

Diplomarbeit

**Vaginale Lasertherapie versus
Hyaluronsäurezäpfchen bei Frauen mit urogenitalem
Menopausensyndrom nach Brustkrebsbehandlung:
eine randomisierte kontrollierte Studie**

eingereicht von

Laura Alexandra Nicolay

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Klinische Abteilung für Gynäkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Daniela Gold, PhD

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Gerda Trutnovsky

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24. Juni 2021

Laura Alexandra Nicolay eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meiner wunderbaren Betreuerin Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Daniela Gold, PhD für die unglaublich engagierte und professionelle Betreuung danken. Mit einem stets offenen Ohr und zahlreichen guten Ratschlägen zu jeder Tages- und Nachtzeit hat sie mich konstruktiv durch diese Arbeit begleitet. Durch ihre Expertise hatte ich stets ein großes Vorbild und durfte sehr viel lernen. Dasselbe gilt auch für meine Zweitbetreuerin Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Gerda Trutnovsky.

Vielen Dank - Ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können.

Mein besonderer Dank gilt insbesondere meinen Eltern, ohne die ich es wahrscheinlich gar nicht erst bis zum Medizinstudium geschafft hätte, für das (Er)tragen aller Höhen und Tiefen und die bedingungslose Unterstützung.

Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt.

An meine tollen Freunde und Mitbewohner, die mein Leben so sehr bereichern – danke, dass wir die letzten Jahre gemeinsam zu dieser aufregenden, witzigen und großartigen Zeit gemacht haben.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
INHALTSVERZEICHNIS	III
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
ZUSAMMENFASSUNG	IX
ABSTRACT	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 BRUSTKREBS.....	1
1.1.1 Ätiologie.....	1
1.1.2 Brustkrebs-Screening und Früherkennung.....	2
1.1.3 Diagnostik auffälliger Befunde	2
1.1.4 Morphologie	3
1.1.5 Molekulare Subtypen.....	4
1.1.6 Therapie des lokoregionär begrenzten primären Mammakarzinoms	4
1.1.6.1 Adjuvante Endokrine Therapie	5
1.2 DAS UROGENITALE MENOPAUSENSYNDROM	7
1.2.1 Prävalenz	7
1.2.2 Ursachen und Pathogenese urogenitaler Veränderungen.....	8
1.2.3 Symptome.....	9
1.2.4 Diagnostik.....	10
1.2.5 Therapie.....	10
1.2.5.1 Hormonell	11
1.2.5.2 Nicht-hormonell	11
1.3 HYALURONSÄURE	12
1.3.1 Vaginales Hyaluronsäurezäpfchen Cikatridina	14
1.3.1.1 Anwendung	14
1.3.1.2 Unerwünschte Wirkungen	14
1.4 INTRAVAGINALE LASERTHERAPIE.....	15
1.4.1 Biochemische Aspekte des vaginalen Bindegewebes	16
1.4.2 Erbium:YAG-Laser - Asclepion MCL31 Dermablate.....	16
1.4.2.1 Anwendung	17
1.4.2.2 Unerwünschte Wirkungen	18
1.4.3 Laser und GSM.....	18
1.5 NEUHEITSWERT UND ZIELE	20
2 MATERIAL UND METHODEN	21
2.1 STUDIENDESIGN	21
2.2 PATIENTINNENKOLLEKTIV	21
2.2.1 Einschlusskriterien	21
2.2.2 Ausschlusskriterien	22
2.3 METHODEN.....	22
2.3.1 Gynäkologische Untersuchung	22
2.3.2 Vaginal Health Index Score (VHIS)	22
2.4 DATENERHEBUNG UND INTERVENTIONEN.....	23
2.5 RANDOMISIERUNG	23
2.5.1 Randomisierung 1: Laser-Behandlung.....	24
2.5.1.1 Studienablauf	24
2.5.2 Randomisierung 2: Vaginalzäpfchen „Cikatridina“	24
2.5.2.1 Studienablauf	25
2.6 OUTCOMEPARAMETER	25
2.6.1 Primärer Outcomeparameter	25

2.6.2	<i>Sekundäre Outcomeparameter</i>	25
2.6.2.1	Ausprägung der Symptome - Visual Analogue Scale (VAS)	25
2.6.2.2	Beschwerden durch die Behandlung (VAS)	26
2.6.2.3	Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)	26
2.6.2.4	Patient Global Impression of Severity (PGI-S)	27
2.6.2.5	Sexuelle Gesundheit - Female Sexual Health Questionnaire (EORTC SHQ-C22)	27
2.6.2.6	Lebensqualität - Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BR45)	28
2.6.2.7	Beckenbodendysfunktion - Deutscher Beckenboden-Fragebogen (Baessler).....	29
2.6.2.8	Patientinnenzufriedenheit (Zuf-8 Fragebogen)	30
2.7	AUFGABEN DER DIPLOMANDIN	30
2.8	STATISTISCHE AUSWERTUNG	31
2.8.1	<i>Fallzahlberechnung</i>	31
2.8.2	<i>Datenanalyse</i>	31
3	ERGEBNISSE	32
3.1	STUDIENPOPULATION	32
3.2	DEMOGRAFISCHE INFORMATIONEN UND BASELINE DATA	33
3.3	PRIMÄRER OUTCOMEPARAMETER - VHIS	34
3.4	SEKUNDÄRE OUTCOMEPARAMETER	35
3.4.1	<i>GSM Symptome</i>	35
3.4.2	<i>VAS Laser</i>	37
3.4.3	<i>PGI-I und PGI-S</i>	37
3.4.4	<i>Sexuelle Gesundheit</i>	38
3.4.5	<i>Lebensqualität</i>	39
3.4.6	<i>Beckenbodendysfunktion</i>	40
3.4.7	<i>Patientinnenzufriedenheit</i>	41
3.5	UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	41
4	DISKUSSION	42
5	CONCLUSIO	46
6	LITERATURVERZEICHNIS	47
	ANHANG - FRAGEBÖGEN	51

Glossar und Abkürzungen

AI	Aromataseinhibitoren
BB	Beckenboden
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BIK	Belastungsinkontinenz
BMI	Body Mass Index
BRCA	BReast CAncer gene
CRF	Case Report Form
DCIS/DIN	Ductales Carcinoma in situ/Ductale intraepitheliale Neoplasie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	Östrogenrezeptor
Er:YAG	Erbium-doped Yttrium-Aluminum-Garnet
FSFI	Female Sexual Function Index
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GSM	Urogenitales Menopausensyndrom
HA	Hyaluronsäure
HER2	Human epidermal growth receptor 2
HWI	Harnwegsinfekt
IHC	Immunhistochemie
IQR	Interquartile Range
ISH	In-situ-Hybridisierung
ISSWSH	International Society for the Study of Women's Sexual Health
LCIS/LIN	Lobuläres Carcinoma in situ/Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
NAMS	The North American Menopause Society
NST	Non Special Type
OAB	Überaktive Blase
PAP	Papanicolaou-Test
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PR	Progesteronrezeptor
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QoL	Quality of Life
SD	Standardabweichung

SERM	Selektive Estrogenrezeptormodulatoren
SHQ	Sexual Health Questionnaire
VAS	Visual Analogue Scale
VHIS	Vaginal Health Index Score
VVA	Vulvovaginale Atrophie
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMA DER SYSTEMTHERAPIE BEI PRIMÄREM MAMMAKARZINOM (10)	4
ABBILDUNG 2: VAGINALES HYALURONSÄUREZÄPFCHEN „CIKATRIDINA®“ (38)	14
ABBILDUNG 3: VAGINALE WANDSCHICHTEN UND ASCLEPION JULIET LASER-TECHNOLOGIE (47)	17
ABBILDUNG 4: ASCLEPION MCL31 DERMABLATE ER:YAG-LASER MIT STERI-SPOT HANDSTÜCK (46)	18
ABBILDUNG 5: VAGINAL HEALTH INDEX SCORE (58)	23
ABBILDUNG 6: FLOW-CHART DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS	32
ABBILDUNG 7: VAGINAL HEALTH INDEX SCORES ALLER PATIENTINNEN BEI BASELINE UND FOLLOW-UP.....	35

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: MULTI UND SINGLE ITEMS DES EORTC-SHQ22 28

TABELLE 2: EORTC QLQ-BR45 SUBSKALEN 29

TABELLE 3: DEMOGRAPHISCHE UND BASELINE DATA JEDER GRUPPE BEI STUDIENEINTRITT..... 34

TABELLE 4: VAGINAL HEALTH INDEX SCORE 34

TABELLE 5: GSM-SYMPTOME 36

TABELLE 6: PGI-I UND PGI-S 37

TABELLE 7: MULTI-ITEM-SCALES DES EORTC-SHQ FRAGEBOGENS 38

TABELLE 8: SINGLE ITEMS DES EORTC-SHQ FRAGEBOGENS..... 39

TABELLE 9: ERGEBNISSE DES EORTC-QLQ FRAGEBOGENS..... 40

TABELLE 10: ERGEBNISSE DES BAESSLER BECKENBODEN FRAGEBOGENS..... 41

Zusammenfassung

Hintergrund:

Das urogenitale Syndrom der Menopause (GSM) betrifft Frauen mit oder nach einer Brustkrebserkrankung unter antihormoneller Therapie in bis zu 61 %. Hormonfreie Behandlungen wie die intravaginale Lasertherapie oder Hyaluronsäurezäpfchen haben eine Verbesserung der Symptome bei Frauen mit Brustkrebs gezeigt, wurden bis dato aber noch nicht gegeneinander verglichen. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit dieser nicht-hormonellen intravaginalen Therapieoptionen des GSM bei Frauen mit Brustkrebs in randomisierter Form zu untersuchen.

Material und Methoden:

In dieser randomisierten kontrollierten Studie wurden 45 Frauen mit GSM und vorangegangenem Brustkrebs entweder zur intravaginalen Lasertherapie (2 Behandlungen innerhalb von 1 Monat) oder für eine Therapie mit Hyaluronsäurezäpfchen (Verwendung 3-mal pro Woche kontinuierlich über 3 Monate) randomisiert. Als primären Endpunkt wurde die Verbesserung des Vaginal Health Index (VHI) Scores 3 Monate nach Baseline festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren der subjektive Leidensdruck in Bezug auf GSM-Symptome wie vaginale Atrophie, Dyspareunie und Harninkontinenz auf einer visuellen Analogskala. Außerdem wurden die Lebensqualität, sexuelle Gesundheit und Beckenbodendysfunktion mittels validierter Fragebögen erfasst.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 45 Frauen randomisiert, 22 für die intravaginale Lasertherapie, 23 zur Therapie mit Hyaluronsäurezäpfchen. Nach 3 Monaten verbesserte sich der VHI-Score in beiden Gruppen signifikant ($p=0,001$), ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden konnte ($p=0,232$). In beiden Gruppen zeigte sich außerdem eine signifikante Verbesserung des subjektiv empfundenen Leidensdruckes durch die GSM-Symptome, der Lebensqualität, der sexuellen Gesundheit und der Beckenbodendysfunktion, ohne signifikante Unterschiede in Abhängigkeit der Therapie.

Conclusio:

Sowohl die intravaginale Lasertherapie als auch Hyaluronsäurezäpfchen sind wirksame Behandlungsoptionen für Frauen mit urogenitalem Menopausensyndrom nach einer Brustkrebserkrankung, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen.

Abstract

Background:

Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) affects women who suffer from breast cancer on anti-hormonal therapy in up to 61 %. Hormone-free treatments such as intravaginal laser therapy or hyaluronic acid suppositories have shown improvement in symptoms in women with breast cancer, but have not been compared against each other to date. The aim of this study was to evaluate the efficacy of these non-hormonal, intravaginal therapy options for women suffering from GSM with breast cancer in a randomized fashion.

Material and Methods:

In this randomized controlled trial, 45 women with GSM and previous breast cancer were randomized to either intravaginal laser therapy (2 treatments within 1 month) or to therapy with hyaluronic acid suppositories (use 3 times per week continuously for 3 months). The primary endpoint was improvement in Vaginal Health Index (VHI) Score at 3 months after Baseline. Secondary endpoints were subjective bother related to GSM symptoms such as vaginal atrophy, dyspareunia and urinary incontinence on a Visual Analogue Scale. In addition, quality of life, sexual health, and pelvic floor dysfunction were assessed using validated questionnaires.

Results:

A total of 45 women were randomized, 22 to intravaginal laser therapy, 23 to therapy with hyaluronic acid suppositories. After three months, the VHI-Score improved significantly in both groups ($p=0.001$), with no significant difference between treatment groups ($p=0.232$). Both groups also showed significant improvement in subjective GSM symptoms, quality of life, sexual health and pelvic floor dysfunction, with no significant differences between treatment options.

Conclusion:

Both intravaginal laser therapy and hyaluronic acid suppositories are effective treatment options for women with breast cancer suffering from GSM, with no significant difference between the two treatment options.

1 Einleitung

1.1 Brustkrebs

Brustkrebs ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau und im Jahr 2020 der insgesamt am häufigsten diagnostizierte Krebs weltweit. 2020 wurden weltweit mehr als zwei Millionen Neuerkrankungen erfasst - mehr als eine halbe Million Frauen sterben jährlich daran (1). Die Erkrankung kann sowohl beim weiblichen als auch männlichen Geschlecht auftreten, wobei die männliche Bevölkerung ein deutlich geringeres Erkrankungsrisiko trägt (2).

Die Mortalität sinkt zwar aufgrund der sich laufend verbessernden Therapiemöglichkeiten, jedoch bei steigender Inzidenzrate. Diese ist vermutlich unter anderem auf das zunehmende Alter der Bevölkerung und die verbesserte Früherkennung zurückzuführen (3). Das kumulative (0 bis 75. Lebensjahr) Erkrankungsrisiko der weiblichen Bevölkerung beträgt rund 10 – 12 % (4).

1.1.1 Ätiologie

Wichtigster Risikofaktor bei der Entstehung eines Mammakarzinoms ist das fortgeschrittene Alter (2). Darüber hinaus begünstigen eine familiäre Vorbelastung oder die Erkrankung der kontralateralen Brust eine Karzinomentstehung. Bis zu 20 % aller Mammakarzinome beruhen auf einer erblich bedingten Aberration. Fast die Hälfte dieser Population weist dabei eine Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA-1 und BRCA-2 auf, wodurch sich das Lebenszeitrisko der Betroffenen an Brustkrebs zu erkranken auf bis zu 80 % erhöht. Die lebenslange Östrogenbelastung, welche durch eine frühe Menarche, späte Menopause, eine späte erste Geburt, Nullipara oder durch Hormonersatztherapie beeinflusst wird, spielt eine weitere ätiologisch bedeutende Rolle (3, 5). Überdies wird unter anderem der Einfluss von Ernährungsgewohnheiten, Körpergewicht, körperlicher Aktivität und Lebensstil diskutiert, auch im Zusammenhang der Risikoreduktion und Prävention (3, 4). Eine primäre Prävention mittels Medikamenten oder operativer Art erfolgt derzeit nur unter Studienbedingungen bei Hochrisikokonstellationen und nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung (4).

1.1.2 Brustkrebs-Screening und Früherkennung

Als derzeit einzige diagnostische Screening-Methode zur Früherkennung (Sekundärprävention) mit nachweislicher Reduktion der Mortalität gilt die Mammographie, zu der Frauen ab dem 50. Lebensjahr im Rahmen des nationalen Screening Programmes eingeladen werden. Bei Hochrisikopatientinnen, wie zum Beispiel Trägerinnen einer BRCA-1/2 Mutation oder bei auffälligem Befund, kann diese bereits ab dem 40. Lebensjahr oder früher erfolgen, basierend auf individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und strenger Indikationsstellung (2). Mithilfe der BI-RADS-Klassifikation werden mögliche Befunde in I bis VI kategorisiert, verbunden mit einer weiteren Vorgehens-/Abklärungsempfehlung. Eine Sonographie kann ergänzend durchgeführt werden. Die Brustselbstuntersuchung und ärztliche Brustuntersuchung sind Bestandteil der Prävention und dienen vor allem der persönlichen Förderung der Sensibilisierung, bewirken aber laut WHO keine nachweisliche Senkung der Mortalität (3).

1.1.3 Diagnostik auffälliger Befunde

Bei Vorliegen eines auffälligen Befundes erfolgt neben der Mammographie und Sonographie ein Tumorstaging mittels pTNM-Klassifikation, welches Informationen über lokoregionäre Tumorgroße (T), lokoregionären Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasen (M) liefert. Außerdem wird bei allen invasiven Karzinomen ein histologisches Grading anhand einer Stanzbiopsie (und später auch am Operationspräparat) durchgeführt (2). Diese Beurteilung von Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate kann wichtige prognostische Aussagen liefern (3).

Im Rahmen der weiteren Primärdiagnostik empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie zum Mammakarzinom bei allen invasiven Karzinomen eine obligate Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status mittels Immunhistochemie (IHC) (2).

Ein Tumor wird als Hormonrezeptor-positiv gewertet, wenn mindestens 1% der Tumorzellkerne Östrogen- oder Progesteronrezeptoren (ER/PgR) exprimieren (2). Die Hormonrezeptorsensitivität gilt wegweisend und als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Antihormontherapie.

In ca. 15 % der Mammakarzinome kann mittels IHC oder In-Situ-Hybridisierung (ISH) eine Überexpression des HER2-Onkoproteins nachgewiesen werden, was mit

einem gutem Ansprechen auf eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern vergesellschaftet ist (2).

Die zusätzliche Bestimmung der Proliferationsaktivität mittels des Ki-67 Antigens hat sich vor allem zum Gewinn prognostischer Zusatzinformationen etabliert (3, 6).

