

IL SISTEMA INTRAUTERINO A RILASCIO DI LEVONORGESTREL (MIRENA®) NEL TRATTAMENTO DEI FLUSSI MESTRUALI ABBONDANTI. UN PRESIDIO TERAPEUTICO ANCORA TROPPO POCO UTILIZZATO IN ITALIA.

Giampietro Gubbini[^], Elena Marra*, Daniela Nascetti[^]

[^]Casa di Cura "Madre Fortunata Toniolo", Bologna; *Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia I, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna;

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Giampietro Gubbini
Casa di Cura "Madre Fortunata Toniolo"
via Toscana 34, 40141 Bologna (Bo) Italia
tel: +39 051 775770; fax: +39 051 440475; e-mail: gubbini@mestop.com.

ABSTRACT

The definition "Heavy Menstrual Bleeding" (HMB, SIGO 2007) exceeds the old classifications (menorrhagia, menometrorrhagia, etc) and aims to include all them in a single term. It comprehends also subjective aspects of the phenomenon which are not considered in the traditional terms, as symptoms related to anemia (asthenia, difficulty of concentration), personal and social consequences, and more generally the quality of life. Too often the patient lives tiring and confusing years, similar to a Dantesque circle, in which after an exhausting medical therapeutic obstinacy the hysterectomy is proposed as the true and only solution for the hemorrhagic symptom. The levonorgestrel-releasing intrauterine system should be offered before any surgical operation, if there are no contraindications. Despite the scientific evidences, the international societies recommendations, the multiple therapeutic effects of the IUS-Levonorgestrel, its use is in Italy - compared to all other countries - on the margins of the treatment choices.

Key words: *heavy menstrual bleeding; levonorgestrel-releasing intrauterine system; menorrhagia*

RIASSUNTO

La definizione Flusso Mestruale Abbondante (FMA, SIGO 2007) rappresenta un superamento delle vecchie classificazioni (menorragia, menometrorragia, ecc) e ha l'obiettivo di comprenderle tutte in un unico termine. Permette inoltre di cogliere anche gli aspetti soggettivi del fenomeno che nei termini classici non vengono considerati, fra cui sintomi legati all'anemia secondaria quali l'astenia, la difficoltà di concentrazione, le conseguenze sul piano personale e sociale e più in generale la qualità della vita. Ancora troppo spesso la paziente si trova a vivere anni faticosi e confusi, simili ad un girone dantesco, in cui dopo un'estenuante accanimento terapeutico di tipo medico si arriva all'isterectomia, proposta come la vera e unica soluzione che risolve il sintomo emorragico. Lo IUS al levonorgestrel dovrebbe essere proposto prima di ogni intervento di tipo chirurgico, se non vi sono controindicazioni. Nonostante le evidenze scientifiche, le raccomandazioni delle società internazionali, le molteplici azioni terapeutiche del dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel, l'utilizzo di tale presidio resta in Italia - rispetto a tutti gli altri paesi - ai margini delle scelte terapeutiche effettuate.

Parole chiave: *flussi mestruali abbondanti; IUS-levonorgestrel menorragia*

INTRODUZIONE

La definizione *Flusso Mestruale Abbondante* (FMA, SIGO 2007) rappresenta un superamento delle vecchie classificazioni (menorragia, menometrorragia, ecc) e ha l'obiettivo di comprenderle tutte in un unico termine. Permette inoltre di cogliere anche gli aspetti soggettivi del fenomeno che nei termini classici non vengono considerati, fra cui sintomi legati all'anemia secondaria quali l'astenia, la difficoltà di concentrazione, le conseguenze sul piano personale e sociale e più in generale la qualità della vita. La definizione FMA viene inoltre più facilmente compresa dalla donna e rende

più semplice e immediato il counseling. [1,2]

