

Een vaginale verjongingskuur zonder oestrogenen, of hoe een fractionele CO₂-laserbehandeling vulvovaginale atrofie en haar klachten doet verdwijnen



Patrick Puttemans

Patrick Puttemans
Gynaecologie, Dworp

Vulvovaginale atrofie is het gevolg van het wegvallen van de endogene oestrogeenproductie bij de menopauze. De schede wordt stilaan dunner en gevoeliger, en verliest haar stevigheid, soepelheid en elasticiteit. Naast vaginale droogte ontstaat vaak een gevoel van irritatie met jeuk en/of branderigheid, waardoor vrijen onaangenaam of pijnlijk wordt. Ook verminderde blaascontrole wordt vaak vermeld, evenals urinaire stressincontinentie. Deze klachten – zowel buiten als in de seksuele sfeer – verminderen de levenskwaliteit, treden op in verschillende combinaties en zijn zeer frequent. Heel vaak worden ze echter verzwegen, in de overtuiging dat hier toch geen remedie voor bestaat, of uit schroom om dergelijke klachten te melden aan een zorgverlener. De fractionele CO₂-laserbehandeling van de vulvovaginale mucosa vindt plaats in de gewone consultatieruimte, mits de nodige aanpassingen afgekeken van de CO₂-laserbehandeling van de huid in de esthetische dermatologie. Deze behandeling wordt reeds courant toegepast in talloze gynaecologische praktijken in het buitenland. Ze biedt een micro-invasieve, niet-hormonale, pijnloze én duurzame oplossing voor de klachten die zijn ontstaan door een dergelijke atrofie. Bovendien kan ze ook worden toegepast bij patiënten die door het verlies van beide eierstokken, een bestraling van het bekken en/of een chemotherapie voortijdig gemenopauzeerd raken en vaak geen hormonen willen/mogen gebruiken. Tijdens het genezingsproces volgend op elke laserbehandeling treedt simultaan een verjonging op van de schedewand, die progressief haar normale dikte, stevigheid, soepelheid, elasticiteit én afscheiding herwint. De klachten door vulvovaginale atrofie verdwijnen dan ook snel. Het effect is optimaal na 3 sessies (één om de 4 à 6 weken). Nadien volstaat volgens de eerste pilootstudies 1 jaarlijkse onderhoudsbehandeling. Deze laserbehandeling zorgt er dus niet alleen voor dat de klachten dankzij atrofie verdwijnen door het verjongingseffect, maar dit effect wordt bovendien bekomen en bestendig zonder (de nood aan of het simultaan gebruik van) hormoonpreparaten.

Inleiding

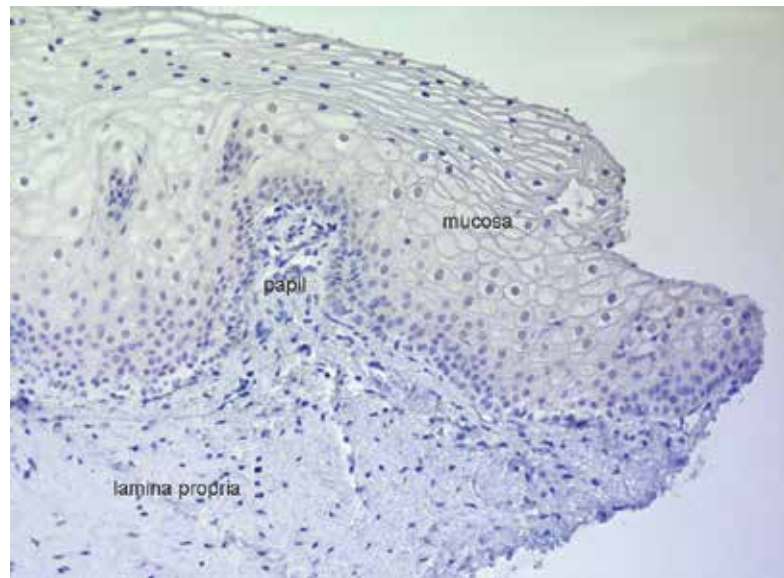
De klachten die het gevolg (kunnen) zijn van vulvovaginale atrofie (VA) hebben een belangrijke negatieve impact op het welzijn, de levenskwaliteit en seksualiteit van de gemenopauzeerde vrouw. Dit geldt overigens niet alleen voor de atrofieklachten ten gevolge van een natuurlijke menopauze, maar *a fortiori* ook voor de atrofie die resulteert uit een premature, heelkundige, chemo- en/of radiotherapeutisch geïnduceerde menopauze. De fractionele CO₂-laserbehandeling van de atrofische vulvovaginale mucosa (gepatenteerd onder de naam MonaLisa Touch™)

biedt hier al een drietal jaren een interessant micro-invasief, pijnloos, duurzaam én niet-hormonaal alternatief voor het huidige toch beperkte arsenaal aan behandelingsmogelijkheden. Tijd voor een analyse.

