

DIAGNOSTIEK BIJ ABNORMAAL VAGINAAL BLOEDVERLIES IN DE POSTMENOPAUZE

Versie 2.0

Discipline
Verantwoording

Monodisciplinair
NVOG

Omschrijving van het probleem

Ieder vaginaal bloedverlies in de postmenopauze waarvoor een logische verklaring ontbreekt is per definitie abnormaal en verdient nader onderzoek. De menopauze is het tijdstip van de laatste vaginale bloeding als gevolg van de fysiologische periodieke beïnvloeding van het endometrium door endogene ovariële hormonen. De natuurlijke menopauze - en daarmee ook de postmenopauze - kan slechts retrospectief worden vastgesteld na een amenorroeduur van 12 maanden¹. Tijdens oestrogeen/progestageengebruik in de jaren rondom de menopauze valt de menopauze niet vast te stellen en moet men varen op klinische symptomen en leeftijd. Een onttrekkingsbloeding na toediening van progestativa in het kader van oestrogeengebruik voldoet aan de verwachting en is daarmee verklaard. Hetzelfde geldt voor gering vaginaal bloedverlies kort na vaginale chirurgie. Pessariumgebruik wegens prolaps of gebruik van anticoagulantia zijn onvoldoende verklaring voor abnormaal vaginaal bloedverlies en verdienen nader onderzoek.

De klinische vraag is op welke wijze bij postmenopauzale vrouwen met abnormaal vaginaal bloedverlies een (pre-)maligniteit of een behandelbare benigne afwijking in het cavum uteri (b.v. poliepen) zo trefzeker mogelijk gediagnosticeerd kan worden. Hierbij moet in tweede instantie ook gekeken worden naar belasting en kosten.

Analyse van de beschikbare kennis

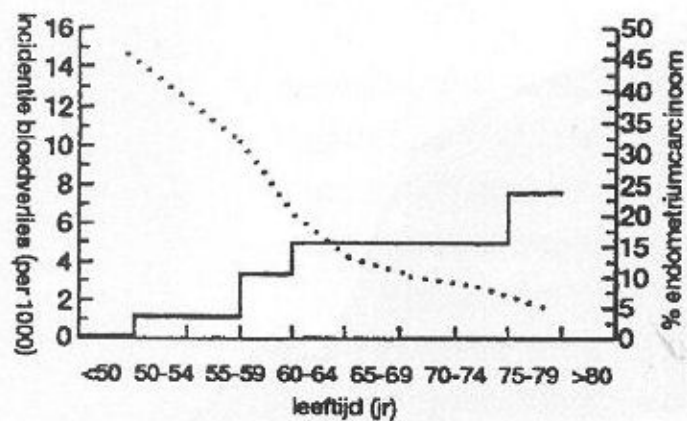
Om de klinische vraag te kunnen beantwoorden zal eerst het volgende duidelijk moeten worden:

1. **Wat is de (vooraf-)kans (prevalentie)** van (pre)maligne en behandelbare benigne afwijkingen bij postmenopauzale vrouwen met abnormaal vaginaal bloedverlies (de doelpopulatie)?
2. **Wat is de diagnostische trefzekerheid** van transvaginale echoscopie voor (pre-)maligne en behandelbare benigne afwijkingen bij de doelpopulatie?
3. **Wat is de diagnostische trefzekerheid** van afnametechnieken voor histologisch onderzoek voor (pre)maligne en behandelbare benigne afwijkingen in het cavum uteri bij de doelpopulatie, die op de polikliniek kunnen worden uitgevoerd?

Deze vragen vormden de basis voor zoeken naar wetenschappelijk onderzoek (zie voor de uitvoering hiervan www.nvog.nl).

Epidemiologie

De kans op postmenopauzaal bloedverlies neemt af met de leeftijd, terwijl de kans op een endometriumcarcinoom als oorzaak van het bloedverlies juist toeneemt met de leeftijd. In een observationeel Scandinavisch onderzoek ² van 457 vrouwen met postmenopauzaal vaginaal bloedverlies varieerde de leeftijdsspecifieke incidentie van postmenopauzaal vaginaal bloedverlies voor vrouwen jonger dan 50 jaar van 14,6 per 1000 (BI 10,1-20,3) tot 1,7 per 1000 (BI 1,1-2,6) voor vrouwen ouder dan 80 jaar (zie figuur 1). De kans daarentegen om een endometriumcarcinoom als oorzaak te vinden nam met de leeftijd toe van < 1% voor vrouwen jonger dan 50 jaar tot 24% voor vrouwen ouder dan 80 jaar (zie figuur 1).