Il "flusso mestruale abbondante" può essere distinto in funzionale; organico (ginecologico); sistemico (su base di patologia sistemica). La sua origine ginecologica può essere "funzionale" (DUB, disfunctional uterine bleeding), nei casi in cui non si riesca a dimostrare la presenza di una qualche alterazione anatomica (80% dei casi). Più spesso vi sono cicli disovulatori o anovulatori, più facilmente presenti all'inizio o alla fine del periodo fertile. Anche la PCO, caratterizzata da anovulazione cronica iperandrogenica, può dare sanguinamenti uterini irregolari. I fibromi (30%) e i polipi (10%) sono le patologie di più frequente riscontro. Si osservano facilmen-

te anche forme miste o associate. Il FMA pone sempre dei problemi di diagnosi differenziale anche con "patologie sistemiche", tumorali, infettive, iatrogene e con malattie mediche generali.

Ancora troppo spesso la paziente si trova a vivere anni faticosi e confusi, simili ad un gironcino dantesco, in cui dopo un'estenuante accanimento terapeutico di tipo medico si arriva all'isterectomia, proposta come la vera e unica soluzione che risolve il sintomo emorragico. Negli ultimi vent'anni ha trovato uno spazio importante la chirurgia resettoscopica, tecnica chirurgica conservativa che si pone come scelta tra i due approcci, medico da un lato e chirurgico demolitivo dall'altro. Tab1

In **Inghilterra** già dalla fine degli anni '80 fu introdotta l'ablazione endometriale come trattamento dei flussi mestruali abbondanti e il numero di questi interventi ha raggiunto il picco negli anni 1992-93. Successivamente si è assistito a un declino della sua applicazione, dal momento che le tecniche di prima generazione (TCRE, resettoscopica, e REA, con rollerball) richiedono un certo training da parte dell'operatore. Tab2

La successiva introduzione di nuove tecniche, dette di seconda generazione (microwave, termo ablazione, ecc ..), che per la maggiore facilità di esecuzione hanno trovato seguito tra numerosi ginecologi non esperti nella chirurgia resettoscopica, ha fatto sì che dal 2000 il trend dell'ablazione endometriale registrasse un nuovo aumento, con una conseguente diminuzione del numero delle isterectomie. Tab3

Al contrario in **Italia** nel 2004 sono state registrate solo 1874 ablazioni endometriali con tecniche di I e II generazione contro le quasi 60.000 procedure di dilatazione e raschiamenti endouterini. Inoltre sono state effettuate circa 70.000 isterectomie e la maggior parte è stata eseguita per via laparotomica, poche per via vaginale e ancor meno per via laparoscopica. Tab4

Queste scelte terapeutiche non sono giustificate, visto lo sviluppo e la diffusione di tecniche diagnostiche che hanno portato ad una migliore definizione dei meccanismi patogenetici implicati nelle alterazioni del flusso mestruale, e la possibilità di offrire alla donna **opzioni terapeutiche sempre più mirate e personalizzate**. E' quindi fondamentale eseguire un percorso diagnostico adeguato, consigliare e rassicurare la paziente, valutare gli aspetti soggettivi personali e professionali, proporre le possibili terapie farmacologiche informando circa gli insuccessi e le eventuali controindicazioni, illustrare le alternative di tipo chirurgico e non negare una terapia chirurgica "mirata" alle pazienti che rifiutano il trattamento medico. L'importanza di una diagnosi precoce e corretta permette di utilizzare al meglio sia le terapie mediche che la chirurgia mininvasiva, riducendo quindi il ricorso all'isterectomia.

Con questi obiettivi abbiamo attivato nel 2003 i primi **Centri ME-STOP**, centri per il controllo del flusso mestruale, che a tutt'oggi hanno raggiunto il numero di 72 e sono diffusi in tutta Italia (www.mestop.com).

Parallelamente nel 2006 ci siamo impegnati nel **Progetto SalvaUtero** con l'obiettivo di ridurre il numero di isterectomie attraverso una corretta informazione rivolta alle donne, l'organizzazione di incontri e convegni per le operatrici e gli operatori sanitari, e l'attivazione di altri Centri Mestop, pubblici e privati.

