



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn

Gegen Empfangsbekanntnis

Kanzlei MP-Recht  
Rechtsanwälte Dr. Lücker p.p.  
Prinz-Friedrich-Str. 26a  
45257 Essen

|                |  |
|----------------|--|
| ABTEILUNG      | Medizinprodukte                            |
| BEARBEITET VON | Dr. Bruno Heinz                            |
| TEL            | +49 (0)228 99 307-5382                     |
| E-MAIL         | medizinprodukte@bfarm.de                   |
| HAUSANSCHRIFT  | Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3<br>53175 Bonn |
| TEL            | +49 (0)228 99 307-0                        |
| FAX            | +49 (0)228 99 307-5300                     |
| E-MAIL         | poststelle@bfarm.de                        |
| INTERNET       | www.bfarm.de                               |

Bonn, 16.03.2023  
GESCH.-Z.: 91.3.18-5633-K-0031/21

Vorab per E-Mail an: Sekretariat@mp-recht.de  
Nachrichtlich: Dominika.Speckbrock-Kamchen@lasd.landsh.de

**Entscheidung über den rechtlichen Status und Klassifizierung gemäß § 6 Abs. 2 des Gesetzes zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz - MPDG)**

**hier: Produkt „4Vag® Vaginalzäpfchen“ des Herstellers hypo-A GmbH, Möllering 9A, 23569 Lübeck**

**Antrag des Landesamtes für soziale Dienste des Landes Schleswig-Holstein (LAsD), Gartenstraße 24, 24534 Neumünster, vom 30.08.2021**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in der vorbezeichneten Angelegenheit ergeht folgender

**B e s c h e i d :**

Es wird festgestellt, dass es sich bei dem Produkt „4Vag® Vaginalzäpfchen“ nicht um ein Medizinprodukt handelt.

**Begründung:**

Mit Schreiben vom 30.08.2021 hat das Landesamt für soziale Dienste des Landes Schleswig-Holstein (LAsD), Gartenstraße 24, 24534 Neumünster, als zuständige Landesbehörde beim BfArM den Antrag gestellt, gemäß § 6 Abs. 2 des Gesetzes zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinproduktrecht-Durchführungsgesetz - MPDG) über den rechtlichen Status und ggf. die Klassifizierung des in Rede stehenden Produktes zu entscheiden.

Mit unserem Schreiben vom 19.11.2021 gaben wir Ihnen die Gelegenheit, zum Vorgang Stellung zu nehmen. Ihre Stellungnahme vom 29.12.2021 wurde berücksichtigt.

§ 6 Abs. 2 MPDG sieht vor, dass die zuständige Bundesoberbehörde auf Antrag einer zuständigen Behörde oder des Herstellers, seines Bevollmächtigten oder seiner Benannten Stelle mit Sitz im Geltungsbereich dieses Gesetzes über die Klassifizierung einzelner Produkte, über die Einstufung eines Produktes der Klasse I als wiederverwendbares chirurgisches Instrument, als ein Produkt, das in sterilem Zustand in den Verkehr gebracht wird oder als ein Produkt mit Messfunktion und den rechtlichen Status eines Produktes als Medizinprodukt oder Zubehör zu einem Medizinprodukt oder den rechtlichen Status eines Produktes als ein in Anhang XVI der Verordnung (EU) 2017/745 aufgeführtes Produkt entscheidet.

Nach Artikel 2 der Verordnung (EU) 2017/745 gelten folgende Begriffsbestimmungen:

1. „Medizinprodukt“ bezeichnet ein Instrument, einen Apparat, ein Gerät, eine Software, ein Implantat, ein Reagenz, ein Material oder einen anderen Gegenstand, das dem Hersteller zufolge für Menschen bestimmt ist und allein oder in Kombination einen oder mehrere der folgenden spezifischen medizinischen Zwecke erfüllen soll:

- Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der Anatomie oder eines physiologischen oder pathologischen Vorgangs oder Zustands,
- Gewinnung von Informationen durch die In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper – auch aus Organ-, Blut- und Gewebespenden – stammenden Proben und dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, dessen Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.

Die folgenden Produkte gelten ebenfalls als Medizinprodukte:

- Produkte zur Empfängnisverhütung oder -förderung,

– Produkte, die speziell für die Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation der in Artikel 1 Absatz 4 genannten Produkte und der in Absatz 1 dieses Spiegelstrichs genannten Produkte bestimmt sind.

