



ARG-rapport nr.79

Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi

Kapitel 13. Rikliga menstruationsblödningar

Miriam Mints och Måns Edlund

Uppdaterat 2025-05-14

Omkring tio procent av alla kvinnor i fertil ålder lider av rikliga menstruationer (1). Rikliga menstruationsblödningar (RMB), tidigare benämnt menorrhagi, är orsak till en stor andel av alla undersökningar och behandlingar inom gynekologi. RMB är den vanligaste orsaken till järnbristanemi bland kvinnor världen över (2). Då RMB endast är ett symptom på en bakomliggande sjukdom är det avgörande att all behandling föregås av adekvat utredning.

Definition

Man har enats om att beskriva menstruationen i fyra kliniska dimensioner: frekvens, regelbundenhet, varaktighet och

volym, se figur 1 (3). Genomsnittlig normal menstruationsblödning är 40 ml per cykel och blödning över 80 ml per cykel är riklig (4).

Prevalens

Förekomst av RMB är cirka tio procent i västerländsk befolkning. Prevalensen ökar med åldern till menopaus, ofta med ökande inslag av att blödningarna blir långvariga och oregelbundna mot slutet. Den subjektiva upplevelsen av riklig menstruation varierar i olika undersökningar, i genomsnitt upplever 30 procent av alla kvinnor vid något eller några tillfällen att menstruationen är besvärande riklig (5).

Figur 1. Klinisk dimension av menstruation och menstruationscykel Deskriptiva termer Normala gränser

Klinisk dimension av menstruation och menstruationscykel	Deskriptiva termer	Normala gränser
Frekvens	Ofta förekommande	<24 dagar
	Normal	24-38 dagar
	Sällan förekommande	>38 dagar
Regelbundenhet (variation över 12 månader)	Frånvarande	
	Regelbunden	Variation +/- 2 till 20 dagar
	Oregelbunden	>20 dagar
Varaktighet (antal dagar)	Långvarig	>8,0
	Normal	4,5-8
	Kort	<4,5
Volym av menstruationsblödning (ml)	Riklig	>80
	Normal	5-80
	Sparsam	<5

Etiologi

2009–2011 utvecklade Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) rekommendationer om terminologi, definitioner och klassifikation av orsakerna till RMB. Systemet uppdaterades senast 2018 (6). Denna klassifikation kallas för ”PALM-COEIN”, där PALM står för intrakavitära förändringar som leder till RMB och COEIN för sjukdomar/tillstånd utan någon anatomiskt definierad patologi (PALM-COEIN akronymen står för polyper, adenomyom, leiomyom, malignet och hyperplasi, koagulopati, ägglossningsproblem, endometrial, iatrogen, och hittills icke-klassificerad). Trots att över 50 procent av de kvinnor som genomgår behandling för rikliga mensblödningar inte har någon anatomiskt definierad patologi, bör strävan vara att inte bara behandla symptomen utan att också försöka finna den bakomliggande orsaken.

Lokala faktorer

Myom är de vanligaste kvinnliga benigna bäckentumörerna. Myom kan orsaka symptom bland annat i form av rikliga menstruationsblödningar och/eller trycksymptom. Myom är orsaken till blödningar hos nästan hälften av kvinnorna som läggs in akut på sjukhus för blödning och anemi p g a RMB eller abnorm menstruationsblödning (eng. abnormal uterine bleeding, (AUB)) (7). Flera teorier har föreslagits för att etablera ett samband mellan myom, AUB och RMB. I nuläget saknas fullständig kunskap om patofysiologin bakom AUB i närvaro av strukturella tillstånd som myom eller adenomyos (8). Följande mekanismer finns beskrivna.

Förekomst av myom orsakar förändringar i endometriets vaskulära arkitektur och funktion, vilket bidrar till produktion av angiogenetiska faktorer som bidrar till ökad kärlbildning såsom vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF) och endotelin-1 (9).