Nell'iter diagnostico della donna con FMA la raccolta dell'anamnesi e l'esame obiettivo ginecologico rappresentano il primo passo per raccogliere informazioni sulla natura del sanguinamento, i sin-

Tabella 1

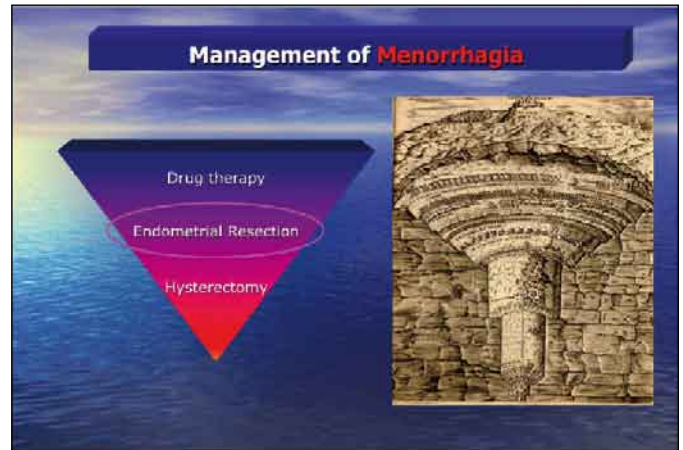


Tabella 2

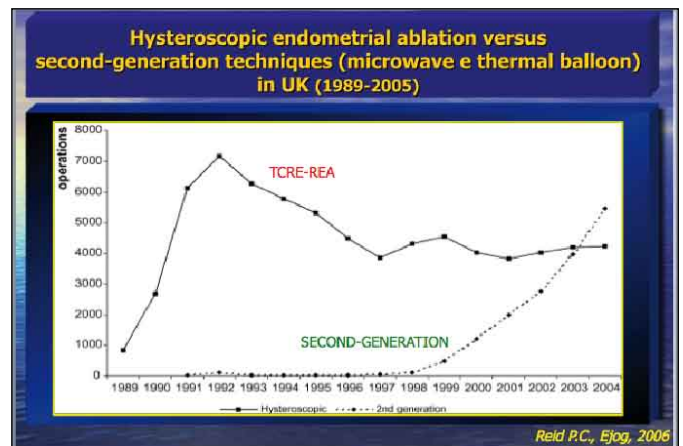
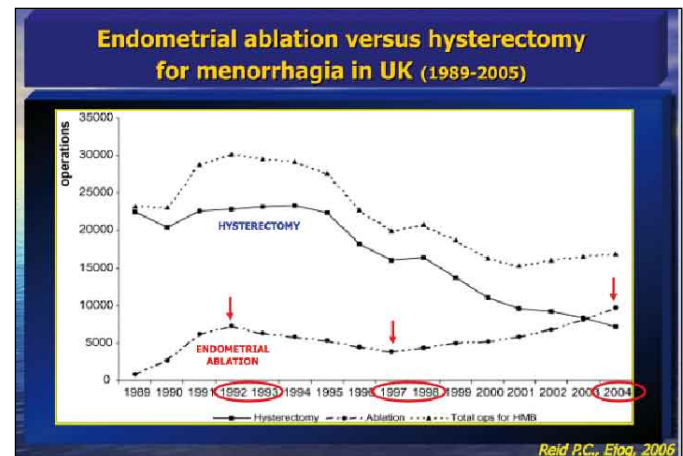


Tabella 3



tommi correlati, la presenza di patologie associate. Elementi fondamentali sono certamente l'ecografia e l'isteroscopia ambulatoriale, la cui integrazione rappresenta il gold standard nell'inquadramento della causa del sanguinamento. [1,2] Tab5

La terapia, decisa dopo un adeguato counseling, deve tener conto sia del quadro clinico riscontrato che delle aspettative della paziente.