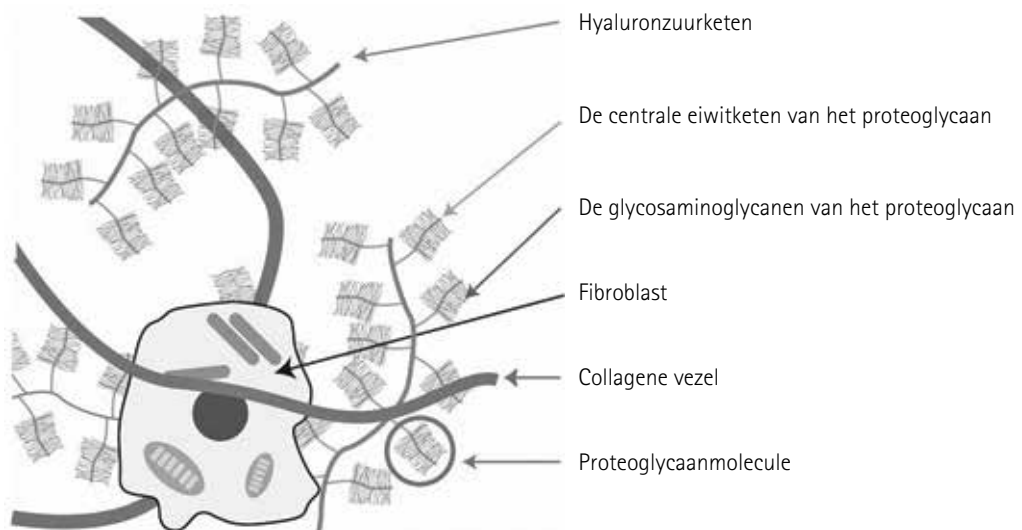
De vulvovaginale mucosa

De vulvovaginale mucosa en de daaronder liggende lamina propria (1) (**Figuur 1**) spelen de hoofdrol in dit verhaal. De mucosa wordt gevormd door een niet-gekeratiniseerd meerlagig plaveiselcellepitheel dat georganiseerd is in

Figuur 1: Mayer's hematoxylinekleuring van de schedemucosa.



Figuur 2: Een schematische voorstelling van de extracellulaire matrix in de lamina propria.

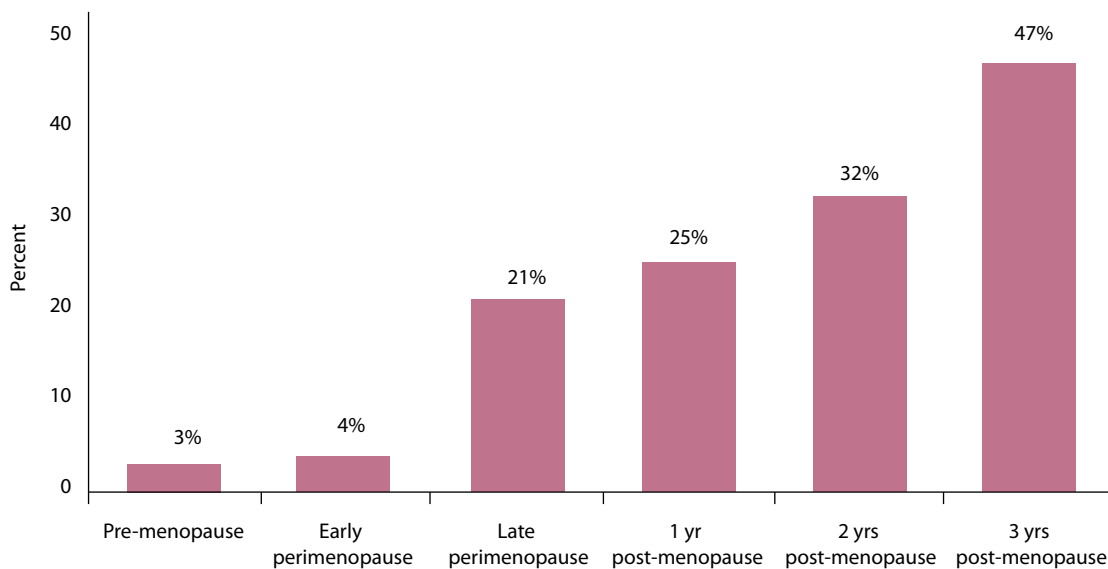


weefselvloeiën of -kammen, rugae genaamd. Deze zijn prominenter aanwezig in het caudale derde van de schede als transversaal verlopende, concentrische randen. Rugae laten toe dat de schedewand wordt uitgerekt en het oppervlak ervan vergroot, zoals tijdens het vrijen en bij de indaling en geboorte van kinderhoofd of stuit. De mucosa zelf vertoont een dynamisch groeiproces waarbij nieuwe plaveiselcellen continu worden aangemaakt vanuit de basale laag en na verloop van tijd weer afschilferen aan de oppervlakte, zoals op al de andere plaatsen van het lichaam waar mechanische prikkels zoals microtraumata en frictie een doorlopende vernieuwing van de mucosa noodzakelijk maken (in de mond, slokdarm, neusvestibulum, enz.). Deze niet-verhoorde oppervlakten dienen bovendien door lichaamssecreties vochtig te worden gehouden om uitdroging te voorkomen. Aan cervicale zijde gaat deze

vaginale mucosa over in het eenlagig cilindrisch endocervicaal klierepithel ter hoogte van de squamocolumnaire junctie. Aan vulvaire zijde is er de overgang met de huid, een verhoord meerlagig plaveiselcelepithel, ter hoogte van de binnenzijde en randen van de kleine schaamlippen.