1.1.4 Morphologie

Das Mammakarzinom tritt meist einseitig und zu 55 % im oberen äußeren Quadranten der Brust auf. Zu jeweils 10 – 15 % befindet es sich im inneren oberen Quadranten, im äußeren unteren Quadranten oder retromamillär. 5 % der Karzinome sind im inneren unteren Quadranten lokalisiert. Das Mammakarzinom metastasiert häufig schon früh lymphogen in regionäre Lymphknoten und hämatogen vorwiegend lokoregionär, pulmonal sowie in das Skelettsystem (7).

Histologisch handelt es sich meist um ein Adenokarzinom, welches vom duktalem oder lobulärem Epithel ausgeht. Abhängig von Wachstum und Infiltration lässt sich das nichtinvasive Karzinom durch die intakte Basalmembran vom invasiven Karzinom abgrenzen.

Nichtinvasive Neoplasien werden in duktales Carcinoma in Situ (DCIS/DIN) der Milchgänge und lobuläres Carcinoma in Situ (LCIS/LIN) der Lobuli unterteilt. Das DCIS wird von der WHO als unmittelbare Vorläuferläsion des invasiven Mammakarzinoms angesehen (8).

Mit ca. 80 % ist das invasive Karzinom „of non special type“ (NST) der am häufigsten vorkommende Typ des invasiven Mammakarzinoms. Alle anderen Karzinome mit speziellem Typ umfassen u.a. das invasive lobuläre Karzinom und andere Subtypen wie medulläre, papilläre, tubuläre und inflammatorische Karzinome (3, 4, 7, 8).

1.1.5 Molekulare Subtypen

Anhand der erstellten Genexpressionsprofile lassen sich vier unterschiedliche intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms einteilen, die sich hinsichtlich ihrem klinischen Verlauf und Therapieansprechen deutlich unterscheiden (2):

- Luminal A: ER/PgR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 niedrig (<14 %)
- Luminal B:
 - o HER2-negativ: ER/PgR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 hoch
 - o HER2-positiv: ER/PgR-positiv, HER2-positiv, Ki-67 niedrig oder hoch
- HER2-positiv: ER- & PgR-negativ, HER2-positiv
- Triple-negativ, Basal-like: ER-, PgR-, HER2-negativ (9)

1.1.6 Therapie des lokoregionär begrenzten primären Mammakarzinoms

Die Therapie des primären lokoregionalen Mammakarzinoms basiert im Wesentlichen auf drei Säulen. Die operative Therapie, eine anschließende adjuvante Strahlentherapie und eine systemische adjuvante Hormon-, Chemo- und/oder Antikörpertherapie.

Die Entscheidung zu Indikation und Art der Systemtherapie bezieht u.a. die Parameter Staging, Grading, Hormonrezeptorstatus (ER und PgR), HER2-Status, Menopausestatus und Alter mit ein und orientiert sich am molekularen Subtyp (2) (s. Abbildung 1).

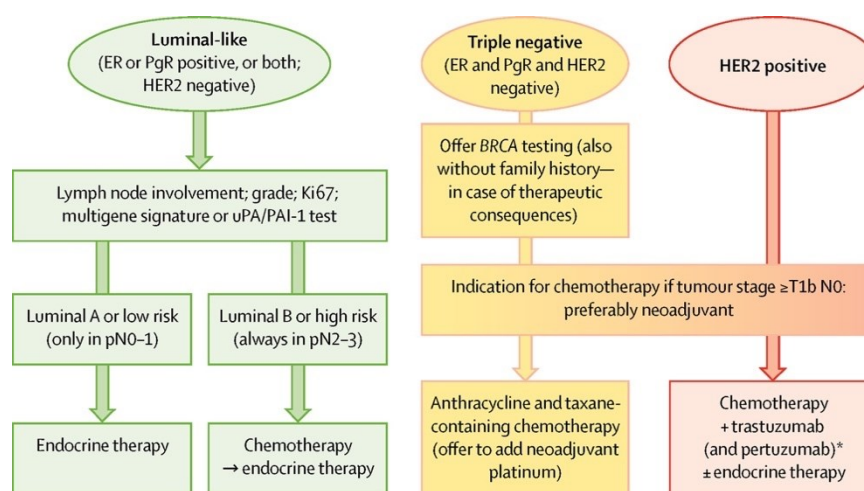


Abbildung 1: Schema der Systemtherapie bei primärem Mammakarzinom (10)

1.1.6.1 Adjuvante Endokrine Therapie

Eine adjuvante endokrine Therapie ist grundsätzlich bei allen hormonrezeptorpositiven Karzinomen indiziert. Dies ist der Fall wenn mindestens 1 % der Tumorzellen Östrogen- oder Progesteronrezeptoren exprimieren (2). Die endokrine Sensitivität korreliert dabei mit der Anzahl exprimierter rezeptor-positiver Tumorzellkerne (10). Werden weniger als 10 % ER-PgR-positive Tumorzellen exprimiert, stuft die Leitlinie diese mittlerweile nur als ER/PgR-gering positiv ein und empfiehlt eine gesonderte Betrachtung des Tumors (2).

Ziel der Therapie ist es die Wirkung von Östrogen an dessen Rezeptoren mithilfe verschiedener Mechanismen zu verringern (5).

Als Standardtherapeutikum hat sich der Wirkstoff Tamoxifen etabliert, ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM). Er wirkt antagonistisch an den Östrogenrezeptoren in der Brust und den Karzinomzellen, und außerdem gewebespezifisch agonistisch am Endometrium und Knochen (5).

Steroidale Aromataseinhibitoren (AI) (Exemestan) und nichtsteroidale AI (Anastrozol, Letrozol) blockieren vor allem im Muskel- und Fettgewebe die Umwandlung von Androgenen zu Östrogen. Die Östrogenproduktion der Ovarien wird von ihnen nicht beeinflusst.

Für eine direkte Suppression der ovariellen Hormonproduktion kann ein GnRH-Analogon (z.B. Goserelin, Leuprorelin) eingesetzt werden. Diese sind gegenüber der chirurgischen Ovariectomie besonders aufgrund ihrer Reversibilität vorteilhaft (4, 5).

Die Wahl der endokrinen Therapie richtet sich primär nach dem Menopausenstatus der Patientin. Sie kann zeitgleich zur Strahlentherapie begonnen werden, allerdings erst nach dem Abschluss einer ggf. erfolgten Chemotherapie (2).

1.1.6.1.1 Therapie der Prämenopausalen Patientin

Patientinnen in der Prämenopause erhalten standardmäßig eine Therapie mit Tamoxifen 20 mg/Tag über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren. Danach kann

die Indikation für eine erweiterte endokrine Therapie über weitere 5 Jahre in Abwägung von Rezidivrisiko, Nebenwirkungen und Patientinnenwunsch neu evaluiert werden. Sie erfolgt entweder weiter mit Tamoxifen oder bei im Verlauf sicher nachgewiesenem postmenopausalen Status mit dem AI Letrozol (2).

Ist die Gabe von Tamoxifen kontraindiziert oder von der Patientin nicht gewünscht, kann ein Aromatasehemmer eingesetzt werden. Die Kombination mit einer chirurgischen oder medikamentösen Suppression der Ovarialfunktion ist in diesem Fall obligat, um eine ovarielle Überstimulation zu vermeiden (2).

1.1.6.1.2 Therapie der Postmenopausalen Patientin

Postmenopausale Patientinnen erhalten eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor über mindestens 5 Jahre, entweder als Monotherapie oder sequenziell für je 2 bis 3 Jahre in Abwechslung mit Tamoxifen (2) (11).

1.1.6.1.3 Nebenwirkungen

Im Allgemeinen gelten antiendokrine Therapien als gut verträglich. Dennoch treten durch den induzierten Hormonentzug zahlreiche typische klimakterische Beschwerden auf. Dazu zählen u.a. Hitzewallungen, Gewichtszunahme, Schlafstörungen, Haarausfall, Knochen- und Gelenkschmerzen, Schwindel, Antriebsarmut, Depression und Reizbarkeit. Außerdem können Beschwerden im Gastrointestinaltrakt, an den Augen sowie hämatologische Veränderungen auftreten. Häufige gynäkologische Beschwerden sind vaginaler Fluor oder Blutungen, trockene vaginale Schleimhäute, Dyspareunie und Libidoverlust. Diese Beschwerden können sich auch oft unmittelbar auf die Sexualität der Betroffenen auswirken (12, 13).

Grundsätzlich sind sich die einzelnen Wirkstoffe in Verträglichkeit und Nebenwirkungen ähnlich, weisen aber unterschiedlich starke Manifestationen von klimakterischen Beschwerden auf. Am häufigsten treten Hitzewallungen, Knochen- und Gelenkschmerzen und Haarausfall auf (11).

Darüber hinaus wird Tamoxifen mit einem erhöhten Risiko einer Endometriumproliferation oder eines Endometriumkarzinoms assoziiert. Es kommen häufiger Thrombosen und Thrombembolien vor.

Durch eine Therapie mit Aromataseinhibitoren kann es vermehrt zu einer Entwicklung von Osteoporose und zu Frakturen kommen. Es wurden öfter Myalgien und Arthralgien beobachtet und es besteht ein erhöhtes Risiko einer Hypercholesterinämie und Hypertonie (12, 13).

1.2 Das Urogenitale Menopausensyndrom

Die mit der Menopause oder beispielsweise einer Antihormontherapie in Zusammenhang stehenden Symptome des Urogenitaltraktes wie Dyspareunie und eine trockene und atrophe Vaginalschleimhaut, wurden in der Terminologie lange als Vulvovaginale Atrophie oder Atrophische Vaginitis bezeichnet. Diese beschreiben zwar das Erscheinungsbild der Vulva und Vagina nach der Menopause, der Umfang der Symptome und Veränderungen in Vulva, Vagina und unteren Harntrakt wurde damit aber unzureichend und zu ungenau erfasst (14).

Erst im Jahr 2014 erkannte die ‚International Society for the Study of Women's Sexual Health‘ (ISSWSH) und ‚The North American Menopause Society‘ (NAMS) die Notwendigkeit diese Terminologie zu überprüfen und fasste die gesamten Symptome des Urogenitaltraktes im Zusammenhang mit den Wechseljahren zu dem Begriff „Genitourinary Syndrome of Menopause“ (GSM) zusammen (14).

Ziel war es außerdem, die Terminologie an den aktuellen Stand der Wissenschaft und zeitgenössische kulturelle Normen anzupassen. Mithilfe des neuen von Stigmata befreiten Begriffs soll eine erleichterte Kommunikation von Betroffenen mit ihren Betreuern, einer Verbesserung von Forschung und Behandlung, und die Förderung der sexuellen Gesundheit der (post-) menopausalen Frau erreicht werden (14, 15).

1.2.1 Prävalenz

GSM kann jederzeit auftreten. Die Prävalenz bewegt sich bei ca. 4 % in der frühen Prämenopause und steigt bis in der späten Postmenopause auf bis zu 47 % an. Unterschiedliche Subgruppen können deutlich höhere Zahlen aufweisen. In einer untersuchten Kohorte von Brustkrebs-Überlebenden gaben 23 % der

prämenopausalen und über 61 % der postmenopausalen Patientinnen an, unter vaginaler Trockenheit zu leiden (16, 17).

1.2.2 Ursachen und Pathogenese urogenitaler Veränderungen

Die anatomischen und physiologischen Veränderungen des Urogenitaltraktes in Verbindung mit den Wechseljahren stehen in direktem Zusammenhang mit einer Verringerung des zirkulierenden Östrogenspiegels (14).

Das Schleimhautepithel reagiert auf natürliche Weise auf hormonelle Schwankungen, die im Laufe des Lebens einer Frau sowie während des Menstruationszyklus auftreten (18).

Die hohe Konzentration an exprimierten Östrogenrezeptoren im Gewebe der Vagina, im Vestibulum/Vulva, Urethra und im Harnblasendreieck reguliert die Zellproliferation und -reifung. Zu geringe Mengen an zirkulierendem Östrogen führen zu physiologischen, biologischen und klinischen Veränderungen im Urogenitalgewebe. Sie umfassen einen verminderten Kollagengehalt, Hyalinisation, verringerten Elastingehalt, verdünntes Epithel, ein verändertes Aussehen und Funktion der glatten Muskelzellen, verdichtetes Bindegewebe und verminderte Vaskularisation. Die kleinen Labien werden dünner und bilden sich zurück, der Introitus zieht sich zurück, verengt sich und verliert an Elastizität. Dies ist die häufige Ursache einer signifikanten Dyspareunie (14, 15, 17).

Die physiologischen Veränderungen führen zu einer verminderten Durchblutung, verringerter Lubrikation, einer verminderten Flexibilität und Elastizität des Scheidengewölbes und zu einer Erhöhung des pH-Wertes. Darüber hinaus können die Abnahme der Gewebestärke und eine erhöhte Verletzlichkeit zu epithelialen Schäden beim Geschlechtsverkehr führen, die danach häufig Schmerzen, Brennen, Fissuren, Reizungen und Blutungen verursachen. Die verminderte Abschilferung oberflächlicher Epithelzellen bedingt weniger freigesetzte Glukose, was wiederum zum Verlust von Milchsäurebakterien, einem erhöhten pH-Wert und einer Veränderung der Scheidenflora und des Mikrobioms führt (14, 16). Die Veränderungen der Scheidenflora resultieren in einem vermehrten Wachstum von

pathogenen Bakterien, welche wiederum symptomatische vaginale Infektionen und Entzündungen verursachen können (16).

Darüber hinaus ist bekannt, dass ein Östrogenmangel auch atrophische Veränderungen im Gewebe der Blase und Harnröhre verursacht und mit Symptomen der unteren Harnwege wie Pollakisurie, imperativen Harndrang, Nykturie und Dranginkontinenz assoziiert ist. Der Kollagengehalt nimmt ab, die Vaskularisation der Harnröhre vermindert sich und die Empfindlichkeit der Harnröhrenmuskulatur gegenüber adrenerger Stimulation nimmt ab (17, 19).

Die GSM-bedingte Inkontinenz gilt als eine Hauptursache für rezidivierende Harnwegsinfekte bei postmenopausalen Frauen (15).

1.2.3 Symptome

Die ISWWSH und NAMS fassen folgende Symptome und Anzeichen unter dem Begriff GSM zusammen:

Symptome:

- Vaginale Trockenheit
- Verminderte Lubrikation bei sexueller Aktivität
- Dyspareunie, postkoitale Blutungen
- Verminderte Erregung/Verlangen/Orgasmen
- Irritation/Brennen/Juckreiz der Vulva und Vagina
- Dysurie
- Überaktive Blase und Dranginkontinenz

Klinische Zeichen:

- Verminderte Feuchtigkeit und Elastizität
- Resorption der kleinen Schamlippen
- Blässe/Erythem
- Verlust der Rugae vaginales
- Instabilität/Fissuren/Petechien im Gewebe
- Ausstülpung oder Prolaps des Urethers
- Rückgang der Hymenalreste

- Prominenz des Meatus urethrae
- Retraktion des Introitus
- Rezidivierende Harnwegsinfekte

Unterstützende Befunde: pH-Wert > 5, Anstieg parabasaler Zellen, Rückgang superfizieller Zellen (14).

Vaginale Trockenheit und Dyspareunie wurden in Studien als die am unangenehmsten empfundenen Symptome erfasst (20).

Betroffene können sich mit einem, mehreren oder allen Symptomen/Zeichen präsentieren. Diese sollten nicht durch eine andere Diagnose besser erfasst werden können (14).

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnose des GSM erfordert eine genau Anamnese und klinische gynäkologische Untersuchung. Mittels des Vaginal Health Index Score (VHIS) ist es möglich den Grad der vaginalen Atrophie klinisch zu ermitteln, indem die Parameter Elastizität, Sekretmenge, pH-Wert, Schleimhautintegrität und Befeuchtung jeweils mit einem Score von 1 - 5 beurteilt werden. Je niedriger der Wert des Gesamt-Scores ausfällt, desto stärker ist die Atrophie ausgeprägt (21).

Trotz ihrer hohen Prävalenz und negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität werden GSM-Symptome von den Betroffenen selten angesprochen, von Gynäkologen unterdiagnostiziert, und demzufolge häufig untertherapiert (21).

1.2.5 Therapie

Die Notwendigkeit einer Behandlung dieser unerwünschten Wirkungen der Antihormontherapie gewinnt immer mehr an Aufmerksamkeit, da die Nebenwirkungen die Compliance der Patientinnen negativ beeinflussen und damit die Lebensqualität und längerfristig auch die Lebenserwartung beeinträchtigen können (22).

Die Therapie des GSM hängt von den Symptomen und ihrer Schwere ab und differenziert sich in hormonelle und nicht-hormonelle Möglichkeiten (15).

Zunächst sollten alle erkrankten Frauen über eine Lifestyle-Modifikation beraten werden, welche die Beschwerden verbessern und das Auftreten neuer Symptome verhindern kann. Diese beinhaltet die Rauchentwöhnung, eine Gewichtsreduktion (falls indiziert), Alkohol zu limitieren oder vermeiden, ausreichend hohe Vitamin-D- und Kalzium-Spiegel zu halten, eine gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität (22, 23). Besonders Betroffene mit mildem Krankheitsverlauf können davon profitieren und eine pharmakologische Therapie somit umgangen werden (23).

1.2.5.1 Hormonell

Eine systemische oder eine topische Östrogentherapie (ET) zum Beispiel mit vaginalen Cremes, Vaginalzäpfchen oder einem niedrig dosierten Östradiol-Ring gilt als die wirksamste Therapie des GSM (24).

Es gibt kaum Daten über eine niedrig dosierte topische Östrogentherapie bei Frauen mit oder nach einer Brustkrebserkrankung. Obwohl vaginal applizierte Östrogene systemisch resorbiert werden, scheint der Anstieg der Serum-Östrogenspiegel deutlich unter den prämenopausalen Werten zu bleiben. Dennoch kann dies für Frauen mit Brustkrebs oder anderen hormonsensitiven Tumoren in der Vorgeschichte von Bedeutung sein (16, 25). Die tatsächliche Wirkung der ET auf das Risiko eines Rezidivs oder die Mortalität ist unbekannt (26).

