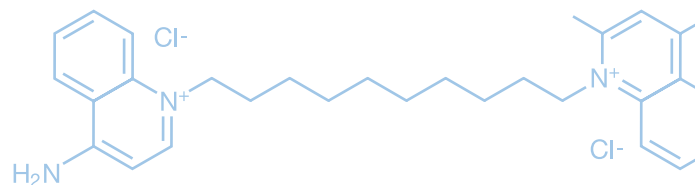


GYN- UPDATE 2

DEQUALINIUMCHLORID ZERSTÖRT WIRKSAM DIE *GARDNERELLA* SPP.-BIOFILME¹



Eine erfolgreiche und nachhaltige Behandlung der bakteriellen Vaginose stellt nach wie vor eine therapeutische Herausforderung dar¹. Hauptgründe hierfür sind persistierende Biofilme, sowie die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen¹. Der antiseptische Wirkstoff Dequaliniumchlorid stellt eine Alternative zu antibiotikabasierten Therapien dar^{1,2}. Dessen Wirkung auf die Struktur und Aktivität von Biofilmen, gebildet von *Gardnerella*-Stämmen, wurde aktuell detaillierter unter Laborbedingungen untersucht¹. Die Ergebnisse dieser *In-vitro*-Studie sowie der zugrundeliegenden mikrobiologischen Mechanismen der bakteriellen Vaginose stehen im Fokus des vorliegenden Newsletters.

Als häufigste Form von vaginaler Infektion bei Frauen im gebärfähigen Alter gilt die bakterielle Vaginose³. Diese ist gekennzeichnet durch einen Rückgang von Laktobazillen zugunsten einer Verbreitung anaerober und fakultativ anaerober Bakterien innerhalb der Vaginalflora⁴. Häufig können in entsprechenden Fällen unter anderem Vertreter der Gattungen *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mycoplasma* oder *Prevotella* sowie weitere mit bakterieller Vaginose assoziierte Bakterien (BVAB 1 bis 3) nachgewiesen werden⁴. Zur Behandlung der bakteriellen Vaginose kommen sehr häufig die Antibiotika Metronidazol und Clindamycin zum Einsatz¹.



Entwickeln pathogene Keime jedoch eine Resistenz gegen das angewandte Antibiotikum oder bleibt der vaginale Biofilm unzerstört, resultiert daraus häufig ein Therapieversagen oder ein Rezidiv¹. Laut Langzeitstudien ist immerhin bei rund der Hälfte der Patientinnen in einem Zeitraum von 6 bis 12 Monaten nach einer Antibiotikatherapie ein Rückfall zu beobachten³.

Biofilme erschweren die Behandlung der bakteriellen Vaginose

Bereits seit längerem ist bekannt, dass die Eigenschaften von Biofilmen und die physiologischen Merkmale der zugrundeliegenden Organismen zu einer inhärenten Resistenz gegen antimikrobielle Wirkstoffe beitragen⁵. Etwa 90 % einer typischen Biofilm-Masse setzt sich aus extrazellulären Polysacchariden, Proteinen und DNA zusammen⁶. Diese Matrix erschwert zum einen die Diffusion von Antibiotika und damit den Zugang zu den pathogenen Erregern und andererseits kann es zu Reaktionen des jeweiligen Wirkstoffs mit Bestandteilen der Matrix kommen⁵. Zudem ist das Zellwachstum innerhalb eines Biofilms im Vergleich zu planktonischen Bakterien verlangsamt und daher dürften antimikrobielle Wirkstoffe dort auch weniger schnell von den Zielorganismen resorbiert werden⁵, was deren geringere Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika erklären dürfte⁴. Hat sich in einem bestimmten Milieu eine erste Kolonisator-Spezies angehaftet und einen mikrobiellen Biofilm ausgebildet, bietet dies weiteren Mikroorganismen die Möglichkeit einer Besiedlung^{3,7}. Aufgrund synergistischer Effekte zwischen den Spezies kann sich der Biofilm vergrößern und fortentwickeln⁷. Hinsichtlich der Ätiologie der bakteriellen Vaginose sind in diesem Zusammenhang Vertreter der

Gattung *Gardnerella* hervorzuheben: Diese sind in der Lage, Laktobazillen zu verdrängen und einen Biofilm zu etablieren⁸. Letzterer begünstigt wiederum die Ansiedlung weiterer, mit bakterieller Vaginose assoziierter Bakterien wie *Prevotella bivia*, *Atopobium vaginae* und *Megasphaera* Typ 18.

