

Abklärung von perimenopausalen Blutungsstörungen

Kommission Qualitätssicherung der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

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

Evidenz, 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.

Experten

Prof. Dr. med. E. Dreher, Dr. L. Bronz, Dr. T. Eggimann, Dr. F. Maurer, Dr. E. Munz, Prof. Dr. med. U. Haller.

1. Einführung

1.1 Relevanz des Themas

Blutungsstörungen machen zirka 30 % aller Konsultationen in der gynäkologischen Praxis aus. Diese Zahl erhöht sich auf bis zu 70 % in der Peri- und Postmenopause.

Die häufigsten Ursachen abnormer uteriner Blutungen stehen in Zusammenhang mit dem reproduktiven Alter der Patientin. Die Perimenopause stellt den Zeitraum im Leben der Frau dar, in dem die biologischen und/oder klinischen Erscheinungen auftreten, die der Postmenopause vorausgehen. Durch Veränderungen in der Steuerung des hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Funktionskreises stellen sich in der Perimenopause Blutungsstörungen ein. Andererseits nehmen auch organische Ursachen in dieser Zeit zu. Die Perimenopause beginnt bei etwa 10 % der Frauen im Alter von zirka 40 Jahren, bei zirka 50 % der Frauen hingegen erst mit etwa 45 Jahren. Im Alter von 51 Jahren befinden sich zirka 50 % der Frauen bereits in der Postmenopause. Frauen in der Perimenopause leiden häufig an dysfunktionellen Blutungen infolge anovulatorischer Zyklen. Blutungsstörungen bei ovulatorischen Zyklen in der Perimenopause

bedürfen genauer Abklärungen. Endometriale Hyperplasien treten vor der Menopause mit einer Inzidenz von 2 bis 10% auf. 10–20% der Endometriumkarzinome manifestieren sich prämenopausal. Neben der endometrialen Hyperplasie und dem Endometriumkarzinom sind Polypen und Myome als Blutungsursachen auszuschliessen.

1.2 Ziel der Empfehlungen

Die Empfehlungen sollen der Ärztin / dem Arzt den Stand der wissenschaftlichen Evidenz für die Vorgehensweise zur Abklärung von perimenopausalen Blutungsstörungen aufzeigen mit dem Ziel:

- ein Endometriumkarzinom und seine Vorstufen frühzeitig zu erfassen;
- gutartige perimenopausale Blutungsursachen zu erkennen und zu behandeln;
- eine differenzierte individuell angepasste medikamentöse Therapie vorzunehmen;
- invasive Eingriffe zu minimieren.

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:

1999–2001

- Die Kommission Qualitätssicherung beauftragte eine Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. E. Dreher, Chefarzt, Bern, mit der Ausarbeitung der Guideline.
- Die vier von der Kommission Qualitätssicherung bestimmten Experten der Arbeitsgruppe trafen sich während dreier Jahre mehrmals, um die Ergebnisse, welche zwischen den Sitzungen in Homerating-Runden und im E-Mail-Versand erarbeitet wurden, zu evaluieren. Es erfolgten sieben Revisionen.
- Die Erstellung der Guideline erfolgte strikte innerhalb der SGGG und wurde in keiner Weise gesponsert; es besteht keinerlei Interessenskonflikt.
- Die Literatursuche wurde mit Hilfe der Medline-Datenbank für den Zeitraum von 1990 bis Dezember 2002 unter folgenden Stichworten durchgeführt: Prämenopausenblutung, Perimenopausenblutung, klimakterische Blutung, Sonographie, Hysteroskopie, Dilatation und Curettage, medikamentöse Behandlungsmethoden. Dazu wurde 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 während zweier Monate von 55 Mitgliedern der SGGG (Kliniker und in der freien Praxis Tätige) und Mitgliedern der Gesellschaft für Allgemeinmedizin (SGAM) geprüft und an 564 Patientinnen getestet. Unter Berücksichtigung dieser Erfahrungswerte wurde sie dem Vorstand der SGGG unterbreitet.
- 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. 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):

- **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

Die vorliegende Leitlinie bezieht sich auf Frauen mit Blutungsstörungen in der Perimenopause.

Begriffe

Die Perimenopause/das Klimakterium umfasst nach WHO die Zeit unmittelbar vor der Menopause (wenn endokrine, biologische und klinische Zeichen der nahen Menopause beginnen) und das erste Jahr nach der Menopause.

Häufig wird in der Literatur der Begriff Prämenopause auch im Zusammenhang mit der Perimenopause gebraucht. Wir schliessen uns in unserer Guideline der Empfehlung der WHO an, dass der Begriff Prämenopause konsequent angewendet wird im eigentlichen Sinne, d. h. die ganze reproduktive Phase bis zur Menopause. Deshalb verwenden wir den Begriff Prämenopause nicht im Zusammenhang mit der Perimenopause.

2. Zusammenfassung der Empfehlungen

2.1 Die Anamnese, die klinisch-gynäkologische Untersuchung mit Entnahme eines zytologischen Abstriches sowie gegebenenfalls Laboranalysen und der Schwangerschaftstest bilden den ersten Schritt der Abklärungen

Die Anamnese soll sicherstellen, ob es sich wirklich um eine Blutung aus dem genitalen und nicht aus dem urologischen oder intestinalen Bereich handelt. Es ist die Einnahme von Medikamenten festzuhalten.

- Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms sind ebenfalls zu beachten: In einer retrospektiven Studie konnten folgende voneinander unabhängige Risikofaktoren für Endometriumhyperplasie oder -karzinom ermittelt werden [1] (E3): Alter ≥ 45 Jahre, Gewicht ≥ 90 kg, Infertilität, Kolonkarzinom in der Familie, Nulliparität.
- Es sind anamnestische Hinweise für schwere Allgemeinerkrankungen zu suchen.
- Bezüglich Blutungsstörungen soll abgeklärt werden, ob es sich um ein erstes Ereignis oder um rezidivierende Blutungsstörungen handelt. Bei sich wiederholenden Blutungsstörungen soll anamnestisch oder aufgrund eines Menstruationskalenders geklärt werden, ob es sich um eine Typus- (Veränderung der Blutungsstärke und -dauer), um eine Tempomanomalie (Abweichungen vom normalen Blutungsrythmus) oder um eine azyklische Blutung (Metrorrhagie) handelt.
- Falls aufgrund der Anamnese eine Gravidität als Blutungsursache im Bereich des Möglichen liegt, ist die Durchführung eines Schwangerschaftstestes zu empfehlen.
- Bei rezidivierenden Blutungsstörungen oder einer Dauerblutung sollte eine Hämoglobinbestimmung durchgeführt werden.

