

# Az új polimer alapú fogamzásgátló hüvelygyűrű előnyös mikrobiológiai adhéziós tulajdonságai

A szerzők a *Candida (C.) albicans* és az *L. acidophilus* adherenciáját vizsgálták *in vitro* az új polimer alapú Ladeering (a vizsgálatban szereplő Ornibel Magyarországon Ladeering néven van forgalomban) és a forgalomban lévő NuvaRing fogamzásgátló hüvelygyűrűk felszínén. Az eredmények szerint a Ladeering hüvelygyűrű felületéhez kisebb mértékben tapad ki a *C. albicans* és annak jelenlétében az *L. acidophilus*, mint a NuvaRing felületéhez. Feltételezhető, hogy ennek következtében csökkent mértékű a *C. albicans* biofilmképzése és invazivitása.

**A**vagina baktériumflórája döntően lactobacillusokból áll, amelyeknek a tejsavtermelése potenciálisan véd patogén baktériumok és gombák inváziója és kolonizációja ellen. A hüvelymikrobióta konkrét összetétele több tényezőtől függ (életkor, szexuális aktivitás, hormonális státusz, etnikai hovatartozás). Ösztrogén hatására nő a vaginalis váladék glikogéntartalma, ami egyrészt elősegíti a lactobacillusok aktivitását és szaporodását, másrészt kedvező körülményeket teremt a *C. albicans* kolonizációjához. A candida élesztőformája kommenzális kórokozó, viszont hypha formává alakulva myceliumot képez, így invazív candidiasist okoz. A kórokozó jól alkalmazkodik a környezethez, így bár az átalakulása pH 3,5 érték alatt gátolt, képes savas közegben is autoindukció révén invazívá alakulni.

Korábban néhány vizsgálati eredmény nagyobb kockázatot jelzett candida-fertőzés kialakulására orális kontrceptívumok és hüvelygyűrű használata esetén, később ugyanezeknek a baktériumflórát nem befolyásoló vagy éppen stabilizáló hatását mutatták ki. A candida képes biofilmet képezni a testbe helyezett orvosi eszközökön, így korábbi megfigyelések szerint hüvelygyűrűkön is.

2017-ben új polimer alapú etonogesztrelt/etilösztadiolt (11,0/3,47 mg) tartalmazó hüvelygyűrűt (Ladeering, Exeltis) törzskönyveztek Európában, amelynek a korábbiakétól különböző a membránja és simább a felülete. Felmerült, hogy az új felülethez más a lactobacillus és a candida adhéziója, ezért a szerzők *in vitro* összehasonlítást végeztek a korábbi, etonogesztrelt/etilösztadiolt (11,7/2,7 mg) tartalmazó hüvelygyűrűvel (NuvaRing,

MSD). *C. albicans* és *L. acidophilus* használtak, mivel korábban *in vitro* kimutatták, hogy az utóbbi gátolja a *C. albicans* biofilmképzését.

## Módszer

Az *in vitro* vizsgálathoz a hüvelygyűrűket steril körülmények között 1 cm-es darabokra vágták. A használt *C. albicans* és *L. acidophilus* standard törzsek voltak (ATCC).

A *C. albicans* adhéziójának vizsgálata során mikroplate-en, steril körülmények között, előre meghatározott kolóniaképző egységet tartalmazó oldatban áztatták a gyűrűdarabokat állandó keverés mellett 1 órán át 37 °C-on.

A *C. albicans* és az *L. acidophilus* együttes adhéziójának vizsgálatához közös pufferben szuszpendálták az előre meghatározott kolóniaképző egységeket,

és ugyanezt a puffert és kolóniaképző egyseget használták az *L. acidophilus* önálló adhéziójának vizsgálatához is az 1 óras, 37 °C-on történt inkubálás során.

Mindhárom esetben fiziológias sósmosással eltávolították a nem kötődött élesztősejteket és/vagy baktériumokat, majd a kötődöttet ultrahangkezeléssel leválasztották a gyűrűdarabokról, és leoltás után megszámozták a kinőtt telepeket.

A statisztikai elemzéshez többszörös mérések történtek, az eredményeket átlag ± szórás formájában adták meg, majd nem paraméteres Mann–Whitney U-próbát és Kruskal–Wallis-próbát használtak, a szignifikanciahatárt 5%-ban állapítva meg.