De lamina propria onder de vaginale mucosa is georganiseerd in zogenaamde papillen en bestaat uit bindweefsel dat rijk is aan collageen, elastische vezels, haarvaatjes, fibroblasten en lymfocyten (geen lymfeklieren). Daarnaast vinden we er zogenaamde glycosaminoglycanen, die bij elkaar worden gehouden in een complexe structuur van aggregaten met hyaluronzuur, bindings- en kernproteïnen (proteoglycanen). Deze glycosaminoglycaanaggregaten zijn in staat om belangrijke hoeveelheden water vast te houden, wat resulteert in een gelachtige substantie

Figuur 3: Prevalentie van vaginale droogheid bij en na de menopauze (9).



die samen met de collageenvezels de extracellulaire matrix vormt (Figuur 2). Wat de productie van deze matrix betreft, is er een sleutelrol weggelegd voor de fibroblasten. Het is ook deze lamina propria die essentieel is voor de ondersteuning, voeding en stofwisseling van de hierbovenliggende vaginale mucosa en haar architectuur, zowel qua stevigheid, elasticiteit als vochtigheid. Dezelfde glycosaminoglycanen of GAG's zijn overigens ook terug te vinden in het viskeuze transsudaat aan mucopolysacchariden dat, samen met de afscheiding van de Bartholinklieren en het mucus afkomstig van het cervicaal klierepitheel, zorgt voor de lubricatie van de schede bij seksuele opwinding, met de nodige variaties naargelang het moment in de menstruele cyclus.

De vaginale mucosa heeft ten slotte een belangrijke functie als barrière, aangezien het in de schede afgescheiden glycogeen door de schedeflora (met name de *Döderlein-lactobacillen*) gemetaboliseerd wordt, wat resulteert in een verlaging van de pH die op zijn beurt een belangrijke bescherming vormt tegen pathogene kiemen.

Het voedend of 'trofisch' effect op het behoud van de architectuur en werking van de schede wordt gestuurd door oestrogenen en de (door binding ermee uitgelokte) expressie van de α - en β - oestrogeenreceptoren, waarvan de hoogste concentratie voorkomt in de vaginale mucosa (2). Het precieze mechanisme achter de vaginale epitheelcelproliferatie, -differentiatie en -maturing is nog onduidelijk, maar het gehalte aan circulerende oestrogenen bepaalt ook de graad van receptorexpressie. Er is met andere woorden een lage expressie van de oestrogeenreceptoren wanneer tijdens de menopauze het gehalte aan circulerende oestrogenen laag is (3-5). Maar het is niet omdat

de expressie laag is dat de densiteit aan oestrogeenreceptoren ook afneemt bij lage oestrogeenconcentraties in de weefsels. Dit verklaart meteen waarom exogene oestrogenen de expressie van de aanwezige receptoren opnieuw kunnen opkrikken (5). Oestrogenen zijn ten slotte ook belangrijk voor het behoud van een normale densiteit aan gladde spiervezels, bloedvaten en zenuwuiteinden in de schedewand en voor een normale immuunrespons.

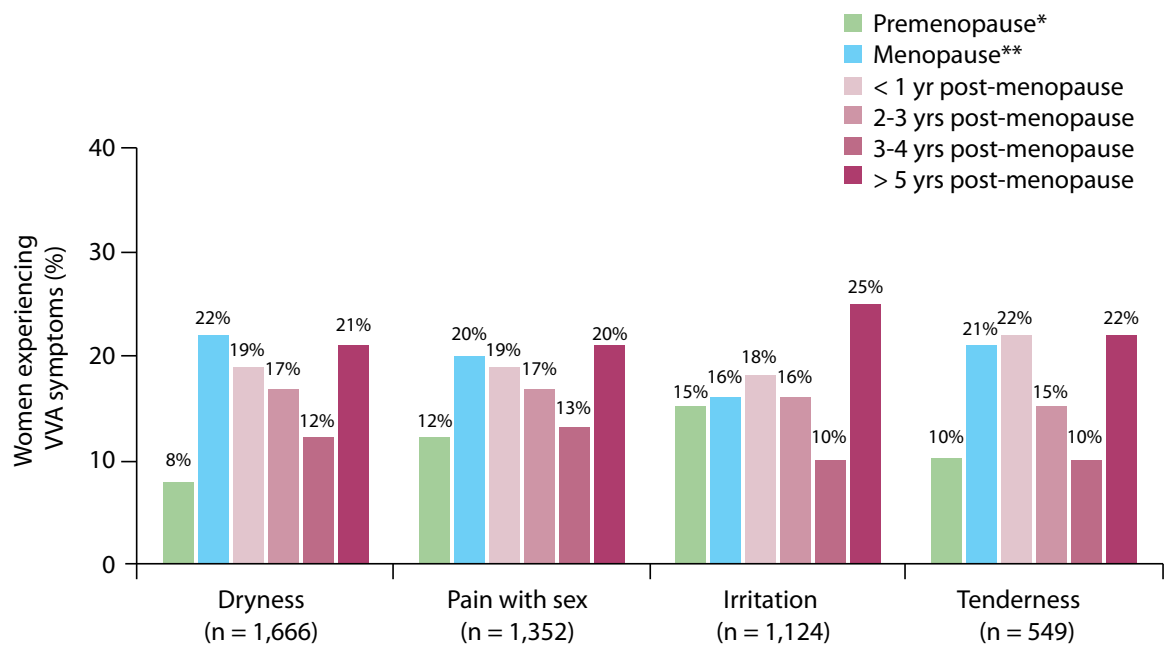
Vulvovaginale atrofie

VA is een chronische toestand volgend op de afgenomen oestrogeenspiegels in de weefsels na de menopauze, en wordt gekenmerkt door een aantal symptomen en kenmerken bij klinisch onderzoek (6, 7):

- een verdunning van de epitheliale aflijning, niet alleen van de schede maar van de hele lagere genito-urinaire tractus, met vervlakking van de vaginale rugae;
- resulterend in een bleek, droog en soms ontstoken aspect van de mucosa bij speculumonderzoek;
- een verlies aan zowel stevigheid als elasticiteit;
- een shift naar een overwegend anaërobe schedeflora met pH-stijging en een verhoogde vatbaarheid voor vaginale infecties tot gevolg;
- een merkbare vaginale droogte door de afgenomen lubricatie;
- een progressieve vernauwing van schede en introitus;
- een progressieve verkorting van de vagina;
- een langzame regressie van de kleine schaamlippen.

