

BEHANDLUNG DER VULVOVAGINALEN ATROPHIE

Prof. Dr. med. Thomas Römer
Ev. Krankenhaus Köln-Weyertal, Köln

VNR: 2760909013179840014 | Gültigkeit: 31.01.2024 – 31.01.2025

1 EINLEITUNG

Im Alter zwischen 45 und 56 Jahren sinkt der Östrogenspiegel bei Frauen als Folge des Verlusts der Follikelaktivität der Eierstöcke allmählich ab. Ein veringertes Östrogenspiegel geht einher mit einer Reihe von Symptomen, die Ausdruck der hormonellen Umstellung des Körpers sind. Mit dem Übergang in die Postmenopause können sich die typischen postmenopausalen Symptome verstärken, wodurch ein oft langwieriger Leidensdruck für die Betroffenen entsteht [Crandall et al. 2023].

Etwa 50 % bis 75 % der Frauen erfahren vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen oder nächtliche Schweißausbrüche. Ebenso können Schlafstörungen bzw. Schlaflosigkeit, depressive Episoden oder Depression auftreten; es kann zu Angstzuständen und kognitiven Funktionsstörungen kommen [Crandall et al. 2023, Santoro et al. 2015]. Über die Hälfte der Frauen leidet mit dem Übergang in die Postmenopause zudem unter dem urogenitalen Menopausensyndrom (*Genitourinary Syndrome of Menopause*; GSM), das eine Vielzahl vulvovaginaler und urogenitaler Beschwerden umfasst. Das Hauptsymptom des GSM ist die vaginale Trockenheit. Damit gehen oft ein Verlust der vaginalen Elastizität sowie Reizungen einher. Ursache ist die vulvovaginale Atrophie – ein Schwund des Gewebes von Vulva und Vagina. Infolgedessen kann es insbesondere im Kontext des Geschlechtsverkehrs zu anhaltenden

oder wiederkehrenden Schmerzen (Dyspareunie) kommen [Nappi et al. 2016].

Während die vasomotorischen Beschwerden in der Regel innerhalb von sieben Jahren nach Beginn der hormonellen Umstellung abklingen, ist das GSM häufig chronisch [Crandall et al. 2023].

Daher ist es nicht verwunderlich, dass der Alltag und das Sexualleben vieler älterer Frauen erheblich eingeschränkt sein können. Auch wenn nicht wenige Frauen über 45 Jahren in Deutschland Symptome der vulvovaginalen Atrophie (VVA) angeben [Nappi et al. 2016], suchen sie nur selten medizinischen Rat. Die Symptome werden von vielen Frauen selbst in gynäkologischen Praxen nur selten aktiv angesprochen und stellen für viele ein Tabuthema dar. Gleiches gilt auch auf Seite der Gynäkolog*innen, obwohl wirksame Therapien zur symptomatischen Behandlung der VVA zur Verfügung stehen. Die Folge ist eine Unterdiagnostizierung des GSM und eine daraus resultierende Untertherapie vaginaler, aber auch systemischer Symptome [Kingsberg und Krychman 2013, Nappi und Kokot-Kierepa 2012].

Die vorliegende CME-Fortbildung soll über die typischen postmenopausalen vaginalen Symptome, die Pathomechanismen der VVA sowie lokale Therapiemöglichkeiten aufklären.

2 EPIDEMIOLOGIE

Im Rahmen einer großangelegten Studie zum besseren Verständnis der Lebenswirklichkeit von postmenopausalen Frauen wurden Betroffene im Alter zwischen 45 und 75 Jahren zu ihren Erfahrungen hinsichtlich ihrer hormonellen Umstellung befragt. Die internetbasierte Studie REVIVE (*REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs*) schloss Frauen mit natürlicher oder chirurgisch induzierter Postmenopause und mit einem oder mehreren Symptomen der VVA (vaginale Trockenheit, Schmerzen beim Sex, Reizungen, Empfindlichkeit, Schmerzen bei Bewegung und/oder vaginale Blutungen) ein. Es wurden insgesamt 3.768 Frauen in Italien, Spanien, Großbritannien und Deutschland befragt; 1.000 Frauen stammten aus Deutschland. Die Befragung konzentrierte sich u. a. auf Menopausen- und VVA-typische Symptome, die Interaktion mit medizinischen Fachkräften bezüglich der VVA-Symptomatik,

die Auswirkungen der VVA-Symptome auf das Alltags- und Sexualeben sowie Anwendung, Erfahrungen und Einstellungen bezüglich VVA-Behandlungen [Nappi et al. 2016]. Im Folgenden sollen vor allem die Ergebnisse der Frauen aus Deutschland besprochen werden.

Der Anteil der deutschen Teilnehmerinnen, die zum Zeitpunkt der Befragung eine gesicherte VVA-Diagnose hatten, betrug 20 %. Mehr als 30 % der Betroffenen hielten die „vaginale Trockenheit“ für den treffendsten Begriff, um die VVA zu beschreiben. Eine retrospektive Analyse des Beginns erster VVA-assoziiierter Symptome (Abbildung 1) zeigte, dass diese bei den meisten Frauen zum Zeitpunkt der Menopause oder in den ersten zwei Jahren danach auftraten. Rund 15 % gaben an, erste Symptome erst nach fünf Jahre nach der eigentlichen Menopause wahrgenommen zu haben [Nappi et al. 2016].

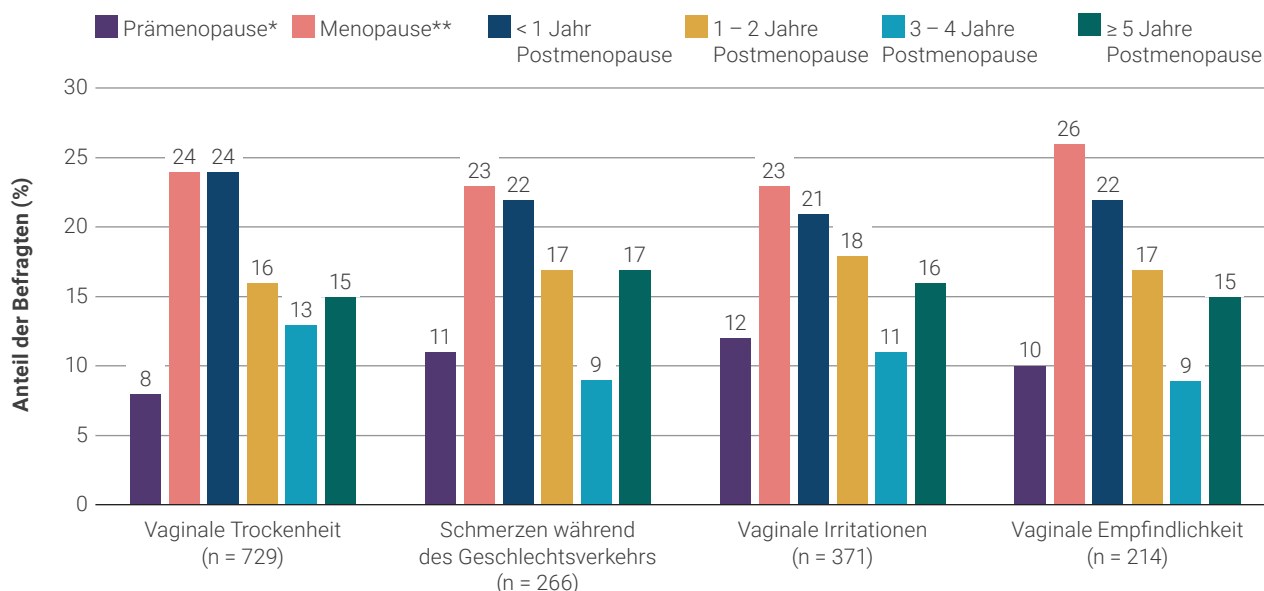


Abbildung 1: Beginn typischer VVA-Symptome in Bezug zur Menopause bei Frauen in Deutschland; modifiziert nach [Nappi et al. 2016].