[ ... ]

12. „Zweckbestimmung“ bezeichnet die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist;

13. „Kennzeichnung“ bezeichnet geschriebene, gedruckte oder grafisch dargestellte Informationen, die entweder auf dem Produkt selbst oder auf der Verpackung jeder Einheit oder auf der Verpackung mehrerer Produkte angebracht sind;

14. „Gebrauchsanweisung“ bezeichnet vom Hersteller zur Verfügung gestellte Informationen, in denen der Anwender über die Zweckbestimmung und korrekte Verwendung eines Produkts sowie über eventuell zu ergreifende Vorsichtsmaßnahmen unterrichtet wird;

[ ... ]

16. „nicht lebensfähig“ bedeutet ohne die Fähigkeit, einen Stoffwechsel aufrechtzuerhalten oder sich fortzupflanzen;

17. „Derivat“ bezeichnet eine „nicht-zelluläre Substanz“, die mittels eines Herstellungsprozesses aus Gewebe oder Zellen menschlichen oder tierischen Ursprungs gewonnen wird. Die für die Herstellung des Produkts letztendlich verwendete Substanz enthält in diesem Fall keine Zellen und kein Gewebe;

Das gegenständliche Präparat hat nach der vorgelegten Gebrauchsinformation folgende Zweckbestimmung:

*„4Vag ist ein Medizinprodukt primär für die Scheide. Es bildet auf der Schleimhaut einen physikalisch wirkenden Biofilm zur Schleimhautpflege und unterstützt die Wiederherstellung einer physiologischen Vaginalflora sowie eines sauren pH-Wertes von 3,8-4,5. [ ... ] 4Vag dient der Vorbeugung und Linderung von Beschwerden bei Scheidenreizungen und Scheidenentzündungen, langfristigen Hormongaben, bakteriellen Vaginosen, Juckreiz und übelriechendem Ausfluss, während und nach Antibiotika-Therapie, Therapie chronischer Blasenentzündungen, trockener Scheide auch im Alter, Folgen von Chemotherapie und Bestrahlung. Die anale Anwendung bei Frauen und Männern ist sinnvoll bei Hämorrhoiden, Analekzemen und Proktitis“.*

Wirksamkeitsbestimmender Inhaltsstoff ist nach Angaben der Technischen Dokumentation *Bifidobacterium lactis*, 100B Tyndall. Außerdem enthalten sind Bio-Kakaobutter, Calciumpantothenat, Inulin, all-rac-alpha-Tocopherol, Selenhefe, Cholecalciferol.

Laut Patienteninformation vereinen 4Vag Vaginalzäpfchen 4 natürliche Prinzipien: Milchsäure & Essigsäure fördern das natürliche, saure Vaginalmilieu; Milchsäurebakterien dienen als Nahrungsquelle für die gesunde Vaginalflora; reine Bio-Kakaobutter begünstigt einen schützenden Biofilm und Milchsäurebakterien lagern sich schützend an die sensible Vaginalschleimhaut.

Die wirksamkeitsbestimmende Komponente des gegenständlichen Produkts ist nach Ihren Angaben *Bifidobacterium lactis* 100 B Tyndall. Laut einer früheren Version der klinischen Bewertung wirkt *Bifidobacterium lactis* (tyndallisiert) immunmodulierend und dadurch schleimhautschützend. In der aktualisierten Version der klinischen Bewertung wurde diese Darstellung korrigiert. Der Wirkmechanismus sei lediglich verwendet worden, ohne dabei die Definition der Immunologischen Wirkungen aus der MEDDEV 2.1/3 Rev. 3 zu berücksichtigen und ohne zwischen dem körpereigenen Immunsystem und dem auf der Haut- bzw. Schleimhaut befindlichen Schutzmechanismus, also dem nicht körpereigenen „Immunsystem“ zu unterscheiden.