- Ergeben sich Hinweise auf schwere Allgemeinerkrankungen oder Gerinnungsstörungen sollen die Laboruntersuchungen entsprechend ergänzt werden.
- Mit der Anamnese und der klinisch-gynäkologischen Untersuchung lassen sich organisch-uterine Ursachen von dysfunktionellen Blutungen in der Regel nicht unterscheiden.

2.2 Die Ultraschalluntersuchung der inneren Genitalorgane erlaubt in vielen Fällen, organisch-uterine von dysfunktionellen Ursachen einer perimenopausalen Blutungsstörung zu unterscheiden

- Die transvaginale Sonographie (TVS) erlaubt meist eine Diagnose von Endometriumpolypen und submukösen Myomen.
- Falls in der TVS ein nicht beurteilbares, nicht abgrenzbares oder ein Endometrium von >5 mm Breite am 4. bis 6. Zyklustag oder ≥ 12 mm unabhängig vom Zyklustag vorliegt, ist eine weitere Abklärung indiziert.
- Die Hydrosonographie des Cavum uteri kann bei unklaren Fällen diagnostisch weiterhelfen. Wegen der Gefahr einer Verschleppung von Tumorzellen soll aber bei dringendem Verdacht auf Vorliegen eines Endometriumkarzinoms keine Hydrosonographie durchgeführt werden.

2.3 Werden organische Ursachen für die perimenopausalen Blutungsstörungen durch die TVS ausgeschlossen, können medikamentöse Behandlungsmethoden empfohlen werden

Die Behandlung hat den vielfältigen pathophysiologischen Gegebenheiten Rechnung zu tragen. Störungen der Blutungsstärke und -dauer lassen sich im allgemeinen nur symptomatisch angehen, während dysfunktionell bedingte Blutungsstörungen einer Hormontherapie zugänglich sind.

2.4 Nur die invasiven und histomorphologischen Abklärungsmethoden ermöglichen eine definitive Diagnose

- Ergeben die Transvaginalsonographie oder Hydrosonographie Polypen, eine pathologische Endometriumverdickung oder ein nicht abgrenzbares Endometrium, so sollte eine weitere Abklärung erfolgen. Dies gilt ebenfalls bei medikamentös nicht therapierbaren Blutungsstörungen.
- Bei verbreitertem oder nicht abgrenzbarem Endometrium hat die wenig invasive Endometriumbiopsie eine hohe Sensitivität in der Entdeckung von Hyperplasien und Karzinomen. Kann mit dieser Methode kein reprä-

- sentatives Ergebnis gewonnen werden, so ist eine Weiterabklärung mittels Hysteroskopie und fraktionierter Curettage zu empfehlen.
- Biopsien und Polypen können unter hysteroskopischer Sicht gezielt entnommen werden.
 - Die diagnostische fraktionierte Curettage bei perimenopausalen Patientinnen sollte heute, ausser bei Verdacht auf Endometriumkarzinom, nur noch in Kombination mit einer Hysteroskopie durchgeführt werden.

3. Begründungen zu den Empfehlungen

ad 2.1 Die Anamnese, die klinischgynäkologische Untersuchung mit Entnahme eines zytologischen Abstriches sowie gegebenenfalls Laboranalysen und Schwangerschaftstest bilden den ersten Schritt der Abklärungen

- Die Anamnese gibt Hinweise auf allfällige Einnahme von Medikamenten, die zu Blutungsstörungen führen können (z. B. gerinnungshemmende Medikamente, Hormone (insbesondere Kontrazeptiva). Sie gibt ebenfalls Hinweise auf schwere Allgemeinerkrankungen wie Hypothyreose, Leber- und Niereninsuffizienz, die ebenfalls zu Blutungsstörungen führen können. Aufgrund der Anamnese bezüglich Blutungsstärke (Abgang von Koagula), -dauer und -rhythmus und eventuell anhand einer zusätzlichen Blutungskarte lässt sich feststellen, um welche Art von Blutungsstörungen es sich handelt. Störungen der Blutungsstärke und -dauer, d. h. Hypermenorrhoe und Menorrhagie, sind in erster Linie organisch, selten dysfunktionell und sehr selten durch Koagulopathien bedingt. Verlängerte Menstruationen können in Ausnahmefällen durch Vor- und Nachblutungen vorgetäuscht werden.
- Als Tempoanomalien und azyklische Blutungen manifestieren sich Follikelpersistenz, Anovulation und Lutealinsuffizienz. Dies sind für die Perimenopause charakteristische endokrinologische Veränderungen und Ursachen dysfunktioneller Blutungen. Follikelpersistenz und Anovulation führen aufgrund prolongierter Östrogensekretion zur endometrialen Hyperplasie. Folge davon sind Durchbruchblutungen. Hier zeigt die Blutungskarte typischerweise verlängerte Zyklen, Oligo- bis Amenorrhoeen, die in der Perimenopause in der Regel keiner weiteren Abklärung bedürfen.
- Mittels eines Schwangerschaftstestes soll eine Gravidität ausgeschlossen werden.

- Da rezidivierende verstärkte oder verlängerte Blutungen, ausnahmsweise aber auch eine einmalig sehr starke Blutung, zu einer Anämie führen können, sollte gegebenenfalls aufgrund der Anamnese eine Hämoglobinbestimmung durchgeführt werden.
- Ergeben sich Hinweise für eine Gerinnungsstörung, sollen eine Gerinnungsabklärung und bei klinischem Verdacht auf eine Hypothyreose eine Abklärung der Schilddrüsenfunktion stattfinden.

Die klinisch-gynäkologische Untersuchung dient dazu, die Quelle einer perimenopausalen Blutungsstörung nach anatomischer Lokalisation – intrauterin, infra- oder suprauterin – festzustellen.

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

Suprauterine Blutungsursachen (Tube, Ovarien) sind durch die Palpation der inneren Genitalorgane schwieriger zu erfassen, werden aber häufig durch die transvaginale Sonographie entdeckt, wobei man an erster Stelle gutartige Ovarialzysten findet, gefolgt von bösartigen Ovarialtumoren.

