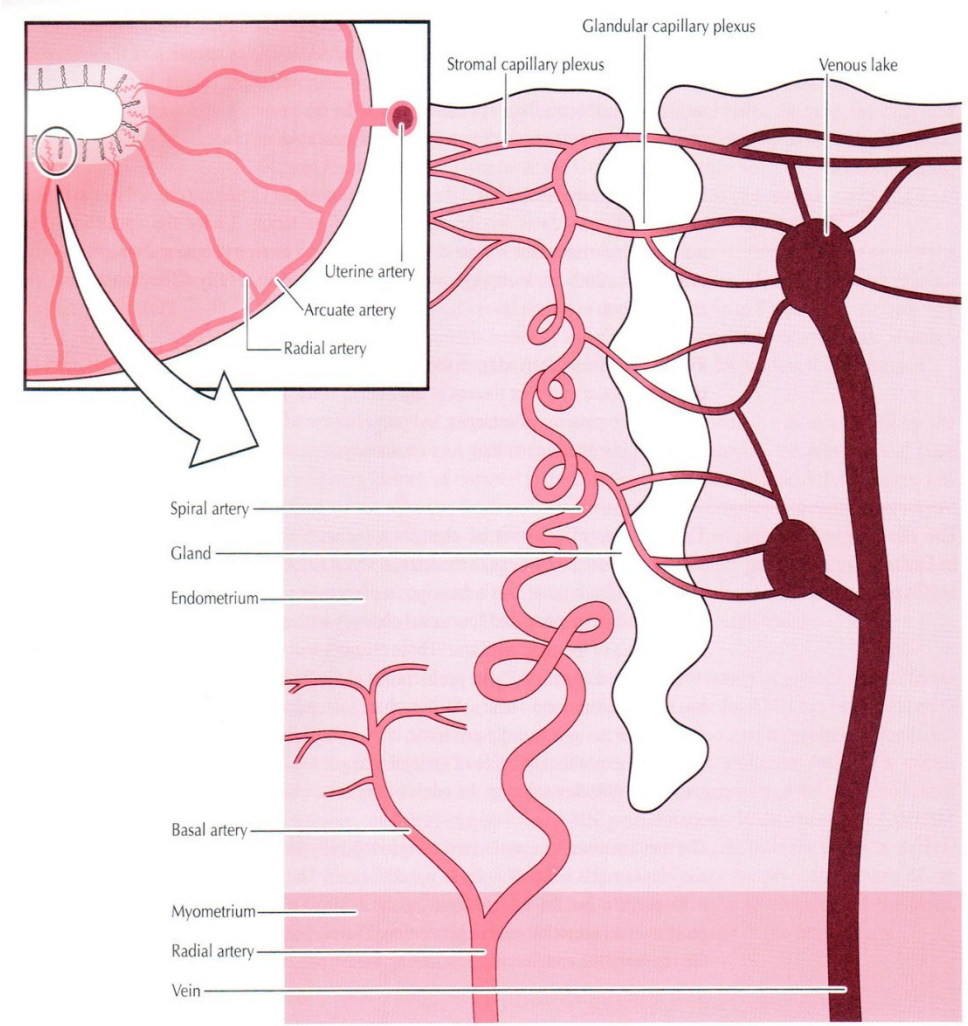


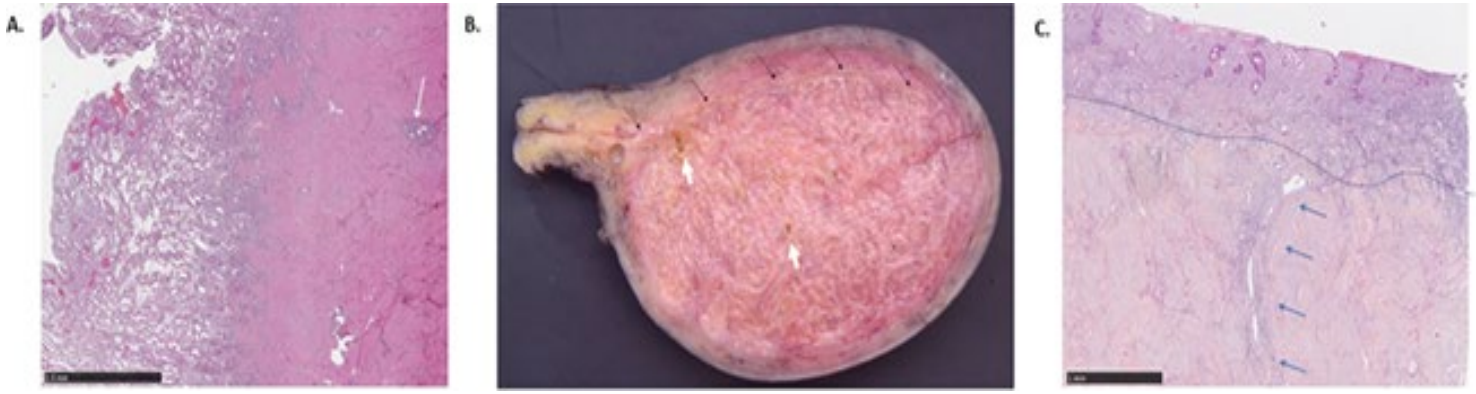
E/P = Estrogen-Progestin combination

Progestageendoorbraakbloeding: tijdens oestroprogestageen- of progestageen-alleen therapie (= I in COEIN)