Laut neuester Version der klinischen Bewertung setze das Produkt 4Vag® bei der äußersten Schutzschicht des menschlichen Körpers an – der nicht körpereigenen Flora und dem von dieser aufrechterhaltenen sauren pH-Wert. Hierbei werde von 4Vag® das Prinzip der Behandlung der Ursache und nicht des Symptoms in den Vordergrund gestellt. Die Ursache sei die geschädigte residente Flora und ein beeinträchtigter pH-Wert. Die Ursache würde durch den physikalisch wirkenden Biofilm aus Kakaobutter, darin enthaltenen Fettsäuren sowie durch tyndallisierte Keime beseitigt bzw. verbessert. Die tyndallisierten Keime sorgten dabei einerseits durch enthaltene Säurereste für eine Senkung des pH-Wertes. Zusätzlich erfolge eine Adhäsion, also ein Anhaften, der tyndallisierten Keime an der Schleimhaut, wodurch die Adhäsion von pathogenen Keimen verringert werde. Da die tyndallisierten Keime nicht lebensfähig seien, würden sie mit der Zeit von den lebenden Keimen der Schleimhaut abgebaut und dienten somit als Nahrungsgrundlage und unterstützten dadurch zusätzlich die Wiederherstellung der gesunden Flora. Durch Beseitigung der Ursache durch das Produkt 4Vag® könne die nicht körpereigene Schutzfunktion, also die Hautflora und der von dieser gebildete saure pH-Wert, wiederhergestellt werden. In Folge verringere sich die Notwendigkeit von Abwehrreaktionen durch das körpereigene Immunsystem. Eine Stimulation oder anderweitige direkte Beeinflussung des körpereigenen Immunsystems wie es aus der Definition der Immunmodulation gemäß MEDDEV hervorgeht, sei bei dem Wirkprinzip von 4Vag® weder erforderlich noch vorhanden.

Bifidobakterien sind unbewegliche, stäbchenförmige, gram-positive, obligat-anaerobe Bakterien, die nicht in der Lage sind, Sporen auszubilden. Bifidobakterien fermentieren Kohlenhydrate zu Acetat und

Pyruvat. Pyruvat wird je nach Stamm zu Lactat, Acetat, Formiat, und Ethanol verstoffwechselt. Sie kommen besonders in der Darmflora von brusternährten Säuglingen vor, aber auch im Darm von Erwachsenen.<sup>1</sup>

Bei tyndallisierten Bifidobakterien handelt es sich um Bifidobakterien die durch eine sogenannte Tyndallisierung abgetötet wurden. Die Tyndallisierung beruht auf einer fraktionierten, diskontinuierlichen Sterilisation, dabei wird der zu sterilisierende Artikel zunächst auf 100 °C erwärmt und für längere Zeit auf 30 °C abgekühlt, dieser Zyklus wird zweimal wiederholt. Hitzestabile Bakteriensporen werden so zum Auskeimen gebracht und durch erneute Erhitzung abgetötet. Tyndallisierte Bakterienprodukte enthalten in den meisten Fällen sowohl bakterielle Zellfragmente als auch lösliche Zellbestandteile. Sie werden als sogenannte „Paraprobiotics“ oder auch „Ghost Probiotics“ anstelle lebender Probiotika erforscht, da sie ihnen gegenüber ein verringertes Risikoprofil aufweisen. In vielen Fällen sind die Mechanismen und gesundheitlichen Wirkungen von Paraprobiotika denen von Probiotika sehr ähnlich, dies betrifft z.B. die Stimulierung der Zytokinexpression, die Expression von proinflammatorischen und antiinflammatorischen Interleukinen, die Produktion von Immunglobulinen sowie Aktivierung verschiedener Signalwege. Der Verlust der Lebensfähigkeit aufgrund der Zelinaktivierung scheint die meisten positiven Funktionen daher nicht zu beeinträchtigen. Paraprobiotika regulieren so nachweislich das adaptive und angeborene Immunsystem, haben anti-inflammatorische, antiproliferative, antioxidative Eigenschaften und wirken darüber hinaus antagonistisch auf Pathogene, indem sie mit ihnen um Bindungsstellen konkurrieren. Für diese Effekte werden verschiedene bakterielle Komponenten wie bakterielle DNA, (Lipo)teichonsäuren, Peptidoglykane, Exopolysaccharide, Zelloberflächen-assoziierte Proteine sowie bakterielle Metabolite verantwortlich gemacht, die Epithelzellen, dendritische Zellen und intestinale Zellen über verschiedene Rezeptoren wie Toll-like Rezeptoren oder Glykoprotein gekoppelte Rezeptoren stimulieren können.<sup>2, 3, 4</sup>

Welche der oben genannten Eigenschaften von Paraprobiotika überwiegen, ist jedoch abhängig von der gewählten Methode der Inaktivierung, der Intensität der angewandten Inaktivierungsmethode und dem verwendeten Bakterienstamm und müssen daher für das Anwendungsgebiet und den verwendeten Bakterienstamm optimiert werden.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> Gänzle M, Bifidobacterium, RD-02-01282 (2003) in Böckler F., Dill B., Eisenbrand G., Faupel F., Fugmann B., Gamse T., Matissek R., Pohnert G., Rühling A., Schmidt S., Sprenger G., RÖMPP [Online], Stuttgart, Georg Thieme Verlag, [August 2022]

<sup>2</sup> Pique N et al (2019) Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: An Overview. International Journal of Molecular Science 20, 2534; doi:10.3390/ijms20102534.