In tegenstelling tot de actieve rol en functie van de fibroblasten in de lamina propria vóór de menopauze, vinden we in de atrofische lamina propria overwegend 'slapende', dus metabool inactieve fibrocyten terug.

Figuur 4: Begin van de klachten door vulvovaginale atrofie (10).



*Premenopause defined as before menopause
 **Menopause defined as 1 year following last menstrual period

Kingsberg SA, et al. J Sex Med 2013;10:1790-9.

Klachten

Vaginale droogte is het hoofdsymptoom waarvan de meeste patiënten met atrofie zullen klagen (37%). Ook een gevoel van irritatie, branderigheid en/of jeuk wordt vaak vermeld (18,6%). Vaginale afscheiding, al dan niet met een hinderlijke geur maar zonder pathogenen, is minder frequent (10,6%). Pollakisurie (16,5%), dysurie (5,2%), suboptimale mictiecontrole tot en met urinaire stressincontinentie (10,4%) horen ook bij het plaatje. Dit heeft recent geleid tot een naamswijziging in de vakliteratuur: de termen 'vulvovaginale atrofie' en 'atrofische vaginitis' doen immers afbreuk aan deze laatste overwegend urinaire klachten en daarom werd in een internationale consensus de term 'vulvovaginale atrofie' geschrapt en vervangen door 'genito-urinair syndroom van de menopauze' (*genito-urinary syndrome of menopause*, afgekort GSM) (8).

Opvallend is dat bovenvermelde klachten, die patiënten danig en dagelijks kunnen hinderen, geen enkel verband hebben met het seksuele. Een branderig gevoel tot pijn tijdens en na het vrijen komt uiteraard ook voor en deze dyspareunie zal in ongeveer 10-24% van de gevallen met GSM als klacht vermeld worden.

Impact van deze klachten

De meeste klachten nemen in frequentie toe naarmate deze vrouwen verder in de postmenopauze komen

(Figuur 3) (9), hoewel in de studie van Kingsberg (10) ongeveer evenveel vrouwen de aanvang van de klachten situeren bij de start van de menopauze, als meer dan 5 jaar in de postmenopauze (Figuur 4).

Recente grootschalige enquêtes hebben de impact van deze klachten ten gevolge van vulvovaginale atrofie beter dan ooit tevoren in kaart gebracht. Ook werd aangetoond dat de impact ervan zonder meer gigantisch is en zwaar werd onderschat door de zorgverlening in het algemeen, zeker als men kijkt naar de significant toegenomen levensverwachting van de vrouw de laatste decennia. De gevonden percentages worden toegelicht in Tabel 1.

- De 'VIVA' (*Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes*) online survey werd uitgevoerd bij 3.520 postmenopauzale vrouwen uit de VS, Canada en Europa (11, 12).
- De 'REVIVE' (*Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes*)-enquête (10) bevroeg 3.046 postmenopauzale vrouwen mét klachten van GSM.
- De 'CLOSER' (*CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships*)-bevraging (13, 14) onderzocht, bij 4.100 heteroseksuele koppels, meer specifiek en bij beide partners de weerslag van de klachten t.g.v GSM op hun seksueel functioneren en op de relatie met de partner.

Tabel 1: Bevindingen van de 'VIVA'-, 'REVIVE'- en 'CLOSER'-enquêtes.

'VIVA' online survey 2012
- n = 3.520 postmenopauzale vrouwen, met LM > 5 jaar eerder en waarvan n = 500 in de VS:
- vaginale ongemakken (48%) (sinds > 12 maanden bij 82% van die groep)
- vaginale droogte (85%)
- dyspareunie (52%)
- negatieve impact van VVA op hun leven (80%)
- vooral op het vlak van seksuele intimiteit (75%)
- 68% vindt zich hierdoor seksueel minder aantrekkelijk
- 36% voelt zich hierdoor 'oud'
- 33% vermeldt een negatieve impact op de relatie met hun partner
- 26% vermeldt een negatieve weerslag op hun gevoel van eigenwaarde
- 25% rapporteert een afgenomen levenskwaliteit
- 37% had nog geen zorgverlener opgezocht in verband hiermee
- 40% had een jaar of langer gewacht vooraleer die stap te zetten
- 78% vermeldt het gebruik van een behandeling voor deze ongemakken
- voornamelijk glijmiddelen en hydraterende crèmes (65%)
- een of andere vorm van hormoontherapie (34%)
'REVIVE' survey
- n = 3.046 postmenopauzale vrouwen met klachten van VVA waaronder
- 55% droogheid
- 44% dyspareunie
- 37% irritatie
- met een negatief effect op het genot bij intiem contact in 59%
- verstoring van de slaap in 24%
- verminderd algemeen welbevinden in 23%
- afgenomen levenskwaliteit in 23%
- opvallend weinig vrouwen schreven deze klachten toe aan de menopauze (24%)
- of aan hormonale veranderingen (12%)
- 56% besprak deze klachten al ooit met een zorgverlener
- 40% van de respondenten gebruikten producten om de klachten te verhelpen:
- 29% koos voor vrij verkrijgbare 'over the counter' producten voor lokaal gebruik, met als belangrijkste kritiek onvoldoende verlichting van de symptomen en het lastig en vaak ongelegen gebruik ervan
- vaginale hormoonpreparaten op medisch voorschrift werden door slechts 11% gebruikt. Bezorgdheid over de bijwerkingen en vrees voor kanker waren de voornaamste redenen voor dit beperkt gebruik
'CLOSER' survey 2013
- n = 4.100 heterokoppels (UK, Finland, Noorwegen, Zweden, Denemarken, Italië, Frankrijk, Canada en de VS)
- 28% van de vrouwen lichtten hun partners niet in wanneer ze voor het eerst vaginaal ongemak ondervonden
- vooral omdat ze dit beschouwden als "een natuurlijk onderdeel van het ouder worden" (52%) of
- uit schaamte (21%)
- 82% van de mannelijke partners verwachten hun klachten met hun partner te kunnen delen en bespreken
- mannelijke partners hebben minder moeite om dit onderwerp ter sprake te brengen (68% vs. 58% resp.)
- hinder door VVA resulteerde in:
- minder vaak seks (vrouwen 58%, mannen 61%)
- minder bevredigende seks (vrouwen 49%, mannen 28%)
- het uitstellen van seks (vrouwen 35%, mannen 14%) en dit werd toegeschreven aan:
- dyspareunie (vrouwen 55%, mannen 61%)
- verlaagd libido bij de vrouw (vrouwen 46%, mannen 43%)