Ökningen av endometriets yta och kavitetens storlek, förekomsten av vidgade blodkärl på myomytan, uterina venösa anomalier orsakade av tryck från myomet samt försämrad kontraktilitet i myometriet är ytterligare faktorer som kan förklara AUB och RMB i närvaro av myom. Dessutom verkar hemostasen vara störd på grund av en trombocytdysfunktion som kompenseras med ett ökat kärlflöde samt utsöndring av TGFβ-3, vilket tillsammans bidrar till en defekt decidualisering av endometriet. Detta medför att kärlväggen inte blir stabil nog att motstå det lokala blodtrycket vilket medför en ökad blödningsbenägenhet.

Myom som inte ger symptom behöver inte behandlas. Submukösa eller intramurala myom står för 40 procent av alla myom och kan orsaka rikliga blödningar.

Förekomsten av endometriepolyper ökar med stigande ålder. Den totala prevalensen ligger på 25 procent. Dessa orsakar vaginala blödningar i 13 till 50 procent av fallen. Risken för att endometriecancer ska utvecklas från endometriepolyper ligger mellan 0,8 och 4,8 procent (10).

Lokala endometriefaktorer

Rubbning i prostaglandinbalansen

Vid undersökningar av endometriet hos kvinnor med RMB har man funnit förhöjda nivåer av prostaglandin E2 och F2-alfa, förskjuten kvot PGE2/PGF2 samt förskjuten kvot prostacyclin/tromboxan. Detta kan delvis förklara en del av blödningsökningen för kvinnor med myom men det finns studier som visar på ett inslag av rubbad prostaglandinbalans även hos kvinnor med anatomiskt helt normal uterus (11).

Fibrinolysrubbning

En ökad nivå av plasminogenaktivatorer har återfunnits i endometriet samt i menstruationsvätska (12) hos kvinnor med RMB. Kausalsambandet mellan dessa förändringar och RMB är okänt. Behandling med tranexamsyra har en direkt hämmande effekt på den fibrinolytiska aktiviteten.

Patologisk angiogenes

Angiogenes (kärlnybildning) är en grundläggande process för tillväxt av alla kroppens organsystem från fosterstadiet till

vuxen ålder. I vuxen ålder sker det fysiologiskt enbart i endometriet i samband med menstruationscykeln. Angiogenes är en komplex process där olika faktorer utövar sin effekt i en väl reglerad sekvens. Hypoxi är den enskilt viktigaste fysiologiska startsignalen, där cellens sensor för den omgivande nivån av syrgas reglerar halten av hypoxia-induced factor (HIF-1) intracellulärt. Vid hypoxi ökar intracellulära koncentrationen av transkriptionsfaktorn HIF-1, som då startar transkribering av flera gener, bland annat genen för VEGF, vilken har en central roll vid nybildandet av blodkärl (13,14).

VEGF i sin tur ökar frisättningen av kväveoxid (NO) från endometriets celler, som i sin tur minskar tonus i blodkärlen och gör dessa mer genomsläppliga.

Förutom angiopoetiska faktorer, som t ex VEGF, vilka stimulerar angiogenes finns även ett antal angiostatiska faktorer som hämmar nybildandet av blodkärl. RMB uppstår till följd av intensiv angiogenes med ökad frisättning av VEGF och dess receptorer. Detta medför instabila kärlväggar vilket medför ökad blödningsbenägenhet.

Systemisk orsak

Systemisk orsak har traditionellt betraktats som ovanlig som bakomliggande orsak till rikliga mensblödningar. Sambandet mellan hypothyreos och RMB har varit välkänt och förklarar en till två procent av all RMB (14). I

övrigt har hemostasrubbningar, medfödda såväl som förvärvade, tidigare betraktats som en uppenbar, men mycket ovanlig, orsak till RMB och framför allt noterats i samband med att flickor de första åren efter menarche uppvisat RMB (15).