*Prämenopause definiert als Zeitraum vor der Menopause; **Menopause definiert als ein Jahr nach der letzten Menstruation.

Zum Zeitpunkt der Befragung selbst befanden 62 % der Frauen, dass die VVA-Symptome seit dem ersten Auftreten unverändert oder schwerwiegender geworden waren. Diese Wahrnehmung betraf insbesondere Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs.

Vaginale Trockenheit wurde von den Teilnehmerinnen als häufigstes VVA-Symptom angegeben, gefolgt von vaginalen Irritationen und Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs (Tabelle 1).

Tabelle 1: Symptomprävalenz bei postmenopausalen Frauen, die in Deutschland von VVA betroffen sind; modifiziert nach [Nappi et al. 2016].

Symptome	Prävalenz
Vaginale Trockenheit	73 %
Vaginale Irritationen	37 %
Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs	27 %
Vaginale Empfindlichkeit	21 %
Blutungen beim Geschlechtsverkehr	3 %
Schmerzen bei körperlicher Beanspruchung	3 %
Anzahl gleichzeitig auftretender Symptome	
1	60,5 %
2	23,0 %
3	10,3 %
≥ 4	6,2 %

Diese Symptome scheinen sich laut den Ergebnissen der REVIVE-Studie insbesondere auf Intimität und Sexualeben der Frauen auszuwirken (Abbildung 2). So fühlten sich zwei Drittel der Frauen hinsichtlich ihrer Intimität und fast drei Viertel in puncto sexueller

Befriedigung beeinträchtigt. Etwa die Hälfte der Befragten gaben zudem eine Beeinträchtigung ihrer Beziehung zum Partner oder zur Partnerin sowie weniger Freude am Leben an [Nappi et al. 2016].

BEEINTRÄCHTIGUNG VON ALLTAG UND SEXUALEBEN DURCH VVA-SYMPTOME

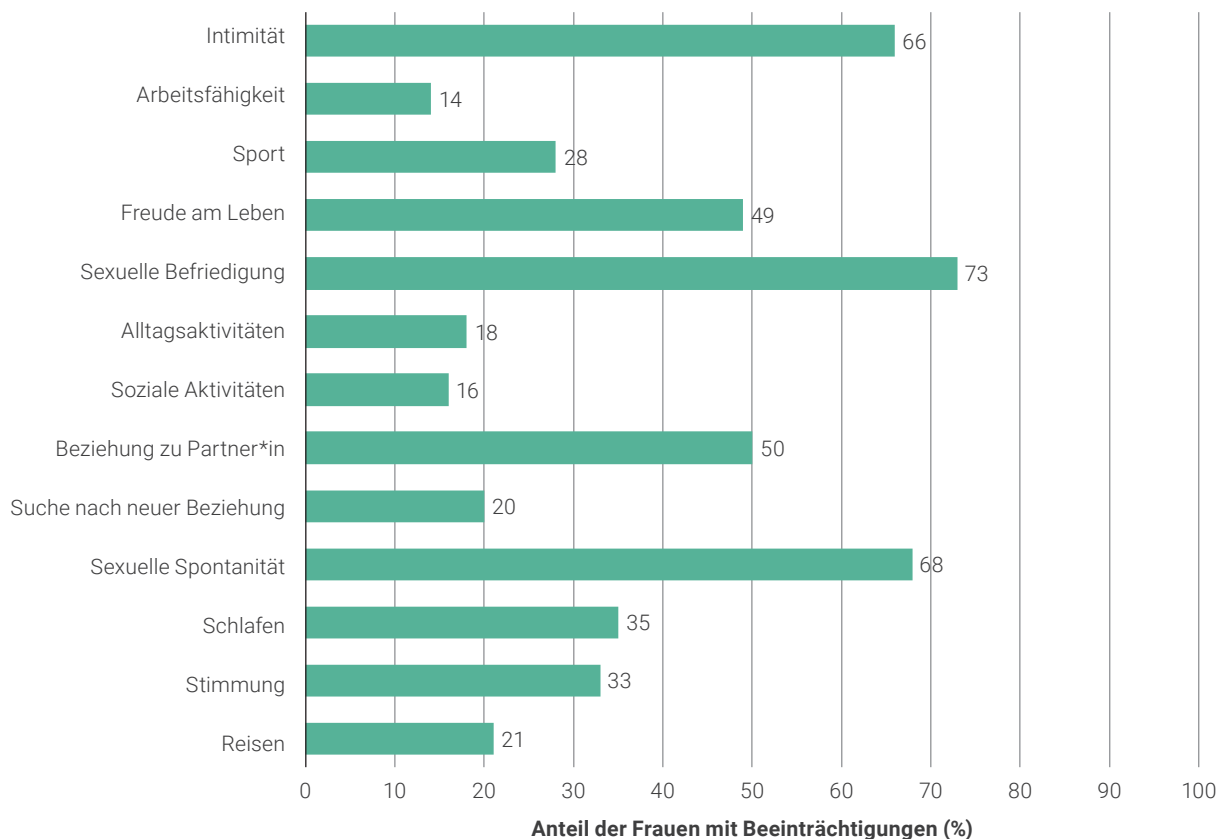


Abbildung 2: Beeinträchtigung von Alltag und Sexualeben bei postmenopausalen Frauen mit VVA-Symptomatik in Deutschland; modifiziert nach [Nappi et al. 2016].

Weiterhin wurden in der REVIVE-Studie Daten zur ärztlichen Versorgung erhoben. 95 % der Frauen gaben an, grundsätzlich eine gynäkologische Versorgung – vorwiegend durch gynäkologische Fachärzt*innen – wahrzunehmen und dies auch mindestens einmal im Jahr (47 %). Der Großteil der Befragten hatte sich innerhalb von sechs Monaten nach Auftreten der ersten VVA-Symptome medizinische Hilfe gesucht. Fast zwei Drittel der Patientinnen gaben an, VVA-Symptome von sich aus angesprochen zu haben. Dabei erwarteten

die Teilnehmerinnen eigentlich, dass die Gesprächsinitiative über Menopause-bedingte Symptome von Behandler*innen ausgeht. Laut Befragung sprachen aber nur etwa 12 % der Gynäkolog*innen die entsprechende Thematik an. Die Frauen, die die Thematik der Menopause gegenüber ihren Ärzt*innen vermieden hatten, gaben als Hauptgründe an: Scham, die Auffassung, VVA gehöre zum natürlichen Prozess des Alterns oder während des Praxisbesuchs nicht an die Thematisierung gedacht zu haben [Nappi et al. 2016].

3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Ursache lokaler und systemischer postmenopausaler Symptome ist der verringerte Östrogenspiegel infolge des Verlusts der Follikelaktivität der Eierstöcke. Vaginale Symptome gehen u. a. auf die Veränderung

der vaginalen Schleimhaut bzw. des Vaginalepithels zurück [Crandall et al. 2023]. Einleitend sollen hier die Änderungen des Vaginalepithels im Verlauf des Lebens einer Frau dargestellt werden (Abbildung 3).

