

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Laterza RM

**Laserbehandlung bei urogenitalem
Menopausen-Syndrom: Gibt es suffiziente Evidenz?**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018; 36 (2)
(Ausgabe für Österreich), 14-17*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Speculum

Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie



Laserbehandlung bei urogenitalem Menopausen-Syndrom: Gibt es suffiziente Evidenz?

R. M. Laterza

Einleitung

Das Interesse an Laserbehandlung als nicht-hormonelle Option für die vulvovaginale Dysfunktion ist gestiegen. Die Rolle von Laser in der Gynäkologie hat sich von der anfänglichen Nutzung zur Destruktion und Vaporisation von genitalen Läsionen mehr in Richtung Revitalisierung des Gewebes der Vagina und Vulva entwickelt. Das Ziel ist es, mit der Laserbehandlung Symptome der vaginalen Atrophie, des vaginalen Relaxationssyndroms, der Harninkontinenz, der sexuellen Dysfunktion und von Vulva-Läsionen zu verbessern.

Bei nationalen und internationalen Kongressen sind die Ärzte häufig Werbungen ausgesetzt, in denen der Laserbehandlung bei Beckenbodendysfunktionen alle möglichen Vorteile zugesprochen werden, sowie Workshops, in denen die Technik zur Verwendung des Gerätes gelehrt wird.

Tatsächlich sind es oft die Patientinnen selbst, die eine Behandlung mit Laser fordern, ermutigt durch Werbeanzeigen und Informationen aus dem Internet. Jedoch haben die Verwendung von vager und nicht wissenschaftlicher Terminologie, wie „vaginale Verjüngung“ oder „vaginale Laxheit“, die fehlende Definition von Erfolg sowie finanziell motivierte Gründe zur Verwirrung und Skepsis geführt, insbesondere in der urogynäkologischen wissenschaftlichen Gemeinschaft [1–3].

Aktueller Stand der Laserbehandlung bei Beckenbodendysfunktionen

Die Qualität der Daten über die Benutzung von vaginalem Laser variiert. Die meisten Daten gibt es über die Lasertherapie bei urogenitalem Menopausen-Syndrom (Genito-Urinary Syndrome, GSM). Im Jahr 2012 wurde vereinbart, dass der Begriff GSM medizinisch präziser, umfassender und öffentlich akzeptabler ist als der Begriff „vul-

vovaginale Atrophie“. GSM ist definiert als eine Sammlung von Symptomen und Zeichen, die mit einer Reduzierung der Östrogene und anderen Sexualhormonen assoziiert sind [4].

Bis zu 50 % der postmenopausalen Patientinnen leiden an Symptomen des GSM [5]. Im Unterschied zu anderen menopausalen Symptomen ist es unwahrscheinlich, dass GSM-Symptome ohne Behandlung verschwinden. GSM-Symptome können auch Frauen betreffen, bei denen aufgrund einer medizinischen Behandlung, z. B. bei Mammakarzinom oder Endometriose, eine vorzeitige Menopause eintritt. Bei diesen Patientinnen kann eine Therapie mit Östrogenen kontraindiziert sein und die Behandlungsoptionen sind somit sehr eingeschränkt.

Lasertechnik

In der Literatur sind zwei Lasertypen beschrieben, um Patientinnen mit GSM zu behandeln:

a) „Microablative fractional CO₂ laser“ (CO₂-Laser): Verwendet wird eine mikroablative Wirkung, die eine Gewebe-Remodelling stimuliert. Diese Laser nutzen Lichtstrahlen, um mikroskopisch kleine thermischen Schäden in einem rasterartigen Muster zu verursachen, während dazwischen liegendes Gewebe intakt gelassen wird. Diese kleinen beschädigten Areale heilen schnell und erzielen somit nur minimale epidermale Verletzungen mit weniger Nebenwirkungen (z. B. Reizung oder Ausfluss), während der thermische Schaden in der mittleren Dermis hervorgerufen wird [6, 7]. Der CO₂-Laser induziert eine milde, kontrollierte Reaktion im submukosalen Gewebe, stimuliert das Depot von Bindegewebe, wodurch das Remodelling von introitalem Gewebe ohne Bildung von derben Narben möglich ist.

b) „Non-ablative photothermal Erbium:YAG-laser“ (Er:YAG-Laser): Verwendet werden Rasterpunkt-Lichtstrahlen, um mikroskopische

thermale Schäden zu induzieren, was zu Bindegewebskontraktion und Fibroblastenrekrutierung in dem betroffenen Areal führt [8].

