

Salzburger Wundtage 2025 -

Neue Strategien
in der Wundantiseptik
und
in der chronischen Wundbehandlung

Messe-zentrum – Salzburg, 20.03.2025

Priv. Doz. Dr Markus Hell



PARACELSUS
MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT

AGENDA

- 1. Mikrobiom der chron. Wunde-update
- 2. Alte +Neue lokal-antispetische Stratgien
- 3. Probiotischen Therapie-ansatz
- 4. Zukunft : Phagen statt Maden !

Kontamination – Kolonisation – Infektion der Wunde

- **Kontamination**

- Keime sind vorhanden

Transiente Flora !

- **Kolonisation**

- Keime sind vorhanden und vermehren sich, es erfolgt jedoch keine (klinisch bedeutsame) immunologische Wirtsreaktion

Residente + Transiente Flora +
Potentielle Pathogene = Biofilm =
Wundmikrobiom

- **Infektion**

- Keime vermehren sich, es erfolgt (massive) immunologische Wirtsreaktion (Wundinfektion)

1-2 Pathogene setzen
sich durch -
vermehren sich massiv !

Indikation zur Antibakteriellen Therapie

- Kontamination
- Kolonisation



Prophylaxe

- Infektion



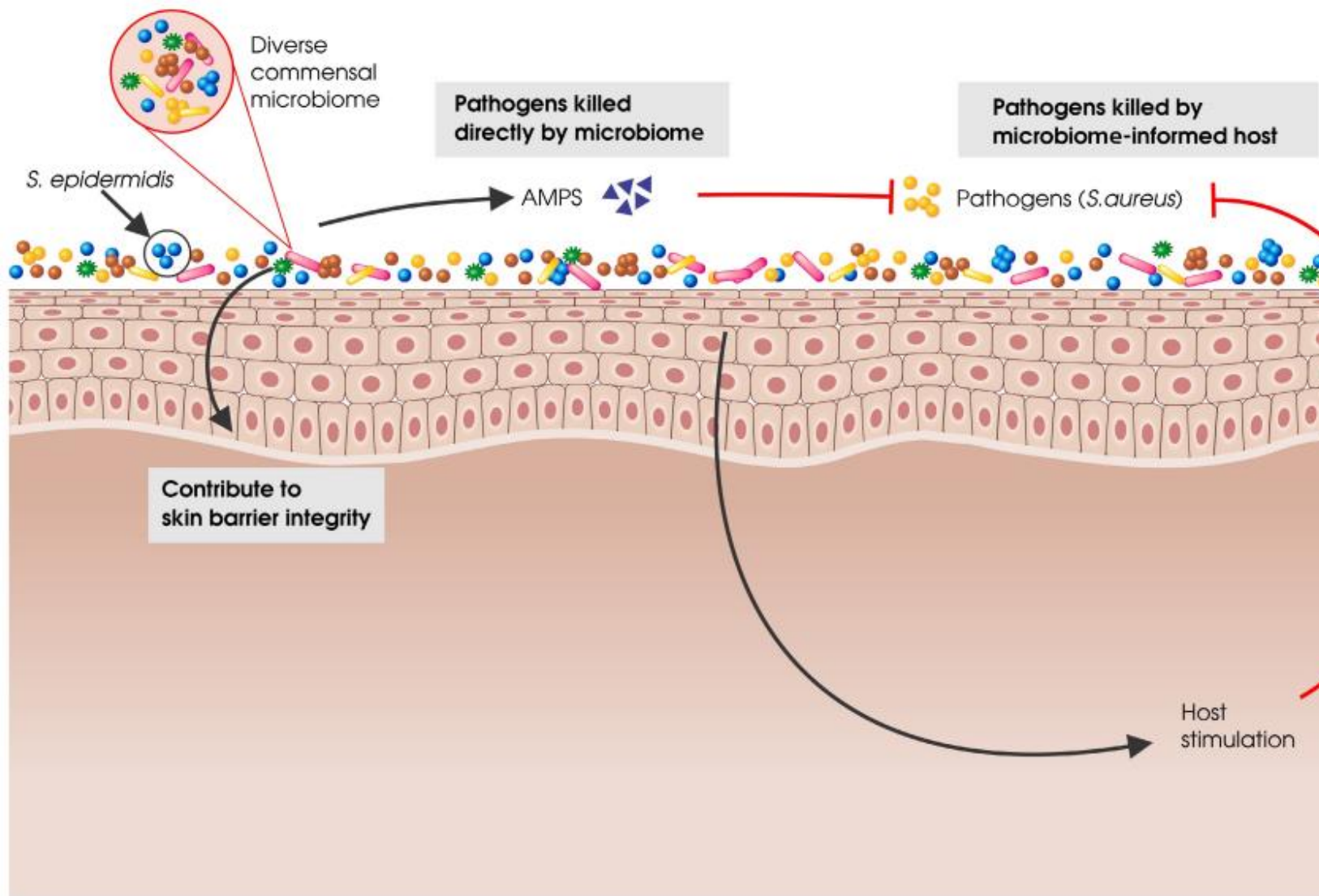
Therapie

Wechsel der Keim-komposition : Haut – Akute und chronische Wunde -

Table 1. Overview of the five most prevalent bacterial species identified on intact skin, acute, and chronic wound environments ¹.

Intact Skin	Acute Wounds	Chronic Wounds
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Cutibacterium acnes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Micrococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus mirabilis</i> <i>Corynebacterium</i> spp.

¹ According to the literature [6,7,10,11,13,14].