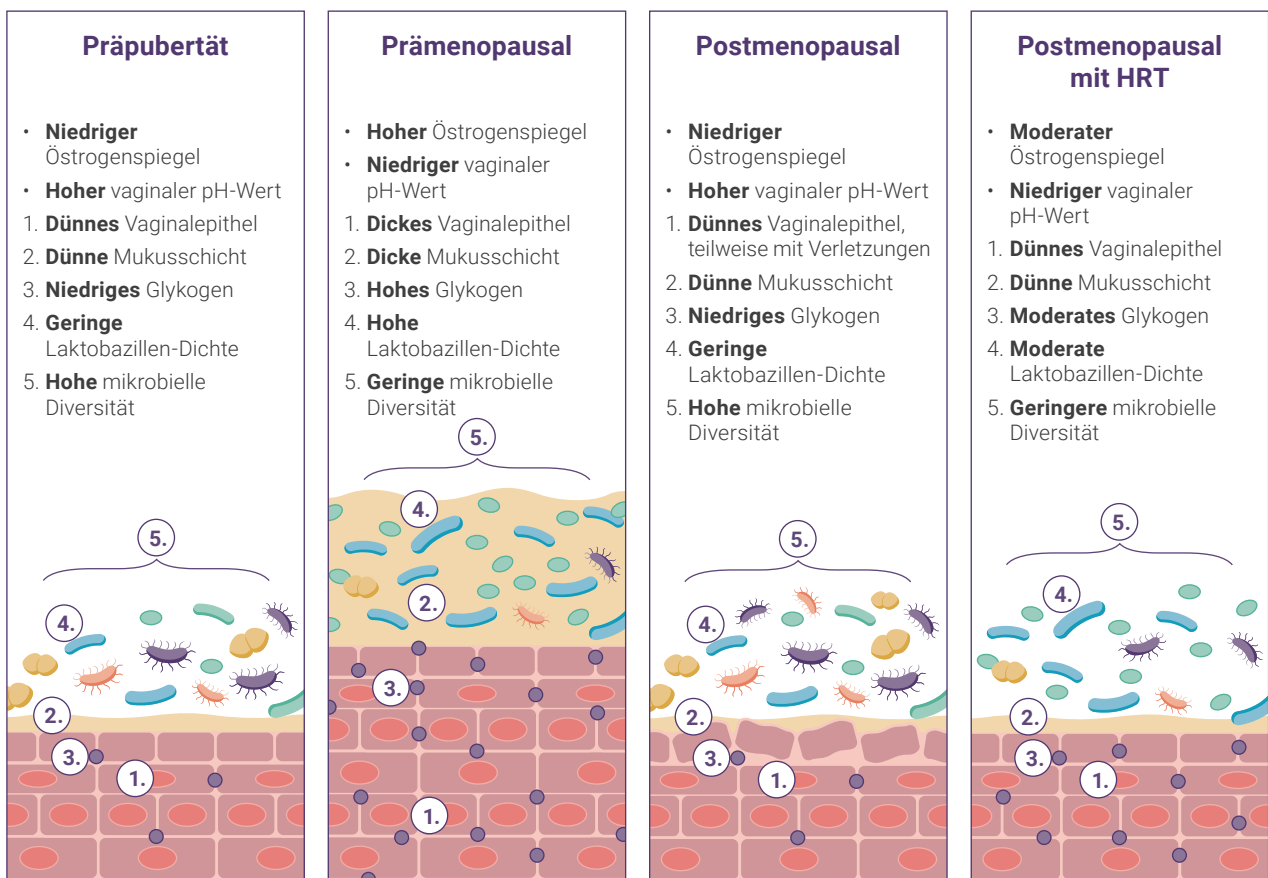


Abbildung 3: Veränderung des vaginalen Epithels und der Besiedlung durch Laktobazillen im Verlauf verschiedener Lebensphasen; modifiziert nach [Muhleisen und Herbst-Kralovetz 2016].

HRT: Hormonersatztherapie

3.1 VERÄNDERUNGEN IN DER PUBERTÄT

Während des Übergangs vom Kindes- in das Erwachsenenalter finden mit der Pubertät durch Zunahme des systemischen Östrogenspiegels die größten strukturellen Veränderungen des Vaginalepithels statt. Neben dem Wachstum der Epithelschicht selbst verändert sich auch das vaginale Mikrobiom, das das Epithel besiedelt. Vorherrschend sind hier milchsäurebildende Bakterien. Diese sogenannten Laktobazillen sind auf ein gesundes Vaginalepithel angewiesen. Somit beeinflussen Faktoren, die das Vaginalepithel verändern können, auch das vaginale Mikrobiom. Wichtige natürliche Einflussfaktoren sind das Alter, die Menstruation und der Östrogenspiegel. Hinzu kommen Rauchen, Geschlechtsverkehr und Hygienegewohnheiten als verhaltensbedingte Faktoren [Muhleisen und Herbst-Kralovetz 2016].

3.2 VERÄNDERUNGEN IN DER PRÄMENOPAUSE

In der postpubertären Lebensphase ist ein ausreichender Östrogenspiegel essenziell, um die normale Funktionalität des Vaginalepithels zu gewährleisten. Dies schließt ein ausbalanciertes vaginales Mikrobiom mit ein. Neben dem Östrogenspiegel spielt auch das Immunsystem hierbei eine wichtige Rolle [Mueck et al. 2018].

In der prämenopausalen Lebensphase ist das Vaginalepithel ein geschichtetes, nicht verhorntes Plattenepithel (Abbildung 3). Im Vergleich zur präpubertären Phase sind die Zellschichten wesentlich dicker und weisen auch eine dickere Mukusschicht auf. Beide Strukturen erhalten die vaginale Elastizität und Lubrikation. Weiterhin setzen die Vaginalepithelzellen eine hohe Menge an Glykogen frei, das als Substrat für das Mikrobiom, vor allem Laktobazillen, dient. Laktobazillen produzieren antibakterielle Substanzen und sichern sich damit eine Vormachtstellung auf dem Vaginalepithel gegenüber anderen potenziell pathogenen Bakterien. Weiterhin produzieren Laktobazillen H_2O_2 , Bakteriozine und Bioside und bilden einen Biofilm. Damit tragen Laktobazillen maßgeblich zum Erhalt eines gesunden Vaginalepithels bei [Mueck et al. 2018, Wilson et al. 2007].

3.3. VERÄNDERUNGEN IN DER POSTMENOPAUSE

Ausgelöst durch die Abnahme des systemischen Östrogenspiegels kommt es auch im Vaginalepithel zu hormonellen und mikroanatomischen Veränderungen. Aufgrund der starken Abhängigkeit von einem mehrschichtig aufgebauten Vaginalepithel verändert sich auch das Mikrobiom [Mueck et al. 2018, Muhleisen und Herbst-Kralovetz 2016].

Abgesehen vom Alter können weitere Faktoren eine Reduzierung des Östrogenspiegels bewirken. Dazu gehören die Stillzeit, eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz bzw. ein vollständiger Funktionsverlust der Follikelaktivität durch operatives Entfernen der Eierstöcke, aber auch Therapien, die indirekt die Eierstockfunktion einschränken. Hierzu gehören u. a. Strahlen- oder Chemotherapie. Auch starkes Rauchen kann den Östrogenspiegel negativ beeinflussen [Mueck et al. 2018, Pillay und Manyonda 2022].

Aufgrund des reduzierten Östrogenspiegels nimmt die Schichtdicke des Vaginalepithels und der Mukusschicht ab (Abbildung 3). Weiterhin setzt das Vaginalepithel weniger Glykogen frei. Dies führt zu einer signifikant geringeren Dichte der vom Glykogen abhängigen Laktobazillen. Während in der prämenopausalen Lebensphase eine geringe bakterielle Diversität auf dem Vaginalepithel besteht, können nach der Menopause neben den Laktobazillen nun verschiedene weitere Bakterienstämme das Vaginalepithel stärker besiedeln (Abbildung 4) [Muhleisen und Herbst-Kralovetz 2016].