Hemostasdefekt

RMB hos flickor i anslutning till menarche orsakas inte sällan av hemostasrubbningar. Studier visar även en relativt hög frekvens av tidigare icke diagnostiserade hemostasdefekter hos vuxna kvinnor med RMB (16, 17). Av kvinnor med RMB har 13 procent von Willebrands sjukdom (vWD) (18, 19). Utöver detta finner man trombocytdysfunktion, faktor VIII- och XI- brist (bärare av hemofili A och B) och avvikande fibrinolys. Upp till 50 procent av alla kvinnor med RMB har avvikande hemostas (20).

latrogen orsak

AUB är associerat med användningen av vissa sorters mediciner och/eller IUD. Kopparspiral ökar menstruationsvolymen med 45 procent och blödningsproblem är den vanligaste orsaken till att kopparspiraler tas ut.

Förutom gonadala steroider såsom östrogener, progestiner och androgener, och medel som direkt påverkar deras produktion eller lokala funktion, finns även andra klasser av läkemedel som kan påverka ovulation, exempelvis de som påverkar dopaminmetabolismen, inklusive fentiaziner och tricykliska antidepressiva läkemedel.

Kvinnor med AUB och koagulopatier i samband med användning av antikoagulantia klassificeras som AUB-I. Detta inkluderar moderna, icke-vitamin-K-antagonister som rivaroxaban, vilka har en större inverkan på menstruationsblödningarnas volym än de traditionella vitamin K-antagonisterna, som warfarin (21).

Utredning vid misstanke om rikliga mensblödningar

Anamnes

Första steget i utredningen av patient med RMB är att fastställa hur stor blödningen är. Den vanligaste metoden som används kliniskt är Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) eller mensbedömningsmall (22). Genom att registrera och poängsätta hur mycket genomblödda bindor och tamponger som går åt per mensperiod kan man få ett mått på om en kvinna lider av RMB eller inte. Vid en viss

summa anses riklig menstruationsblödning föreligga, se Bilaga 1.

Den till idag enda helt objektiva metoden är insamling av samtlig menstruationsvätska och analys av hemoglobinnehållet med alkaliskt hematin-metoden (23). Dessvärre är metoden dyr och omständlig varför den endast används i begränsad utsträckning för analys i forskningssammanhang.

Blödningsanamnes inhämtas säkrast via en strukturerad blödnings-score såsom ISTH-Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT).

Pictorial blood loss assessment charts (PBACs), t.ex. Janssen chart, Barr pictorial chart och

Wyatt menstrual pictogram, kan användas för att objektivt utvärdera blödningsvolymen (24).

Klinisk utredning

Alla kvinnor som söker för riklig menstruationsblödning bör genomgå en klinisk undersökning inför behandling. Exempel på utredningsalgoritm beskrivs i figur 2.

Gynekologisk undersökning kan utlämnas för den som inte har debuterat sexuellt. I rutinundersökningen ingår också ett vaginalt ultraljud. Intrauterina förändringar diagnosticeras företrädesvis med hydrosonografi (25). Vid osäkerhet kan komplettering med hysteroskopisk undersökning krävas. Hos kvinnor över 45 år med RMB bör även en endometriebiopsi tas (26).