Uterine Blutungen sind die häufigsten Ursachen einer perimenopausalen Regelstörung. Mittels Spekulumuntersuchung, Kolposkopie und zytologischem Abstrich, gegebenenfalls mit gezielter Portiobiopsie, müssen Zervixdysplasien und Zervixkarzinome ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf eine Infektion bedarf es auch mikrobiologischer Abstriche. Diese Abklärungsschritte müssen immer an erster Stelle stehen. Erweist sich der Uterus bei der bimanuellen Untersuchung als vergrössert, muss an eine Schwangerschaft, eine Adenomyosis, Leiomyome oder ganz selten an Sarkome als Blutungsursache gedacht werden. In Tabelle 1 sind Ursachen abnormer uteriner Blutungen aufgeführt. Mögliche extragenitale Blutungen müssen allenfalls mittels entsprechender Zusatzuntersuchung ausgeschlossen werden (U-Status, Zystoskopie, Stuhlblutuntersuchung, Rekto-/Koloskopie).

Im Gegensatz zur postmenopausalen Blutung, die in 10–15 % durch ein Malignom ausgelöst wird, sind perimenopausale Blutungsstörungen seltener karzinombedingt. Trotzdem treten je nach Quelle bis zu 20 % aller Endometriumkarzinome vor der Menopause auf, mit Schwerpunkt bei den 40- bis 50jährigen [2].

ad 2.2 Die Ultraschalluntersuchung der inneren Genitalorgane erlaubt in vielen Fällen organisch-uterine von dysfunktionellen Ursachen einer perimenopausalen Blutung zu unterscheiden

Eine organische Ursache der perimenopausalen Blutung auf uteriner Ebene findet man in 21 % der Patientinnen über 39 Jahre [3]. Histologisch findet man in abnehmender Reihenfolge: Polypen des Endometriums, Myome (hauptsächlich

Tabelle 1
Ursache abnormaler uteriner Blutungen.

<i>Anatomisch</i>
– Polyp (zervikal, endometrial)
– Myom
– endometriale Hyperplasie mit und ohne Atypien
– Zervix-, Endometrium- und Ovarialkarzinom
– Adenomyose
– Infektion (Zervizitis, Endometritis)
<i>Endokrin</i>
– Dysfunktion der hypothalamischen-hypophysären-gonadalen Achse
– Östrogen produzierender Tumor
– Schilddrüsendysfunktion
– Hyperprolaktinämie
– polyzystische Ovarien (PCO-Syndrom)
– Cushing Syndrom
– adrenale Dysfunktion/Tumor
<i>Biochemisch</i>
– Endometriose
<i>Hämatologisch</i>
– Koagulopathie (von Willebrand-Jürgens-Syndrom)
– Thrombozytopenie
– Thrombozytopathie
– Lebererkrankung
– Nierenerkrankung
<i>Iatrogen</i>
– Antikoagulantien
– exogene Hormone (orale Kontrazeptiva, Progesteron, Östrogen, Tamoxifen)
– trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine
– Intrauterinpeppar
<i>Schwangerschaftskomplikationen</i>
– Nidationsblutung
– Abort
– Extrauterin gravidität
– plazentare Lösungszeichen

Quelle: Buchweitz O, et al. Gynäkologie 2000; 33:634-44.

submukös gelegen), Adenomyosis, Hyperplasien des Endometriums (z. T. atypisch) und selten Endometriumkarzinome [4–6].

Die Frühdiagnose solcher intrauteriner Pathologien kann mithelfen, Zeit für die Einleitung der notwendigen Therapie zu gewinnen.

Eine dysfunktionelle Ursache findet man in bis zu 79 % der Fälle, wobei sich weitere invasive Abklärungen erübrigen [3].

Es gibt wenige Arbeiten, die Ultraschallbefunde am Hysterektomiepräparat gemessen haben [7–9]. Die meisten Autoren haben Ultraschall (US) mit Hysteroskopie und Biopsie oder Curettage verglichen [4–6, 10–13]. Nicht alle Publikationen sind prospektiv, keine sind randomisiert durchgeführt worden. Alle zeigen eine gute Sensitivität (87–100 %) des US in der Diagnose von submukösen Myomen, Endometriumpolypen, Hyperplasien und Karzinomen, aber deutlich niedrigere Spezifitäten (31–68 %). Bei eindeutig höheren Kosten zeigt die Hysteroskopie nur selten überlegene Resultate [6] (E3).

Die Reproduzierbarkeit der mittels transvaginaler Sonographie erhobenen Befunde bei Patientinnen mit perimenopausalen Blutungen ist gut, wobei grösste Übereinstimmung in der Beurteilung des Cavum uteri mit normaler Anatomie gefunden wird [14].

Intrauterine Polypen werden mittels TVS besser in der perioovulatorischen, submuköse Myome in der sekretorischen Phase diagnostiziert [5, 13].

Im Gegensatz zur postmenopausalen Blutung, wo ein Cut-off bei der mittels TVS gemessenen Endometriumdicke von >4 mm [15] als abklärungsbedürftig erklärt wird, existiert in der Perimenopause in der Literatur kein verbindlicher Cut-off-Wert. Grund dafür sind die zyklischen Veränderungen des Endometriums. Es finden sich jedoch Angaben, dass bei einer Endometriumdicke von ≤5 mm, am 4. bis 6. Zyklustag gemessen, keine Pathologien des Endometriums zu erwarten sind, aber dass bei einer Endometriumdicke ≥12 mm, unabhängig vom Zyklustag gemessen, weitere Abklärungen durchzuführen sind, da die Wahrscheinlichkeit, eine Hyperplasie zu diagnostizieren, 30 % beträgt [2] (E3).

Falls in der TVS ein nicht beurteilbares, nicht abgrenzbares oder ein Endometrium von >5 mm Breite am 4. bis 6. Zyklustag oder ≥12 mm unabhängig vom Zyklustag vorliegt, ist eine weitere Abklärung indiziert.

Hierfür eignet sich die Hydrosonographie (HS) des Cavum uteri als minimalst-invasive Methode.

Die HS ist die beste Methode zur Diagnose von submukösen Myomknoten und zur Beurteilung deren Grösse, intrakavitärer Ausdehnung und genauer Lokalisation. Mit bis zu 100 % Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem Vorhersagewert ist sie der diagnostischen HSC klar überlegen [16]. Sie zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zur diagnostischen Hysteroskopie (HSC) weder in der Diagnose von Pathologien des Cavum uteri (ausser bei der Hyperplasie, wo sie überlegen ist) noch in der Diagnose der normalen Uterushöhle [17]; sie ist aber signifikant schmerzärmer als die HSC [18]. Als einfache Methode vervollständigt sie die TVS in der präoperativen Abklärung von Patientinnen mit perimenopausalen Blutungen [19] und erlaubt zudem, 40–50 % der invasiven Abklärungen zu vermeiden [3, 19] (E3).

