

Diplomarbeit

**Vaginale Lasertherapie bei genitourinärem Syndrom der
Menopause nach genitalen Karzinomen
– eine Literaturübersicht**

eingereicht von

Ines Maria Teufel

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

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

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

Graz, am 18.04.2023

Eidesstaatliche 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 18.04.2023

Ines Maria Teufel eh.

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Betreuerin Prof. Gold für die stetige Unterstützung beim Verfassen meiner Diplomarbeit bedanken. Ich konnte mich mit jeder noch so kleinen Frage an Sie wenden und ohne Ihr fachliches Wissen wäre es mir nie gelungen, die Arbeit in ihrer jetzigen Form fertig zu stellen. Ebenso gilt mein herzlicher Dank meiner Zweitbetreuerin Prof. Trutnovsky, die diese Diplomarbeit mit ihrer Fachkompetenz abgerundet hat.

Mein allergrößter Dank gebührt an dieser Stelle meiner Familie, allen voran meinen Eltern Josef und Beatrix sowie meiner Schwester Irina. Sie standen über all die Jahre meines Studiums hinter mir, ließen mich stets wissen, wie stolz sie auf mich sind und hatten ein offenes Ohr in schweren Zeiten und eine offene Sektflasche in guten. Dank ihnen durfte ich meinen Traum des Medizinstudiums verwirklichen und kann nun bald auch meinen Traumberuf ausüben.

Als nächstes möchte ich meinem Lebensgefährten Rick danken, der mich vor allem in letzter Zeit dazu motiviert hat, Höchstleistungen zu erbringen, mir aber auch immer einen sicheren Platz zum Entspannen und Energie schöpfen gegeben hat.

Zuletzt möchte ich mich noch bei all meinen Freunden bedanken, die meine Studienzeit in Graz unvergesslich gemacht haben. Hier möchte ich zwei besonders hervorheben: Jhu, ohne dich würde ich wahrscheinlich noch immer in der Vorklinik festhängen, Danke für unzählige, unvergessliche, gemeinsame (Lern-)Stunden. Erika, Danke, dass du von Anfang an bei allen Höhen und Tiefen für mich da warst, mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehst und jetzt auch dieser Diplomarbeit mit deinem Germanistik-Wissen den letzten Schliff verpasst hast.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstaatliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	v
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract.....	x
1 Einleitung	1
1.1 Genitalkarzinome der Frau	2
1.1.1 Karzinome des Uterus	2
1.1.1.1 Uterussarkome	2
1.1.1.2 Zervixkarzinom	2
1.1.1.3 Endometriumkarzinom	3
1.1.2 Vulvakarzinom	4
1.1.3 Ovarialkarzinom	4
1.2 Therapie genitaler Karzinome	5
1.2.1 Nebenwirkungen der Tumorthherapie	5
1.3 Sexualität	6
1.3.1 Definition.....	6
1.3.2 Sexuelle Dysfunktion	6
1.3.2.1 Definition.....	7
1.3.2.2 Appetenzstörung.....	7
1.3.2.3 Erregungsstörung.....	8
1.3.2.4 Orgasmusstörung.....	8
1.3.2.5 Störungen durch sexuell bedingte Schmerzen.....	9
1.3.2.5.1 Dyspareunie	9
1.3.2.5.2 Vaginismus	9
1.3.2.5.3 Vulvodynie	9
1.3.3 Sexualität von Frauen mit vaginaler Atrophie.....	10
1.3.4 Sexualität von Frauen nach genitalen Karzinomen	10
1.4 Genitourinäres Syndrom der Menopause	11
1.4.1 Definition.....	11
1.4.2 Vaginale Atrophie bei Frauen ohne genitale Karzinome	12
1.4.2.1 Postmenopausale vaginale Atrophie.....	12
1.4.2.2 Behandlung der vaginalen Atrophie	12
1.4.2.2.1 Scheidenbefeuchtung.....	12
1.4.2.2.1.1 Definition.....	13
1.4.2.2.1.2 Befeuchtungs- und Gleitmittel	13
1.4.2.2.2 Lokale Östrogentherapie.....	13
1.4.2.2.3 Systemische Östrogentherapie.....	14
1.4.3 Vaginale Atrophie nach Behandlung genitaler Karzinome.....	14
1.5 Lasertherapie bei vaginaler Atrophie	14
1.5.1 Wirkungsweise	15
1.5.2 Mikroablativer fraktionierter CO ₂ -Laser	15
1.5.3 Erbium:YAG-Laser	15
1.5.4 Behandlungsablauf	16
1.5.5 Lasertherapie bei Patientinnen nach Mammakarzinom und antihormoneller Therapie.....	16

1.5.6. Quantifizierung des Therapieerfolgs	17
1.5.6.1. Vaginal Health Index (VHI)	18
1.5.6.2. Vaginal and Vulvar Assessment Scales (VAS und VuAS)	18
1.5.6.3. Female Sexual Function Index (FSFI)	18
1.5.6.4. Visual Analog Scale (VAS-1)	19
1.5.6.5. Urogenital Distress Inventory-6 (UDI-6)	19
1.5.6.6. International Consultation on Incontinence modular Questionnaire, short form (ICIQ-UI)	19
1.6 Ziel der Diplomarbeit	19
2. Material und Methoden	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Studien zu Lasertherapie bei GSM nach genitalen Karzinomen	21
3.1.1. Details der einzelnen Studien	21
3.1.1.1. Evaluation of the CO2 Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results (46)	21
3.1.1.2. Effectiveness of CO2 laser on urogenital syndrome in women with a previous gynecological neoplasia: a multicentric study (44)	22
3.1.1.3. Results of a Phase I-II Study on Laser Therapy for Vaginal Side Effects after Radiotherapy for Cancer of Uterine Cervix or Endometrium (41)	23
3.1.1.4. Pilot Study of Fractional CO2 Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Gynecologic Cancer Survivors (45)	24
3.1.1.5. Zusammenfassung der Studiendetails	25
3.1.2. Studienergebnisse	27
3.1.2.1. Evaluation of the CO2 Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results (46)	27
3.1.2.2. Effectiveness of CO2 laser on urogenital syndrome in women with a previous gynecological neoplasia: a multicentric study (44)	28
3.1.2.3. Results of a Phase I-II Study on Laser Therapy for Vaginal Side Effects after Radiotherapy for Cancer of Uterine Cervix or Endometrium (41)	28
3.1.2.4. Pilot Study of Fractional CO2 Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Gynecologic Cancer Survivors (45)	29
3.1.2.5. Zusammenfassung der Studienergebnisse	30
4. Diskussion	32
4.1. Conclusio	36
5 Literaturverzeichnis	37
6 Appendix	43
6.1. Female Sexual Function Index (FSFI)	43
6.2. The Female Sexual Medicine and Women's Health Program form	48

Glossar und Abkürzungen

AIS	Adenocarcinoma in situ
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DSM-IV-TR	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
et al.	und andere
FDA	Food and Drug Administration (Behörde für Lebens- und Arzneimittel der Vereinigten Staaten)
GSM	genitourinäres Syndrom der Menopause
HPV	humanes Papilloma-Virus
HRT	Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy)
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
Inzidenz	Neuerkrankungen pro Jahr
Körperbild	Vorstellung vom eigenen Körper
lat.	lateinisch
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
mJ	Millijoule; 0,001 Joule; 1 Joule = 1 Wattsekunde
nm	Nanometer
sog.	sogenannt
St.p.	Status post
syn.	Synonym
vgl.	vergleiche

VVA	vulvovaginale Atrophie
W	Watt
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Klaus M. Beier & Kurt Loewit, Praxisleitfaden Sexualmedizin – Von der Theorie zur Therapie, 2011, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag

Tab. 2: G. Bachmann. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. Mauritas. 1995 Dec;22 Suppl:S1-S5

Tab. 3: Studiendetails der relevanten Studien

Tab. 4: Ergebnisse der relevanten Studien

Zusammenfassung

Hintergrund Das genitourinäre Syndrom der Menopause (GSM) betrifft nicht nur Frauen im postmenopausalen Alter, sondern kann auch prämenopausal im Rahmen einer Therapie gynäkologischer Karzinome, aufgrund eines Östrogenmangels nach Entfernung oder Schädigung der Ovarien oder bedingt durch Strahlentherapie, auftreten. Am häufigsten betroffen sind Frauen nach hormonsensitivem Mammakarzinom und antihormoneller Therapie, die Beschwerden treten jedoch auch nach anderen gynäkologischen Karzinomen auf. Die lokale Hormontherapie, der Goldstandard zur Behandlung des GSM, bedarf in dieser Gruppe von Patientinnen einer sorgfältigen Abwägung aller Vor- und Nachteile. Andere, symptomatische Therapieoptionen bringen zumeist nur eine vorübergehende oder unzufriedenstellende Linderung der Beschwerden. Vaginale Lasertherapie, bei der es durch Ablation der behandelten Schleimhautschichten zu einer Reepithelialisierung, Verbesserung der Vaskularisation und gesteigerten Kollagen- und Elastinsynthese kommt, scheint eine zusätzliche, wirksame und sichere Therapieoption zu sein. Die Datenlage ist für Patientinnen mit genitalen Karzinomen jedoch noch vergleichsweise gering. In dieser Diplomarbeit wird die derzeitige Studienlage der vaginalen Lasertherapie zur Behandlung des idiopathisch induzierten GSM bei Frauen nach Genitalkarzinomen übersichtlich zusammengefasst.

Material & Methoden Es wurde eine ausführliche Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, APC Journal Club, Cochrane Library, Embase, MEDLINE und Google zum Thema durchgeführt. Außerdem wurde die digitale Bibliothek der Medizinischen Universität Graz nach Fachliteratur zu den jeweiligen Themen durchsucht.

Ergebnisse Es wurden vier Arbeiten gefunden, die sich mit der Behandlung des GSM mittels vaginaler Lasertherapie bei Frauen nach genitalen Karzinomen beschäftigen. In allen Studien wurde ein CO₂-Laser verwendet, womit je eine kleine Anzahl an für diese Arbeit relevanten Patientinnen in drei Sitzungen im Abstand von einem Monat behandelt wurden. Der Effekt der Behandlung wurde über eine Vielzahl verschiedener Parameter, welche sich teilweise stark unter den Publikationen unterscheiden, erhoben. Die maximale Beobachtungsdauer betrug sechs Monate nach der letzten Lasertherapie. Zwei der vier Studien führten die letzte Kontrolluntersuchung einen Monat nach der letzten Behandlung durch. In jeder Studie wurden positive Wirkungen der vaginalen Lasertherapie beschrieben, keine schilderte das Auftreten schwerer Nebenwirkungen.

Conclusio Es sind weitere randomisierte kontrollierte Studien mit einer größeren Anzahl an Teilnehmerinnen, anderen Arten von Lasern und längeren Nachbeobachtungsintervallen notwendig, um für dieses Patientinnenkollektiv bezüglich Wirksamkeit, Dauer des positiven Effektes und Sicherheit der vaginalen Lasertherapie eine evidenzbasierte Aussage treffen zu können.

Abstract

Background Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) does not only affect postmenopausal women but also younger women who have been treated for different types of gynecological cancer, due to a lack of oestrogen following ectomy or damage of the ovaries or radiation therapy. It is most common in women after hormone-sensitive breast cancer and antihormonal therapy, but can also arise after other types of gynecological cancer. Local hormone therapy, the gold standard for the treatment of GSM, requires a careful consideration of both benefits and disadvantages in this group of patients. Other, symptomatic therapies only lead to temporary or unsatisfying results. By ablation of treated mucosa layers, vaginal laser therapy leads to neoformation of the epithelium, improvement of vascularisation and an increased synthesis of collagen and elastin. It is therefore considered an additional, effective and safe treatment option, even though there is very limited data on women who have been suffering from genital cancer. This diploma thesis summarizes the available literature of vaginal laser therapy for the treatment of idiopathic induced GSM in women after genital cancer.

Materials & Methods An extensive research of literature has been conducted, used databases were PubMed, APC Journal Club, Cochrane Library, Embase, MEDLINE and Google. Additionally, the digital library of the Medical University of Graz has been searched for specialized literature.

Results Four studies that address the treatment of GSM by vaginal laser therapy in patients who suffered from genital cancer could be identified. In all of them, a CO₂-laser was used to treat a small number of patients appreciable for this thesis in three treatment sessions with one month in between sessions. A wide variety of different outcome parameters was used throughout the publications to evaluate the effects of the laser therapy. The longest follow-up period was six months after the last laser session. Two of the four studies did their follow-up examination only four weeks after the last treatment. All of the studies describe positive effects of vaginal laser therapy, no serious adverse events were recorded.

Conclusion Further randomized controlled studies with a larger number of participants, different types of lasers and longer follow-up periods are necessary to give an evidence-based statement about the effectiveness, duration of positive effects and safety of vaginal laser therapy for that group of patients.

1 Einleitung

Diese Diplomarbeit befasst sich mit vaginalen Lasertherapien als zusätzliche bzw. alternative Therapieoptionen des genitourinären Syndrom der Menopause (GSM) nach genitalen Karzinomen.

Genitalkarzinome, ihnen voran Zervixkarzinome, gehören nach Mammakarzinomen zu den häufigsten Malignomen der Frau weltweit. Eine Therapie führt in den meisten Fällen zum iatrogenen Entstehen von vaginaler Trockenheit und Atrophie sowie anderer Symptome des GSM, oftmals bei noch prämenopausalen jungen Patientinnen. Dem zugrunde liegen, je nach Karzinomart, verschiedene Ursachen wie Östrogenmangel infolge einer Entfernung oder Insuffizienz der Ovarien, direkte Schädigung der vaginalen Schleimhaut durch Radiotherapie oder auch Narben, Verziehungen oder gar Stenosen am äußeren Genital nach Tumorexzisionen. Neben anderen wichtigen Lebensbereichen beeinflusst dies die Sexualität der betroffenen Frauen in einem Ausmaß, welches uns aufgrund der zum Großteil andauernden Tabuisierung dieses Themas im Arzt-Patienten-Gespräch noch immer nicht zur Gänze bewusst ist.

Derzeitige nicht-hormonelle Behandlungsoptionen bieten allein eine symptomatische Beschwerdebesserung, ohne die ursächlichen morphologischen Veränderungen der Vaginalschleimhaut zu therapieren. Die Verwendung hormonhaltiger Präparate ist bei Patientinnen, die eine onkologische Behandlung aufgrund eines genitalen Karzinoms durchgemacht haben, eine in höchstem Maße individuelle Entscheidung und in manchen Fällen sogar kontraindiziert.

Betroffene Frauen stehen, auch aufgrund ihrer vorangegangenen Krebserkrankung, unter einem großen Leidensdruck und sind massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Jedoch schildert nicht einmal ein Drittel ihre Symptome gegenüber medizinischem Fachpersonal. Dies gründet zum einen darin, dass es sich bei vielen Symptomen des GSM noch stets um Tabuthemen handelt, welche weder von der Patientin selbst angesprochen, noch von den ÄrztInnen ausreichend erfragt werden. Zum anderen spielen auch eine zu geringe Aufklärung über Therapieoptionen sowie dem zum Teil völligen Außer-Acht-Lassen der Sexualität als wichtige Komponente der Lebensqualität eine Rolle.

In dieser Literaturübersicht wird die derzeitige Studienlage bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von vaginalen Lasertherapien zur Behandlung des mittels einer onkologischen

Therapie verursachten GSM bei Frauen nach genitalen Karzinomen zusammengefasst sowie dessen Auswirkungen auf die Sexualität dieses Patientinnenkollektivs hervorgehoben.

1.1 Genitalkarzinome der Frau

1.1.1. Karzinome des Uterus

1.1.1.1 Uterussarkome

Da es sich hierbei um eine äußerst seltene, heterogene Gruppe von Malignomen handelt, werden sie in dieser Arbeit der Vollständigkeit halber erwähnt, jedoch nicht im Detail besprochen.

1.1.1.2 Zervixkarzinom

Weltweit betrachtet ist das Zervixkarzinom das häufigste Genitalkarzinom bzw. das vierthäufigste Malignom der Frau (Inzidenz 2012 528.000 Frauen), wobei Länder der Dritten Welt stärker betroffen sind (1, 2). Im Jahr 2018 betrug die Inzidenz in Österreich 440 (9,5:100.000 Frauen) und 133 Frauen starben an einem Zervixkarzinom, was 1,4% der weiblichen Krebssterbefälle ausmachte (3).