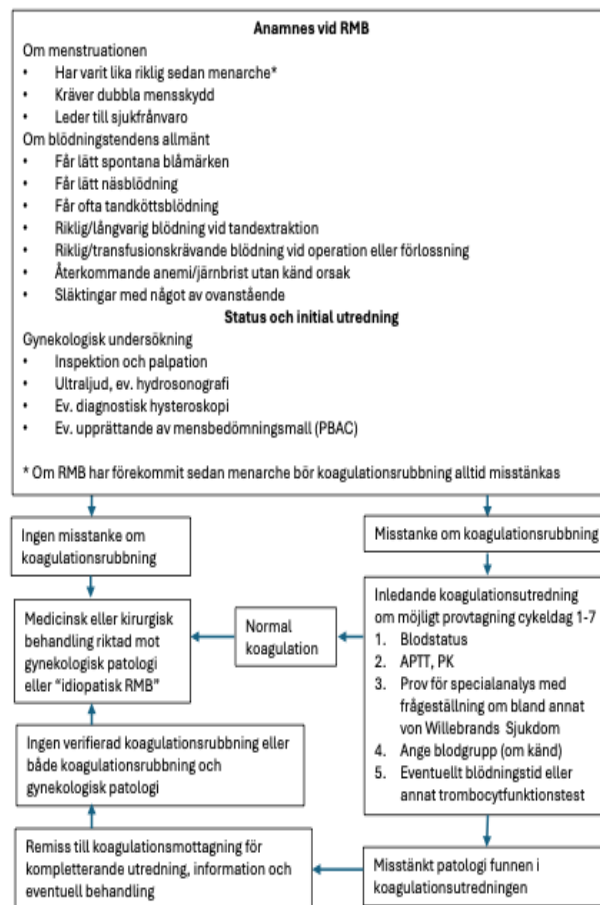
Blodprover

Hemoglobinvärdet och nivåer av järndepåer ska analyseras. Thyroideaprover tas vid misstanke på hypothyreos. Om anamnesen,

inklusive hereditet, inger misstanke om koagulationsdefekt så ska patienten screenas för de vanligaste hemostasrubbningarna såsom VWD, faktor VIII brist och trombocytdysfunktion. En av de starkaste prediktorerna för hemostasrubbning är rikliga menstruationsblödningar sedan menarche, något som talar emot att den bakomliggande orsaken enbart är lokala faktorer i endometriet/uterus, se figur 3.

De yttre omständigheterna inklusive tid i menstruationscykeln är av betydelse vid dessa provtagningar. Stress påverkar nivåerna av vissa koagulationsfaktorer och i anvisningarna från koagulationslaboratoriet finns instruktioner om vila inför provtagning. Tidpunkten i menstruationscykeln kan påverka nivåerna av koagulationsfaktorer, varför provtagning om möjligt bör utföras i början av menstruationscykeln lämpligast cykeldag 3-7 (27).

Figur 2



Bilden framställd av Måns Edlund

Behandling av rikliga menstruationsblödningar

Behandlingen av RMB måste relateras till den bakomliggande orsaken med målet att reducera eller eliminera det aktuella symptomet av RMB. Flera av dessa bakomliggande orsaker behandlas dock på samma sätt.

Trots lika behandling bör vi genomföra en utredning för att diagnosticera etiologin, och i möjligaste mån resonera kring förväntad behandlingseffekt med hänsyn till bakomliggande orsaker.

Behandling vid hemostasdefekt

Icke-hormonella behandlingar

Icke-hormonella behandlingar kan användas hos patienter med rikliga menstruationer oavsett bakomliggande orsak, antingen som monoterapi eller i kombination med hormonella behandlingar (28).

Tranexamsyra

Tranexamsyra är den mest använda icke-hormonella behandlingen mot rikliga menstruationer. Tranexamsyra minskar fibrinolys, har få absoluta kontraindikationer och få biverkningar och är godkänd för behandling av rikliga menstruationsblödningar både i närvaro och frånvaro av en specifik koagulationsrubbnig. Det rekommenderas att använda tranexamsyra enbart under menstruationsdagarna i samma dos som för andra indikationer.

Icke-steroid antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs)

NSAIDs såsom ibuprofen och naproxen har används som behandling mot rikliga menstruationer. De minskar produktionen av prostagladiner E2 och F2 alfa i endometriet som leder till vasokonstriktion och minskad blödning. NSAIDs är generellt inte rekommenderade hos patienter med blödningsjukdomar eftersom de orsakar trombocytfunctionsinhibering vilket i sin tur leder till ökad blödningsbenägenhet.