Daher sind diese Präparate umstritten und sowohl Patientinnen als auch Ärzte zögern bei deren Verwendung (22).

1.2.5.2 Nicht-hormonell

Nicht-hormonelle Therapieansätze sind also die Mittel der ersten Wahl während oder nach einer Brustkrebserkrankung. Viele Frauen verwenden frei verkäufliche Produkte wie vaginale Gleitmittel und Feuchtigkeitspräparate (Moisturizer). Außerdem stehen ihnen SERM's oder Präparate mit Hyaluronsäure zur Verfügung.

Darüber hinaus gewinnt die Behandlung mittels energiebasierter Geräten wie Laser oder Radiofrequenztherapie immer mehr an Popularität (27).

Regelmäßig angewendete Moisturizer in Kombination mit einem bei Bedarf verwendeten Gleitmittel können die Symptome der Scheidentrockenheit lindern. Diese Präparate machen die atrophischen Veränderungen nicht rückgängig, aber verbessern den koitalen Komfort, erhalten die Scheidensekrete und wirken sich positiv auf den vaginalen pH-Wert aus (28, 29). Internationale Leitlinien betrachten diese als erste Therapielinie bei der Behandlung von Vulvovaginaler Atrophie (VVA), da sie frei von signifikanten Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind (30).

Orale und vaginale Probiotika zur Verbesserung des vaginalen Mikrobioms können bei der Behandlung von VVA-Symptomen von Vorteil sein, allerdings fehlen placebokontrollierte Studien, die ihre Wirksamkeit belegen (31).

Nachteil nichthormoneller Präparate besteht darin, dass sie die lokalen Symptome nur teilweise oder vorübergehend lindern und nicht so wirksam sind wie Hormonpräparate (22).

1.3 Hyaluronsäure

Hyaluronsäure ist ein natürliches Polysaccharid, das eine wichtige Rolle in der Extrazellulärmatrix der Haut und des Knorpelgewebes spielt. Die Substanz ist dazu fähig, extrem große Mengen an Wassermolekülen zu speichern. Aufgrund dieser Eigenschaft hat sie eine Schlüsselrolle bei der Bildung und dem Erhalt des extrazellulären Volumens, der Hautbefeuchtung im Falle von Entzündungen und der Erhaltung des Wassergleichgewichts. Durch die feuchtigkeitsspendende Wirkung auf das Epithel wird die Elastizität des Gewebes gefördert. Hyaluronsäure optimiert den Wasserhaushalt, wodurch die Haut glatter und elastischer wird. Darüber hinaus spielt Hyaluronsäure eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gewebsintegrität sowie der Erleichterung der Zellmigration während Entzündungen und der Wundheilung. Die Produktion von Hyaluronsäure durch Fibroblasten während der proliferativen Phase der Wundheilung stimuliert die Migration und Mitose von Fibroblasten und Epithelzellen. Dies macht sie sehr wirksam bei der Behandlung von Hauterkrankungen (27, 32-34).

In mehreren Studien hat sich eine Behandlung mit Hyaluronsäure-Gel als sichere und effektive Alternative zu einer lokalen Östrogentherapie erwiesen. Origoni et al. (2016) konnten durch eine topische Hyaluronsäure-Anwendung eine signifikante Wirksamkeit in Bezug auf sowohl objektive als auch subjektive Verbesserungen aufzeigen (32).

Laut Ergebnissen der Studie von Jokar et al. bewirkt die Verwendung von Hyaluronsäure-Vaginalgel eine Verbesserung der Symptome der vaginalen Trockenheit vergleichbar mit der Wirkung einer topischen Estrogentherapie. Die Verbesserung der Symptome Inkontinenz, vaginale Trockenheit und Zellreifungsindex war im Vergleich unter Hyaluronsäure-Therapie größer als unter lokaler Hormontherapie (35).

Auch Ekin et al. konnten in einer randomisiert kontrollierten Studie verglichen mit topischen Östrogenen eine ähnliche signifikante Verbesserung der Symptome Trockenheit, Dyspareunie, der Atrophie und des pH-Wertes zeigen (36).

Laut Chen et al. verbesserten sowohl Hyaluronsäure als auch Estriol-Creme die klinischen Symptome der vaginalen Trockenheit bei postmenopausalen Frauen nach 10 Anwendungen deutlich, ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffen (34).

Derzeit gibt es kaum Studien die die Wirkung von Hyaluronsäure bei Frauen mit Brustkrebs untersuchen. In der Publikation von Carter et al. (2021) konnte auch in einer größeren Kohorte (n = 101) an Brustkrebsüberlebenden eine signifikante Verbesserung der vulvovaginalen Symptome und des pH-Wertes erreicht werden (27). Limitation dieser Studie ist das Fehlen eines placebokontrollierten Arms oder einer Vergleichsgruppe.

Auch Advani et al. (2017) führten eine randomisierte Pilotstudie mit Brustkrebsüberlebenden durch, in der sich unter Hyaluronsäure-Therapie der Female Sexual Function Index (FSFI) nach 6 Monaten im Vergleich zu einem Präbiotikum signifikant verbesserte (37).

1.3.1 Vaginales Hyaluronsäurezäpfchen Cikatridina

Die Vaginalzäpfchen „Cikatridina“ sind ein rezeptfrei erhältliches Medizinprodukt zur Behandlung von vaginaler Trockenheit und den daraus resultierenden Beschwerden wie Schmerzen, Brennen und Ausfluss.

Ein Zäpfchen enthält 5 mg Hyaluronsäure-Natrium Salz. Daneben beinhalten sie vier weitere natürliche Pflanzenextrakte, die ihre Wirkung unterstützen sollen:

Aloe Vera Extrakt wirkt Feuchtigkeitsspendend und kann unterstützend auf die Heilung und Regeneration des Epithels wirken. Tigergras Extrakt soll ebenfalls die Regeneration und Wundheilung fördern. Teebaumöl hat einen antibakteriellen Effekt. Ringelblumen Extrakt besitzt entzündungshemmende Eigenschaften (38).



Abbildung 2: Vaginales Hyaluronsäurezäpfchen „Cikatridina®“ (38)

1.3.1.1 Anwendung

Die Zäpfchen werden einmal täglich, vorzugsweise abends vor dem Schlafengehen, nach sorgfältigem Händewaschen in die Scheide eingeführt. Zu Beginn der Therapie erfolgt die Anwendung täglich über 10 bis 20 Tage. Danach wird 2- bis 3-mal pro Woche ein Zäpfchen verwendet.

Die Anwendungsdauer kann je nach Bedarf und auch über einen längeren Zeitraum erfolgen (38).

1.3.1.2 Unerwünschte Wirkungen

Hyaluronsäure wurde in Studien als sehr gut verträglich beschrieben. Im Vergleich zu Estriol-Creme hat Hyaluronsäure-Gel eine breitere Anwendbarkeit, keine

hormonähnliche Wirkung, höhere Sicherheit und bessere Akzeptanz bei den Patientinnen (34).

In seltenen Fällen traten in einer Studie in den ersten Tagen der Behandlung ein leichtes Jucken und Brennen auf (39). Eine Anwendung über längeren Zeitraum kann laut Hersteller Überempfindlichkeitsreaktionen gegen einen oder mehrere der Inhaltsstoffe hervorrufen. In dem Fall sollte das Präparat sofort abgesetzt werden. Es sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt (38).

1.4 Intravaginale Lasertherapie

Daten über eine vaginale Lasertherapie als nicht-hormonelle Therapieoption zur Behandlung von GSM wurden erstmals im Rahmen einer Pilotstudie von Salvatore et al. (40) im Jahr 2014 publiziert. Dieses Verfahren der Regenerativen Medizin soll mithilfe des Lasers die körpereigenen Mechanismen zu Reparatur, Wachstum und Heilung von Gewebe stimulieren. Mikroskopische Gewebeveränderungen sollen zu einer Geweberegeneration führen. (41)

Dafür werden entweder mikroablative CO₂-Laser oder nicht-ablative Erbium:YAG (Er:YAG)-Laser eingesetzt, ihren Ursprung haben diese Verfahren in der Dermatologie. Der CO₂-Laser gilt derzeit als Goldstandard in der Dermatochirurgie zur Behandlung zahlreicher Haut- und Schleimhautläsionen (42). Er:YAG-Laser werden hauptsächlich zur dermatologisch-plastischen minimalinvasiven Hautrejuvenation und -rekonstruktion, und bei zahnärztlichen Eingriffen eingesetzt. Vorteil des Er:YAG-Lasers ist die präzisere Ablation bei geringerer thermischer Restschädigung des (umliegenden) Gewebes, was zu einer schnelleren Reepithelisierung und einem verbesserten Nebenwirkungsprofil führt (43).

Obwohl sich beide Laser in ihren Eigenschaften und ihrer Funktionalität unterscheiden, wird angenommen, dass das gemeinsame Endergebnis ein Kollagenumbau ist, der in einer Umstrukturierung und Verjüngung des Gewebes resultiert (44).

1.4.1 Biochemische Aspekte des vaginalen Bindegewebes

Kollagen und Elastin sind maßgeblich an der Steuerung der biomechanischen Eigenschaften des Vaginalgewebes beteiligt. Kollagenfasern sind starr und lassen sich schwer verformen, während Elastinfasern dem Gewebe Elastizität und Rückstellkraft verleihen. Kollagenfasern sind also die Hauptdeterminanten der Stabilität des Vaginalgewebes und seiner mechanischen Widerstandsfähigkeit, während Elastin für die Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität des Gewebes sorgt. (18, 45)

1.4.2 Erbium:YAG-Laser - Asclepion MCL31 Dermablate

Er:YAG steht für Erbium-doped Yttrium-Aluminum-Garnet. Dieser Laser verwendet ein festes Medium und emittiert eine Wellenlänge von 2940 nm, was einer Laserenergie im mittleren Infrarotbereich entspricht.

Die Wellenlänge entspricht dem Absorptionsmaximum von Wasser, was mit einer erhöhten Affinität der Laserwellen für Wassermoleküle einhergeht (ca. 15x höher im Vergleich zu einem CO₂-Laser), sie also eine ideale Absorption durch Wasser erfahren. Je nach Wassergehalt des Gewebes resultiert dies in unterschiedlichen Eindringtiefen und Abtragungen (41).

Als gepulster Laser emittiert er Impulse im Mikrosekundenbereich (100-1000µs) bei Energiedichten bis zu 250 J/cm² (46). Die Eindringtiefe des Er:YAG-Lasers ist auf etwa 1-3 µm Gewebe pro J/cm² begrenzt (18).

Die Absorption der Energie durch das Wasser führt zu einer raschen kontrollierten Temperaturerhöhung im Zielgewebe. Bei ausreichend hoher Energie vaporisiert das Wasser und es kommt zu einer schnellen Kontraktion der Kollagenfasern, was wiederum zu einer vorübergehenden Kontraktion und Retraktion des exponierten Gewebes führt. Dies regt zu einem Kollagenumbau an, der mit Bildung von neuem Kollagen und einer allgemeinen Verbesserung der Straffheit und Elastizität des behandelten Gewebes vergesellschaftet ist (44).

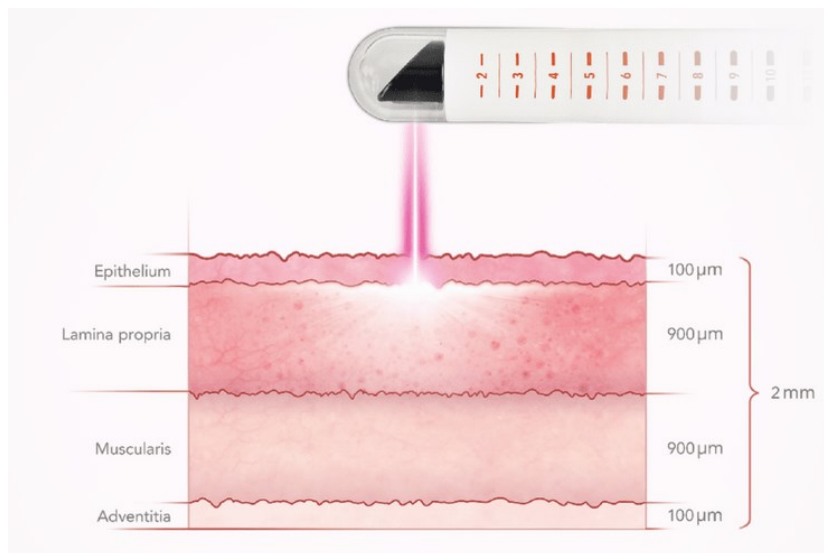


Abbildung 3: Vaginale Wandschichten und Asclepion Juliet Laser-Technologie (47)

Die Laserpulse ermöglichen ein kontrolliertes Erhitzen des Kollagens in tieferen Schleimhautschichten (Lamina propria), ohne dabei die Schleimhautoberfläche abzutragen oder zu überhitzen (48) (s. Abb. 3).

Mikroskopische Untersuchungen von Gewebebiopsien nach Laserbehandlung zeigten Neokollagenese, Elastogenese, Neovaskularisation, Reduktion der Epitheldegeneration und eine Zunahme der Fibroblastenpopulation. Darüber hinaus nahmen die Volumendichte der Kapillaren, die Dicke der Epithelschicht sowie der Glykogengehalt deutlich zu.

Die Anwendung führte zu einer strukturellen Reorganisation der Schleimhaut, wodurch sich ihre Morphologie und Funktion verbesserten und die Symptome gelindert wurden (49).

1.4.2.1 Anwendung

Die Behandlung von GSM mit dem Erbium:YAG-Laser (s. Abb. 4) besteht typischerweise aus 2 oder 3 Eingriffen im Abstand von 4 bis 6 Wochen, entsprechend dem Behandlungsschema das in der ursprünglichen Pilotstudie von Salvatore et al. (2014) beschrieben wurde. Nach dem Einführen eines speziell entwickelten Vaginalspekulums wird die Sonde in das Spekulum eingeführt, ohne direkten Kontakt mit der Vaginalschleimhaut. Die Sonde wird zurückgezogen und zirkulär rotiert, bis die gesamte Vaginalwand behandelt ist. Jede Lasersitzung

dauert etwa 5 bis 10 Minuten, erfordert keine Anästhesie und wird ambulant durchgeführt (50).



Abbildung 4: Asclepiion MCL31 Dermablate Er:Yag-Laser mit Steri-Spot Handstück (46)

1.4.2.2 Unerwünschte Wirkungen

Bisherige Daten aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass die Laser-Behandlung sicher und gut kontrollierbar ist, wobei keine größeren Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignisse berichtet wurden (44). Im Vergleich zum CO₂-Laser ist er mit deutlich mildereren postinterventionellen Beschwerden und einer schnelleren Regenerationszeit vergesellschaftet. Einzig bedingt die geringe thermische Wirkung keine Photokoagulation der Blutgefäße, weshalb es eher zu leichten (ungefährlichen) Blutungen kommen kann (18).

Die meisten Probandinnen berichteten von leichten Erythemen und/oder Ödemen und etwas Unbehagen nach der Behandlung, welche innerhalb von 1-2 Tagen verschwanden (50).

1.4.3 Laser und GSM

Gambacciani et al. (2015) untersuchten als erste die Effekte des vaginalen Erbium-Lasers im Vergleich zur Standardtherapie mit intravaginalem Estriol-Gel bei postmenopausalen Frauen mit GSM. In beiden Gruppen wurde nach 3 Behandlungen ein signifikanter Rückgang der VAS (visuelle Analogskala) für vaginale Trockenheit und Dyspareunie bei signifikanter Verbesserung des VHIS

beobachtet. Die Wirkung hielt beim Follow-up nach 6 Monaten in der Lasergruppe signifikant besser an als in der Estriolgruppe (51).

Eine statistisch signifikante Wirksamkeit der vaginalen Er:YAG-Laser-Behandlung wurde auch von Gaspar et al. (2017) nachgewiesen. Die Autoren fanden heraus, dass die Verbesserungen in allen Endpunkten in der Lasergruppe ausgeprägter und länger anhaltend waren als im Vergleich zu topischen Estrogen. Histologische Untersuchungen bestätigten Veränderungen des Epithels, Neoangiogenese und eine Umstrukturierung der Lamina propria. In der Lasergruppe waren weniger Patientinnen von Nebenwirkungen betroffen als in der Estrogen-Vergleichsgruppe (52).

Bisher wurde die Wirkung einer Behandlung mit Er:YAG-Laser explizit an Frauen mit Brustkrebs kaum untersucht. Die bis dato publizierten Daten dazu liefern aber vielversprechende Ergebnisse. Laut der Pilotstudie von Gambacciani et al. (2017) scheint die Laser-Behandlung bei Brustkrebs-Überlebenden ($n = 43$) eine sichere und wirksamen Behandlungsoption. Der VHI verbesserte sich von einem Score bei Baseline von 8.1 ± 1.3 auf 21.0 ± 1.4 nach der 3. Behandlung. Auch die vaginale Trockenheit und Dyspareunie, gemessen anhand der visuellen Analogskala, verbesserten sich signifikant (53).

Auch Mothes et al. (2018) untersuchten in einer deutlich kleineren Kohorte ($n = 16$) von Brustkrebsüberlebenden den VHIS und pH-Wert jeweils vor und nach einmaliger Laserbehandlung. Beides verbesserte sich signifikant, der VHI stieg von Score 16 (SD 4.6) auf 20 (SD 3) (54).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Arêas et al. (2019), wobei hier keine signifikante Verbesserung des pH-Wertes festgestellt werden konnte (55).