Die ursächlichen Umstände, die zu der Entstehung eines Zervixkarzinoms führen, sind noch nicht vollständig geklärt. Die Karzinogenese ist multifaktoriell und wird von den verschiedenen Faktoren mit unterschiedlicher Wertigkeit und variablen Interaktionen untereinander beeinflusst. Die Hauptrisikofaktoren sind Infektionen mit HPV (vor allem mit den Subtypen 16 und 18) sowie das Vorhandensein von Krebsvorstufen bzw. Dysplasien (LSIL, HSIL und AIS). Co-Faktoren werden in genetische und nicht-genetische Risikofaktoren unterteilt, Beispiele für Letztere sind Rauchen (>15 Zigaretten pro Tag), Immunsuppression und andere Genitalinfektionen (2).

Im Frühstadium und bei unauffälligen Lymphknoten ist die radikale Hysterektomie die Standardtherapie, ist das Ovar makroskopisch unauffällig kann es bei prämenopausalen Patientinnen im Körper belassen werden. Trotzdem tritt bei etwa einem Viertel dieser Frauen im Verlauf eine frühe Ovarialinsuffizienz auf, eine lokale Östrogentherapie ist jedoch prinzipiell möglich (4). Im fortgeschrittenen Stadium ist eine kombinierte Radio- und

Chemotherapie zu bevorzugen, beide dieser Behandlungsmethoden führen jedoch meist zu einer Ovarialinsuffizienz (4, 5). Zusätzlich kommt es im Zuge der Strahlentherapie zu einer direkten Schädigung der vaginalen Schleimhaut (6).

1.1.1.3 Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom kann auch als Korpus- oder Uteruskarzinom bezeichnet werden (lat. Carcinoma corporis uteri) (7).

Mit 987 Neudiagnosen im Jahr 2018 (Inzidenz 21:100.000 Frauen) ist das Endometriumkarzinom das fünfthäufigste Malignom der weiblichen Genitale in Österreich. Die Mortalität betrug im selben Jahr 183, womit es für 2% der weiblichen Krebssterbefälle verantwortlich war. Der Altersgipfel liegt zwischen 70 und 80 Jahren (1, 8).

Grundsätzlich unterscheidet man das östrogenabhängige Typ-I (endometrioides bzw. muzinöses) und das östrogenunabhängige Typ-II (nicht-endometrioides, im Speziellen seröses oder klarzelliges) Endometriumkarzinom (1, 9). Risikofaktoren sind beispielsweise ein erhöhter BMI, fortgeschrittenes Alter sowie Tamoxifen- oder Östrogeneinnahme ohne Gestagenschutz (9).

Typ-I-Karzinome, welche 80% der Endometriumkarzinome ausmachen, entstehen durch den Einfluss von Östrogen auf dem Boden einer atypischen Endometriumhyperplasie (Adenom-Karzinom-Sequenz). Es zeigen sich typischerweise eine hohe Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren und ein meist niedriges Stadium, was mit einer guten Prognose einhergeht (9).

Typ-II-Karzinome entstehen aus atrophem Endometrium oder innerhalb von Endometriumpolypen. Der pathogenetische Bezug zu weiblichen Sexualhormonen fehlt, da die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren gar nicht oder ist nur schwach ausgeprägt ist (9).

Die Behandlung der Wahl ist das chirurgische Vorgehen im Sinne einer Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie, bei einem niedrigen Stadium verringert eine adjuvante Radiotherapie die Anzahl lokoregionaler Rezidive, hat aber auf das Überleben keinen Einfluss. Eine adjuvante Chemotherapie ist bei höheren Stadien indiziert, in Sequenz mit einer Strahlentherapie auch bei niedrigen Stadien mit ungünstiger Histologie oder tiefer

myometrischer Invasion (4). Klassische Typ-I-Endometriumkarzinome gelten als hormonsensitiv, eine HRT sollte deshalb nicht durchgeführt werden (4, 10).

1.1.2 Vulvakarzinom

Das Vulvakarzinom ist das vierthäufigste weibliche Genitalkarzinom (11). 2017 lag die Inzidenz in Deutschland bei 3.301 (Inzidenz 4,6:100.000 Frauen), 943 Frauen starben im selben Jahr daran. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 73 Jahren (12).

Etwa 90% der Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome, wovon es verhornende und nichtverhornende Formen gibt. Letztere kommen eher bei jüngeren Frauen vor, wobei der Hauptrisikofaktor eine chronische Infektion mit HPV (vor allem HPV 16) ist. Dagegen ist das verhornende Vulvakarzinom unabhängig von HPV, es entsteht aufgrund autoimmunologischer Prozesse (z.B. Lichen sclerosus) und ist bei älteren Patientinnen typisch. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen und Immunsuppression, da dadurch eine HPV Infektion begünstigt werden kann (12). Zu den übrigen 10% zählen Melanome, Adenokarzinome (hauptsächlich von der Bartholin-Drüse ausgehend), Basaliome, Sarkome oder andere, seltene Histologien (4).

Hier steht die radikale Exzision des Primärtumors im Gesunden als Therapie der Wahl im Vordergrund. Bei großen Primärtumoren und/oder Lymphknotenmetastasen kann eine Radio-(Chemo-)Therapie den Tumor häufig in Remission bringen. Außerdem ist eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder eine systemische inguinale Lymphadenektomie notwendig, letztere jedoch mit einem hohen Risiko für Lymphödeme. Es kann infolge einer partiellen oder kompletten Vulvektomie zu Vernarbungen und einer Introitusstenose kommen (4).

1.1.3 Ovarialkarzinom

2018 erkrankten in Österreich 761 Frauen (Inzidenz 16:100.000 Frauen) an einem malignen Ovarialtumor, 520 starben im selben Jahr daran (13). Damit ist das Ovarialkarzinom nach dem Brustkrebs die zweithäufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung (14).

95% der Ovarialkarzinome treten spontan auf, 5% mit genetischer Disposition. Epidemiologische Analysen sprechen dafür, dass Frauen mit keinen oder wenigen Kindern oder Schwangerschaften häufiger an einem malignen Ovarialtumor erkranken (1). Ebenso

führen eine Hormontherapie in der Peri- oder Postmenopause und ein erhöhter BMI zu einer Erhöhung des Risikos. Demgegenüber wurde eine beachtliche Risikoreduktion nach Einnahme von oralen Kontrazeptiva, sowie nach Tubensterilisation, beobachtet (14).

Die Therapien der Wahl sind die chirurgische mit dem Ziel einer R0-Resektion in Kombination mit einer neoadjuvanten und postoperativen Chemotherapie. Auch eine intraperitoneale Chemotherapie ist möglich (4).

1.2 Therapie genitaler Karzinome

Die Therapie hängt, wie bei allen Karzinomen, von der Art und Ausbreitung des Tumors, aber auch dem Gesundheitszustand und Alter der Patientin ab. Es stehen Radiotherapie (syn. Strahlentherapie), wozu Teletherapie (syn. perkutane Strahlentherapie) und Brachytherapie gehören, Chemotherapie und chirurgische Therapie zur Auswahl. Neben der Behandlung der Tumorerkrankung sind eine suffiziente Schmerztherapie, eine psychotherapeutische Behandlung, sofern erwünscht und notwendig, und eine Ernährungsberatung weitere Stützpfeiler der multimodalen onkologischen Therapiekonzepte (4).

1.2.1. Nebenwirkungen der Tumortherapie

Neben der Krebserkrankung selbst gehören die iatrogenen Nebenwirkungen der Krebstherapie zu den belastendsten Faktoren betroffener Frauen (6).

Radiotherapie, wie sie bei Zervix-, Endometrium- oder Vulvakarzinomen, und auch zur Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, benutzt hochenergetische, ionisierende Strahlung, welche über die Bildung toxischer Radikale zu Strangbrüchen der DNA im Zellkern führt (4). Die vaginale Schleimhaut reagiert darauf besonders sensibel, es kommt zu einer konsekutiven Zunahme des Bindegewebes, Abnahme von Elastizität, Lubrikation, Länge der Vagina und Dicke des Epithels. Dies führt zu vaginaler Fibrose, Atrophie, Trockenheit, Dyspareunie und in weiterer Folge zu sexueller Dysfunktion (6).

Wie Radiotherapie führt auch Chemotherapie zu Strangbrüchen der DNA, was im Ovar zu einer Reduktion von Follikel führt. Dies betrifft primär wachsende Follikel, kann jedoch auch indirekt über Schädigung des Stroma Primordialfollikel betreffen (5). Bei

chirurgischen Therapieansätzen werden die Ovarien entfernt oder können geschädigt werden. All diese verschiedenen Mechanismen führen letztendlich dazu, dass die Östrogensynthese ausbleibt, was wiederum über einen anderen pathogenetischen Weg (siehe 1.4.2.) die Entstehung einer vaginalen Atrophie bewirkt (6). Beim Vulvakarzinom wird dies durch die Entfernung des äußeren Genitals und damit einhergehender Narbenbildung bewirkt (4). Neben den genitourinären Symptomen geht eine prämatüre Ovarialinsuffizienz außerdem mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, verringerter Knochendichte, geringer Muskelmasse und psychosexueller Dysfunktion einher (5).

1.3 Sexualität

Abgeleitet aus dem lateinischen „sexus“ – Geschlecht (15).

1.3.1 Definition

Sexualität kann als eine Erlebnisqualität des Menschen verstanden werden, welche durch biologische, psychologische und soziale Faktoren determiniert und durch die individuelle Entwicklung geprägt wird (16). Sie umfasst alle Gefühle, Verhaltens- und Denkweisen, die mit dem männlichen und weiblichen Geschlecht zu tun haben und bezieht sich im weiteren Sinne auf Geschlechtsidentität und Geschlechtsrollen, im engeren Sinne auf Geschlechtsorgane und deren Funktionen. Hierbei ist wichtig zu erwähnen, dass neben dem Genitale letztendlich alle Sinnesorgane und das Gehirn als zentrale Schaltstelle maßgeblich am sexuellen Erleben und Verhalten beteiligt sind. In Bezug auf die (Multi-)Funktionalität der Sexualität können Beziehungsdimension, Fortpflanzungsdimension und Lustdimension, welche in einer engen Wechselwirkung miteinander stehen, unterschieden werden (16, 17).

1.3.2 Sexuelle Dysfunktion

syn. sexuelle Funktionsstörung

1.3.2.1 Definition

Gemäß dem klinischen Klassifikationssystem DSM-IV-TR können sexuelle Funktionsstörungen in lebenslange, erworbene, generalisierte oder situative Typen eingeteilt werden. Sexualstörungen sind jedoch als ein Spektrum zu verstehen, die genauso komplex sind wie die menschliche Sexualität selbst, was eine genaue Zuteilung häufig schwierig macht (16). In der klinischen Praxis unterscheidet man bei Frauen Störungen des sexuellen Verlangens (sog. Appetenzstörung), Störungen der sexuellen Erregung, Störungen durch sexuell bedingte Schmerzen und Orgasmusstörungen. Bei sexueller Dysfunktion handelt es sich, im Gegensatz zur psychosexuellen Dysfunktion, um überwiegend körperlich bedingte Störungen, es gibt auch Mischformen. Per Definition bestehen die Probleme mindestens über ein halbes Jahr lang, gehen mit einem deutlichen Leidensdruck einher und beeinträchtigen das sexuelle Erleben und Verhalten (18). Laut WHO ist die sexuelle Gesundheit ein wichtiger Aspekt, welcher untrennbar mit der allgemeinen Gesundheit, und damit auch mit Lebensqualität und Wohlbefinden verbunden ist (19).

Tabelle 1 bietet eine Übersicht über die klinischen Klassifikationen sexueller Funktionsstörungen nach ICD-10 und DSM-IV-TR.

ICD-10		DSM-IV-TR	
F52.0	Mangel oder Verlust von sexuellem Verlangen	302.71	Störungen mit verminderter sexueller Appetenz
F52.1	sexuelle Aversion und mangelnde sexuelle Befriedigung	302.79	Störung mit sexueller Aversion
F52.2	Versagen genitaler Reaktionen	302.72	Störung der sexuellen Erregung bei der Frau, Erektionsstörung beim Mann
F52.3	Orgasmusstörung	302.73 302.74	Weibliche Orgasmusstörung Männliche Orgasmusstörung
F52.4	Ejaculatio praecox	302.75	Ejaculatio praecox
F52.5	nichtorganischer Vaginismus	306.51	Vaginismus (nicht aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors)
F52.6	nichtorganische Dyspareunie	302.76	Dyspareunie (nicht aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors)
F52.7	gesteigertes sexuelles Verlangen	-	-
F52.8	sonstige nichtorganische sexuelle Funktionsstörungen	-	-
F52.9	nicht näher bezeichnete nichtorganische sexuelle Funktionsstörungen	302.70	nicht näher bezeichnete sexuelle Funktionsstörungen

Tab. 1: Klaus M. Beier & Kurt Loewit, Praxisleitfaden Sexualmedizin – Von der Theorie zur Therapie, 2011, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag

1.3.2.2. Appetenzstörung

Appetenzstörungen (syn. Störung des sexuellen Verlangens, Libidostörungen) können in Form von vermindertem Interesse oder Verlust der Libido, in übersteigerter Form als sexuelle Aversion bis hin zur Sexualphobie mit vegetativen Zeichen wie Tremor, Übelkeit

oder Tachykardie, auftreten. Die Prävalenz ist bei Frauen deutlich höher als bei Männern, so hat etwa jede dritte Frau (temporär) kein Verlangen nach sexuellen Aktivitäten. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Sexualität der Frau zu einem höheren Grad in das Alltagsleben und die Beziehungsqualität integriert ist und deshalb eine größere Störanfälligkeit aufweist. Die Ursachen einer Appetenzstörung sind mannigfaltig und reichen von körperlichen, hormonellen oder medikamentös induzierten Störungen über psychische, berufs- oder paarbezogene Ursachen bis hin zu anderen sexuellen Funktionsstörungen (16, 18).

1.3.2.3. Erregungsstörung

Eine Störung der sexuellen Erregung, welche von etwa 11% der Frauen berichtet wird, liegt vor, wenn es trotz vorhandener Libido und adäquater körperlicher Stimulation zu keiner Erregung, also vermehrter Durchblutung von Vagina, perivaginalem Gewebe und Schamlippen, sowie Feuchtwerden der Scheide kommt. Die fehlende Lubrikation kann zu Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs bis hin zur Dyspareunie führen. Auch hier können die Ursachen sehr komplex und von körperlicher oder seelischer Natur sein, häufig kommt es im Verlauf zu einem Teufelskreis aus ängstlich-erwartungsvoller Selbstbeobachtung und Konzentration auf die genitale Funktion, was wiederum den spontanen Erregungsaufbau erschwert (16, 18).

1.3.2.4. Orgasmusstörung

Zu den Orgasmusstörungen zählen Hypo- und Anorgasmie, bei denen Frauen trotz vorhandenem sexuellen Verlangen, sexueller Erregung und ausreichender Stimulation nur selten oder nie einen Orgasmus erleben. Es handelt sich nach der Appetenzstörung um die zweithäufigste sexuelle Funktionsstörung der Frau, so empfindet etwa jede vierte Frau Hemmungen beim Orgasmus, 5% geben an, noch nie einen Orgasmus erlebt zu haben (16, 18). Allgemein kann gesagt werden, dass die Orgasmusfähigkeit einer Frau von vielen unterschiedlichen körperlichen, soziokulturellen, interpersonalen und psychischen Faktoren bestimmt wird, wobei die Ursache eines ausbleibenden Höhepunkts in jedem dieser einzelnen Faktoren liegen kann. Die meisten Orgasmusstörungen treten erworben auf, da die einmal erlernte Orgasmusfähigkeit im Normalfall nicht wieder verschwindet. Einen großen Einfluss haben in vielen Fällen Beziehungskonflikte, Verarmung der sexuellen

partnerschaftlichen Kommunikation oder das Auftreten körperlicher oder affektiver Erkrankungen (20).