<sup>3</sup> Siciliano RA et al. (2021) Paraprobiotics: A New Perspective for Functional Foods and Nutraceuticals. Nutrients, 13, 1225. <https://doi.org/10.3390/nu13041225>.

<sup>4</sup> Taverniti V, Guglielmetti S (2011) The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). Genes Nutr (2011) 6:261–274, DOI 10.1007/s12263-011-0218-x.

<sup>5</sup> Almada CN et al (2021) Obtaining paraprobiotics from Lactobacillus acidophilus, Lacticaseibacillus casei and Bifidobacterium animalis using six inactivation methods: Impacts on the cultivability, integrity, physiology, and morphology. Journal of Functional Foods 87, 104826.

Positive Effekte von paraprobiotischen Bifidobakterien wurden sowohl *in vitro*, in Tiermodellen als auch in klinischen Studien nachgewiesen. So konnte gezeigt werden, dass lysierte und aufgebrochene Bifidobakterien in RAW 264.7 Makrophagen entzündungshemmende Eigenschaften haben und zur Reduktion von Interleukin (IL)-1b, IL-6, IL-8 und Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha durch Substanzen der inneren Zellwand wie Peptidoglykan und Teichonsäuren führen.<sup>6</sup> Eine weitere Untersuchung der Immunantwort in RAW 264.7 Makrophagen auf verschiedene *microbial-associated molecular patterns* (MAMPS) paraprobiotischer Bakterien führte zu einer signifikanten Senkung der proinflammatorischen IL-6 Spiegel während der Spiegel des antientzündlich wirkenden IL-10 anstieg.<sup>7</sup> In Mausmodellen wurde die schützende Wirkung von paraprobiotischen Bifidobakterien vor durch Dextransulfat-Natriumsalz-induzierter Kolitis untersucht. Die paraprobiotisch behandelten Mäuse wiesen einen geringeren Gewichtsverlust und eine geringere Kolonverkürzung auf als die Kontrollgruppen. Die Integrität der Darmbarriere blieb durch die verstärkte Expression von Gap Junction-Proteinen besser erhalten. In der paraprobiotischen Gruppe wurden zudem proinflammatorische Moleküle herunterreguliert.<sup>8</sup> Paraprobiotische Bifidobakterien konnten darüber hinaus beispielhaft in einer klinischen Studie am Menschen die Symptome eines Reizmagens signifikant verbessern.<sup>9</sup>

Die nachgewiesenermaßen positiven Eigenschaften der tyndallisierten Bakterien werden auch Ihrerseits anerkannt, indem in der zum antragsgegenständlichen Produkt gehörenden Gebrauchsinformation sowie dem Internetauftritt des gegenständlichen Produkts weiterführende Informationen bereitgestellt werden und auf eine wissenschaftliche Publikation von Pique et al. (2019) verwiesen wird. Auf der Internetseite und in der Gebrauchsinformation heißt es: „Die Vaginalhöhle der Frau ist ein eigenständiges, unsteriles und nach außen offenes Ökosystem. Die natürlich angesiedelten Scheiden-typischen Milchsäurebakterien auf der Scheidenschleimhaut bilden Milchsäure, wodurch in der Scheide ein saurer pH-Wert von 3,8-4,5 entsteht. Tyndallisierte Milchsäurebakterien sind nicht lebensfähig, behalten dennoch ihre positiven Eigenschaften.“

Die oben beschriebene Wirkungsweise ist laut aktueller *Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/45 on medical devices* als immunologische bzw. auch

---

<sup>6</sup> Lee N et al (2021) Lysed and disrupted Bifidobacterium bifidum BGN4 cells promote anti-inflammatory activities in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. Saudi Journal of Biological Sciences 28, 5115–5118.

<sup>7</sup> Michels M et al (2022) Immunomodulatory Effect of Bifidobacterium, Lactobacillus, and Streptococcus Strains of Paraprobiotics in Lipopolysaccharide-Stimulated Inflammatory Responses in RAW-264.7 Macrophages. Current Microbiology 79:9.

<sup>8</sup> Lee SY et al (2022) Bifidobacterium bifidum BGN4 Paraprobiotic Supplementation Alleviates Experimental Colitis by Maintaining Gut Barrier and Suppressing Nuclear Factor Kappa B Activation Signaling Molecules. Journal of medicinal food 25 (2), 146 – 157.