Figuur 1

Incidentie van postmenopauzaal bloedverlies per 1000 (stippellijn) en voorkomen van endometriumcarcinoom in % (doorgetrokken lijn) in relatie tot de leeftijd (ontleend aan [2]).

De bevindingen in twee Nederlandse onderzoeken [3](#) [4](#) waarin (cumulatief) 364 postmenopauzale vrouwen met abnormaal vaginaal bloedverlies hysteroscopisch werden onderzocht en tevens materiaal voor histologisch onderzoek werd afgenomen, zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1

Cumulatieve bevindingen in 2 Nederlandse studies waarin na hysteroscopie histologisch onderzoek van het endometrium werd verricht bij postmenopauzale vrouwen met vaginaal bloedverlies (4-5).

	n	%
endometrium normaal of inactief	187	51,4
endocervicale poliep	28	7,7
endometriumpoliep	77	21,1
submukeus myoom	16	4,4
hyperplasie	9	2,4
atypische hyperplasie	17	4,7
endometriumcarcinoom	28	7,7
cervixcarcinoom	1	0,3
carcinosarcoom	1	0,3
totaal	364	

Epstein et al. ⁵ vonden in een prevalentiestudie van 105 patiënten met abnormaal postmenopauzaal bloedverlies, bij een echoscopisch gemeten endometriumdikte van meer dan 5 mm (dubbele laag), de volgende histologische diagnoses: 43 poliepen (41%), 6 submukeuze myomen (6%), 15 hyperplasieën (14%), 19 endometriumcarcinomen en 1 stromacelsarcoom (19%).

Concluderend kan gesteld worden dat (pre-)maligne afwijkingen van de uterus ongeacht de endometriumdikte bij ongeveer 12% van de patiënten met postmenopauzaal bloedverlies voorkomen. In de vroege postmenopauze vormen benigne aandoeningen het overgrote deel, in de late postmenopauze komen (pre)maligniteiten vaker voor.

Diagnostiek met behulp van transvaginale echoscopie

- Transvaginale echoscopie zonder infusie van contrastvloeistof (fysiologisch zout) in het cavum uteri

Met behulp van transvaginale echoscopie kan de dikte van het endometrium worden gemeten in het midsagittale vlak ⁶ . Aangezien het bij postmenopauzale vrouwen veelal onmogelijk is het endometrium als enkele laag in beeld te brengen, wordt in het vervolg met de term 'endometriumdikte' de dikte in mm van beide lagen ('totale dikte') bedoeld. De dikte van het endometrium heeft een voorspellende waarde voor de aanwezigheid van intracavitare afwijkingen: hoe dikker het endometrium, hoe groter de kans op een intracavitare afwijking. Bij een lage afkapwaarde (in mm) van de endometriumdikte zullen minder afwijkingen worden gemist (hoge sensitiviteit) dan bij een hoge afkapwaarde, maar een lage afkapwaarde geeft ook een lagere specificiteit. Gelet op de klinische vraag in deze richtlijn is het van belang de kans op het missen van een endometriumcarcinoom zo klein mogelijk te houden en dus te kiezen voor een afkapwaarde met een hoge

sensitiviteit. In de oudere onderzoeken ^{7 8 9} van postmenopauzale vrouwen met veelal vaginaal bloedverlies, waarin de endometriumdikte werd vergeleken met blind verkregen histologisch materiaal (curettage), varieerden de naderhand geformuleerde afkapwaarden van 4 tot 6 mm. Deze afkapwaarde werd altijd zo gekozen dat in het betreffende onderzoek geen atypische hyperplasie of carcinoom werd gemist. Ofschoon ook bij een endometriumdikte van 4 mm (5 mm wordt als afwijkend beschouwd) sporadisch endometriumcarcinomen zijn gerapporteerd ¹⁰ werden in een groot multicentrisch onderzoek van 1168 postmenopauzale vrouwen bij deze afkapwaarde geen patiënten met een endometriumcarcinoom gemist ¹¹. De kans op het toch nog voorkomen van voor de postmenopauze afwijkende histologie (alles behalve atrofie) werd bij deze afkapwaarde (4 mm) berekend op 5,5%. Bij 30 patiënten (2,8%) kon het endometrium niet in beeld worden gebracht; bij een van hen werd een endometriumcarcinoom gevonden. Bij een endometriumdikte van 4 mm of minder lijkt dus de kans op een endometriumcarcinoom bijzonder klein te zijn.