Ihre genaue Beschreibung der intrauterinen Pathologie gestattet die Triage, ob eine Patientin chirurgisch oder medikamentös behandelt werden soll [3, 20].

Die Verschleppung von Tumorzelle durch die Hydrosonographie ist möglich [21], deshalb sollte bei dringendem Verdacht auf ein Korpuskarzinom keine Hydrosonographie, sondern direkt eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden.

In Kombination mit der Endometriumbiopsie – z. B. mittels Pipelle de Cornier – korrelieren ihre Resultate in über 95 % der Fälle mit denjenigen der operativen Hysteroskopie. Die konsequente Anwendung der HS bei obengenannten Indikationen könnte zu einer deutlichen Kostensenkung führen [22, 23] (E3).

ad 2.3 Die durch Ausschluss einer organischen Ursache gestellte Diagnose «dysfunktionelle Blutung» kann einer medikamentösen Therapie zugänglich gemacht werden. Nachfolgend sind die üblichen Therapieschemen der Hypermenorrhoe und Menorrhagie sowie der Metrorrhagie aufgezeigt

Bei Nichtansprechen der medikamentösen Therapie innerhalb von drei Monaten sollte weiter abgeklärt werden.

ad 2.3.1 Hypermenorrhoe und Menorrhagie

Verstärkte Menstruationen mit oder ohne Verlängerung der Blutungsdauer stellen ein häufiges Problem in der täglichen Praxis dar. Definitionsgemäss handelt es sich um einen monatlichen Blutverlust von mehr als 80 ml [24], der sich allerdings nur mit aufwendigen Methoden objektivieren lässt [25]. Nachgewiesenermassen wirksame Therapeutika sind Mefenamensäure, Tranexamsäure, gestagenfreisetzung Intraute-

rinpressare, kombinierte Ovulationshemmer und hochdosierte Gestagene. Erfahrungsgemäss wirksam sind zudem Depotgestagene und GnRH-Analoga, wenig effektiv dagegen niedrigdosierte zyklische Gestagene (E 3) [26–29] und Etamsylat (Dicynone) [30] (E 2).

– Mefenamensäure (Mefenacid[®], Ponstan[®], Spiralgin[®]) 3×500 mg/Tag während der starken Blutungstage [30–39].

Vorteil: Günstiger Einfluss auf allfällige Dysmenorrhoe, kostengünstig, Einnahme nur während der Blutungstage.

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden (E 1).

– Tranexamsäure (Anvitoff[®], Cyklokapron[®]) 4×1 g/Tag, bzw. 1. Tag 4×0,5–1g/Tag, 2. Tag 3×0,5–1g/Tag, 3. Tag 2×0,5–1 g/Tag, 4. Tag 0,5–1g/Tag [29, 30, 36, 40–42].

Vorteile: meist gute Verträglichkeit, Einnahme nur während der Blutungstage (E 1).

Nebenwirkungen: Nausea, Beinkrämpfe.

– Levonorgestrel – Intrauterinpressar (Mirena[®]) [43–45].

Vorteile: Kontrazeption, langdauernde Wirkung, keine Tabletteneinnahme.

Nachteile: Blutungsstörungen während der ersten Anwendungsmonate, Expulsion (E 2).

– Kombinierte Ovulationshemmer (niedrigdosierte Mikropille) [39, 46–51].

Vorteile: Kontrazeption, günstiger Einfluss auf Dysmenorrhoe.

Nachteile: Kontraindiziert bei Frauen über 35 Jahren mit Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonie, Migräne) [52–55]. Bei älteren Frauen sind regelmässige Blutdruckkontrollen und eventuelles Bestimmen des Lipidstatus zu empfehlen (E 2).

– Antigonadotropine [31, 38, 39, 56–59], Danazol (Danatrol[®]) 200–400 mg/Tag, Gestrinon (Nemestran[®]) 2×2,5 mg/Woche.

Vorteil: tendenziell Amenorrhoe.

Nachteile: Gewichtszunahme, Depressionen, Akne, Kopfschmerzen, deshalb Therapeutikum der 2. Wahl oder nur kurzzeitige Anwendung (E 2).

– Gestagene: Norethisteron (Primolut N[®]) 10–15 mg/Tag vom 5. bis 25. Zyklustag [26–28, 31, 37, 58].

Vorteil: Zyklusregelmässigkeit.

Nachteile: Stimmungsschwankungen, Nausea, Diarrhoe (E 2).

– Depot-Gestagene (Depo-Provera[®]) [60, 61].

Vorteil: Kontrazeption.

Nachteile: unregelmässige Blutungen, Schmierblutungen, Gewichtszunahme (E 3).

– GnRH-Analoga (Decapeptyl Retard[®], Lucrin Depot[®], Zoladex[®]) [62–64].

Vorteil: Amenorrhoe.

Nachteile: Nur kurzzeitige Therapie möglich, Ausfallserscheinungen, Osteoporoserisiko, hohe Kosten (E 3).

ad 2.3.2 Metrorrhagien

Azyklische Blutungen im Sinne von Metrorrhagien sind überwiegend dysfunktionell bedingt. Besonders häufig sind sie in den Übergangphasen der Frau, d. h. in der Adoleszenz und in der Perimenopause. Zumeist liegen dabei anovulatorische Zyklen zugrunde.

Prä- und postmenstruelle Schmierblutungen können auch in ovulatorischen Zyklen auftreten und sind dann durch Lutealinsuffizienz bzw. einen relativen Östrogenmangel in der frühen Proliferationsphase bedingt. Zu unterscheiden sind die medikamentösen Massnahmen zur aktuellen, im Prinzip einmaligen Blutstillung in Form der sogenannten hormonellen Curettage und diejenigen zur Rezidivprophylaxe.

Blutstillung in der Akutphase

- Ethinylestradiol-Gestagen-Kombination, z. B. Primosiston® nach klassischem Schema (6, 5, 4 Tabl. pro Tag, gefolgt von 3×1 Tabl. während 5 Tagen oder 3×1 Tabl./Tag während 10 Tagen), [60, 61] (E 4).

Rezidivprophylaxe

- Medroxyprogesteronacetat (Prodafem®) 10 mg/Tag oder Norethisteron (Primolut N) 10 mg/Tag jeweils vom 16. bis 25. Zyklustag [60, 61, 65]. Ziel der Behandlung, die im allgemeinen gut vertragen wird, ist die Induktion eines regelmässigen Zyklus mit ausreichender Gestagenphase (E 3).
- Kombinierte Ovulationshemmer [61] (E 3).
- Depot-Gestagene (Depo-Provera®): Führen längerfristig zur Atrophisierung des Endometriums [66] (E 3).