1.3.2.5 Störungen durch sexuell bedingte Schmerzen

1.3.2.5.1 Dyspareunie

Unter Dyspareunie (syn. Algopareunie) versteht man das Auftreten von persistierenden oder rezidivierenden Schmerzen, die bei sexueller Aktivität auftreten. Grundsätzlich wird zwischen äußerer und innerer Dyspareunie unterschieden, wobei erstere beim Penetrationsversuch am Introitus, letztere bei tiefer Penetration auftreten. Eine weitere Einteilung kann in primär, sekundär erworben, generalisiert oder situativ auftretend erfolgen. Im Rahmen der Anamnese steht der biopsychosoziale Aspekt im Vordergrund, vorrangig müssen organische Ursachen abgeklärt werden. Zu diesen zählen Entzündungen, Adhäsions- und Narbenbildungen nach Verletzungen, wie z.B. im Rahmen von Unfällen, Koitus oder Geburten, Atrophien, Tumoren oder Endometriose. Da die Schmerzen immer mit einer extremen psychischen Belastung einhergehen, ist es umso wichtiger, von Anfang an die psychische Komponente mit den Betroffenen zu besprechen, um eine Fixierung auf eine organische Ursache zu vermeiden. (16, 21).

1.3.2.5.2 Vaginismus

Beim Vaginismus (syn. Scheidenkrampf) kommt es zu einer unwillkürlichen Verkrampfung der Muskulatur des vorderen Scheidendrittels und des Beckenbodens, fallweise auch der Adduktoren des Oberschenkels, was den Geschlechtsverkehr unmöglich oder sehr schmerzhaft macht. In voller Ausprägung ist weder das Einführen des eigenen Fingers noch eine gynäkologische Untersuchung möglich. Als Ursache können Unwissenheit, Ängste, Mythen, traumatisierende Erfahrungen, Partnerschaftsprobleme oder Ablehnung des Partners in Frage kommen. Meist ist die restliche sexuelle Reaktion ungestört, sodass alle sexuellen Aktivitäten außer vaginaler Penetration möglich sind (16, 18).

1.3.2.5.3. Vulvodynie

Vulvodynie, ein häufig auftretendes Beschwerdebild, welches sechs bis 28% der Frauen betrifft, beschreibt chronische Schmerzen im Bereich der Vulva, für die keine klar

erkennbaren Ursachen identifizierbar sind. Es wird zwischen generalisierter und lokalisierter, sowie provozierte und spontaner Vulvodynie unterschieden. Ist sie seit der ersten vaginalen Penetration vorhanden, spricht man von einer primären Verlaufsform, während die sekundäre Vulvodynie nach einem schmerzfreien Intervall auftritt. Für postmenopausale Frauen kann das Vorliegen eines GSM ein begünstigender Faktor in der Entstehung dieser chronischen Erkrankung sein, weitere Komorbiditäten sind beispielsweise Beckenbodenmyalgien, urologische Symptome (überreaktive Blase, Urininkontinenz) oder auch psychiatrische Erkrankungen (Depressionen, Angststörungen). Die Behandlung gestaltet sich schwierig, wobei ein multimodales Therapiekonzept die besten Erfolgchancen bietet. Auch hier könnte die vaginale Lasertherapie eine neue, konservative Therapieoption darstellen (22).

1.3.3 Sexualität von Frauen mit vaginaler Atrophie

Da es bei vaginaler Atrophie aufgrund von einem Östrogenmangel zu einer verminderten Befeuchtung, Elastizität und Dicke der vaginalen Schleimhaut kommt (siehe 1.4.2), leiden viele betroffene Frauen an Dyspareunie, was zu einem verringerten sexuellen Interesse oder sogar dem kompletten Vermeiden sexueller Aktivität führt. Dies wiederum hat einen deutlichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, das Erleben sexueller Befriedigung und Paarbeziehungen. 12% der Frauen, die sich nicht in Beziehungen befinden, geben an, aufgrund von symptomatischer vaginaler Atrophie keinen neuen (Sexual-)Partner zu suchen (23).

1.3.4 Sexualität von Frauen nach genitalen Karzinomen

Etwa die Hälfte aller Frauen mit genitalen Karzinomen erlebt entweder akute oder chronische sexuelle Dysfunktion. Die Diagnose Krebs hat nicht nur auf die rein biologische Funktionalität, sondern auch auf die weibliche Sexualität in all ihrer Komplexität, intime Beziehungen und die Selbstwahrnehmung der Betroffenen einen gravierenden Einfluss. Für Frauen stehen nach der Behandlung eines Genitalkarzinoms organische Ursachen sexueller Dysfunktion im Vordergrund. Neben Symptomen vaginaler Atrophie und deren Auswirkungen auf die Sexualität (siehe 1.3.3) kann es bei diesen Patientinnen häufig durch postinterventionelle Vernarbungen zu Stenosingen des Introitus und des Vaginalkanals sowie zu einer Verkürzung der Vagina kommen, was zu Dyspareunie führt. Ebenso sind

psychologische Variablen wie Depression, Angst, Körperbild oder dem sich-als-Frau-fühlen weitere Faktoren der sexuellen (Dys-)Funktion. Obwohl es sich hierbei um eine der häufigsten und belastendsten Lebensqualitätseinschränkungen einer Frau nach Behandlung eines genitalen Karzinoms handelt, wird dies in der Praxis leider kaum, weder vom betreuenden medizinischen Personal, noch der Patientin selbst, angesprochen. Dies hat zum einen eine nicht ausreichende Ausbildung zu Themen der Sexualmedizin und der Behandlungsoptionen sexueller Dysfunktionen, zum anderen die noch andauernde Stigmatisierung weiblicher Sexualität und die Hemmung, diese im Kontext einer Krebserkrankung anzusprechen zur Ursache. Für Frauen, die nach der Behandlung eines genitalen Karzinoms unter sexueller Dysfunktion leiden, ist diese meist multifaktoriell und muss auch dementsprechend so behandelt werden (24).

1.4 Genitourinäres Syndrom der Menopause

Bis 2014 auch als (vulvo)vaginale Atrophie (VVA) oder atrophische Vaginitis bezeichnet. Die Änderung der Terminologie gründet darin, dass die Symptome nicht nur von Vagina und Vulva, sondern dem gesamten unteren Urogenitaltrakt ausgehen (25).

1.4.1 Definition

Als GSM wird ein Symptomkomplex bezeichnet, bei dem es aufgrund eines Östrogenmangels zu pathologischen Veränderungen von Labien, Scheideneingang, Klitoris, Vagina, Urethra und Blase kommt (26). Es handelt sich fast immer um eine klinische Diagnose. Während mildere Formen asymptomatisch bleiben, berichten viele Frauen über vaginale Trockenheit, Brennen, Juckreiz und Irritationen, bis hin zur Dyspareunie, postkoitalen Blutungen, vaginalen Blutungen und einer daraus folgenden sexuellen Dysfunktion (25, 27). Urologische Symptome umfassen einen häufigeren Harndrang (überreaktive Blase), Dysurie und ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen. Bei der Inspektion auffallend sind die spärliche Intimbehaarung, der Verlust labialer Fettpölster, verdünnte oder gar nicht mehr vorhandene Labia minora und ein engerer Scheideneingang. Der vaginale pH-Wert ist erhöht (25).

1.4.2 Vaginale Atrophie bei Frauen ohne genitale Karzinome

Die vaginale Atrophie ist ein dem GSM untergeordnetes Symptom, welches, wie auch das GSM, aufgrund eines Östrogenmangels entsteht. Östrogen stimuliert die andauernde Erneuerung der Vaginaschleimhaut, woraus auch eine gesteigerte Glykogensynthese resultiert. Dieses wird wiederum von den vaginalen Lactobazillen für die Aufrechterhaltung des physiologisch sauren pH-Wertes des Vaginalkanals benötigt. Sinkt der Östrogenspiegel, sind verminderte Sekretion, Atrophie der Schleimhaut und ein erhöhter pH-Wert die Folge. Dies trifft nicht nur Frauen postmenopausal, sondern auch postpartum, in der Stillperiode, bei Einnahme von antiöstrogenen Medikamenten (z.B. bei Endometriose) oder bei hypothalamischer Amenorrhoe (27).

1.4.2.1 Postmenopausale vaginale Atrophie

In der Menopause kommt es zu einem drastischen Rückgang der Östrogenproduktion um 95%. Während etwa 15% vor der Menopause GSM-Symptome bemerken, sind es nach der Menopause bis zu 57% aller Frauen. Erschreckend ist dabei, dass schätzungsweise 70% der Betroffenen ihre Symptome gegenüber medizinischem Fachpersonal nicht ansprechen – entweder aus Scham oder dem Glauben heraus, es würde sich um zu erwartende, nicht behandlungswürdige Alterungsprozesse handeln. Häufig sind sich betroffene Frauen auch nicht über die Therapieoptionen bewusst (27). Da es zudem kein allgemeines Screening auf GSM gibt, gilt es als unterdiagnostiziert und unterbehandelt (25).

1.4.2.2 Behandlung der vaginalen Atrophie

Die Behandlung der VVA erfolgt multimodal, kann aber grob in hormonelle und nicht-hormonelle Therapieoptionen eingeteilt werden (27).

1.4.2.2.1 Scheidenbefeuchtung

Die Verwendung von hormonfreien Befeuchtungs- und Gleitmitteln stellt die first-line-Therapie dar (27).

1.4.2.2.1.1 Definition

Das Ziel der Scheidenbefeuchtung besteht darin, die mechanische Reibung, assoziiert mit dünner und trockener Schleimhaut, wie sie als Folge des GSM vorkommen kann, zu verringern. Dazu stehen Befeuchtungs- und Gleitmittel zur Verfügung, die sich in ihrer Zusammensetzung, aber auch in ihrem Verwendungszweck, unterscheiden (28).

1.4.2.2.1.2 Befeuchtungs- und Gleitmittel

Gleitmittel bieten eine kurzfristige Lösung für vaginale Trockenheit und Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs. Es gibt sie in großer Vielfalt frei erhältlich oder verschreibungspflichtig, auf Wasser-, Silikon-, Mineralöl- oder Pflanzenölbasis mit variablen Hilfsstoffen wie Glycerin, Parabene, Propylenglykol oder Parfum.

Befeuchtungsmittel dagegen haben zum Ziel, die Schleimhaut langfristiger zu rehydrieren und die natürliche vaginale Sekretion zu imitieren. Die Anwendung erfolgt regelmäßig jeden bis alle drei Tage, abhängig davon, wie schwer die vaginale Atrophie ausgeprägt ist. Im Vergleich zu Gleitmitteln hält die Wirkung länger an, der Flüssigkeitsgehalt des Endothels wird erhöht und der vaginale pH-Wert gesenkt. So gut wie alle Befeuchtungsmittel enthalten Wasser, pflanzliche oder künstliche Polymere sowie eine Vielzahl an Zusatzstoffen, um die geeignete Viskosität und einen physiologischen pH-Wert zu gewährleisten (28).

Bei der Wahl des richtigen Präparates ist zu beachten, dass die verschiedenen Gleit- und Befeuchtungsmittel unterschiedliche Osmolaritäten und pH-Werte besitzen, wovon viele außerhalb der physiologischen Werte der Vagina liegen. Bezüglich Osmolarität empfiehlt die WHO 380 mOsm/kg nicht zu überschreiten, im klinischen Alltag werden Werte bis 1200 mOsm/kg akzeptiert. Hyperosmolare Mittel können nachweislich Irritationen oder Schädigung der Schleimhaut hervorrufen. Der pH-Wert soll im Idealfall dem des physiologischen Milieus entsprechen und somit 3,8 – 4,5 betragen (28). Weiters ist zu erwähnen, dass es sich hier um symptomatische Therapien handelt.

1.4.2.2.2 Lokale Östrogentherapie

Ist die Wirkung der Therapie erster Wahl nicht ausreichend, ist eine Hormonersatztherapie (HRT) angezeigt. Die lokale HRT kann mittels Creme, intravaginaler Tabletten bzw. Kapseln oder Vaginalring erfolgen. Es werden Präparate mit Estriol, Estradiol, konjugiertem

Östrogen oder auch Testosteron verwendet (27, 29). Die Hormondosen sind äußerst gering, wodurch der systemische Östrogenspiegel nicht beeinflusst und bei gesunden Frauen das Endometriumhyperplasie-Risiko nicht erhöht wird. Die Nebenwirkungen sind mit jenen der systematischen HRT vergleichbar, wobei die lokale HRT als viel sicherer gilt (27).

1.4.2.2.3 Systemische Östrogentherapie

Eine systemische HRT ist nur für Frauen vorgesehen, die neben VVA unter weiteren Symptomen der Menopause wie Nachtschweiß oder Hitzewallungen leiden. Es werden Kombinationspräparate (Östrogen und Progesteron) oder, nach einer Hysterektomie, Einzelpräparate (nur Östrogen) verwendet (27). Unerwünschte Wirkungen der Östrogene sind unter anderem Erhöhung des Thromboembolie-Risikos, Gewichtszunahme und Ödembildung durch Natriumretention. Eine Kontraindikation besteht z.B. bei bzw. St.p. hormonsensitiven Mamma- und Uteruskarzinomen, schweren Leberfunktionsstörungen oder thromboembolischen Erkrankungen (10).

1.4.3 Vaginale Atrophie nach Behandlung genitaler Karzinome

Das GSM tritt bei Frauen mit genitalen Karzinomen iatrogen verursacht als Nebenwirkung der onkologischen Therapien auf. Aufgrund beidseitiger Entfernung der Ovarien oder Ovarialinsuffizienz als Folge von Bestrahlungen oder Chemotherapie stoppt die körpereigene Östrogenproduktion (27). Der Einsatz einer HRT sollte besonders bei diesen Patientinnen eine individuelle Entscheidung mit gewissenhafter Abwägung der Vor- und Nachteile sein. In den letzten Jahrzehnten durchgeführte Studien weisen darauf hin, dass bei Frauen nach uterinem Leiomyosarkom und bestimmten Ovarialkarzinomen eine relative, nach Stromasarkom des Endometriums eine absolute Kontraindikation besteht (30).

1.5 Lasertherapie bei vaginaler Atrophie

Lasertherapie zählt zu den neuesten, nicht hormonellen Therapieoptionen des GSM. Dabei werden körpereigene Reparaturmechanismen in der vaginalen Schleimhaut stimuliert, die zu Regeneration und Wachstum des Gewebes führen (31). Im Gegensatz zur Hormontherapie

sind Effekte, wie die Zunahme von Blasten und Fibrillen im Sinne einer Neokollagenisierung, bis in die Lamina propria nachweisbar (32). Die verschiedenen Laserarten unterscheiden sich dabei unter anderem in Wellenlänge, Lasermedium, Absorptionsrate von Wasser und Eindringtiefe ins Gewebe. Aufgrund dieser Eigenschaften sind der mikroablative CO₂-Laser und der Erbium:YAG-Laser die zwei am besten geeigneten Lasertypen für die Behandlung von GSM (31).

1.5.1 Wirkungsweise

Die Absorption der Laserstrahlung durch wasserhaltige epitheliale Zellen führt zu deren Vaporisation und damit zur Ablation der behandelten Schleimhautschichten. In weiterer Folge kommt es zu einer Reepithelialisierung. Zusätzlich wird durch die ausgeprägte thermische Wirkung eine Entzündungsreaktion in tieferen Schleimhautschichten hervorgerufen, was zu einer Stimulation der Fibroblasten und somit zu einer gesteigerten Kollagen- und Elastinsynthese führt (33). Histologische Untersuchungen bestätigen, dass es zu einer Verdickung des vaginalen Epithels und einer Verbesserung der Vaskularisation kommt, ohne dass umliegendes Gewebe geschädigt wird (32).

1.5.2 Mikroablative fraktionierter CO₂-Laser

Es wird ein gasförmiges Medium genutzt, um Strahlung mit einer Wellenlänge von 10.600 nm zu erzeugen, welche eine hohe Absorptionsrate für Wasser aufweist (31). Die Applikation erfolgt nicht flächig, sondern fraktioniert auf zahlreiche 200 µm große Punkte, um nur einen kleinen Prozentsatz der vaginalen Schleimhaut direkt zu bestrahlen (34). Mittels des geringen Durchmessers der einzelnen Laserstrahlen und der nicht durchgängigen, gepulsten Bestrahlung werden Schäden in tieferliegenden Hautschichten vermieden. Aufgrund der koagulierenden Wirkung kommt es beim CO₂-Laser im Vergleich zum Erbium:YAG-Laser zu geringeren Blutungen (31).

