

# Abklärung von postmenopausalen Blutungen (PMPB)\*

Kommission Qualitätssicherung der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

## Präambel

Aufbauend auf Evidence-based Medicine (EBM) sollen Guidelines eine Hilfeleistung und Orientierung für Diagnostik und Therapie an der individuellen Patientin erbringen. Die FMH legt Wert darauf, dass Guidelines insbesondere für die Ärzte in der Praxis, aber auch für den klinischen Bereich ihre Anwendung finden sollen. «Leitlinien» sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Arzt und Patientin bei der Entscheidung über zweckdienliche Massnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung) unter spezifischen klinischen Umständen zu unterstützen. Leitlinien stellen den Stand des Wissens über effektive und zweckdienliche Krankenversorgung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dar und wenden sich in erster Linie an den ärztlichen Bereich, erst sekundär an die Öffentlichkeit und die Versicherer.

Wegen der Fortschritte der wissenschaftlichen Erkenntnisse müssen Leitlinien periodisch überarbeitet werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der bei der individuellen Patientin vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen entschieden werden. Im Einzelfall müssen somit die aktuelle Situation der Patientin, ihr Umfeld, ihre sozio-ökonomische Situation, die Komorbidität und Nebendiagnosen, aber auch ihre ethische und religiöse Haltung mitberücksichtigt werden. Damit ist ein entscheidender ärztlicher Freiraum gegeben, welcher es überhaupt ermöglicht, Leitlinien in die Praxis umzusetzen. «Therapeutische Freiheit» bedeutet, dass der Arzt sowohl die Kompetenz hat wie auch die Verantwortung dafür trägt, dass die von ihm an der Patientin vorgenommene Diagnostik bzw. durchgeführte Therapie dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht – therapeutische Freiheit somit gleichermassen als Freiheit wie auch als Verpflichtung, das Richtige zu tun.

Das Erstellen und die laufende Aktualisierung von Leitlinien erfordern hohe Kompetenz, Beharrungsvermögen und zeitlichen Einsatz. Vieles im Medizinberuf basierte schon immer auf Evi-

denz, neu sind eher die Methoden, Fortschritte und Kriterien, die eine Beurteilung der Validität von Studien und eine verständliche Darstellung ihrer Resultate ermöglichen. Eine gute Leitlinie zeigt unter anderem auf, für welche Situationen sie Handlungsempfehlungen anbietet, wie aktuell die Handlungsanweisung ist, welche Grade der wissenschaftlichen Sicherung für jede einzelne Aussage besteht und inwiefern ihre Befolgung der Patientin voraussichtlich einen Nutzen bringen wird. Gute Leitlinien werden den Diskurs zwischen Medizin und Recht (Decision Making Processes) verbessern.

## Expertengruppe

Dr. med. L. Bronz (Koordinator und Leiter); Prof. Dr. med. E. Dreher, Prof. Dr. med. A. Almendral, Dr. med. T. Eggimann, Dr. med. A. Studer, Prof. Dr. med. Urs Haller.

## 1. Einführung

### 1.1 Relevanz des Themas

Es handelt sich bei der PMPB um ein Problem, dem man in der Praxis häufig begegnet und das somit von grosser klinischer Bedeutung ist, jedoch sowohl diagnostisch als auch therapeutisch recht unterschiedlich angegangen wird.

Etwa 5% aller gynäkologischen Untersuchungen werden wegen PMPB durchgeführt [1]. Mit der Überalterung der Bevölkerung, der zunehmenden Anwendung der Hormonsubstitutionstherapie sowie mit dem Einsatz von Tamoxifen in Zusammenhang mit Brustkrebs wird diese Problematik akzentuiert [2–4]. Fast 70% aller gynäkologischen Konsultationen bei peri- und postmenopausalen Frauen stehen im Zusammenhang mit Blutungsstörungen [5]. Die PMPB ist das wichtigste klinische Warnsignal für das Endometriumkarzinom [6] und ist bei etwa 80% der Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom das erste Symptom [7, 8].

In über 60% der Fälle von postmenopausaler Blutung findet sich keine organische Ursache oder eine Atrophie des Endometriums. Da aber in 10 bis 15% ein Endometriumkarzinom die Ursache ist, muss eine Abklärung erfolgen.

\* Überarbeitete Version der Guideline 2000, September 2002, Version 2.

Gründe für eine uterine postmenopausale Blutung sind: Endometriumatrophie (60–80%), Hormonersatztherapie (15–25%), Endometriumpolypen (2–12%), Endometriumhyperplasien (5–10%), Endometriumkarzinome (10–15%) [9–16].

### 1.2 Ziel der Empfehlungen

Die vorliegenden Ausführungen sollen der Ärztin / dem Arzt den Stand für die Vorgehensweise zur Abklärung von postmenopausalen Blutungen aufzeigen um

- ein Endometriumkarzinom und seine Vorstufen frühzeitig zu erfassen;
- gutartige postmenopausale Blutungsursachen zu erkennen;
- die Zahl der invasiven Eingriffe zu reduzieren.

### 1.3 Methode

Um einen schweizerischen Konsens zu erreichen, wurde für die vorliegende Guideline gemäss Vorgaben der FMH und der Kommission Qualitätssicherung der SGGG wie folgt vorgegangen:

#### 1998–1999

- Die Kommission Qualitätssicherung beauftragte eine Arbeitsgruppe unter der Leitung von Dr. L. Bronz, Chefarzt, Bellinzona, mit der Ausarbeitung der Guideline.
- Die vier von der Kommission Qualitätssicherung bestimmten Experten der Arbeitsgruppe trafen sich während zwei Jahren mehrmals, um die Ergebnisse, welche zwischen den Sitzungen in Homerating-Runden erarbeitet wurden, zu evaluieren. Es erfolgten acht Revisionen.
- Die Erstellung der Guideline erfolgte strikte innerhalb der SGGG und wurde in keiner Weise gesponsert; es besteht keinerlei Abhängigkeit.
- Die Literatursuche wurde mit Hilfe der Medline-Datenbank für den Zeitraum von 1990 bis Juli 1998 unter folgenden Stichworten durchgeführt: Postmenopausenblutung, Sonographie, Hysteroskopie, Dilatation und Curettage. Dazu wurden die ganze zur Verfügung stehende deutschsprachige und englische Literatur systematisch analysiert.
- Im Rahmen ihrer regelmässigen Sitzungen überprüfte die Kommission Qualitätssicherung die jeweiligen Vorschläge der Arbeitsgruppe und erteilte Überarbeitungsaufträge.
- Nach Verabschiedung durch die Kommission Qualitätssicherung wurde die Guideline, damals noch Leitlinie genannt, während

zwei Monaten von 60 Mitgliedern der SGGG (Kliniker und in der freien Praxis tätige Mitglieder der Gesellschaft für Allgemeinmedizin [SGAM]) geprüft und unter Berücksichtigung dieser Erfahrungswerte dem Vorstand der SGGG unterbreitet.

- Die Implementierung der Guideline erfolgte über Publikationen in den Printmedien (Schweiz Ärztezeitung 2000;81[29/30]: 1635-46; Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 2000;40[2]:71). Verbreitung durch Internet, Aufnahme durch die Akademie für Fortbildung der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) und Einsatz an den Weiter- und Fortbildungsveranstaltungen der SGGG. Jedes Mitglied der SGGG erhielt ein Exemplar zugestellt.