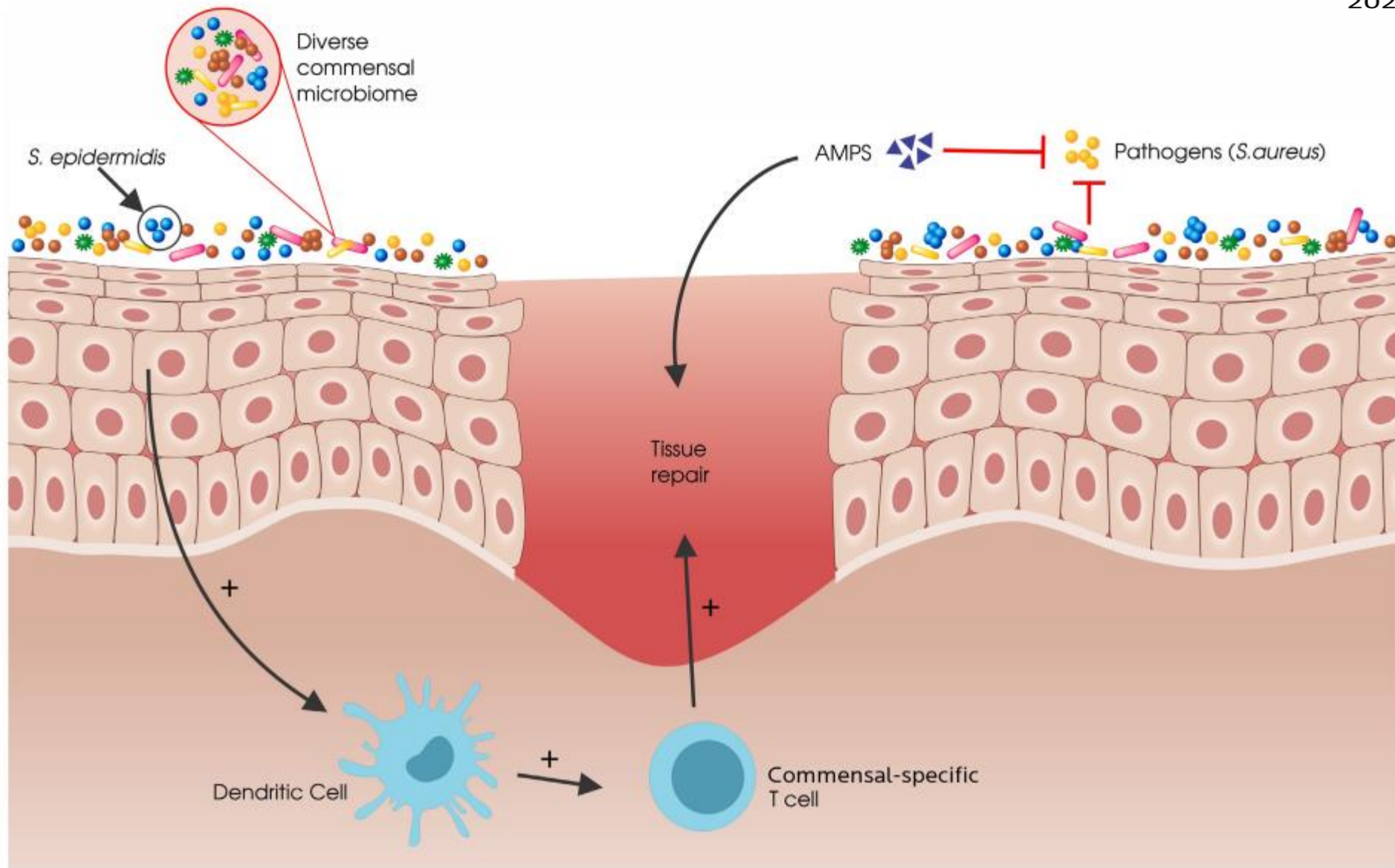


Dual role of microbiome in wound healing

J Eur Acad Dermatol Venereol.
2023;37(Suppl. 3):7–15

FIGURE 2 Normal skin with its microbiome. The surface of the skin is colonized by a diverse microbial community. Commensals as *S. epidermidis* play a role in the maintenance of skin barrier integrity by assisting in the production of ceramides and in the protection against pathogen colonization and invasion by directly killing pathogenic bacteria or by stimulating a host response. For example, *S. epidermidis* stimulates the host immune response by activating immune cells and promoting the production of antimicrobial peptides (AMPs) by keratinocytes.

Mikrobiom und Wunde

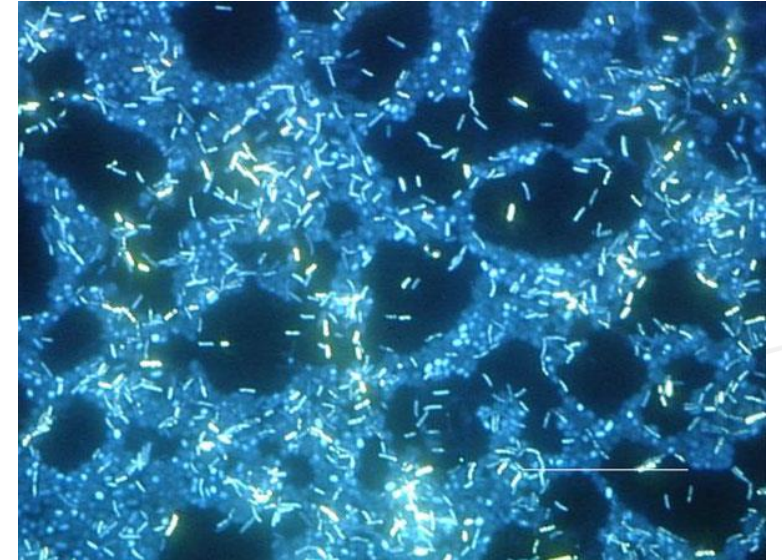


Lactobacillus plantarum:
Bacteriocine die Staph.aureus und andere GramPos. Blockieren !

FIGURE 3 Microbiome in wound healing. Upon injury, commensal bacteria help prevent pathogen invasion by producing antimicrobial peptides and inducing a host response which accelerates wound closure. For instance, *S. epidermidis* promotes wound healing by limiting inflammation and by inducing commensal-specific T cells responses that promote tissue repair.

Komplikation Biofilm

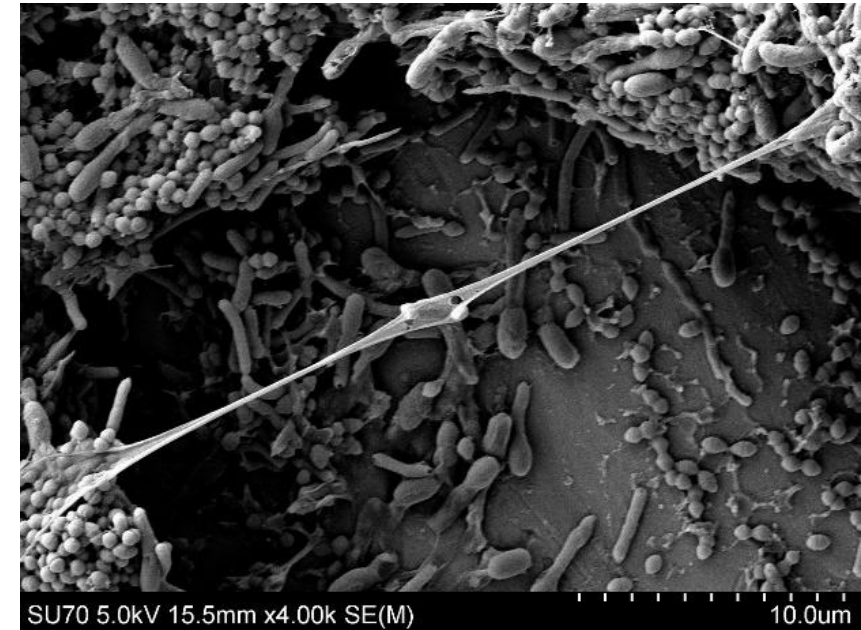
- In **78 %** aller chronischen Wunden
- **Besiedelung** ist polymikrobiell:
 - **ESKAPE Pathogene** (*Enterococcus faecium*,
Staphylococcus aureus,
 - *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*,
Pseudomonas aeruginosa
 - und *Enterobacter species*)
 - **kommensale Bakterien**
 - **Anaerobier**
- Bakterien hauptsächlich am **Wundrand**



„Fluoreszenz-mikroskopische Aufnahme eines Multi-Spezies-Biofilms auf rostfreiem Stahl“ Ricardo Murga and Rodney Donlan - Centers for Disease Control and Prevention Rodney M. Donlan: "Biofilms: Microbial Life on Surfaces"

Komplikation Biofilm

- Biofilm aus **Polysacchariden und bakteriellen Proteinen** legt sich über die Wunde
- = biochemische und physische **Matrix**
- schützt Pathogene und sichert ihr Überleben
- liefert optimale Wachstumsbedingungen
- erleichterter Gentransfer
- antimikrobielle Resistenz (1000 – 1500 x höhere AB-Resistenz)



„Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Mischkultur-Biofilms, die eine räumlich heterogene Anordnung von Bakterienzellen und extrazellulären polymeren Substanzen detailliert zeigt.“ Von Krzysztof A. Zacharski - Eigenes Werk, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=84357356>

Tab. 3 Stadien des Infektionskontinuums. (Modifiziert nach Kramer et al. [9])

Terminus	Merkmale
Kontamination	Mikroorganismen haben sich an die Wundoberfläche angelagert, vermehren sich jedoch nicht
Kolonisation	Mikroorganismen vermehren sich in der Wunde, es ist aber keine klinisch relevante Wirtsreaktion erkennbar
Kritische Kolonisation	Mikroorganismen vermehren sich in der Wunde ohne typische klinische Infektionszeichen. Es kommt aber u. a. zu stagnierender Wundheilung, pathologischer Granulation und Exsudationszunahme
Lokale Infektion	Immunologische Wirtsreaktion mit typischen klinischen Infektionszeichen (s. TILI-Score)
Systemische Infektion	Zu den lokalen Entzündungsreaktionszeichen kommen noch systemische immunologische Wirtsreaktionen wie z. B. Leukozytose, Anstieg des C-reaktiven Proteins und Fieber

