

Lokale, nicht-hormonelle Therapie bei postmenopausaler vaginaler Atrophie

Petra Stute

Die Begriffe urogenitale Atrophie, (vulvo-)vaginale Atrophie (VVA) und urogenitales Menopause-Syndrom (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM) (1) stehen für hormonmangel- und altersbedingte Gewebs- und Funktionsveränderungen des weiblichen Urogenitales. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über nicht-hormonelle Therapieoptionen bei diesem Problem.

Etwa 10 bis 40 % der postmenopausalen Frauen leiden an einem GSM. Typische vaginale Symptome sind Trockenheit, Jucken, Brennen und Dyspareunie, typische urologische Symptome Harndrang, Polyurie, Harninkontinenz und rezidivierende Harnwegsinfektionen. Neben endokrinen können pharmakologische (d. h. Nebenwirkung eines Medikaments), allergene und Lifestyle-Faktoren auch schon bei jüngeren Frauen die Entstehung eines Beschwerdebilds begünstigen, das der subjektiven Symptomatik des GSM ähnelt (Prävalenz etwa 15 %).

Diagnostik des GSM

Vor der Menopause ist die Scheide durch eine verdickte Oberfläche mit Rugae, eine gesteigerte Durchblutung und eine deutliche Lubrikation gekennzeichnet. Nach der Menopause kommt es – bedingt durch den Abfall des Östrogenspiegels – zur Involution der Scheide und in gewissem Umfang auch der Vulva. Die vaginale Atrophie ist charakterisiert durch dünne, blasse, trockene und manchmal entzündlich veränderte Scheidenwände. Die Scheide wird kürzer, enger und weniger elastisch. Die Durchblutung und somit auch die Lubrikation nehmen ab. Es bilden sich mehr Kapillaren, die aber fragil sind und Hämorrhagien hervorrufen können, die als Petechien oder auch als stärkere Blutungen in Erscheinung treten können. Reaktiv kann es zu mehr oder

weniger ausgeprägtem Fluor kommen. Bereits in der Perimenopause beginnt der vaginale pH-Wert anzusteigen; als Folge können bei gleichzeitig abnehmender Laktobazillenzahl Infektionen in der Scheide, z. B. durch Fäkalkeime, auftreten.

Neben der Blickdiagnostik gibt es objektive Messparameter des GSM (vaginaler pH, Maturationsindex), die systematisch jedoch meist nur unter Studienbedingungen erfasst werden.

Therapieoptionen

Das primäre Ziel der Behandlung ist die Reduktion der lokalen Beschwerdesymptomatik. Gemäß den Empfehlungen der Nordamerikanischen Menopause-Gesellschaft (NAMS) werden vaginale nicht-hormonelle Präparate als First-Line-Therapie und vaginale Östrogene bzw. der selektive Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) Ospemifen als Second-Line-Therapie des GSM empfohlen (2). Unter nicht-hormonellen vaginalen Therapien werden im Wesentlichen vaginale Medizinprodukte und neuerdings auch die vaginale Lasertherapie verstanden.

■ Vaginale Medizinprodukte

Unter Medizinprodukten versteht man Zubereitungen, deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper definitionsgemäß weder durch pharmakologi-

sche oder immunologische Wirkung noch durch Eingriff in den Metabolismus erreicht wird. Bei den vaginalen Medizinprodukten werden Lubrikativa, Feuchthaltemittel und Emollientien unterschieden.

Ziel der Lubrikativa ist primär die Linderung des Symptoms Dyspareunie, daher zählen zu den Lubrikativa die reinen Gleitmittel auf Hydrogel- oder Lipogel-Basis, die vor dem Geschlechtsverkehr, meist durch direkte Applikation auf dem Penis bzw. (ohne Applikator) im Scheideneingang, zur Anwendung kommen. Entsprechend ist die Wirksamkeit von Gleitmitteln auf den Geschlechtsverkehr selbst beschränkt.

Feuchthaltemittel (s. Tab. 1 auf S. 395) dienen primär der Befeuchtung des trockenen Vaginalepithels und werden aufgrund ihrer Wirkdauer von bis zu 24 Stunden auch unabhängig vom Geschlechtsverkehr angewendet, meist mit Applikator. Bei den Feuchthaltemitteln handelt es sich meist um sogenannte wässrige Gele (Hydrogele), d. h. wasserspeichernde und -abgebende Formulierungen, mit oder ohne Zusatz von weiteren (Wirk-) Stoffen.

Emollientien (s. Tab. 2 auf S. 395) sind hydratisierende Zubereitungen (z. B. Öl-in-Wasser-Emulsionen) mit einem hohen Feuchtigkeitsgehalt und rückfettenden Lipiden.