1.5.3 Erbium:YAG-Laser

Bei dieser Laserart wird ein solides Medium verwendet. Die Wellenlänge liegt mit 2940 nm nahe am Absorptionsmaximum von Wasser, weshalb die Strahlung dieses Lasers auch in Proteinen und zehnmal besser im Gewebewasser absorbiert wird als die des CO₂-Lasers (31,

35). Aufgrund seiner Wellenlänge kommt es beim gepulsten Erbium-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser zu einer „kalten“ Ablation ohne thermische Komponente. Durch Verlängerung der Pulsdauer kann bei dualen Systemen aber auch ein rein thermischer Effekt erzielt werden (35).

1.5.4 Behandlungsablauf

Typisch sind drei Sitzungen zu jeweils etwa zehn Minuten in einem Abstand von je vier bis sechs Wochen (31). Dabei wird in Steinschnittlage nach sorgfältiger Desinfektion und Trocknung von Scheideneingang und Vagina eine sterile Sonde bis zur Zervix eingeführt. Dieses Handstück emittiert die Laserstrahlung und wird unter rotierenden Bewegungen langsam zurückgezogen, um die gesamte Schleimhaut zu behandeln. Beim Erbium:YAG-Laser erfolgt die Behandlung in zwei Phasen: der kalten ablativen und nichtablativen thermischen Phase. Für den ambulanten Eingriff ist keine Anästhesie notwendig, gegebenenfalls kann vor allem im Introitusbereich lokal eine hydrophobe Lidocain-Zubereitung eingesetzt werden (32).

Die meisten Frauen empfinden während der Behandlung ein wärmendes Gefühl, aber keine Schmerzen. Eine spezielle Nachsorge oder Schmerzmittelgabe ist nicht notwendig. Meist treten eine Rötung und Schwellung der behandelten Areale auf, die jedoch nach 2 Tagen von selbst abklingen. Einige Patientinnen bemerken bereits nach der ersten Sitzung eine deutliche Besserung ihrer Beschwerden (34).

1.5.5. Lasertherapie bei Patientinnen nach Mammakarzinom und antihormoneller Therapie

Das Mammakarzinom ist das weltweit am häufigsten diagnostizierte Malignom der Frau. Beinahe ein Viertel der Betroffenen sind zum Zeitpunkt der Diagnose noch prämenopausal, bei vielen tritt im Zuge der Krebstherapie eine iatrogen verursachte, verfrühte Menopause ein (36). Bis zu 75% der Frauen, die sich in kompletter Remission befinden, leiden an den Symptomen eines GSM. Im Vergleich zu gesunden postmenopausalen Kontrollgruppen sind Patientinnen, die eine antihormoneller Therapie (Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitoren) erhielten, besonders stark betroffen. So gaben in einer Studie 93% der Befragten unter Therapie mit Aromatase-Inhibitoren an, unter einer sexuellen Funktionsstörung zu leiden,

bei 79% entwickelte sich ein neues sexuelles Problem, welches vor Therapiebeginn noch nicht bestand (37).

Laut dem bisherigen Stand der Forschung kann behauptet werden, dass die vaginale Lasertherapie eine kurzfristige objektive und symptomatische Verbesserung der iatrogen verursachten GSM-Beschwerden bei Patientinnen nach Mammakarzinom bietet (36). So kam es zu signifikanten Besserungen vaginaler Trockenheit, vaginalen Juckreizes und Brennens, Dyspareunie und Dysurie nach einem Zeitraum von zwölf Wochen, in welchen drei Laserbehandlungen mit einem CO₂-Laser durchgeführt wurden. Zudem wurde eine signifikant größere Zufriedenheit mit dem Sexualleben und ein Rückgang sexueller Dysfunktionen angegeben (38). Auch für den Erbium:YAG-Laser wurde gezeigt, dass im Vergleich zu anderen etablierten und wirksamen Behandlungsmethoden, wie der Verwendung von Suppositorien mit Hyaluronsäure, kein signifikanter Unterschied in den Therapieergebnissen bestand (39).

Es muss jedoch erwähnt werden, dass es keine ausreichenden Daten zu Langzeitfolgen gibt und es sich um eine relativ neue Therapieoption handelt, die für viele Patientinnen aufgrund ihrer geographischen Lage nicht zugänglich ist. Laut der North American Menopause Society sind aussagekräftige, Placebo-kontrollierte Studien und Langzeitdaten notwendig, um bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit eine klare Empfehlung aussprechen zu können (40).

1.5.6. Quantifizierung des Therapieerfolgs

Zu den am häufigsten verwendeten Parametern zur Beurteilung der verschiedenen Symptome des GSM zählen Vaginal Health Index, Vaginal Assessment Scale, Vulvar Assesment Scale und Urinary Distress Inventory-6. Häufig wird auch die Visual Analog Scale verwendet, um die Ausprägung von Symptomen zu quantifizieren. Mithilfe des Female Sexual Function Index und das International Consultation on Incontinence modular Questionnaire werden die Auswirkungen des GSM auf Sexualität und Lebensqualität veranschaulicht.

1.5.6.1. Vaginal Health Index (VHI)

Zu den VHI-Parametern gehören Elastizität, pH, Feuchtigkeit, Aussehen und Verhalten der Schleimhaut und Aussehen und Menge des Vaginalsekrets (41). Je nach Befund werden je ein bis fünf Punkte vergeben, ab einer Gesamtpunktzahl ≤ 15 liegt eine manifeste vaginale Atrophie vor (42).

Vaginal health index				
Overall elasticity ^a	Fluid secretion type and consistency	pH	Epithelial mucosa	Moisture
1 None	None	6.1	Petechiae noted before contact	None, Mucosa inflamed
2 Poor	Scant, thin yellow	5.6–6.0	Bleeds with light contact	None, mucosa not inflamed
3 Fair	Superficial, thin white	5.1–5.5	Bleeds with scraping	Minimal
4 Good	Moderate, thin white	4.7–5.0	Not friable, thin mucosa	Moderate
5 Excellent	Normal (white flocculent)	≤ 4.6	Not friable, normal mucosa	Normal

^aLower score corresponds to greater urogenital atrophy.

Tab. 2: G. Bachmann. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Mauritas*. 1995 Dec;22 Suppl:S1-S5

1.5.6.2. Vaginal and Vulvar Assessment Scales (VAS und VuAS)

VAS und VuAS werden verwendet, um Trockenheit, Irritationen und Schmerzen bzw. Brennen im Alltag, sowie Dyspareunie (für VAS) oder Schmerzen bei Berührung (für VuAS) im Rahmen sexueller Aktivität quantifizieren zu können. Für jeden Parameter können null (keine) bis drei (schwere) Punkte vergeben werden, welche sich auf die letzten vier Wochen beziehen. Da die sexuelle Komponente von den anderen Variablen unabhängig sein kann, werden häufig nur die ersten drei Parameter zur Beurteilung herangezogen (43).

1.5.6.3. Female Sexual Function Index (FSFI)

Dabei handelt es sich um einen Fragebogen mit 19 Fragen, welche sexuelles Verlangen, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, Zufriedenheit und Schmerzen innerhalb der letzten vier Wochen beurteilen (43). Die höchstmögliche Punktzahl ist 36, die niedrigste zwei. Ab einem Wert $< 26,5$ kann man von dem Vorliegen einer sexuellen Dysfunktion sprechen (42).

Der vollständige FSFI-Fragebogen befindet sich im Appendix dieser Arbeit (44).

1.5.6.4. Visual Analog Scale (VAS-1)

Mithilfe der Visual Analog Scale können Symptome wie beispielsweise Juckreiz, Brennen, Dyspareunie, Trockenheit und Schmerzen von null (keine Beschwerden) bis zehn (schlimmste vorstellbare Beschwerden) quantifiziert werden (45).

1.5.6.5. Urogenital Distress Inventory-6 (UDI-6)

Urologische Symptome können mit diesem Kurzfragebogen erfasst werden. Es handelt sich um sechs Fragen zu Symptomen wie Schmerzen, Obstruktion, Stressinkontinenz oder überreaktiver Blase. Je höher der Score, umso größer die Ausprägung der Symptome (46).

1.5.6.6. International Consultation on Incontinence modular Questionnaire, short form (ICIQ-UI)

Evaluiert den Einfluss einer Urininkontinenz auf die Lebensqualität (47).

1.6 Ziel der Diplomarbeit

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die derzeitige Studienlage bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit von CO₂- und Erbium:YAG-Lasern als Behandlungsoption für GSM übersichtlich zusammenzufassen. Dabei wird vor allem auf das iatrogen verursachte GSM, welches als Folge einer Therapie gegen genitale Karzinome auftritt, eingegangen.

Viele publizierte Arbeiten zum Thema Lasertherapie für GSM nach Karzinomen befassen sich mit Patientinnen nach Mammakarzinom und antihormoneller Therapie. In dieser Arbeit wird dagegen auf Frauen, die an genitalen Karzinomen erkrankt waren, eingegangen, zu welchen die Studienlage vergleichsweise sehr überschaubar ist.

Es werden alle zu diesem Thema gefunden Arbeiten verglichen und bewertet, um letztendlich die Forschungsfrage in einem zufriedenstellenden Maße beantworten zu können.

2. Material und Methoden

Diese Diplomarbeit basiert auf einer Literaturrecherche. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf Arbeiten gelegt, die sich mit CO₂- oder Erbium:YAG-Lasertherapie als alternative oder zusätzliche Behandlungsoption des iatrogen verursachten genitourinären Syndrom der Menopause, wie es nach der Therapie genitaler Karzinome auftritt, befassen. In dieser Arbeit wurde das Patientinnenkollektiv mit GSM nach Behandlung gegen Mammakarzinom nicht in die Beurteilung miteinbezogen.

Die Recherche wurde in den Datenbanken PubMed, APC Journal Club, Cochrane Library, Embase, MEDLINE und Google durchgeführt, zusätzlich wurde die digitale Bibliothek der Medizinischen Universität Graz nach Fachliteratur zu den jeweiligen Themen durchsucht. Durch den Einsatz mehrerer Suchstrategien in deutscher und englischer Sprache wurde gewährleistet, die größtmögliche Anzahl an relevanten Arbeiten zur Verfügung zu haben, es wird jedoch kein Anspruch auf Vollständigkeit gestellt.

Bei der Suche wurden folgende Schlagwörter verwendet: Lasertherapie, vaginale Atrophie, CO₂-Laser, GSM, genitale Karzinome, vaginale Lasertherapie, genitourinäres Syndrom der Menopause, gynecological cancer, genital cancer, endometrium cancer, vaginal atrophy, dry vagina, laser therapy, laser, er:yag-laser, genitourinary syndrome, vva, gsm, sexuality, sexual health.

Es wurden letztendlich nur Publikationen in englischer Sprache und mit Volltextzugang verwendet, da die deutschsprachige Suche keine zufriedenstellenden Ergebnisse lieferte. Ebenso wurde keine Studie gefunden, die sich mit der Behandlung von GSM-Symptomen durch einen Erbium:YAG-Laser bei dieser Gruppe von Patientinnen beschäftigt.

3. Ergebnisse

3.1. Studien zu Lasertherapie bei GSM nach genitalen Karzinomen

Nach ausführlicher Literaturrecherche konnten vier Studien identifiziert werden, die sich mit dem Patientinnenkollektiv von Frauen mit GSM nach genitalen Karzinomen beschäftigen. Im Folgenden werden die Studien nach Jahr der Publikation, von ältester bis neuester Veröffentlichung, angeführt.

3.1.1. Details der einzelnen Studien

3.1.1.1. Evaluation of the CO₂ Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results (47)

2017 publizierten Pagano et al. eine prospektive Vergleichsstudie, in welcher 33 Patientinnen mit vaginaler Atrophie und bzw. oder Stressinkontinenz mit einem fraktionierten mikroablativen Pixel-CO₂-Laser (FemiLift; Alma Laser, Israel; 30 Watt Leistung) behandelt wurden.

Die Behandlungen wurden zwischen Februar und Dezember 2015 durchgeführt, jede der Teilnehmerinnen erhielt drei Laserbehandlungen in einem Abstand von je einem Monat. Dabei wurde, im Zuge von drei Durchgängen pro Sitzung, die vaginale Schleimhaut mit einer Energie von initial 60 – 100 mJ bestrahlt, in der zweiten und dritten Behandlung wurde die Laserenergie um 20% reduziert. Vor der ersten sowie drei Monate nach der dritten Sitzung wurden eine körperliche Untersuchung und eine Biopsie der vaginalen Schleimhaut durchgeführt, der VHI bestimmt, die Auswirkungen von Inkontinenz auf die Lebensqualität mittels dem ICIQ-UI erfragt und eine VAS-1-Bewertung (von null bis zehn) der Intensität von Dyspareunie sowie des allgemeinen Wohlbefindens erhoben. Die Stanzbiopsien wurden unter lokaler Betäubung von der rechten bzw. linken Vaginawand entnommen und danach in Paraffin eingebettet. Es wurden Morphologie, Kollagenarten und deren Gehalt sowie Dicke des Epithels, wobei der Mittelwert der dünnsten, mittleren und dicksten gemessenen Schichten in einem Präparat verwendet wurde, beurteilt.

15 (45,5%) der teilnehmenden Frauen hatten ein Karzinom, davon drei (9,1%) ein Ovarialkarzinom, vier (12,1%) ein Zervixkarzinom, eine (3,0%) ein Mammakarzinom und sieben (21,2%) ein Endometriumkarzinom, in ihrer Vorgeschichte. In der Vergleichsgruppe

waren 18 Teilnehmerinnen ohne Karzinom in der Anamnese. Die prozentuellen Angaben beziehen sich hierbei auf alle 33 in der Studie inkludierten Teilnehmerinnen. Das mittlere Alter aller Patientinnen war 52,3 Jahre mit einer Spannweite von 33 bis 71 Jahren und der durchschnittliche Beginn der Menopause lag bei einem Alter von 47 Jahren. Patientinnen mit einem gynäkologischen Karzinom in ihrer Anamnese hatten ein mittleres Alter von 46,1 Jahren und waren beim Beginn der iatrogen mittels Operation induzierten Menopause durchschnittlich 45,8 Jahre alt, was zum Zeitpunkt der Studie im Mittel fünf Jahre her war. Teilnehmerinnen ohne Karzinomanamnese hatten ein mittleres Alter von 47,4 Jahren und der Beginn der physiologischen Menopause war mit durchschnittlich 55,1 Jahren, vor gemittelt neun Jahren. 16 (48,5%) aller teilnehmenden Frauen, davon sieben mit und neun ohne ein Karzinom in der Vorgeschichte, litten an Symptomen vaginaler Atrophie, vier (12,1%) mit physiologischer Menopause an Stressinkontinenz und 13 (39,4%), davon acht mit und fünf ohne ein Karzinom in der Anamnese, an beidem (47).

3.1.1.2. Effectiveness of CO₂ laser on urogenital syndrome in women with a previous gynecological neoplasia: a multicentric study (45)

Angioli et al. publizierten 2020 eine retrospektive Studie, in welche 165 Patientinnen mit einem gynäkologischen Karzinom in ihrer Vorgeschichte inkludiert wurden, deren vaginale Atrophie zwischen November 2012 und Februar 2018 mittels einer vaginalen Lasertherapie behandelt wurde. Dafür wurde ein fraktionierter mikroablativer CO₂-Laser (MonaLisaTouch®, SmartXide2V2LR; Deka m.e.l.a., Florenz, Italien) mit einer Leistung von vierzig Watt verwendet. Jede der Frauen erhielt drei sechsminütige Behandlungen in einem Abstand von je dreißig Tagen, die vorherige Applikation eines Lokalanästhetikums war nie notwendig. Vor jeder Sitzung sowie vier Wochen nach der dritten Sitzung wurden pH-Wert und VAS-1-Beurteilungen von vaginaler Trockenheit, Dyspareunie, Brennen, vaginalem Juckreiz und Schmerzen im Bereich des Introitus erhoben, bei einer nicht weiter definierten Subgruppe wurde der pH-Wert nur zu Beginn und am letzten Kontrolltermin gemessen. Die Auswertung der Daten erfolgte für alle in die Studie inkludierten Frauen gesamt und gesondert nach Art der vorangegangenen Krebserkrankung.