In presenza di cause organiche (polipi, miomi), l'**opzione chirurgica** prevede l'asportazione per via resectoscopica della formazione endocavitara a cui può essere associato, in maniera sincrona o dilazionata nel tempo, un trattamento per così dire definitivo, rappresentato dall'ablazione endometriale resectoscopica. Tab6 Qualora sia possibile un **trattamento farmacologico**, indicato soprattutto nei FMA da cause funzionali, sarà fondamentale, come già detto, informare la paziente circa la possibilità di insuccesso e riconoscere le controindicazioni al suo impiego.

Le terapie mediche utilizzate e studiate sono rappresentate sia da farmaci di tipo ormonale che non ormonale (Tab6-bis). L'**acido tranexamico** è un inibitore competitivo dell'attivazione del plasminogeno, non induce aggregazione piastrinica, ma agisce come antifibrinolitico su coaguli già formati. Il dosaggio per il trattamento della menorragia è di 1 g (2 compresse da 500 mg), 3-4 volte al dì, dall'inizio del sanguinamento per 4 giorni. I **farmaci antinfiammatori non steroidei** sopprimono la sintesi di prostaglandine attraverso l'inibizione dell'enzima cicloossigenasi. La riduzione della perdita ematica riportata negli studi è 20%-49%, senza sostanziali differenze tra le molecole studiate (acido mefenamico e naprossene). I **contraccettivi orali combinati** possono essere usati per ridurre il flusso mestruale e offrono inoltre l'effetto contraccettivo, la regolarizzazione del ciclo e la diminuzione della dismenorrea.

La somministrazione di un **progestinico** durante la sola fase luteale (dal 15-19° al 26° giorno del ciclo) non offre vantaggi rispetto ad altre terapie mediche (danazolo, acido tranexamico, FANS, LNG-IUD) nel trattamento della menorragia in donne con cicli ovulatori e perciò non è raccomandata. La somministrazione del farmaco dal 5° al 25° giorno del ciclo (noretisterone 15 mg) si è mostrata efficace nella riduzione del flusso ematico (-83%), ma l'accettabilità del trattamento è risultata inferiore rispetto al LNG-IUD, perciò il suo utilizzo è limitato dalla tollerabilità. Il **danazolo** è un androgeno sintetico con attività antiestrogenica e antiprogesterica con conseguente atrofia endometriale. Gli studi mostrano una sua efficacia nel ridurre il flusso mestruale (-50%), anche rispetto ad altri trattamenti farmacologici, a fronte di significativi effetti avversi di tipo androgenico. L'utilizzo del danazolo è quindi limitato dagli effetti collaterali e il bilancio benefici/rischi fa sì che il suo utilizzo non sia raccomandato di routine [1]. Gli **analoghi del GnRH** (gonadotrophin-releasing hormone) sono stati utilizzati nel trattamento di donne con fibromi. L'utilizzo dei GnRH analoghi può essere appropriato prima di un trattamento chirurgico per i fibromi o quando l'intervento chirurgico è controindicato [1].

IL SISTEMA INTRAUTERINO A RILASCIO DI LEVONORGESTREL (IUS-LNG, Mirena®)

Si tratta di un dispositivo intrauterino a lento rilascio di levonorgestrel (LNG). Inserito nella cavità uterina rilascia inizialmente circa 20 mcg/24h di LNG, 11 mcg/24h dopo 5 anni, 14 mcg/24 h in media, per un periodo di 5 anni. Il dispositivo esplica un effetto progestinico principalmente locale nella cavità uterina, con un'azione antiproliferativa sull'endometrio. (Foto Mirena).