#### ab 2000

- Die 1999 verabschiedete Guideline hielt fest, dass innert zwei Jahren die Überarbeitung durch die Kommission vorgenommen werden muss. Diese Arbeit wurde 2001 in einer sechsmonatigen Homerating-Runde, während der 100 seit 1999 erschienene Publikationen analysiert wurden, und in einem zweitägigen Workshop zum Abschluss gebracht, so dass jetzt die überarbeitete Version 2 vorliegt.
- Zu den einzelnen klinisch entscheidenden Aussagen der Guideline wurde der Grad der wissenschaftlichen Sicherung gemäss der Klassifikation der «Canadian Task Force on the Periodic Health Examination» beurteilt und angegeben [17]. Damit lässt sich aussagen, ob die einzelnen Entscheidungen hauptsächlich auf Evidenz oder Konsens zustande gekommen sind.

#### Grad der Evidenz (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination [17])

##### Grad I:

Die Evidenz ist aufgrund randomisierter kontrollierter Studien (oder Metaanalysen) von genügendem Umfang derart, dass die Gefahr, dass sie falsch positive oder falsch negative Resultate beinhalten, gering ist.

##### Grad II:

Die Evidenz basiert auf randomisierten kontrollierten Studien, welche jedoch zu klein sind, um ihnen Grad I zuzusprechen; sie können positive Trends, welche jedoch statistisch nicht signifikant sind, oder gar keine Trends zeigen. Sie sind mit einem hohen Risiko falsch negativer Resultate verbunden.

**Grad III:**

Die Evidenz basiert auf nicht randomisierten Kontroll- oder Kohortenstudien, Fallserien, Fallkontrollstudien oder Querschnittstudien.

**Grad IV:**

Die Evidenz basiert auf der Meinung angesehener Experten oder Expertengremien, wie sie in publizierten Konsenskonferenzen oder in Guidelines angegeben werden.

**Grad V:**

Die Evidenz basiert auf der Meinung derjenigen Personen, welche diese Guidelines geschrieben oder aktualisiert haben, beruhend auf ihrer Erfahrung, ihrer Kenntnis der einschlägigen Literatur und der Diskussion mit ihren Fachkollegen.

**1.4 Definition und Zielgruppe**

Bezieht sich auf Frauen, die frühestens 12 Monate nach der letzten Menstruation eine genitale Blutung aufweisen, sowie auf Frauen, die unter Hormonsubstitutionstherapie oder Tamoxifen eine atypische Blutung erfahren.

**2. Zusammenfassung der Empfehlungen****2.1 Die Anamnese und die klinisch-gynäkologische Untersuchung mit Entnahme eines zytologischen Zervixabstriches bilden den ersten Schritt der Abklärung**

- Die Anamnese soll sicherstellen, ob es sich wirklich um eine Blutung aus dem genitalen und nicht aus dem urologischen oder intestinalen Bereich handelt. Die Einnahme von Medikamenten ist festzuhalten, und auf Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms muss geachtet werden. Die weitere Abklärung wird dadurch nicht beeinflusst.
- Die klinisch-gynäkologische Untersuchung hat die Quelle einer PMPB nach anatomischer Lokalisation – *uterin*, *infra-* oder *suprauterin* – nachzuweisen. *Infrauterine* Blutungsursachen sind mit der Inspektion des äusseren Genitale und mit der Spekulumuntersuchung leicht zu diagnostizieren. *Uterine* Ursachen stehen weit im Vordergrund.
- Die Zytologie und die Kolposkopie, ergänzt durch die bimanuelle Untersuchung, lassen ein Zervixkarzinom als Ursache ausschliessen. Im zytologischen Abstrich erkennbare atypische Drüsenzellen wecken den Verdacht auf ein Endometrium-, Tuben- oder Ovarialkarzinom.

**2.2 Die transvaginale Sonographie (TVS) bildet den nächsten Schritt**

- Immer sollen beide Adnexe inspiziert und sonographisch dokumentiert werden. Zystisch-solide Massen im Adnexe-bereich lassen sich damit als *suprauterine* Ursache einer PMPB besser diagnostizieren.
- Danach soll der Uterus kontrolliert werden. Die Messung des Endometriums im Longitudinalschnitt auf Höhe der maximalen Endometriumdicke entscheidet über das weitere Vorgehen.
- Falls die Endometriumdicke  $\leq 4$  mm misst, kann vorerst abgewartet werden. Die Patientin soll nach 3 Monaten mit TVS wieder kontrolliert werden. Falls danach die Endometriumdicke bei TVS  $>4$  mm misst, ist gemäss Ziffer 2.3 vorzugehen.
- Falls die Endometriumdicke  $>4$  mm misst oder falls sie nicht messbar ist, soll eine histomorphologische Abklärung gemäss Ziffer 2.3 durchgeführt werden.
- Die *Hydrosonographie* eignet sich als einfache Methode zur Ergänzung der TVS. Sie kann beim Entscheid mithelfen, welche weiteren invasiven Abklärungen durchgeführt werden sollen (Endometriumbiopsie/hysteroskopische Resektion).
- Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sind in der Regel bei der Abklärung von Patientinnen mit PMPB nicht indiziert.

**2.3 Nur die histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes ermöglicht eine definitive Diagnose**

- Ergeben die TVS oder die Hydrosonographie einen polypösen Befund, ist die hysteroskopisch gezielte Entfernung die diagnostische Methode der Wahl.
- Bei einer symmetrischen oder asymmetrischen Endometriumverdickung bei der Hydrosonographie kann die weniger invasive Endometriumbiopsie genügen. Falls mit dieser Methode kein repräsentatives Material vorliegt, soll eine Hysteroskopie mit Gewebsentnahme durchgeführt werden.
- Eine fraktionierte Curettage sollte in der Regel nicht mehr allein durchgeführt, sondern mit einer Hysteroskopie kombiniert werden.

### 3. Begründungen zu den Empfehlungen

#### ad 2.1 Die Anamnese und die klinisch gynäkologische Untersuchung mit Entnahme eines zytologischen Zervixabstriches bilden den ersten Schritt

Die Anamnese ergibt Hinweise auf eine Hormonersatzbehandlung oder eine allfällige neubegonnene Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten. In den meisten Fällen einer PMPB liegt keine organische Ursache vor. Diese soll deshalb in jedem Fall ausgeschlossen werden.

Der Anamnese folgt die klinisch-gynäkologische Untersuchung. Falls nötig werden weitere diagnostische Massnahmen getroffen (transvaginale Sonographie, Hydrosonographie), bevor die definitive histologische Diagnose durch invasive Methoden erzwungen wird (Hysteroskopie, intrauterine Gewebsentnahme, Hysterektomie).

Das Ziel geht dahin, durch ein Minimum an nicht-invasiven und invasiven Eingriffen die Ursache der PMPB aufzudecken, um eine allfällig nötige Therapie gezielt einzuleiten.

- **Die Anamnese soll festhalten, ob es sich wirklich um eine PMPB handelt und nicht um eine Blutung aus dem urologischen oder intestinalen Bereich. Die Einnahme von Medikamenten (Hormone, Tamoxifen usw.) ist zu protokollieren und auf Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms (Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, St. n. Mammakarzinom) soll geachtet werden.**

Die Menopause ist definiert als der Zeitpunkt der letzten ovarial gesteuerten Menstruation und liegt heute im Mittel bei 51 Jahren. Die Postmenopause (PMP) ist der Zeitraum zwischen Menopause und Senium; sie beginnt 12 Monate nach der letzten spontanen Menstruation [18].

Man spricht von PMPB, wenn nach einem Intervall von mehr als 12 Monaten nach der letzten Menstruation wieder eine Blutung auftritt.