Diese Veränderungen können sich in Form eines GSM bemerkbar machen. Es kann zu einer Vielzahl urogenitaler Symptome wie vaginalem Brennen, vaginaler Trockenheit und Reizungen kommen. Eine mangelnde Lubrikation, Unbehagen oder Schmerzen beeinträchtigen den Geschlechtsverkehr. Auch urologische Symptome wie ein erhöhter Harndrang, Dysurie und wiederkehrende Harnwegsinfektionen können sich manifestieren [Muhleisen und Herbst-Kralovetz 2016].

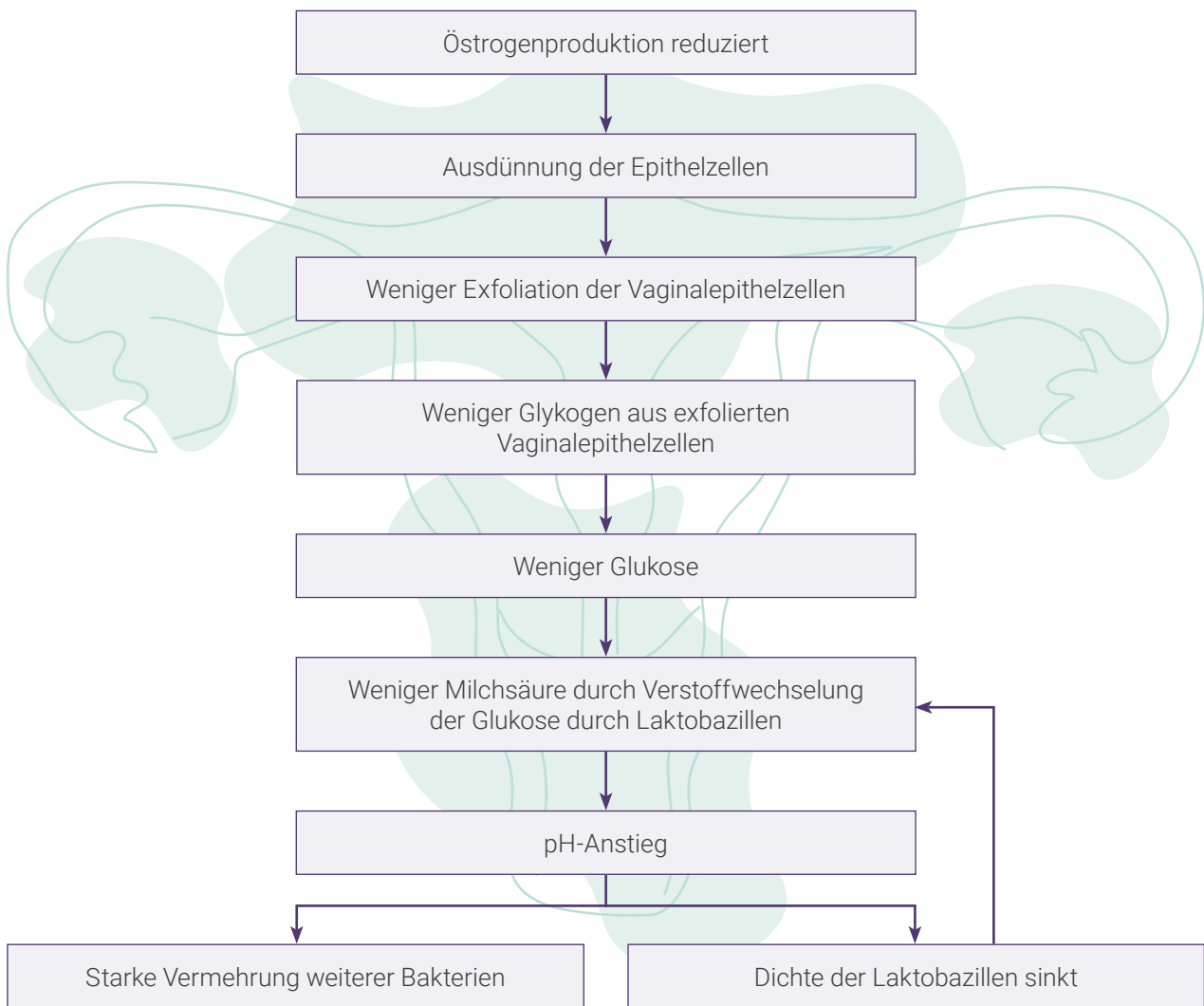


Abbildung 4: Verlauf der Entstehung der vaginalen Atrophie; modifiziert nach [Mac Bride et al. 2010].

4 DIAGNOSE DER VULVOVAGINALEN ATROPHIE

Die Diagnose der VVA kann klinisch und laborteknisch erfolgen. Bei der klinischen Diagnostik wird das Vaginalepithel visuell beurteilt, um strukturelle Veränderungen zu sichten. Charakteristisch sind eine Blässe des Vaginalepithels, Petechien, eine Brüchigkeit der Mikrostrukturen und vaginale Trockenheit. Die Beurteilung dieser Faktoren kann dazu dienen, den Schweregrad der VVA zu bestimmen. Weitere klinische Zeichen sind eine Verringerung der vaginalen Länge und/oder des Durchmessers, ein Strukturverlust der Vaginalwand, Fissuren und Blutungen sowie eine Aus-

dünnung des Vaginalepithels und Ulzerationen [Weber et al. 2015]. In der klinischen Diagnostik oder bei einem Abstrich weisen eine geringe Reifung des Vaginalepithels und ein atrophisches Erscheinungsbild mit oder ohne Entzündungszeichen sowie ein vaginaler pH-Wert von $> 5,0$ auf eine Menopause-bedingte VVA hin. Weiterhin kann ein verminderter vaginaler Reifungsindex (VMI, *Vaginal Maturation Index*) unter 49 % auf eine VVA hinweisen. Bei einem gesunden Vaginalepithel liegt der VMI bei 50 – 64 % [Mac Bride et al. 2010, Mueck et al. 2018, Weber et al. 2015].

5 MOTIVATION UND THERAPIEADHÄRENZ

Im Rahmen der europaweiten REVIVE-Studie wurde u. a. die Inanspruchnahme von Therapiemöglichkeiten der VVA für postmenopausale Frauen in Deutschland untersucht. 34 % der Befragten hatten bereits mindestens eine Therapie abgebrochen. Nur 42 % der Frauen waren zum Zeitpunkt der Befragung tatsächlich in Behandlung, wobei der Anteil behandelter Frauen in der Altersgruppe der 66- bis 70-Jährigen am höchsten war.

Die Wahrscheinlichkeit, aktuell unter Therapie zu sein, war mindestens doppelt so hoch, wenn Frauen zuvor mit einem*einer Ärzt*in ihre VVA-Symptomatik besprochen hatten. 43 % der befragten Frauen unter Therapie wendeten ein rezeptfreies Präparat an, zu meist eine vaginal verabreichte Creme, während 23 % der Frauen ausschließlich verschreibungspflichtige Präparate und 28 % eine Kombination aus rezeptfreien und verschreibungspflichtigen Präparaten anwendeten.

Neben den tatsächlich durchgeführten Therapien, wurde auch erfasst, welche Gründe bei den befragten Frauen gegen eine Behandlung sprachen. 29 % der Frauen gaben an, der Hauptgrund für den Verzicht auf eine Therapie sei, dass sie ihre Symptome als nicht störend genug empfanden, um eine Behandlung zu initiieren. 31 % nahmen zudem an, dass die Symptome sich auch ohne Behandlung mit der Zeit bessern

würden. Weitere Gründe waren allgemeine Bedenken bezüglich einer Behandlung mit Hormonpräparaten (23 %) und Nebenwirkungen (15 %).