135 (81,8%) der Patientinnen hatten ein Mammakarzinom in ihrer Vorgeschichte, die übrigen dreißig (18,2%) waren an genitalen Karzinomen, davon zehn (6,1%) an einem Ovarialkarzinom, 15 (9,1%) an einem Endometriumkarzinom und fünf (3,0%) an einem

Zervixkarzinom, erkrankt. Das mittlere Alter aller Frauen war zum Behandlungszeitpunkt 53 Jahre mit einer Spannweite von 31 bis 73 Jahren und der durchschnittliche Beginn der Menopause wurde mit 45 Jahren, mit einer Spannweite zwischen 31 und 54 Jahren, angegeben. Im Mittel waren die Teilnehmerinnen bei ihrer Krebsdiagnose 47 Jahre alt, die jüngste davon war 31 und die älteste 56 (45).

3.1.1.3. Results of a Phase I-II Study on Laser Therapy for Vaginal Side Effects after Radiotherapy for Cancer of Uterine Cervix or Endometrium (42)

Perrone et al. führten zwischen November 2017 und Dezember 2018 eine Phase I-II prospektive klinische Studie durch, in welcher die iatrogen durch pelvine Radio- und Brachytherapie genitaler Karzinome induzierten GSM-Symptome von 43 Frauen mit vaginaler Lasertherapie behandelt wurden.

Die Ergebnisse wurden 2020 publiziert. Für die Lasertherapie wurde ein gepulster, nicht-ablativer CO₂-Laser (V-Lase® Lasering, Modena, Italien) verwendet, welcher eine durchschnittliche Leistung von 13 Watt hatte und mittels ringförmiger und longitudinaler Aussendung der 1,5 ms langen Pulse im 1,5 ms Intervall die gesamte Vaginalschleimhaut behandelte. Jede Patientin erhielt drei Behandlungen im Abstand von je dreißig Tagen, es wurde dabei keine lokale Betäubung verwendet und der Schmerz während der Behandlung mittels VAS-1 erhoben. Zur Quantifizierung des Therapieerfolges wurden pH-Wert, Länge der Vagina und VHI erhoben, die sexuelle Funktion wurde mit Hilfe des FSFI erfragt. Die Erhebung jeder dieser Parameter erfolgte vor jeder Sitzung sowie einen und sechs Monate nach der letzten Behandlung.

31 (72%) der Teilnehmerinnen litten in der Vergangenheit an einem Zervixkarzinom, davon befanden sich fünf (12%) im Frühstadium und 26 (60%) in einem lokal fortgeschrittenen Stadium, und zwölf (28%) an einem Endometriumkarzinom, davon neun (21%) in einem frühen und drei (7%) in einem späten Stadium. Das durchschnittliche Alter aller Patientinnen war zum Zeitpunkt der Behandlung 51 Jahre mit einer Spannweite von 34 bis 64 Jahren. Der Beginn der Menopause lag, mit einer Spannweite von 31 bis 55 Jahren, bei gemittelt 46 Jahren, wobei dieser bei 22 (53%) der Teilnehmerinnen iatrogen verfrüht worden war. Im Mittel wurde die Krebsdiagnose im Alter von 48 Jahren gestellt, die jüngste Patientin war 31 und die älteste 62 Jahre alt. Zwischen dem Ende der Strahlentherapie und dem Beginn der vaginalen Lasertherapie lagen gemittelt 34 Monate, die Spannweite betrug hier drei bis

zu 144 Monate. Des Weiteren wurden noch BMI, vorangegangene Schwangerschaften, Geburtsmodi, vaginale Symptome wie Vaginalstenose, Dyspareunie, vaginale Trockenheit und vaginale Atrophie zu Beginn der Studie sowie Arten und Charakteristika der bereits durchgemachten Krebstherapien inklusive der verwendeten Strahlendosen und Techniken erhoben. 22 (51%) Patientinnen wurden mit externer Radiotherapie, Brachytherapie und Chemotherapie behandelt, weitere zehn (23%) wurden zusätzlich operiert. Zwei (5%) Teilnehmerinnen erhielten externe Radiotherapie und Chemotherapie, drei (7%) weitere Frauen wurden zusätzlich chirurgisch therapiert. Drei (7%) Patientinnen erhielten externe Radiotherapie, Brachytherapie und eine chirurgische Therapie, zwei (5%) wurden chirurgisch und mit Brachytherapie, eine (2%) chirurgisch und mit externer Radiotherapie behandelt. Die mittlere Strahlendosis war bei der Strahlentherapie 46 Gray und 23 Gray bei der Brachytherapie.

Drei Patientinnen mussten die Teilnahme aufgrund des Auftretens von Metastasen, drei bis fünf Jahre nach der primären Krebstherapie, frühzeitig nach dem ersten Behandlungszyklus beenden (42).

3.1.1.4. Pilot Study of Fractional CO₂ Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Gynecologic Cancer Survivors (46)

Quick et al. veröffentlichten 2021 eine 2018 durchgeführte, multi-institutionelle, randomisierte, Placebo-kontrollierte, einfach verblindete Pilotstudie, an welcher 18 Patientinnen mit GSM-Symptomen und genitalen Karzinomen in ihrer Vorgeschichte teilnahmen, wovon zehn mittels eines fraktionierten mikroablativen CO₂-Lasers (MonaLisaTouch®, Deka, Florenz, Italien) behandelt wurden. Die übrigen acht Teilnehmerinnen wurden in die Placebogruppe gelost.

Patientinnen und Koordinatoren der Studie waren verblindet. Alle Frauen erhielten drei Behandlungen im Abstand von etwa dreißig Tagen zwischen den einzelnen Sitzungen, wovon jede mit einer Laserleistung von dreißig Watt für vaginale Schleimhaut, und 26 Watt für die Bestrahlung der Vulva, durchgeführt wurde. Vor jeder Behandlung wurde eine vaginale Untersuchung durchgeführt, im Zuge welcher die objektiven GSM-Symptome mit Hilfe des Vaginal Health Assessments (VHA) evaluiert und eine Creme mit Lokalanästhetikum (EMLA) für 15 Minuten appliziert wurden. Das VHA beinhaltet pH-Wert, Feuchtigkeit, Elastizität, Oberflächenbeschaffenheit („Rauheit“), Dicke, Integrität und

Vaskularisation der Schleimhaut. Die Evaluierung der Symptome erfolgte vor jeder Sitzung und vier Wochen nach der letzten Behandlung. Dabei wurden subjektive vaginale Symptome mit Hilfe des Formulars „The Female Sexual Medicine and Women’s Health Program form“ des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers, welches den VAS und VuAS beinhaltet, erhoben und die sexuelle Funktion wurde mittels des FSFI quantifiziert. Des Weiteren wurden urologische Symptome mit dem UDI-6 erhoben. Die VAS-1 wurde verwendet, um die Zufriedenheit der Patientinnen mit der Behandlung ab dem zweiten Besuch zu bestimmen.

Drei (16,7%) der teilnehmenden Frauen litten in der Vergangenheit an einem Zervixkarzinom, sieben (38,9%) an einem Endometriumkarzinom, sechs (33,3%) an einem Ovarialkarzinom und je eine (je 5,6%) an einem Vulva- und Vaginakarzinom. Die verschiedenen Tumorarten wurden gleichmäßig (\pm einer Teilnehmerin) zwischen der Behandlungs- und Placebogruppe aufgeteilt. Das mittlere Alter aller Teilnehmerinnen war 56,0 Jahre mit einer Spannweite zwischen 35 und 72 Jahren. Zusätzlich wurden Tumorstadium, Histologie des Tumors, vorangegangene Krebstherapien (Strahlentherapie, Chemotherapie und Operation) und Verwendung von Befeuchtungs- oder Gleitmitteln, sowie lokaler Östrogentherapie von jeder Patientin erhoben. Die Krebserkrankung von acht Teilnehmerinnen, davon drei in der Behandlungs- und fünf in der Placebogruppe, wurde mit Strahlentherapie behandelt. Zwölf Frauen, gleichmäßig in beide Gruppen aufgeteilt, erhielten Chemotherapie und 17, neun in der Behandlungs- und acht in der Placebogruppe, wurden operiert. Für 15 Frauen konnte die Studie laut Protokoll durchgeführt werden.

Drei Patientinnen konnten aufgrund des, mit der zuvor ausgesprochenen Warnung der FDA zusammenhängenden, vorzeitigen Endes der Studie die letzte Kontrollbehandlung nicht wahrnehmen, für diese wurde die letzte Behandlung als letzter Zeitpunkt der Datenerhebung gezählt (46).

Der verwendete Fragebogen „The Female Sexual Medicine and Women’s Health Program form“ des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers findet sich im Appendix dieser Arbeit (48).

3.1.1.5. Zusammenfassung der Studiendetails

In Tabelle 3 werden die Details der relevanten Studien übersichtlich zusammengefasst.

Autor, Jahr, Art der Studie	Teilnehmerinnen und deren Charakteristika	Laser, Behandlungszyklen	Messwerte, Messzeitpunkte
Pagano et al. 2017 (47) prospektive Vergleichsstudie	insgesamt 33, 15 Patientinnen nach Karzinomen, davon 7 Endometrium-, 4 Zervix-, 3 Ovarial-, 1 Mammakarzinom Vergleichsgruppe: 18 Patientinnen mittleres Alter: 52,3 ± 9,9 bei Behandlung	fraktionierter Pixel-CO ₂ -Laser (FemiLift) 30 W, 60-100 mJ 3 Sitzungen im Abstand von einem Monat zwischen den Sitzungen	VAS-1, VHI und ICIQ-UI vor erster und 3 Monate nach letzter Sitzung Biopsie der vaginalen Schleimhaut erfolgte vor erster und 3 Monate nach letzter Sitzung
Angioli et al. 2020 (45) retrospektive Studie	165, davon 135 Mamma-, 15 Uterus-, 10 Ovarial-, 5 Zervixkarzinom mittleres Alter: 53 bei Behandlung	mikroablativer fraktionierter CO ₂ -Laser (MonaLisa Touch®) 40 W alle 30 Tage, 3 Sitzungen	VAS-1 vor erster und jeder weiteren Sitzung, sowie 4 Wochen nach letzter Sitzung; pH-Wert
Perrone et al. 2020 (42) Phase I-II prospektive klinische Studie	43, davon 31 Zervix-, 12 Endometriumkarzinom 40 absolvierten alle Sitzungen und Kontrolltermine mittleres Alter: 51 bei Behandlung	nicht-ablativer CO ₂ -Laser (V-Lase®) 13 W alle 30 Tage, 3 Sitzungen	Länge der Vagina, VHI und FSFI vor der ersten und jeder weiteren Sitzung, sowie ein und 6 Monate nach der letzten Sitzung
Quick et al. 2021 (46) randomisierte Placebo-kontrollierte einfach verblindete Pilotstudie	18, davon 7 Endometrium-, 6 Ovarial-, 3 Zervix-, 1 Vagina-, 1 Vulvakarzinom 15 absolvierten alle Sitzungen und Kontrolltermine per Protokoll mittleres Alter: 57 bei Behandlung	mikroablativer fraktionierter CO ₂ -Laser (MonaLisa Touch®) 40 W oder Placebo ungefähr alle 30 Tage, 3 Sitzungen	VAS, VuAS, FSFI, UDI-6, VHA und subjektive Zufriedenheit vor der ersten und jeder weiteren Sitzung, sowie 4 Wochen nach der letzten Sitzung

Tab. 3: Studiendetails der relevanten Studien

3.1.2. Studienergebnisse

3.1.2.1. Evaluation of the CO₂ Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results (47)

Pagano et al. verzeichneten eine nicht signifikante Verbesserung des Einflusses von Urininkontinenz auf die Lebensqualität für alle Studienteilnehmerinnen gemeinsam, betrachtet man die Ergebnisse der zwei Gruppen (anamnestisch mit und ohne gynäkologisches Karzinom) separat, war die Besserung für beide Subgruppen statistisch signifikant und betrug 26,3% (9,5 vor erster Therapie und 7,0 bei letzter Kontrolluntersuchung) für Frauen mit induzierter Menopause und 28% (10,0 vor erster Therapie und 7,2 bei letzter Kontrolle) für Teilnehmerinnen mit physiologischer Menopause. Der Anstieg des VHI von 8,0 auf 15,2 in der Gruppe der Frauen nach Krebstherapie und von 8,0 auf 13,3 in der anderen Gruppe war nicht signifikant. Eine statistisch signifikante Verbesserung der Dyspareunie konnte dagegen in beiden Subgruppen festgestellt werden. Die dafür verwendete VAS-1 verringerte sich für Frauen mit gynäkologischem Karzinom in der Vorgeschichte von 7,6 auf 3,8 (50%) und von 7,0 auf 4,7 (32,9%) für Frauen ohne anamnestisches Malignom. Alle Teilnehmerinnen waren zufrieden mit der Behandlung und gaben eine signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität an (VAS-1), hierzu wurden jedoch keine Zahlen publiziert.

In der Auswertung der Biopsien zeigte sich nach den drei Laserbehandlungen die vaginale Schleimhaut im Vergleich zum Vorbefund deutlich regeneriert mit einer sichtbaren Basalzellschicht, sowie epithelialen und subepithelialen Strukturen, wie sie für eine prämenopausale Vaginalschleimhaut typisch sind. Mittels Immunfärbung konnte eine sichtbare Vermehrung von Kollagen, besonders Kollagen III, nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Zunahme der Epitheldicke betrug 97%, wobei hier die Spannweite besonders groß war und 9% bis 203% betrug. Zum Zeitpunkt der Publikation waren nur zwanzig der 33 Proben, also etwa 60%, ausgewertet worden.

Während der Laufzeit der Studie wurden keine schweren Nebenwirkungen der vaginalen Lasertherapie bei den Teilnehmerinnen beobachtet und die Behandlung wurde gut vertragen (47).

3.1.2.2. Effectiveness of CO2 laser on urogenital syndrome in women with a previous gynecological neoplasia: a multicentric study (45)

Angioli et al. registrierten statistisch signifikante Besserungen von mindestens 51% in der Bewertung mittels VAS-1 aller gemessenen Parameter (Trockenheit von 8,56 auf 2,08 (76%), Dyspareunie von 7,56 auf 3,67 (51%), Brennen von 7,22 auf 1,67 (77%), Schmerzen am Introitus von 8,18 auf 3,09 (62%), vaginaler pH-Wert von 7,56 auf 6 (21%)) für Frauen mit einem Genitalkarzinom in der Vorgeschichte. Von allen Symptomen waren Trockenheit und Schmerzen am Introitus die Symptome, die von den meisten Patientinnen angegeben wurden. Ersteres wurde von 18, letzteres von elf Patientinnen angegeben. Je neun Teilnehmerinnen führten Dyspareunie, Brennen und Abweichungen des pH-Wertes an.

In der zweiten Subgruppe, Frauen mit einem Mammakarzinom in der Anamnese, waren die Ergebnisse ähnlich und ebenfalls statistisch signifikant: Trockenheit von 8,3 auf 2,98 (64%), Dyspareunie von 8,99 auf 3,66 (59%), Brennen von 6,08 auf 1,97 (68%), Schmerzen am Introitus von 8,59 auf 4,14 (52%), Juckreiz von 5,14 auf 1,47 (71%) und vaginaler pH-Wert von 6,97 auf 6,23 (11%). In dieser Gruppe waren Trockenheit und Dyspareunie die häufigsten Symptome, 128 gaben ersteres und 115 letzteres an.

Es wurden keine schweren Nebenwirkungen verzeichnet, diese waren definiert als Schmerz größer als sechs auf der VAS-1, Erosionen oder Ulzerationen nach Behandlung und sexuelle Funktionsstörung aufgrund der Behandlung (45).