Erste Langzeit-Follow-up Daten von Gambacciani et al. (2018) weisen darauf hin, dass die Laserbehandlung die Symptome der Atrophie und Dyspareunie (gemessen anhand der VAS) und den VHI-Score für mindestens 12 Monate nach der letzten Laserbehandlung signifikant verbessert hat. Nach 18 bis 24 Monaten kehrten die Parameter auf ähnliche Werte wie bei Baseline zurück (56).

1.5 Neuheitswert und Ziele

Bis dato existieren keine Studien die eine intravaginale Lasertherapie mit einer Hyaluronsäureapplikation direkt vergleichen. Insgesamt ist die Datenlage besonders bei Brustkrebserkrankten dürftig, zudem mangelt es vor allem an randomisierten kontrollierten Studien. Insbesondere für Frauen mit oder nach einer Krebserkrankung ist es allerdings von großer Bedeutung, die Alternativen einer hormonellen Behandlung zu untersuchen.

Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit jener nichthormonellen intravaginalen Therapieoptionen des urogenitalem Menopausensyndroms bei Frauen mit vorangegangenen Brustkrebs in randomisierter Form zu vergleichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Arbeit basiert auf einer prospektiv angelegten randomisierten kontrollierten klinischen Studie, durchgeführt an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des LKH-Universitätsklinikums in Graz.

Für die Durchführung der Studie wurde bei der Ethikkommission ein Ethikantrag (EK-Nr. 30-225 ex 17/18) gestellt, welchem am 10.10.2018 vollinhaltlich stattgegeben wurde.

Alle Patientinnen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt haben, wurden über die Brustkrebs-Nachsorge in der Ambulanz des Brustzentrums der Universitätsklinik Graz auf eine Studienteilnahme persönlich angesprochen.

2.2 Patientinnenkollektiv

Alle Probandinnen dieser Studie sind Frauen die an Brustkrebs erkrankt waren und unter dem urogenitalem Menopausensyndrom (GSM) leiden.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Genitale Symptome wie Trockenheit/Brennen/Reizung
 - und/oder mangelnde Lubrikation beim Geschlechtsverkehr/sexuelles Unbehagen oder Schmerzen
 - und/oder Symptome wie Harndrang, Dysurie oder rezidivierende Harnwegsinfekte
- Alter 18 – 80
- Z. n. Brustkrebs und/oder DCIS
- Abgeschlossene locoregionäre Therapie
- Laufende Antihormontherapie möglich
- Intravaginale Behandlungen mit anderen Cremes oder Zäpfchen außer den Studienmedikamenten sollten während der Studie abgesetzt werden

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Aktuelle oder vergangene maligne urogenitale Erkrankung
- Auffälliger PAP-Abstrich
- Aktuelle Infektion des Urogenitaltraktes
- Abnorme uterine Blutung
- Photosensibilisierende Medikation

Alle geeigneten Patientinnen erhielten eine mündliche und schriftliche Aufklärung über die Studie und unterschrieben eine Einverständniserklärung für die Durchführung der Therapie.

2.3 Methoden

Alle im Folgenden aufgeführten Untersuchungen, medizinischen Interventionen und Datenerhebungen erfolgten durch die Studienleiterin und geschulte GynäkologInnen in der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Gynäkologie des LKH-Universitätsklinikums Graz.

2.3.1 Gynäkologische Untersuchung

Alle potenziellen Probandinnen wurden einer standardisierten gynäkologischen Untersuchung unterzogen. Für eine Studienteilnahme mussten gegebenenfalls vorliegende bösartige Erkrankungen der Vulva oder Vagina ausgeschlossen werden, inklusive eines unauffälligen PAP-Abstrichs der nicht älter als zwölf Monate sein durfte. Außerdem wurde mittels des Vaginal Health Index Score (VHIS) die vaginale Schleimhautbeschaffenheit erhoben.

2.3.2 Vaginal Health Index Score (VHIS)

Der VHI-Score ist ein valides Tool und ermöglicht eine objektive und genaue Bewertung der vaginalen Schleimhautbeschaffenheit. Elastizität, Vaginalsekret, pH-Wert, Schleimhautintegrität und Befeuchtung werden im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung jeweils auf einer Skala von 1 – 5 bewertet und die Werte anschließend summiert. Ein niedrigerer Gesamtscore entspricht dabei einer

größeren urogenitalen Atrophie. Der maximal mögliche Score beträgt 25 Punkte, ab einem Wert von ≤ 15 gilt die Schleimhaut als atrophisch (57).

Score	1	2	3	4	5
Elasticity	None	Poor	Fair	Good	Excellent
Fluid Volume	None	Scant amount, vault not entirely covered	Superficial amount, vault entirely covered	Moderate amount of dryness	Normal amount
pH	≥ 6.1	5.6 - 6.0	5.1 - 5.5	4.7 - 5.0	≤ 4.6
Epithelial Integrity	Petechiae noted before contact	Bleeds with light contact	Bleeds with scraping	Not friable - thin epithelium	Normal
Moisture	None, surface inflamed	None, surface not inflamed	Minimal	Moderate amount of dryness	Normal

Abbildung 5: Vaginal Health Index Score (58)

2.4 Datenerhebung und Interventionen

Um eine anonyme Verarbeitung der erhobenen Daten gewährleisten zu können, wurde jeder Patientin eine Identifikationsnummer zugeteilt, unter der ab Studieneintritt alle erhobenen Informationen bearbeitet wurden. Die Daten wurden passwortgeschützt elektronisch gesichert, zu denen nur autorisierte Personen Zugang hatten.

Informationen über Name, Geburtsdatum und Kontaktdaten sind mit der Studien-ID verbunden und konnten passwortgeschützt von der klinischen Studienleiterin sowie den medizinischen Studienassistentinnen eingesehen werden.

2.5 Randomisierung

Es handelte sich um ein Parallelgruppen-Studiendesign. Alle geeigneten Patientinnen wurden mittels des internetbasierten Programms „randomizer“ (59) entweder in die Gruppe für eine vaginale Lasertherapie oder in die Gruppe der Therapie mit vaginalen Hyaluronsäurezäpfchen randomisiert. Das Zuteilungsverhältnis der Patientinnen zu den Gruppen betrug 1:1.

2.5.1 Randomisierung 1: Laser-Behandlung

Alle intravaginalen Laser-Behandlungen erfolgten mittels des Erbium:Yag-Lasers Juliet, MCL31 Dermablate, Asclepion Laser Technologies GmbH, Jena.

Die Behandlungen fanden im ambulanten klinischen Setting ohne spezifische Vorbereitung, Anästhesie oder medikamentöse Nachbehandlung statt. Vor dem Eingriff wurde die Vagina inspiziert und mit einem Tupfer getrocknet und die Vaginalsonde des Lasers eingeführt. Anschließend wurde die Behandlung in zwei Durchgängen nach Anwendungsempfehlung des Herstellers durchgeführt. Der erste Durchgang erfolgte im „Gyn Cold Mode“ bei einer Energie von 15 – 30 J/cm². Die Sonde wird rotiert und entsprechend den vorgegeben Markierungen zurückgezogen, bis der Scheideneingang erreicht ist. Der Vorgang wurde direkt im Anschluss noch einmal im „Gyn Warm Mode“ bei 3 – 9 J/cm² wiederholt. Den Patientinnen wurde empfohlen nach der Behandlung eine Woche lang auf Geschlechtsverkehr zu verzichten.

2.5.1.1 Studienablauf

Insgesamt fanden 2 Laser Behandlungen statt, die erste bei Studieneintritt (Baseline) und die zweite einen Monat später. 3 Monate nach Baseline erfolgte eine Follow-up Untersuchung.

Insgesamt waren 3 Visits nötig:

- Visit 1 (Baseline): Gynäkologische Untersuchung, VHIS, Fragebögen, 1. Laser-Behandlung
- Visit 2 (nach 1 Monat): 2. Laser-Behandlung
- Visit 3 (Follow-up – nach 3 Monaten): Gynäkologische Untersuchung, VHIS, Fragebögen

2.5.2 Randomisierung 2: Vaginalzäpfchen „Cikatridina“

Die Probandinnen dieser Gruppe erhielten kostenlos die Hyaluronsäure-Vaginalzäpfchen „Cikatridina“ des Pharmaunternehmens Angelini, Wien.

Die Patientinnen wurden bei Aushändigung des Präparats über die korrekte Anwendung der Zäpfchen instruiert.

2.5.2.1 Studienablauf

Die Zäpfchen sollten innerhalb der ersten 10 Tage 1-mal täglich, danach alle 3 Tage intravaginal appliziert werden. Insgesamt dauerte die Behandlung 3 Monate, danach fand ein Follow-up Visit statt:

- Visit 1 (Baseline): Gynäkologische Untersuchung, VHIS, Fragebögen, Aushändigung Zäpfchen
- Visit 2 (Follow-up – nach 3 Monaten): Gynäkologische Untersuchung, VHIS, Fragebögen

Die Teilnehmerinnen wurden gebeten ein Studientagebuch über die Verwendung der Zäpfchen zu führen.

2.6 Outcomeparameter

2.6.1 Primärer Outcomeparameter

Als primären Outcomeparameter wurde die Verbesserung des GSM festgelegt, welche anhand der Veränderung des VHI-Scores von der Baseline zum Follow-up ermittelt wurde.

2.6.2 Sekundäre Outcomeparameter

Neben der objektiv messbaren Veränderung des VHIS wurde auch das subjektive Empfinden der Frauen über eine Verbesserung der Symptome nach 3 Monaten evaluiert. Die Erfassung erfolgte mittels Case Report Forms (CRF) und Fragebögen (s. Anhang).

Alle im Folgenden aufgeführten Fragebögen wurden in validierter deutscher Version ausgehändigt.

2.6.2.1 Ausprägung der Symptome - Visual Analogue Scale (VAS)

Folgende GSM-Symptome wurden von den Patientinnen mithilfe der Visual Analogue Scale (VAS) jeweils auf einer Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (schlimmste vorstellbare Beschwerden) bewertet:

- Vaginale Trockenheit/Irritation
- Dyspareunie
- Überaktive Blase
- Rezidivierende Harnwegsinfekte
- Subjektive Belastungsinkontinenz

Die Erhebung erfolgte bei Studieneintritt und bei dem drei Monate später stattfindenden Follow-up Visit.

Die VAS ist ein Messinstrument zur schnellen Erfassung der subjektiven krankheitsbezogenen Symptomschwere und Schmerzen und zur Krankheitskontrolle. Die VAS besteht aus einer 10 cm langen horizontalen Linie, deren Endpunkte als "keine Schmerzen" und "schlimmste vorstellbare Schmerzen" gekennzeichnet sind, auf der die PatientInnen ihr subjektiv empfundenes Leiden eintragen. Sie gilt als Goldstandard der Schmerzmessung mit hoher Reproduzierbarkeit. (60)

2.6.2.2 Beschwerden durch die Behandlung (VAS)

Nach jeder Laser-Behandlung erfolgte von der Patientin eine Bewertung der Schmerzen mittels VAS auf einer Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (schlimmste vorstellbare Beschwerden).

2.6.2.3 Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)

Der PGI-I hat sich als valides Instrument zur Beurteilung von Krankheitsschwere, Belastung und der Verbesserung nach einer Behandlung etabliert (61). In diesem Fall wurde beim Follow-up Visit die von der Probandin empfundene Zufriedenheit über eine Veränderung des GSM auf einer Skala von 1 bis 7 erfragt. Die Zuordnung zu der Zahl 1 bedeutet eine deutliche subjektive Verbesserung („sehr viel besser“), 2 und 3 („besser“ und „etwas besser“) eine leichte Verbesserung, die Zahl 4 („unverändert“) keine Veränderung, und die Zahlen 5, 6 und 7 („etwas schlechter“, „schlechter“ und „sehr viel schlechter“) eine Verschlechterung der Symptome im Vergleich zu vor der Behandlung.

2.6.2.4 Patient Global Impression of Severity (PGI-S)

Die Frauen wurden außerdem vor (Baseline) und nach (Follow-up) der Behandlung nach der aktuell subjektiv empfundenen Schwere der Erkrankung (GSM) gefragt. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1 („normal“) über 2 und 3 („mild (geringgradig) erkrankt“ und „mäßig (mittelgradig) erkrankt“) bis 4 („schwer erkrankt“). Der PGI-I ist ein stabiles und validiertes Tool für die Erfassung von Therapieeffekten (61).

2.6.2.5 Sexuelle Gesundheit - Female Sexual Health Questionnaire (EORTC SHQ-C22)

Der, von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelte, EORTC SHQ-22 ist ein eigenständiges, interkulturelles und multidimensionales QoL-Instrument zur Messung der sexuellen Gesundheit von Krebspatienten. Er erfasst in insgesamt 22 Fragen physische, psychologische und soziale Aspekte der Sexualität und des Sexuallebens der Befragten. Dies beinhaltet 2 Multi-Items, bestehend aus 8 Fragen zur sexuellen Zufriedenheit („sexual satisfaction“) und 3 Fragen zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr („sexual pain“). Weitere 11 eigenständige Fragen (Single-Items) evaluieren die sexuelle Aktivität und decken behandlungs- und partnerbezogene Fragen und allgemeine Fragen zur sexuellen Gesundheit einschließlich je 2 geschlechterspezifischer Items ab (s. Tabelle 1).

Alle Fragen bewegen sich in einem Wertebereich von 0 – 100. Die Items wiederum werden in Funktionsskalen (7 Items) und Symptomskalen (4 Items) eingeteilt, wobei hohe Werte in den Funktionsskalen mit einem hohen Maß an Zufriedenheit/Funktion vergesellschaftet sind, während höhere Werte in den Symptomskalen für schwerere Symptome stehen. (62, 63)

Der Fragebogen wurde bei Baseline und beim Follow-up Visit von den Patientinnen ausgefüllt.

Tabelle 1: Multi und Single Items des EORTC-SHQ22

	Item numbers
Multi-item scales	
Sexual satisfaction	3 - 5, 12, 14, 16 - 18
Sexual pain	9, 10, 13
Single items	
Importance of sexual activity	1
Decreased libido	2
Worry Incontinence	6
Fatigue	7
Treatment effect on sexual activity	8
Communication with professionals	11
Insecurity with partner	15
Vaginal dryness	21
Treatment effect on body image	22

2.6.2.6 Lebensqualität - Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BR45)

Der QLQ ist ein validierter Fragebogen, um die Lebensqualität von Frauen nach einer Brustkrebserkrankung zu erheben. Die 45 Fragen werden 12 Subskalen zugeordnet, die aus 9 Multi-Item und 3 Single-Items bestehen. Die Multi-Item-Skalen beinhalten Fragen zur Beurteilung des Körperbildes, der sexuellen Funktionsfähigkeit, der Zufriedenheit mit der Brust, der Nebenwirkungen der Systemtherapie, der Armsymptome, der Brustsymptome, der endokrinen Therapiesymptome, der Hautsymptome und der endokrinen sexuellen Symptome. Darüber hinaus bewerten die Single-Items das sexuelle Vergnügen, die Zukunftsperspektive und die Verärgerung über den Haarausfall.

Die 12 Skalen werden wiederum in Funktionsskalen und Symptomskalen unterteilt (s. Tabelle 2). Alle Skalen und Einzelitems können mit Werten zwischen 0 und 100 bewertet werden. Ein hoher Wert für die funktionellen Skalen und Einzelitems steht für ein hohes/gesundes Funktionsniveau, während ein hoher Wert für die Symptomskalen und Symptomitems ein hohes Maß an Symptomatik oder Problemen darstellt. (64)

Tabelle 2: EORTC QLQ-BR45 Subskalen

Scale	Item numbers
Functional scales/items	
Body image	39–42
Future perspective	43
Sexual functioning	44, 45
Sexual enjoyment	46
Breast satisfaction	74, 75
Symptom scales/items	
Systemic therapy side-effects	31–34, 36–38
Upset by hair loss	35
Arm symptoms	47–49
Breast symptoms	50–53
Endocrine therapy symptoms	54–56, 63–69
Skin mucosis symptoms	57–62
Endocrine sexual symptoms	70–73

Außerdem enthält er drei freie Items damit Symptome oder Probleme, die nicht im Fragebogen erfasst sind, von den Patientinnen hinzugefügt werden können. Der Fragebogen wurde bei Baseline und beim Follow-up Visit von den Patientinnen ausgefüllt.

2.6.2.7 Beckenbodendysfunktion - Deutscher Beckenboden-Fragebogen (Baessler)

Mittels des validierten Deutschen Beckenboden Fragebogens werden mit 42 Items, aufgeteilt in 4 Domänen, Beschwerden der Blase (15 Fragen), des Darms (12 Fragen), eines Deszensus des Beckenbodens (5 Fragen) und der Sexualfunktion (10 Fragen) inklusive deren Schweregrad und den Auswirkungen auf die Lebensqualität evaluiert. Für die Auswertung wird jeder Antwort eine Punktezahl (0-3) zugeordnet. Die innerhalb einer Domäne erreichten Punkte werden addiert und anschließend durch die maximal mögliche Punktzahl der Domäne dividiert und das Ergebnis für eine einfachere Handhabung mit 10 multipliziert. Der maximale Score einer Domäne beträgt somit 10. Die Scores der 4 Domänen werden summiert und ergeben den Beckenboden-Dysfunktions-Score,

welcher maximal 40 betragen kann. Je höher der ermittelte Score, desto stärker ist die Beckenbodendysfunktion ausgeprägt. (65)

Der Fragebogen wurde zur Baseline und beim Follow-up Visit von den Patientinnen ausgefüllt.

2.6.2.8 Patientinnenzufriedenheit (Zuf-8 Fragebogen)

Der Zuf-8 ist die validierte deutsche Version des „Client Satisfaction Questionnaire – CSQ8“. Er erfasst die generelle Zufriedenheit von PatientInnen nach einer medizinischen Behandlung und enthält 8 Items mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten. Die Items werden entsprechend ihrer Polung mit Werten von 1 bis 4 verrechnet und zu einem Gesamtscore addiert. Die Range beträgt 8 bis 32, je höher der errechnete Wert ist, desto höher ist die PatientInnenzufriedenheit. (66)

Der Zuf-8 wurde abschließend beim Follow-up Visit von den Patientinnen ausgefüllt.