Deze situatie staat haaks op de uit 1948 daterende WHO-definitie van gezondheid ("Gezondheid is een toestand van volledig lichamelijk, geestelijk en maatschappelijk welzijn en niet slechts de afwezigheid van ziekte of

gebreken."), en verdient meer aandacht en meer behandelingsmogelijkheden. De plaats ontbreekt om dieper in te gaan op het huidig therapeutisch arsenaal en op toekomstige behandelingsmogelijkheden.

De CO₂-laser en de huid

De CO₂-laser is de infrarode laser van het eerste uur. Zijn optische energie met een golflengte van 10.600nm wordt hoofdzakelijk en volledig geabsorbeerd door het intra- en extracellulair water in onze weefsels. Daar wordt het omgezet in thermische energie of warmte, met weefselverdamming of -coagulatie als gevolg. In ons vakgebied is deze laser vooral bekend van de colposcopisch gerichte behandeling van cervixdysplasie en de laparoscopisch gerichte behandeling van gynaecologische aandoeningen zoals endometriose. Terwijl het gebruik van de CO₂-laser in de gynaecologie de laatste jaren sterk is afgenomen, kent het gebruik ervan steeds meer succes in de esthetische dermatologie. Hoewel het gebruik aanvankelijk voorkwam bij de behandeling van littekens door acne of brandwonden, bleek deze CO₂-laser het efficiëntst voor huidverjonging en -verstrakking. Los van de indicatie is een intens erytheem van 4 à 5 maanden het belangrijkste neveneffect van deze behandeling, wat uiteraard belangrijke sociale implicaties heeft bij behandelingen van het aangezicht. Als voornaamste risico's worden littekens (5-10% naargelang de locatie) en hypopigmentatie (tot 15% en dit na 6-10 maanden) vermeld (15).

Een fractie volstaat

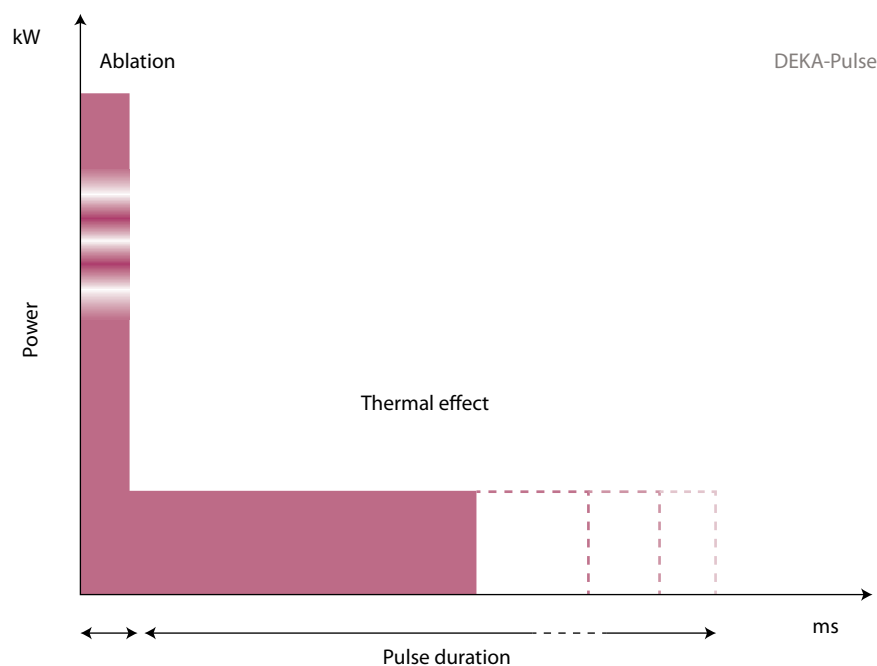
In 2004 kwam dan de ontdekking dat wanneer de huid niet in haar geheel maar slechts partieel ('fractioneel' of 'gefractioneerd') met de CO₂-laser werd behandeld (16), het resultaat niet alleen hetzelfde of beter was, maar de

genezing bovendien gepaard ging met significant minder neveneffecten (15). Fractionele lasers veroorzaken microthermische 'dots' of puntjes van ablatie en coagulatie, terwijl de tussenliggende huid onbeschadigd blijft. Het is die onbeschadigde huid die de genezing van de behandelde huid helpt en versnelt. De warmte gegenereerd door de laser penetreert op die manier bovendien dieper in het derm, wat resulteert in een betere neocollagenese en een duurzamere collageenremodellering enerzijds, met minder littekenvorming nadien anderzijds (17). Het nadeel is dan weer de lagere efficiëntie ten opzichte van de traditionele methode, wat de spreiding van de behandeling over verschillende sessies noodzakelijk maakt.