3.1.2.3. Results of a Phase I-II Study on Laser Therapy for Vaginal Side Effects after Radiotherapy for Cancer of Uterine Cervix or Endometrium (42)

Perrone et al. vermerkten eine signifikante Längenzunahme der Vagina von durchschnittlich 5,3 auf 6,8cm, also eine Verlängerung von 1,5cm einen Monat nach der letzten Lasertherapie und durchschnittlich 1,6cm beim Kontrolltermin sechs Monate nach Behandlung. Ebenso zeigte sich beim VHI eine statistisch signifikante Verbesserung von 10,4 auf 15,9 beim ersten Kontrolltermin, sowie auch bei der zweiten Kontrolle fünf Monate später, bei welcher der VHI noch immer 15,7 betrug. Der FSFI besserte sich statistisch nicht signifikant von 11 vor der ersten Behandlung auf 15 beim letzten Kontrolltermin.

Eine multivariante Datenanalyse zeigte ungünstige Prognosefaktoren, die die vaginale Längenzunahme negativ beeinflussen. Diese sind jüngeres Alter bei Behandlung, höhere Dosen bei vorangegangener Strahlentherapie, längere Zeit seit letzter Strahlentherapie, ein

niedrigerer BMI, vorangegangener Kaiserschnitt und Zervixkarzinom (im Vergleich zu Endometriumkarzinom).

Die vaginalen Lasertherapien wurden gut vertragen, der Schmerz wurde von den Teilnehmerinnen auf der VAS-1 zwischen eins und drei bewertet. Es kam zu keinen schweren Nebenwirkungen, nach der ersten Behandlung kam es bei einer Patientin zu einer Schmierblutung, nach der zweiten Lasertherapie kam es bei einer weiteren Teilnehmerin zu einer Zystitis.

97% der Patientinnen gaben an, von der Behandlung profitiert zu haben und diese gerne zu wiederholen (42).

3.1.2.4. Pilot Study of Fractional CO₂ Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Gynecologic Cancer Survivors (46)

Bei Quick et al. kam es zu einer Erniedrigung der VAS- und VuAS-Scores in sowohl der Behandlungs-, als auch der Placebogruppe, diese waren statistisch nicht signifikant. Bezüglich vaginaler Trockenheit gaben sechs Patientinnen (60%) in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Ausgangssituation eine Besserung und vier (40%) ein Gleichbleiben der Beschwerden an. In der Placebogruppe hingegen gaben drei Frauen (37,5%) eine Symptomverschlechterung, zwei (25%) unveränderte Symptome und weitere drei (37,5%) eine Verbesserung an. Eine Besserung der Dyspareunie wurde von sechs Patientinnen (60%) nach Lasertherapie und von vier Frauen (50%) nach Behandlung mit dem Placebo-Laser angegeben. In jeder Gruppe gab eine Teilnehmerin (10% bzw. 12,5%) eine Verschlechterung der Dyspareunie im Vergleich zur Ausgangssituation an. Keines dieser Ergebnisse war von statistischer Signifikanz. Der UID-6 zeigte in beiden Gruppen eine nicht statistisch signifikante Beschwerdeverbesserung, wobei die Punktedifferenz in der Behandlungsgruppe um das 6,9-fache größer war als in der Placebogruppe. Der FSFI wies in der Gruppe der Frauen, die Lasertherapie erhielten, eine signifikante Besserung um 6,5 Punkte auf, die Spannweite betrug hier -2,0 bis +17,1. In der anderen Gruppe kam es im Durchschnitt zu einer Verschlechterung des FSFI um 0,3, die Spannweite betrug hier -8,8 bis +2,7. Diese Verbesserung zeigte sich vor allem in den Fragen des FSFI, die sexuelles Verlangen und Orgasmus erfragten.

Laut VHA hatten zehn der Teilnehmerinnen (55,6%) einen vaginalen pH-Wert unter 6,5, elf (61,1%) minimale vaginale Feuchtigkeit und je 13 (72,2%) minimale Unebenheiten der

Vaginalschleimhaut und verminderte Elastizität. Bei der letzten Kontrolluntersuchung konnte bei einer Patientin der Behandlungsgruppe eine Normalisierung des vaginalen pH-Wertes nachgewiesen werden. In derselben Gruppe konnte für je zwei Teilnehmerinnen die vaginale Feuchtigkeit und Oberflächenbeschaffenheit normalisiert werden. Drei Patientinnen aus der Behandlungsgruppe und zwei aus der Placebogruppe berichteten von einer Verbesserung der Elastizität der Schleimhaut.

Die Zufriedenheit der Patientinnen mit der vaginalen Lasertherapie war allgemein hoch. Von allen sechs Patientinnen der Behandlungsgruppe, die die letzte Kontrolluntersuchung absolvieren konnten, wurde die Zufriedenheit auf der VAS-1 mit mindestens acht bewertet. Dagegen gaben fünf Frauen (71,5%) aus der Gruppe mit dem Placebo-Laser bei der letzten Kontrolle eine Zufriedenheit von maximal zwei auf der VAS-1 an.

Es kam im Zuge der Studie zu keinen schweren Nebenwirkungen. In der Behandlungsgruppe kam es bei je drei Patientinnen zu vaginalem Ausfluss und vaginaler Trockenheit, bei einer Patientin zu Schmerzen und bei zwei weiteren zu Vaginitis. In der Placebogruppe kam es bei fünf Patientinnen zu Schmerzen und einer Patientin zu Vaginitis (46).

3.1.2.5. Zusammenfassung der Studienergebnisse

In folgender Tabelle 4 werden die Ergebnisse der Studien übersichtlich wiedergegeben. In einer der Studien (Angioli et al.) wurde auch ein großes Kollektiv von Patientinnen nach Mammakarzinom untersucht, diese werden darin nicht repräsentiert. Dagegen musste die in der Vergleichsstudie von Pagano et al. inkludierte Teilnehmerin mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte miteinbezogen werden, da aus den Studienergebnissen keine Differenzierung möglich war. Es werden die Ergebnisse vor Therapiebeginn (prä-Therapie) mit denen der letzten Kontrolluntersuchung (post-Therapie) verglichen.

Studie	Messwerte	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Pagano et al.	Visual Analog Scale ¹ für Dyspareunie allgemeines Wohlbefinden ICIQ-UI ¹ VHI ² Biopsie der vaginalen Schleimhaut	7,6 prä- zu 3,8 post-Therapie* signifikante Verbesserung in Lebensqualität wurde von allen Teilnehmerinnen angegeben 9,5 prä- zu 7 post-Therapie* 8 prä- zu 15,2 post-Therapie Prä-Therapie: Dünnes, atrophes mehrschichtiges Plattenepithel ohne sichtbare Basalzellschicht und abgeflachter subepithelialer Junktionszone. Post-Therapie: Epitheliale und subepitheliale Strukturen charakteristisch für prämenopausale Vaginaschleimhaut. Mikroskopische Zunahme der Dicke des Epithels um durchschnittlich 97%.	keine schweren
Angioli et al.	Visual Analog Scale ¹ für Trockenheit Dyspareunie Juckreiz Brennen Schmerzen im Bereich des Scheideneingangs pH-Wert	statistisch signifikante Verbesserung aller Parameter 8,65 prä- zu 2,08 post-Therapie (76%)* 7,56 prä- zu 3,67 post-Therapie (51%)* keine Angaben in dieser Subgruppe 7,22 prä- zu 1,67 post-Therapie (77%)* 8,18 prä- zu 3,09 post-Therapie (62%)* 7,56 prä- zu 6 post-Therapie (21%)*	keine schweren
Perrone et al.	Länge der Vagina ² VHI ² FSFI ²	5,3 cm prä- zu 6,9 cm post-Therapie* 10,4 prä- zu 15,7 post-Therapie* 11 prä- zu 15 post-Therapie	1x Zystitis 1x Schmierblutung
Quick et al.	VAS ¹ VuAS ¹ UID-6 ¹ FSFI ² subjektive Zufriedenheit (VAS-1)	Differenz prä- und post-Therapie Laser: -3 Placebo: -1 Laser: -1 Placebo: -2 Laser: -14,6 Placebo: -2,1 Laser: +6,5 Placebo: -0,3 * Laser: alle Patientinnen ≥ 8 post-Therapie Placebo: 71,5% der Patientinnen ≤ 2 post-Therapie	Laser: 3x vaginaler Ausfluss, 3x vaginale Trockenheit, 1x Schmerzen, 2x Vaginitis Placebo: 5x Schmerzen, 1x Vaginitis

*statistisch signifikant, ¹niedriger Score bedeutet bessere Funktion, ²höherer Score bedeutet bessere Funktion

Tab. 4: Ergebnisse der relevanten Studien

4. Diskussion

Der Umstand, dass die ausführliche Literaturrecherche nur eine geringe Anzahl an relevanten Arbeiten ergab, lässt darauf schließen, dass noch weitere Studien notwendig sind, um bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit der vaginalen Lasertherapie zur Behandlung des GSM in dieser Gruppe von Patientinnen eine evidenzbasierte Stellungnahme abgeben zu können. In diesen Studien wird wichtig sein, eine größere Anzahl an Teilnehmerinnen in einem geeigneten, einheitlichen Studiendesign (randomisiert kontrolliert, zumindest Patientinnen verblindet und Placebo-kontrolliert) über einen langen Zeitraum zu beobachten und ein ähnliches Kontingent an Parametern zu erheben.

Die Teilnehmerinnen aller in dieser Arbeit behandelten Publikationen erhielten drei vaginale Laserbehandlungen mittels CO₂-Laser in einem etwa dreißigtägigen Abstand zueinander. Die Limitationen der Studien liegen darin, dass es sich durchwegs um Studien mit geringen Anzahlen an für diese Arbeit relevanten Teilnehmerinnen handelte. In den Publikationen von Angioli et al. und Pagano et al. wurden auch Frauen nach Mammakarzinom inkludiert, wobei in ersterer die Ergebnisse für beide Patientinnengruppen separat angegeben wurden und es sich in zweiterer nur um eine Patientin mit einem Mammakarzinom in der Anamnese handelte (siehe 3.1.2.5), hier war keine Differenzierung möglich. Pagano et al. untersuchten auch Frauen ohne Karzinom in deren Vorgeschichte, hierfür wurden die Ergebnisse separat angegeben. Bei der Auswertung der Schleimhautbiopsien war jedoch keine Unterscheidung zwischen Patientinnen mit und ohne Karzinom in der Anamnese möglich.

Des Weiteren wurden die Symptome der Patientinnen in uneinheitlichen Studiendesigns und mit einer Vielzahl verschiedener Parameter, deren Zusammenstellung sich von Publikation zu Publikation unterscheidet, erhoben. In der Arbeit von Quick et al. (46) wurden nur die Differenzen bzw. Änderungen der darin verwendeten Parameter angegeben, wodurch keine Aussage zur Ausgangssituation möglich war. Weiters soll erwähnt werden, dass drei der vier Studien in Italien stattfanden und somit ein Großteil der Teilnehmerinnen aus einem geographisch ähnlichen Gebiet rekrutiert worden waren. Zudem waren die Beobachtungszeiträume zu kurz, um eine Einschätzung eventueller Langzeitfolgen sowie der Wirkungsdauer der vaginalen Lasertherapie in einem ausreichenden Maße beurteilen zu können. Quick et al. (46) und Angioli et al. (45) hatten den kürzesten Zeitraum zwischen der letzten Laserbehandlung und der Kontrolluntersuchung, welcher lediglich vier Wochen

betrug. In der Publikation von Perrone et al. (42) war der Beobachtungszeitraum mit sechs Monaten nach der letzten Sitzung am längsten. Pagano et al. (47) erhoben die in deren Studie verwendeten Parameter an zwei Zeitpunkten, vor der ersten Behandlung und zum letzten Kontrolltermin, in diesem Fall drei Monate nach der letzten Sitzung, während dies in allen anderen Arbeiten zusätzlich nach jeder vaginalen Laserbehandlung stattfand.

Athanasίου et al. (49) publizierten 2019 ein Studienprotokoll einer geplanten, randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppel-blinden Studie, welche mit 112 Patientinnen durchgeführt werden soll, die je fünf Sitzungen mit einem fraktionierten mikroablativen CO₂-Laser oder Placebo-Laser erhalten werden. Der Beobachtungszeitraum soll zwölf Monate nach der letzten Lasertherapie, also insgesamt 17 Monate ab Beginn der Studie, betragen. Es ist geplant, eine große Anzahl verschiedener Parameter, unter anderem die Intensität von Dyspareunie, Trockenheit, Brennen, Juckreiz und Dysurie mittels VAS-1 sowie VHI und FSFI, zu erheben. Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit gibt es keine Informationen über den Fortschritt dieser Studie, es wird hiermit jedoch gezeigt, dass die Notwendigkeit weiterer Forschung auf diesem Gebiet sowie die Limitationen der vorangegangenen Publikationen erkannt wurden und letzteres in zukünftigen Studienplanungen vermieden wird.

Perrone et al. (42) und Quick et al. (46) erhoben die Art der vorangegangenen Krebstherapie der Teilnehmerinnen, erstere sehr ausführlich inklusive verwendeter Strahlendosen und Techniken der Brachy- oder Radiotherapie. Eine Differenzierung, bei welcher Karzinomart welche Therapie erfolgt war, war bei keiner der beiden Studien möglich. Bei Pagano et al. (47) wurde angegeben, dass es sich bei allen Patientinnen mit Karzinom in der Vorgeschichte um eine chirurgisch induzierte Menopause handelte. Allein Perrone et al. (42) erhoben die Länge der Vagina und die histologischen Veränderungen der Vaginalschleimhaut mittels Stanzbiopsie. Ebenso wurde nur in deren Publikation eine multivariante Datenanalyse in Hinblick auf ungünstige Prognosefaktoren durchgeführt. Hier zeigte sich unter anderem, dass vaginale Lasertherapie bei Patientinnen nach Zervixkarzinom weniger wirksam war als bei Patientinnen nach Endometriumkarzinom, was auf die in der Strahlentherapie verwendete Dosis zurückgeführt wurde.

Obwohl eine erfüllte Sexualität und eine intakte sexuelle Gesundheit laut WHO maßgeblich zum allgemeinen Wohlbefinden und der Lebensqualität beitragen, wurden in nur der Hälfte

der relevanten Studien das Vorliegen einer sexuellen Dysfunktion sowie die fraglichen Verbesserungen der damit einhergehenden Symptome mittels FSFI erhoben. In den übrigen zwei Arbeiten wurde lediglich das Vorliegen und die Intensität von Dyspareunie mit Hilfe der VAS-1 als einziger Parameter für sexuelle Dysfunktion verwendet. Dieser Umstand, zusammen mit den Ergebnissen einer prospektiven Studie von Kulkarni et al., in welcher von 97 Teilnehmerinnen mit Ovarial-, Endometrium- und Zervixkarzinom 52,6% (51 Frauen) angaben, im Zusammenhang mit deren Krebserkrankung noch nie mit ÄrztInnen oder medizinischem Fachpersonal über sexuelle (Dys-)Funktion gesprochen zu haben, zeigen an, dass auf diesem Gebiet noch sehr viel Handlungsbedarf besteht. Die von Klinikern am häufigsten genannten Gründe, Sexualität im Kontext der Diagnose oder Behandlung eines Genitalkarzinoms nicht mit der Patientin zu besprechen, sind Zeitmangel, zu geringes Wissen über mögliche Ressourcen und Behandlungsmöglichkeiten, fehlende Schulungen bzw. Fortbildungen oder schlichtweg Hemmungen, dieses Thema anzusprechen (50).

Wie in der Publikation von Quick et al. (46) bereits angedeutet, veröffentlichte die US-amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) im Juli 2018 eine Warnung zum Gebrauch von energiebasierenden Geräten zur „vaginalen Verjüngung“ sowie für kosmetische und nicht-chirurgische Eingriffe an der Vagina zur Behandlung von Symptomen des GSM. Die Gründe dafür liegen darin, dass laut der FDA weder die Wirksamkeit noch Sicherheit für diese Indikationen ausreichend nachgewiesen werden konnten (51). In der Stellungnahme des Arztes und zu diesem Zeitpunkt amtierenden FDA-Commissioners Scott Gottlieb gibt dieser an, dass das Risiko bei der Verwendung von energiebasierenden Geräten, wie beispielsweise bestimmter Laser, zur Therapie der vaginalen Schleimhaut aufgrund von beispielsweise GSM-Beschwerden unbekannt sei, in der Literatur jedoch zahlreiche Nebenwirkungen wie vaginale Verbrennungen und Vernarbungen, Dyspareunie und rezidivierender oder chronischer Schmerz beschrieben wären, leider konnten hierzu keine Quellenangaben zur verwendeten Literatur gefunden werden (52).