2.7 Aufgaben der Diplomandin

Zu den Aufgaben als Diplomandin zählte an erster Stelle das Erstellen und Aktualisieren der Excel-Datei, in die alle Patientendaten, CRF's und Fragebögen regelmäßig übertragen wurden. Dies umfasste auch die Verknüpfung und Verwaltung der anonymen Studien-ID's mit den persönlichen Daten. Dazu zählte außerdem die Pflege der Studien-Ordner, in denen jegliche Interventionen (z.B. Laseranwendungen) genau dokumentiert und protokolliert wurden. Über den Bestand und die Abgabe von den Zäpfchen an die Studienteilnehmerinnen wurde exakt Buch geführt. Die korrekte Lagerung der Zäpfchen wurde durch eine tägliche Temperaturkontrolle mittels Thermometer überprüft und in einem entsprechenden Logbuch vermerkt. Unterstützung erfolgte außerdem bei der Terminkoordination, Kontaktaufnahme von Patientinnen und Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen. Wann immer möglich erfolgte die Assistenz bei den klinischen Untersuchungen und Laserbehandlungen.

2.8 Statistische Auswertung

2.8.1 Fallzahlberechnung

Die Berechnung der benötigten Fallzahl orientierte sich an einer Pilotstudie von Gambacciani et. al. (51). Es wurde von einem Baseline-Wert des VHIS von 11 ausgegangen, der durch die Lasertherapie auf den Wert 19 und durch das Zäpfchen auf 15 ansteigt.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt und die Power auf 90%, die Standardabweichung beider Gruppen beträgt 4.

Daraus errechnete sich eine Fallzahl von 20 Probandinnen pro Gruppe. In der Annahme einer Drop-out Rate von 20%, ergibt das 25 Probandinnen pro Gruppe, also insgesamt 50 Probandinnen die in die Studie eingeschlossen werden mussten.

2.8.2 Datenanalyse

Alle in den Untersuchungen, CRF's und Fragebögen erhobenen Daten wurden in einer Microsoft Excel Datei erfasst.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Priv.Do. Mag. Dr. Alexander Avian vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz.

Die Daten wurden für beide Gruppen mittels deskriptiver Statistik als Mittelwert und Standardabweichung für numerische Variablen, und als Anzahl und Prozente für kategoriale Variablen dargestellt. Unterschiede zwischen Laser und Zäpfchen wurden für numerische Variablen anhand der Mittelwerte mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für zwei verbundene Stichproben, und des McNemar-Tests für kategoriale Variablen analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Zwischen Januar 2019 und Januar 2021 wurden insgesamt 45 geeignete Teilnehmerinnen rekrutiert und in die Studie miteingeschlossen. Diese wurden elektronisch randomisiert, wobei 22 Frauen der intravaginalen Lasertherapie und 23 der Therapie mit Hyaluronsäurezäpfchen zugeteilt wurden. Zwei Frauen der Gruppe, die Hyaluronsäurezäpfchen erhalten haben, stellten sich nicht mehr für die Abschlussuntersuchung zur Verfügung und sind daher lost to follow-up. Schlussendlich wurden 22 Datensätze der Laser-Gruppe und 21 Datensätze der Hyaluronsäure-Gruppe analysiert.

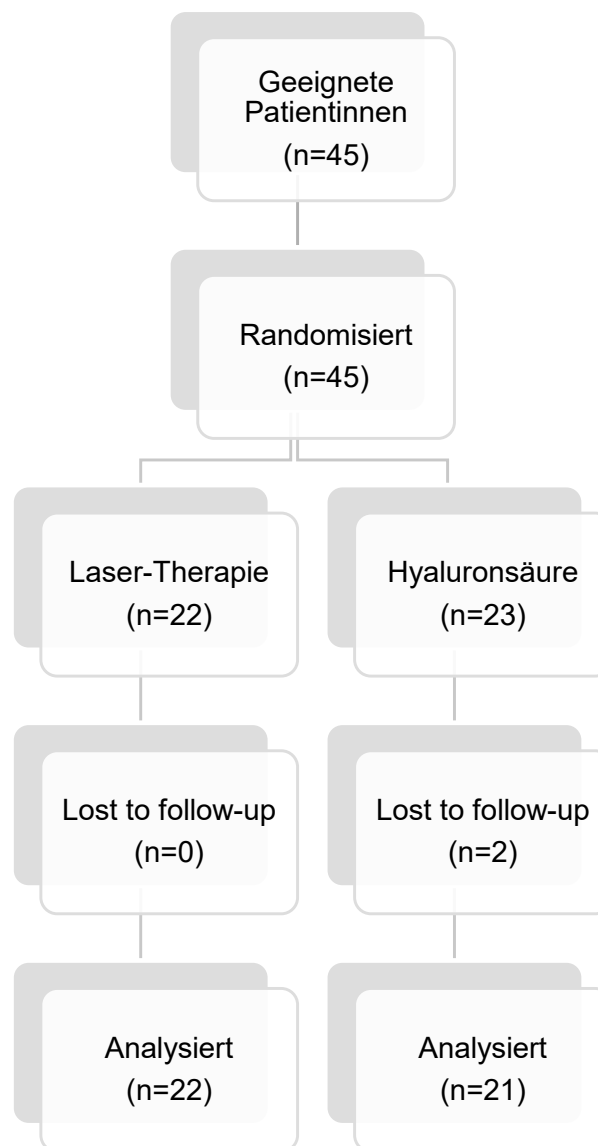


Abbildung 6: Flow-Chart des Patientinnenkollektivs

Die Rekrutierung wurde beendet nachdem bei einer ausreichenden Anzahl an Probandinnen, basierend auf der statistischen Fallzahlberechnung, die Follow-up-Untersuchungen abgeschlossen werden konnten.

3.2 Demografische Informationen und Baseline Data

Die demografischen Ausgangsdaten und klinischen Merkmale der einzelnen Gruppen bei Studieneintritt (Baseline) sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Das Alter in der Laser-Gruppe lag im Median bei 54 Jahren und der BMI bei 23,4 kg/m². Im Mittel haben die Frauen 2 Kinder geboren und sind alle Nichtraucherinnen. 81 % der Probandinnen waren bereits postmenopausal. Die meisten Patientinnen erhielten zum Zeitpunkt des Studieneintritts noch eine laufende Antihormontherapie mit Aromataseinhibitoren (61,9 %). Ein Drittel hatte diese bereits abgeschlossen, eine Probandin nahm Tamoxifen ein. 5 der 22 Frauen in der Laser-Gruppe verwendeten bei Studieneintritt außerdem eine lokale intravaginale Therapie. Die Verteilung von Alter, BMI und Parität der Hyaluronsäure-Gruppe war ähnlich der Laser-Gruppe. Die meisten Patientinnen waren zudem auch in dieser Gruppe postmenopausal (77,3 %) und Nichtraucherinnen (95 %). 57,1 % der Frauen erhielten Aromataseinhibitoren (AI), wobei in der Hyaluronsäure-Gruppe mehr Frauen bei Studieneintritt Tamoxifen (28,6 %) einnahmen. 3 Frauen hatten die Antihormontherapie bereits abgeschlossen. Knapp die Hälfte (42,9 %) der Frauen verwendeten bei Studieneintritt bereits eine Lokaltherapie.

Jeweils zwei Patientinnen beider Gruppen gaben außerdem an zusätzlich noch ein GnRH-Analogon zu erhalten.

Insgesamt war die Verteilung über beide Gruppen homogen und diese gut vergleichbar.

Tabelle 3: Demographische und Baseline Data jeder Gruppe bei Studieneintritt

	Laser (n=22)	Hyaluronsäure (n=21)	Gesamt (n=43)
Alter (Jahre)	54 (48 - 58)	56 (49 - 58)	54 (49 – 58)
BMI (kg/m²)	23.4 (21.2 – 26.1)	23.2 (22.4 – 25.3)	23.3 (21.6 – 26.0)
Parität [Median (Range)]	2 (0 – 3)	1 (0 – 2)	2 (0 – 3)
Hormonstatus:			
Prämenopausal	4 (19.0%)	5 (22.7%)	9 (20.9%)
Postmenopausal	17 (81.0%)	17 (77.3%)	34 (79.1%)
Rauchen:			
Nein	21 (100.0%)	19 (95.0%)	40 (97.6%)
Ja	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (2.4%)
Laufende Antihormontherapie:			
AI	13 (61.9%)	12 (57.1%)	25 (59.5%)
Tamoxifen	1 (4.8%)	6 (28.6%)	7 (16.7%)
Keine	7 (33.3%)	3 (14.3%)	10 (23.8%)
Laufende intravaginale Therapie:			
Nein	16 (76.2%)	12 (57.1%)	28 (66.7%)
Ja	5 (23.8%)	9 (42.9%)	14 (33.3%)

AI Aromataseinhibitoren; Daten Numerisch (Prozent) bzw. als Median (IQR) dargestellt

3.3 Primärer Outcomeparameter - VHIS

Der Vaginal Health Index Score verbesserte sich sowohl unter Laser- als auch Hyaluronsäuretherapie signifikant ($p < 0.001$). Nach drei Monaten stieg der Score im Median von 9 auf 13 in der Laser-Gruppe und von 13 auf 14 Punkte in der Hyaluronsäure-Gruppe an (s. Tabelle 4).

Im Vergleich konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden Therapieoptionen nachgewiesen werden ($p = 0,232$).

Tabelle 4: Vaginal Health Index Score

	Baseline	Follow-up	p-Wert
Laser	9 (8-13)	13 (10-16)	<0.001
Hyaluronsäure	13 (9-15)	14 (12-18)	<0.001
Laser vs Hyaluronsäure			0.232

Dargestellt als Median (IQR)

Die genaue Verteilung der VHI-Scores aller Patientinnen der beiden Gruppen im Verlauf von Baseline zu Follow-up ist in Abbildung 7 veranschaulicht.

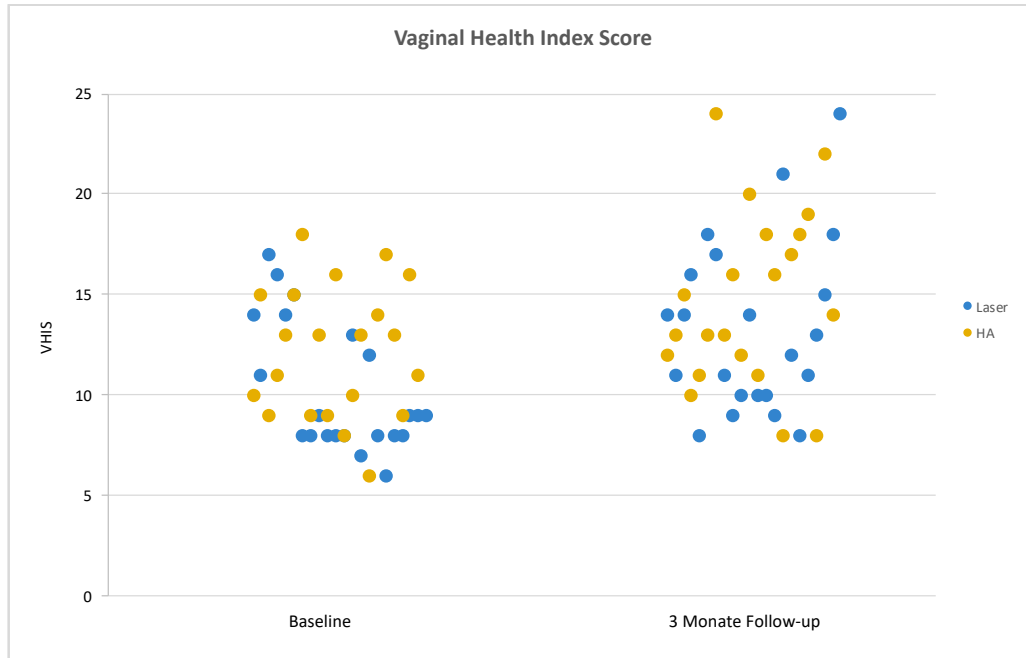


Abbildung 7: Vaginal Health Index Scores aller Patientinnen bei Baseline und Follow-up

3.4 Sekundäre Outcomeparameter

3.4.1 GSM Symptome

Die Veränderungen der von den Frauen subjektiv empfundenen urogenitalen Symptome und des mit diesen jeweils in Zusammenhang stehenden Leidensdruck ist in Tabelle 5 dargestellt.

Bei Baseline waren vaginale Trockenheit und Dyspareunie die am häufigsten vorkommenden Symptome, die in beiden Gruppen mehr als 80 % der Frauen betrafen. Durch Dyspareunie war der von den Frauen empfundene Leidensdruck am höchsten ausgeprägt. Insgesamt gaben bei Studieneintritt 5 Frauen an aufgrund von Angst, fehlender Lust, fehlendem Bedürfnisses oder weil es zu schmerzhaft sei, nicht sexuell aktiv zu sein. Sowohl unter Lasertherapie als auch unter Hyaluronsäuretherapie litten nach der jeweiligen Behandlung weniger Frauen unter vaginaler Trockenheit und Dyspareunie, jedoch nicht in einem signifikanten Bereich.

Der empfundene Leidensdruck durch beide Symptome hat sich hingegen unter beiden Therapieoptionen statistisch signifikant vermindert.

Viele Frauen gaben bei Baseline auch urologische Beschwerden an. Bei Betrachten der absoluten Zahlen schien die Lasertherapie bei überaktiver Blase (OAB) etwas besser zu wirken, wohingegen Hyaluronsäure bessere Ergebnisse bei rezidivierenden Harnwegsinfekten (HWI) erzielte. In beiden Fällen sind die Veränderungen jedoch als statistisch nicht signifikant zu werten. Zumindest der Leidensdruck durch eine überaktive Blase ist unter beiden Therapien signifikant gesunken. Die Zahl der an Belastungsinkontinenz (BIK) leidenden Frauen hat sich unter keiner Therapieoption verändert, ausschließlich der Leidensdruck ist unter Laserbehandlung signifikant gesunken.

Tabelle 5: GSM-Symptome

	Laser (n=22)			Hyaluronsäure (n=21)			Laser vs HA
	Baseline	Follow-up	p-Wert	Baseline	Follow-up	p-Wert	p-Wert
Vaginale Trockenheit	20 (90.9%)	16 (72.7%)	.219	18 (85.7%)	14 (66.7%)	.289	.747
Leidensdruck	7 (3-8)	3 (0-7)	<.001	4 (0-8)	2 (0-4)	.002	.411
Dyspareunie							.907
Nein	0	3 (13.6%)		3 (14.3%)	4 (19.0%)		
Ja	19 (86.4%)	15 (68.2%)		16 (76.2%)	13 (61.9%)		
Nicht sex. aktiv	3 (13.6%)	4 (18.2%)		2 (9.5%)	4 (19.0%)		
Leidensdruck	9 (8-10)	7 (1-9)	.002	7 (5-10)	5 (0-8)	<.001	.216
OAB	7 (31.8%)	3 (13.6%)	.125	9 (42.9%)	8 (38.1%)	1.000	.088
Harnverlust	3 (13.6%)	0	-	2 (9.5%)	2 (9.5%)	1.000	.233
Leidensdruck	0 (0-6)	0 (0-0)	.016	0 (0-4)	0 (0-3)	.021	.261
Rez. HWI	4 (18.2%)	4 (18.2%)	1.000	5 (23.8%)	1 (4.8%)	.125	.345
Anzahl							
1	1 (4.5%)	1 (4.5%)		1 (4.8%)	1 (4.8%)		
2	-	-		2 (9.5%)	-		
3	-	1 (4.5%)		-	-		
4	-	-		-	-		
5	-	1 (4.5%)		-	1 (4.8%)		
Leidensdruck	0 (0-0)	0 (0-0)	.063	0 (0-0)	0 (0-0)	.063	.206
BIK	6 (27.3%)	6 (27.3%)	1.000	8 (38.1%)	8 (38.1%)	1.000	.526
Leidensdruck	0 (0-4)	0 (0-4)	.031	0 (0-3)	0 (0-2)	.063	.309

OAB Überaktive Blase, HWI Harnwegsinfekt, BIK Belastungsinkontinenz; Daten Numerisch (Prozent) oder als Median (IQR) dargestellt

Zusammengefasst scheinen beide Behandlungen insbesondere den von den Frauen subjektiv empfundenen Leidensdruck der GSM-Symptome signifikant zu verbessern. Vergleicht man beide Behandlungen miteinander, gibt es in ihrer Wirksamkeit aber keinen statistisch signifikanten Unterschied.

3.4.2 VAS Laser

Sowohl bei der ersten als auch zweiten Laser-Behandlung betrugen die Schmerzen während der Behandlung im Mittel 5,5 auf einer Skala von möglichen 0 bis 10 Punkten der visuellen Analogskala. Die interquartile Range lag bei 2,0 - 7,3 bei Visit 1 beziehungsweise 3,0 - 7,0 bei Visit 2.

3.4.3 PGI-I und PGI-S

Der bei der Follow-up Untersuchung erhobene PGI-I betrug in beiden Gruppen im Median 3 („etwas besser“), es konnte also in beiden Gruppen eine leichte subjektive Verbesserung des GSM erzielt werden. Die interquartile Range bewegte sich nach beiden Behandlungen im Bereich 2 also „besser“ bis 4 „unverändert“. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen fand sich demnach nicht ($p = 0,897$).