Als Hauptursache für das Versagen von Therapien der bakteriellen Vaginose wird die Persistenz bakterieller Biofilme angenommen, die beispielsweise *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae* beinhalten⁴.

***In-vitro*-Untersuchung zur Beeinflussung von *Gardnerella* spp.-Biofilmen durch Dequaliniumchlorid¹**

Anhand eines *In-vitro*-Modells wurden kürzlich zwei etablierte Wirkstoffe zur Behandlung von bakterieller Vaginose daraufhin geprüft, inwieweit diese die Biomasse und metabolische Aktivität von Biofilmen reduzieren können. Als Biofilm-Bildner fanden hierbei *Gardnerella*-Spezies Verwendung, die zuvor dem Vaginalbereich mehrerer Frauen entnommen und im Labor zweimal passagiert wurden. Ausgewählt wurden sowohl Stämme von Patientinnen mit bakterieller Vaginose als auch solche von asymptomatischen respektive nicht von Vaginose betroffenen Frauen. Insbesondere die erstgenannten Bakterienstämme zeichnen sich durch die Fähigkeit zur Bildung von Biofilmen und einer erhöhten Expression von Virulenzfaktoren aus. Als Testsubstanz fungierte zum einen in Wasser gelöstes *Fluomizin*[®] (Vaginaltablette) mit dem antiseptischen Wirkstoff Dequaliniumchlorid (aq) der je nach Versuchsansatz in unterschiedlichen Verdünnungen zur Anwendung kam (2-512 µg/ml). Als Vergleichssubstanz diente eine Lösung des Antibiotikums Clindamycin (aq) in identischen Verdünnungsstufen. In Vorversuchen identifizierten die Studienautoren zunächst ein Kulturmedium, dass die Bildung eines besonders robusten Biofilms ermöglichte. Mit dessen Verwendung sollten die realen Bedingungen bei schwer aufzubrechenden Biofilmen simuliert werden. Die Biofilme wurden für die Versuchsdurchführung in Mikrotiterplatten (zur Bestimmung der metabolischen Aktivität und Biomasse) oder auf Deckgläsern (zur mikroskopischen Untersuchung) herangezchtet, bevor sie für 24 Stunden mit den Testsubstanzen – Dequaliniumchlorid oder Clindamycin – inkubiert und schließlich die Wirksamkeitsergebnisse erhoben wurden.

Dequaliniumchlorid erzielt eine wirksame Zerstörung pathogener Biofilme¹

Im Rahmen der *In-vitro*-Untersuchung erwies sich Dequaliniumchlorid als wirksam sowohl hinsichtlich einer Verringerung der Masse als auch der Bioaktivität von Biofilmen aus *Gardnerella*-Stämmen, die mit bakterieller Vaginose assoziiert waren (Abb. 1). Beide Parameter konnten bereits bei einer Wirkstoffkonzentration von 8,11 µg/ml um mindestens 50 % reduziert werden (EC50, mittlere effektive Konzentration). Die Wirksamkeit war diesbezüglich ebenso ausgeprägt wie die von Clindamycin, welches ebenfalls eine EC50 von 8,11 µg/ml aufwies. Mit einer Konzentration von 25,64 µg/ml Dequaliniumchlorid konnte überdies bereits eine Reduktion von Biomasse und Bioaktivität des Biofilms um 80 % erzielt werden.

