

Vulvo-vaginale Atrophie (VVA): CO₂-Lasertherapie als neues Konzept

Prof. Dr. med. Harald Meden, Dr. med. Christoph Zeller

Aktuelle Therapiekonzepte bei vulvo-vaginaler Atrophie

Vor dem Einsetzen des Klimakteriums besteht die Vagina aus dicken Lagen gesunder Zellen. Das Wachstum und die Entwicklung dieser Zellen wird durch Östrogene beeinflusst. Das vaginale Epithel bleibt mehrschichtig und die Vagina bleibt insgesamt elastisch (1,2).

Die zunehmende Verminderung des zirkulierenden Östrogens infolge der veränderten Ovarialfunktion während der Menopause induziert verschiedene metabolische Veränderungen und auch Veränderungen des Gewebes. Diese zeigen sich in erster Linie im Genitaltrakt aufgrund der speziellen Sensitivität gegenüber Veränderungen der Hormonspiegel (2,3).

Die vulvo-vaginale Atrophie (VVA) ist eine progressive, chronische Veränderung, die sich als Involution des vulvo-vaginalen Gewebes infolge der menopausal absinkenden Östrogenspiegel entwickelt (4,5).

Zu den typischen Symptomen der VVA gehören vaginale Trockenheit, Brennen, Jucken, Irritation des Gewebes, Dysurie und Dyspareunie. Diese vulvo-vaginalen Veränderungen sind Ausdruck der morphologischen und funktionellen Veränderungen (6,7).

Die Haut der Vagina wird dünner und weniger elastisch, verbunden mit einem Verlust der Rugae vaginales. Die Vagina wird insgesamt enger und kürzer. Die Oberfläche der Vagina erscheint trocken und es können Blutungen nach minimalem Trauma entstehen. Die Vulva wird atrophisch und leichter vulnerabel, insbesondere im Bereich der Klitoris (8). Die Atrophie der Vagina kann mit der Zeit zunehmen und die Lebensqualität negativ beeinflussen (9).

Etwa 50 % der postmenopausalen Frauen entwickeln eine VVA (10,11). Dabei kann die Intensität variieren und zwischen mild und sehr ausgeprägt liegen.

Die genannten Symptome können einen erheblichen emotionalen Stress erzeugen und zu sexuellen Funktionsstörungen führen. Die individuelle Belastung infolge der VVA ist oft größer als ärztlicherseits realisiert wird, insbesondere aufgrund soziokultureller Hindernisse und dem fehlenden Zugang zur Gesundheitsversorgung in bestimmten Ländern (12).

Da die Lebenserwartung immer mehr zunimmt, können die Beschwerden für die Dauer von mehr als einem Drittel der Lebenszeit bestehen (13).

Zur Behandlung der Symptome der VVA stehen mehrere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Hierzu gehören hormonfreie Produkte für Frauen mit geringen Beschwerden, eine vaginale Hormontherapie bei Frauen mit persistierenden Symptomen und eine systemische Hormonersatztherapie (HRT) als breiterer Ansatz für Frauen mit sehr ausgeprägten Symptomen (2,14).

Mittel zur Befeuchtung können die vaginale Irritation während sexueller Aktivitäten reduzieren, stellen jedoch keine langfristige Lösung dar (15).

Es gibt nur wenige klinische Daten die zeigen, dass vaginale Befeuchtungsmittel die Symptome der VVA lindern (16). Die systemische HRT kann bei Frauen mit klimakterischen Symptomen in Betracht gezogen werden, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Allerdings ist diese Form der Behandlung mit mehr

Nebenwirkungen verbunden im Vergleich zur lokalen HRT. Daher sollte die systemische HRT eingesetzt werden, wenn vasomotorische Symptome im Vordergrund stehen und andere Massnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht infrage kommen (2,14). Mehrere klinische Studien haben die Wirksamkeit einer niedrig dosierten lokalen Östrogentherapie bei Frauen mit nur leichten Symptomen der VVA gezeigt.

Allerdings gibt es nur wenig Daten zur Langzeitsicherheit dieser Behandlungen und es gibt kaum Informationen bei Hochrisikopatienten (2,14,17).

Weitere Besonderheiten dieses Therapiekonzepts sind das erneute auftreten der Symptome nach Beendigung der Therapie und die Wirksamkeit allein in der oberflächlichen Schicht der Vaginalhaut (18).