### Eredmények

A *C. albicans* monokultúra vizsgálata során szignifikánsan kisebb mennyiségű élesztősejt tapadt ki a Ladeering gyűrűdarabkájához, mint a NuvaRinghez ( $p=0,0000677$ ). Az *L. acidophilus* kitapadásának mértéke nem különbözött a két hüvelygyűrű esetében ( $p=0,403$ ).

A *C. albicans* és az *L. acidophilus* együttes inkubálása esetén nem különbözött szignifikánsan a *C. albicans* kitapadásának mértéke a kétféle hüvelygyűrűn ( $p=0,519$ ), de szignifikánsan kevesebb *L. acidophilus* tapadt ki a Ladeeringhez, mint a NuvaRinghez ( $p=0,018$ ).

A Ladeeringhez kitapadt *L. acidophilus* szignifikánsan kevesebb volt a *C. albicans*-szal történt együttes inkubálás esetén, mint önálló inkubáláskor

( $p=0,003$ ), míg a NuvaRing esetében nem tapasztaltak ilyet ( $p=0,304$ ).

### Megbeszélés

A szerzők a *C. albicans* és az *L. acidophilus* adherenciáját vizsgálták *in vitro* az új polimer alapú Ladeering és a forgalomban lévő NuvaRing fogamzásgátló hüvelygyűrűk felszínén.

A *C. albicans* kommenzálisként kolonizálhatja a test számos részét infekció okozása nélkül. Bizonyos esetekben patogén is válhat, például vulvovaginitist okozva, amely a nők 5–10%-át érinti akár évente négyszer. A virulenciafaktorai közé tartozik a felületi kötődés – akár az epithelsejtekhez, akár orvostechikai eszközökhöz –, ami a biofilmképzés alapfeltétele. Ez utóbbi gátolja a szervezet védekező mechanizmusait és az antifungális szerek hatékonyságát, akár életveszélyes szisztémás fertőzés alapját képezve.

Mivel a *C. albicans* monokultúrában kisebb mértékben tapadt ki a Ladeering, mint a NuvaRing felületére, feltételezhető, hogy a következményes biofilmképzés is csökken, így *in vivo* kisebb az infekció kockázata az új hüvelygyűrű használatakor. Ehhez járul hozzá, hogy az *L. acidophilus* kötődése nem különbözött a két hüvelygyűrűn.

A kombinált hormontartalmú hüvelygyűrűk glikogénfelszabadulást okoznak a hüvelyben, ami elősegíti a tejsavbaktériumok szaporodását, így savas környezet kialakulását. A *C. albicans* gyakoribb a savas milióban, mivel más kórokozók, például az anaerobok nem életképesek. A savas környezet viszont gátolja a *C.*

*albicans* átalakulását hypha formába. Az *L. acidophilus* kisebb adherenciája alapján feltételezhető, hogy a gyűrű polimer anyaga kevésbé kedvező feltételeket kínál a gomba élesztőformája növekedéséhez, így potenciálisan akadályozza az invazív forma kialakulását. Korábbi megfigyelés szerint az *L. acidophilus* nagyobb mérvű kitapadása a NuvaRinghez fokozza a *C. albicans* növekedését. A különbség a két polimerfelszín simaságának különbségéből származhat.

A vizsgálat *in vitro* jellege nem képes szimulálni a vagina mikrobiomjában zajló *in vivo* interakciókat, ám több *in vivo* vizsgálatban hasonló eredményeket kaptak a *C. albicans* adhéziójára és a lactobacillusok nagyobb számára vonatkozóan a hüvelygyűrűt használók esetében.

A Ladeering használata során nyert első klinikai tapasztalatok szerint nincsen nagyobb kockázat a *C. albicans* okozta infekció kialakulására, sőt megerősítettek annak kisebb mértékű adherenciáját az új polimerhez. A két hüvelygyűrű tulajdonsága közötti különbség feltehetően nem az eltérő hormontartalom következménye.

### Következtetés

A vizsgálat eredményei szerint a Ladeering hüvelygyűrű felületéhez kisebb mértékben tapad ki a *C. albicans* és annak jelenlétében az *L. acidophilus*, mint a NuvaRing felületéhez. További humán vizsgálatokra van szükség annak értékelésére, hogy ez hozzájárul-e az egészséges vaginalis milió fenntartásához.