Dequaliniumchlorid und Clindamycin-Wirkung auf BV- und Nicht-BV-*Gardnerella* spp.-Biofilme

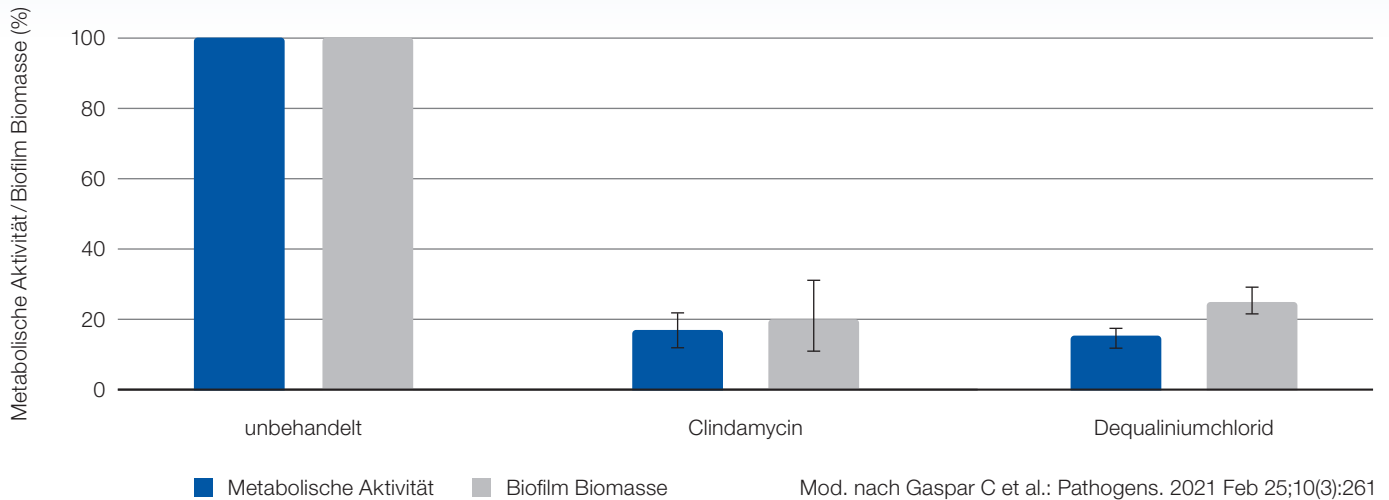


Abb. 1: Ergebnis der *In-vitro*-Studie: Clindamycin und Dequaliniumchlorid hemmen die metabolische Aktivität (blaue Säulen) und reduzieren die Biomasse (graue Säulen) von *Gardnerella*-Biofilmen in vergleichbarem Umfang. Die eingesetzte Wirkstoffkonzentration betrug jeweils 25,64 µg/ml¹

Die Wirkung von Dequaliniumchlorid auf die Struktur von *Gardnerella*-Biofilmen konnten die Studienautoren zusätzlich mittels Rasterelektronenmikroskopie (REM) darstellen. Geprüft wurde die Testsubstanz in den Wirkstoffkonzentrationen 256 µg/ml sowie 8,11 µg/ml, gleichbedeutend mit der zuvor ermittelten EC50.

Das Ergebnis: Im REM-Bild zeigte sich eine Reduktion der Biofilm-Struktur sowohl nach Exposition mit der niedrigeren als auch – in größerem Umfang – mit der höheren Konzentration des Dequaliniumchlorids (Abb. 2).

Im Vergleich zur Positivkontrolle (keine Wirkstoffbehandlung) sind deutliche Zellverluste und Zellablösungen erkennbar. Daraus resultiert eine zunehmend löchrige Struktur des Biofilms. Mittels konfokaler Laserscanning-Mikroskopie konnte die dreidimensionale Auflösung des Biofilms nach Exposition mit Dequaliniumchlorid bestätigt werden.