Una revisione sistematica Cochrane [4] aggiornata all'agosto del 2005 ha confrontato l'efficacia e la compliance del trattamento con farmaci progestinici (progesterone o levonorgestrel) somministrati per via orale o mediante un sistema di rilascio intrauterino nella riduzione della menorragia rispetto a nessun trattamento,

Tabella 4

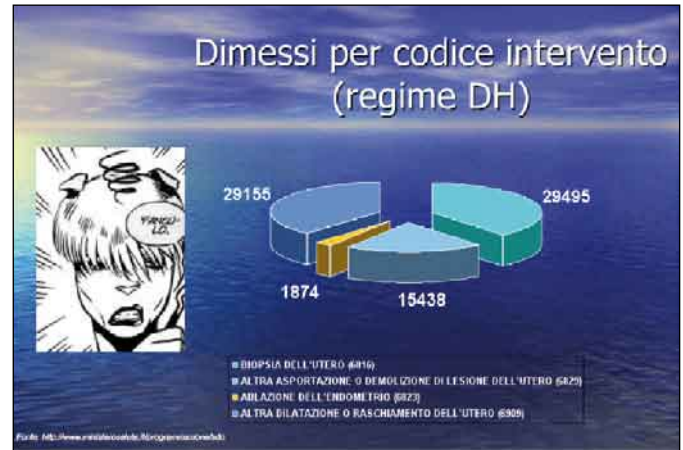
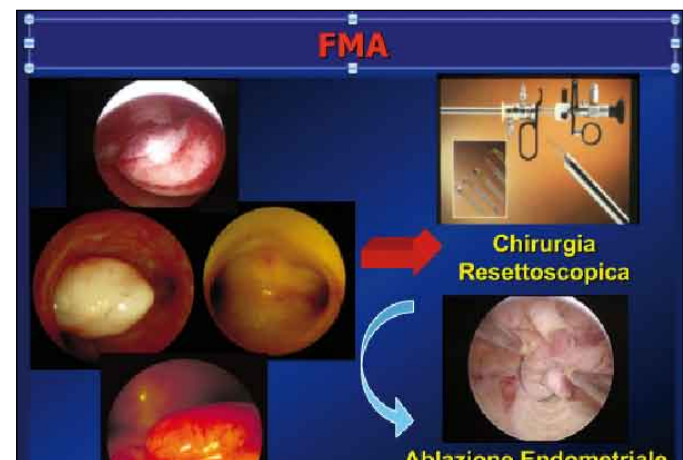


Tabella 5



Tabella 6



placebo o qualsiasi altra terapia farmacologica o chirurgica. La revisione ha escluso gli studi controllati randomizzati (RCT) che avevano coinvolto donne con sanguinamento postmenopausale, intermestruale o irregolare e donne in cui il sanguinamento mestruale abbondante fosse dovuto a cause patologiche (miomi, polipi endometriali). I risultati principali per il sistema di rilascio intrauterino di levonorgestrel (LNG-IUD) sono:

- LNG-IUS si è dimostrato più efficace del noretisterone

- rispetto al gruppo di confronto con isterectomia programmata, per le donne trattate con LNG-IUS tutti i parametri riguardanti la qualità della vita risultavano statisticamente migliori e dopo 6 mesi di terapia, una percentuale più elevata di donne trattate con LNG-IUS ha cancellato l'intervento;
- rispetto all'ablazione endometriale è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa nella perdita ematica a favore della ablazione, ma non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa nella soddisfazione delle pazienti; le donne trattate con LNG-IUS in un anno sperimentavano più effetti collaterali rispetto a quelle trattate con ablazione termica (OR: 3,1, IC95%: 1,8-5,4 dovuto ad aumento di peso, gonfiore, acne o seborrea, nausea, tensione mammaria);
- rispetto all'isterectomia: non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa sulla qualità della vita delle pazienti ma la terapia con LNG-IUS è risultata associata a costi più bassi dell'isterectomia a 1 e a 5 anni.