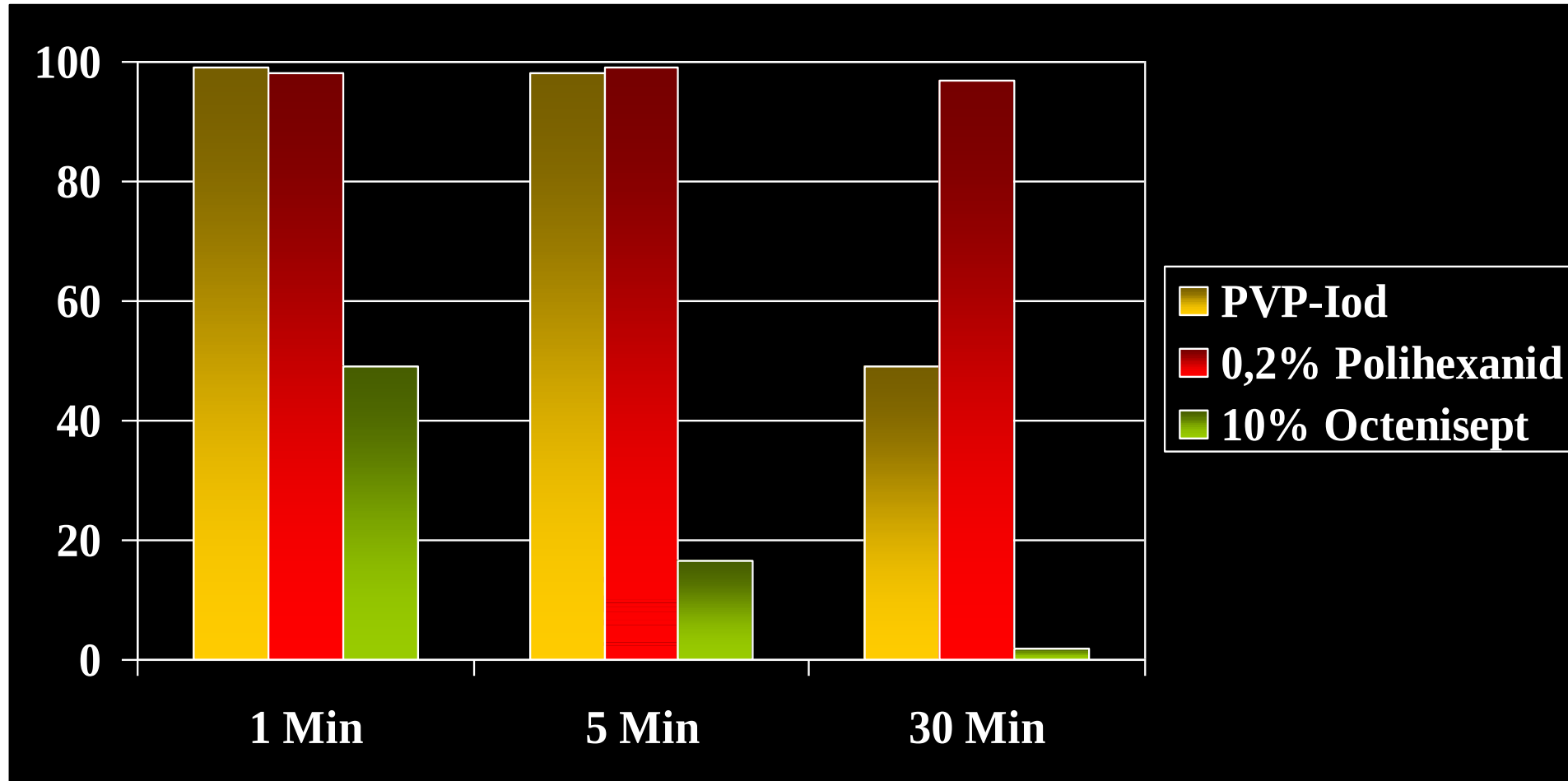
Antimikrobielle Therapieprinzipien – „Alt“

- **Lokale Wundinfektion** **Antiseptik**
- **Systemische Wundinfektion** **Antibiotik/Antibiose**
(+/- Antiseptik)

Innovative Therapie- prinzipien/ strategien

- 1. Lokal- Gezielte-Wund-modifizierende Antiseptik
 - **Hypochlorige Säure/Salze – N-Chlortaurin**
 - [Kalt-Plasma]
 - [Ozon?]
 - **Phagentherapie**
- 2. Systemisch probiotischer Ansatz
 - Oral – Darm- Achse
 - Darm- Haut – Wund- Achse
- [3. Systemisch-antibiotisch bleibt als „ Notfall-intervention“]

Gewebeverträglichkeit / Zytotoxizität



Kontrolle: Ringer-Lactat Spüllösung

Mikrobizide Wirkung

		Gr+	Gr-	Pilze	Protozoen	Sporen	Viren
PVP-Iod		+	+	+	+	+/-	+
Polihexanid		+	+	+	+	-	?
Octenidin		+	+	+	-	-	-

Kurzzeit-Antiseptik

- Sichere mikrobizide Wirkung (10^5 Ig)
- Rascher Wirkungseintritt (3-5 Minuten)
- Objektive und subjektive Verträglichkeit
- Voraussetzung:
 - Saubere Wunde (frei von Belägen und Schorfen)
 - Akzeptable arterielle Perfusion (DI mind. $> 0,5$)
 - Dauer so lange wie Infektionszeichen (2-6 Tage)

Langzeit-Antiseptik

- Ziel:
 - Unterbrechung von „Kolonisation – Infektion – Rekolonisation – Reinfektion“
- Entscheidend: Beseitigung lokaler und systemischer Wundheilungshemmer
 - Mangelzustände (Vit C, Zink, ...)
 - Durchblutungsstörung
 - Grundkrankheit (DM Einstellung)
 - Wundschorf und Nekrosenentfernung
 - Soziale Komponente

Sinnvolle Wundantiseptika

Kurzzeit-Antiseptik

PVP-Iod

Octenidin 0,1%

Hypochlorit: NaOCl/HOCl

Langzeit-Antiseptik

Polihexanid

[Taurolidin]

Octenidin 0,05%

Polihexanid - Polyhexamethylenbiguanid (PHMB)

- Langsamer Wirkungseintritt (0,04% nach 5-20')
- Nicht viruzid und sporozid
- Knorpeltoxizität
- KI in ersten 4 SSM
- Exzellente Gewebeverträglichkeit
- Anwendung unter semiokklusiven und okklusiven Abdeckungen möglich

Eigenschaften von PVP-I und OCT

- PVP-Iod

- Wirkungseintritt 30 Sekunden
- Praktisch keine Proteinbelastung (besonders *S. aureus*)
- Keine Wirkungslücken
- Gute Gewebeverträglichkeit

- Octenidin-dihydrochlorid

- Wirkungseintritt 30 Sekunden – 1 Minute
- Praktisch keine Proteinbelastung
- Lücke bei Protozoen, Bakteriensporen
- Eingeschränkte Gewebeverträglichkeit

Einschränkungen für PVP-I und OCT

- PVP-Iod

- Manifeste Hyperthyreose
- Dermatitis herpetiformis During
- Überempfindlichkeit gegenüber Iod
- Vor und nach Radio-iodtherapie

- Octenidin-dihydrochlorid

- KI Anwendung in Bauchhöhle, Harnblase und Trommelfell
- Unverträglichkeit gegen Bestandteil

„NEU“ - NaOCl/HOCl:

- Mittel der ersten Wahl zur ein-oder mehrmaligen antiseptischen Reinigung verschmutzter traumatischer Wunden
- Zur wiederholten antiseptischen Reinigung chronischer Wunden bis zum Abschluss der Reinigungsphase
- Geeignet bei tiefen Verletzungen in Kombination mit Vac-Instill.