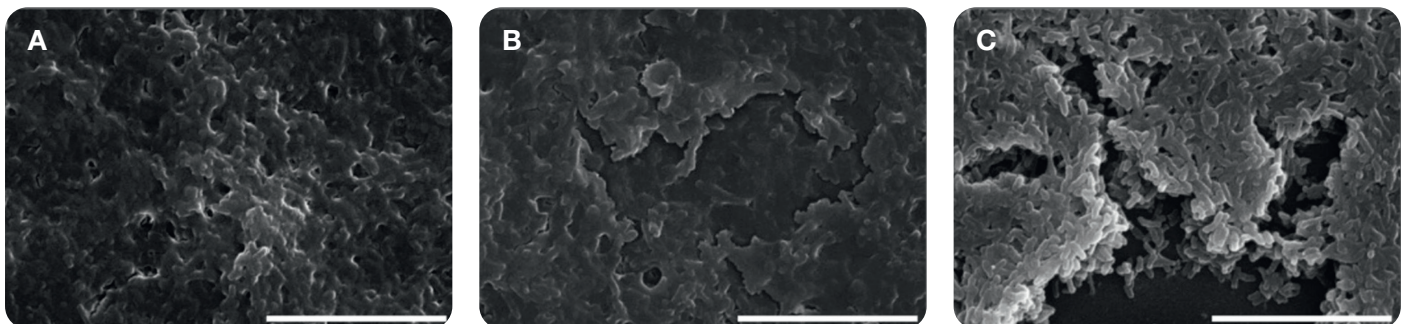


Abb. 2: Wirkung von Dequaliniumchlorid auf einen von *Gardnerella vaginalis* gebildeten Biofilm im REM-Bild. Bei dem verwendeten Bakterienstamm handelt es sich um ein Isolat aus dem Vaginalabstrich einer Patientin mit bakterieller Vaginose. Die Exposition erfolgte mit (A) Kulturmedium ohne Wirkstoff, (B) 8,11 µg/ml (EC50) und (C) 256 µg/ml Dequaliniumchlorid. Der Maßstabsbalken entspricht 10 µm.¹

Antibiotikaresistenzen unterstreichen die Bedeutung von Dequaliniumchlorid als zusätzliche Behandlungsoption

Eine zunehmende Inzidenz resistenter Bakterien in Zusammenhang mit Antibiotikatherapien der bakteriellen Vaginose gilt als evident⁹. **In der jüngeren Vergangenheit wurde dokumentiert, dass nach Abschluss einer Clindamycin-basierten Behandlung der bakteriellen Vaginose anaerobe Bakterien in der Vagina persistieren können, die eine Resistenz gegen dieses Antibiotikum aufweisen¹⁰.** So konnten im Rahmen einer klinischen Untersuchung 70 bis 90 Tage nach einer entsprechenden Behandlung sehr häufig bei Betroffenen unter anderem Clindamycin-resistente Populationen der Spezies *Prevotella bivia* nachgewiesen werden¹⁰.

Neben Clindamycin kann es auch bei dem häufig zur BV-Therapie verwendeten Antibiotikum Metronidazol zu Problemen durch Behandlungsversagen und BV-Rezidiven kommen. So lag bei Frauen mit symptomatischer BV, die 7 Tage lang mit oralem Metronidazol behandelt wurden, die Rezidivrate über den Verlauf von 12 Monaten bei 58 %¹⁴. Erklärt werden kann dies durch das Auftreten von Resistenzen sowie der Unfähigkeit, vaginale Biofilme zu beseitigen^{11,15-17}.

Dies unterstreicht den Bedarf an alternativen Behandlungsstrategien, die anstelle oder in Kombination mit bisherigen Standardtherapien Anwendung finden sollten¹¹. Dementsprechend befinden sich unter anderem Antiseptika, Probiotika, pflanzliche Wirkstoffe und Säuerungs-respektive Puffersubstanzen als alternative Behandlungsmethoden im Stadium der klinischen Prüfung oder werden bereits angewendet⁴.

Dequaliniumchlorid zählt hierbei zu den vielversprechenden Alternativen und dessen antimikrobielle Wirkung konnte in den vergangenen Jahrzehnten von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt werden, ebenso wie die gute Wirksamkeit im Vergleich zum Antibiotikum Clindamycin^{4,12}.