Tabella 6 bis

POSSIBILI OPZIONI TERAPEUTICHE PER I FLUSSI MESTRUALI ABBONDANTI			
Trattamento	Riduzione sanguinamento	Effetti collaterali	Benefici addizionali
Isterectomia	100%	Complicazioni varie in 1/3 dei soggetti	Contraccezione Trattamento dismenorrea
Ablazione endometriale	80-94%	Complicazioni 0-13%	
IUS-LNG	74-97%	Sanguinamenti intermestruali nei primi tre cicli. Altri effetti collaterali simili a quelli dei progestinici	Anticoncezionale, protezione endometriale
Contraccettivo orale combinato	43%	Nausea, vomito, cefalea, tensione mammaria, sanguinamento alla sospensione, incremento ponderale	Anticoncezionale, regolarizzazione del ciclo, miglioramento della dismenorrea e della sindrome premestruale. Riduzione del rischio di malattia infiammatoria pelvica, di carcinoma ovarico ed endometriale e di patologia mammaria benigna
Progestinico orale per 21 giorni	32-50%	Gonfiore, ritenzione di liquidi, tensione mammaria, incremento ponderale, nausea, vertigini, cefalea, depressione, acne, rash cutanei, irsutismo, alopecia	Regolarizzazione del ciclo, protezione endometriale nei sanguinamenti anovulatori
Acido tranexamico	47-54%	Nausea, vomito, diarrea, disturbi occasionali della visione dei colori	Da usare durante il mestruo
Acido mefenamico	20-50%	Intolleranza gastrica, nausea, vomito, broncospasmo	Da usare durante il mestruo. Migliora la dismenorrea e l'emicrania catameniale
Danazolo	49,7%	Crampi muscolari, affaticamento, incremento ponderale, ritenzione di liquidi, atrofia mammaria, acne, cute grassa, irsutismo, vaginite atrofica	Miglioramento della dismenorrea
Etamsilato	20%		
Analoghi del GnRH	> 90%	Vampate di calore, sudorazioni notturne, secchezza vaginale, dispareunia e perdita della libido, riduzione della densità ossea	Miglioramento della dismenorrea e dei sintomi premestruali gravi

Roy S. Bhattacharya S. Drug Safety 2004; 27 (2): 75-90, modificata.

La linea guida di National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sul trattamento della menorragia raccomanda come prima scelta di trattamento farmacologico il sistema di rilascio intrauterino di levonorgestrel. Il LNG-IUS può essere considerata una alternativa farmacologica ad interventi demolitivi come l'isterectomia o l'ablazione endometriale. [1]

Anche la SIGO (Società Italiana di Ginecologia Ostetrica), cogliendo l'importanza del fenomeno nei risvolti sulla salute della donna, ha presentato nel 2007 le "Raccomandazioni sui Flussi Mestruali Abbondanti", con l'intento di evitare terapie inutili e non adeguate e soprattutto di evitare sovratrattamenti chirurgici. Le Raccomandazioni della SIGO concludono affermando che "la scelta del trattamento più opportuno per la donna con flussi mestruali abbondanti in assenza di patologie organiche, sembra essere il sistema intrauterino a lento rilascio di levonorgestrel (IUS-LNG). [2]

Nonostante queste evidenze scientifiche e le raccomandazioni delle Società Scientifiche, nel 2007 l'Italia si è posizionata al penultimo posto relativamente all'acceptance rate di Mirena. Tab7
Se analizziamo le singole regioni italiane, le maggiori "utilizzatrici" di Mirena sono la Lombardia, il Veneto, il Lazio e l'Emilia

Tabella 7



Romagna. L'acceptance rate (numero di Mirena vendute/donne tra 35 e 49 anni) risulta maggiore per il Trentino Alto Adige (0,751), la Valle d'Aosta (0,398) e il Veneto (0,270). Agli ultimi posti figurano il Molise (0,086), le Marche (0,084) e la Calabria (0,064). Tab8

Il counseling rappresenta il primo momento essenziale per l'utilizzo del sistema a rilascio endouterino di levonorgestrel: "hai mai pensato a Mirena?" Tab9

Le indicazioni terapeutiche per cui è registrato sono: contraccezione, menorragia idiopatica e prevenzione dell'iperplasia endometriale in corso di estrogenoterapia sostitutiva. (1; 3)

L'effetto contraccettivo, oltre alle modificazioni sull'endometrio, è dovuto all'ispessimento del muco cervicale e all'inibizione della motilità degli spermatozoi. In alcune donne l'ovulazione viene soppressa. L'efficacia contraccettiva è alta, con una frequenza totale di gravidanze pari a 0,16 per 100 anni-donna [1].