Die Behandlung ist eine ambulante Prozedur und normalerweise sind weder Anästhesie noch Schmerzmittel notwendig. Die Durchführungstechnik ist für beide Laser gleich: Die Patientin liegt in der dorsalen Lithothomie-Position; falls die Patientin über starke Beschwerden klagt, kann die Vulva mit topischem Lidocain vorbereitet werden.

Nach Insertion eines spezifisch dafür designten Spekulum wird das Gerät in das Spekulum eingeführt, ohne direkten Kontakt mit der Vaginalschleimhaut; so wird eine kreisförmige Irradiation der Vaginalwand durchgeführt.

Bei beiden Lasern besteht die Behandlung normalerweise aus drei kurzen Prozeduren von ca. 5–10 Minuten alle 4–6 Wochen. Die meisten Patientinnen berichten von fast keinen Beschwerden, außer einem Wärmegefühl und/oder leichten Rötungen oder Schwellungen, die innerhalb von 1–2 Tagen verschwinden. Bettruhe ist nicht notwendig und die normalen Aktivitäten können noch am gleichen Tag fortgeführt werden. Geschlechtsverkehr kann eine Woche nach der Behandlung wiederaufgenommen werden [1].

■ Wirkungsmechanismus der Laser

Das Prinzip der thermalen Laser basiert darauf, die Wundheilung zu fördern. Die Wärme, die durch den CO₂-Laser erzeugt wird, induziert eine „heat shock response“, welche als eine temporäre Änderung des Zellstoffwechsels definiert werden kann. Diese Änderungen sind schnell, transient und gekennzeichnet durch die Produktion von kleinen Proteinen, sogenannte „heat shock proteins“ (HSP). HSP, überexprimiert nach der Laserbestrahlung, spielt eine Rolle bei der Transformation des Growth Factor- (TGF-) beta. TGF-beta ist bekannt als ein Schlüsselement der Entzündungsreaktion und des fibrogenen Prozesses. In diesem Prozess sind die Fibroblasten die wichtigsten Zellen, weil sie das Kollagen und die extrazelluläre Matrix produzieren [9].

■ Histologische Forschungsergebnisse

Zerbinati et al. [10] haben vaginale Schleimhautproben von postmenopausalen, nicht östrogenisierten Frauen nach der fraktionierten CO₂-Laser-Behandlung beurteilt. Es konnte ein Wiederaufbau von dickem, mehrschichtigen Plattenepithel und eine signifikante Steigerung des Glykogendepots in den Epithelialzellen sowie Fibroblasten, die aktiv neues Kollagen synthetisieren, und neu ge-

formte Papillae mit eindringenden Kapillargefäßen festgestellt werden [10]. Diese morphologischen Veränderungen sehen die Autoren als Evidenz für die Verwendung des CO₂-Lasers für die Wiederherstellung der vaginalen Schleimhaut.

■ Effekte auf die Vaginalflora

Athanasioi et al. [11] haben in einer prospektiven Studie mit 53 postmenopausalen Patientinnen gezeigt, dass die CO₂-Laser-Therapie die Prävalenz von Lactobacillus von initial 30 % auf 79 % nach der letzten Behandlung gesteigert hat und der pH-Wert von initial 5,5 auf 4,7 nach die letzte Behandlung gesunken ist.

Wissenschaftliche Evidenz: Prüfung der Literatur

Ein systematischer Review und eine Meta-Analyse haben vor kurzem alle verfügbaren Daten über die Wirksamkeit von Lasertherapie bei postmenopausalen Frauen mit GSM identifiziert und synthetisiert [12]. Vierzehn Studien mit insgesamt 542 Patientinnen wurden bewertet: Alle GSM-Symptome (Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz, Brennen, Dysurie, Drang, Häufigkeit) und die Harninkontinenz sind in den verfügbaren Publikationen signifikant und stetig zurückgegangen, während die allgemeine sexuelle Zufriedenheit gestiegen ist. Die Autoren haben daraus geschlossen, dass die Lasertherapie bei Frauen mit GSM-Symptomen erfolgversprechend erscheint.

Die zwei verfügbaren Fall-Kontroll-Studien [8, 13] haben gezeigt, dass die Laserbehandlung die GSM-Symptome erfolgreich lindert. Außerdem sind die Ergebnisse im Vergleich mit der konventionellen lokalen Estriol-Therapie deutlicher und anhaltender.