Die vorgestellte Studie weist nach, dass Clindamycin und Dequaliniumchlorid im *In-vitro*-Modell in vergleichbarem Maße Biofilme aus *Gardnerella spp.* reduzieren können¹. Dies steht in Einklang mit vorherigen Beobachtungen, wonach beide Wirkstoffe auch gegenüber planktonischen *Gardnerella*-Bakterien ähnlich wirksam sind¹.

Dequaliniumchlorid wirkt überdies mikrobizid gegen alle weiteren wichtigen vaginalen Erreger und weist aufgrund seiner multiplen Wirkmechanismen ein geringes Potential zur Entwicklung von Resistenzen auf (Abb. 3)⁴. Für das Antiseptikum spricht schließlich ebenfalls, dass es laut der genannten Untersuchung **bereits in einer Konzentration von weniger als 30 µg/ml eine ausgeprägte Wirkung auf die mit bakterieller Vaginose assoziierten *Gardnerella*-Biofilme zeigt**, wobei bei der empfohlenen lokalen Anwendung einer Dosis von 10 mg/Tag höhere Konzentrationen im vaginalen Milieu erreicht werden. Dementsprechend ist auch eine Wirksamkeit von Dequaliniumchlorid auf entsprechende Biofilme *in vivo* zu erwarten¹. Tatsächlich kam eine internationale, multizentrische, einfach verblindete randomisierte Studie anhand von 321 Patientinnen mit bakterieller Vaginose zu dem Fazit, dass die Anwendung von Vaginaltabletten mit 10 mg Dequaliniumchlorid (*Fluomizin*®) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Clindamycin-haltigen (2 %) Vaginalcreme – gemäß Amsel-Kriterien – vergleichbar hohe Heilungsraten erzielt¹².

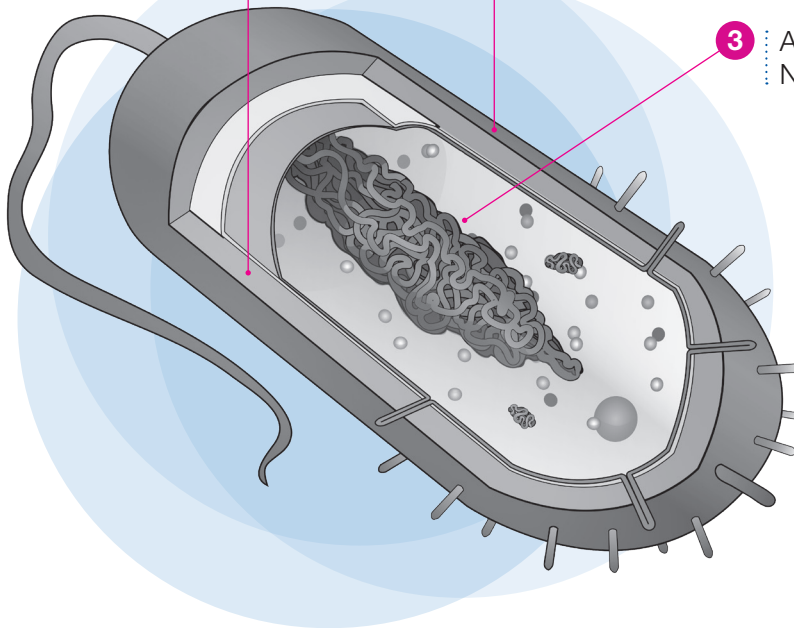
Neben der Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit konnte der Vaginaltablette außerdem eine gute Verträglichkeit bei gleichzeitigem Ausbleiben systemischer Sicherheitsbedenken attestiert werden¹². Eine internationale Leitlinie empfiehlt zur Behandlung der bakteriellen Vaginose inzwischen neben lokalen und systemischen Antibiotikatherapien (z.B. Metronidazol und Clindamycin) die einmal tägliche, lokale Anwendung von 10mg Dequaliniumchlorid (*Fluomizin*®) für die Therapiedauer von 6 Tagen². Eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit ist möglich.