Le particolari caratteristiche del prodotto ne rendono possibile l'utilizzo anche in categorie a rischio (linee guida OMS). Tab10
La risoluzione dei flussi mestruali abbondanti non si verifica immediatamente ma occorrono alcuni mesi; è pertanto fondamentale informare adeguatamente la paziente ed essere disponibili alle richieste di "aiuto". In questo primo periodo può accadere, nel 10% dei casi, l'espulsione del dispositivo per il perdurare dei flussi abbondanti e può essere utile consigliare l'utilizzo di Tranex, pensare ad una concomitante terapia estro-progestinica o ad analoghi del GnRH 1-2 mesi prima dell'inserimento. E' opportuno un controllo dopo tre mesi dall'inserimento.

Nei mesi successivi l'azione di Mirena si manifesta con la riduzione significativa dei flussi mestruali fino all'amenorrea, presente nel 20% delle donne dopo un anno dall'inserimento. La diminuzione e l'assenza della mestruazione è da considerarsi un successo terapeutico e non una condizione patologica. Si conferma pertanto l'importanza di un adeguato counseling, centrato sui seguenti punti:

Counseling per Mirena in donna affetta da flussi mestruali abbondanti (FMA):

1. discutere le opzioni terapeutiche
2. sottolineare l'azione locale di Mirena e la sua reversibilità
3. descrivere gli eventi ciclici legati alle variazioni ormonali, che rappresentano criteri soggettivi rassicuranti: muco ovulatorio, tensione mammaria premenstruale, assenza di vampate,...
4. informare sulla riduzione dei disturbi legati al flusso mestruale e sottolineare i benefici conseguenti e il miglioramento della qualità della vita
5. informare sui possibili effetti collaterali

La scarsa utilizzazione di Mirena in Italia non può essere legata solamente alla scarsa accettabilità da parte delle donne, ma sicuramente anche alle resistenze dei ginecologi, legate in parte alla scarsa divulgazione informativa sul presidio terapeutico, al costo dello IUS (non rimborsato dal SSN), alla presunta difficoltà nell'inserimento (difficoltà di memorizzazione della procedura di inserimento) e all'errata convinzione della necessità di un ambulatorio chirurgico.

Come mai tutto ciò vale solo per i ginecologi italiani ?

Ad esempio, rispetto ai costi, il confronto con gli altri rimedi terapeutici dimostra che sui cinque anni il costo medio mensile di Mirena è inferiore a quello dei molti presidi terapeutici utilizzati nel trattamento dei flussi mestruali abbondanti. Tab11

CONCLUSIONI

Circa una donna su 30 in età fertile (ed 1 ogni 20 nella fascia di età compresa fra i 30 ed i 49 anni) consulta ogni anno il medico per problemi di eccessiva perdita mestruale. La diagnosi si basa sull'anamnesi e sulla valutazione della perdita ematica mestruale e