Führt die medikamentöse Therapie nicht innerhalb von drei Monaten zu einer Zyklusnormalisierung, so muss weiter abgeklärt werden.

ad 2.4. Nur die invasiven und histo-morphologischen Abklärungsmethoden ermöglichen eine definitive Diagnose.

Finden sich in der Vaginalsonographie eine pathologische Endometriebreite, Strukturunregelmässigkeiten oder ein nicht abgrenzbares Endometrium, so sollte eine Weiterabklärung mit Histologie erfolgen (E 2). Dazu stehen verschiedene Möglichkeiten, welche zum Teil in der gynäkologischen Praxis durchgeführt werden können, zur Verfügung.

ad 2.4.1 Endometriumbiopsie

Novak-Curette, Vabra-Aspirationscurette und Pipelle de Cornier gehören zu den minimal-invasiven Methoden zur Gewinnung von histologischem Material. Sie eignen sich für die Untersuchung während der gynäkologischen Sprechstunde, so dass bereits bei der ersten Vorstellung der Patientin eine weiterführende Diagnostik mit geringem Aufwand betrieben werden kann. Die Pipelle de Cornier verbindet dabei in idealer Weise hohe diagnostische Treffsicherheit und minimale Beschwerden der Patientin.

In Kombination mit einer Vaginalsonographie wird eine Sensitivität von bis zu 100 % für Endometriumkarzinome und Hyperplasien erreicht.

Weniger hoch ist die Sensitivität bei benignen Blutungsursachen, da Polypen und submuköse Myome verpasst werden können. Die histologische Treffsicherheit aller drei Techniken liegt insgesamt im Bereich der Dilatation und fraktionierten Curettage. Falls die Gewebeentnahme nicht gelingt (Schmerzen, Zervikalstenose) oder nicht repräsentativ ist, so muss eine Weiterabklärung unter Anästhesie erfolgen [67–74] (E 3).

ad 2.4.2 Dilatation und fraktionierte Curettage (D & C)

Während Jahrzehnten galt die Dilatation und fraktionierte Curettage als Goldstandard in der Abklärung von Blutungsstörungen. Oftmals wurde neben der diagnostischen auch eine therapeutische Intention gesehen [75]

Die Methode erfordert eine Anästhesie und ist mit einem infrastrukturellen Mehraufwand sowie bis zu zehnfach höheren Kosten als die Endometriumbiopsie verbunden [75].

Bei der blinden Gewebeentnahme werden in bis zu 60 % der Fälle weniger als 50 % des Kavums histologisch erfasst. Dies führt zu einer hohen Rate an falsch negativen Befunden, welche bei Hyperplasien und Karzinomen bei 5–6 % und in kleinen Serien noch deutlich höher liegt [73, 75, 76] (E 3).

Insgesamt liegen die Spezifität und Sensitivität der D & C im Bereich der Pipelle, Vabra- und Novak-Curette [67, 70, 72, 73, 75, 76] (E 3).

Die D & C kann bei gleicher diagnostischer Wertigkeit durch minimal-invasive Techniken ersetzt oder aber gleichzeitig mit einer Hysteroskopie durchgeführt, in ihrer Aussagekraft verbessert werden.

Deshalb sollte die fraktionierte Curettage nicht mehr als alleinige Methode zur Evaluation von Blutungsstörungen eingesetzt werden (E3).

Tabelle 2

Sensitivität und Spezifität ohne Trennung in peri- und postmenopausal.

Anzahl	HSC Sens.	Spez.	TVS Sens.	Spez.	Cure Sens.	Spez.	Quelle
229	96	92,9					Valli 1
64	97,0	93,0	100	80,0			Widrich
68	78,0	54,0	95,0	65,0			Saidi
149	79,0	93,0	54,0	90,0			Towbin
238	100	100	96,0	53,0			Indman
187	98	100			65	100	Loffer
279	100	100	96,0	89,0			Emanuel

Sensitivität und Spezifität perimenopausal.

Anzahl	HSC Sens.	Spez.	TVS Sens.	Spez.	Cure Sens.	Spez.	Quelle
802	71,8	96,4			100	100	Torrejón
221	73,7	66,6			100	100	Mueller
793	100	100	96,0	86,0			Vercellini

ad 2.4.3 Hysteroskopie

Ab Beginn der achtziger Jahre wurde die D & C durch die rasante Entwicklung von Ultraschall und Hysteroskopie zunehmend als alleinige diagnostische Möglichkeit in Frage gestellt [75, 77–82].

Die Möglichkeit, intrauterine Pathologien zu lokalisieren und zu differenzieren, ist einer der grossen Vorteile der Hysteroskopie.

Der günstigste Zeitpunkt ist die frühe Proliferationsphase des Endometriums (etwa 5.–11. Zyklustag) [82–84].

Kontraindikationen der Hysteroskopie sind eine aktuelle, erwünschte Schwangerschaft (Ausnahme bildet die mögliche amnioskopische Verwendung des Hysteroskopes), ein bekanntes Zervixkarzinom, floride zervikale oder uterine Infektionen, profuse uterine Blutungen sowie ein hochgradiger Verdacht auf Endometriumkarzinom [82].

Sowohl prä- als auch postmenopausal wird in der englischsprachigen Literatur die Hysteroskopie mit gezielter Endometriumbiopsie unter Praxisbedingungen (engl: «office hysteroscopy») favorisiert und zum Teil sogar routinemässig und ohne vorangehende Sonographie bei Blutungsstörungen angewendet [15].

Es kommen starre (Mikro-)Hysteroskope mit (3) bzw. 4–5 mm oder flexible Hysteroskope mit 3,3–4 mm Durchmesser zur Anwendung und es wird prinzipiell ohne Zervixdilatation gearbeitet [82–87].

Viele Autoren verwendeten zur Distension des Cavum uteri CO₂. Zunehmend wird heute

physiologische Kochsalzlösung verwendet, insbesondere bei vaginalen Blutungen [82–85, 88].

Der Zeitaufwand liegt bei 5–10 Minuten pro Patientin [82, 84] (E 3).

Die «office hysteroscopy» wird oft ohne Anästhesie durchgeführt. Einige Autoren verwenden aber routinemässig NSAID zur Prämedikation (z. B. 600 mg Ibuprofen 1–2 h vor dem Eingriff; Grefen®, Brufen® usw.) [84, 88] oder einen Parazervikalblock [85, 87] (E 3).