Die hypochlorige Säure (kurz: HOCl) ist ein wichtiger Bestandteil unseres angeborenen Immunsystems.

Dieser Stoff wird als körpereigenen Substanz in den Makrophagen in der Phagozytose gebildet und freigesetzt.

Höher organisierte Zellstrukturen, wie bspw. das menschliche Gewebe, haben Schutzmechanismen entwickelt, die sie unempfindlich gegen hypochlorige Säure machen.

„Ganz Neu“ –seit 30 Jahren ! in Ö ! entwickelt und erforscht : N-Chlortaurin

ORIGINAL ARTICLE

***N*-chlorotaurine, a potent weapon against multiresistant bacteria**

C. Anich, D. Orth-Höller , M. Lackner  and M. Nagl 

Institute of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

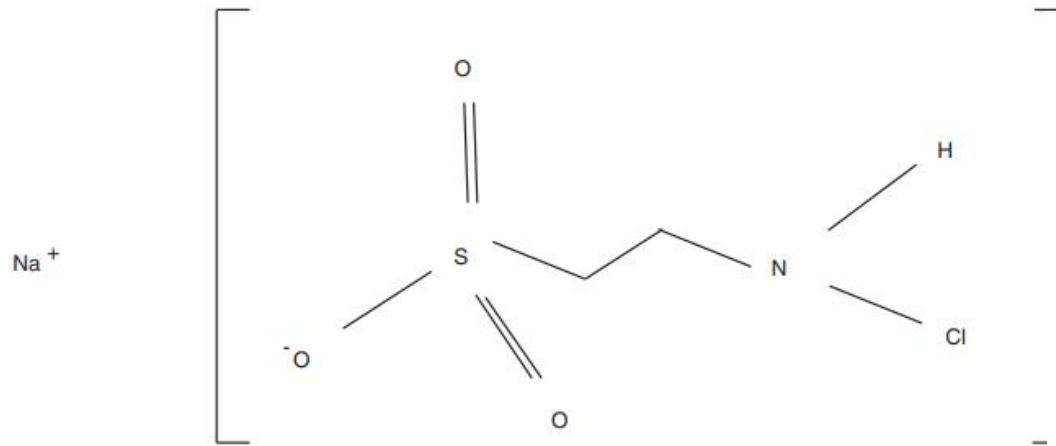


Figure 1 Chemical structure of N-chlorotaurine sodium salt.

Journal of Applied Microbiology **131**, 1742–1748 © 2021 The Authors. *Journal of Applied Microbiology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Society for Applied Microbiology.

Quantitative cultures confirmed killing of *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on metal alloy disks by NCT. Clinical isolates by counts of CFU were reduced at least 10-fold by **1% NCT within 15 min** in all cases. NCT showed microbicidal activity against various bacterial strains in biofilms.



Bactericidal Activity of *N*-Chlorotaurine against Biofilm-Forming Bacteria Grown on Metal Disks

Débora C. Coraça-Huber,^a Christoph G. Ammann,^a Manfred Fille,^b Johann Hausdorfer,^b Michael Nogler,^a Markus Nagl^b

Experimental Orthopedics, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria^a; Department of Hygiene, Microbiology and Social Medicine, Division of Hygiene and Medical Microbiology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria^b

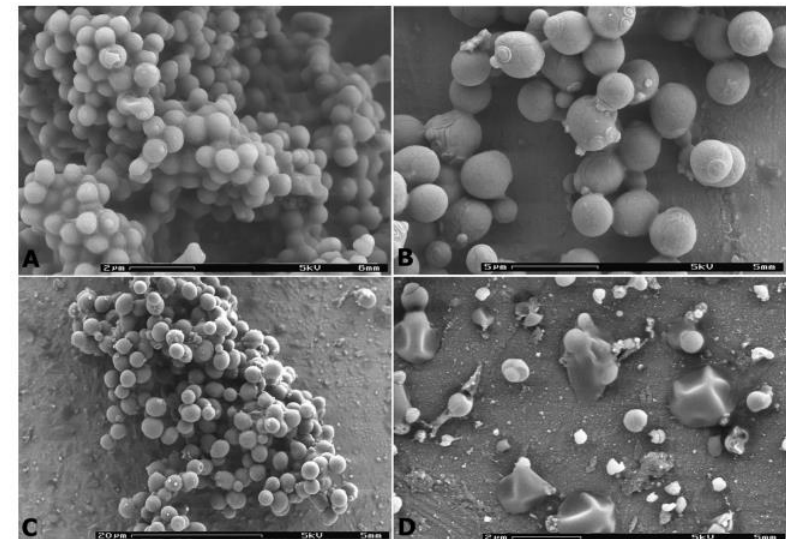


FIG 1 Disruption of biofilm by NCT. *S. aureus* biofilms were formed on a TMZF surface, incubated for 1 h with buffer solution (magnification, $\times 10,000$) (A), 1 h with 0.1% NCT (magnification, $\times 20,000$) (B), 5 h with 0.5% NCT (magnification, $\times 2,000$) (C), and 7 h with 0.5% NCT (magnification, $\times 10,000$) (D).

Konsensus

Auswahl von Wundantiseptika - Aktualisierung des Expertenkonsensus 2018

A. Kramer, J. Dissemond, C. Willy, S. Kim,
D. Mayer, R. Papke, F. Tuchmann, G. Daeschlein,
O. Assadian



ISSN 2570-1207 Supplement 1/2019 13. Jahrgang –letztes update !

Tab. 7 Aktuelle Expertenempfehlungen für den differenzierten Einsatz einer antiseptische Wundtherapie. (Kramer et al. [9])

Indikation	Antiseptischer Wirkstoff	
	1. Wahl	2. Wahl
Kritisch kolonisierte und infektionsgefährdete Wunden	PHMB	NaOCl/HOCl, Hypochlorit, Silber, OCT/PE
Verbrennungswunden	PHMB	NaOCl/HOCl
Biss-, Stich-, Schusswunden	PVP-Jod	OCT/PE
MRE-kolonisierte oder -infizierte Wunden	OCT/PE	OCT, PHMB, Silber
Dekontamination akuter und chronischer Wunden	NaOCl/HOCl, PHMB, Octenidin	OCT/PE
Peritonealspülung	NaOCl/HOCl	+ N-Chlortaurin In Zukunft
Risiko der Exposition des ZNS	NaOCl/HOCl	
Wunden mit fehlender Abflussmöglichkeit	NaOCl/HOCl	
<i>PHMB</i> Polihexanid, <i>NaOCl</i> Natriumhypochlorit, <i>HOCl</i> hypochlorige Säure, <i>OCT/PE</i> Octenidin/Phenoxyethanol, <i>PVP</i> Polyvinylpyrrolidon, <i>MRE</i> multiresistente Erreger		

Table 2 considers some dos and don'ts of using antiseptics in practice.

Table 2. Dos and don'ts of using antiseptics in practice	
Do	Don't
✔ Do consider the patient's allergies and tolerance level when selecting an antiseptic	✘ Don't overuse antiseptics and only use them when clinically indicated
✔ Do wash your hands thoroughly and follow infection control procedures when applying antiseptics	✘ Don't ignore signs of adverse reactions to an antiseptic, and make sure to adjust treatment as necessary
✔ Do wear gloves, and use sterile equipment and aseptic technique	✘ Don't use antiseptics as a substitute for proper wound cleansing and debridement
✔ Do monitor the wound's progress and adjust treatment as necessary	✘ Don't mix different antiseptics as this can lead to adverse reactions or reduced effectiveness

Probiotika zur Wundheilung !?