Desmopressin (DDAVP)

Desmopressin kan administreras intranasalt (ej tillgänglig i Sverige) eller som injektion (oftast subkuntant) i början av menstruationen, fr.a. om tranexamsyra har otillräcklig effekt. Tranexamsyra har visat sig vara effektivare än DDAVP på denna indikation. DDAVP kan tas en gång om dagen under första tre menstruationsdagarna. Patienten bör informeras om biverkningarna, såsom hyponatremi, och vätskerestriktionen som gäller under de dagarna hon tar DDAVP.

Faktorkoncentrat

Kvinnor med svårare former av hemofili eller von Willebrands Sjukdom kan behöva behandlas i samarbete med specialiserad hematolog för till exempel faktorkoncentratbehandling.

Hormonella behandlingar

Övriga behandlingar omfattar könssteroider i olika form och har en antikonceptiv effekt. Exempel är intrauterint levonorgestrel, (LNG-IUD), kombinerade hormonella kontrceptiva (perorala, transdermala eller vaginala), progestiner (injektioner eller subkutana implantat) eller GNRH-agonister, se figur 3. De mest effektiva av dessa behandlingar är intrauterint levonorgestrel eller kombinerade hormonella kontrceptiva i förlängda cykler. Om cykelintervallet med monofasiska kombinerade hormonella kontrceptiva förlängs till tre till tolv månader så kan en blödningsreduktion på upp till 90 procent sannolikt uppnås.

Figur 3.

De mest effektiva medicinska behandlingarna vid ren RMB		
Behandling	Effekt på blödning	Biverkningar
Intrauterint levonorgestrel	90-96%	Oregelbunden blödning.
Kombinerade hormonella kontraktiva, även i förlängda cykler	43-90%	Venöstrombos, bröstsmärta, illamående, viktuppgång, humörpåverkan.
Antifibrinolytisk behandling	50-53%	Gastrointestinala symptom (illamående, buksmärta, diarré).
NSAID	25-47%	Gastrointestinala biverkningar (gastrit, magsår). Ökad blödning hos kvinnor med odiagnotiserad hemostasrubbnig.

Tabellen är framställd av Måns Edlund

Konservativ behandling vid myom

Medicinsk behandling är vanligtvis den första linjen för myomrelaterad AUB och/eller RMB (29). Medicinska alternativ som vanligtvis används för att hantera dessa blödningar är icke-hormonella läkemedel (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel [NSAID] och tranexamsyra), eller hormonella läkemedel (kombinerade orala preventivmedel [COC], intrauterint levonorgestrel, gonadotropinfrisättande hormon- [GnRH] agonister eller orala antagonister, progesteronreceptor- [PR] modulatorer eller aromatasinhibitorer [AI]). Inget av dessa läkemedel har visats överlägset något annat, även om vissa läkemedel medför fler fördelar och är mer specifika för RMB. Dessutom är de flesta av läkemedlen ovan riktade mot endometriet snarare än direkt på myomet, vilket resulterar i minskad menstruationsvolym.

Orala GnRH-antagonister

Orala GnRH-antagonister binder kompetitivt GnRH-receptorer, vilket orsakar en omedelbar sänkning av gonadotropinfrisättning. De

inducerar på så sätt snabbt en reversibel menopaus.

Relugolix i kombination med estradiol 1 mg plus noretindronacetat 0,5 mg som tilläggsbehandling godkändes i maj 2021 för behandling av myom och RMB i upp till 24 månader. Varje tablett innehåller relugolix 40 mg plus estradiol 1 mg plus noretindronacetat 0,5 mg i en daglig dos. Kombinationsterapi uppnår en gynnsam effekt genom att minska symtomen av RMB, samtidigt som man bibehåller en adekvat benmetabolism och förhindrar uppkomsten av vasomotoriska symptom. Kombinationsbehandling med Relugolix visade en snabb och konsekvent minskning av menstruationsblodförluster (>70 procent av patienterna uppnådde det primära effektmåttet efter 24 veckor), minskad anemi och en ökad amenoréfrekvens. Behandlingen tolereras i allmänhet väl med få biverkningar (30)

Kirurgisk behandling

Den enda kirurgiska behandlingen som garanterat kan åstadkomma amenorré är hysterektomi.