Tabelle 6: PGI-I und PGI-S

	Laser (n=22)			Hyaluronsäure (n=21)			Laser vs HA
	Baseline	Follow-up	p-Wert	Baseline	Follow-up	p-Wert	
PGI-I	-	3 (2-4)		-	3 (2-4)		.897
PGI-S	3 (2-3)	2 (1-3)	.003	2 (1-3)	2 (1-2)	.101	.431

HA Hyaluronsäure; Dargestellt als Median (IQR)

In der Lasergruppe verbesserte sich der PGI-S signifikant im Median von 3 auf 2, also von mäßig erkrankt vor Beginn der Behandlung, zu nur noch mild erkrankt nach Abschluss dieser. In der Hyaluronsäuregruppe konnte kein signifikanter Unterschied der subjektiv empfundenen Krankheitsschwere vor und nach der Behandlung festgestellt werden. Auch fand sich im Vergleich zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,431$).

3.4.4 Sexuelle Gesundheit

In den Multi-Item-Skalen des EORTC-SHQ Fragebogens zur Erhebung der sexuellen Gesundheit konnte nur die Lasertherapie eine signifikante Verbesserung der Domain ‚Sexual Pain‘ bewirken ($p = 0,001$). Für die Domain ‚Sexual Satisfaction‘ wurde das Signifikanzniveau beinahe erreicht ($p = 0,51$) (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Multi-Item-Scales des EORTC-SHQ Fragebogens

	Laser			Hyaluronsäure			Laser vs HA
	Baseline	Follow-up	p-Wert	Baseline	Follow-up	p-Wert	p-Wert
Sexual Satisfaction	23,4 (14,1-31,3)	28,13 (15,6-39,3)	.051	31,3 (13,6-37,5)	31,70 (23,4-45,3)	.082	.388
Sexual Pain	62,5 (45,8-66,7)	33,3 (25,0-50,0)	.001	58,3 (33,3-66,7)	54,2 (8,3-66,7)	.055	.390

HA Hyaluronsäure; Dargestellt als Median (IQR)

Ein hoher Wert in den Skalen Sexuelle Zufriedenheit, Wichtigkeit der sexuellen Aktivität und Kommunikation mit Fachleuten repräsentiert ein hohes Maß an Wichtigkeit/Zufriedenheit/Kommunikation. Ein hoher Wert in allen anderen Multi-Item-Skalen und Single-Items steht für ein hohes Maß an Symptomatik oder Problemen.

In Bezug auf die Single-Items konnte weder unter Laser- noch unter Hyaluronsäuretherapie für eine der Domains eine signifikante Verbesserung erzielt werden (s. Tabelle 8).

Auch hier konnte weder in den Multi-Item-Skalen noch in den Single-Items ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen gefunden werden.

Tabelle 8: Single Items des EORTC-SHQ Fragebogens

		Laser			p-Wert	Hyaluronsäure			p-Wert	Laser vs HA p-Wert
		Baseline	Follow-up			Baseline	Follow-up			
Importance of sexual activity	0	2 (11%)	2 (10%)	.228		0 (0%)	0 (0%)	-	.149	
	25	2 (11%)	5 (24%)			0 (0%)	1 (5%)			
	50	6 (32%)	8 (38%)			14 (74%)	11 (55%)			
	75	9 (47%)	6 (29%)			5 (26%)	8 (40%)			
Decreased libido	0	0 (0%)	1 (5%)	-		2 (11%)	1 (5%)	.392	.742	
	25	0 (0%)	4(20%)			1 (5%)	2 (11%)			
	50	4 (21%)	7(35%)			2 (11%)	5 (26%)			
	75	15 (79%)	8 (40%)			14 (74%)	11 (58%)			
Worry Incontinence	0	10 (53%)	13 (72%)	-		13 (65%)	13 (65%)	.311	.330	
	25	5 (26%)	5 (28%)			3 (15%)	4 (20%)			
	50	2 (11%)	0 (0%)			4 (20%)	3 (15%)			
	75	2 (11%)	0 (0%)			0 (0%)	0 (0%)			
Fatigue	0	2 (12%)	3 (17%)	.406		5 (25%)	7 (35%)	.156	.283	
	25	7 (41%)	3 (17%)			2 (10%)	6 (30%)			
	50	4 (24%)	7 (39%)			7 (35%)	5 (25%)			
	75	4 (24%)	5 (28%)			6 (30%)	2 (10%)			
Treatment effect on sexual activity	0	1 (6%)	7 (41%)	.197		0 (0%)	7 (39%)	-	.929	
	25	1 (6%)	2 (12%)			1 (8%)	4 (22%)			
	50	3 (19%)	3 (18%)			3 (23%)	3 (17%)			
	75	11 (69%)	5 (29%)			9 (69%)	4 (22%)			
Communication with professionals	0	4 (27%)	4 (22%)	.092		4 (24%)	6 (33%)	.669	.283	
	25	6 (40%)	2 (11%)			7 (41%)	5 (28%)			
	50	4 (27%)	8 (44%)			5 (29%)	3 (17%)			
	75	1 (7%)	4 (22%)			1 (6%)	4 (22%)			
Insecurity with partner	0	2 (13%)	4 (21%)	.502		6 (33%)	6 (32%)	.176	.845	
	25	3 (19%)	6 (32%)			4 (22%)	4 (21%)			
	50	6 (38%)	6 (32%)			7 (39%)	5 (26%)			
	75	5 (31%)	3 (16%)			1 (6%)	4 (21%)			
Vaginal dryness	0	0 (0%)	3 (16%)	-		1 (6%)	6 (35%)	.075	.633	
	25	0 (0%)	2 (11%)			1 (6%)	2 (12%)			
	50	4 (25%)	7 (37%)			4 (25%)	5 (29%)			
	75	12 (75%)	7 (37%)			10 (63%)	4 (24%)			
Treatment effect on body image	0	5 (31%)	7 (37%)	.287		5 (31%)	9 (47%)	.221	.929	
	25	4 (25%)	6 (32%)			5 (31%)	5 (26%)			
	50	1 (6%)	2 (11%)			4 (25%)	1 (5%)			
	75	6 (38%)	4 (21%)			2 (13%)	4 (21%)			

HA Hyaluronsäure; Numerisch (Prozent) dargestellt

3.4.5 Lebensqualität

Die Veränderungen in der Lebensqualität durch die Behandlungen wurden mittels EORTC-QLQ Fragebogen erfasst und sind für jede Behandlungsgruppe in Tabelle 9 dargestellt.

Unter Lasertherapie zeigten sich signifikante Verbesserungen in den Domains „Sexualfunktion“, „Genuss“, „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“, „Symptome der Antihormontherapie“, „Haut und Schleimhaut Symptome“ und „Endokrine sexuelle Symptome“. Auch unter Hyaluronsäure besserte sich die subjektive Wahrnehmung der Domains „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ und „Endokrine sexuelle Symptome“ signifikant.

Im Vergleich zwischen den beiden Therapieoptionen gab es wiederum keinen statistisch signifikanten Unterschied im Einfluss auf die Lebensqualität.

Tabelle 9: Ergebnisse des EORTC-QLQ Fragebogens

	Laser			Hyaluronsäure			Laser vs HA
	Baseline	Follow-up	p-Wert	Baseline	Follow-up	p-Wert	p-Wert
Body Image	75.0 (33.3-100.0)	75.0 (66.7-91.7)	.752	75.0 (41.7-91.7)	75.0 (58.3-91.7)	.380	.536
Future Perspective	33.3 (33.3-66.7)	66.7 (33.3-66.7)	.071	50.0 (33.3-66.7)	66.7 (16.7-100.0)	.763	.806
Sexual Functioning	16.7 (8.3-33.3)	33.3 (0.0-50.0)	.004	33.3 (16.7-33.3)	33.3 (16.7-50.0)	.150	.677
Sexual Enjoyment	100.0 (33.3-100.0)	33.3 (33.3-100.0)	.023	83.3 (50.0-100.0)	50.0 (16.7-100.0)	.160	.897
Breast Satisfaction	100.0 (83.3-100.0)	100.0 (83.3-100.0)	.739	100.0 (66.7-100.0)	100.0 (50.0-100.0)	.319	.528
Systemic Therapy Side-Effects	28.6 (19.0-38.1)	21.4 (14.3-38.1)	.034	23.8 (14.3-33.3)	21.4 (11.9-23.8)	.024	.244
Upset by Hair Loss	33.3 (0.0-66.7)	33.3 (33.3-66.7)	1.000	16.7 (0.0-50.0)	33.3 (33.3-66.7)	1.000	1.000
Arm Symptoms	27.8 (0.0-44.4)	22.2 (0.0-33.3)	.742	22.2 (5.6-33.3)	11.1 (0.0-33.3)	.110	.639
Breast Symptoms	33.3 (8.3-44.4)	16.7 (8.3-33.3)	.496	25.0 (8.3-33.3)	16.7 (16.7-29.2)	.887	.822
Endocrine Therapy Symptoms	48.3 (22.2-63.0)	40.0 (25.9-43.3)	.033	33.3 (20.0-50.0)	28.3 (16.7-54.4)	.570	.845
Skin Mucosis Symptoms	36.1 (22.2-44.4)	22.2 (11.1-33.3)	.005	16.7 (0.0-33.3)	13.9 (0.0-27.8)	.454	.191
Endocrine Sexual Symptoms	83.3 (66.7-100.0)	50.0 (33.3-66.7)	<.001	83.3 (66.7-91.7)	37.5 (9.7-66.7)	<.001	.362

HA Hyaluronsäure; Dargestellt als Median (IQR)

In den zusätzlich zur Verfügung stehenden Freitextfeldern wurden von den Probandinnen unter anderem Probleme wie Ausfluss, Fissuren, depressive Verstimmung, Vaginalmykose und Übelkeit bzw. Unterleibsschmerzen aufgeführt.

3.4.6 Beckenbodendysfunktion

Durch Lasertherapie verbesserten sich sowohl die Blasen- als auch Darmfunktion signifikant. Für die Domäne „Sexualfunktion“ wurde unter Lasertherapie das Signifikanzniveau beinahe erreicht ($p = 0,54$), unter Hyaluronsäure zeigte sich eine deutliche signifikante Veränderung ($p = 0,007$). Insgesamt litten bei Studieneintritt nur wenige Probandinnen unter Beschwerden durch einen Beckenbodenprolaps, welche sich aber auch unter keiner der beiden Behandlungen besserten.

Den Gesamtscore (= Beckenboden-Dysfunktions-Score) konnten sowohl der Laser als auch Hyaluronsäure statistisch signifikant verbessern, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungen (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Ergebnisse des Baessler Beckenboden Fragebogens

	Laser			Hyaluronsäure			Laser vs HA
	Baseline	Follow-up	p-Wert	Baseline	Follow-up	p-Wert	p-Wert
Blasenfunktion	0,98 (0,44-2,14)	1 (0,24-1,78)	.017	1,37 (0,69-2,11)	1,11 (0,71 -2,67)	.826	.306
Darmfunktion	1,08 (0,61-2,22)	0,91 (0,30-1,67)	.010	1,15 (0,61-2,03)	0,91 (0,61 -1,94)	.069	.722
Prolaps	0 (0,00-1,50)	0 (0,00-0,83)	.070	0 (0,00-0,00)	0 (0,00-0,00)	.500	.139
Sexualfunktion	3,75 (3,33-4,17)	3,33 (2,29-3,78)	.054	4,17 (3,33-4,79)	3,33 (2,50-4,17)	.007	.895
Gesamt	6,72 (4,66-8,99)	5,35 (3,24-7,47)	.008	7,11 (6,16-9,29)	5,87 (4,88-7,75)	.029	.650

HA Hyaluronsäure; Dargestellt als Median (IQR)

3.4.7 Patientinnenzufriedenheit

In beiden Gruppen war die allgemeine Zufriedenheit über die Behandlung hoch und es konnte kein signifikanter Unterschied in der Zufriedenheit zwischen den beiden Behandlungsoptionen festgestellt werden ($p = 0,435$). Der Gesamtscore des ZuF-8 Fragebogens betrug in der Laser-Gruppe im Median 20,5 (IQR 20,0 - 22,0) Punkte und in der Hyaluronsäure-Gruppe 20,0 (19,0 - 21,0) von 32 möglichen Punkten.

3.5 Unerwünschte Ereignisse

In beiden Gruppen wurden keine unerwünschten Wirkungen oder Schäden durch die Behandlung verzeichnet.

4 Diskussion

Ziel dieser randomisierten kontrollierten Studie war es, die Unterschiede in der Wirksamkeit von intravaginaler Lasertherapie beziehungsweise Hyaluronsäure auf das urogenitale Menopausensyndrom zu vergleichen.

Die objektive Messung erfolgte primär mittels des Vaginal Health Index Score, bei dem kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden konnte ($p = 0,232$). Limitierend ist, dass bei Baseline der VHI-Score, mit einem Median von 9 (IQR 8 - 13) in der Laser-Gruppe und 13 (IQR 9 - 15) in der Hyaluronsäure-Gruppe ($p = 0,031$), in den Gruppen sehr unterschiedlich verteilt war. Somit handelt es sich bei diesem Parameter um zwei relativ inhomogene Stichproben bei Baseline.

Für die sekundären Endpunkte wurde ebenfalls im Vergleich bei keiner Messung das Signifikanzniveau erreicht und folglich kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den Behandlungen festgestellt.

Dennoch konnten beide Therapieoptionen sehr wohl innerhalb der Gruppen eine signifikante Verbesserung der primären und sekundären Outcomeparameter bewirken.

Zum Teil verbesserte sich der VHI-Score bei einigen Probandinnen deutlich, dennoch betrug er bei der Follow-up Untersuchung bei mehr als der Hälfte der Teilnehmerinnen immer noch weniger als 15 Punkte. Dies spiegelt sich auch im Median jeder Gruppe wieder, welcher bei 13 (IQR 10 - 16) in der Lasergruppe beziehungsweise 14 (IQR 12 - 18) in der Hyaluronsäuregruppe lag. Bei einem maximal möglichen Score von 25 Punkten sind das Werte, die weiterhin für eine Schleimhautatrophie sprechen.

Die sekundären Outcomeparameter wurden mithilfe validierter Fragebögen erhoben. Diese sind ein gutes Tool um viele Informationen und Daten zu erheben, sind allerdings hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit auch kritisch zu betrachten. Unvollständig oder nachlässig ausgefüllte Fragebögen können zu einer fehlerhaften oder verminderten Aussagekraft der Auswertung führen.

Vorteil der Lasertherapie ist sicherlich, dass durch nur zwei benötigte Anwendungen ein länger anhaltender Therapieeffekt zu erwarten ist. Allerdings sind bisher kaum Langzeitdaten bekannt, wie lange dieser tatsächlich anhält. Erste Untersuchungen von Gambacciani et al. deuten darauf hin, dass nach ca. 18 bis 24 Monaten der VHI-Score wieder auf den Ausgangswert zurückgeht (56). Es ist daher davon auszugehen, dass nach gewisser Zeit eine erneute Laser-Behandlung nötig sein wird. In diesem Fall existieren bis dato keine Daten welches Outcome und (Langzeit-)Folgen gegebenenfalls wiederholte intravaginale Laser-Anwendungen haben.

Während es für die Therapie mit Hyaluronsäurezäpfchen fast keine Kontraindikationen gibt, gilt dies nicht für die Lasertherapie, was bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden muss.

Die Lasertherapie ist ein relativ neues Verfahren, das derzeit noch nicht überall angeboten wird. Die Anwendung durch geschultes Personal ist hierbei außerdem obligat. Insofern sind die Zäpfchen besonders im niedergelassenen Bereich von Vorteil, beziehungsweise wenn eine Lasertherapie nicht zur Verfügung steht. Die Zäpfchen hingegen müssen aber regelmäßig und kontinuierlich angewendet werden, um eine optimale Wirkung zu gewährleisten.

Den Frauen, die der Hyaluronsäuregruppe zugeteilt waren, wurden nach Studienabschluss ebenfalls zwei Laserbehandlungen angeboten. Circa die Hälfte entschieden sich nach den drei Monaten aufgrund anhaltender Symptome für eine Lasertherapie.

Da sich beide Therapieoptionen als signifikant wirksam herausgestellt haben, aber statistisch keine Unterschiede zwischen ihnen bestehen und in keiner Gruppe unerwünschte Wirkungen berichtet wurden, können grundsätzlich beide Behandlungsoptionen empfohlen werden. Insbesondere aufgrund der limitierten Behandlungsoptionen bei brustkrebserkrankten Frauen. Wenn die Lasertherapie zur Verfügung steht, sollten Patientinnen beide Therapieformen angeboten werden und individuell auf ihre Bedürfnisse eingegangen werden. Auf dieser Basis kann wiederum eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden.

Vaginale Atrophie und Dyspareunie erwiesen sich als die häufigsten und unangenehmsten der GSM-Symptome. Dies steht auch in Übereinstimmung mit aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten (20, 67).

Im Vergleich zu bisher publizierten Studien entsprechen die Ergebnisse den bis dato veröffentlichten Daten zu Laser- beziehungsweise Hyaluronsäuretherapie. Sowohl Carter et. al. als auch Advani et. al. untersuchten die Wirkung von Hyaluronsäure in einer Kohorte brustkrebserkrankter Frauen und konnten signifikante Verbesserungen der Symptome nachweisen (27, 37). In beiden Untersuchungen fehlen jedoch Kontrollgruppen im Vergleich. Laut den Ergebnissen von Chen et. al., Ekin et. al. und Jokar et. al. ist Hyaluronsäure eine valide wirksame Alternative zu topischer Östrogentherapie bei GSM erkrankten Frauen (34-36). Auch die Laserbehandlung erwies sich im Vergleich zu lokaler Östrogentherapie als gleich gut wirksame Therapieoption bei GSM-erkrankten Frauen, die aber nicht an Brustkrebs litten (Gambacciani et. al.) (51).