International Journal of
Molecular Sciences



Review

Probiotics in Wound Healing

Valentina Alexandra Bădăluță ^{1,2,†} , Carmen Curuțiu ^{1,2,†} , Lia Mara Dițu ^{1,2}, Alina Maria Holban ^{1,2,*} and Veronica Lazăr ^{1,2}

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 5723.

Probiotics effects on wound healing

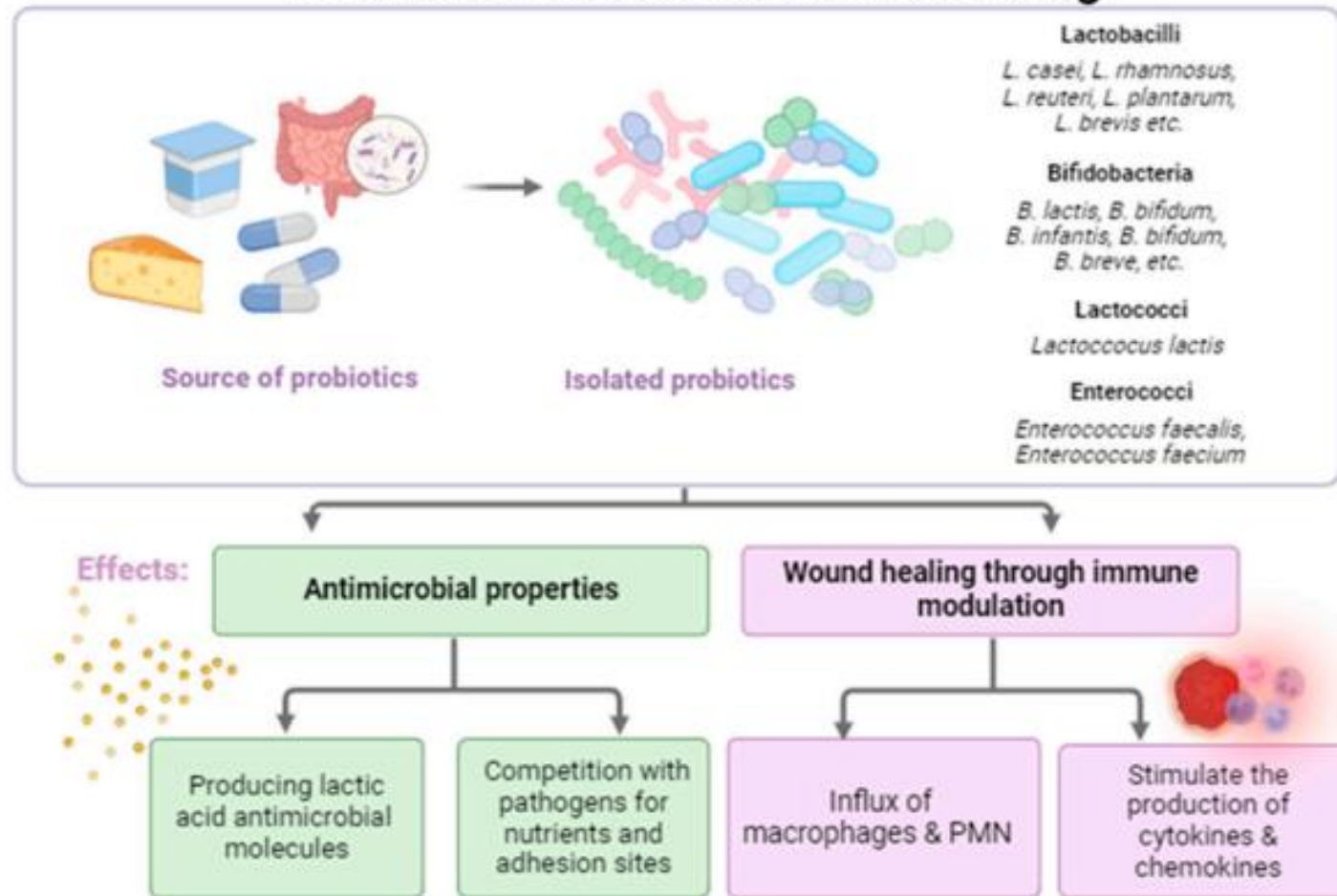


Figure 1. Probiotic mechanisms associated with improved wound healing (created with [BioRender.com](#), accessed on 31 March 2024).

Lokale Applikation von Probiotika

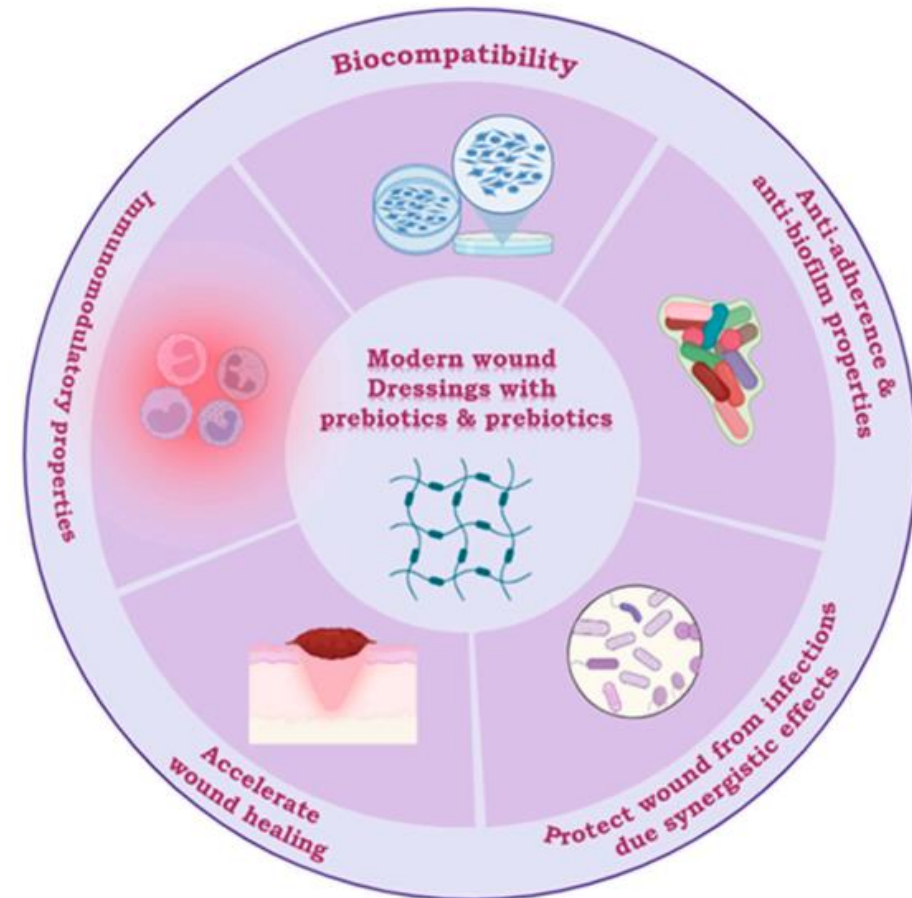


Figure 2. Properties and main advantages of probiotic- and prebiotic-containing dressings (created with [BioRender.com](https://www.biorender.com), accessed on 10 April 2024).