Diese Definition gilt auch für jede Patientin, die unter Hormonsubstitutionstherapie oder Tamoxifen steht. Bei Patientinnen, die unter sequentieller Hormonsubstitutionstherapie stehen, wird jede Blutung, die mehr als 4 Tage vor oder 7 Tage nach Progestineinnahme auftritt, als atypisch angesehen und wie jede andere PMPB abgeklärt [3, 19–21].

Sehr selten wird über Blasenkarzinome [8, 22, 23] oder Kolonkarzinome [22] als Ursache einer PMPB berichtet; deshalb sollte bei der Anamnese sorgfältig der Ursprung der Blutung erfragt werden.

Da das Endometriumkarzinom die häufigste maligne Ursache einer PMPB ist, sollte nach seinen Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie und St. n. Mammakarzinom, Einnahme von Östrogenen allein ohne Gestagenzusatz, Tamoxifen usw. gefragt werden.

Die Beziehung zwischen Tamoxifen und Endometriumphathologie ist ausserordentlich komplex [4]. Bei asymptomatischen Patientinnen kommen 2 wesentliche Konsensusmeetings zu unterschiedlichen Ergebnissen betreffend Notwendigkeit, mittels TVS das Endometrium zu überwachen und entsprechend weiter ab einer Endometriumdicke von >5 mm abzuklären [3, 4] (Evidenz IV).

- **Die klinisch-gynäkologische Untersuchung dient dazu, die Quelle einer PMPB nach anatomischer Lokalisation – uterin, infra- oder suprauterin – festzustellen.**

*Infrauterine* Blutungsursachen (Vulva, Vagina) sind mit der Inspektion des äusseren Genitale und mit der Spekulumuntersuchung leicht zu diagnostizieren.

*Suprauterine* Blutungsursachen (Tuben, Ovarien) sind durch die Palpation der inneren Genitalorgane schwieriger zu erfassen, werden aber häufig durch die transvaginale Sonographie entdeckt [8, 16, 22, 24, 25], wobei man an erster Stelle gutartige Ovarialzysten findet, gefolgt von bösartigen Ovarialtumoren.

Die *uterinen* sind die *häufigsten Ursachen einer PMPB*.

Die Häufigkeit des Zervixkarzinoms wird sehr unterschiedlich angegeben, zwischen 0,8 und 12,9% der Patientinnen mit einer PMPB [10, 14, 16, 24]. Entsprechend stark variiert in der Literatur das Verhältnis Korpuskarzinom: Zervixkarzinom zwischen 1/1 [10] bis zu 10/1 [14].

Das Zervixkarzinom kann mit der gynäkologischen Untersuchung (Spekulum, Kolposkopie), ergänzt durch die Zytologie oder Biopsie, mit höchster Treffsicherheit diagnostiziert werden. Diese Abklärungsschritte müssen immer an erster Stelle stehen [26, 27]. Erweist sich der Uterus bei der bimanuellen Untersuchung als vergrössert, ist an submuköse Myome [28–31] oder seltener an Sarkome [1, 13, 23] als Blutungsursachen zu denken.

Ist der Uterus palpatorisch nicht vergrössert, ist eine organische korporeale Ursache aber nicht ausgeschlossen. Die Effizienz der klinischen Untersuchung ist von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Sie spielt aber nur eine untergeordnete Rolle bei der Diagnose der korporealen postmenopausalen Blutungsursachen.

## ad 2.2 Die nicht invasive Methode der Wahl zur weiteren Abklärung einer PMPB ist die transvaginale Sonographie (TVS)

Gutartige Ovarialzysten und Ovarialkarzinome können eine PMPB verursachen. Häufig werden sie bei der gynäkologischen Untersuchung gar nicht entdeckt [24].

Die TVS kann zystische und solide Massen im Adnexebereich erfassen und teilweise auch differenzieren [8, 16, 22, 24–26] (Evidenz III). Bei jeder Ultraschalluntersuchung sollen beide Adnexe inspiziert und dokumentiert werden.

Bei den korporalen Ursachen findet man in der bisher grössten, multizentrisch, prospektiv durchgeführten und 1995 publizierten Studie, gemäss Histologie, der Häufigkeit nach: atrophes Endometrium (59%), benigne Polypen (12,4%), Endometriumkarzinom (10,1%), Hyperplasien des Endometriums (9,9%), noch aktives Endometrium (6,8%), andere seltenere Ursachen (1,8%) [14] (Evidenz III).

In dieser Studie wird nicht differenziert, ob bei der Hyperplasie eine Atypie vorhanden ist oder nicht. Ihr prozentualer Anteil in der Literatur variiert stark von 1,2% bis 13% [6, 7, 12, 24, 31, 32].

Weiterhin ist die Inzidenz von Myomen nicht erwähnt, da die histologische Diagnose hauptsächlich an durch fraktionierte Curettage gewonnenem Gewebematerial erstellt wurde. Submuköse Myome findet man bei Patientinnen mit PMPB in 6 bis 7% [29, 31], ihr prozentualer Anteil ist massiv erhöht bei den Autoren, die die Ursachen einer PMPB mittels operativer Hysteroskopie behoben haben: 35–48% [28, 30].

Die histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes ergibt in rund 50–60% ein atrophes Endometrium.

– **Die TVS ist eine geeignete Methode zur Beurteilung des Endometriums. Bei einer Endometriumdicke  $\leq 4$  mm kann auf eine histologische Abklärung verzichtet werden.**

Die Messung des Endometriums erfolgt im Längsschnitt auf Höhe der maximalen Endometriumdicke (aussen–aussen). Bei flüssigkeitsgefülltem Cavum uteri wird der Flüssigkeitssaum gesondert vermessen und von der Gesamtdicke abgezogen. Die Messung soll bei entleerter Blase mit einem 5–10 MHz transducer erfolgen [3, 33, 35]. Aus den Arbeiten, die detaillierte Angaben bezüglich Endometriumdicke und -histologie für verschiedene «Cut-off levels» aufweisen, wurden mit dem Cut-off level von  $\leq 4$  mm und  $> 4$  mm beziehungsweise von  $\leq 5$  mm und  $> 5$  mm die entsprechend korrekten und nicht korrekten

Ultraschalldiagnosen für die wichtigsten histologischen Diagnosen zusammengestellt (Tab. 1–4).

### *Atrophie des Endometriums (Tab. 1)*

In 8 meist prospektiven Arbeiten bei insgesamt 2881 Patientinnen mit PMPB wurde in 1575 Fällen eine Atrophie diagnostiziert (54,7%).

In 1127 von 1575 Fällen (71,5%) war bei einem Cut-off von  $\leq 4$  mm Endometriumdicke die richtige Diagnose mittels TVS gestellt worden.

Bei weiteren 448 Frauen (28,5%) mit der histologischen Diagnose Atrophie betrug die mittels TVS gemessene Endometriumdicke aber mehr als 4 mm. Die entsprechenden Werte bei einem Cut-off von 5 mm waren 81,8% und 18,2%. Hier ist durch den Einsatz weiterer nicht invasiver Abklärungen, zum Beispiel Hydrosonographie, eine Verbesserung der Diagnostik noch möglich.

Durch den Einsatz der TVS kann mittels Bestimmung der Dicke des Endometriums in rund 50% der Fälle (12–83,7%) auf eine histomorphologische Abklärung verzichtet werden mit entsprechender Kostensenkung [7, 8, 12, 13, 22, 25, 36–39] (Evidenz III). Allerdings wurde darauf hingewiesen, dass das Alter und der Body Mass Index unabhängige Faktoren sind, die die Sensitivität und den positiven prädiktiven Wert bei einem Cut-off von  $\leq 4$  mm beeinflussen [25, 40] (Evidenz III).