Von den Frauen, die eine Therapie abgebrochen hatten, gaben 31 % an, dass die Therapie die vulvovaginalen Veränderungen nicht vollständig rückgängig machen könne. In der Tat war die Rückkehr zu einem prämenopausalen Zustand der Hauptgrund eine VVA-Therapie zu beginnen, gefolgt von der Erwartung sich wieder wie das frühere Selbst zu fühlen, den Geschlechtsverkehr wieder genießen zu können und schmerzfrei zu sein.

Die Teilnehmerinnen der REVIVE-Studie wurden zuletzt dazu befragt, welche Probleme ihrer Einschätzung nach mit den unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten verbunden sind (Tabelle 2). Die größten Bedenken bei den rezeptfreien Präparaten bestanden bezüglich der Wirksamkeit (über 30 %), bei den verschreibungspflichtigen vaginalen Produkten hingegen bezüglich der Sicherheit/Nebenwirkungen [Nappi et al. 2016].

Die Kenntnis über diese Bedenken sowie die Erwartungshaltung gegenüber einer Behandlung der VVA-Symptome kann helfen, die beste Therapieform unter den existierenden Therapiemöglichkeiten für die Betroffenen zu wählen.

Tabelle 2: Bedenken von postmenopausalen Frauen in Deutschland zu unterschiedlichen Aspekten verschiedener VVA-Therapien; modifiziert nach [Nappi et al. 2016]:

	Rezeptfreie vaginale Feuchtigkeitscreme	Rezeptfreies vaginales Gleitmittel	Verschreibungspflichtiges vaginalprodukt
	N = 236	N = 53	N = 359
Art der Verabreichung (%)	11,8	13,3	9,4
Praktische Anwendung (%)	23,0	33,9	19,8
Nebenwirkungen/ Sicherheit (%)	23,7	9,5	37,3
Wirksamkeit (%)	35,2	35,8	30,1
Andere (%)	6,4	7,6	3,3

6 THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Die mit dem GSM einhergehenden Symptome der VVA können mittels hormonhaltiger und hormonfreier Therapien behandelt werden. Die S3-Leitlinie zur Peri- und Postmenopause empfiehlt, Frauen mit Symptomen einer VVA eine Therapie mit topischen hormonfreien Präparaten allein oder in Kombination mit vaginalen Östrogenpräparaten anzubieten. Dabei ist anzumerken, dass grundsätzlich alle Therapieformen vulvovaginale Beschwerden wie Juckreiz, Schmerzen, Trockenheit, Irritationen oder Schmerzen lindern können [AWMF 2020].

6.1 HORMONFREIE THERAPIEN

Vaginale Gleitmittel oder Feuchtigkeitscremes können für eine bessere Gleitfähigkeit und Reduzierung der

Reizungen des Vaginalepithels sorgen und so eine vorübergehende Linderung der Symptome bewirken [AWMF 2020]. Weiterhin stehen auch probiotische Therapien als begleitende hormonfreie Therapieform zur Verfügung, die das gesunde vaginale Mikrobiom unterstützen können (siehe Kapitel 6.3).

6.2 HORMONHALTIGE THERAPIEN

Hormonhaltige Therapien in der Versorgung vulvovaginaler Symptome haben das Ziel, den reduzierten Östrogenspiegel lokal oder systemisch anzuheben. Damit können östrogenabhängige Prozesse in einem bestimmten Maß normalisiert und postmenopausale Veränderungen reduziert werden (Abbildung 3) [AWMF 2020, Muhleisen und Herbst-Kralovetz 2016].

ÖSTROGENE

Östrogene sind Steroidhormone, die hauptsächlich in den Ovarien produziert werden. Geringere Mengen der Hormone stammen auch aus den Nebennieren und dem Fettgewebe sowie bei Schwangeren aus der Plazenta. Bei Männern werden Östrogene auch in den Hoden synthetisiert. Zu den natürlichen Östrogenen zählen Estron (E1), Estradiol (E2), Estriol (E3) und Estetrol (E4) (Abbildung 5). Hinsichtlich seiner Funktionalität ist E2 das wichtigste systemisch wirkende Östrogen. E3 und E4 spielen vor allem während der Schwangerschaft eine Rolle. Dazu findet E4 seit kurzem auch in der Kontrazeption Anwendung; es liegen bislang aber noch keine spezifischen Daten zu lokalen Effekten vor. E1 wird vermehrt in den Wechseljahren produziert [Fuentes und Silveyra 2019].

Während E1 und E2 ineinander umgewandelt werden können, wird E3 ausschließlich aus E2 gebildet. Eine Umwandlung von E3 zu E2 findet physiologisch nicht statt [Xu et al. 2022].

E3 ist ein kurz wirkendes Östrogen und weist die kürzeste Rezeptorbesetzung und die geringste Rezeptoraffinität aller Östrogene auf. Generell fördern höhere Östrogenspiegel die Verdickung des geschichteten Plattenepithels des Vaginalepithels und der schützenden Mukusschicht. Dies beeinflusst auch die Bereitstellung von Glykogen und damit die Besiedlung durch Laktobazillen und erhöht damit den Schutz vor Fremdbesiedlung (Abbildung 6) [Mueck et al. 2018, Muhleisen und Herbst-Kralovetz 2016].



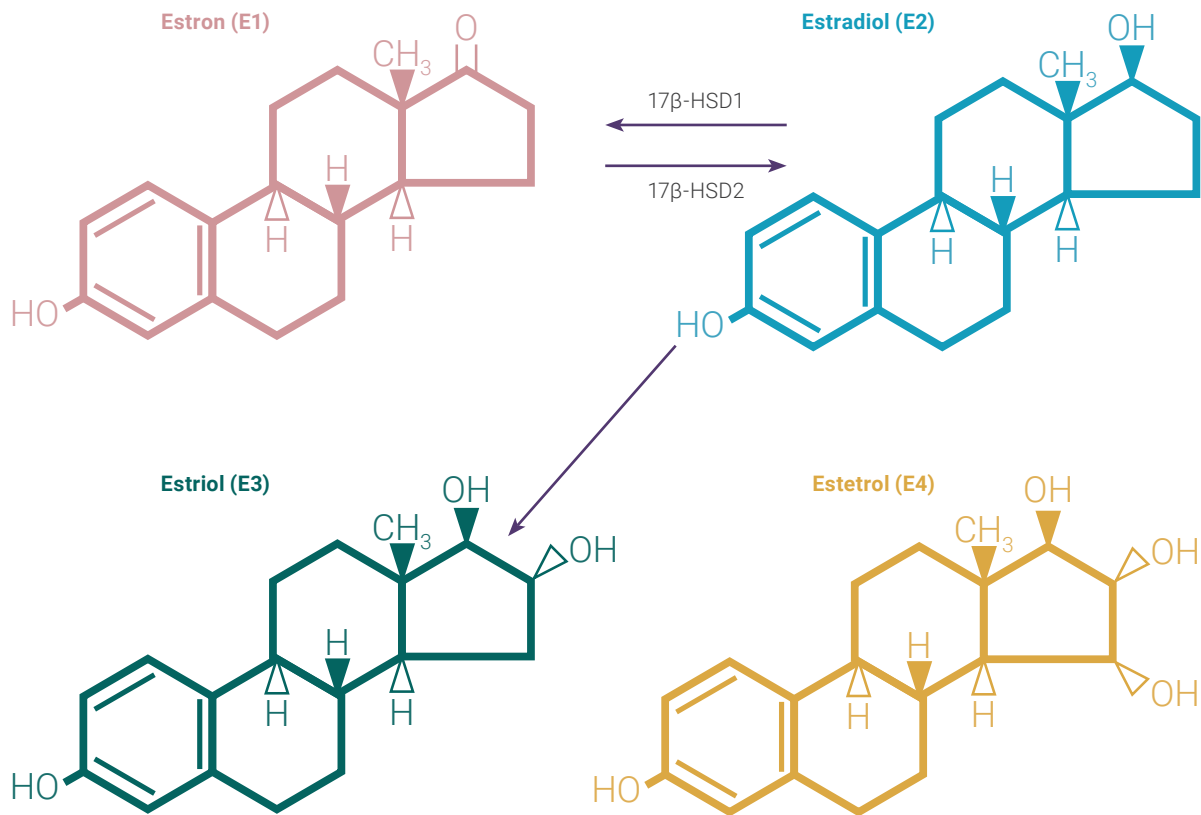


Abbildung 5: Struktur wichtiger Östrogene und deren Synthesewege; modifiziert nach [Fuentes und Silveyra 2019, Xu et al. 2022].
HSD: Hydroxysteroid-Dehydrogenase