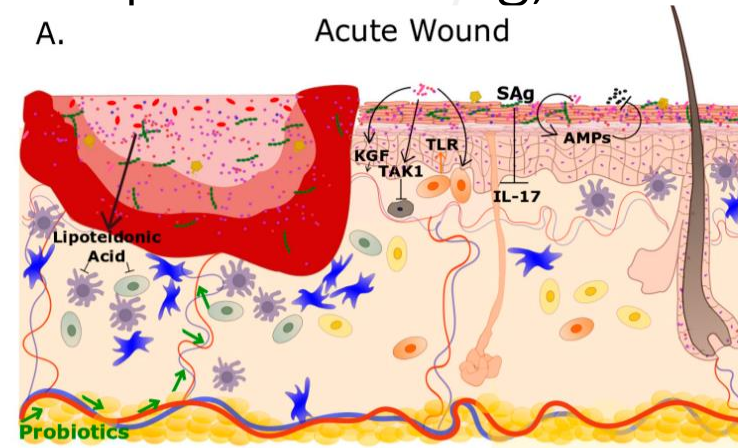
Systemische Verabreichung von Probiotika

Mikrobiota und Diabetes mellitus Typ 2

- **Übergewichtige** und **Diabetiker** zeigen sowohl eine (für Schadstoffe) **durchlässige Darmwand** als auch **Entzündung** und ein **verändertes Mikrobiom**.
- Durch die Zufuhr von **Probiotika** (v.a. Bifidobakterien) und **Präbiotika** (= Nahrung für wichtige Bakterienarten) gelingt **eine Reduktion der toxischen und inflammatorischen** Veränderungen.

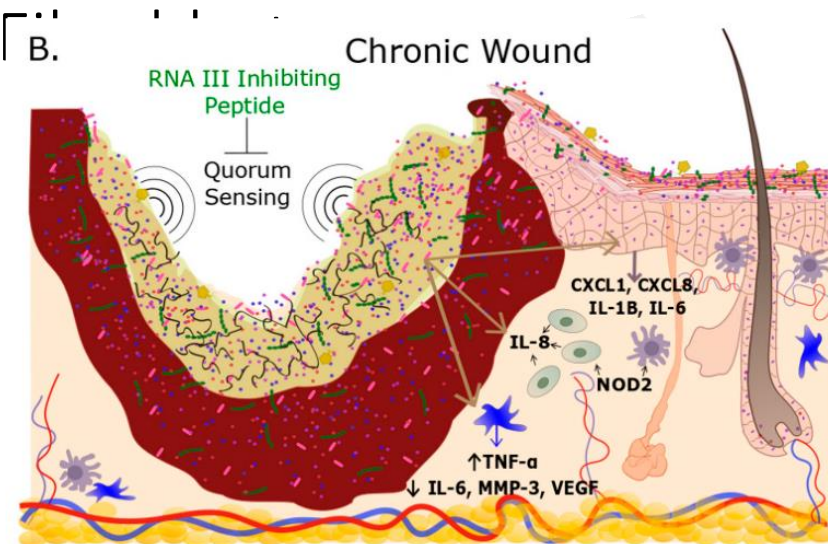
Akute Wunden

- Akute Wunden (Frakturen oder Verbrennungen):
- völlig anderes Mikrobiom als unbeschädigte umliegende Haut
- Kaum inflammatorische Prozesse
- größere Anzahl von Fibroblasten, Makrophagen und Neutrophilen in Wundnähe (adäquate Angiogenese, Re-Epithelisierung, Entzündungshemmung)
- → positiver Heilungsprozess



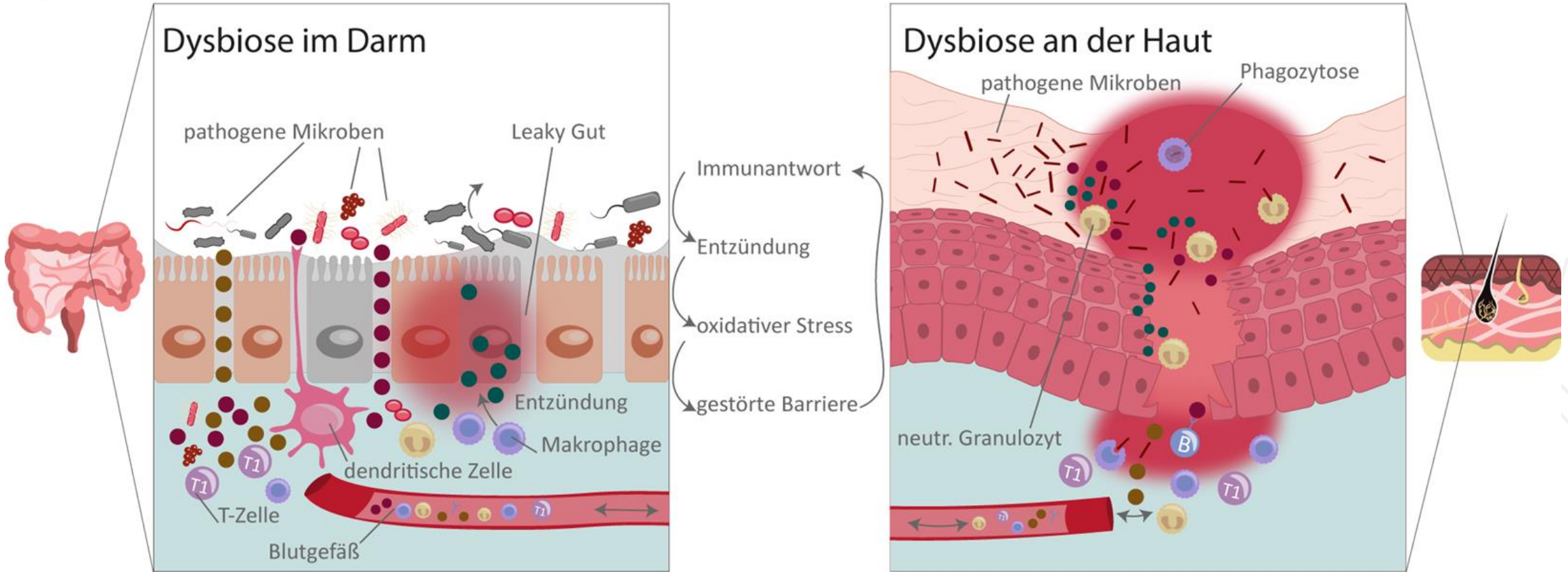
Chronische Wunden

- Chronische Wunden:
- Biofilmbildung
- Besiedelung mit Pathogenen und verstärkte Entzündung
- Inaktivierung von Keratinozyten und Γ_B
- Hemmung von Angiogenese und
- Re-Epithelisierung



Die Darm-Haut-Achse

- Lipopolysaccharide (LPS)
- Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPS)
- Zytokine



Bei chronischen Wunden fehlen im Darm alle immunrelevanten Bakterien

- Sequentielle Stuhluntersuchung:

Bifidobakterien	bei 70%
Prevotella	bei 90%
<i>Faecalibact. praus.</i>	bei 80%
<i>Clostridium butyricum</i>	bei 100%
- Fehlen von kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs)
- Vermehrtes Vorkommen von **Pathogenen** wie Klebsiellen, Proteusbakterien und Hämophilus

Positive Wirkung von OMNI-BiOTiC® HETOX auf die Wundheilung bei Patienten mit Diabetes

Journal of Wound Care, Vol. 33, No. 6 • Research

Effect of oral multispecies probiotic on wound healing, periodontitis and quality of life on patients with diabetes

Ewa Klara Stuermer , Corinna Bang, Anna Giessler, Ralf Smeets, Toni Maria Janke, Filip David Seki, Eike Sebastian Debus, Andre Franke, Matthias Augustin

Published Online: 6 Jun 2024 | <https://doi.org/10.12968/jowc.2023.0302>

STUDIENDESIGN

Probanden

20 Diabetes Typ 2 Patienten mit chronischen Wunden
(7 W, 13 M), Ø Alter $65.0 \pm 13,1$, Ø BMI $30,78 \pm 5,4$

Durchführung

Prüfer-Initiierte Studie (IIT):
Einnahme von OMNi-BiOTiC® HETOX
1 x täglich 6g mit $1,5 \times 10^{10}$ CFU über 6 Monate

Parameter

Wundheilung (Aussehen, Exsudation, Größe)