### *Endometriumkarzinom (Tab. 2)*

In 19 meist prospektiven Arbeiten wurde bei insgesamt 4469 Patientinnen mit PMPB in 476 Fällen (10,6%) ein Endometriumkarzinom histologisch verifiziert. 8 von 476 Frauen (1,7%) wiesen bei der TVS eine Endometriumdicke von  $\leq 4$  mm auf, 15 von 476 Frauen (3,2%) hatten bei der TVS eine Endometriumdicke von  $\leq 5$  mm. Bei der Abklärung der PMPB mit TVS werden bei einem Cut-off von 4 mm 0,17% (8/4469), bei einem Cut-off von 5 mm 0,33% (15/4469) der Endometriumkarzinome nicht erfasst.

### *Endometriumpolypen (Tab. 3)*

In 11 ebenfalls meist prospektiven Arbeiten bei insgesamt 3307 Patientinnen mit PMPB wurden in 375 Fällen (11,3%) Endometriumpolypen histologisch verifiziert. 29 von 375 Frauen (7,7%) wiesen bei der TVS eine Endometriumdicke von  $\leq 4$  mm auf, 48 von 375 Frauen (12,8%) hatten bei der TVS eine Endometriumdicke von  $\leq 5$  mm. Bei der Abklärung der PMPB mit TVS werden bei einem Cut-off von 4 mm 0,87% (29/3307), bei einem Cut-off von 5 mm 1,45% (48/3307) der Endometriumpolypen nicht erfasst.

*Hyperplasie des Endometriums (Tab. 4)*

Bei 3808 Patientinnen mit PMPB in 15 wiederum meist prospektiven Arbeiten wurde in 420 Fällen (11,0%) eine histologisch gesicherte Endometriumhyperplasie gefunden. 10 von 420 Frauen (2,4%) wiesen bei der TVS eine Endometriumdicke von  $\leq 4$  mm auf, 24 von 420 Frauen (5,7%) hatten bei der TVS eine Endometriumdicke von  $\leq 5$  mm. Bei der Abklärung der PMPB mit TVS werden bei einem Cut-off von 4 mm 0,26% (10/3808), bei einem Cut-off von 5 mm 0,63% (24/3808) der Endometriumhyperplasien nicht erfasst.

Die Beurteilung der oben aufgeführten Literatur lässt den Schluss zu, dass mit der alleinigen Messung der Endometriumdicke bei einem Cut-off von 4 mm in 1,3% der Fälle, bei einem Cut-off von 5 mm in 2,4% der Fälle pathologische Endometriumbefunde nicht erfasst werden.

Neuerdings liegen die Resultate einer Metaanalyse von 35 Arbeiten (5892 Fälle) vor, wonach bei einer Endometriumdicke von  $\leq 5$  mm auf eine histologische Abklärung verzichtet werden könne [19] (Evidenz I), und wurde vom Consensus der «Society of Radiologists in Ultrasound» so übernommen [3]. Allerdings sind die Resultate dieser Metaanalyse nicht unumstritten, so kam ein Consensusmitglied in einer nachfolgenden Beurteilung zum Schluss, dass zum jetzigen Zeitpunkt ein Heraufsetzen des Cut-offs von 4 auf 5 mm nicht empfohlen werden kann [46].

- **Bei einer Endometriumdicke von  $\leq 4$  mm darf vorerst auf eine histo-morphologische Diagnose verzichtet werden. Nachfolgende Kontrollen in 3monatigen Abständen sind aber notwendig [13, 26, 27] (Evidenz II).**
- **Falls das Endometrium bei TVS nicht messbar ist oder falls die Endometriumdicke  $> 4$  mm beträgt, müssen weitere Abklärungen durchgeführt werden.**

Im Nordic-Trial konnte bei 30 Patientinnen (2,8%) das Endometrium mit der TVS nicht gemessen werden, darunter fand sich ein Fall mit einem Endometriumkarzinom [14] (Evidenz III). In einer weiteren Studie erwies sich das Endometrium unter 29 Patientinnen mit Endometriumkarzinom in 4 Fällen als nicht messbar [11] (Evidenz III).

Aus der obigen Analyse geht hervor, dass die meisten benignen und malignen Veränderungen des Endometriums eine Endometriumdicke von  $> 4$  mm zeigen. Dabei befinden sich Polypen, Hyperplasien, atypische Hyperplasien, Endometriumkarzinome, aber auch 28,5% der Atrophien.

*Die Messung der Endometriumdicke mit der TVS ist also sehr sensitiv, aber auch wenig spezifisch.* Um die Spezifität zu erhöhen, haben gewisse Autoren zusätzliche Kriterien zur Beurteilung des Endometriums eingeführt: die Echogenität, die Homogenität sowie die Abgrenzung zum Myometrium [34, 39, 47, 48]. Bezüglich der Reproduzierbarkeit der Messungen sei der Hinweis auf eine Arbeit gegeben, die zeigt, dass Unerfahrene stark variierende Messresultate erhalten, d.h. dass zur Minimierung der Fehlerquote grosse Übung nötig ist [49] (Evidenz III).

- **Aus den meisten Arbeiten geht hervor, dass bei einer Endometriumdicke von  $\leq 4$  mm kaum pathologische Veränderungen zu erwarten sind, wohl aber fast sicher bei Messresultaten von  $> 10$  mm. Die Grauzone, die bis mehr als  $\frac{1}{3}$  der pathologischen Alterationen umfasst, liegt bei einer Endometriumdicke von 5 bis 10 mm [49].**
- **Die Hydrosonographie eignet sich als Methode zur Ergänzung der TVS.**

Ihre Durchführung ist leicht, sie wird von der Patientin gut ertragen und gibt bessere Auskünfte über die pathologischen Veränderungen im Cavum uteri.

Die Hydrosonographie erleichtert ferner den Entscheid, welche weiteren invasiven Abklärungen durchgeführt werden sollen. Somit kann man auf weitere 50% der Eingriffe verzichten. Dieses Verfahren ist spezifischer als die alleinige Messung der Endometriumdicke, indem intrakavitäre Prozesse (Polypen/Myome) und asymmetrische Endometriumverdickungen besser dargestellt werden. Ihr Wert wird mit dem der diagnostischen Hysteroskopie verglichen. In 3 bis 8% der Fälle ist die Hydrosonographie, meist wegen einer Zervikalkanalstenose, nicht durchführbar [2, 29, 31, 50–55] (Evidenz III).

Ergibt die Hydrosonographie den Verdacht auf einen Polypen oder ein submuköses Myom, wird der nächste Schritt direkt die operative Hysteroskopie mit Resektion des Befundes (Schlinge oder Laser) sein [28, 30, 54, 55]. Falls eine asymmetrische Endometriumverdickung oder der Verdacht auf ein Endometriumkarzinom vorliegt (unregelmässige Begrenzung, schlechte Distension des cavum uteri, Infiltration des Myometriums), ist eine hysteroskopisch gezielte Gewebentnahme die Abklärung der Wahl [24, 55].

Die Verschleppung von Tumorzellen durch die Hydrosonographie ist möglich [56], deshalb sollte bei dringendem Verdacht auf ein Korpuskarzinom keine Hydrosonographie, sondern direkt eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden.

Folgende Tatbestände fordern bei der postmenopausalen Blutung neben der Vaginalsonographie eine weitere Abklärung: die rezidivierende PMPB, Endometrium sonographisch >4 mm oder nicht messbar, Endometriumzellen und/oder atypische Drüsenzellen im zytologischen Zervixabstrich, nicht repräsentatives, atypisches oder zervikales Gewebematerial bei einer diagnostischen Biopsie (Pipelle oder Vabra) [26, 27, 57–59] (Evidenz III).