Hormonersatztherapien, also Therapien mittels östrogenhaltiger Präparate, können systemisch wirken (orale oder transdermale Applikation) oder lokal, d. h. vaginal eingesetzt werden mittels Cremes oder Vaginaltabletten. Östrogene können die Vaginalsymptome verbessern und eine Neubesiedlung des Vaginalepithels mit Laktobazillen fördern [AWMF 2020, Muhleisen und Herbst-Kralovetz 2016]. Aufgrund der hohen Affinität von Östrogenmolekülen zu den entsprechenden Östrogenrezeptoren ist in der Regel nur eine geringe Hormondosis notwendig, um eine ausreichende Wirksamkeit zu erzielen. Bei der VVA werden Hormonersatztherapien mit niedrig dosierten lokal anwendbaren Präparaten durchgeführt (topische Präparate mit bis zu 0,5 mg E3). Bei systemischen Hormonersatztherapien können Effekte auf das Vaginalepithel ausbleiben. In diesen Fällen kann eine zusätzliche lokale

hormonhaltige Therapie notwendig sein [AWMF 2020, Fait 2019, Wierman 2007]. Zwar zeigen Meta-Analysen, dass alle Arten der Östrogenverabreichung die Beschwerden der Wechseljahre lindern können [Nelson 2004], doch können vaginal angewendete Östrogene urogenitale Symptome oft wirksamer lindern als orale Präparate [Head 1998, Trinkaus et al. 2008].

Bei vaginaler Anwendung sollten E3-haltige Präparate bevorzugt werden, da bei diesen systemische Nebenwirkungen im Vergleich zu E2-haltigen zu vernachlässigen sind [AWMF 2020, Mueck et al. 2018]. Für Frauen mit isolierter vaginaler Trockenheit und/oder damit verbundener Dyspareunie stehen verschiedene Cremes und Gele zur Verfügung, die niedrige Konzentrationen von E3 im Bereich zwischen 0,03 mg und 0,5 mg enthalten.

Ultraniedrig dosiertes vaginales E3 (0,03 mg) weist ein besonders günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf. Es zeigt eine mit höher dosierten E3-Präparaten vergleichbare Wirksamkeit und hat keinen oder lediglich einen geringen Einfluss auf den systemischen Sexualhormonspiegel. Somit sind keine systemischen unerwünschten Nebenwirkungen zu erwarten [AWMF 2020, de Villiers et al. 2013, Lumsden et al. 2016, NAMS 2013, Neves et al. 2015].

6.3 PROBIOTIKA

Eine gesunde vaginale Laktobazillen-Population begünstigt eine adäquate vaginale Funktion bei prä- und postmenopausalen Frauen [Muhleisen und Herbst-Kralovetz 2016]. Die Wiederherstellung der Homöostase bei gestörter vaginaler Funktion ist das Ziel einer lokalen Probiotikatherapie. Diese kann helfen, die Epithelbarrierefunktion zu stärken, die Besiedlung durch Laktobazillen zu fördern und pathogene Bakterien zu hemmen. Als Folge der Neubesiedlung durch Laktobazillen sinkt der vaginale pH-Wert. Zusammen mit der Laktobazillen-gesteuerten Sekretion antimikrobieller Peptide wird die Immunität der Mukusschicht gefördert und die vaginale Gesundheit begünstigt [Muhleisen und Herbst-Kralovetz 2016]. Neben der Behandlung durch reine Östrogenpräparate zur Ver-

besserung des vaginalen Mikrobioms wurden Probiotika in verschiedenen Studien auf ihre Wirksamkeit getestet. Dabei wurden Laktobazillen-Präparate oral oder vaginal verabreicht [Park et al. 2023]. In allen Studien zeigte sich eine Verbesserung des vaginalen Mikrobioms und der VVA-Symptome.

6.4. KOMBINATIONSTHERAPIE

Studien zur Kombination von niedrig dosiertem E3 (0,03 mg) und Laktobazillen konnten die Wirksamkeit bestätigen (zusammengefasst in [Mueck et al. 2018]). Unter anderem verglich eine klinische Studie die lokale Kombinationstherapie aus 0,03 mg E3/Laktobazillen mit einer 1 mg E3-Monopräparat-Therapie. Die Ergebnisse wiesen auf einen synergistischen Effekt der Kombination der Wirkstoffe hin. Es konnte eine effektivere Verringerung der VVA festgestellt werden [Capobianco et al. 2014]. Es konnten relevante Verbesserungen typischer VVA-Symptome wie vaginaler Trockenheit, Schmerzen und Dyspareunie nachgewiesen werden. Der vaginale Reifungsindex als Maß für zytologische Veränderungen des Vaginalepithels war im Vergleich zu Placebo über die gesamte Behandlungsdauer signifikant höher und wies somit auf eine Regeneration des Vaginalepithels hin [Jaisamrarn et al. 2013].

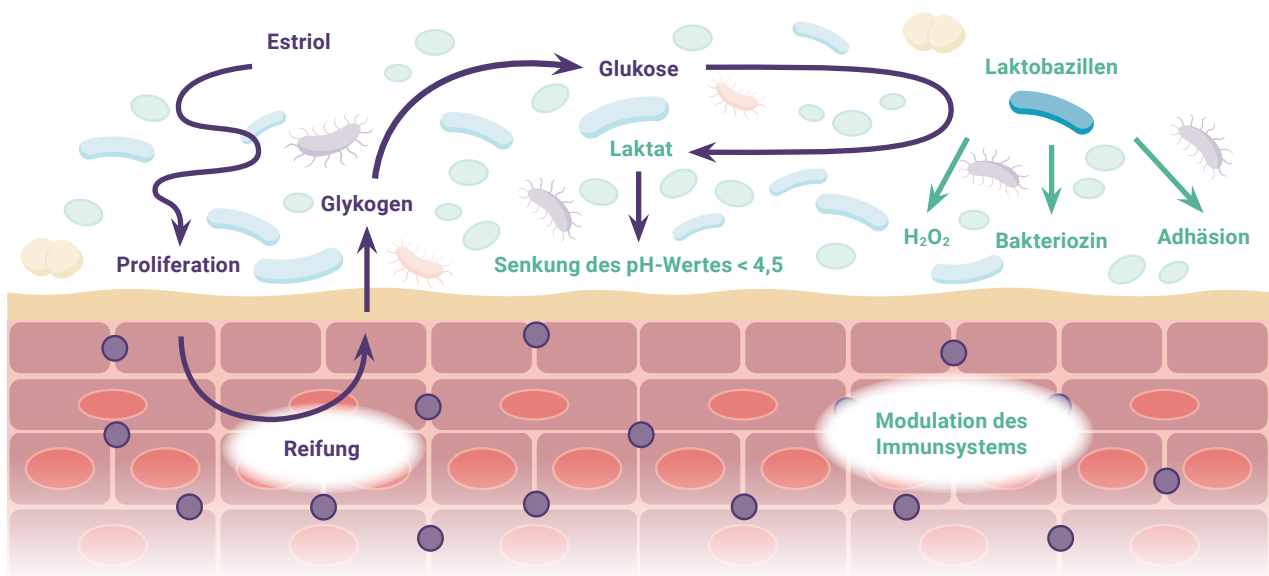


Abbildung 6: Zusammenspiel von Estriol und Laktobazillen auf dem vaginalen Endothel; modifiziert nach [Mueck et al. 2018].