- Geen probleem van volume (spotting of lichte bloeding), wel van duur/frequentie
- en daardoor de voornaamste reden van non-persistence
- Paradigmashift nodig: van ‘atrofische bloeding’ naar ‘dys-vascularisatie bloeding’ vanuit endometrium + myometrium

Oxidative stress may arise when spiral artery development is ‘thwarted’ → development of small, leaky vessels in stroma

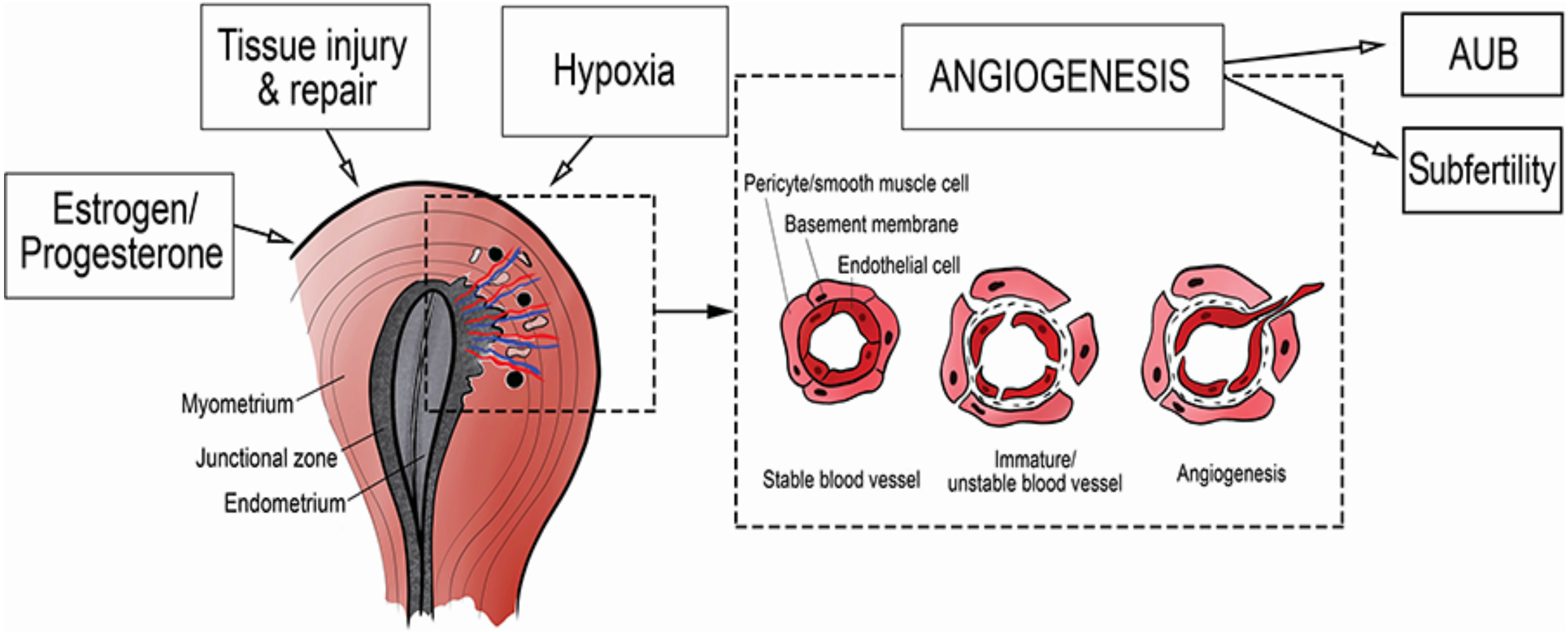




B. Hemorrhagic cysts (white arrows) in adenomyosis

Chapron et al, Hum Reprod Update 2020; 26: 392-411

Development of intra-uterine angiogenesis (microvessel density) and adenomyosis. AUB, abnormal uterine bleeding



Human Reproduction Update, Volume 25, Issue 5, September-October 2019, Pages 647–671

Progestageendoorbraakbloeding

- Aanpak:
  - altijd anatomisch nazicht: Chlamydia-infectie? zit IUD correct? niche van sectiolitteken?
  - farmacologisch: preliminair, kleine reeksen, sommige preventief en andere ‘curatief’
    > niet-hormonaal: tranexaminezuur 1-1,5 g/d, NSAID 5dd(/md),
    doxycycline 100 mg BD ≥5dd (MMP-inhibitor)
    > hormonaal: oestrogeen, tamoxifen 10 mg BD (SERM), [mifepriston 25-100 mg (SPRM)]
  - 1 of 2 middelen proberen vooraleer de primaire behandeling te veranderen

Zigler & McNicholas, Am J Obstet Gynecol 2017; 443-50

Enkele besluiten

- De anatomische en dysfunctionele oorzaken van abnormale bloeding vóór de menopauze zijn verstrengeld, en méér dan vroeger door hormonale behandelingen met een te hoge add-back
- Meer studies zijn nodig over dysfunctionele bloeding in de pre-menopauze: gesuperponeerde ovulatoire (LOOP) en/of anovulatoire cycli
- Vasculaire fenomenen spelen een belangrijke rol in de pathogenese van (iatrogene) DUB, meer dan de endometriumdikte op zich

- Oestrogeendoorbraakbloeding, een ‘pure’ DUB, is een goede indicatie voor hormoonbehandeling
- Niet-hormonale farmaca verdienen een ruimere plaats bij heavy menstrual bleeding en progestageendoorbraakbloeding
- Bij keuze voor ‘ovariostase’: laag-naar-hoog tailoring, eerder dan het omgekeerde!