De D- of DEKA-pulse

De ervaring van de firma DEKA met de ontwikkeling en fabricatie van CO₂-lasers gaat terug tot de jaren tachtig en in 2004 startten zij de ontwikkeling van de micro-ablatieve fractionele huidvernieuwing of DOT-therapie voor dermatologisch gebruik. In 2008 startte de ontwikkeling van de V²LR (*vulvovaginal laser reshaping*) en vervolgens de micro-ablatieve gefractioneerde CO₂-laserbehandeling van vulvovaginale atrofie. Het startpunt was de vaststelling van een verjongingseffect op weefsels in het algemeen, niet alleen op de huid en niet alleen met een louter esthetisch doel. Bovendien zijn er belangrijke verschillen tussen het stratum corneum van de huid, rijk aan keratine en arm aan water, en de mucosa van de schede, rijk aan collageen en water.

Figuur 5: De D- of DEKA-pulse grafisch voorgesteld.



Figuur 6: Hi-scan V²LR met vaginale probe.



Daarom werd voor de vaginale mucosa een speciale D- of DEKA-pulse ontwikkeld met 2 onderdelen die na elkaar terechtkomen op dezelfde plaats (twee effecten in één) (Figuur 5):

- een eerste korte puls met hoog piekvermogen om met lichtsnelheid het oppervlakkig deel van het epitheel van de atrofische mucosa te vaporiseren (vandaar de term micro-ablatief);
- aansluitend een tweede langere puls met een lager piekvermogen, wat toelaat de warmte van de laser-energie tot dieper in de lamina propria te brengen. Op die manier wordt de neocollagenese en de aanmaak van nieuwe extracellulaire matrix gestimuleerd door de fibrocyten opnieuw te activeren tot fibroblasten.

Het toestel dat de CO₂-laserstraal genereert is een 60 Watt SmartXide² V²LR of SmartXide Touch. Daarop wordt een zogenaamd Hi-Scan V²LR scansysteem gemonteerd dat de verschillende instelbare parameters van de dots en van de D-puls uitvoert. Op dit scansysteem wordt dan de vaginale probe gemonteerd om de gefractioneerde CO₂-laserbehandeling van de schedemucosa te kunnen uitvoeren. Figuur 6 toont het scansysteem en de daarop gemonteerde vaginale probe (Figuur 6).

Vervolgens waren er een reeks trials, haalbaarheidsstudies en case reports om de D-puls, het scansysteem, het behandelingsprotocol en het klinisch gebruik van de laser verder te verfijnen en op punt te stellen. In 2011 volgde een eerste publicatie over de ervaringen van een team gynaecologen werkzaam aan de universiteit van Mendoza in Argentinië, dat 92 postmenopauzale patiënten behandelde volgens een experimenteel protocol (18). De vragenlijsten met de beoordelingen van de patiënten toonden na de behandeling een significante verbetering van de vaginale droogte (67,5%), dyspareunie (62,5%) en branderigheid (50%). Deze bevindingen werden herhaaldelijk en op overtuigende wijze bevestigd in de klinische studies die daarop

Figuur 7: De mogelijke instellingen van het CO₂-lasertoestel.



volgden (19-22), met toepassing van de *Vaginal Health Index* (VHI), visuele analoge schalen (VAS), de *Short Form 12* (SF-12) en de *Female Sexual Function Index* (FSFI) om respectievelijk de vaginale status, de subjectieve intensiteit van elke klacht door WA apart, de algemene levenskwaliteit en het seksueel functioneren te meten voor en na elke lasersessie.

Terwijl in de esthetische dermatologie een foto voor en na vaak volstaat om het effect van de behandeling objectief te illustreren, begrepen de onderzoekers in Calenzano en Milaan al vlug dat ze hier anders te werk dienden te gaan om het verjongingseffect op de mucosa en het 'functioneel' herstel van de schede aan te tonen. Bovendien is onze kennis over de vaginale mucosa eerder summier, vergeleken met de talloze publicaties over de anatomie en fysiologie van de huid. Daarop werkten het San Raffaele-hospitaal in Milaan en de Universiteit van Pavia samen het meest optimale en veilige behandelingsprotocol uit, rekening houdend met de verschillende instelbare parameters zoals het laser vermogen (W), de belichtings-tijd of *dwell time* (in µs), het aantal en de afstand (in µm)

tussen de *dots*, het *stack*-niveau (de 'Smart Stack' is een elektronische sturing die toelaat dezelfde laserpuls 1 tot 5 keer op exact dezelfde positie te herhalen), de totale energie-*fluence* in J/cm^2 en de behandelingsdensiteit (percentage behandelde mucosa op de totale oppervlakte, meestal zo'n 6,5%) (Figuur 7). Het effect is optimaal na 3 sessies, een om de 4 à 6 weken. Nadien zou een jaarlijkse onderhoudsbehandeling van één sessie volstaan om het bekomen effect te bestendigen.