Seit mehreren Jahren gibt es einen wachsenden Bedarf für eine sichere und langfristig wirksame Therapieoption, die auch die tieferen Schichten der Vaginalhaut erreicht, ergänzend zur Wirksamkeit auf die oberflächliche Schicht der Vaginalhaut. Aus den Erfahrungen der Lasermedizin im Bereich der Anti-Aging-Medizin resultierte der Ansatz einer CO₂-Lasertherapie bei Patientinnen mit VVA (19).

Dieses Konzept induziert die lokale Modellierung von Bindegewebe sowie die Bildung von Kollagen und elastischem Gewebe (20-24).

Studienergebnisse zur vaginalen CO₂-Lasertherapie

Innerhalb der letzten zehn Jahre wurde der CO₂-Laser zunehmend in der Medizin eingesetzt, insbesondere in der Dermatologie und in der plastischen Chirurgie (20-24,28).

Dieser Laser besteht aus infraroten Strahlen, die Hitze erzeugen und das Wasser in den Zellen des behandelten Gewebes vaporisieren.

Diese Wirkung ist auf die oberflächliche Schicht der Haut begrenzt und erzeugt keinen Schaden im umliegenden Gewebe.

Im Jahr 2003 identifizierten Capron et al. den grundsätzlichen Mechanismus des Lasereffekts, der auf der Bildung supraphysiologischer Hitze basiert und eine lokale Hitzeschockreaktion erzeugt (28).

Diese Reaktion besteht in einer temporären und schnellen Veränderung im zellulären Stoffwechsel, die durch eine massive Bildung von Hitzeschockproteinen (HSP) charakterisiert ist. Hitzeschockproteine sind eine Gruppe von Proteinen die in den Zellen aller Organismen vorhanden sind. Hitzeschockproteine schützen die extrazelluläre Umgebung vor thermischen Schäden (29).

Das Expressionsmuster von HSP ändert sich, wenn die Zellen erhöhter Temperatur oder anderen Stressfaktoren ausgesetzt sind (30,31). Hitzestress führt dazu, dass mehrere Proteine in der Zelle denaturieren. Hitzeschockproteine schützen Zellen durch Translokation oder Restrukturierung von Proteinen die durch Stress denaturiert worden und verhindern dadurch eine zu starke Aggregation (32,33).

Diese Proteine spielen eine Rolle in der koordinierten Expression zahlreicher Wachstumsfaktoren, wie TGF-beta, welches eine Schlüsselrolle bei der entzündlichen Reaktion hat und für den fibrogenen Prozess relevant ist (34).

Das fraktionierte CO₂-Lasersystem führt zu Veränderungen in zwei Phasen: akute thermo-ablative Veränderungen, gefolgt von Proliferation. Die Lasertherapie stimuliert die Synthese von neuem Kollagen und neuer Komponenten der Matrix in dem behandelten Gebiet (Tab.1).

Die CO₂-Lasertechnologie wird in der vaginalen Therapie eingesetzt, um eine Regeneration mit minimalem invasiven Aufwand zu erreichen. Auf diese Weise wird die Elastizität und die Hydratation der Vaginalwand verbessert, was dann zu einer Linderung der Beschwerden bei Frauen in der Menopause führt.

Rund 50 % von im übrigen gesunden Frauen im Alter von über 60 Jahren haben Symptome einer vaginalen Atrophie (4,35).

Lokale Trockenheit, Schmerzen und Dyspareunie haben einen negativen Einfluss auf die Vita sexualis, was zu einer Verminderung der Lebensqualität führt (36).

Im Jahr 2011 waren es Gaspar et al., die als erste signifikante histologisch nachweisbare Verbesserungen in Gewebeproben aus der Vagina nachweisen konnten, nachdem eine fraktionierte mikroablative CO₂-Lasertherapie durchgeführt worden war.

Die Arbeitsgruppe beobachtete günstige Effekte in den drei Schichten der Vaginalwand, im Gegensatz zur Behandlung mit Östrogenen oder mit anderen lokalen Therapien, die ausschließlich eine Wirkung auf das Epithel fraktionierte zeigten (19).

Das fraktionierte Lasersystem kann in tieferen Schichten der Haut der Vagina wirken und sowohl die extrazelluläre Matrix reaktivieren als auch die Bildung von Kollagen, was zu einer Erholung des Gewebes in der Scheide führt, mit nur minimalem Trauma der oberflächlichen Schicht.