Computertomographie und MRI sind bei der primären Abklärung einer PMPB nicht indiziert [60].

**Ad 2.3 Die morphologische Abklärung: Nur die histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes ermöglicht eine definitive Diagnose. Die Abklärung kann in Stufen zunehmender Invasivität erfolgen**

- Endometriumbiopsien, zum Beispiel Pipelle, Vabra, erreichen eine hohe Treffsicherheit bei der Diagnose des Endometriumkarzinoms, sind jedoch zur Erfassung gutartiger Veränderungen (z. B. Polypen) ungenügend.

Die Pipelle de Cornier oder Vabra-Aspirationscurettage haben, insbesondere in Kombination mit einer Vaginalsonographie, eine Sensitivität von bis zu 100% in der Entdeckung des Endometriumkarzinoms, sind aber weniger gut geeignet für den Nachweis benigner uteriner Blutungsursachen (submuköse Myome, Polypen), welche sich bei PMPB in bis zu 90% der Fälle finden [28, 61–63] (Evidenz III).

- Die fraktionierte Curettage gilt noch als Goldstandard, gibt jedoch nicht in allen Fällen für die zugrunde liegende Erkrankung ein repräsentatives Ergebnis.

Die Dilatation und blinde Curettage kann je nach Autor in bis zu 6% der Fälle – bei kleinen Zahlen noch häufiger – von Endometriumkarzinom falsch negativ sein [42, 64–67] (Evidenz III). Die Dilatation und Curettage hat bei gleichem prädikativem Wert bezüglich Endometriumkarzinom eine höhere Komplikationsrate als Pipelle oder Vabra und ist mit bis zu 10fach höheren Kosten verbunden [15, 68].

Bei der Abklärung von PMPB unter Tamoxifen genügt die konventionelle Curettage oft nicht, weshalb nach Möglichkeit eine hysteroskopische Endometriumquadrantenbiopsie oder Endometriumresektion vorzuziehen ist [4, 21] (Evidenz IV).

- **Der blinden Gewebsentnahme (Biopsie, fraktionierte Curettage) ist die hysteroskopisch gezielte Biopsie bei der primären Abklärung jeder PMPB vorzuziehen, bei rezidivierenden PMPB ist sie notwendig.**

Eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Sonographie und/oder Aspirationscurettage hat die Hysteroskopie mit gezielter Endometriumbiopsie unter Praxisbedingungen («Office Hysteroscopy»). Sowohl vom Zeitaufwand, welcher im Bereich von 5–10 Minuten liegt, als auch von seiten der Schmerzhaftigkeit her wird diese Methode in der englischsprachigen Literatur vorgezogen [69, 70] (Evidenz III). Polypen können gleichzeitig entfernt werden. Die Office Hysteroscopy hat ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis. Bis zu 60% der Hospitalisationen wegen PMPB können angeblich eingespart werden [24, 69] (Evidenz IV).

Sowohl die diagnostische als auch die operative Hysteroskopie ist mit gewissen, in der Regel seltenen Komplikationen behaftet. Diese hängen mit der Manipulation (Perforation, Infektion), dem Einbringen von Energie (Verletzung umgebender Organe) und den Distensionsmedien (CO<sub>2</sub>-Embolie, Einschwemmsyndrom) zusammen [71–73]. In der Regel liegt die Komplikationsrate bei der diagnostischen Hysteroskopie im Bereich von 1%. Meistens handelt es sich um Perforationen, die teils bei der Dilatation und somit auch bei alleiniger Curettage auftreten können. Seltener geschieht die Perforation mit dem Hysteroskop, wenn das Instrument unter Sicht eingeführt wird [74–80].

Neben den möglichen Komplikationen besteht während der Hysteroskopie auch das Risiko einer Aussaat von Tumorzellen im Falle eines Endometriumkarzinoms. Dass bei der Hysteroskopie Endometriumzellen und Tumorzellen verschleppt werden können, ist von mehreren Autoren gezeigt worden, wobei zum Teil von denselben Autoren in anderen Publikationen keine Signifikanz gefunden wurde. Insbesondere ist aber die prognostische Bedeutung der Verschleppung von Tumorzellen mit grosser Wahrscheinlichkeit gering, da sich bisher keine signifikanten Unterschiede beweisen liessen [81–88] (Evidenz III). Dennoch sollte die Verschleppung von Tumorzellen bei hochgradigem Verdacht auf ein Endometriumkarzinom vermieden und auf eine Hysteroskopie verzichtet werden [83, 85] (Evidenz IV).

Folgende Nachteile des Verfahrens verhierten allerdings eine weite Etablierung:

1. Bei einer Zervikalstenose kann der Eingriff nicht durchgeführt werden.
2. Die Methode ist an einen infrastrukturellen Mehraufwand gebunden.

Daneben bleibt zu erwähnen, dass die richtige Beurteilung des Cavum uteri, welche zur gezielten Gewebentnahme notwendig ist, ein hohes Mass an Erfahrung voraussetzt.

Eine Umfrage bei sämtlichen niedergelassenen Gynäkologen in Schottland hat gezeigt, dass auch dort die Office Hysteroscopy mit Biopsie nicht etabliert ist und nur 17% der Befragten sie in der Endometriumabklärung anwenden [89].

Die Office Hysteroscopy mit Endometriumbiopsie überzeugt vom Aufwand und Ertrag her. Sie erfordert aber eine entsprechende Einrichtung und Erfahrung und hat sich bei uns vorerst nicht durchgesetzt.

*Die diagnostische Hysteroskopie mit Dilatation und Curettage* erfordert meistens eine ambulante Spitalaufnahme oder eine Kurzhospitalisation, obschon z.B. Gimpelson [90] die Hysteroskopie und Curettage als «Office Surgery» durchführt. Die Dilatation macht eine lokale, evtl. eine regionale Analgesie oder eine Vollnarkose notwendig [91]. Die Sensitivität und Spezifität liegen noch höher als bei der diagnostischen Hysteroskopie mit gezielter Gewebentnahme, denn trotz inspektorisch unauffälligem Endometrium kann sich histologisch ein Endometriumkarzinom finden, welches der gezielten Biopsie entgangen wäre [24, 33, 90, 91] (Evidenz III). Aus diesem Grund gehört in Weiterbildungskliniken in der Schweiz die Curettage mit vorgängiger Hysteroskopie zum Standardvorgehen [92]. Ein zweizeitiges Vorgehen, wie es von Gücer [33] gefordert wird, bringt keinen zusätzlichen Vorteil.

Eine Hysteroskopie als Kontrolle unmittelbar im Anschluss an die Curettage ermöglicht festzustellen, ob allfällige Polypen oder suspekte Befunde auch tatsächlich entfernt wurden, denn bei der Dilatation und blinden Curettage werden oftmals weniger als 75% des Cavum uteri erfasst [15, 67].

Auch Hysteroskopie plus Curettage können keine 100prozentige Sensitivität und Spezifität erreichen. Es stimmen aber alle Autoren darin überein, dass sich die beiden Methoden in ihrer diagnostischen Aussagekraft bei PMPB ergänzen. Hyperplasie und Karzinome werden bei der Curettage eher erfasst, dagegen ist die Hysteroskopie bei der Entdeckung von Polypen und Myomen überlegen [24, 90, 91].

Die Hysteroskopie mit Endometriumbiopsie oder Curettage sollte als neuer Goldstandard in der Abklärung von PMPB angesehen werden (Tab. 5 und 6) [93] (Evidenz III).