Beim Vergleich von Feuchthaltemitteln mit vaginalen Östrogenen ist die Studienlage heterogen. Einige Studien zeigen eine Äquipotenz sowohl im Hinblick auf subjektive als auch auf objektive Zeichen des GSM (*Replens* vs. Dienoestrol Creme 0,01 % (3)), andere dagegen nur eine Äquipotenz

Übersicht: Feuchthaltemittel

Produkt	Anmerkung	Inhaltsstoffe (lt. Gebrauchsinformation)
<i>GynoFit</i> Vaginal-Gel zur Befeuchtung	Einmalapplikatoren	Aqua, Glycerin, Propylene Glycol, Hydroxyethylcellulose, Citric Acid, Levulinic Acid, P-Anisic Acid, Sodium Hydroxide
<i>Gynomunal</i> Vaginalgel	Mehrfachapplikator	ger. Wasser, Propylenglycol, Ethanol denat., Hopfenextrakt (<i>Humulus lupulus</i>), Sojalecithin (E322), Carbomer, Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219), Imidazolidinylharnstoff, Natriumhydroxid, Natriumedetat, Hyaluronsäure, Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E217), Tocopherolacetat (Vitamin E), Cholesterol
<i>Hyalofemme</i> Vaginal Gel	Mehrfachapplikator	Benzylhyaluronat, Propyl 4-hydroxybenzoat, Propylenglycol, Natriumacetat, Natriumhydroxid, Methyl 4-hydroxybenzoat, Carbomer, gereinigtes Wasser
<i>I say:</i> Vaginale Trockenheit Gel	kein Applikator enthalten	Cranberry-Active, Aqua (Wasser), Propylenglycol, Hydroxyethylcellulose, Natriumbenzoat, Kaliumsorbat, Zitronensäure, Natriumhydroxid
<i>KadeFungin</i> Befeuchtungsgel	kein Applikator enthalten	Natriumhyaluronat, Hydroxyethylcellulose, Glycerol, Benzoesäure, gereinigtes Wasser, Propylenglycol
<i>Multi-Gyn</i> LiquiGel	Applikatorspitze zum Aufschrauben	Galactoarabinan-Polyglucuronsäure-Kreuzpolymer, Glycerin, Betaine, Xanthan gummi
<i>Replens</i> sanol	Einmalapplikatoren	Palmölglyceride, hydriert; Paraffin, dünnflüssiges; Carbomer homopolymer Typ B, Polycarbophil, Glycerol, Natronlauge zur pH-Wert-Einstellung, gereinigtes Wasser, Sorbinsäure
<i>VIONELL</i> Intim-Hydro-Gel (nur für den Scheideneingang und Vulva)	kein Applikator enthalten	Aqua, Glycerin, Propylene Glycol, Hydroxyethylcellulose, DMDM Hydantoin, Diazolidinyl Urea, Disodium EDTA, Polysorbate 20, Methylparaben, Polyquaternium-5, Propylparaben, Anthemis Nobilis Extract, Citric Acid, Aloe Barbadosensis, Tocopheryl Acetate

Tab. 1: Feuchthaltemittel in Deutschland; Darstellung in alphabetischer Reihenfolge. Kein Anspruch auf Vollständigkeit

Übersicht: Emollentien

Produkt	Anmerkung	Inhaltsstoffe (lt. Gebrauchsinformation)
<i>Remifemin</i> FeuchtCreme	Mehrfachapplikator	Natrium DL-lactat, Hamamelis-Wasser, Milchsäure, Benzylalkohol, Cetylpalmitat, Cetylstearylalkohol, Wasser, gereinigtes, (RS)-2-Octyldodecan-1-ol, Polysorbat 60, Sorbitan stearat
<i>Vagisan</i> FeuchtCreme	Mehrfachapplikator	aqua, benzyl alcohol, cetearyl alcohol, cetyl palmitate, lactic acid, octyldodecanol, polysorbate 60, sodium lactate, sorbitan stearate

Tab. 2: Emollentien in Deutschland; Darstellung in alphabetischer Reihenfolge. Kein Anspruch auf Vollständigkeit

in Hinblick auf subjektive Symptome, aber Unterlegenheit hinsichtlich objektiver Zeichen des GSM (*Replens* vs. vaginales Estriol/Estradiol (4) bzw. konjugierte equine Östrogene (5–7)).

Hyaluronsäurehaltige Feuchthaltemittel wurden mit Plazebo (8), vaginalem Genistein (9) und vaginalen Östrogenen (7, 10, 11) verglichen. In allen Studiengruppen zeigte sich eine Verbesserung der subjektiven GSM-Symptome, wobei hyaluronsäurehal-

tige Feuchthaltemittel Plazebo zwar überlegen, aber östrogenhaltigen Präparaten meist unterlegen waren. In einer kleinen prospektiven Kohortenstudie wurde die Wirksamkeit einer Vaginalcreme mit Hamamelis untersucht (12).