Wundassoziierte Lebensqualität (Wound-QOL-17)

Wundschmerz (VAS= Visual Analogue Scale)

Untersuchung des oralen und des Stuhl- und Wund-Mikrobioms,
Parodontitis Screening

Fig 1. Right plantar surface with diabetes-typical malum perforans of a 53-year old female patient at the first study visit (V0) (a); with advanced wound healing after two months (V2) under offloading felting technique (b); sustained wound closure of the malum perforans after three months (V3) (c)



Erstuntersuchung

nach 2 Monaten

nach 3 Monaten

ERGEBNISSE

Orale Einnahme von OMNi-BiOTiC® HETOX zeigt eine beeindruckende Wirkung:

- Bei einem Drittel der Studienpatienten **vollständige Wundheilung**
- Förderung des Heilungsprozesses bereits nach 3 Monaten
- **Signifikant positive Wirkung auf Lebensqualität und Reduktion des Schmerzerlebens**
- Trotz gleichbleibender Mundhygiene **Rückgang der Parodontitis**
- **Exzellente Verträglichkeit** von OMNi-BiOTiC® HETOX
- Keine negativen Stuhlveränderungen (Frequenz, Konsistenz)

Phagen-therapie zur chron. Wundbehandlung In Zukunft :,, Phagen statt Maden “ 😊

- **Bacteriophage (phage) therapy**, discovered in the early 1900s.
- **Revived in the last few decades** due to its antibacterial efficacy against antibiotic-resistant clinical isolates.
- Its use in the treatment of non-healing wounds has shown promising outcomes.



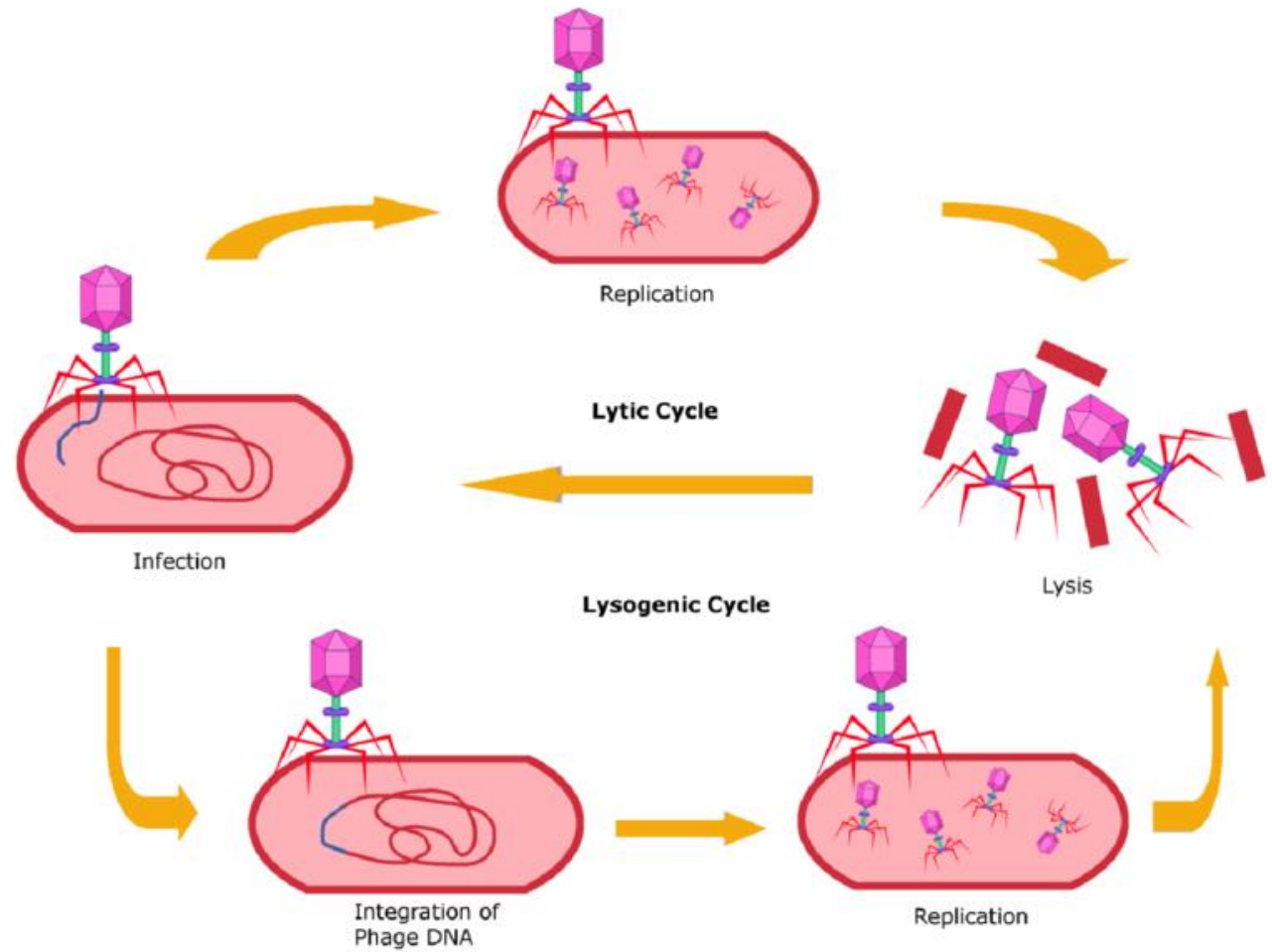
es 2020, 12, 235

14



Figure 5. Phage delivery systems to wounds.

Wie wirken Bacteriophagen ?



Was wissen wir zur Phagentherapie der Wunde ?



International Journal of
Molecular Sciences

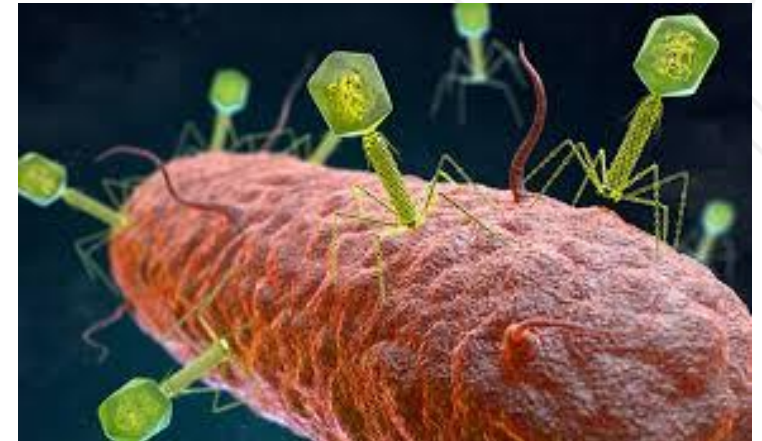


Review

Current Knowledge and Perspectives of Phage Therapy for Combating Refractory Wound Infections