– **Die Hysterektomie ist bei technisch nicht abklärbaren rezidivierenden PMPB als letzte diagnostische Methode indiziert.**

Die Dilatation und Curettage galt während mehr als einem Jahrhundert als Goldstandard in der Abklärung und zum Teil auch Therapie der PMPB. Bei rezidivierenden Blutungen oder unklaren histologischen Befunden war häufig die Hysterektomie die einzige Lösung. Durch die Entwicklung von Sonographie, diagnostischer und therapeutischer Hysteroskopie kann eine Hysterektomie bei PMPB oft vermieden werden. Auch bei persistierender PMPB darf bei Vorliegen einer benignen Histologie zugewartet werden, da ein Endometriumkarzinom unwahrscheinlich ist. Regelmässige Nachkontrollen sind aber geboten [55] (Evidenz II).

Kann wegen einer unüberwindbaren Zervikalstenose keine Abklärung ausser der Vaginalsonographie erfolgen, sollte eine Hysterektomie bei auffälligem sonographischem Befund in Betracht gezogen werden [58, 104, 105] (Evidenz III).

Die Indikation zur Abklärung einer PMPB mittels Hysterektomie ist mit den heutigen diagnostischen Möglichkeiten nur noch in wenigen Fällen gegeben.

– **Wenn bei der Abklärung von atypischen Drüsenzellen im zytologischen Zervixabstrich keine Pathologie im Uterus festgestellt wird, soll an die Möglichkeit von höher liegenden Läsionen (Tube, Ovar) gedacht und entsprechende Abklärungen durchgeführt werden [106] (Evidenz IV).**

## 4. Anhang

Tabelle 1

Prävalenz der Endometriomatrophie bei Patientinnen mit PMPB in bezug auf mittels TVS gemessener Endometriumdicke.

Anzahl Patientinnen mit PMPB	Anzahl Atrophien	TVS				Literatur
		korrekte Diagnose		nicht korrekte Diagnose		
		≤ 4 mm	≤ 5 mm	> 4 mm	> 5 mm	
54	30	28	28	2	2	6
162	75	60	73	15	2	12
1138	667	491	562	176	105	14
179	117	113	117	4	–	23
930	458	262	316	196	142	25
103	33	21	25	12	8	32
166	108	93	101	15	7	38
149	87	59	67	28	20	41
<b>2881</b>	<b>1575</b>	<b>1127</b>	<b>1289</b>	<b>448</b>	<b>286</b>	

Tabelle 2

Prävalenz des Endometriumkarzinoms bei Patientinnen mit PMPB in bezug auf mittels TVS gemessener Endometriumdicke.

Anzahl Patientinnen mit PMPB	Anzahl Endometriumkarzinom	TVS				Literatur
		korrekte Diagnose		nicht korrekte Diagnose		
		> 4 mm	> 5 mm	≤ 4 mm	≤ 5 mm	
54	4	4	4	–	–	6
150	19	19	18	–	1	7
250	24	24	24	–	–	8
162	18	18	18	–	–	12
1138	114	114	112	–	2	14
205	18	18	18	–	–	22
179	13	13	13	–	–	23
930	107	105	103	2	4	25
103	13	13	13	–	–	32
87	9	9	9	–	–	33
129	16	16	16	–	–	36
353	42	42	42	–	–	37
166	15	14	13	1	2	38
103	14	14	14	–	–	39
149	16	13	13	3	3	41
140	6	6	6	–	–	42
81	16	16	16	–	–	43
30	1	1	1	–	–	44
60	11	9	8	2	3	45
<b>4469</b>	<b>476</b>	<b>468</b>	<b>461</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	

Tabelle 3

Prävalenz der Endometriumpolypen bei Patientinnen mit PMPB in bezug auf mittels TVS gemessener Endometriumdicke.

Anzahl Patientinnen mit PMPB	Anzahl Polypen	TVS				Literatur
		korrekte Diagnose		nicht korrekte Diagnose		
		> 4 mm	> 5 mm	≤ 4 mm	≤ 5 mm	
54	7	6	6	1	1	6
250	19	19	19	–	–	8
162	21	15	15	6	6	12
1138	140	134	129	6	11	14
205	13	13	13	–	–	22
179	18	18	18	–	–	23
930	97	84	72	13	25	25
129	14	14	14	–	–	36
149	28	25	23	3	5	41
81	16	16	16	–	–	43
30	2	2	2	–	–	44
<b>3307</b>	<b>375</b>	<b>346</b>	<b>327</b>	<b>29</b>	<b>48</b>	

Tabelle 4

Prävalenz der Endometriumhyperplasien bei Patientinnen mit PMPB in bezug auf mittels TVS gemessener Endometriumdicke.

Anzahl Patientinnen mit PMPB	Anzahl Hyperplasien	TVS				Literatur
		korrekte Diagnose		nicht korrekte Diagnose		
		> 4 mm	> 5 mm	≤ 4 mm	≤ 5 mm	
54	8	7	6	1	2*	6
150	11	11	11	–	–	7
250	45	45	45	–	–	8
162	19	19	19	–	–	12
1138	112	106	104	6	8	14
205	13	13	13	–	–	22
179	13	13	13	–	–	23
930	120	117	107	3	13	25
103	5	5	5	–	–	32
129	16	16	16	–	–	36
166	12	12	11	–	1	38
103	37	37	37	–	–	39
149	4	4	4	–	–	41
30	3	3	3	–	–	44
60	2	2	2	–	–	45
<b>3808</b>	<b>420</b>	<b>410</b>	<b>396</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	

\* 1 atypische Hyperplasie.

Tabelle 5

Sensitivität und Spezifität ohne Trennung in prämenopausal und gemischt.

Anzahl Patientinnen	Hysteroskopie		TVS		Literatur
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	
229	96	92,6			94
68	97	93	100	80	98
68	78	54	95	65	99
149	79	93	54	90	101
803	71,8	96,4			102
<b>1317</b>					

Tabelle 6

Sensitivität und Spezifität postmenopausal.

Anzahl Patientinnen	Hysteroskopie		TVS		Hysteroskopie + Cur		Literatur
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	
103	89	98	100	30,8			32
81	95,3	93,9	95,8	45,5			43
1031	87,8	84,5			96,7	100	74
39	93,7	76,9					95
45	86,9	91,7	73,9	95,7			96
51	97	88	100	75			97
28	100	89,4	100	60,8			100
595	85,1	100					102
419	96,5	93,6	95,1	54,8			103
<b>2392</b>							