Salvatore und Mitarbeiter veröffentlichten eine Pilotstudie zur Behandlung der VVA bei postmenopausalen Frauen, wobei ein fraktionierter CO₂-Laser eingesetzt wurde (37). Die Ergebnisse zeigten, dass die Laserbehandlung erfolgreich war und die Symptome der VVA gebessert wurden. Die Linderung der Symptome der vaginalen Trockenheit, des vaginalen Brennens und des vaginalen Juckens, der Dyspareunie und der Dysurie war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Auch die Analyse des Vaginal Health Scores (VHS) zeigte 12 Wochen nach Beginn der Therapie eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zur Situation vor der Laserbehandlung ($p < 0,001$).

Wie lange dieser Effekt andauert, ist noch unklar. Salvatore und Mitarbeiter bestätigten, dass die Wirkung auf die Wiederherstellung des Kollagens ähnlich war wie bei Behandlungen der Haut (38,39). Die neue Modellierung des Kollagens in der Haut ließ sich auch drei Monate nach der letzten Laserapplikation nachweisen (40). Diese Daten weisen auf eine langfristige Wirkung der Behandlung hin.

Eine Schwäche der Studien besteht darin, dass eine Kontrollgruppe mit lokaler Östrogentherapie fehlt. Eine weitere Schwäche der Studien ist darin zu sehen, dass es sich zumeist um kleine Kollektive handelt. Langzeitresultate werden im Moment durch entsprechend lange Nachbeobachtungszeiten erarbeitet.

Insbesondere für Frauen mit Kontraindikationen gegenüber Östrogen, wie zum Beispiel Patientinnen mit Mammakarzinom, könnte die Laserbehandlung eine wichtige hormonfreie Alternative sein.

Besondere Aufmerksamkeit sollte Patientinnen gewidmet werden, die eine östrogenabhängige Krebserkrankung haben und die ein hohes Risiko für eine VVA und für eine sexuelle Dysfunktion haben (41).

Es ist bekannt, dass Frauen nach einer Chemotherapie und/oder antihormonellen Therapie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, Symptome der VVA zu entwickeln. Etwa 50-75 % der Patientinnen mit Mammakarzinom entwickeln mindestens ein urogenitales Symptom. Wegen des Risikos der reduzierten Lebensqualität und

wegen des Risikos der verminderten Compliance ist die Linderung der Symptome ein elementarer Bestandteil der Versorgung dieser Patientinnen.

Die lokale Therapie mit Östrogenen ist für diese Patientinnen im Moment der häufigste Ansatz. Hierbei ist zu beachten, dass bei Patientinnen mit Mammakarzinom und bei Patientinnen mit genitalen Krebserkrankungen die Behandlung mit Östrogenen kontraindiziert ist (2,42).

Für diese Patientinnen könnte die Lasertherapie eine valable Option sein.

Die beschriebenen günstigen Ergebnisse zur lokalen Lasertherapie bei VVA konnten von der Arbeitsgruppe um Perino und durch eigene Resultate bestätigt werden (43, 44).

Eine weitere innovative Perspektive für die lokale CO₂-Lasertherapie ist die assistierte lokale Applikation von Medikamenten. Mit einem solchen Konzept könnte der therapeutische Effekt der lokalen Behandlung erhöht werden (45).

Lasertherapie bei vulvo-vaginaler Atrophie (VVA): erste eigene Erfahrungen und praktische Aspekte

Die Symptome der vulvo-vaginalen Atrophie (VVA) können sehr ausgeprägt sein. Konventionelle Behandlungen sind nicht immer erfolgreich. Hierdurch kann eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität und ein erheblicher Leidensdruck entstehen. Durch den Paradigmenwechsel beim Einsatz der Hormontherapie zur Behandlung von Frauen mit klimakterischem Syndrom ist der Einsatz von Hormonen deutlich in den Hintergrund getreten. Dies machte es erforderlich, neue Therapiestrategien zu entwickeln. Durch die Weiterentwicklung der Lasermedizin sind neue Möglichkeiten zur Behandlung in der Gynäkologie entstanden, konkret auch zur Behandlung der VVA.

Die vaginale Lasertherapie bei VVA wurde ab 1.1.2016, nach entsprechenden Vorbereitungen und Mitarbeiterschulungen, als Therapiekonzept in der gynäkologischen Sprechstunde in der Praxis am Bahnhof in Rüti / Zürich angeboten. Es erfolgte eine systematische Dokumentation der Anamnesen und Befunde auf standardisierten Bögen. Anschliessend wurde eine retrolektive Analyse der ersten 10 behandelten Frauen durchgeführt. Ziel der Auswertung war die Prüfung folgender Frage: Lassen sich die in den bisherigen Studien publizierten Resultate unter den Bedingungen der frauenärztlichen Sprechstunde bestätigen ?