6.5 NICHT MEDIKAMENTÖSE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Eine lokale, nicht medikamentöse Therapieoption stellt die vaginale Lasertherapie dar. Bei diesem Verfahren werden mithilfe eines CO₂- oder Erbium-YAG-Lasers Mikrotraumata im vaginalen Epithel erzeugt. Körper eigene Reparaturmechanismen sollen nun zu einem verbesserten Wachstum des Vaginalepithels führen, u. a. durch eine Neovaskularisation des behandelten Gewebes.

Klinisch kontrollierte Studien mit einer kleinen Patientinnenpopulation konnten bereits erste Behandlungserfolge nachweisen [Dutra et al. 2021, Paraiso et al. 2020]. Die behandelten Frauen zeigten eine Verbesserung der vaginalen Symptome. Der positive Effekt

war jedoch zeitlich begrenzt und blieb nur etwa 18 – 24 Monate erhalten [Stute 2021]. Eine Übersichtsarbeit, die u. a. 34 Studien zur Lasertherapie der VVA einschloss, weist darauf hin, dass die nachgewiesene Wirkung der Lasertherapie mit höherer Studienqualität abnimmt, wenn mögliche Verzerrungen beseitigt wurden [Mortensen et al. 2022]. Größere Studien sind hier von Nöten, um die Lasertherapie zukünftig flächendeckend in der Praxis etablieren zu können. Einen Stellenwert könnte die Lasertherapie aber bei Brustkrebspatientinnen haben. Brustkrebspatientinnen berichteten zwei Jahre nach Abschluss der Behandlung über eine anhaltende Verbesserung der sexuellen Funktion, was auf einen potenziellen langfristigen Nutzen hindeutet [Quick et al. 2022]. Bislang wird diese Therapie noch nicht von den Krankenkassen übernommen [Stute 2021].

7 THERAPIEABWÄGUNG

Postmenopausale Frauen, aber auch Frauen, die vor einer hormonellen Umstellung stehen (natürlich, medikamentös oder chirurgisch induziert), sollten über die vielfältigen Symptome der Postmenopause informiert werden. Neben dem GSM bzw. VVA sollten auch vasomotorische Symptome, Schlafstörungen, die Beeinträchtigung der Stimmung und sexuelle Probleme thematisiert werden. Gleichzeitig sollten mögliche Therapien wie eine hormonelle Behandlung, nicht hormonelle Behandlungen und nicht pharmakologische Interventionen besprochen werden. Bei der Auswahl der geeigneten Therapieform zur Linderung der VVA-Symptomatik sollten die individuellen Bedürfnisse der Betroffenen berücksichtigt sowie auf die sich verändernden Symptome reagiert werden. Zu bedenken ist, dass je nach Therapieform neben Symptomen der VVA gleichzeitig auch andere Symptome der Postmenopause gelindert werden können [AWMF 2020]. Systemische Hormonersatztherapien haben nicht zwangsläufig einen positiven Effekt auf die VVA, ggf. sollte eine zusätzliche lokale Hormonbehandlung in Betracht gezogen werden [AWMF 2020]. Es wird empfohlen, Frauen, die unter vasomotorischen Beschwerden leiden, eine Hormonersatztherapie anzubieten, nachdem sie umfassend über

die kurzfristigen (bis zu fünf Jahren) und langfristigen Vor- und Nachteile informiert wurden.

Bei Frauen nach einem Mammakarzinom sollte eine Hormonersatztherapie nur im Einzelfall nach Versagen hormonfreier Therapien und bei einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität in Betracht gezogen werden. Die Anwendung von niedrig dosiertem, vaginal appliziertem E3 in Kombination mit Laktobazillen führte bei postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen zu einem geringen und vorübergehenden Anstieg von E3 im Serum, nicht jedoch von E1 oder E2, und kann daher als sicher für die gegebene Patientinnengruppe angesehen werden [Donders et al. 2014]. Eine aktuelle Kohortenstudie bestätigte die Sicherheit bei Einsatz von vaginalen Östrogenen als lokale Behandlung bei Mammakarzinomen. 49.237 Studienteilnehmerinnen mit Brustkrebsdiagnose wurden hinsichtlich des Mortalitäts-Risikos untersucht. Hierbei konnten keine Hinweise auf eine erhöhte brustkrebspezifische Mortalität bei Patientinnen, die eine vaginale Östrogen-therapie anwendeten, beobachtet werden [McVicker et al. 2023]. Bei Therapiebedarf sollten zusammen mit den Patientinnen die Nutzen und Risiken einer lokalen Behandlung diskutiert werden [AWMF 2020].

8 FAZIT

Frauen in der postmenopausalen Phase weisen häufig Symptome eines GSM einschließlich der VVA auf. Bei den meisten Frauen äußert sich diese durch vaginale Trockenheit, den Verlust der vaginalen Elastizität, Reizungen, verminderte Gleitfähigkeit, Dyspareunie und chronische Schmerzen.

Zur Behandlung VVA-spezifischer Symptome stehen eine Reihe von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die als Ziel eine Wiederherstellung der vaginalen

Funktion und der Verbesserung der Lebensqualität haben. Es sind verschiedene hormonfreie Präparate verfügbar, die allein oder in Kombination mit lokalen Hormonersatztherapien eingesetzt werden können. Weiterhin können Probiotika das Mikrobiom verbessern, indem die natürliche Besiedlung des Vaginalepithels durch Laktobazillen gefördert wird. Die Wahl der geeigneten Therapie sollte in Abstimmung mit der Patientin erfolgen.

9 LITERATUR

AWMF. S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. 2020. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062>. Abgerufen am 14.07.23

Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB, et al. Triple therapy with Lactobacilli acidophili, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(3):601 – 8

Crandall CJ, Mehta JM und Manson JE. Management of menopausal symptoms: a review. *Jama* 2023;329(5):405 – 20

de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16(2):203 – 4

Donders G, Neven P, Moegele M, et al. Ultra-low-dose estriol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):371 – 9

Dutra P, Heinke T, Pinho SC, et al. Comparison of topical fractional CO₂ laser and vaginal estrogen for the treatment of genitourinary syndrome in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause* 2021;28(7):756 – 63

Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context* 2019;8:212551

Fuentes N und Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2019;116:135 – 70

Head KA. Estriol: safety and efficacy. *Altern Med Rev* 1998;3(2):101 – 13

Jaisamrarn U, Tiratanachart S, Chaikittisilpa S, et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2013;16(3):347 – 55

Kingsberg SA und Krychman ML. Resistance and barriers to local estrogen therapy in women with atrophic vaginitis. *The Journal of Sexual Medicine* 2013;10(6):1567 – 74

Lumsden MA, Davies M und Sarri G. Diagnosis and management of menopause: the national institute of health and care excellence (NICE) guideline. *JAMA Intern Med* 2016;176(8):1205 – 6

Mac Bride MB, Rhodes DJ und Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85(1):87 – 94

McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC, et al. Vaginal estrogen therapy use and survival in females with breast cancer. *JAMA Oncol* 2023; 10.1001/jamaoncol.2023.4508

Mehta J, Kling JM und Manson JE. Risks, benefits, and treatment modalities of menopausal hormone therapy: current concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:564781