## 5. Literatur

- 1 Dubinsky TJ, Parvey HR, Maklad N. The role of transvaginal and endometrial biopsy in the evaluation of peri- and postmenopausal bleeding. *Am J Roentgenol* 1997;169:145-9.
- 2 O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: A comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:956-61.
- 3 Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, Benacerraf BR, Bloss JD, Carlos R, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding. Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference Statement. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1025-36.
- 4 Neven P, Vergote I. Tamoxifen, screening and new oestrogen receptor modulators. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2001;15:365-80.
- 5 Nagele F, O'Connor H, Baskett TE, Davies A, Mohammed H, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding on hormone replacement therapy: a comparison with postmenopausal bleeding. *Fertil Steril* 1996;65(6): 1145-50.
- 6 Wolman I, Sagi J, Ginat S, Jaffa AJ, Hartoov J, Jedwab G. The sensitivity and specificity of vaginal sonography in detecting endometrial abnormalities in women with postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 1996;24:79-82.
- 7 Pertl B, Lahousen M, Pieber D, Heidarfadai HJ, Giuliani A. Stellenwert der Sonographie bei der Früherkennung des Endometriumkarzinoms. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1996;36:14-20.
- 8 Grigoriou O, Kalovidouros A, Papadias C, Antoniou G, Antonaki V, Giannikos L. Transvaginal sonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Maturitas* 1996;23:9-14.
- 9 Novak's GYNECOLOGY. 12<sup>th</sup> edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 1057-110.
- 10 Lee WH, Tan KH, Lee YW. The aetiology of postmenopausal bleeding – a study of 163 consecutive cases in Singapore. *Singapore Med J* 1995;36:164-8.
- 11 Schramm T, Kürzl R, Schweighart C, Stuckert-Klein AC. Endometriumkarzinom und Vaginalsonographie: Untersuchungen zur diagnostischen Validität. *Geburtsh Frauenheilk* 1995;55:65-72.
- 12 Mateos F, Zarauz R, Seco C, Rayward JR, del Barrio P, Aguirre J, Bajo, JM. Assessment with transvaginal ultrasonography of endometrial thickness in women with postmenopausal bleeding. *Eur J Gynecol Oncol* 1997;18:504-7.
- 13 Timmerman D, Vergote J. Endometrial cancer and uterine sarcoma. In: Brosens J, Wamsteker K. *Diagnostic imaging and endoscopy in gynecology. A practical guide.* London: W. B. Saunders; 1997. p. 199-212.
- 14 Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-94.
- 15 Grimes DA. Diagnostic dilatation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1-6.
- 16 Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:133-6.
- 17 Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. A Canadian Consensus document. *Can Med Assoc J* 1998: 158(3 Suppl).
- 18 Keller PJ. Grundlagen und Definitionen. In: Keller PJ. *Menopause.* Bern: Bähler; 1995. S. 7-11.
- 19 Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280:1510-17.
- 20 Omodei U, Ferrazzia E, Ruggeri C, Palai N, Fallo L, Dordoni D, Perugino G. Endometrial thickness and histological abnormalities in women on hormonal replacement therapy: a transvaginal ultrasound/hysteroscopic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:317-20.
- 21 Rageth JC, Bronz L, Granberg S. Tamoxifen und Endometrium: Überwachung und Abklärung endometrialer Veränderungen. *Arch Gynecol Obstet* 1995;256 (Suppl):122-7.
- 22 Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norström A, Fiberg L. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:47-52.
- 23 Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T. Sonographic depiction of postmenopausal endometrium with transabdominal and transvaginal scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:279-83.
- 24 Gupta JK, Wilson S, Desai P, Hau C. How should we investigate women with postmenopausal bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:475-9.
- 25 Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:315-21.
- 26 Gull B, Carlsson SÅ, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:509-15.
- 27 Epstein E, Valentin L. Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness <5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:499-504.

- 28 Townsend DE, Fields G, McCausland A, Kauffman K. Diagnostic and operative hysteroscopy in the management of persistent postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993;82:419-21.
- 29 Cohen JR, Luxman D, Sagi J, Yovel I, Wolman I, David MP. Sonohysterography for distinguishing endometrial thickening from endometrial polyps in postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:227-30.
- 30 Cravello L, de Montgolfier R, D'Ercole C, Boubli L, Blanc B. Hysteroscopic surgery in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:563-6.
- 31 Bronz L, Suter T, Rusca T. The value of transvaginal sonography with and without saline instillation in the diagnosis of uterine pathology in pre- and postmenopausal women with abnormal bleeding or suspect sonographic findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:53-8.
- 32 Osmers R, Völksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma. *Lancet* 1990;335:1569-71.
- 33 Gücer F, Arikan MG, Petru E, Mitterdorfer B, Lahousen M, Lax S. Aussagekraft der kombinierten Anwendung von Vaginalsonographie und Hysteroskopie bei peri- und postmenopausalen Blutungen. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 1996;36:9-13.
- 34 Sheikh M, Sawhney S, Khurana A, Al-Yatama M. Alteration of sonographic texture of the endometrium in postmenopausal bleeding. A guide to further management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:1006-10.
- 35 Haller U. Maligne Tumoren des Corpus uteri. In: Bender HG, Diedrich K, Künzel W. *Allgemeine Gynäkologische Onkologie*. München: Urban und Schwarzenberg; 1998. S. 10-191.
- 36 Auslender R, Bornstein J, Dirnfeld M, Kogan O, Atad J, Abramovici H. Vaginal ultrasonography in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:426-8.
- 37 Taipale P, Tarjanne H, Heinonen UM. The diagnostic value of transvaginal sonography in the diagnosis of endometrial malignancy in women with peri- and postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:819-23.
- 38 Tsuda H, Kawabata M, Yamamoto K, Inoue T, Umesaki N. Prospective study to compare endometrial cytology and transvaginal ultrasonography for identification of endometrial malignancies. *Gynecol Oncol* 1997;65:383-6.
- 39 Fistonc I, Hodek B, Klaric P, Jokanovic L, Grubisic G, Ivicovic-Bakulic T. Transvaginal sonographic assessment of premalignant and malignant changes in the endometrium in postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 1997;25:431-5.
- 40 Douchi T, Yoshinaga M, Katanozaka M, Mitani M, Nagata Y. Relationship between body mass index and transvaginal ultrasonographic endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:905-8.
- 41 Conoscenti G, Meir YJ, Fischer Tamaro L, Maieron A, Natale R, D'Ottavio G, et al. Endometrial assessment by transvaginal sonography and histological findings after D&C in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:108-15.
- 42 Van den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Wranz PA, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995;85:349-52.
- 43 Haller H, Matejcic N, Rukavina B, Krasevic M, Rupcic S, Mozetic D. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;54:155-9.
- 44 Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:119-23.
- 45 Amit A, Weiner Z, Ganem N, Kerner H, Edwards CL, Kaplan A, Beck D. The diagnostic value of power doppler measurements in the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 2000;77:243-7.
- 46 Doubilet PM. Society of Radiologists in Ultrasound. Consensus conference statement on postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 2001;20:1037-42.
- 47 Weigel M, Friese K, Strittmatter HJ, Melchert F. Measuring the thickness – is that all we have to do for sonographic assessment of endometrium in postmenopausal women? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:97-102.
- 48 Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rösch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:265-70.
- 49 Karlsson B, Granberg S, Ridell B, Wikland M. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: interobserver variation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:320-5.
- 50 Dubinsky TJ, Parvey HR, Gormaz G, Curtis M, Maklad N. Transvaginal hysterosonography: comparison with biopsy in the evaluation of postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1995;14:887-93.
- 51 Rudigoz RC, Salle B, Piacenza JM, de Saint-Hilaire P, Gaucherand P. Etude de la cavité utérine par hystérosographie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995;24:697-704.
- 52 Bernard JP, Lecuru F, Darles C, Robin F, De Bièvre P, Taurelle R. Utilisation de l'échographie avec accentuation de contraste comme examen de première intention dans l'exploration de la cavité utérine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998; 27:167-73.
- 53 Schwärzler P, Concin H, Bösch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, Bourne TH. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:337-42.