Bei 10 postmenopausalen Frauen mit symptomatischer vulvo-vaginaler Dystrophie wurde eine vaginale Lasertherapie durchgeführt. Folgende Symptome wurden systematisch erfasst: Dyspareunie, Juckreiz, vaginales Brennen, Trockenheit, Schmerzen bei der Miktion. Die Intensität der Beschwerden wurde mit einer linearen Analogskala mit einer Skalierung von 0 bis 10 erfasst. Die Erfassung der Beschwerden erfolgte vor der ersten Laseranwendung sowie 4 Wochen nach jeder Sitzung.

Bei allen Patientinnen wurde 3 Laserapplikationen im Abstand von 4 Wochen geplant und durchgeführt. Die Therapie erfolgte mit dem für diese Indikation zugelassenen CO2-Laser MonaLisa Touch (Fa. Cynosure, Hamburg).

Bei allen Patientinnen konnten die Lasertherapie wie geplant und gemäss Behandlungsprotokoll durchgeführt werden. In keinem Fall wurde die Therapie abgebrochen. Eine Vorbehandlung zur Durchführung der Lasertherapie war nicht erforderlich. Die vaginale Therapie konnte ohne begleitende Narkose, Sedierung oder Analgesie durchgeführt werden. Schmerzen während der Laserapplikation wurden nicht angegeben. Eine lokale oder systemische analgetische oder antiphlogistische Nachbehandlung war nicht erforderlich. Keine Patientin hatte eine Hormontherapie begleitend zur Lasertherapie. Alle Patientinnen hatten nach der ersten Lasertherapie eine Linderung von mindestens einem der genannten Symptome. Keine der ersten 10 Patientinnen wurde durch die Lasertherapie vollständig beschwerdefrei.

Die vaginale Lasertherapie bei Frauen mit VVA ist sicher und effektiv. Sie eignet sich als Alternative zur Hormonersatzersatztherapie, insbesondere für Frauen, bei denen eine Hormonersatztherapie kontraindiziert ist oder nicht gewünscht wird.

Literatur

- [1] Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001500.
- [2] Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13(6):509–22.
- [3] Fredman M. Vaginal pH, estrogen and genital atrophy. *Menopaus Manage* 2008;17:9–13.
- [4] Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Julià MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005;52:S46–52.
- [5] Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194–203.
- [6] Panay N, Maamari R. Treatment of postmenopausal vaginal atrophy with 10 g estradiol vaginal tablets. *Menopaus Int* 2012;18:15–9.
- [7] Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Women's Health* 2013;5: 437–47.
- [8] Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(3):549–55.
- [9] Leiblum S, Bachman G, Kemmann E, Colburn D, Swartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983;249(16):2195–8.
- [10] Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010;67:233–8.
- [11] Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA). Results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36–44.