Die microscopische en ultrastructurele bevindingen voor en na de opeenvolgende lasersessies werden dit jaar gepubliceerd in twee bijkomende publicaties (23, 24). Kort samengevat vermeldt men:

- een opvallend dikker en niet langer atrofisch uitziend epitheel met een basale laag van dicht opeengepakte en duidelijk prolifererende cellen en opnieuw duidelijke papillen van de onderliggende lamina propria;
- een significante opslag van glycogeen in de grote epitelcellen die de tussenlaag en oppervlakkige laag van de mucosa uitmaken, als expressie van een hersteld differentiatiemechanisme specifiek gericht op de synthese van glycogeen;
- een hoge mate van exfoliatie van epitheliale cellen gevuld met glycogeen aan het epitheeloppervlak;
- in de fibroblasten wordt via de transmissie-elektronenmicroscopie een uitgebreid ruw endoplasmatisch reticulum met geassocieerde vesikels gezien, bestemd voor de synthese en opslag van procollageenmoleculen, alsook een opvallend goed ontwikkeld golgiapparaat met bijbehorende blaasjes voor de glycosilatie van eiwitten en de synthese van de moleculaire componenten van de grondmatrix, zoals glycoproteïnen, proteoglycanen en multiadhesieve glycoproteïnen; deze beelden staan in schril contrast met die van de slapende fibrocyten in de atrofische mucosa, en tonen een nieuwe en actieve cellulaire 'fabriek' voor de synthese van al de moleculaire componenten van de extracellulaire matrix;
- de dense aanwezigheid van haarvaten in de lamina propria die de activiteit van de fibroblasten stimuleren en ondersteunen; capillairen penetreren tot in de nieuw gevormde papillen, d.w.z. tot net onder het verdikte epitheel, voor een betere stofwisseling.

Al deze bevindingen werden bovendien gedaan bij vrouwen die geen oestrogenen kregen, niet oraal, noch transcutaan, noch vaginaal. Hieruit kan men opmaken dat de suprafysiologische hitteschok (tot zo'n 45 graden Celsius) veroorzaakt door de laser op dat beperkt aantal plaatsen van de schedemucosa in staat is om dit verjongingseffect autonoom te bekomen en te handhaven over heel de mucosa. Op die temperatuur treedt namelijk de *heat shock protein response* (HSPR) op, die alleen maar afkomstig kan zijn van onbeschadigde en functionele cellen in de omgeving. Vooral HSP47 kan fibroblasten stimuleren tot de aanmaak van nieuw collageen (de zogenaamde neocollagenese).

Er zijn uiteraard ook kritische geluiden te horen en te lezen, sommige gekleurd vanuit een '*conflict of interest*' en andere gegrond vanuit klinisch-wetenschappelijk perspectief (25, 26). Frequent is vooral de vraag naar nog meer data, niet van een en dezelfde groep maar via grotere multicentrische studies, en ook het beter bestuderen van alle (neven)effecten, zoals de veiligheid en efficiëntie van de behandeling op lange termijn, na de goedkeuring van deze *MonaLisa Touch™* door de FDA (de Amerikaanse *Food and Drug Administration*) eind vorig jaar.

Het is dan ook nog te vroeg om een besluit te schrijven in deze bijdrage, want het verhaal is nog niet af. Deze gefractioneerde CO_2 -laserbehandeling voor vulvovaginale atrofie heeft al heel wat sporen verdiend, maar het is pas bij het verschijnen van prospectief gerandomiseerde studies die het effect van deze nieuwe behandeling vergelijken met de huidige standaard van een lokale behandeling met lage doses oestrogenen, dat we de waarde ervan het best zullen kunnen inschatten. Dit al dan niet in combinatie met andere therapieën.

Epiloog: huid én mucosa

Er is tot slot één bijkomende aandoening waarvoor deze fractionele CO_2 -laserbehandeling met goed resultaat kan worden toegepast en dat is lichen sclerosus et atrophicus (LS). Het gaat hier om een chronische inflammatoire mucocutane aandoening die het vaakst voorkomt bij vrouwen met klachten van uitgesproken jeuk, branderigheid, pijn, dysurie, dyspareunie, seksuele dysfunctie en mettertijd zelfs aantasting van de normale anatomie, met bv. het progressief verdwijnen van de clitoris door fusie van de schaamlippen op de mediaanlijn. Een enkele keer ontardt de aandoening in een squameus celcarcinoom, vooral beschreven bij de anogenitale vormen van lichen sclerosus. De etiologie blijft onduidelijk maar men denkt hoe langer hoe meer in de richting van een primair auto-immuunproces. De prevalentie varieert van 0,1 à 0,3% in de praktijk van de dermatoloog tot 1,7% in de praktijk van de gynaecoloog (27, 28). De laatste jaren is het gebruik van krachtige topische corticosteroïden de eerste en vaak enige keuze om deze hardnekkige aandoening in remissie te houden, echter met dalend effect naarmate de lichen meer hyperkeratotisch wordt (29). De CO_2 -laserbehandeling van het cutane deel van LS wordt al langer toegepast (30, 31) maar recent werd ook het gebruik van de fractionele CO_2 -laserbehandeling van zowel de atrofische vulvovaginale mucosa als de door lichen aangetaste huid beschreven met goed resultaat in een pilotstudie bij hardnekkige corticoïd-resistente gevallen (32). Jeffrey Dell et al. (Knoxville, Tennessee, VS) meldden eenzelfde gunstig effect bij 15 patiënten met GSM én LS (ingezonden voor publicatie november 2015).