Wirkmechanismen von *Fluomizin*®

1 Anheftung an der Zelloberfläche
des Bakteriums & Diffusion
durch die Zellwand

2 Denaturierung von Proteinen
und Verhinderung der
Proteinsynthese in Ribosomen

3 Ausfällung von
Nukleinsäure



1 Effekt auf Zellmembran
→ Störung der Zellpermeabilität

2 3 Effekt auf Proteine und Nukleinsäuren
→ Verlust der Enzymaktivität

Modifiziert nach Mendling W. et al.: Arch Gynecol Obstet 2016; 293(3): 469-84.

Abb. 3: Dequaliniumchlorid zeigt eine rasche bakterizide Wirkung gegen alle wichtige vaginale Erreger und greift an verschiedenen Stellen das Bakterium an. Durch die multiple und unspezifische Wirkweise ist eine Resistenzbildung nicht zu erwarten.¹³



GYN- UPDATE 2

Medizinische Updates



www.fluomizin.de/fachbereich

Referenzen:

1. Gaspar C et al.: Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) Gardnerella spp. Biofilms. Pathogens. 2021 Feb 25;10(3):261.
2. Sherrard J et al.: 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018 Nov;29(13):1258-1272.
3. Bohbot J-M et al.: La vaginose bactérienne en 10 questions (Ten questions about bacterial vaginosis). Gynecol Obstet Fertil Senol. 2020 Sep;48(9):693-702.
4. Mendling W et al.: Bakterielle Vaginose: Ein Update zur Rolle von Atopobium vaginae; gynäkologie + geburtshilfe, 2/2020: 23-26.
5. Donlan RM & Costerton JW: Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev. 2002 Apr;15(2):167-93.
6. Algburi A et al.: Control of Biofilm Formation: Antibiotics and Beyond. Appl Environ Microbiol. 2017 Jan 17;83(3): e02508-16.
7. Muzny CA et al.: An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. J Infect Dis. 2019 Sep 26;220(9):1399-1405.
8. Jung H et al.: Growth Forms of Gardnerella spp. and Lactobacillus spp. on Vaginal Cells. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Feb 28;10:71.
9. Alves P et al.: Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an in vitro biofilm formation model. J Infect Dis. 2014 Aug 15;210(4):593-6.
10. Austin MN et al.: Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. J Clin Microbiol. 2005 Sep;43(9):4492-7.
11. Tomás M et al.: Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. Int J Pharm. 2020 Sep 25;587:119659.
12. Weissenbacher ER et al.: A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. Gynecol Obstet Invest. 2012;73(1):8-15.
13. Mendling W et al.: Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. Arch Gynecol Obstet 2016; 293(3): 469-84.
14. Bradshaw CS et al.: High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis. 2006 Jun 1;193(11):1478-86.
15. Machado D et al.: Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. Front Microbiol. 2016 Jan 20;6:1528.
16. Rosca AS et al.: Gardnerella and vaginal health: The truth is out there. FEMS Microbiol Rev. 2020 Jan 1;44(1):73-105.
17. Hecht A: Eine gestörte Vaginalökologie begünstigt vaginale Erkrankungen, Frühgeburten und Blasenentzündungen. Gyne 08/2019;7-15.

Fluomizin® 10 mg Vaginaltabletten. **Wirkstoff:** Dequaliniumchlorid. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Vaginaltbl. enthält 10 mg Dequaliniumchlorid. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der bakteriellen Vaginose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe, vor der Menarche, Ulzeration des Vaginalepithels oder der Portio. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Anwendung möglich. **Nebenwirkungen:** Häufig: vaginaler Ausfluss, vulvovaginaler Pruritus, vulvovaginaler brennender Schmerz, vaginale Candidose. Gelegentlich: Vaginalblutung, Vaginalschmerz, bakterielle Vaginitis, Pilzinfektion der Haut, Vulvitis, Vulvovaginitis, Kopfschmerzen, Übelkeit. Häufigkeit nicht bekannt: Ulzeration und Mazeration des Vaginalepithels, Uterusblutung, Rötung, vaginale Trockenheit, Zystitis, Fieber, allergische Reaktionen. Stand: Juli 2022

Ein Service von



Pierre Fabre
Pharma