Die Befunde der diagnostischen Hysteroskopie erlauben es dem Arzt, weitere notwendige Therapieschritte (medikamentös, operative HSC, Hysterektomie) direkt am Videobildschirm mit der Patientin zu besprechen [85, 86].

Sensitivität und Spezifität sind vergleichbar mit der Hydrosonographie und/oder Endometriumbiopsie (vgl. Tab. 2).

Die Gewebeentnahme mittels hysteroskopischer Mikroinstrumente oder minimalinvasiver Endometriumbiopsietechniken (s. o.) können mit der Hysteroskopie verbunden werden und die diagnostische Wertigkeit zusätzlich erhöhen [82–84, 87, 88] (E 3).

Das Verhältnis zwischen Kosten und Nutzen ist sehr gut, da bei hoher diagnostischer Wertigkeit bis zu 40 % der Hospitalisationen eingespart werden können [84] (E 3).

Die «office hysteroscopy» bietet folgende Vorteile:

- geringen Zeitaufwand;
- geringe Schmerzen;
- Möglichkeit zur gezielten Biopsie;
- Planung des Procederes nach Visualisierung pathologischer Befunde;
- günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis.

Folgende Nachteile führten dazu, dass sich die Methode in der Schweiz nicht durchgesetzt hat:

- Bei Zervikalstenose kann der Eingriff nicht durchgeführt werden.
- Die Invasivität birgt das Risiko von Perforationen in sich [83, 85, 89, 90, 91–95].
- Es gibt Komplikationen im Zusammenhang mit den Distensionsmedien: Gasembolien, transurethrales Resektionssyndrom mit massiver Flüssigkeitseinschwemmung (TUR-Syndrom) [89, 96].
- Die hysteroskopische Diagnosestellung und entsprechend gezielte Gewebeentnahme erfordert ein hohes Mass an Erfahrung [97, 98].
- Es ist ein infrastruktureller Mehraufwand notwendig.

Auch in anderen Ländern kann die «office hysteroscopy» (noch) nicht als Standardabklärung bei Blutungsstörungen angesehen werden: So

verwenden in Schottland nur 17 % [99] und in den USA 10–28 % [86] der niedergelassenen Gynäkologen das Hysteroskop in der Praxis.

Neben den möglichen Komplikationen besteht bei der Hysteroskopie auch das Risiko einer Aussaat von Tumorzellen im Falle eines Endometriumkarzinoms. Die prognostische Bedeutung der Verschleppung von Tumorzellen ist aufgrund der vorliegenden Daten wahrscheinlich gering. Dennoch sollte eine Verschleppung vermieden werden; weshalb bei hochgradigem Verdacht auf ein Endometriumkarzinom auf eine Hysteroskopie verzichtet werden sollte [100–107].

Die diagnostische Hysteroskopie in der Tagesklinik (engl: «outpatient hysteroscopy») ist mit der «office hysteroscopy» zu vergleichen. Die Patientin kann am Tag des Eingriffes die Klinik wieder verlassen.

Als Distensionsmedium werden CO₂-Gas oder physiologische Kochsalzlösung, seltener 32 % Dextran 70 o. ä., verwendet [83, 84, 108–114].

Der Einsatz einer Anästhesie wird unterschiedlich gehandhabt [113].

Wenn die Patientin anästhesiert ist, besteht die Möglichkeit für kleine hysteroskopische Eingriffe [110].

Die diagnostische Hysteroskopie in Kombination mit Dilatation und fraktionierter Curettage ist eine weitere Abklärungsmöglichkeit.

Der Eingriff erfordert meistens eine ambulante Spitalaufnahme oder eine Kurzhospitalisation, obschon zum Beispiel Gimpelson [80] die Hysteroskopie und Curettage als «office surgery» durchführt. Wegen der Dilatation ist eine lokale, evtl. regionale Anästhesie oder sogar eine Kurznarkose notwendig [98, 114].

Die Sensitivität und Spezifität liegen noch höher als bei der Hysteroskopie mit gezielter Biopsie, denn die Kombination von Hysteroskopie und D & C bietet synergistische Effekte: Einerseits können Polypen und gestielte submuköse Myome, die bei der Hysteroskopie gesehen werden, durch eine «gezielte Curettage» entfernt werden. Andererseits kann das histologische Sampeln des gesamten Kavums zusätzliche Pathologien erfassen, weil sich trotz inspektorisch unauffälligem Endometrium histologisch ein Endometriumkarzinom finden kann, welches der gezielten Biopsie entgangen wäre [80, 97, 98, 109, 114–116] (E 3). Ein zweizeitiges Vorgehen, wie es von Gücer gefordert wird, bringt keinen zusätzlichen Vorteil [109].

Eine Kontrollhysteroskopie im Anschluss an die Curettage ermöglicht es zu sehen, ob allfällige Polypen oder suspekten Befunde auch tatsächlich entfernt wurden.

Anhang

Literatur

- 1 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;181:525-9.
- 2 The Royal New Zealand College of GPs. Guidelines for the management of heavy menstrual bleeding. 1998.
- 3 Goldstein SR, Zeltser J, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:102-8.
- 4 Dijkhuizen FP, Brölmann HAM, Potters AE, Bongers MY, Heintz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol* 1996; 87:345-9.
- 5 Mortakis AE, Mavrelou K. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial abnormalities. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:449-52.
- 6 Towbin NA, 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.
- 7 De La Guerra GEA, Cuenca Perez H, Herrera Suastegui T. Valor diagnostico del ultrasonido en miomatosis uterine. *Ginec Obstet Mex* 1991; 59:279-82.
- 8 Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Canotti F, Brioschi D, Carinelli S. Transvaginal ultrasonography in the differential diagnosis of adenomyoma versus leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:603-6.
- 9 Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Brioschi D, Canotti F, Verzellini P. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1991;77:754-8.
- 10 Consonni R, Redaelli L, Bonaccorsi E, Pasini A, Belloni C. Hysteroscopy and pelvic ultra-sound in women with abnormal uterine bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2(Suppl 4):10-1.
- 11 Emanuel MK, Verdel MJ, Wamsteker K, Lammes FB. A prospective comparison of trans-vaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with abnormal uterine bleeding:clinical implications. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:547-52.
- 12 Caserta D, Porretta M, Moscarini M. L'ecografia transvaginale a confronto con l'isteroscopia. *Minerva Ginecol* 1997;49:251-3.
- 13 Narayan R, Goswamy RK. Transvaginal sonography of the uterine cavity with hysteroscopic correlation in the investigation of infertility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:129-33.
- 14 Emanuel MH, Ankum WM, Verdel MJC, Hart AAM. The reproducibility of the results of transvaginal sonography of the uterus in patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:346-9.