Konträr dazu kam es in den in dieser Arbeit behandelten Publikationen zu keinen schweren Nebenwirkungen. Zusätzlich wurden in der Literatur nur drei Arbeiten gefunden, in welchen von 29 Fällen mit mutmaßlich Laser-assoziierten unerwünschten Wirkungen berichtet wird. Davon kam es bei zwölf lediglich zu einer Persistenz und bei fünf zu einer Verschlechterung

der initialen GSM-Symptomatik, bei den übrigen zwölf Fällen war der Zusammenhang zwischen Lasertherapie und fraglicher Nebenwirkung aufgrund mangelnder Informationen nicht mit Sicherheit nachzuvollziehen. Die Warnung der FDA ist kritisch zu betrachten, da es allem Anschein nach an nachvollziehbaren Argumenten mangelt. Außerdem wird in der Formulierung der FDA die vaginale Lasertherapie zur Behandlung von Symptomen des GSM mit „vaginaler Verjüngung“ und elektiven kosmetischen Eingriffen an der Vulva und Vagina gleichgesetzt, was den Leidensdruck der Patientinnen mit GSM und die Indikation bzw. Rechtfertigung einer Laserbehandlung bei diesen Frauen nicht realistisch abbildet (53).

Die Studie von Quick et al. (46) wurde aufgrund dieser Warnung mit einer geringeren Anzahl an Teilnehmerinnen als ursprünglich geplant durchgeführt (18 anstatt dreißig) und frühzeitig beendet, sodass die Datenerhebung für drei Teilnehmerinnen nicht vollständig durchgeführt werden konnte. Es wird sich in näherer Zukunft schwierig bis unmöglich gestalten, in den Vereinigten Staaten eine Erlaubnis für die Durchführung von genügend Studien zu erhalten, um letztendlich eine evidenzbasierte Aussage über erwünschte und unerwünschte Wirkungen der vaginalen Lasertherapie tätigen und damit die Warnung der FDA bestätigen oder widerlegen zu können.

Es konnte keine Studie gefunden werden, die sich mit der Behandlung des GSM bei Frauen nach Genitalkarzinom mittels Erbium:YAG-Laser befasst. Bisherige Forschung im Patientinnenkollektiv von Frauen nach Mammakarzinom zeigen bei Mothes et al. eine signifikante Verbesserung des VHI und pH-Wertes acht Wochen nach einer einzelnen zehnminütigen Behandlung mit einem Er:YAG-Laser im dualen Modus, bei welchem es durch Veränderung der Pulsdauer und applizierter Energie pro Quadratzentimeter zu einer Kombination aus thermischem Effekt und fraktionierter Ablation kommt (54).

Mit demselben dualen Modus führten Gold et al. zwei Behandlungen innerhalb eines Monats durch und verglichen die Ergebnisse drei Monate nach der ersten Sitzung mit der dreimonatigen Verwendung hyaluronhaltiger Vaginalzäpfchen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des VHI sowie der meisten Symptome des GSM ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (39).

Bei der Verwendung des nicht-invasiven Smooth® Modus, bei welchem allein der thermische Effekt des Er:YAG-Lasers verwendet wird (55), kam es bei Gambacciani et al. nach drei Behandlungen, welche in einem Abstand von je einem Monat durchgeführt

wurden, zu einer signifikanten Verbesserung von vaginaler Trockenheit (von 8,5 auf 4,4) und Dyspareunie (von 7,5 auf 4,2) auf der VAS-1 sowie des VHI (von 8,1 auf 21). Bei einer Beobachtungsdauer von 18 Monaten nach der letzten Lasertherapie wurde gezeigt, dass die positiven Effekte der vaginalen Lasertherapie mittels Erbium:YAG-Laser etwa zwölf Monate andauern (Trockenheit 5,5; Dyspareunie 5,1; VHI 18), nach 18 Monaten jedoch deutlich rückläufig sind (Trockenheit 7,5; Dyspareunie 6,5; VHI 14,8) (56).

In keiner der Publikationen wurde von schweren oder behandlungswürdigen Nebenwirkungen berichtet (39, 54, 56).

In Hinblick auf die Warnung der FDA könnte der Erbium:YAG-Laser eine wirksame und sichere Alternative darstellen, um die vaginale Lasertherapie für Frauen mit der Indikation GSM verfügbar zu machen.

4.1. Conclusio

Diese Literaturübersicht zeigt, dass es an relevanten Arbeiten, die sich mit vaginaler Lasertherapie zur Behandlung des iatrogenen GSM in der Gruppe von Patientinnen mit anamnestisch genitalen Karzinomen beschäftigen, mangelt. Besonders für dieses Patientinnenkollektiv, für welches bisherige Therapiemöglichkeiten kontraindiziert oder nicht wirksam sind, sind weitere, größere Studien mit einem geeigneten und einheitlichen Studiendesign sowie einer ausreichenden Laufzeit notwendig, um bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit eine evidenzbasierte Aussage treffen zu können.

Aufgrund der steigenden Anzahl an Frauen, die eine genitale Krebserkrankung überleben (57), ist es jetzt so wichtig wie nie zuvor, innerhalb der umfassenden Versorgung dieser Patientinnen ein Augenmerk auf die Erhaltung oder Besserung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität, auch in Hinblick auf deren Sexualität, nach der Erkrankung zu legen. Dazu ist es wichtig, Sexualität routinemäßig bei gynäkologisch onkologischen Patientinnen zu erfragen, junge als auch erfahrene ÄrztInnen sowie medizinisches Fachpersonal dahingehend zu sensibilisieren, zu schulen und auch über neue Therapiemöglichkeiten aufzuklären.

5 Literaturverzeichnis

1. Meinert Breckwoldt, Manfred Kaufmann, Albrecht Pfeiderer, Martius Gerhard. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5., aktualisierte und überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008. 543 p.
2. AMWF online. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom: Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH); Mai 2021 [Langversion 2.1:[Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OL1_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-05.pdf].
3. Statistik Austria. Gebärmutterhals 2021 [Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebsrankungen/gebaermutterhals/index.html].
4. Petru Edgar, Jonat Walter, Fink Daniel, Köchli Ossi. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2011.
5. Yasmin L Jayasinghe, W Hamis B Wallace, Richard A Anderson. Ovarian function, fertility and reproductive lifespan in cancer patients. Expert Rev Endocrinol Metab. 2018 May;13(3):125-36.
6. Francesco Tramacere, Valentina Lancellotta, Calogero Casà, Bruno Fionda, Patrizia Cornacchione, Ciro Mazzarella, Rosa Pasqualina De Vincenzo, Gabriella Macchia, Martina Ferioli, Angeles Rovirosa, Maria Antonietta Gambacorta, Cesare Colosimo, Vincenzo Valentini, Roberto Iezzi, Luca Tagliaferri. Assessment of Sexual Dysfunction in Cervical Cancer Patients after Different Treatment Modality: A Systematic Review. Medicina (Kaunas). 2022 Sept;58(9):1223.
7. Wikipedia. Endometriumkarzinom [Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Endometriumkarzinom#:~:text=Das%20Endometriumkarzinom%2C%20auch%20Uterus%2D%20oder,eine%20Krebserkrankung%20der%20Geb%C3%A4rmutterschleimhaut>].
8. Statistik Austria. Gebärmutterkörper 2021 [Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebsrankungen/gebaermutterkoerper/index.html].
9. online AMWF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom: Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe. (DKH); April 2018 [Version 1.0:[Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034OL1_S3_Endometriumkarzinom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-04.pdf].

10. Reifferscheid Ellen. Östrogene: Gelbe Liste. Pharmindex; 20.02.2019 [Available from: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/oestrogene#Kontraindikationen>].
11. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinienprogramm: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen (in Überarbeitung) 2015 [Available from: https://www.dggg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/015059_Diagnostik_und_Therapie_des_Vulvakarzinoms_und_Vorstufen/015059_2015.pdf].
12. Robert Koch Institut Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs der Vulva (Vulvakarzinom) 2021 [Available from: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulvakrebs.html>].
13. Statistik Austria. Eierstock 2021 [Available from: https://pic.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/eierstock/index.html].
14. online AMWF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe; März 2020 [Version 4.0:[Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OL1_S3_Ovarialkarzinom_2020-04.pdf].
15. Sexualität Wortherkunft 2021 [Available from: https://de.wiktionary.org/wiki/Sexualit%C3%A4t#cite_note-1].
16. Klaus M. Beier, Kurt Loewit. Praxisleitfaden Sexualmedizin, Von der Theorie zur Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011.
17. Definition Sexualität [Available from: <https://www.sign-lang.uni-hamburg.de/glex/konzepte/18072.html>].
18. Sexuelle Funktionsstörungen der Frau: Universitätsspital Zürich; [Available from: <https://www.usz.ch/krankheit/sexuelle-funktionsstoerung-frau/>].
19. Bundesministerium für Soziales Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Sexuelle Gesundheit 2021 [Available from: [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Sexuelle-Gesundheit.html#:~:text=Laut%20Weltgesundheitsorganisation%20\(WHO\)%20ist%20die,gesehen%20und%20angesprochen%20werden%20soll](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Sexuelle-Gesundheit.html#:~:text=Laut%20Weltgesundheitsorganisation%20(WHO)%20ist%20die,gesehen%20und%20angesprochen%20werden%20soll)].
20. Dipl. Psych. Daniela Wuttig, Prof. Dr. Dipl-psych Uwe Hartmann. Orgasmusstörungen bei der Frau [Available from: <https://www.sexmedpedia.com/orgasmusstoerungen-bei-der-frau/>].
21. Dean A Seehusen, Drew C Baird, David V Bode. Dyspareunia in women. Am Fam Physician. 2014 Oct 1;7:465-70.

22. Gerda Trutnovsky, MD; Brigitte Bliem, MD; Elfriede Greimel, PhD; Karl Tamussino, MD; Daniela Gold, PhD. Microablative Erbium: YAG Laser Therapy for Vulvodynia – A Report on Efficacy, Safety, and Treatment Satisfaction. *Sexual Medicine*. 2021 Dec;9(6):100432.
23. Kimberley Thornton, Judi Chervenak, Genevieve Neal-Perry. Menopause and Sexuality. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Sep;44(3):649-61.
24. Melinda G. Harris. Sexuality and Menopause: Unique Issues in Gynecologic Cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Apr;35(2):211-6.
25. Faubion S., Sood R., Kapoor E. Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(12):1842-9.
26. Jan L. Shifren. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2018 Sep;61(3):508-16.
27. Bleibel Belal, Nguyen Hao. Vaginal Atrophy. *StatPearls [Internet]*. 2021.
28. Edwards D., Panay N. .Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. Apr 2016;19 (2):151-61.
29. David D. Rahn, Carberry Cassandra, Sanses Tatiana V., Mamik Mamta M., Ward Renée M., Meriwether Kate V., Olivera Cedric K., Abed Husam, Balk Ethan M., Murphy Miles, Society of Gynecologic Surgeon Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol*. Dec 2014;124 (6):1147-56.
30. Deli Tamás, Orosz Monika, Jakab Attila. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. Jan 2020;26 (1):63-78.
31. Rabley Andrew, O'Shea Tina, Terry Russell, Byun Sharon, Moy Louis M. Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause. *Curr Urol Rep*. Aug 2018;19 (83).
32. C. Ratz. Vaginale Lasertherapie bei Harninkontinenz und urogenitalem Syndrom der Menopause. *Der Urologe*. Feb 2019;58:284-90.
33. Wikipedia. Fraktionierte CO2-Laserbehandlung der Haut Okt 2020 [Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Fraktionierte_CO2-Laserbehandlung_der_Haut].
34. Arunkalaivanan Angamuthu, Kaur Hervinder, Onuma Oseka. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J*. May 2017;28 (5):681-5.

35. Kaufmann Roland, Podda Maurizio, Landes Erich. Dermatologische Operationen. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011.
36. Swati Jha, Lynda Wyld, Priyanka H. Krishnaswamy. The Impact of Vaginal Laser Treatment for Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Breast Cancer. 2019 Aug;19(4):e556-e62.
37. Allison M Quick, Filadelfiya Zvinovski, Catherine Hudson, Andrew Hundley, Cynthia Evans, Anupama Suresh, Julie A Stephens, Elizabeth Arthur, Bhuvanewari Ramaswamy, Raquel E Reinbolt, Anne M Noonan, Jeffrey Bryan VanDeusen, Robert Wesolowski, Daniel G Stover, Nicole Olivia Williams, Sagar D Sardesai, Karen L Smith, Stephanie S Faubion, Charles L Loprinzi, Maryam B Lustberg. Fractional CO2 laser therapy for genitourinary syndrome of menopause for breast cancer survivors. Support Care Cancer. 2020 Aug;28(8):3669-77.
38. Nicoletta Biglia, Valentina E. Bounous, Luca G. Sgro, Marta D'Alonzo, Silvia Pecchio, Rosella E. Nappi. Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Are We Facing New and Safe Hopes? Clin Breast Cancer. Dec 2015;15(6):413-20.
39. Daniela Gold, Laura Nicolay, Alexander Avian, Elfriede Greimel, Marija Balic, Gunda Pristauz-Telsnigg, Karl Tamussino, Gerda Trutnovsky. Vaginal laser therapy versus hyaluronic acid suppositories for women with symptoms of urogenital atrophy after treatment for breast cancer: A randomized controlled trial. Maturitas. 2023 Jan;167:1-7.
40. Tamara A Sussman, Megan L Kruse, Holly L Thacker, Jame Abraham. Managing Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors Receiving Endocrine Therapy. J Oncol Pract. Jul 2019;15(7):363-70.
41. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. Mauritas. Dec 1995;22.
42. Anna Myriam Perrone, Marco Tesei, Martina Ferioli, Francesca De Terlizzi, Anna Nunzia Della Gatta, Safia Bousedra, Giulia Dondi, Andrea Galuppi, Alessio Giuseppe Morganti, Pierandrea De Iaco. Results of a Phase I-II Study on Laser Therapy for Vaginal Side Effects after Radiotherapy for Cancer of Uterine Cervix or Endometrium. Cancers (Basel). 2020 Jun 21;12(6):1639.
43. Anne A Eaton, Rymond E Baser, Barbara Seidel, Cara Stabile, Jocelyn P Canty, Deborah J Goldfrank, Jeanne Carter. Validation of Clinical Tools for Vaginal and Vulvar Symptom Assessment in Cancer Patients and Survivors. J Sex Med. 2017 Jan;14(1):144-51.
44. Association National Vulvodynia. [Available from: <https://www.nva.org/wp-content/uploads/2015/01/FSFI-questionnaire2000.pdf>.
45. Roberto Angioli, Salvatore Stefano, Maurizio Filippini, Annalisa Pieralli, Roberto Montera, Francesco Plotti, Alessandra Gatti, Martina Bartolone, Daniela Luvero.

Effectiveness of CO2 laser on urogenital syndrome in women with a previous gynecological neoplasia: a multicentric study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 May;30(5):590-5.

46. Allison M Quick, Travis Dockter, Jennifer Le-Rademacher, Ritu Salani, Catherine Hudson, Andrew Hundley, Shelby Terstriep, Lauren Streicher, Stephanie Faubion, Charles L Loprinzi, Jenell S Coleman, Karen C Wang, Maryam Lustberg. Pilot Study of Fractional CO2 Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Gynecologic Cancer Survivors. *Maturitas*. 2021 Feb;144:37-44.

47. Isabella Pagano, Stefania Gieri, Francesca Nocera, Giuseppe Scibilia, Filippo Fraggetta, Antonio Galia, Mauro Gioè, Basilio Pecorino, Paolo Scollo. Evaluation of the CO2 Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results. *J Cancer Ther*. 2017 May;8(5):452-63.

48. Jeanne Carter, Cara Stabile, Barbara Seidel, Raymond E Baser, Shari Goldfarb, Deborah J Goldfrank. Vaginal and sexual health treatment strategies within a female sexual medicine program for cancer patients and survivors. *J Cancer Surviv* 2017 Apr;11(2):274-83.