Gambacciani et. al., Mothes et. al. und Areas et. al. untersuchten die Wirksamkeit von Erbium:YAG-Laser wiederum bei brustkrebserkrankten Frauen, jedoch alle ohne Vergleichsgruppe (53-55). In der Pilotstudie von Gambacciani et. al. verbesserte sich der VHI-Score von einem Baseline-Wert von $8,1 \pm 1,3$ auf $21,0 \pm 1,4$ nach der dritten Behandlung (53). Der VHIS ist folglich im Durchschnitt um insgesamt 13 Punkte gestiegen, was im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit eine deutlich größere Verbesserung des Scores darstellt. Es müsste weiter untersucht werden, ob die bei Gambacciani et. al. durchgeführte dritte Laser-Behandlung diesen Unterschied erklärt. In der Studie von Mothes et. al. hingegen wurde nur eine Laser-Behandlung durchgeführt und der VHI-Score stieg von 16 (SD 4,6) auf 20 (SD 3) Punkte an (54). Die große Range des Outcomes der Laserbehandlungen zeigt, dass noch weitere Untersuchungen nötig sind, um die optimalen Anzahl an Behandlungen und den Abstand zwischen diesen zu finden.

Die Stärken dieser Studie sind vor allem das randomisierte und kontrollierte Studiendesign, sowie die vielseitige Erhebung der Symptome durch subjektive und objektive Messungen.

Nachteilig ist der bei einer Dauer von 3 Monaten vergleichsweise kurze Beobachtungszeitraum. Es würde sich eine Follow-up-Studie beispielsweise ein

Jahr nach Baseline anbieten, um die Dauer der therapeutischen Wirkung und den langfristigen Therapieerfolg zu untersuchen.

Außerdem ist zu erwähnen, dass sich unsere Fallzahl von 45 Probandinnen limitierend auf die Aussagekraft der Gesamtbevölkerung auswirkt. Es sind weitere möglichst randomisierte kontrollierte Studien mit höheren Fallzahlen nötig, um repräsentative Ergebnisse zu erhalten.

5 Conclusio

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass sowohl die Lasertherapie als auch Hyaluronsäure wirksame und sichere Behandlungsoptionen bei Frauen mit urogenitalem Menopausensyndrom in Verbindung mit einer Brustkrebsbehandlung sind.

Aufgrund der begrenzten Möglichkeiten bei Brustkrebsüberlebenden und keinem signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsoptionen, sollten beide Therapien, wenn sie verfügbar sind und keine Kontraindikationen bestehen, den Patientinnen angeboten werden.

Es sind weitere randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich, auch um die Dauer der therapeutischen Wirkung und Sicherheit wiederholter Anwendungen der Lasertherapie zu beurteilen.

6 Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL, 2020 [Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 02.03.2021).
3. Wallwiener D, Grischke E, Brucker Y. Gynäkologische Onkologie. 8. Auflage ed: Schattauer; 2017.
4. Bauerfeind I, Tumorzentrum München. Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. : W. Zuckschwerdt Verlag; 2017.
5. Petru E, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie: Springer 2019.
6. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.
7. Weyerstahl T, Stauber M. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage ed: Thieme; 2013.
8. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):149-54.
9. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47.
10. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10074):1134-50.
11. Bauerfeind I, Tumorzentrum München. Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. : W. Zuckschwerdt Verlag; 2019.
12. Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.). Gynäkologische Tumoren: Elsevier GmbH; 2016.
13. Wacker J, Sillem M, Bastert G. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe: Springer-Verlag; 2013.
14. Portman DJ, Gass ML. 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. *J Sex Med*. 2014;11(12):2865-72.
15. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):704-11.
16. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87-94.
17. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas*. 2009;63(4):315-8.
18. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med*. 2017;49(2):137-59.
19. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*. 2003;62(4 Suppl 1):45-51.
20. 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(5):885-9.
21. Nappi RE, Biglia A, Cagnacci A, Di Carlo C, Luisi S, Paoletti AM. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group(). *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(8):602-6.
22. Sousa MS, Peate M, Jarvis S, Hickey M, Friedlander M. A clinical guide to the management of genitourinary symptoms in breast cancer survivors on endocrine therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(4):269-85.
23. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JV, Gompel A, Lumsden MA. Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3647-61.

24. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):Cd001500.
25. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):556-62.
26. Temkin SM, Mallen A, Bellavance E, Rubinsak L, Wenham RM. The role of menopausal hormone therapy in women with or at risk of ovarian and breast cancers: Misconceptions and current directions. *Cancer*. 2019;125(4):499-514.
27. Carter J, Baser RE, Goldfrank DJ, Seidel B, Milli L, Stabile C, et al. A single-arm, prospective trial investigating the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizer containing hyaluronic acid in postmenopausal cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2021;29(1):311-22.
28. Hutchinson-Colas J, Segal S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas*. 2015;82(4):342-5.
29. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015;82(3):308-13.
30. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
31. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50.
32. Origoni M, Cimmino C, Carminati G, Iachini E, Stefani C, Girardelli S, et al. Postmenopausal vulvovaginal atrophy (VVA) is positively improved by topical hyaluronic acid application. A prospective, observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(20):4190-5.
33. Morali G, Polatti F, Metelitsa EN, Masciarucci P, Magnani P, Marrè GB. Open, non-controlled clinical studies to assess the efficacy and safety of a medical device in form of gel topically and intravaginally used in postmenopausal women with genital atrophy. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(3):230-8.
34. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med*. 2013;10(6):1575-84.
35. Jokar A, Davari T, Asadi N, Ahmadi F, Foruhari S. Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016;4(1):69-78.
36. Ekin M, Yaşar L, Savan K, Temur M, Uhri M, Gencer I, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):539-43.
37. Advani P, Brewster AM, Baum GP, Schover LR. A pilot randomized trial to prevent sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer survivors starting adjuvant aromatase inhibitor therapy. *J Cancer Surviv*. 2017;11(4):477-85.
38. Angelini Pharma Österreich GmbH. Cikatridina® Vaginalzäpfchen [05.03.2020]. Available from: <http://www.cikatridina.at>.
39. Tea M, Priemer V, Kubista E. Aktuelles: Wirksamkeit und Sicherheit von Hyaluron-Säure-Zäpfchen (Cikatridina(R)) bei der Behandlung hormon- oder chemotherapieinduzierter vaginaler Atrophie bei Mammakarzinompatienten. *Journal für Fertilität und Reproduktion*. 2006:17-9.
40. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2014;17(4):363-9.
41. Rabley A, O'Shea T, Terry R, Byun S, Louis Moy M. Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause. *Curr Urol Rep*. 2018;19(10):83.
42. Filippini M, Del Duca E, Negosanti F, Bonciani D, Negosanti L, Sannino M, et al. Fractional CO2 Laser: From Skin Rejuvenation to Vulvo-Vaginal Reshaping. *Photomed Laser Surg*. 2017;35(3):171-5.
43. Kunzi-Rapp K, Dierickx CC, Cambier B, Drosner M. Minimally invasive skin rejuvenation with Erbium: YAG laser used in thermal mode. *Lasers Surg Med*. 2006;38(10):899-907.
44. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017;99:10-5.

45. De Landsheere L, Munaut C, Nusgens B, Maillard C, Rubod C, Nisolle M, et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. *Int Urogynecol J*. 2013;24(12):2011-20.
46. Asclepion Laser Technologies GmbH. Juliet - the feminine laser concept [10.03.2021]. Available from: https://asclepion.com/asclepion_product/juliet-the-feminine-laser/?lang=de#1465730436626-13c9662e-ee97.
47. Asclepion Laser Technologies GmbH. Juliet Laser Technologie [26.02.2021]. Available from: <https://juliet-laser.com/index.php/the-juliet-laser-technology/?lang=de>.
48. Franić D, Fističić I. Laser Therapy in the Treatment of Female Urinary Incontinence and Genitourinary Syndrome of Menopause: An Update. *Biomed Res Int*. 2019;2019:1576359.
49. Lapii GA, Yakovleva AY, Neimark AI. Structural Reorganization of the Vaginal Mucosa in Stress Urinary Incontinence under Conditions of Er:YAG Laser Treatment. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162(4):510-4.
50. Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J*. 2017;28(5):681-5.
51. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2015;18(5):757-63.
52. 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(2):160-8.
53. 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(3):316-9.
54. Mothes AR, Runnebaum M, Runnebaum IB. Ablative dual-phase Erbium:YAG laser treatment of atrophy-related vaginal symptoms in post-menopausal breast cancer survivors omitting hormonal treatment. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2018;144(5):955-60.
55. Arêas F, Valadares ALR, Conde DM, Costa-Paiva L. The effect of vaginal erbium laser treatment on sexual function and vaginal health in women with a history of breast cancer and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause: a prospective study. *Menopause*. 2019;26(9):1052-8.
56. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, Vacca L, Simoncini T, Cervigni M. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2018;21(2):148-52.
57. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995;22 Suppl:S1-s5.
58. Bachmann G, Notelovitz M, Kelly S, Thompson C, Owens A. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality*. 1992;8:3-8.
59. Institute for Medical Informatics SaD, Medical University of Graz. Randomizer [Available from: <https://www.randomizer.at>].
60. Cozzolino M, Coccia ME, Lazzeri G, Basile F, Troiano G. Variables Associated with Endometriosis-related Pain: A Pilot Study using a Visual Analogue Scale. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(3):170-5.
61. Tincello DG, Owen RK, Slack MC, Abrams KR. Validation of the Patient Global Impression scales for use in detrusor overactivity: secondary analysis of the RELAX study. *Bjog*. 2013;120(2):212-6.
62. Oberguggenberger AS, Nagele E, Inwald EC, Tomaszewski K, Lanceley A, Nordin A, et al. Phase 1-3 of the cross-cultural development of an EORTC questionnaire for the assessment of sexual health in cancer patients: the EORTC SHQ-22. *Cancer Med*. 2018;7(3):635-45.
63. Aptekar L, Fiteni F, Jarlier M, Delaine S, Guillerme V, Jacot W, et al. Prospective evaluation of sexual health in breast cancer women during the first year of adjuvant hormonal treatment using a cancer patient's dedicated questionnaire: A glaring gap of communication between health professionals and patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(3):705-13.
64. Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, da Costa RA, et al. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Ann Oncol*. 2020;31(2):283-8.
65. Baessler K, Kempkensteffen C. [Validation of a comprehensive pelvic floor questionnaire for the hospital, private practice and research]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2009;49(4):299-307.

66. Schmidt J, Lamprecht F, Wittmann WW. [Satisfaction with inpatient management. Development of a questionnaire and initial validity studies]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 1989;39(7):248-55.
67. Knight C, Logan V, Fenlon D. A systematic review of laser therapy for vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors. *Ecancermedicalscience.* 2019;13:988.

Anhang – Fragebögen

CRF Visit 1

Laser vs. Zäpfchen nach Brustkrebs

Visit 1

Pat. Nr: _____ Name/ Geb. Datum: _____ Datum: _____

Inclusion criteria

- genital symptoms of dryness/ burning/ irritation ☐
 - o and/ or lack of lubrication during sexual intercourse/ sexual discomfort or pain
 - o and/or symptoms of urgency and dysuria or recurrent urinary tract infection
- Age 18-80 ☐
- History of BC and/ or DCIS ☐
- Completed locoregional therapy ☐
- Current antihormonal therapy for BC possible ☐
- Intravaginal treatment with creams/ suppositories other than study medication should be ceased during the trial ☐

Exclusion criteria:

- Current or past genitourinary malignancy ☐
- Abnormal PAP smear ☐
- Current genitourinary tract infection ☐
- Abnormal uterine bleeding ☐
- photosensitive medication ☐

Anamnese

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg Para: _____ Rauchen: (N=0, J=1) _____
Z.n. Brustkrebs oder DCIS: (N=0, J=1) _____*
Laufende antihormonelle Behandlung: 1=AI., 2= Tamoxifen, 3=keine _____
Laufende intravaginale Therapie (N=0, J=1) _____*

Genitales Syndrom der Menopause

Vaginale Trockenheit/ Irritation (N=0, J=1) _____ Wenn ja:

Wie sehr stört Sie das GSM? 0 bedeutet es stört sie nicht, 10 ist der schlimmste Leidensdruck

0 _____ 10

Dyspareunie: N=0, J=1, 2=nicht sexuell aktiv _____. Wenn nicht sexuell aktiv warum: _____

Wie sehr stört Sie die Dyspareunie? 0 bedeutet es stört sie nicht, 10 ist der schlimmste Leidensdruck

0 _____ 10

Überaktive Blase: (N=0, J=1) _____ Wenn ja: Harnverlust: (N=0, J=1) _____

Wenn ja: wie therapiert _____

Wie sehr stört Sie d. überaktive Blase? 0 bedeutet es stört sie nicht, 10 ist der schlimmste Leidensdruck

0 _____ 10

Rezidivierende Harnwegsinfekte (N=0, J=1) _____ Wenn ja wievieleim letzten Jahr _____

Wie sehr stört Sie rez. HWIs? 0 bedeutet es stört sie nicht, 10 ist der schlimmste Leidensdruck

0 _____ 10

Version 2.0 30.04.2019

GSM

Subjektiv Belastungsinkontinenz (N=0, J=1) _____

Wie sehr stört Sie die BIK? 0 bedeutet es stört sie nicht, 10 ist der schlimmste Leidensdruck

0

10

Gynäkologische Untersuchung:

PAP nicht älter als 3 Monate

Spekulumuntersuchung zum Ausschluss ev. Malignität

Vaginal Health Score Index

_____ *

_____ *

_____ *

	1	2	3	4	5
Elasticity	None	Poor	Fair	Good	Excellent
Fluid volume	None	Scant amount, vault not entirely covered	Superficial amount, vault entirely covered	Moderate amount	Normal amount
pH	6.1 or above	5.6 – 6.0	5.1 – 5.5	4.7 – 5.0	4.6 or below
Epithelial integrity	Petechiae noted before contact	Bleeds with light contact	Bleeds with scraping	Not friable thin epithelium	Normal
Moisture	None, surface inflamed	None, surface not inflamed	Minimal	Moderate	Normal

Vor der Randomisierung:

	At baseline
Informed consent	
Verification of inclusion criteria	
Clinical examination, medical history	
Pregnancy test	
Vaginal Health Score Index (VHIS)	
VAS in regard to 3 GSM symptoms	
PGI-S questionnaire	
Female Sexual health questionnaire	
EORTC quality of life questionnaire	
Baessler Questionnaire	

Globaler Eindruck über die Ernstheit (Schwere) der Erkrankung (PGIS)

Kreuzen Sie jene Nummer an, die am besten beschreibt wie der Zustand Ihrer GSM jetzt ist:

1 normal ☐

2 mild (geringgradig) erkrankt ☐

3 mässig (mittelgradig) erkrankt ☐

4 schwer erkrankt ☐

Randomisierung:

Laser treatment	
Induction of gel treatment, donation of gel	

VAS während Laserbehandlung

Version 2.0 30.04.2019

_____ *

GSM

CRF Visit 2

Visit 2

Pat. Nr: _____ Initialen (VN/NN) _____ geb.: _____ Datum: _____

Anamnese

Neu aufgetretene Symptome _____

Nebenwirkung der Behandlung _____

Behandlung

Schmerzen während der Laserbehandlung

0 _____ 10

	After 1 month $\pm$ 7 days
Pregnancy test	x*
VAS in regard to laser treatment/ vaginal suppositories	x*

Visit 3

Pat. Nr: _____ Initialen (VN/NN) _____ geb.: _____ Datum: _____

Anamnese

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

Dyspareunie: N=0, J=1, 2=nicht sexuell aktiv _____. Wenn nicht sexuell aktiv warum: _____

Überaktive Blase: (N=0, J=1) _____ Wenn ja: Harnverlust: (N=0, J=1) ____

Wenn ja: wie therapiert _____

Vaginale Trockenheit/ Irritation (N=0, J=1) _____ Wenn ja:

Wie sehr stört Sie das GSM? 0 bedeutet es stört sie nicht, 10 ist der schlimmste Leidensdruck

0

10

Dyspareunie: N=0, J=1, 2=nicht sexuell aktiv _____. Wenn nicht sexuell aktiv warum: _____

Wie sehr stört Sie die Dyspareuni? 0 bedeutet es stört sie nicht, 10 ist der schlimmste Leidensdruck

0

10

Überaktive Blase: (N=0, J=1) _____

Wenn ja: Harnverlust: (N=0, J=1) ____

Wenn ja: wie therapiert _____

Wie sehr stört Sie d. überaktive Blase? 0 bedeutet es stört sie nicht, 10 ist der schlimmste Leidensdruck

0

10

Rezidivierende Harnwegsinfekte (N=0, J=1) _____ Wenn ja wievieleim letzten Jahr _____

Wie sehr stört Sie rez. HWIs? 0 bedeutet es stört sie nicht, 10 ist der schlimmste Leidensdruck

0

10

Subjektiv Belastungsinkontinenz (N=0, J=1) _____

Wie sehr stört Sie die BIK? 0 bedeutet es stört sie nicht, 10 ist der schlimmste Leidensdruck

0

10

Gynäkologische Untersuchung:

Vaginal Health Score Index

*

	1	2	3	4	5
Elasticity	None	Poor	Fair	Good	Excellent
Fluid volume	None	Scant amount, vault not entirely covered	Superficial amount, vault entirely covered	Moderate amount	Normal amount
pH	6.1 or above	5.6 – 6.0	5.1 – 5.5	4.7 – 5.0	4.6 or below
Epithelial integrity	Petechiae noted before contact	Bleeds with light contact	Bleeds with scraping	Not friable thin epithelium	Normal
Moisture	None, surface inflamed	None, surface not inflamed	Minimal	Moderate	Normal

CRF Visit 3

ZUFRIEDENHEIT (PGII)

Wählen Sie die Zahl, die am besten den derzeitigen Zustand Ihrer Belastungsinkontinenz beschreibt, im Vergleich dazu wie es vor der Operation war:

- 1 sehr viel besser ☐
- 2 besser ☐
- 3 etwas besser ☐
- 4 unverändert ☐
- 5 etwas schlechter ☐
- 6 schlechter ☐
- 7 sehr viel schlechter ☐

Globaler Eindruck über die Ernstheit (Schwere) der Erkrankung (PGIS)

Kreuzen Sie jene Nummer an, die am besten beschreibt wie der Zustand Ihrer GSM jetzt ist:

- 1 normal ☐
- 2 mild (geringgradig) erkrankt ☐
- 3 mässig (mittelgradig) erkrankt ☐
- 4 schwer erkrankt ☐

Checklist

	At 3 months follow-up $\pm$ 7 days
Clinical examination, medical history	x
Pregnancy test	x*
Vaginal Health Score Index (VHIS)	x*
VAS in regard to 3 GSM symptoms	x*
PGI-I questionnaire	x*
PGI-S questionnaire	x*
Female Sexual health questionnaire	x*
EORTC quality of life questionnaire	x*
Baessler Questionnaire	x*
Zuf-8 questionnaire	x*

Pat. Nr.: _____

Datum: _____

Visit: _____

GERMAN



EORTC SHQ-C22

PatientInnen berichten nach der Behandlung manchmal über Veränderungen in ihrem Sexualleben.