<sup>9</sup> Andresen V et al (2020) Heat-inactivated Bifidobacterium bifidum MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. The Lancet gastroenterology and hepatology. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30079-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30079-0)

pharmakologische Wirkung zu bezeichnen. Dort wird eine immunologische Wirkung als Wirkung definiert die, die von einem Stoff oder seinen Metaboliten auf den menschlichen Körper ausgeht und durch Zellen oder Moleküle, die an der Funktion des Immunsystems beteiligt sind (z. B. Lymphozyten, Toll-like-Rezeptoren, Komplementfaktoren, Zytokine, Antikörper), vermittelt oder ausgeübt wird (d. h. Stimulation, Modulation, Blockierung, Ersatz). Unter einer pharmakologischen Wirkung versteht man eine typischerweise auf molekularer Ebene stattfindende Wechselwirkung zwischen einer Substanz oder ihren Metaboliten und einem Bestandteil des menschlichen Körpers, die zu einer Auslösung, Verstärkung, Verringerung oder Blockierung physiologischer Funktionen oder pathologischer Prozesse führt.<sup>10</sup>

Ihre Erklärung bzgl. des Unterschieds zwischen dem körpereigenen und dem „nicht körpereigenen Immunsystem“ vermag nicht zu überzeugen. Eine Unterscheidung auf wissenschaftlicher Ebene erfolgt hier nicht, es existiert lediglich ein Immunsystem, wobei noch zwischen dem angeborenem und adaptiven Immunsystem unterschieden wird. Bakterien, die den menschlichen Körper besiedeln und mit zur Immunabwehr beitragen, werden laut MDCG 2022 – 5 ebenfalls als zum menschlichen Körper zugehörig gezählt. Weiterhin wirken die tyndallisierten Bakterien wie oben dargelegt nicht nur auf in der Vagina befindliche Bakterien, sondern auch auf Zellen der Vaginalschleimhaut.

Hinweise dafür, dass abgetötete Bakterien den die Vagina besiedelnden Milchsäurebakterien als Nahrung dienen können, ergeben sich nicht. Sollte dies jedoch der Fall sein, würde es sich bei dieser Wirkung um eine metabolische Wirkungsweise handeln. Unter einer metabolischen Wirkungsweise wird laut MDCG 2022 - 5 die Wirkung eines Stoffes verstanden, die eine Veränderung einschließlich des Anhaltens, des Beginns oder der Veränderung der Geschwindigkeit, des Ausmaßes oder der Art eines biochemischen Prozesses, sei er physiologisch oder pathologisch, bewirkt, der an den Funktionen des menschlichen Körpers beteiligt ist und für diese zur Verfügung steht. Zu den Bestandteilen des menschlichen Körpers gehören dabei auch körperfremde Stoffe, Organismen oder Krankheitserreger im oder am Körper.

Auch die Erklärung die in den tyndallisierten Bifidobakterien enthaltene Essigsäure und Milchsäure führe zu einer Senkung des pH-Werts der Vagina erscheint wenig überzeugend. Zwar sind lebende Milchsäurebakterien in der Lage, ausreichend Milchsäure und Essigsäure durch ihren Stoffwechsel zu produzieren, um den pH-Wert der Vagina zu beeinflussen. Die in den abgetöteten Bakterien noch enthaltene geringe Menge an Säure dürfte dafür jedoch wahrscheinlich nicht ausreichend sein.

---

<sup>10</sup> MDCG 2022 – 5 Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices, April 2022

Die bestimmungsgemäße Hauptwirkung des gegenständlichen Produkts geht von tyndallisierten Bifidobakterien aus. Die Wirkungsweise der tyndallisierten Bifidobakterien ist wie oben dargelegt als immunologisch oder als pharmakologisch zu qualifizieren. Das Produkt „4Vag® Vaginalzäpfchen“ war daher nicht als Medizinprodukt einzustufen. Eine Klassifizierung war entsprechend nicht vorzunehmen.

**Rechtsbehelfsbelehrung:**

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn einzulegen.

**Hinweis:**

Die zuständige Landesbehörde erhält eine Durchschrift dieses Bescheides.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Bruno Heinz

Dieser Bescheid enthält in Übereinstimmung mit § 37 Absatz 3 Satz 1 Verwaltungsverfahrensgesetz nur eine Namenswiedergabe und keine Unterschrift.