- 15 Bronz L, Dreher E, Almendral A, Suter A, Haller U. Leitlinie zur Abklärung von postmenopausalen Blutungen. *Gynäkol Geburtshilfe Rundsch* 2000;40:71-9.
- 16 Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, et al. Trans-abdominal sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1995;85:42-7.
- 17 Dijkhuizen FPH, de Vries LD, Mol BWJ, Brölmann HAM, Peters HM, et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:372-6.
- 18 Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AT, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1327-34.
- 19 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.
- 20 Bernard JP, Lecuru F, Darles C, Robin F, De Bièvre P, Tourelle 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.
- 21 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.
- 22 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;78:956-61.
- 23 Saidi MH, Sadler RK, Theis VD, Akright BD, Fahrart SA, et al. Comparison of sonography, sonohysterography and hysteroscopy for evaluation of abnormal uterine bleeding. *J Ultrasound Med* 1997;16:587-91.
- 24 Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss – a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45(3):320-51.
- 25 Haynes PJ, Hodgson H, Anderson AB, Turnbull AC. Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84(10):763-8.
- 26 Fraser IS. Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding with oral progestogens. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30(4):353-6.
- 27 Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 2, 2000.
- 28 Cameron IT, Leask R, Kelly RW, Baird DT. The effects of danazol, mefenamic acid, norethisterone and a progesterone-impregnated coil on endometrial prostaglandin concentrations in women with menorrhagia. *Prostaglandins* 1987;34(1):99-110.
- 29 Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(5):401-6.
- 30 Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *Br Med J* 1996;313(7057):579-82.
- 31 Cameron IT, Haining R, Lumsden MA, Thomas VR, Smith SK. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1990;76(1):85-8.
- 32 Dockeray CJ, Sheppard BL, Bonnar J. Comparison between mefenamic acid and danazol in the treatment of established menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(7):840-4.
- 33 Grover V, Usha R, Gupta U, Kalra S. Management of cyclical menorrhagia with prostaglandin synthetase inhibitor. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1990;16(3):255-9.
- 34 Hall P, Maclachlan N, Thorn N, Nudd MW, Taylor CG, et al. Control of menorrhagia by the cyclo-oxygenase inhibitors naproxen sodium and mefenamic acid. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(6):554-8.
- 35 Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 2, 2000.
- 36 Andersch B, Milsom I, Rybo G. An objective evaluation of Flurbiprofen and Tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1988;67(7):645-8
- 37 Chamberlain G, Freeman R, Price F, Kennedy A, Green D, et al. A comparative study of ethamsylate and mefenamic acid in dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(7):707-11.
- 38 Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of two hormonal and two prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1991;31(1):66-70.
- 39 Fraser IS, Pearse C, Shearman RP, Elliott PM, McIlven J, et al. Efficacy of mefenamic acid in patients with a complaint of menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1981;58(5):543-51.
- 40 Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial. *Br Med J* 1970;4(729):214-6.
- 41 Edlund M, Andersson K, Rybo G, Lindoff C, Astedt B, et al. Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with a novel antifibrinolytic drug (Kabi 2161). *Br J Obstet Gynecol* 1995;102(11):913-7.
- 42 Vermynen J, Verhaegen Declerc ML, Verstraete M, Fierens F. A double blind study of Tranexamic acid in essential menorrhagia. *Thromb Diath Haemorrh* 1968;31,20(3):583-7.

- 43 Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and Copper-releasing (nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49(1):56-72.
- 44 Crosignani PG, Verzellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorni O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997;90(2):257-63.
- 45 Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, et al. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *Br Med J* 1998;316(7138):1122-6.
- 46 Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 2, 2000.
- 47 Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, Rybo G. The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 1992;46(4):327-34.
- 48 Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110(5):713-20.
- 49 Nilsson L, Sölvell L. Clinical studies on oral contraceptives; a randomized double-blind crossover study of 4 different preparations: Anovlar mite, Lyndiol mite, Ovulen and Volidan. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967;46(Suppl 8):3-31.
- 50 Hefnawi F, Saleh A, Kandil O. Blood loss with IUDs. In: Hevnavi E, Segal S. *Analysis of intrauterine contraception*. Amsterdam: Elsevier; 1975. p. 373-80.
- 51 Royal College of General Practitioners. *Oral contraception and health. An interim report from the oral contraceptive study of the RCGP*. New York: Pitman Medical; 1974.
- 52 Heinemann LA, Lewis MA, Spitzer WO, Thoroughgood M, Guggenmoos Holzmann I, et al. Thromboembolic stroke in young women. A European case-control study on oral contraceptives. *Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Contraception* 1998;57(1):29-37.
- 53 Lidegaard O, Kreiner S. Cerebral thrombosis and oral contraceptives. A case-control study. *Contraception* 1998;57(5):303-14.
- 54 Lidegaard O, Edström B. Oral contraceptives and myocardial infarction. A case-control study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996;1(Suppl):303.
- 55 Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP Jr, Klatsky AL, Ziel HK, et al. Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1996;88(6):939-44.
- 56 Need JA, Forbes KL, Milazzo L, McKenzie E. Danazol in the treatment of menorrhagia: the effect of a 1 month induction dose (200 mg) and 2 months maintenance therapy (200 mg, 100 mg, 50 mg or placebo). *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1992;32(4):346-52.
- 57 Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol, a regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(5):1134-9.
- 58 Bonduelle M, Walker JJ, Calder AA. A comparative study of danazol and norethisterone in dysfunctional uterine bleeding presenting as menorrhagia. *Postgrad Med J* 1991;67(791):833-6.
- 59 Chimbira TH, Anderson AB, Naish C, Cope E, Turnbull AC. Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia: lack of effect of placebo. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87(12):1152-8.
- 60 Keller PJ. *Hormon- und Fertilitätsstörungen in der Gynäkologie. Tempoanomalien, Typusanomalien*. 4. Auflage. Berlin: Springer; 1995.
- 61 Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Dysfunctional uterine Bleeding*. 6th edition. Baltimore: Lippincott; 1999.
- 62 Thomas E, Okuda K, Thomas N. The combination of a Gonadotropin releasing hormone agonist and cyclical hormone replacement therapy for dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:1155-9.
- 63 Berqvist C, Nillius S, Wide L. Long term intranasal luteinizing hormone releasing hormone agonist treatment for contraception in women. *Fertil Steril* 1982;38:190-3.
- 64 Shaw R, Fraser H. Use of superactive luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:913-6.
- 65 Wallach E, Zacur H. *Reproductive medicine and Surgery. Abnormal uterine bleeding*. Saint Louis: Mosby; 1995.
- 66 Fraser I, Weisberg E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust* 1981;1(Suppl 1):3-19.
- 67 Ben Baruch G, Seidman DS, Schiff E, Moran O, Meczer J. Outpatient endometrial sampling with the Pipelle curette. *Gynecol Obstet Invest* 1994;37:260-2.
- 68 Cornier E. The Pipelle: a disposable device for endometrial sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(1):109-10.
- 69 Eddowes HA, Read MD, Codling BW. Pipelle: a more acceptable technique for outpatient endometrial sampling. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:961-2.
- 70 Goldchmit 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.
- 71 Krampfl 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. *Gynaecol Endosc* 1997;6:277-81.
- 72 Stovall TG, Ling FW, Morgan PL. A prospective, randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1287-9.
- 73 Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:405-9.