In een meta-analyse van Smith-Bindman¹² werd voor postmenopauzale patiënten met abnormaal vaginaal bloedverlies die geen hormoonsuppletie gebruikten, bij een afkapwaarde van 4 mm de beste trefzekerheid gevonden: een sensitiviteit voor alle afwijkingen van het endometrium (carcinoom, hyperplasie en poliepen) van 92% (BI: 90-93) bij een specificiteit van eveneens 92% (BI: 90-94). Voor endometriumcarcinoom was de sensitiviteit 96% (BI: 94-98%).

In een meta-analyse van Tabor et al. ¹³ naar echoscopisch gemeten endometriumdikten werd geen vaste afkapwaarde gebruikt. Van alle geïnccludeerde onderzoeken afzonderlijk berekenden de auteurs met behulp van de oorspronkelijke gegevens de endometriumdikte, waarbij 50% fout-positieve uitslagen werd verkregen. Op deze wijze werden 96 van de 100 endometriumcarcinomen opgespoord. In de multicentrische studie van Karlsson et al. ¹¹ zou, indien een afkapwaarde van 4 mm werd aangehouden, het aantal curettages ook met bijna de helft zijn teruggebracht. De kosteneffectiviteit van TVE voorafgaand aan histologisch onderzoek is bij een lage prevalentie (vooraf-kans < 15 %) van endometriumcarcinoom hoger dan direct histologisch onderzoek en neemt dus af met de leeftijd ¹⁷.

- Transvaginale echoscopie met infusie van contrastvloeistof (fysiologisch zout) in het cavum uteri (contrastechoscopie of saline infusion sonography, SIS)

Indien tijdens de TVE fysiologisch zout in het cavum uteri wordt gebracht, zet het cavum uteri uit en kunnen de wanden ervan worden beoordeeld. Deze methode is even trefzeker als hysteroscopie in het opsporen van gesteelde afwijkingen in het cavum uteri ^{14 15 16}. Gelet op de aanzienlijke kans op een gesteelde afwijking (47%) kan bij een endometriumdikte van meer dan 5 mm ⁵ de endometriumaspiratie worden gecombineerd met een contrastechoscopie. Het materiaal voor histologisch onderzoek dient voor de contrastechoscopie te zijn afgenomen, omdat aspiratie met dezelfde katheter waarmee het fysiologisch zout in het cavum werd gebracht, niet is gevalideerd.

Diagnostiek van endometriumafwijkingen

- Cytologie

De waarde van de (endo-)cervix- en vaginacytologie bij de opsporing van een endometriumcarcinoom is beperkt. Er is een sensitiviteit tussen 60% en 70% beschreven ¹⁸. Overigens kan de aanwezigheid van endometriumcarcinoom ook leiden tot exfoliatie van normale endometriumcellen die in het cervixof vagina-uitstrijkje kunnen worden teruggevonden. In een onderzoek waarin bij 146 pre- en postmenopauzale patiënten met abnormaal vaginaal bloedverlies endometriumcytologie werd vergeleken met een gefractioneerde curettage, werden een sensitiviteit van 68% en een specificiteit van 81% gerapporteerd voor hyperplasie en carcinoom van het endometrium ¹⁹.

- Histologisch onderzoek

Gefractioneerde curettage en hysteroscopie. De trefzekerheid van curettage in het opsporen van (pre-)maligniteiten van het endometrium wordt algemeen als hoog beoordeeld ²⁰. De meerwaarde van de hysteroscopie boven blind histologisch onderzoek voor de opsporing van (pre-)maligne afwijkingen staat niet vast ²¹. In tegenstelling tot hysteroscopie schiet curettage tekort in de opsporing van gesteelde afwijkingen van het cavum uteri ²². Vanwege de noodzakelijke pijnbestrijding bij dilatatie van de cervix uteri tijdens een conventionele curettage, wordt deze ingreep in het algemeen op het (poliklinische) OK-complex uitgevoerd. Dit is een reden geweest om te zoeken naar minder belastende technieken om weefsel uit het cavum uteri te verzamelen ²³. Andere technieken om materiaal uit het cavum uteri te verkrijgen (Vabracurettage, Pipelle-aspiratie). Tot de aspiratietechnieken behoren onder meer die met de Vabracurette ²⁴ en de Pipelle