Salvatore et al. [14] prüften 6 Artikel mit insgesamt 273 postmenopausalen Frauen zur Wirkung von CO₂-Lasertherapie. Sie sind zum Ergebnis gekommen, dass die CO₂-Lasertherapie die sexuelle Funktion von Frauen mit GSM verbessert, indem eine bessere Trophik im unteren Urogenitaltrakt hergestellt wird.

■ Mammakarzinom

Interessante Daten wurden über die Laserbehandlung der vulvovaginalen Atrophie bei Frauen während einer Chemotherapie und/oder hormonellen Therapie bei Brustkrebs publiziert: Pagano et al. [15, 16] haben gezeigt, dass die Behandlung mit CO₂-Laser mit einer bedeutsamen Verbesserung der vulvovaginalen Atrophie-Symptome bei

Frauen mit hormonabhängigem Mammakarzinom assoziiert ist. Diese Prozedur hat den Vorteil, die iatrogenen/physiologischen vulvovaginalen Symptome zu erleichtern, ohne kontraindizierte Östrogenpräparate anzuwenden [16]. Auch Peralli et al. [17] haben diese Forschungsergebnisse bestätigt. Die Gruppe von Gambacciani [18] hat vor kurzem eine Pilotstudie über den Erbium-Laser zur GSM-Behandlung bei postmenopausalen Mammakarzinom-Überlebenden durchgeführt, die seine Effektivität und Sicherheit zeigen konnte.

■ Harninkontinenz

Es gibt ein zunehmendes Interesse an nicht-invasiven Behandlungsmethoden für Stressharninkontinenz (Stress Urinary Incontinence, SUI), zu dem auch die vaginale Lasertherapie zählt. Es wurden mehrere Studien über die Sicherheit und die Wirksamkeit der Lasertherapie als Behandlungsoption für SUI publiziert, aber keine Fall-Kontroll-Studie.

Ein neuer nicht-systematischer Review wurde von Conté et al. durchgeführt [19]: Die Laserbehandlung für weibliche SUI wurde in 7 prospektiven, nicht vergleichenden Single-Center-Studien beschrieben. Es wurde ein Erbium-YAG- oder CO₂-Laser benutzt, mit einem Follow-up von 5 bis 36 Monaten.

Die Beschwerden verbesserten sich um 62 % bis 78 %. Es wurden keine gravierenden Nebenwirkungen verzeichnet. Unwesentliche Beeinträchtigungen, wie Wärmegefühl, vaginaler Ausfluss und vorübergehende Dranginkontinenz, sind aufgetreten. Die Autoren kamen jedoch zu dem Schluss, dass noch präzisere und ausreichend gepowerte Studien notwendig sind, um die jeweiligen Vorteile und Nebenwirkungen der Lasertherapie für SUI im Vergleich mit anderen minimal-invasiven Behandlungsmethoden beurteilen zu können.

Vier prospektive Studien haben den Erb:YAG-Laser für die SUI-Behandlung mittels dem Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence – Short Form (ICIQ-UI-SF) beurteilt. Alle vier Studien konnten eine signifikante Senkung der Scores vom Ausgangswert bis 2–6 Monate nach dem Ende der Behandlung zeigen, aber die Ergebnisse könnten durch den Einschluss von Frauen mit Mischharninkontinenz verfälscht sein [8, 20–22].

Das Potential für eine nicht invasive Behandlung der SUI ist sehr attraktiv, insbesondere hinsichtlich des aktuellen Rechtsstreits die Harnröhrenschlinge betreffend [23]. Es gibt eine gute Evidenz für die Wirksamkeit der Harnröhrenschlingen als Behandlungsmethode bei SUI durch mehrere randomisierte Studien. Die Evidenz der Wirksamkeit

der Lasertherapie ist bis jetzt jedoch schwach, mit einer zu geringen Anzahl an behandelten Patientinnen und nur einem kurzen Follow-up [24].

Da SUI eine chronische Krankheit ist, muss bei der Bestimmung, ob die Lasertherapie besser wirkt als Placebo, die Effektdauer, die Wirksamkeit und die Kosten im Vergleich mit den aktuellen Standardbehandlungen berücksichtigt werden. Zudem bleibt der Wirkungsmechanismus der Laserbehandlung auf die Pathophysiologie von SUI unklar. Wir wissen, dass SUI eine multifaktorielle Ätiologie hat, aber es ist auch klar, dass die wichtigsten Aspekte das anatomische Versagen des urethralen Supports und die Dysfunktion des Urethrasphinkters darstellen.