Referenties

1. Junqueira LC and Carneiro J, editors. Basic Histology: Text and Atlas. McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005; 11th edition.
2. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, et al. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. Br J Obstet Gynaecol 1998;105(2):216-22.
3. Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, et al. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 2001;185(6):1325-30.
4. Cavallini A, Dinaro E, Giocolano A, et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. Maturitas 2008;59(3):219-25.
5. Blakeman PJ, Hilton P and Bulmer JN. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. BJU Int 2000;86(1):32-8.
6. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. Mayo Clin Proc 2010;85(1):87-94.
7. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. Am Fam Physician 2000;61(10):3090-6.
8. Portman DJ, Gass ML, Kingsberg S, et al. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society. Menopause 2014;21(10):1063-8.
9. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective, population-based study of menopausal symptoms. Obstet Gynecol 2000;96(3):351-8.
10. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangeEs) survey. J Sex Med 2013;10(7):1790-9.
11. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. Climacteric 2012;15:36-44.
12. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, et al. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. Menopause 2013;20:1043-8.
13. Nappi RE, Mattsson LA, Lachowsky M, et al. The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. Maturitas 2013;75:373-9.
14. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, et al. The CLOSER (Clarifying Vaginal Atrophy's Impact On Sex and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. J Sex Med 2013;10:2232-41.
15. Ortiz AE, Goldman MP and Fitzpatrick RE. Ablative CO₂ lasers for skin tightening: traditional versus fractional. Dermatol Surg 2014;40:5147-51.
16. Manstein D, Herron GS, Sink RK, et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med 2004;34:426-38.
17. Rahman Z, MacFalls H, Jiang K, et al. Fractional deep dermal ablation induces tissue tightening. Lasers Surg Med 2009;41:78-86.
18. Gaspar A, Addamo G, Brandi H. Vaginal fractional CO₂ laser: a minimally invasive option for vaginal rejuvenation. Am J Cosmet Surg 2011;28(3):156-62.
19. Salvatore S, Nappi RE, Zerbini N, et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. Climacteric 2014;17:363-9.
20. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Origoni M, et al. Microablative fractional CO₂ laser improves dyspareunia related to vulvovaginal atrophy: a pilot study. Journal of Endometriosis 2014;6(3):150-6.
21. Perino A, Calligaro A, Forlani F, et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO₂ laser. Maturitas 2015;80:296-301.
22. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO₂ laser in women with vulvovaginal atrophy. Climacteric 2015;18:219-25.
23. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasios S, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. Menopause 2015;22(8):845-9.
24. Zerbini N, Serati M, Origoni M, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. Lasers Med Sci 2015;30:429-36.
25. Krychman ML, Shifren JL, Liu JH, et al. Laser treatment safe for vulvovaginal atrophy? The North American Menopause Society (NAMS) e-Consult 2015;11(3).
26. Singh A, Swift S, Khullar V, et al. Laser vaginal rejuvenation: not ready for prime time. Int Urogynecol J 2015;26:163-4 (with 'Comments' by Roberti Maggiore UL, Candiani M and Salvatore S in Int Urogynecol J 2015;26:783 and a 'Response to Comments' by Digesu A in Int Urogynecol J 2015;26:785).
27. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. Transactions of the St. John's Hospital Dermatological Society 1971;57(1):9-30.
28. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. J Reprod Med Ob Gyn 2005;50(7):477-80.
29. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R et al. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. Arch Dermatol 2004;140:709-12.
30. Kartamaa M, Reitamo S. Treatment of lichen sclerosus with carbon dioxide laser vaporization. Br J Dermatol 1997;136:356-9.
31. Peterson CM, Lane JE, Ratz JL. Successful carbon dioxide laser therapy for refractory anogenital lichen sclerosus. Dermatol Surg 2004;30:1148-51.
32. Lee A, Lim A, Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus. Australian J Dermatol 2015; article published online and in press.

Kort bericht

Borstvoeding is goed voor de baby, maar niet alleen voor de baby

Een Amerikaanse studie heeft aangetoond dat vrouwen met zwangerschapsdiabetes minder vaak type 2-diabetes zullen krijgen als ze borstvoeding geven.

Dit observationele cohortonderzoek is uitgevoerd bij 1.035 vrouwen (Aziaten, blanken, latino's en zwarten) die tijdens hun laatste zwangerschap zwangerschapsdiabetes vertoonden. De vrouwen werden in de studie opgenomen 2 maanden na de bevalling en werden in vijf groepen ingedeeld: alleen of overwegend borstvoeding, alleen of overwegend flesvoeding, en een mengsel van borst- en flesvoeding. Bij inclusie in de studie werd een orale glucosetolerantietest met 75 g glucose uitgevoerd. Bij de vrouwen die op dat ogenblik geen diabetes hadden (n = 1.010), werd de OGTT jaarlijks gedurende twee jaar herhaald.

De auteurs bekeken hoeveel vrouwen diabetes ontwikkelden tijdens de follow-up en onderzochten ook of het type voeding invloed had op het risico op ontwikkeling van type 2-diabetes.

113 (11,8%) van de 959 geëvalueerde vrouwen kregen diabetes. Dat aantal was altijd lager bij de vrouwen die borstvoeding gaven. De HR van ontwikkeling van type 2-diabetes in vergelijking met de vrouwen die alleen flesvoeding gaven, was 0,64 bij de vrouwen die grotendeels flesvoeding of een gemengde voeding gaven, 0,54 bij de vrouwen die overwegend borstvoeding gaven, en 0,46 bij de vrouwen die alleen borstvoeding gaven (p voor de tendens 0,016).

Ook de duur van borstvoeding had invloed. De gecorrigeerde HR van

ontwikkeling van type 2-diabetes was 0,55 bij borstvoeding gedurende 2-5 maanden, 0,50 bij borstvoeding gedurende 5-10 maanden en 0,43 bij borstvoeding gedurende meer dan 10 maanden versus borstvoeding gedurende 0-2 maanden (p voor de tendens 0,007).

17 (3,9%) van de 205 vrouwen die alleen borstvoeding gaven gedurende 2 maanden, kregen diabetes, tegen 27 (8,8%) van de 153 vrouwen die alleen flesvoeding gaven. Die cijfers onderschatten waarschijnlijk nog de werkelijkheid, aangezien de patiënten slechts gedurende 2 jaar werden gevolgd.

Naar EP Gunderson et al. Ann Intern Med 2015 Nov 24
[Online gepubliceerd voor de papieren versie].