Die Wirksamkeit einer Vaginalcreme (Emollentium) im Vergleich zu einem Vaginalgel wurde bisher jedoch nur in einer Studie im Crossover-Design über jeweils 28 Tage mit intermittierender

Wash-out-Phase untersucht (13). Sowohl unter der Creme als auch unter dem Vaginalgel trat eine signifikante Besserung nicht nur der subjektiven Beschwerden, sondern auch der objektiven Befunde ein. Im intraindividuellen Vergleich erwies sich die Creme in beiden Bewertungskategorien dem Vaginalgel als signifikant überlegen.

■ Vaginale Lasertherapie

Bei der vaginalen Lasertherapie des GSM werden entweder ein mikroablativer, fraktionierter CO₂-Laser oder ein ablativer, tiefer-penetrierender CO₂- und Er:YAG-Laser eingesetzt (14). Beim mikroablativen, fraktionierten CO₂-Laser kommt es in der akuten thermalen Phase zunächst zur Ödembildung, Freisetzung chemischer Mediatoren und Kollagenschrumpfung, an die sich eine Kollagenproliferationsphase und Remodellierungsphase mit der Ausbildung von reifen Kollagenfasern und elastischem Bindegewebe anschließen.

In vier prospektiven Prä-/Post-Beobachtungsstudien wurden postmenopausale gesunde als auch an Mammakarzinom erkrankte Frauen mit GSM innerhalb von 12 Wochen dreimal mit Lasertherapie behandelt (15–18). Hierdurch kam es zu einer signifikanten Verbesserung subjektiver und objektiver GSM-Zeichen, der Lebensqualität und der sexuellen Funktion. Daneben wurde eine signifikante Zunahme der Laktobazillenzahl, Normalisierung der Vaginalflora und Abnahme des vaginalen pH beobachtet (19).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie bei fünf postmenopausalen Frauen mit GSM, denen vor und 1 bzw. 2 Monate nach einer Lasertherapie eine Vaginalbiopsie entnommen wurde, konnte eine Regeneration des Vaginalepithels mit Zunahme der Epitheldicke und des epithelialen Glykogengehalts sowie eine Zunahme der Fibroblastenaktivität mit vermehrter Kollagen- und Grundsubstanzsynthese in der Lamina propria nachgewiesen werden (20).

Bisher gibt es keine publizierten Studien mit Head-to-Head-Vergleichen des mikroablativen, fraktionierten CO₂-Lasers mit z. B. vaginalen Östrogenen. Gemäß clinicaltrials.gov werden diese jedoch gerade durchgeführt. Die Wirksamkeit des Er:YAG Lasers (dreimal innerhalb von 12 Wochen) dagegen wurde in einer prospektiven, nicht-randomisierten Beobachtungsstudie bei postmenopausalen Frauen mit GSM und z. T. Stressinkontinenz (SUI) mit der einer 3-monatigen ultra-low-dose vaginalen Östrogen-therapie verglichen (21). Nach Abschluss der Lasertherapie wurde eine signifikante Verbesserung subjektiver und objektiver GSM-Zeichen sowie der subjektiven SUI beobachtet, wobei im Hinblick auf Scheidentrockenheit und Dyspareunie die Lasertherapie genauso effektiv war wie die vaginale Östrogen-therapie. In einer zweiten prospektiven, nicht-randomisierten Studie bei postmenopausalen Frauen mit GSM zeigte sich sowohl für die

Lasertherapie als auch für eine standarddosierte vaginale Östrogen-therapie eine signifikante Verbesserung subjektiver und objektiver GSM-Zeichen, wobei die Nachhaltigkeit der Lasertherapie stärker ausgeprägt war (22).

Fazit für die Praxis

Jede zweite postmenopausale Frau hat infolge des Östrogenmangels eine symptomatische vaginale Atrophie bzw. ein GSM. Die Diagnostik erfolgt klinisch. Als First-Line-Therapie gelten gemäß den Empfehlungen der NAMS nicht-hormonelle vaginale Präparate, als Second-Line-Therapie vaginale Östrogene in verschiedenen Dosierungen oder der SERM Ospemifen. Die vaginale Lasertherapie gewinnt momentan an Popularität, allerdings fehlen hier randomisiert-kontrollierte Studien im Hinblick auf Wirksamkeit und (Langzeit-)Sicherheit.



Autorin

**Prof. Dr. med.
Petra Stute**

Leitende Ärztin
Abt. für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Inselspital Bern
Effingerstrasse 102
3010 Bern, Schweiz
petra.stute@insel.ch