- [12] Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Women's Health (Larchmt)* 2010;19(3):425–32.
- [13] NAMS. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20(9):888–902.
- [14] Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, Farrell SA, Beckerson LA, Comeau M, et al. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:503–15.
- [15] Bygdeman M, Swahn M. Replens versus dienioestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:259–63.
- [16] Rees M, Pérez-López FR, Ceasu I, Depypere H, Erel T, Lambrinoudaki I, et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012;73:171–4.
- [17] Ronconi L, Galli M. MonaLisa Touch™. The latest frontier in the treatment of vaginal atrophy. *Scientific Series*, September, vol. 2. DEKA ed.; 2012.
- [18] Ong MW, Bashir SJ. Fractional laser resurfacing for acne scars: a review. *Br J Dermatol* 2012;166:1160–9.
- [19] Tierney EP, Hanke CW. Fractionated carbon dioxide laser treatment of photoaging: prospective study in 45 patients and review of the literature. *Dermatol Surg* 2011;37:1279–90.
- [20] Peterson JD, Goldman MP. Rejuvenation of the aging chest: a review and our experience. *Dermatol Surg* 2011;37:555–71.
- [21] Berlin AL, Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. A prospective study of fractional scanned nonsequential carbon dioxide laser resurfacing: a clinical and histopathologic evaluation. *Dermatol Surg* 2009;35:222–8.
- [22] Tierney EP, Hanke CW. Ablative fractionated CO₂ laser resurfacing for the neck: prospective study and review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2009;8:723–31.
- [23] Capon A, Mordon S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol* 2003;4(1):1–12.
- [24] De Maio A. Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles, and the Stress Observation System: a form of communication during injury, infection, and cell damage. It is never known how far a controversial finding will go! Dedicated to Ferruccio Ritossa. *Cell Stress Chaperones* 2011;16(3): 235–49.
- [25] Baden WF, Walker TA. Physical diagnosis in the evaluation of vaginal relaxation. *Clin Obstet Gynecol* 1972;15:1055–69.
- [26] Brizzolara S, Killeen J, Severino R. Vaginal pH and parabasal cells in post-menopausal women. *Obstet Gynecol* 1999;94:700–3.
- [27] Bachmann G. A new option for managing urogenital atrophy in post menopausal women. *Contemp Obstet Gynecol* 1997;42:13–28.
- [28] Snoeckx LHEH, Cornelussen RN, Van Neiuwenhoven FA, Reneman RS, Van derVusse GJ. Heat shock proteins and cardiovascular pathophysiology. *Physiol Rev* 2002;81:1461–97.
- [29] Yamasaki A, Tamamura K, Sakurai Y, Okuyama N, Yusa J, Ito H. Remodeling of the rat gingiva induced by CO₂ laser coagulation mode. *Lasers Surg Med* 2008;40:695–703.
- [30] Chen WR, Lu H, Nordquist RE. Mechanism of laser immunotherapy – role of immunoadjuvant and selective photothermal laser – tissue interaction. *Proc SPIE* 2002;4536:82–9.
- [31] Wang S, Diller KR, Aggarwal SJ. Kinetics study of endogenous heat shock protein70 expression. *J Biomech Eng* 2003;125:794–7.
- [32] Verrico AK, Haylett AK, Moore JV. In vivo expression of the collagen related heat shock protein HSP47, following hyperthermia or photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 2001;16:192–8.
- [33] Jiang X, Ge H, Zhou C, Chai X, Deng H. The role of transforming growth factor 1 in fractional laser resurfacing with a carbon dioxide laser. *Lasers Med Sci* 2014;29:681–7.
- [34] Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*

1995;22(Suppl.):S17–20.

- [35] Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Kahn B, Belin TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1054–64.
- [36] Gaspar A, Addamo G, Brandi H. Vaginal fractional CO₂ laser: a minimally invasive option for vaginal rejuvenation. *Am J Cosmet Surg* 2011;28: 156–62.
- [37] Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Candiani M, et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 2014;17:363–9.
- [38] Salvatore S, Digesu G, Siesto G, Serati M, Zerbinati N, Cappellano F, et al. Vaginal collagen remodeling after fractional carbon dioxide laser surgery [abstract 233]. In: Presented at Annual Meeting of the International Continence Society. 2011.
- [39] Ettinger B, Hait H, Reape KZ, Shu H. Measuring symptom relief in studies of vaginal and vulvar atrophy: the most bothersome symptom approach. *Menopause* 2008;15:885–9.
- [40] Longo C, Galimberti M, De Pace B, Pellacani G, Bencini PL. Laser skin rejuvenation: epidermal changes and collagen remodeling evaluated by in vivo confocal microscopy. *Lasers Med Sci* 2013;28:76–9.
- [41] Sadosky R, Basson R, Krychman M, Morales AM, Schover L, Wang R, et al. Cancer and sexual problems. *J Sex Med* 2010;7:349–73.
- [42] Pfeiler GP, Glatz C, Königsberg R, Geisendorfer T, Fink-Retter A, Kubista E, et al. Vaginal estriol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Climacteric* 2011;14:339–44.
- [43] Perino A, Calligaro A, Forlani F., Tiberio C, Cucinella G, Svelato A, Saitta s, Calagna G. Vulvo-vaginal atrophy: A new treatment modality using thermo-ablative fractional CO₂ Laser. *Maturitas* 2015; 80(3):296-301.
- [44] Meden H, Zeller C. Lasertherapie bei vulvo-vaginaler Atrophie (VVA): erste eigene Erfahrungen. *Gynäkologische Endokrinologie* 2017;15:97–98.
- [45] Oni G, Brown SA, Kenkel JM. Can fractional lasers enhance transdermal absorption of topical lidocaine in an in vivo animal model. *Lasers Surg Med* 2012;44:168–74.

Prof. Dr. med. Harald Meden
Swiss Institute for New Concepts and Treatments (SINCT)
Dorfbachstr. 22
CH – 8805 Richterswil / Zürich
und
Praxis am Bahnhof
Dorfstr. 44
CH – 8630 Rüti / Zürich