- 74 Van den Bosch T, Vandendael A, Schoubroeck D, Wransz PAB, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:349-52.
- 75 Grimes DA. Diagnostic dilatation and curettage: A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1-6.
- 76 Lerner HM. Lack of efficacy of pre hysterectomy curettage as a diagnostic procedure. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1055-6.
- 77 Lewis BW. Diagnostic dilatation and curettage in young women. *Br Med J* 1993;306:225-6.
- 78 Fraser IS. Hysteroscopy and laparoscopy in women with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;162:1264-9.
- 79 Brooks PG, Serden SP. Hysteroscopic findings after unsuccessful dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1354-7.
- 80 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.
- 81 Indman PD. Abnormal uterine bleeding. Accuracy of vaginal probe ultrasound in predicting abnormal hysteroscopic findings. *J Reprod Med* 1995;40(8):545-8.
- 82 Valle RF. Office hysteroscopy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42(2):276-89.
- 83 Cooper JM, Brady RM. Hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26(1):217-36.
- 84 Emanuel MH, Verdel MJ, Wamsteker 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.
- 85 Towbin NA, 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.
- 86 Siegler AM. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:457-71.
- 87 Goldrath MH, Sherman AI. Office hysteroscopy and suction curettage: can we eliminate the hospital diagnostic dilatation and curettage? *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:220-9.
- 88 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.
- 89 De Bruyne F, Somville T, Hucke J. Komplikationen bei der Hysteroskopie. *Gynäkologie* 1993; 26:385-8.
- 90 Janssen FW, Vredevoogd CB, Van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, et al. Complications of Hysteroscopy: a prospective multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000;96:266-70.
- 91 Eggimann T, Mueller MD, Vom Berg A, Dreher E. Complications of diagnostic and operative hysteroscopy at a teaching hospital: Analysis of 1499 cases. Abstract. *Gyn Gebh Rundsch* 2001;41:26.
- 92 Loffer FD. Complications and contraindications of hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22(3):445-55.
- 93 Isaacson KB. Complications of hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26(1):39-50.
- 94 Janzen C. Complications of hysteroscopy. *Postgrad Obstet Gynecol* 2001;21(8):1-5.
- 95 American Association of Gynecologic Laparoscopists. 1988 Survey of office hysteroscopy. National Statistics. *J Reprod Med* 1990;35:584-6.
- 96 De Jong P, Doel F, Falconer A. Outpatient diagnostic hysteroscopy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:299-303.
- 97 Gubbini G, Filoni M, Linsalata I, Stagnozzi R, Stefanetti M, et al. Ruolo dell'isteroscopia nella diagnosi e nel controllo dell'iperplasia endometriale. *Minerva Ginecol* 1998;50(4):125-33.
- 98 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.
- 99 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.
- 100 Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomised cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Human Reprod* 1999; 14(11):2739-42.
- 101 Workman RD, Wong DS, Pitts WC. Embolic vascular seeding of endometrial adenocarcinoma, a complication of hysteroscopic endometrial sampling. *Gynecol Oncol* 1999;72:261-4.
- 102 Egarter C, Krestan C, Kurz C. Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy. *Gynecol Oncol* 1996;63:143-4.
- 103 Neiss KJ, Brandner P, Keppeler U. Tumor cell seeding caused by hysteroscopy. *Geburtsh Frauenheilk* 1994;12:651-5.
- 104 Rose PG, Mendelsohn G, Kornbluth I. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:145-6.
- 105 Obermair A, Geramou M, Gücer F, Denison U, Graf AH, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer* 2000;88:139-44.
- 106 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.

- 107 Gücer F, Pieber M, Arıkan MG, Lang P, Tamussino K, et al. Peritonealzytologie nach Flüssigkeits-hysteroskopie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 1997; 57:435-9.
- 108 Deix R. Stellenwert der Hysteroskopie in der modernen Gynäkologie. *Gynaekol Geburtsh Rundsch* 1995;35:116-8.
- 109 Gücer F, Arıkan MG, Petru E, Mitterdorfer B, Lahousen M, Lax S. Aussagekraft der kombinierten Anwendung von Vaginalsonographie und Hysteroskopie bei peri- und postmenopausalen Blutungen. *Gynäkol Geburts Rundsch* 1996; 36:9-13.
- 110 Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, et al. 2500 outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol* 1996;88:87-92.
- 111 Valli E, Zupi E, Marconi D, Solima E, Nagar G, et al. Outpatient diagnostic hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998;5(4):397-402.
- 112 Vercellini P, Cortesi I, Oldani S, Moschetta M, De Giorgi O, et al. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. *Human Reproduction* 1997;12(8): 1768-71.
- 113 Van Trotsenburg M, Wieser F, Nagele F. Diagnostic hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal patients. *Contrib Gynecol Obstet* 2000;20:21-6.
- 114 Torreon 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(4):453-6.
- 115 Lewis BV. Commentary: hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding. *Brit J Obstet Gynecol* 1990;97:283-4.
- 116 Loffer FD. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D & C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. *Obstet Gynecol* 1989;73:16-20.

*Dr. med. L. Bronz, Bellinzona,
Präsident SGGG*

*Prof. Dr. med. U. Haller, Zürich,
Präsident der Kommission
Qualitätssicherung SGGG*

Prof. Dr. med. E. Dreher, Bern