Mortensen OE, Christensen SE und Løkkegaard E. The evidence behind the use of laser for genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, urinary incontinence and lichen sclerosus: a state-of-the-art review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101(6):657 – 92

Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, et al. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* 2018;21(2):140 – 7

Muhleisen AL und Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016;91:42 – 50

NAMS. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20(9):888 – 902; quiz 3 – 4

Nappi RE und Kokot-Kierepa M. Vaginal health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012;15(1):36 – 44

Nappi RE, Palacios S, Particco M, et al. The REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey in Europe: country-specific comparisons of postmenopausal women's perceptions, experiences and needs. *Maturitas* 2016;91:81 – 90

- Nelson HD.** Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *Jama* 2004;291(13):1610 – 20
- Neves ECM,** Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015;81(1):88 – 92
- Paraiso MFR,** Ferrando CA, Sokol ER, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: the VeLVET trial. *Menopause* 2020;27(1):50 – 6
- Park MG,** Cho S und Oh MM. Menopausal changes in the microbiome – a review focused on the genitourinary microbiome. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(6)
- Pavlović RT,** Janković SM, Milovanović JR, et al. The safety of local hormonal treatment for vulvovaginal atrophy in women with estrogen receptor-positive breast cancer who are on adjuvant aromatase inhibitor therapy: meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019;19(6):e731 – e40
- Pillay O** und Manyonda I. The surgical menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;81:111 – 8
- Quick AM,** Hundley A, Evans C, et al. Long-term follow-up of fractional CO₂ laser therapy for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors. *J Clin Med* 2022;11(3)
- Santoro N,** Epperson CN und Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(3):497 – 515
- Stute P.** Moderne Behandlung des genitourinären Syndroms der Menopause (GSM). *Ther Umsch* 2021;78(8):413 – 20
- Trinkaus M,** Chin S, Wolfman W, et al. Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens? *Oncologist* 2008;13(3):222 – 31
- Weber MA,** Limpens J und Roovers JP. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J* 2015;26(1):15 – 28
- Wierman ME.** Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action. *Adv Physiol Educ* 2007;31(1):26 – 33
- Wilson JD,** Lee RA, Balen AH, et al. Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogen levels. *Int J STD AIDS* 2007;18(5):308 – 11
- Xu XL,** Huang ZY, Yu K, et al. Estrogen biosynthesis and signal transduction in ovarian disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:827032



<https://cmemedipoint.de/gynaekologie/vaginale-atrophie/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

- 1) Wie viele postmenopausale Frauen erfahren im Zuge der hormonellen Umstellung **Symptome des urogenitalen Menopausensyndroms (GSM)**?
 - a) Die wenigsten Frauen
 - b) Ein Viertel der Frauen
 - c) Über die Hälfte der Frauen
 - d) Weit über Dreiviertel der Frauen
 - e) Nahezu alle Frauen

- 2) Wie hoch ist der Anteil der deutschen Teilnehmerinnen der REVIVE-Studie mit einer **gesicherten Vulvovaginale-Atrophie-(VVA-)Diagnose**?
 - a) 5 %
 - b) 20 %
 - c) 32 %
 - d) 49 %
 - e) 58 %

- 3) Welcher **Bereich des Alltags** ist am stärksten bei Frauen mit VVA beeinträchtigt?
 - a) Intimität und Sexualität
 - b) Arbeit
 - c) Soziale Aktivitäten
 - d) Schlaf
 - e) Reisen

- 4) Wie hoch ist der **Anteil der Gynäkolog*innen**, die die VVA-Symptomatik im Rahmen regulärer gynäkologischer Untersuchungen ansprechen?
 - a) Etwa 5 %
 - b) Etwa 12 %
 - c) Etwa 34 %
 - d) Etwa 55 %
 - e) Etwa 87 %

- 5) Was stellt **keine** typische Veränderung des vaginalen Bereichs in der Postmenopause dar?
 - a) Reduktion des lokalen Östrogenspiegels
 - b) Abnahme der Schichtdicke des Vaginalepithels
 - c) Abnahme der Mukusschicht
 - d) Reduzierte Freisetzung von Glykogen
 - e) Zunahme der Laktobazillen-Dichte

- 6) Was ist **kein** klinischer oder laborttechnischer Faktor in der Diagnose der VVA?
 - a) Vaginale Trockenheit
 - b) Verringerung der vaginalen Länge und/oder des Durchmessers
 - c) Fissuren und Blutungen
 - d) Vaginaler pH-Wert von < 5,0
 - e) Verminderter vaginaler Reifungsindex (VMI)

7) Was stellt aus der Sicht der Betroffenen **keinen Hauptgrund dar, auf eine Behandlung der VVA zu verzichten?**

- a) Symptome werden als nicht störend genug empfunden
- b) Symptome würden sich auch ohne Behandlung verbessern
- c) Kosten einer Behandlung
- d) Bedenken bezüglich einer Hormonbehandlung
- e) Bedenken bezüglich Nebenwirkungen

8) Welche Aussage zu hormonhaltigen Therapien der VVA ist **richtig?**

- a) Für die VVA werden topische Präparate mit bis zu 5 mg Estriol (E3) verwendet.
- b) Systemische Hormonersatztherapien haben immer einen Effekt auf das Vaginalepithel.
- c) Vaginal angewendete Östrogene können urogenitale Symptome oft wirksamer lindern als orale Präparate.
- d) Bei vaginaler Anwendung sollten Estradiol-haltige Präparate bevorzugt werden.
- e) Ultraniedrig dosiertes vaginales E3 zeigt keine mit höher dosierten E3-Präparaten vergleichbare Wirksamkeit auf.

9) Welche Aussage zu E3-haltigen Präparaten bei Anwendung zur VVA-Therapie ist **falsch?**

- a) Bei E3-haltigen Präparaten sind systemische Nebenwirkungen im Vergleich zu Estradiol-(E2-)haltigen zu vernachlässigen.
- b) Ultraniedrig dosiertes vaginales E3 weist ein besonders günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf.
- c) Bei höherer Dosierung verbessert sich die Wirksamkeit von vaginalem E3 deutlich ohne Einfluss auf die systemischen Sexualhormonspiegel.
- d) Vaginale E3-Cremes und -Gele stehen in niedrigen Konzentrationen im Bereich zwischen 0,03 mg und 0,5 mg zur Verfügung.
- e) E3 kann bei isolierter vaginaler Trockenheit als auch bei damit verbundener Dyspareunie lokal angewendet werden.

10) Welche Aussage zur Probiotikatherapie ist **falsch?**

- a) Eine gesunde vaginale Laktobazillen-Population begünstigt eine adäquate vaginale Funktion.
- b) Durch Laktobazillen sinkt der vaginale pH-Wert, steigt die Sekretion antimikrobieller Peptide und wird die Immunität der Mukusschicht gestärkt.
- c) Laktobazillen-Präparate (oral und vaginal) führten in Studien zu einer Verbesserung des vaginalen Mikrobioms und der VVA-Symptome.
- d) Studien zu vaginalen Kombinationstherapien bestehend aus Östrogenen und Laktobazillen weisen auf einen synergistischen Effekt hin.
- e) Probiotika können angewendet werden, um die Besiedelung der Vaginalschleimhaut mit Laktobazillen einzudämmen.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Thomas Römer

Ev. Krankenhaus Köln-Weyertal
Weyertal 76, 50931 Köln

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Vorträge und Advisory Boards von: Aristo Pharma, Bayer, Exeltis, GedeonRichter, Pierre Fabre, Theramex, Hormosan und Astellas

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Silke Jennrich & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Pierre Fabre Pharma GmbH mit insgesamt 21.755 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.