Tabella 8

Regioni	N Donne 35-49	% Acceptance 07	Rate
ABRUZZO	135.716		0,097
BASILICATA	63.420		0,126
CALABRIA	210.910		0,064
CAMPANIA	609.056		0,099
EMILIA-ROMAGNA	434.335		0,252
FRIULI V.GIULIA	127.690		0,196
LAZIO	590.672		0,215
LIGURIA	166.584		0,187
LOMBARDIA	1.015.168		0,187
MARCHE	156.243		0,084
MOLISE	33.583		0,086
PIEMONTE	460.272		0,192
PUGLIA	429.794		0,124
SARDEGNA	186.881		0,142
SICILIA	531.097		0,107
TOSCANA	376.477		0,195
TRENTINO A ADIGE	103.448		0,751
UMBRIA	86.831		0,117
VALLE D AOSTA	13.310		0,398
VENETO	508.114		0,270
Totale complessivo	6.239.901		0,180

Tabella 9



Tabella 10

L'efficacia e la sicurezza di Mirena ne consentono l'uso anche in speciali categorie di pazienti, come riportato nelle linee guida OMS.
www.who.ch

- Classe OMS 1: nessuna restrizione d'uso
- Classe OMS 2: i benefici superano i rischi
- Classe OMS 3: i rischi superano i benefici
- Classe OMS 4: rischio di salute inaccettabile

- **Trombosi Venosa Profonda**
 - Familiarità: classe OMS 1
 - Progressione: classe OMS 2
- **Fibromi uterini**
 - Senza distorsione della cavità: classe OMS 1
 - Con distorsione della cavità: classe OMS 4
- **Abitudine al fumo di sigaretta:** classe OMS 1
- **Obesità (BMI ≥30 kg/m²):** classe OMS 2
- **Diabete Mellito:** classe OMS 2 (se diabete gestazionale: classe OMS 1)

Le donne affette da diabete sia di tipo 1 che di tipo 2 anche in presenza di eventuali complicanze vascolari, renali o retiniche possono utilizzare Mirena



dei relativi disturbi. Se è necessario devono essere eseguiti esami di laboratorio, ecografia e isteroscopia per includere od escludere cause uterine e/o sistemiche. [1,2]

Il trattamento viene di solito iniziato con una delle opzioni farmacologiche; le opzioni farmacologiche raccomandate comprendono IUS al levonorgestrel, acido tranexamico, farmaci antiinfiammatori e contraccettivi orali.

Lo IUS al levonorgestrel dovrebbe essere proposto prima di ogni intervento di tipo chirurgico, se non vi sono controindicazioni.

Tabella 7

Costo ridotto in 5 anni		
Treatmento	Riduzione % Sanguinamento	Costo medio mensile €
Mirena	74-97%	3,16
Contraccettivo orale combinato	43%	4,6-13,20
Progestinico orale per 21 giorni	32-50%	2,25-10,3
Ac. Tranexamico	47-54%	2,5-5
Ac. Mefenamico	20-50%	3,20
Danazolo	49,7%	5-20
Analoghi del GnRh	>90%	50-150

Nonostante le evidenze scientifiche, le raccomandazioni delle società internazionali, le molteplici azioni terapeutiche del dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (Tab12), l'utilizzo di tale presidio resta in Italia – rispetto a tutti gli altri paesi – ai margini delle scelte terapeutiche effettuate. I ginecologi italiani continuano a preferire purtroppo soluzioni chirurgiche invasive e non rispettose dell'integrità femminile.

Tabella 7



BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding: investigation and treatment. London: NICE;2007
2. It. J. Gynecol. Obstet. (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) 2006, 18: N. 4, 169-188. Raccomandazioni per l'approccio diagnostico-terapeutico ai Flussi Mestruali Abbondanti
3. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG. Abnormal uterine bleeding: getting our terminology straight. Curr Opin Obstet Gynecol 2007;19:591-5
4. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
5. C. Yazbeck, S. Omnes, M.-C. Vacher-Lavenu, P. Madelenat. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of dysfunctional uterine bleeding: a French multicenter study. Gynecologie Obstetrique & Fertilité Vol: 34 Issue: 10, October, 2006
6. Anpalagan, G. Condous. Is there a role for use of Levonorgestrel Intrauterine System in Wpmen with Chronic Pelvic Pain ? The Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2008, 15, 663-666