Beantworten Sie bitte alle unten angeführten Fragen, indem Sie die Zahl umkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Versuchen Sie bitte, möglichst viele Fragen zu beantworten.

Während der letzten 4 Wochen:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Wie wichtig ist Ihnen ein aktives Sexualleben?	1	2	3	4
2. War Ihre sexuelle Lust vermindert?	1	2	3	4
3. Waren Sie mit der Stärke Ihres sexuellen Verlangens zufrieden?	1	2	3	4
4. Haben Sie sexuelle Aktivitäten als angenehm empfunden?	1	2	3	4
5. Waren Sie zufrieden mit Ihrer Fähigkeit, zu einem Orgasmus zu kommen?	1	2	3	4
6. Haben Sie sich Sorgen gemacht, dass Sie inkontinent sein könnten (Harn- oder Stuhlverlust)?	1	2	3	4
7. Haben Müdigkeit oder Energiemangel Ihr Sexualleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
8. Hat die Behandlung Ihre sexuellen Aktivitäten beeinträchtigt?	1	2	3	4
9. Hatten Sie während/nach sexuellen Aktivitäten Schmerzen?	1	2	3	4
10. Haben Sie sich Sorgen gemacht, dass Sex schmerzhaft sein könnte?	1	2	3	4
11. Haben Sie mit medizinischen Fachkräften über sexuelle Fragen kommuniziert?	1	2	3	4
12. Waren Sie mit der Kommunikation mit Ihrem Partner/Ihrer Partnerin über sexuelle Fragen zufrieden?	1	2	3	4
13. Haben Sie sich Sorgen gemacht, dass Ihr Partner/Ihre Partnerin Ihnen während des sexuellen Kontakts Schmerzen bereiten könnte?	1	2	3	4
14. Waren Sie mit dem Ausmaß an Intimität zufrieden?	1	2	3	4
15. Waren Sie verunsichert, ob Sie Ihren Partner/Ihre Partnerin befriedigen können?	1	2	3	4

Bitte gehen Sie zur nächsten Seite

Version 2.0 27.01.2019

Pat. Nr.: _____

Datum: _____

Visit: _____

Während der letzten 4 Wochen:

Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
--------------------	-------	-------	------

16. Waren Sie sexuell aktiv?

1	2	3	4
---	---	---	---

17. Wie sehr konnten Sie Ihr Sexualleben genießen?

1	2	3	4
---	---	---	---

18. Waren Sie mit Ihrem Sexualleben zufrieden?

1	2	3	4
---	---	---	---

Nur für Männer**Während der letzten 4 Wochen:**

Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
--------------------	-------	-------	------

19. Waren Sie zuversichtlich, eine Erektion bekommen und halten zu können, während Sie Sex hatten?

1	2	3	4
---	---	---	---

20. Haben Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit oder der Behandlung weniger männlich gefühlt?

1	2	3	4
---	---	---	---

Nur für Frauen**Während der letzten 4 Wochen:**

Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
--------------------	-------	-------	------

21. Hatten Sie eine trockene Scheide, während Sie sexuell aktiv waren?

1	2	3	4
---	---	---	---

22. Haben Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit oder der Behandlung weniger weiblich gefühlt?

1	2	3	4
---	---	---	---

Pat. Nr.: _____

Datum: _____

Visit: _____

GERMAN



EORTC QLQ-BR45

Patientinnen berichten manchmal über folgende Symptome oder Probleme. Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche erlebt haben. Kreisen Sie bitte die Zahl ein, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
32. War Ihr Geschmacksempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	1	2	3	4
33. Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder trännten sie?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Haarausfall?	1	2	3	4
35. Dieser Frage nur beantworten, wenn Sie Haarausfall hatten: Hat der Haarausfall Sie belastet?	1	2	3	4
36. Fühlten Sie sich krank oder unwohl?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
39. Fühlten Sie sich aufgrund Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
40. Fühlten Sie sich aufgrund Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich?	1	2	3	4
41. Hatten Sie Probleme, sich nackt anzusehen?	1	2	3	4
42. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
43. Haben Sie sich Sorgen um Ihren zukünftigen Gesundheitszustand gemacht?	1	2	3	4
Während der letzten <u>vier</u> Wochen:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
44. Waren Sie an Sex interessiert?	1	2	3	4
45. Waren Sie sexuell aktiv (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4
46. Empfanden Sie Sex als angenehm?	1	2	3	4

Bitte auf der nächsten Seite fortfahren

Version 2.0 27.01.2019

Pat. Nr.: _____

Datum: _____

Visit: _____

GERMAN

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
47. Hatten Sie Schmerzen im Arm oder in der Schulter?	1	2	3	4
48. Hatten Sie einen geschwollen Arm oder eine geschwollen Hand?	1	2	3	4
49. Hatten Sie Probleme, Ihren Arm zu heben oder ihn seitwärts zu bewegen?	1	2	3	4
50. Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen?	1	2	3	4
51. War der Bereich der betroffenen Brust angeschwollen?	1	2	3	4
52. War der Bereich der betroffenen Brust überempfindlich?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Hautprobleme an oder im Bereich der betroffenen Brust (z. B. juckende, trockene oder schuppige Haut)?	1	2	3	4
54. Haben Sie übermäßig geschwitzt?	1	2	3	4
55. Hatten Sie Stimmungsschwankungen?	1	2	3	4
56. War Ihnen schwindelig?	1	2	3	4
57. Hatten Sie ein unangenehmes Gefühl im Mund?	1	2	3	4
58. Hatten Sie Rötungen im Mund?	1	2	3	4
59. Hatten Sie Schmerzen in Händen oder Füßen?	1	2	3	4
60. Hatten Sie Rötungen an Händen oder Füßen?	1	2	3	4
61. Hatten Sie ein Kribbeln in Fingern oder Zehen?	1	2	3	4
62. Hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Fingern oder Zehen?	1	2	3	4
63. Hatten Sie Probleme mit den Gelenken?	1	2	3	4
64. Hatten Sie steife Gelenke?	1	2	3	4
65. Hatten Sie Schmerzen in den Gelenken?	1	2	3	4
66. Hatten Sie Schmerzen in den Knochen?	1	2	3	4
67. Hatten Sie Schmerzen in den Muskeln?	1	2	3	4
68. Haben Sie an Gewicht zugenommen?	1	2	3	4
69. Haben Sie Gewichtszunahme als ein Problem empfunden?	1	2	3	4

Bitte auf der nächsten Seite fortfahren

Version 2.0 27.01.2019

Pat. Nr.: _____

Datum: _____

Visit: _____

GERMAN

Während der letzten vier Wochen:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
70. Hatten Sie eine trockene Scheide?	1	2	3	4
71. Hatten Sie Beschwerden in der Scheide?	1	2	3	4

**Bitte beantworten Sie die folgenden zwei
Fragen nur, wenn Sie sexuell aktiv waren:**

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
72. Hatten Sie bei sexuellen Aktivitäten Schmerzen in der Scheide?	1	2	3	4
73. Hatten Sie bei sexuellen Aktivitäten eine trockene Scheide?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
74. Waren Sie mit dem kosmetischen Ergebnis Ihrer Operation zufrieden?	1	2	3	4
75. Waren Sie mit dem Aussehen der Haut der betroffenen Brust (Brustwand) zufrieden?	1	2	3	4

**Hatten Sie während der letzten Woche weitere
Symptome oder Probleme, die nicht im
Fragebogen enthalten aber für Sie wichtig waren?**

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
76. _____	1	2	3	4
77. _____	1	2	3	4
78. _____	1	2	3	4

Deutscher Beckenboden-Fragebogen

Liebe Patientin,
wir möchten mehr über Ihre Symptome und deren Auswirkung auf Ihr Leben erfahren.
Bitte füllen Sie diesen Fragebogen so genau wie möglich aus. Die Ärztin /der Arzt in der
Sprechstunde wird darauf eingehen. Wenn Sie Fragen zu diesem Fragebogen haben, können Sie
diese dann direkt stellen.

Haben Sie herzlichen Dank für Ihre Kooperation.

**Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug auf Ihr Befinden in den vergangenen
VIER Wochen**

NAME:

DATUM:

Blasen-Funktion

1. Wie häufig lassen Sie Wasser am Tage? ☐ bis zu 7 ☐ zwischen 8-10 ☐ zwischen 11-15 ☐ mehr als 15	2. Wie häufig stehen Sie in der Nacht auf, weil Sie Urin lassen müssen? ☐ 0-1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ mehr als 3
3. Verlieren Sie Urin während Sie schlafen? ☐ niemals ☐ manchmal-(z.B.weniger als einmal pro Woche) ☐ häufig – (z.B.einmal oder mehr pro Woche) ☐ meistens – täglich	4. Ist der Harndrang so stark, dass Sie sofort zur Toilette eilen müssen? ☐ niemals ☐ manchmal-(z.B.weniger als einmal pro Woche) ☐ häufig – (z.B.einmal oder mehr pro Woche) ☐ meistens – täglich
5. Verlieren Sie Urin bevor Sie die Toilette erreichen? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich	6. Verlieren Sie Urin beim Husten, Niesen, Lachen oder Sport? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens - täglich
7. Ist Ihr Harnstrahl schwach, verlangsamt oder verlängert? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich	8. Haben Sie das Gefühl, dass Sie Ihre Blase nicht vollständig entleeren? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich
9. Müssen Sie pressen, um Urin zu lassen? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich	10. Tragen Sie Vorlagen oder Binden wegen eines Urinverlustes? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich

11. Schränken Sie Ihre Trinkmenge ein, um Urinverlust zu vermeiden? ☐ nein - niemals ☐ vorm Aus-dem-Haus-Gehen etc. ☐ ziemlich - häufig ☐ regelmässig – täglich	12. Haben Sie Schmerzen beim Wasserlassen? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als 1/Woche ☐ häufig – einmal oder mehr / Woche ☐ meistens – täglich
13. Haben Sie häufig Blaseninfektionen? ☐ nein ☐ 1-3 pro Jahr ☐ 4-12 pro Jahr ☐ > 1 pro Monat	14. Beeinträchtigt der Urinverlust Ihr tägliches Leben? (Einkauf, Ausgehen, Sport z.B.) ☐ überhaupt nicht ☐ ein wenig ☐ ziemlich ☐ stark
15. Wie sehr stört Sie Ihr Blasenproblem? ☐ überhaupt nicht ☐ ein wenig ☐ ziemlich ☐ stark	
nicht zutreffend – habe kein Problem	

Darm-Funktion

16. Wie häufig haben Sie Stuhlgang? ☐ weniger als einmal Woche ☐ weniger als alle 3 Tage ☐ mehr als dreimal pro Woche oder täglich ☐ mehr als einmal pro Tag	17. Wie ist die Konsistenz Ihres Stuhls beschaffen? ☐ weich ☐ geformt ☐ sehr hart ☐ dünn/breig ☐ verschieden
18. Müssen Sie beim Stuhlgang sehr stark pressen? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich	19. Nehmen Sie Abführmittel ein? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ immer – täglich WELCHES:
20. Denken Sie, dass Sie unter Verstopfung leiden? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich	21. Entweichen Ihnen Winde oder Blähungen versehentlich, ohne dass Sie sie zurückhalten können? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich
22. Bekommen Sie Stuhldrang, den Sie nicht zurückdrängen können? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich	23. Verlieren Sie oder entweicht Ihnen versehentlich dünner Stuhl? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich

24. Verlieren Sie oder entweicht Ihnen versehentlich fester Stuhl? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich	25. Haben Sie das Gefühl, den Darm nicht vollständig zu entleeren? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich
26. Müssen Sie die Darmentleerung mit Fingerdruck auf Scheide, Darm oder Damm unterstützen? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich	27. Wie sehr stört Sie Ihr Darmproblem? nicht zutreffend – habe kein Problem ☐ überhaupt nicht ☐ ein wenig ☐ ziemlich ☐ stark

Senkung

28. Haben Sie ein Fremdkörpergefühl in der Scheide? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich	29. Haben Sie das Gefühl, dass sich Ihr Genitale abgesenkt hat? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich
30. Müssen Sie die Senkung zurückschieben, um Wasser lassen zu können? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich	31. Müssen Sie die Senkung zurückschieben zum Stuhlgang? ☐ niemals ☐ manchmal - weniger als einmal pro Woche ☐ häufig – einmal oder mehr pro Woche ☐ meistens – täglich
32. Wie sehr stört Sie Ihre Senkung? ☐ überhaupt nicht ☐ ein wenig ☐ ziemlich ☐ stark nicht zutreffend - habe kein Problem	

Sexualfunktion

33. Sind Sie sexuell aktiv? ☐ gar nicht ☐ selten ☐ regelmässig <i>Wenn Sie hier „gar nicht“ angekreuzt haben, beantworten Sie bitte nur noch die Fragen 34 und 42!</i>	34. Wenn Sie keinen Verkehr haben, warum nicht: ☐ kein Partner ☐ Partner impotent ☐ Kein Interesse ☐ vaginale Trockenheit ☐ Schmerzen ☐ zu peinlich (wegen Inkontinenz/Senkung z.B.) ☐ anderes:
35. Wird die Scheide ausreichend feucht während des Verkehrs? ☐ ja ☐ nein	36. Wie ist das Gefühl in der Scheide während des Verkehrs? ☐ normal ☐ fühle wenig ☐ fühle gar nichts ☐ schmerzhaft

37. Denken Sie, dass Ihre Scheide zu schlaff oder weit ist? ☐ nein - niemals ☐ manchmal ☐ häufig ☐ immer	38. Denken Sie, dass Ihre Scheide zu eng oder straff ist? ☐ nein - niemals ☐ manchmal ☐ häufig ☐ immer
39. Haben Sie Schmerzen während des Verkehrs? ☐ nein - niemals ☐ selten ☐ meistens ☐ immer	40. Wo haben Sie Schmerzen während des Verkehrs? ☐ keine Schmerzen ☐ am Scheideneingang ☐ tief innerlich / im Becken ☐ beides
41. Verlieren Sie Urin beim Geschlechtsverkehr? ☐ nein - niemals ☐ manchmal ☐ häufig ☐ immer	42. Wie sehr stören Sie diese Probleme? nicht zutreffend - habe kein Problem ☐ überhaupt nicht ☐ ein wenig ☐ ziemlich ☐ stark

Falls Sie noch Anmerkungen oder Fragen haben, können Sie diese hier formulieren.

PATIENTINNEN-ID: _____

ZEITPUNKT: _____

Fragebogen zur Patientinnenzufriedenheit

1. Wie würden Sie die Qualität der Behandlung, welche Sie erhalten haben, beurteilen?			
Ausgezeichnet ☐	Gut ☐	Weniger gut ☐	Schlecht ☐
2. Wie zufrieden sind Sie mit der Behandlung, die Sie erhalten haben, im Großen und Ganzen?			
Sehr zufrieden ☐	Weitgehend zufrieden ☐	Leidlich oder leicht unzufrieden ☐	Ziemlich unzufrieden ☐
3. In welchem Maße hat die Behandlung Ihren Bedürfnissen entsprochen?			
Sie hat fast allen meinen Bedürfnissen entsprochen ☐	Sie hat den meisten meiner Bedürfnisse entsprochen ☐	Sie hat nur wenigen meiner Bedürfnisse entsprochen ☐	Sie hat meinen Bedürfnissen nicht entsprochen ☐
4. Haben Sie die Art von Behandlung erhalten, die Sie wollten?			
Eindeutig nicht ☐	Eigentlich nicht ☐	Im Allgemeinen ja ☐	Eindeutig ja ☐
5. Wie zufrieden sind Sie mit der Art der Behandlung, welche Sie erhalten haben?			
Ziemlich unzufrieden ☐	Leidlich oder leicht unzufrieden ☐	Weitgehend zufrieden ☐	Sehr zufrieden ☐
6. Hat die Behandlung, die Sie hier erhielten, Ihnen dabei geholfen, angemessener mit Ihren Beschwerden umzugehen?			
Ja, sie half eine ganze Menge ☐	Ja, sie half etwas ☐	Nein, sie half eigentlich nicht ☐	Nein, sie hat mir die Dinge schwerer gemacht ☐
7. Würden Sie einer Freundin dieselbe Art der Behandlung empfehlen, wenn sie ähnliche Beschwerden hätte?			
Eindeutig nicht ☐	Ich glaube nicht ☐	Ich glaube ja ☐	Eindeutig ja ☐
8. Würden Sie wieder dieselbe Art der Behandlung durchführen, wenn Sie wieder ähnliche Beschwerden hätten?			
Eindeutig nicht ☐	Ich glaube nicht ☐	Ich glaube ja ☐	Eindeutig ja ☐

V1.0 12.02.2018