- 54 Bree RL, Bowerman RA, Bohm-Velez M, Benson CB, Doubilet PM, DeDreu S, Punch MR. US evaluation of the uterus in patients with postmenopausal bleeding: a positive effect on diagnostic decision making. *Radiology* 2000; 216:260-4.
- 55 Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium >5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:157-62.
- 56 Alcazar JL, Errasti T, Zornoza A. Saline infusion sonohysterography in endometrial cancer: assessment of malignant cell dissemination risk. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:321-2.
- 57 Farrell T, Jones N, Owen P, Baird A. The significance of an "insufficient" Pipelle sample in the investigation of postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:810-2.
- 58 Brooks PG, Serden SP. Hysteroscopic findings after unsuccessful dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1354-7.
- 59 Emanuel MH, Verdel MJ, Wamstecker K, Lammes FB. A prospective comparison of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with abnormal uterine bleeding: clinical implications. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:547-52.
- 60 Soper JT. Radiographic imaging in gynecologic oncology. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44:485-94.
- 61 Chambers JT, Chambers SK. Endometrial Sampling: when? where? why? with what? *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:28-39.
- 62 Epstein E, Skoog L, Valentin L. Comparison of Endorette® and dilatation and curettage for sampling of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:959-64.
- 63 Wagaarachchi PT, Sirisena J. Efficiency of Pipelle device in sampling endometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:793-5.
- 64 Goldschmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. *Obstet Gynecol* 1993;82:727-30.
- 65 Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:405-9.
- 66 Krampf E, Soby B, Istre O. How representative are Pipelle endometrial biopsies? A retrospective analysis of 324 biopsies followed by transcervical resection of the endometrium or hysterectomy. *Gynecol Endosc* 1997;6:277-81.
- 67 Lerner HM. Lack of efficacy of pre-hysterectomy curettage as a diagnostic procedure. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1055-6.
- 68 Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson ANA. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993; 81:968-75.
- 69 Bradley LD, Widrich T. State-of-the-art flexible hysteroscopy for office gynecologic evaluation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2(3):263-7.
- 70 Downes E, Al-Zazzaf F. The predictive value of outpatient hysteroscopy in a menopause clinic. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1148-9.
- 71 De Bruyne F, Somville T, Hucke J. Komplikationen bei der Hysteroskopie. *Gynakologe* 1993;26:385-8.
- 72 Loffer FD. Complications from uterine distention during hysteroscopy In: Corfman RS, Diamond MP, De Cherney A (eds.). *Complications of laparoscopy and hysteroscopy*. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 177-86.
- 73 De Jong P, Doel F, Falconer A. Outpatient diagnostic hysteroscopy. *Brit J Obstet Gynecol* 1990;97:299-303.
- 74 Gerber B, Krause A, Quasmeh A, Rohde E, Reimer T, Friese K. Stellenwert der Hysteroskopie und fraktionierten Abrasio in der Abklärung von Postmenopauseblutungen. *Geburtsh Frauenheilk* 1998;58:440-5
- 75 Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: A prospective multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000; 96:266-70.
- 76 Eggimann T, Mueller MD, Vom Berg A, Dreher E. Complications of diagnostic and operative hysteroscopy at a teaching hospital: Analysis of 1499 cases. In Vorbereitung.
- 77 Loffer FD. Contraindications and complications of hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:445-55.
- 78 Isaacson KB. Complications of hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:39-50.
- 79 Janzen C. Complications of hysteroscopy. *Postgrad Obstet Gynecol* 2001;21:1-5
- 80 Hulka JF, Peterson HB, Phillips JM. American Association of Gynecologic Lapparoscopists' 1988 membership survey of office hysteroscopy. *J Reprod Med* 1990;35:584-6.
- 81 Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Human Reprod* 1999;14:2739-42.
- 82 Workman RD, Wong DS, Pitts WC. Embolic vascular seeding of endometrial adenocarcinoma, a complication of hysteroscopic endometrial biopsy. *Gynecol Oncol* 1999;72:261-4.
- 83 Egarter C, Krestan C, Kurz C. Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy. *Gynecol Oncol* 1996;63:143-4.
- 84 Neiss KJ, Brandner P, Keppeler U. Tumor cell seeding caused by hysteroscopy. *Geburtsh Frauenheilk* 1994;12:651-5.
- 85 Rose PG, Mendelsohn G, Kornbluth I. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:145-6.
- 86 Obermair A, Geramou M, Gücer F, Denison U, Graf AH, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? *Cancer* 2000;88:139-44.

- 87 Obermair A, Geramou M, Gücer F, Denison U, Graf AH, et al. Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:275-9.
- 88 Gücer F, Pieber M, Arikan MG, Lang P, Tamussino K, Winter R. Peritonealzytologie nach Flüssigkeitshysteroskopie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 1997;57:435-9.
- 89 Penney G, Vale L, Souter V, Templeton A. Endometrial assessment procedures: an audit of current practice in Scotland. *Hum Reprod* 1997;12(9):2041-5.
- 90 Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-92.
- 91 Ben-Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS. Does hysteroscopy improve upon the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma? *Gynecol Oncol* 1998;68:4-7.
- 92 Köchli OR, Schär GN, Bajka M, Pok Lundquist J, Nussbaumer R, et al. Analyse der Indikationen und Resultate der fraktionierten Curettage an einem grossen gynäkologischen Krankengut. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:69-76.
- 93 Mortakis AE, Mavrelou K. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial abnormalities. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:449-52.
- 94 Valli E, Zupi E, Montevicchi L, Marconi D, Dini ML, et al. A new hysteroscopic classification of and nomenclature for endometrial lesions. *J Am Ass Gynecol Laparosc* 1995;2:279-83.
- 95 Altaras MM, Aviram R, Cohen I, Markov S, Goldberg GL, et al. Microhysteroscopy and endometrial sampling biopsy results following failed diagnostic dilatation and curettage in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 1993;42:255-60.
- 96 Cacciatori B, Ramsay T, Lehtovirta P, Ylostalo P. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:413-6.
- 97 Karlsson B, Granberg S, Hellberg P, Wikland M. Comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathologic endometrial lesions in women with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1994;13:757-62.
- 98 Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1327-34.
- 99 Saidi MH, Sadler RK, Theis VD, Akright BD, Farhart SA, et al. Comparison of sonography, sonohysteroscopy and hysteroscopy for evaluation of abnormal uterine bleeding. *J Ultrasound Med* 1997;16(9):587-91.
- 100 Alcazar JL, Laparte C. Comparative Study of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41:47-9.
- 101 Townbin N, Gviazda IM, March CM. Office hysteroscopy versus transvaginal ultrasonography in the evaluation of patients with excessive uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1678-82.
- 102 Torrejon R, Fernandez-Alba JJ, Carnicer I, Martin A, Castro C, et al. The value of hysteroscopic exploration for abnormal uterine bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:453-6.
- 103 Garuti G, Sambruni I, Cellani F, Garzia D, Alleva P, et al. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *Int J Obstet Gynecol* 1999;65:25-33.
- 104 Fung Kee Fung M, Burnett M, Faught W. Does persistent postmenopausal bleeding justify hysterectomy? *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:26-8.
- 105 Concin H, Bösch H, Schwärzler P. Hysteroskopie-Stellenwert und Risiko. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1995;35:114-9.
- 106 Janicek MK, Averette HE. Cervical cancer: prevention, diagnosis and therapeutics. *Cancer J Clin* 2001;51:92-114.

#### Die Mitglieder der Arbeitsgruppe PMPB

Prof. Dr. med. Alfonso Almendral, Basel  
 Prof. Dr. med. Ekkehard Dreher, Bern  
 Dr. med. Thomas Eggimann, Bern  
 Prof. Dr. med. Urs Haller, Zürich  
 Dr. med. Annabeth Studer, Luzern

#### Der Präsident der Arbeitsgruppe PMPB

Dr. med. Lucio Bronz, Bellinzona

#### Der Präsident der Kommission Qualitätssicherung

Prof. Dr. med. Urs Haller, Zürich