Myom är huvudindikationen för benign hysterektomi. Denna procedur bör rekommenderas som ett definitivt kirurgiskt alternativ för patienter med symptomatiska myom som inte önskar framtida barnafödande eller inte vill behålla sin livmoder, särskilt när medicinsk behandling har misslyckats. Hysterektomi förbättrar livskvaliteten i jämförelse med livmodersparande alternativ (31).

Minimalt invasiva metoder för hysterektomi (laparoskopi eller robotassisterad laparoskopi) är att föredra framför laparotomi på grund av minskad morbiditet och mortalitet.

Kirurgisk behandling av myom

Myomektomi är ett konservativt alternativ för symptomatiska myom för de patienter som önskar bevara livmodern eller vill bli gravida i framtiden. Det kirurgiska tillvägagångssättet kan vara hysteroskopiskt, laparoskopiskt eller abdominellt. Submukosala myom, även vid mindre storlekar, är den främsta orsaken till RMB patienter. Vilken typ av operationsteknik (laparoskopisk eller öppen kirurgi) man väljer beror på storlek, lokalisering och antalet myom. Förbättrad livskvalitet har visats med alla myomektomimetoder.

Interventionella radiologiska procedurer

För patienter som inte önskar kirurgisk behandling eller inte svarar på medicinsk behandling finns alternativa livmoderbevarande ingrepp. Interventionella radiologiska alternativ inkluderar

uterusartärembolisering (UAE), högentensivt fokuserat ultraljud, magnetisk-resonans högentensivt fokuserat ultraljud och radiofrekvensablation (32).

Uterusartärembolisering, som orsakar ischemi och nekrotisering av myomet, är associerad med en signifikant minskning av myom- och livmodervolym och minskad blödning. Jämfört med hysterektomi eller myomektomi har patienter som genomgår UAE ett minskat behov av blodtransfusion, men den kan också upplevas ge mindre förbättringar i livskvalitet och dessutom finns en större risk för återfall.

Den högentensiva fokuserade ultraljudsenergin inducerar koagulativ nekros i myomet. Detta kan göras under ledning av ultraljud eller MRI. Behandlingen leder till förbättrad livskvalitet även om en hög grad av återfall har rapporterats. Dessa tekniker resulterar dock huvudsakligen i volymreduktion av myom snarare än RMB-kontroll.

Radiofrekvensablation är en annan livmoderbevarande och minimalt invasiv terapi för symptomatiska myom. Behandlingen använder förhöjda temperaturer för att producera vävnadsdestruktion, vilket syftar till att minska volymen av myomet. Tekniken kan utföras laparoskopiskt eller transcervikalt, med lovande resultat med avseende på livskvalitet och symptom, även om effekten på fertiliteten fortfarande är oklar.

Endometrieablation

Endometrieablation (EA) är en minimalt invasiv kirurgisk teknik som är effektiv för vissa kvinnor med AUB. För närvarande finns två generationer EA. Den första generationens endometrieablationstekniker är

hysteroskopiska och inkluderar rollerballablation, laserablation och transcervikal endometriresektion. Dessa tekniker är effektiva men kräver avsevärd hysteroskopisk träning och en inlärningskurva för att kirurgen ska nå goda resultat. Komplikationer är vanligare med första generationens EA-tekniker, såsom livmoderperforation, blödning och vätskeresorbtion. Risken för vätskeresorbtion betraktas som minimal då bipolär teknik med monitorering av in- och utflöde, så kallad "Hysteromat" används. Trots ökad komplikationsrisk som främst verkar relaterad till den hysteroskopiska delen av tekniken har första generationens EA totalt sett resulterat i en märkbar minskning av antalet utförda hysterektomier. I en 1-års uppföljning kan upp till 90 procent av patienterna ha sekundär amenorré.