49. S. Athanasiou, E. Pitsouni, T. Grigoriadis, A. Tsiveleka, A. Rodolakis, D. Loutradis. A study protocol of vaginal laser therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric*. 2020 Feb;23(1):53-8.

50. Amita Kulkarni, Grace Sun, Sarah Manuppelli, Heidy Mendez, Jocelyn Rezendes, Christine Marin, Christina A Raker, Katina Robinson. Sexual health and function among patients receiving systemic therapy for primary gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2022 May;165(2):323-9.

51. U.S. Food and Drug Administration. FDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal 'Rejuvenation' or Vaginal Cosmetic Procedures: FDA Safety Communication July 2018 [Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/20201224130103/https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-warns-against-use-energy-based-devices-perform-vaginal-rejuvenation-or-vaginal-cosmetic>].

52. U.S. Food and Drug Administration. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on efforts to safeguard women's health from deceptive health claims and significant risks related to devices marketed for use in medical procedures for "vaginal rejuvenation" July 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-efforts-safeguard-womens-health-deceptive-health-claims>].

53. Julia Z Guo, Colby Souders, Lynn McClelland, Jennifer T Anger, Victoria C S Scott, Karyn S Eilber, A Lenore Ackerman. Vaginal laser treatment of genitourinary syndrome of menopause: does the evidence support the FDA safety communication? *Menopause*. 2020 Oct;27(10):1177-84.

54. A R Mothes, M Runnebaum, I B Runnebaum. Ablative dual-phase Erbium:YAG laser treatment of atrophy-related vaginal symptoms in post-menopausal breast cancer survivors omitting hormonal treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 May;114(5):955-60.
55. David Elia, Marco Gambacciani, Nicolas Berreni, Jean Marc Bohbot, René Druckmann, Hugues Geoffrion, Francois Haab, Niko Heiss, Nicolas Rygaloff, Eleonora Russo. Genitourinary syndrome of menopause (GSM) and laser VEL: a review. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019 Dec;41(1).
56. Marco Gambacciani, Marco Levancini. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause*. 2017 Mar;24(3):316-9.
57. Dauser, De Vries, Djanani, Eglau, Fuchs, Gallowitsch, Gartlehner, Gerger, Grimm, Grünberger, Hackl, Hilbe, Hladschik-Kermer, Höller, Kain, Kiefhaber, Kiesewetter-Wiederkehr, Krause, Kreye, Ladenstein, Lipp, Lippitsch, Masel, Micksche, Mirzaei, Pirich, Ponholzer, Reisenberger, Rumpold, Samonigg, Sator, Schoppmann, Sevelda, Shariat, Strobl, Urban-Haas, Voitl-Bliem, Wass, Weixler, Weltermann, Wolf, Wöll, Kahlhammer. Österreichischer Krebsreport: Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie, Österreichische Krebshilfe; 2023 [Available from: <https://www.krebsreport.at/Krebsreport-2022.pdf>].

6 Appendix

6.1. Female Sexual Function Index (FSFI)

Female Sexual Function Index (FSFI) ©

Subject Identifier _____ Date _____

INSTRUCTIONS: These questions ask about your sexual feelings and responses during the past 4 weeks. Please answer the following questions as honestly and clearly as possible. Your responses will be kept completely confidential. In answering these questions the following definitions apply:

Sexual activity can include caressing, foreplay, masturbation and vaginal intercourse.

Sexual intercourse is defined as penile penetration (entry) of the vagina.

Sexual stimulation includes situations like foreplay with a partner, self-stimulation (masturbation), or sexual fantasy.

CHECK ONLY ONE BOX PER QUESTION.

Sexual desire or interest is a feeling that includes wanting to have a sexual experience, feeling receptive to a partner's sexual initiation, and thinking or fantasizing about having sex.

1. Over the past 4 weeks, how **often** did you feel sexual desire or interest?

- Almost always or always
- Most times (more than half the time)
- Sometimes (about half the time)
- A few times (less than half the time)
- Almost never or never

2. Over the past 4 weeks, how would you rate your **level** (degree) of sexual desire or interest?

- Very high
- High
- Moderate
- Low
- Very low or none at all

Sexual arousal is a feeling that includes both physical and mental aspects of sexual excitement. It may include feelings of warmth or tingling in the genitals, lubrication (wetness), or muscle contractions.

3. Over the past 4 weeks, how **often** did you feel sexually aroused ("turned on") during sexual activity or intercourse?

- No sexual activity
- Almost always or always
- Most times (more than half the time)
- Sometimes (about half the time)
- A few times (less than half the time)
- Almost never or never

4. Over the past 4 weeks, how would you rate your **level** of sexual arousal ("turn on") during sexual activity or intercourse?

- No sexual activity
- Very high
- High
- Moderate
- Low
- Very low or none at all

5. Over the past 4 weeks, how **confident** were you about becoming sexually aroused during sexual activity or intercourse?

- No sexual activity
- Very high confidence
- High confidence
- Moderate confidence
- Low confidence
- Very low or no confidence

6. Over the past 4 weeks, how **often** have you been satisfied with your arousal (excitement) during sexual activity or intercourse?

- No sexual activity
- Almost always or always
- Most times (more than half the time)
- Sometimes (about half the time)
- A few times (less than half the time)
- Almost never or never

7. Over the past 4 weeks, how **often** did you become lubricated ("wet") during sexual activity or intercourse?

- No sexual activity
- Almost always or always
- Most times (more than half the time)
- Sometimes (about half the time)
- A few times (less than half the time)
- Almost never or never

8. Over the past 4 weeks, how **difficult** was it to become lubricated ("wet") during sexual activity or intercourse?

- No sexual activity
- Extremely difficult or impossible
- Very difficult
- Difficult
- Slightly difficult
- Not difficult

9. Over the past 4 weeks, how often did you **maintain** your lubrication ("wetness") until completion of sexual activity or intercourse?

- No sexual activity
- Almost always or always
- Most times (more than half the time)
- Sometimes (about half the time)
- A few times (less than half the time)
- Almost never or never

10. Over the past 4 weeks, how **difficult** was it to maintain your lubrication ("wetness") until completion of sexual activity or intercourse?

- No sexual activity
- Extremely difficult or impossible
- Very difficult
- Difficult
- Slightly difficult
- Not difficult

11. Over the past 4 weeks, when you had sexual stimulation or intercourse, how **often** did you reach orgasm (climax)?

- No sexual activity
- Almost always or always
- Most times (more than half the time)
- Sometimes (about half the time)
- A few times (less than half the time)
- Almost never or never

12. Over the past 4 weeks, when you had sexual stimulation or intercourse, how **difficult** was it for you to reach orgasm (climax)?

- No sexual activity
- Extremely difficult or impossible
- Very difficult
- Difficult
- Slightly difficult
- Not difficult

13. Over the past 4 weeks, how **satisfied** were you with your ability to reach orgasm (climax) during sexual activity or intercourse?

- No sexual activity
- Very satisfied
- Moderately satisfied
- About equally satisfied and dissatisfied
- Moderately dissatisfied
- Very dissatisfied

14. Over the past 4 weeks, how **satisfied** have you been with the amount of emotional closeness during sexual activity between you and your partner?

- No sexual activity
- Very satisfied
- Moderately satisfied
- About equally satisfied and dissatisfied
- Moderately dissatisfied
- Very dissatisfied

15. Over the past 4 weeks, how **satisfied** have you been with your sexual relationship with your partner?

- Very satisfied
- Moderately satisfied
- About equally satisfied and dissatisfied
- Moderately dissatisfied
- Very dissatisfied

16. Over the past 4 weeks, how **satisfied** have you been with your overall sexual life?

- Very satisfied
- Moderately satisfied
- About equally satisfied and dissatisfied
- Moderately dissatisfied
- Very dissatisfied

17. Over the past 4 weeks, how **often** did you experience discomfort or pain during vaginal penetration?

- Did not attempt intercourse
- Almost always or always
- Most times (more than half the time)
- Sometimes (about half the time)
- A few times (less than half the time)
- Almost never or never

18. Over the past 4 weeks, how **often** did you experience discomfort or pain following vaginal penetration?

- Did not attempt intercourse
- Almost always or always
- Most times (more than half the time)
- Sometimes (about half the time)
- A few times (less than half the time)
- Almost never or never

19. Over the past 4 weeks, how would you rate your **level** (degree) of discomfort or pain during or following vaginal penetration?

- Did not attempt intercourse
- Very high
- High
- Moderate
- Low
- Very low or none at all

Thank you for completing this questionnaire

6.2. The Female Sexual Medicine and Women’s Health Program form

Appendix1

Clinician to Complete:	
Vaginal Assessment Scale (VAS) <i>(Please check only one response/item)</i>	Vulvar Assessment Scale (VuAS) <i>(Please check only one response/item)</i>
Dryness (0) <input type="checkbox"/> None (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe	Dryness (0) <input type="checkbox"/> None (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe
Soreness (0) <input type="checkbox"/> None (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe	Soreness (0) <input type="checkbox"/> None (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe
Irritation (0) <input type="checkbox"/> None (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe	Irritation (0) <input type="checkbox"/> None (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe
Dyspareunia (Pain w/intercourse) (0) <input type="checkbox"/> None (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe (99) <input type="checkbox"/> No Attempt	Painful to Touch (0) <input type="checkbox"/> None (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe (99) <input type="checkbox"/> No Attempt
To be computed by clinical team: Vaginal Total Score: _____ Vaginal Composite (Average) Score: _____	To be computed by clinical team: Vulvar Total Score: _____ Vulvar Composite (Average) Score: _____
Health Promotion Strategies (Please check appropriate response)	
Vaginal Lubricant with Sexual Activity and/or Vaginal Health Promotion Strategy (dilator) (1) <input type="checkbox"/> Not Using (2) <input type="checkbox"/> Rarely (3) <input type="checkbox"/> Sometimes (4) <input type="checkbox"/> Always (5) <input type="checkbox"/> Not Active (6) <input type="checkbox"/> Not Applicable Type of Lubricant: _____	Recommendations (1) <input type="checkbox"/> Continue (2) <input type="checkbox"/> Recommended Today (3) <input type="checkbox"/> Increase Use (4) <input type="checkbox"/> Restart
Pelvic Floor Exercises (1) <input type="checkbox"/> Never (2) <input type="checkbox"/> Rarely (3) <input type="checkbox"/> A few times per week (4) <input type="checkbox"/> Daily (5) <input type="checkbox"/> Not Applicable	Recommendations (1) <input type="checkbox"/> Continue (2) <input type="checkbox"/> Recommended Today (3) <input type="checkbox"/> Increase Use (4) <input type="checkbox"/> Restart
Internal Vaginal Moisturizers Type (used internally): _____ (1) <input type="checkbox"/> Not Using (2) <input type="checkbox"/> 1x/wk (3) <input type="checkbox"/> 2-3x/wk (4) <input type="checkbox"/> 4-5x/wk (5) <input type="checkbox"/> 5+/wk (6) <input type="checkbox"/> Not Applicable External Moisturizer <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No Type (used externally): _____ Frequency: _____	Recommendations (1) <input type="checkbox"/> Continue (2) <input type="checkbox"/> Recommended Today (3) <input type="checkbox"/> Increase Use (4) <input type="checkbox"/> Restart
Dilator Therapy (1) <input type="checkbox"/> Never (2) <input type="checkbox"/> 1x/wk (3) <input type="checkbox"/> 2-3x/wk (4) <input type="checkbox"/> 4-5x/wk (5) <input type="checkbox"/> 5+/wk (6) <input type="checkbox"/> Not Applicable (7) <input type="checkbox"/> Other Frequency: _____ If using, size of dilator (1) <input type="checkbox"/> 1 (2) <input type="checkbox"/> 2 (3) <input type="checkbox"/> 3 (4) <input type="checkbox"/> 4 (5) <input type="checkbox"/> 5 If using, pain with dilator (0) <input type="checkbox"/> None (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe	Recommendations (1) <input type="checkbox"/> Continue (2) <input type="checkbox"/> Recommended Today (3) <input type="checkbox"/> Increase Use (4) <input type="checkbox"/> Restart
Pain with gynecologic exam (0) <input type="checkbox"/> None (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe (4) <input type="checkbox"/> No Exam Between Appointments	
Clinician Signature: _____ Title: _____ Date: _____ Time: _____	

Clinician to Complete: Gynecologic Evaluation (Please check appropriate response) <input type="checkbox"/> No Gynecologic Evaluation				
Pelvic Pain with Exam	<input type="checkbox"/> Yes (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe	(0) <input type="checkbox"/> No	(99) <input type="checkbox"/> Not Assessed	
Vaginal Agglutination	<input type="checkbox"/> Yes (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe	(0) <input type="checkbox"/> No	(99) <input type="checkbox"/> Not Assessed	
Scarring/Adhesions	<input type="checkbox"/> Yes (1) <input type="checkbox"/> Mild (2) <input type="checkbox"/> Moderate (3) <input type="checkbox"/> Severe	(0) <input type="checkbox"/> No	(99) <input type="checkbox"/> Not Assessed	
Vaginal Health Assessment (Please check appropriate response)				
(0) / (99)	(1)	(2)	(3)	
pH	<input type="checkbox"/> <5	<input type="checkbox"/> 5-6.5	<input type="checkbox"/> >6.5	<input type="checkbox"/> Not Assessed
Moisture	<input type="checkbox"/> Normal moisture (with white flocculent fluid)	<input type="checkbox"/> Minimal moisture (with superficial layer of scanty thin white mucus)	<input type="checkbox"/> No moisture	<input type="checkbox"/> Not Assessed
Rugosity	<input type="checkbox"/> Good (thick rugated folds)	<input type="checkbox"/> Minimal (poorly rugated)	<input type="checkbox"/> None (loss of rugation, w/smooth vaginal walls)	<input type="checkbox"/> Not Assessed
Elasticity	<input type="checkbox"/> Excellent (fully distensible, with no or minimal tightness, for full speculum exam)	<input type="checkbox"/> Fair (moderate loss of distensibility, requiring modification in speculum exam [width and/or length])	<input type="checkbox"/> Poor (severe loss of distensibility, prohibiting speculum exam)	<input type="checkbox"/> Not Assessed
Length of Vagina	<input type="checkbox"/> >6cm	<input type="checkbox"/> 4-6cm	<input type="checkbox"/> <4cm	<input type="checkbox"/> Not Assessed
Thickness	<input type="checkbox"/> Normal (no signs of atrophy)	<input type="checkbox"/> Thin walls	<input type="checkbox"/> Papery thin, transparent, visible blood vessels	<input type="checkbox"/> Not Assessed
Epithelial Integrity	<input type="checkbox"/> Normal (no petechiae, non-friable)	<input type="checkbox"/> Petechiae after scraping/swabbing	<input type="checkbox"/> Petechiae present prior to contact, or bleeds w/contact	<input type="checkbox"/> Not Assessed
Vascularity	<input type="checkbox"/> Good (pink)	<input type="checkbox"/> Fair (pale)	<input type="checkbox"/> Minimal (no color)	<input type="checkbox"/> Not Assessed
Vulvar Atrophy	<input type="checkbox"/> Mild (dry, pale, thinning, and/or diminished fullness of tissue)	<input type="checkbox"/> Moderate (dry, pale, shiny, labial flattening and/or hair loss)	<input type="checkbox"/> Severe (loss of labial architecture, decrease size of clitoris, prominent or telescoping urethra)	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Not Assessed
Vulvar Irritation	<input type="checkbox"/> Mild (mild erythema, mild inflammation, non-tender to palpation)	<input type="checkbox"/> Moderate (erythema, inflammation, mild tenderness, skin intact)	<input type="checkbox"/> Severe (severe erythema, inflammation, tender to even light touch and/or fissures)	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Not Assessed
Vaginal Irritation	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Not Assessed
Vestibular Irritation	(1) <input type="checkbox"/> Yes (0) <input type="checkbox"/> Not Present		Vaginal Stenosis (1) <input type="checkbox"/> Yes (0) <input type="checkbox"/> Not Present	
Incontinence	(1) <input type="checkbox"/> Fecal (0) <input type="checkbox"/> No Fecal (1) <input type="checkbox"/> Urinary (0) <input type="checkbox"/> No Urinary		Pad Use (1) <input type="checkbox"/> Yes (0) <input type="checkbox"/> No	