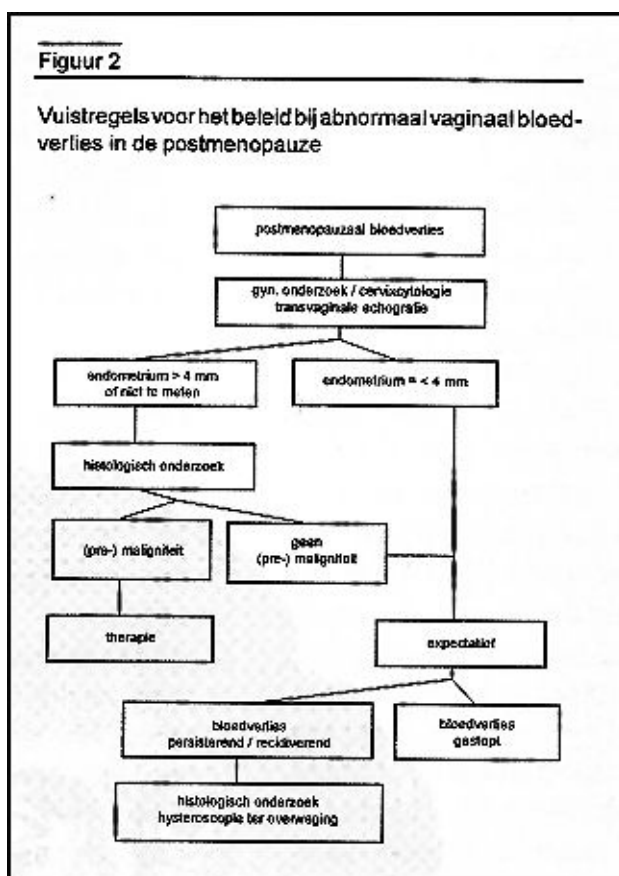
²⁵ . Deze instrumenten bestaan uit een gladde canule waarvan de buitendiameter 3 mm bedraagt, met een zijwaartse resp. eindstandige opening waardoor materiaal voor histologisch onderzoek uit het cavum uteri wordt opgezogen. De negatieve druk wordt verkregen door een elektrische pomp (Vabracurette) of een stamper (Pipelle) die in de canule wordt teruggetrokken. De technieken hebben een voldoende weefselopbrengst en worden goed verdragen. De Pipelle werd door 84% van de vrouwen beter verdragen dan de Vabra ²⁶ 4. Deze technieken kunnen in de regel zonder anesthesie op de polikliniek worden uitgevoerd en de aspiratietechniek is te combineren met een contrastechoscopie (eerst aspiratie, daarna distensie).

In een meta-analyse ²⁷ werd voor endometriumaspiratie met de Pipelle een sensitiviteit voor endometriumcarcinoom van 99,6% gevonden bij een specificiteit van 91%. In een tweede meta-analyse ²⁸ waarin meerdere poliklinische afnametechnieken werden bestudeerd, bedroegen de sensitiviteit en specificiteit van de Pipelle voor carcinoom resp. 97% (CI: 84-100) en 99% (BI: 98-100). Hieruit kan worden geconcludeerd dat de sensitiviteit van de Pipelle voor endometriumcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen hoog is. In de postmenopauze werd bij een prevalentie in de onderzoeksgroep van 6,9% een kans op carcinoom gerapporteerd van 83% (51-95) bij een positieve testuitslag en van 0,8% (0,2-3,1) bij een negatieve testuitslag ²⁸ .

Ondanks de grote trefzekerheid van de endometriumaspiratie voor (pre-)maligniteit is bij persisteren van klachten van abnormaal bloedverlies, invasievere diagnostiek (hysteroscopie en histologisch onderzoek) aangewezen. In een retrospectief onderzoek werd bij 141 perimenopauzale vrouwen met een onbeoordeelbaar Pipelle-preparaat bij 2 van hen binnen zes maanden een endometriumcarcinoom gevonden en bij 1 een atypische hyperplasie ²⁹ .

Minimale vereiste zorg

Het voorgestelde beleid bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de postmenopauze, getoetst in een gerandomiseerd onderzoek ³⁰ , wordt samengevat in het stroomdiagram van figuur 2.