Unseres Wissens nach wurde der Effekt der Lasertherapie mittels histologischen Veränderungen (durch Wiederherstellung von dickem mehrschichtigen Plattenepithel und einer signifikanten Steigerung des Glykogendepots in den Epithelialzellen [10]) demonstriert, aber nicht durch urethralen Support oder Urethrasphinkterfunktion.

Fazit

Bis jetzt wurde nur wissenschaftliche Evidenz von minderer Qualität über die Vorteile der Laserbehandlung bei GSM-Symptomen veröffentlicht. Trotzdem ist die aktuelle Datenlage in der Hinsicht erfolgversprechend, dass die Laserbehandlung eine wertvolle, alternative, nicht-hormonelle Behandlung für GSM-Symptome sein könnte, insbesondere für ein ausgewähltes Kollektiv, wie z. B. onkologische Patientinnen. Diese Daten müssen durch umfangreiche randomisierte kontrollierte Studien validiert werden.

LITERATUR:

1. Digesu GA, Swift S. Laser treatment in urogynaecology and the myth of the scientific evidence. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 1443–4.
2. Song S, Budden A, Short A, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott J. The evidence for laser treatments to the vulvo-vagina: Making sure we do not repeat past mistakes. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2018; 58: 148–62.
3. Lang P, Karram M. Lasers for pelvic floor dysfunctions: is there evidence? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29: 354–8.
4. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference P. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas* 2014; 79: 349–54.
5. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15: 661–6.
6. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous

- remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 426–38.
7. Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW. Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatologic Surgery* 2009; 35: 1445–61.
 8. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015; 18: 757–63.
 9. Capon A, Mordon S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 1–12.
 10. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 429–36.
 11. Athanasiou S, Pitsouni E, Antonopoulou S, Zacharakis D, Salvatore S, Falagas ME, et al. The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. *Climacteric* 2016; 19: 512–8.
 12. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; 103: 78–88.
 13. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med* 2017; 49: 160–8.
 14. Salvatore S, Pitsouni E, Del Deo F, Parma M, Athanasiou S, Candiani M. Sexual Function in Women Suffering From Genitourinary Syndrome of Menopause Treated With Fractionated CO2 Laser. *Sex Med Rev* 2017; 5: 486–94.
 15. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, Schettini F, Arpino G, De Placido S, et al. Fractional microablative CO2 laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. *Menopause* 2016; 23: 1108–13.
 16. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, Schettini F, Arpino G, Giuliano M, et al. Fractional microablative CO2 laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. *Menopause* 2017; Dec 28. doi: 10.1097/GME.0000000000001053 [Epub ahead of print].
 17. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, et al. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294: 841–6.
 18. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause* 2017; 24: 316–9.
 19. Conte C, Jauffret T, Vieillefosse S, Hermieu JF, Deffieux X. Laser procedure for female urinary stress incontinence: A review of the literature. *Progrès en urologie* 2017; 27: 1076–83.
 20. Fistonic N, Fistonic I, Lukanovic A, Findri Gustek S, Sirta Bilajac Turina I, Franic D. First assessment of short-term efficacy of Er:YAG laser treatment on stress urinary incontinence in women: prospective cohort study. *Climacteric* 2015; 18 (Suppl 1): 37–42.
 21. Fistonic N, Fistonic I, Gustek SF, Turina IS, Marton I, Vizintin Z, et al. Minimally invasive, non-ablative Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women—a pilot study. *Lasers Med Sci* 2016; 31: 635–43.
 22. Pardo JI, Sola VR, Morales AA. Treatment of female stress urinary incontinence with Erbium-YAG laser in non-ablative mode. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2016; 204: 1–4.
 23. Nager CW. Midurethral slings: evidence-based medicine vs the medicolegal system. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214 (708): e1–5.
 24. Ogrinc UB, Sencar S, Lenasi H. Novel minimally invasive laser treatment of urinary incontinence in women. *Lasers Surg Med* 2015; 47: 689–97.

Korrespondenzadresse:

*Dr. Rosa Maria Laterza
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: rosa.laterza@meduniwien.ac.at*