Andra generationens endometrieablativa tekniker har till stor del ersatt den första generationens tekniker eftersom de inte är beroende av hysteroskopisk teknik. De är också förknippade med snabbare återhämtning och lägre komplikationsfrekvenser och kan utföras polikliniskt under lokalbedövning. De vanligaste tre metoderna använder högtemperaturvätskor i en ballong (Thermachoice och Cavaterm), bipolär radiofrekvent elektrisk energi (Novasure) och mikrovågsenergi (Microsulis). Flera studier rapporterar nöjdhetsgrader på upp till 90 procent ett år efter behandling, vilket är på samma nivå som första generationens tekniker.

En nyligen genomförd metaanalys visade att mikrovågs- och bipolära radiofrekvensablativa enheter är mer effektiva för att hantera AUB än en termisk ballong eller hydrotermisk ablation.

Andra studier har visat att bipolär radiofrekvent elektrisk energi är överlägsen både termisk ballong och mikrovågsablation vad gäller livskvalitet, patientnöjdhet och amenorréfrekvens (33-36).

Graviditet kan någon gång inträffa efter endometrieablation varför preventivmedel bör rekommenderas till kvinnor i fertil ålder.

Man har påvisat öar av kvarvarande eller regenererande endometrium efter endometrie-resektion/destruktion, även hos kvinnor med amenorré, varför gestagentillägg ska rekommenderas vid behov av östrogensubstitution.

Trots dessa resultat visar studier konsekvent att cirka 20 procent av patienterna som behandlas med EA i slutändan kommer att behöva hysterektomi för att lindra sina symptom. Två nyare metaanalyser av randomiserade kliniska prövningar (RCT) har rapporterat att total hysterektomi var överlägsen EA beträffande kostnad och klinisk effekt. Även intrauterin levonorgestrel-behandling har flera fördelar jämfört med EA, såsom enkel installation och fertilitetsbevarande reversibilitet. En av de senaste studierna visade att det intrauterina levonorgestrelsystemet (IUD) resulterade i en anmärkningsvärd minskning av blodförlust hos kvinnor med AUB (37).

Sammanfattning

Inför behandling av RMB ska kvinnan utredas med syfte att finna bakomliggande orsak och på bästa sätt individualisera behandlingen. LNG-IUD är lika effektivt som endometrieablativa metoder. Endometriresektion är att föredra för kvinnor med intrakavitära förändringar som polyper och myom och för kvinnor som inte vill använda LGN-IUD. Övrig medicinsk behandling minskar blödningsmängden med 50 till 90 procent. (37)

Majoriteten kvinnor med rikliga menstruationsblödningar önskar bevara livmodern, varför minimalinvasiva metoder utvecklats som ett alternativ. Hysterektomi är den enda kirurgiska behandlingen som garanterat kan åstadkomma amenorré. Hysterektomi bör vara förstahandsval i enskilda fall eller hos kvinnor med fortsatta besvär efter endometrieablation.

Referenser

1. van Eijkeren, M.A., Christiaens, G.C.M.L., Scholten, P.C. et al. Menorrhagia. *Drugs* 43, 201–209 (1992).
2. Munro MG. Heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia: Framing the issue. *Int J Gynecol Obstet.* 2023; 162(Suppl. 2): 7-13. doi:10.1002/ijgo.14943
3. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminology- es and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod.* 2007 Mar;22(3):635-43.
4. Oehler MK, Rees MC. Menorrhagia: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 May;82(5):405-22.
5. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Jan; 93(1):52-7.
6. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, Committee FMD. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408.
7. Vannuccini S, Petraglia F, Carmona F, Calaf J, Chapron C. The modern management of uterine fibroids-related abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril.* 2024;122(1):20-30.
8. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(5):290-308.
9. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:633180.
10. Chiyoda T, Lin BL, Saotome K, Kiyokawa S, Nakada S. Hysteroscopic Transcervical Resection for Atypical Polypoid Adenomyoma of the Uterus: A Valid, Fertility-Preserving Option. *J Minimal Invasive Gynecol.* 2018;25(1):163-9 e1.
11. Mäkäräinen L, Ylikorkala O. Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 Sep;93(9):974-8
12. Edlund M, Blomback M, He S. On the correlation between local fibrinolytic activity in menstrual fluid and total blood loss during menstruation and effects of desmopressin. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 Sep;14(6):593-8.
13. Don EE, Middelkoop MA, Hehenkamp WJK, Mijatovic V, Griffioen AW, Huirne JAF. Endometrial Angiogenesis of Abnormal Uterine Bleeding and Infertility in Patients with Uterine Fibroids-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8).
14. Wilansky DL, Greisman B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Mar;160(3):673-7.
15. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Feb 1;139(3):277-80.
16. Edlund M, Blomback M, von Schoultz B, Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol.* 1996 Dec;53(4):234-8.

17. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, Kamphuisen PW, Konkle BA, Martínez-Perez O, McLintock C, Peyvandi F, Winikoff R. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jul;201(1):12.e1-8.
18. James AH. Obstetric management of adolescents with bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:S31–7.
19. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004;111: 734–40.
20. Miller CH, Philipp CS, Stein SF et al The spectrum of haemostatic characteristics of women with unexplained menorrhagia. *Haemophilia* 2011 Jan;17(1):e 223-9
21. De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T, Vanheule K, Debaveye B, Middeldorp S, et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res.* 2015;136(4):749-53.
22. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Aug;97(8):734-9.
23. Hallberg L, Nilsson L. Determination of Menstrual Blood Loss. *Scand J Clin Lab Invest.* 1964;16:244- 8.
24. Magnay JL et al. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Women's Health* 2020;20:24
25. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Jun;82(6):493-504.
26. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Sep;181(3):525-9.
27. Blomback M, Konkle BA, Manco-Johnson MJ, Bremme K, Hellgren M, Kaaja R. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):855-8.
28. James PD et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021;5:280–300
29. Barseghyan M, Chae-Kim J, Catherino WH. The efficacy of medical management of leiomyoma-associated heavy menstrual bleeding: a mini review. *F S Rep.* 2024;5(1):4
30. Al-Hendy A, Venturella R, Arjona Ferreira JC, Li Y, Soulban G, Wagman RB, et al. LIBERTY randomized withdrawal study: relugolix combination therapy for heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(6):662 e1- e25.
31. Anchan RM, Spies JB, Zhang S, Wojdyla D, Bortoletto P, Terry K, et al. Long-term health-related quality of life and symptom severity following hysterectomy, myomectomy, or uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(3):275 e1- e17.
32. Uterine artery embolization for heavy menstrual bleeding. Moss J, Christie A. *Womens Health*

- (Lond). 2016 Jan;12(1):71-7. doi: 10.2217/whe.15.78. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26756068
33. Vitale SG, Della Corte L, Ciebiera M, Carugno J, Riemma G, Lasmar RB, et al. Hysteroscopic Endometrial Ablation: From Indications to Instrumentation and Techniques-A Call to Action. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3).
 34. Leyland N, Laberge P, Evans D, Savard EG, Rittenberg D. Guideline No. 453: Endometrial Ablation in the Management of Abnormal Uterine Bleeding. *J Obstet Gynaecol Can*. 2024;46(9):102641.
 35. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Fergusson RJ. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD000329.
 36. Marchand GJ, Masoud A, Grover S, King A, Brazil G, Ulibarri H, et al. First and second-generation endometrial ablation devices: A network meta-analysis. *BMJ Open*. 2024;14(5):e065966.
 37. Niaraees Zavare AS, Rezapour A, Souresrafil A, Rouholamin S, Nassiri S. Cost-effectiveness of hysterectomy, first- and second-generation endometrial ablation, and levonorgestrel-releasing device for treatment of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2025;25(2):155-71.