Als voorwaarden voor het gebruik van de beslisboom gelden een adequate anamnese en standaard gynaecologisch onderzoek (waaronder cervixcytologie). Hiermee kunnen andere oorzaken van vaginaal (geduid) bloedverlies aan het licht komen, zoals vulva-, vagina- of cervixafwijkingen, maar ook hemorroïden of

hematurie. Een transvaginale echoscopie dient door een gekwalificeerde echoscopist of door een gynaecoloog te worden uitgevoerd. Meting van de endometriumdikte heeft in onervaren handen een grote kans op meetfouten ³¹. Voor de normen die aan de echoscopist moeten worden gesteld, wordt verwezen naar NVOG-richtlijn 27 (Gynaecologische echoscopie) en NVOG-kwaliteitsnorm 4 (Echoscopie). In geval van postmenopauzaal vaginaal bloedverlies is extra echoscopische aandacht voor de adnexa op zijn plaats, gezien de toegenomen incidentie van ovarium- of tubapathologie bij vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies. Geeft het standaard gynaecologisch onderzoek hiertoe aanleiding, dan kan direct tot histologisch onderzoek worden overgegaan.

Indien de mogelijkheid van contrastechoscopie aanwezig is, kan bij een endometriumdikte van > 4 mm bij het eerste echo-onderzoek ook een contrastechoscopie worden verricht om gesteelde afwijkingen op het spoor te komen. Materiaal voor histologisch onderzoek moet tevoren al dan niet met dezelfde aspiratiecanule van > 3 mm zijn verkregen. Zonder de mogelijkheid van contrastechoscopie of office-hysteroscopie is opsporing van behandelbare goedaardige aandoeningen van het endometrium (gesteelde afwijkingen, b.v. poliepen) pas wenselijk bij persisteren of recidiveren van het vaginale bloedverlies. De recidiefkans na een eerste episode van postmenopauzaal bloedverlies is immers gering ³² en het spontane beloop is gunstig als er geen maligniteit in het spel is ³³. In deze gevallen verdient hysteroscopische diagnostiek de voorkeur. De NVOG-procedure rondom voorlichting bestaat, conform een besluit van de Algemene Ledenvergadering van 13 november 1998, uit het voeren van een gesprek met de patiënte over dit onderwerp en het uitreiken van een NVOG-folder over [echoscopie](#).

Conclusies en aanbevelingen

- Zie het stroomdiagram van [figuur 2](#).
- Bij een eerste episode van postmenopauzaal bloedverlies kan een expectatief beleid worden gevoerd indien de met een transvaginale echoscopie gemeten dikte van het endometrium niet groter is dan 4 mm (totale dikte).
- Bij een endometriumdikte van meer dan 4 mm kan men met behulp van een - op de polikliniek te verrichten - endometriumaspiratie (b.v. de Pipelle) endometriumcarcinoom trefzeker vaststellen. Na de endometriumaspiratie kan in dezelfde sessie - met dezelfde katheter - een contrast-(SIS)-echo worden verricht.
- Bij persisterend of recidiverend bloedverlies in de postmenopauze is een diagnostische hysteroscopie aangewezen, waarbij tevens materiaal voor histologisch onderzoek moet worden afgenomen.

Colofon

© 2003 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 576e ledenvergadering d.d. 18 september 2003 te Utrecht. De Commissie dankt de leden van de voorbereidende stuurgroep en in het bijzonder dr. H.A.M. Brölmann voor het opstellen van de richtlijn. NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is.

Dagtekening oktober 2003

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
Mercatorlaan 1200
Postbus 20075, 3502 Utrecht
www.nvog.nl

Referenties

1 - Barentsen R

Barentsen R. Van de Weijer PHM. Climacterium en postmenopauze. In: Heineman MJ. et al. red. Obstetrie en gynaecologie. De voortplanting van de mens. Maarssen: Elsevier/Bunge, 2001.

2 - Gredmark T

Gredmark T. Kvint S. Havel G. Mattson L. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. Brit J Obstet Gynaecol 1995; 102: 133-6.

3 - Emanuel MH

Emanuel MH. Verdel MJ. Wamsteker K. Lammes FB. An audit of true prevalence of intrauterine pathology: the hysteroscopic findings, controled for patient selection in 1202 patients with abnormal uterine bleeding. Gynaecol Endosc 1995; 4: 237-41.

4 - Dijkhuizen FPHLJ

Dijkhuizen FPHLJ. Brölmann HAM. Potters A. et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. Obstet Gynecol 1996; 87: 345-9.

5 - Epstein E

Epstein E. Ramirez A. Skoog L. Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 80: 1131-6.

6 - Osmers R

Osmers R. Völkse M. Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? Lancet 1989; 335: 1569-71.

7 - Varner RE

Varner RE. Sparks JM. Cameron CD. et al. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1991; 78: 195-9.

8 - Nasri MN

Nasri MN. Sheperd JH. Setchell ME. et al. The role of vaginal scan management of endometrial thickness in postmenopausal women. Brit J Obstet Gynaecol 1991; 98: 470-5.

9 - Granberg S

Granberg S. Wikland M. Karlsson B. et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 47-52.

10 - Tsuda H

Tsuda H. Kawabata M. Umesaki N. et al. Vaginal scan for identifying endometrial abnormalities: limitations in clinical management. Gynecol Obstet Invest 1995; 40: 64-5.

11 - Karlsson B

Karlsson B. Granberg S. Wikland M. et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. A Nordic multicentered study. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1488-94.

12 - Smith-Bindman R

Smith-Bindman R. Kerlikowske K. Feldstein VA. et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. JAMA 1998; 280:1510-7.

13 - Tabor A

Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. Obstet Gynecol 2002; 99: 663-70.

14 - O'Connell LP

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.

15 - Epstein E

[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.](#)

16 - Mihm LM

Mihm LM, Quick VA, Brumfield JA, et al. The accuracy of endometrial biopsy and saline sonohysterography in the determination of the cause of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 858-60.

17 - Dijkhuizen FPHLJ

[Dijkhuizen FPHLJ, Mol BWJ, Brölmann HAM, Heintz APM. Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. In: Diagnosis of uterine abnormalities. Studies on test performance and clinical value. Academisch proefschrift Utrecht, 2000.](#)

18 - Vuopala S

[Vuopala S. Diagnostic accuracy and clinical applicability of cytological and histological methods for investigation of endometrial carcinoma. Acta Obstet Gynaecol Scand \(suppl 70\) 1977; 56: 1-72.](#)

19 - Suprun HZ

Suprun HZ, Taendler-Stolero R, Schwartz J, Ettinger M. Experience with endopap endometrial sampling in the cytodagnosis of endometrial carcinoma and its precursor lesions. I. A correlative cytologic-histologic-hysteroscopic diagnostic pilot study. Acta Cytol 1994; 38: 319-23.

20 - American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

Technical Bulletin. Carcinoma of the endometrium. 1991; 162: 1-6.

21 - Garuti G

Garuti G, Sambruni I, Colonnelli M, Luerti M. Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002; 8: 207-13.

22 - Gimpelson RJ

Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 489-92.

23 - Grimes DA

[Grimes DA. Diagnostic dilatation and curettage: a reappraisal. Am J Obst Gynecol 1982; 142: 1-6.](#)

24 - Jensen JG

[Jensen JG. Vacuumcurettage: outpatient curettage without anaesthesia. A report of 350 cases. Dan Med Bull 1970; 17: 199-203.](#)

25 - Cornier E

[Cornier E. The pipelle: a disposable device for endometrial biopsy. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 109-10.](#)

26 - Kaunitz AM

Kaunitz AM, Masciello A, Ostrowski M, Rovira EZ. Comparison of endometrial biopsy with the endometrial pipelle and vabra aspirator. J Reprod Med 1988; 33: 427-31.

27 - Dijkhuizen FP

[Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer 2000; 89: 1765-72.](#)

28 - Clark TJ

[Clark TJ, Mann CH, Shah N, et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. Br J Obstet Gynecol 2002; 109: 313-21.](#)

29 - Farrell T

Farrell T, Jones N, Owen P, Baird A. The significance of an 'insufficient' Pipelle sample in the investigation of post-menopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 810-82.

30 - Epstein E

[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 2002; 18: 499-504.](#)

31 - [Karlsson B](#)

Karlsson B, Granberg S, Ridell B, Wikland M. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: interobserver variation. Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 4: 320-5.

32 - [Lidor A](#)

[Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathological findings in 226 women with postmenopausal uterine bleeding. Acta Obstet Gynaecol Scand 1986; 65: 41-3.](#)

33 - [Feldman S](#)

Feldman S, Shapter A, Welch WR, Berkowitz RS. Two year follow-up of 263 patients with post/perimenopausal bleeding and negative initial biopsy. Gynecol Oncol 1994; 55: 56-9.

34 - [Bossuyt PM](#)

[Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. First official version, January 2003. www.consort-statement.org \[further initiatives\].](#)

35 - [Bakour SH](#)

Bakour SH, Dwarakanath LS, Khan KS, et al. The diagnostic accuracy of ultrasound scan in predicting endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 447-51.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).