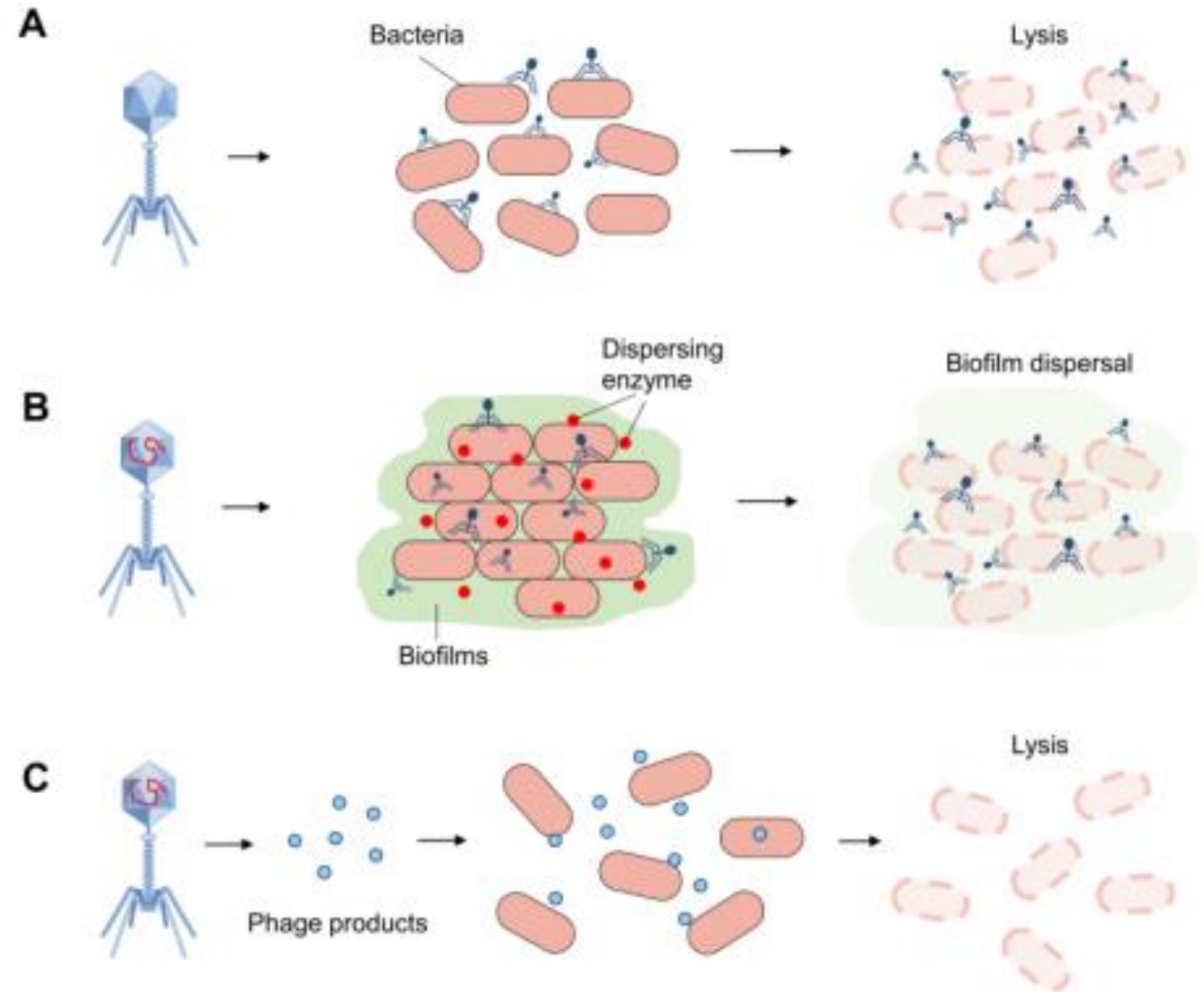
Bo Wang [†], Lin Du [†], Baiping Dong, Erwen Kou, Liangzhe Wang ^{*} and Yuanjie Zhu ^{*}

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 5465



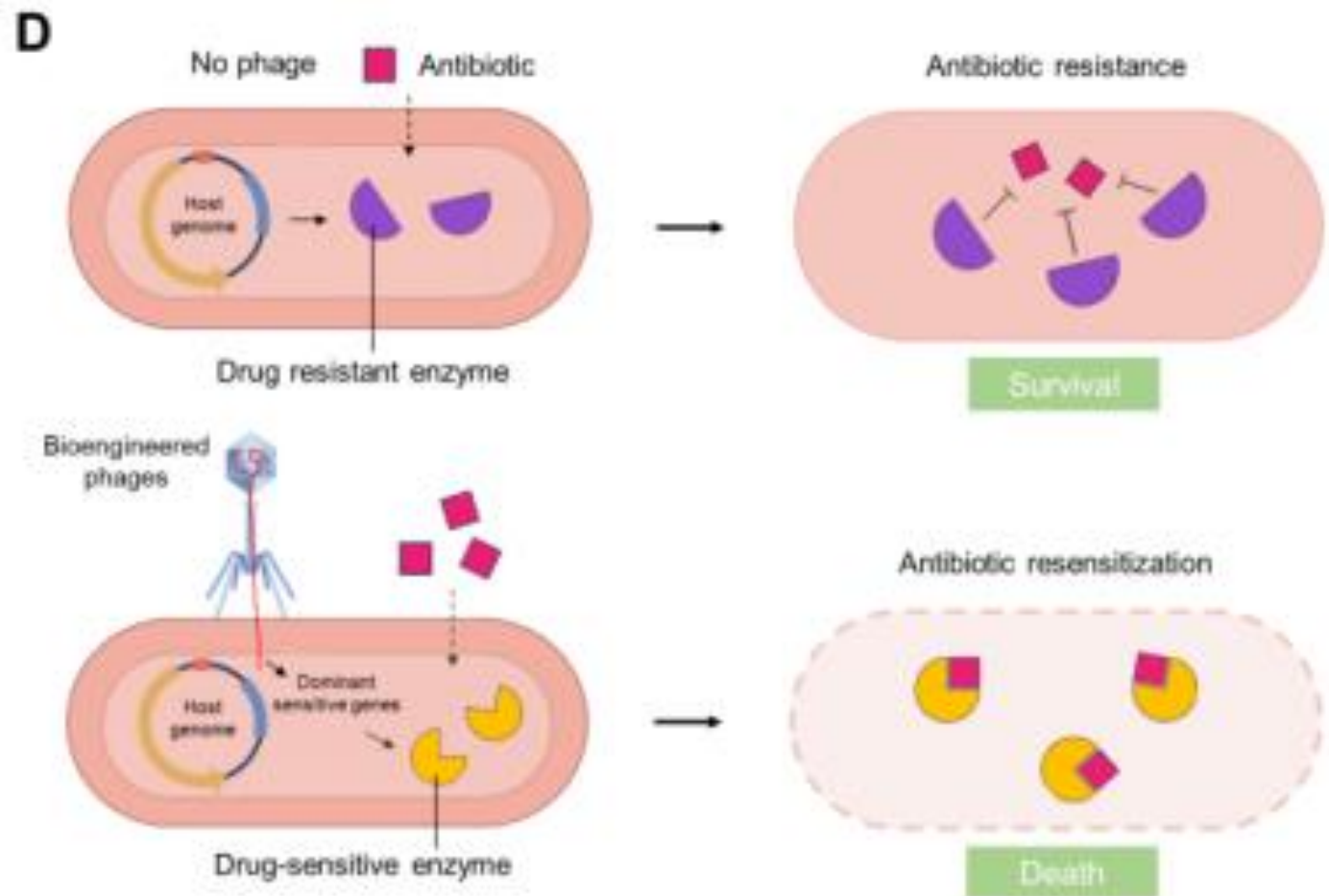
Wie wirken Phagen ? - I -

- (A) Phages can irreversibly recognize and bind to particular bacterial pathogens and **induce cell lysis** during replication.
- (B) Phages can **disrupt biofilms** by selectively targeting bacteria within these complex structures, and they can also produce depolymerases, lysozymes, and lytic enzymes to **disperse biofilms** and induce cell lysis.
- (C) Some phage-derived recombinant products, such as enzymes, peptides, and small molecules, can be used to **target specific bacteria and induce cell lysis**.



Wie wirken Phagen? – II –

- (D) Phages can **sensitize antibiotic-resistant bacteria**, and this strategy can be combined with antibiotic treatment.
- For example, bioengineered phages can introduce dominant antibiotic-sensitive genes into drug-resistant hosts.
- Subsequently, the expressed drug-sensitive enzyme can bind to antibiotics and **reverse/cancel antibiotic resistance**.



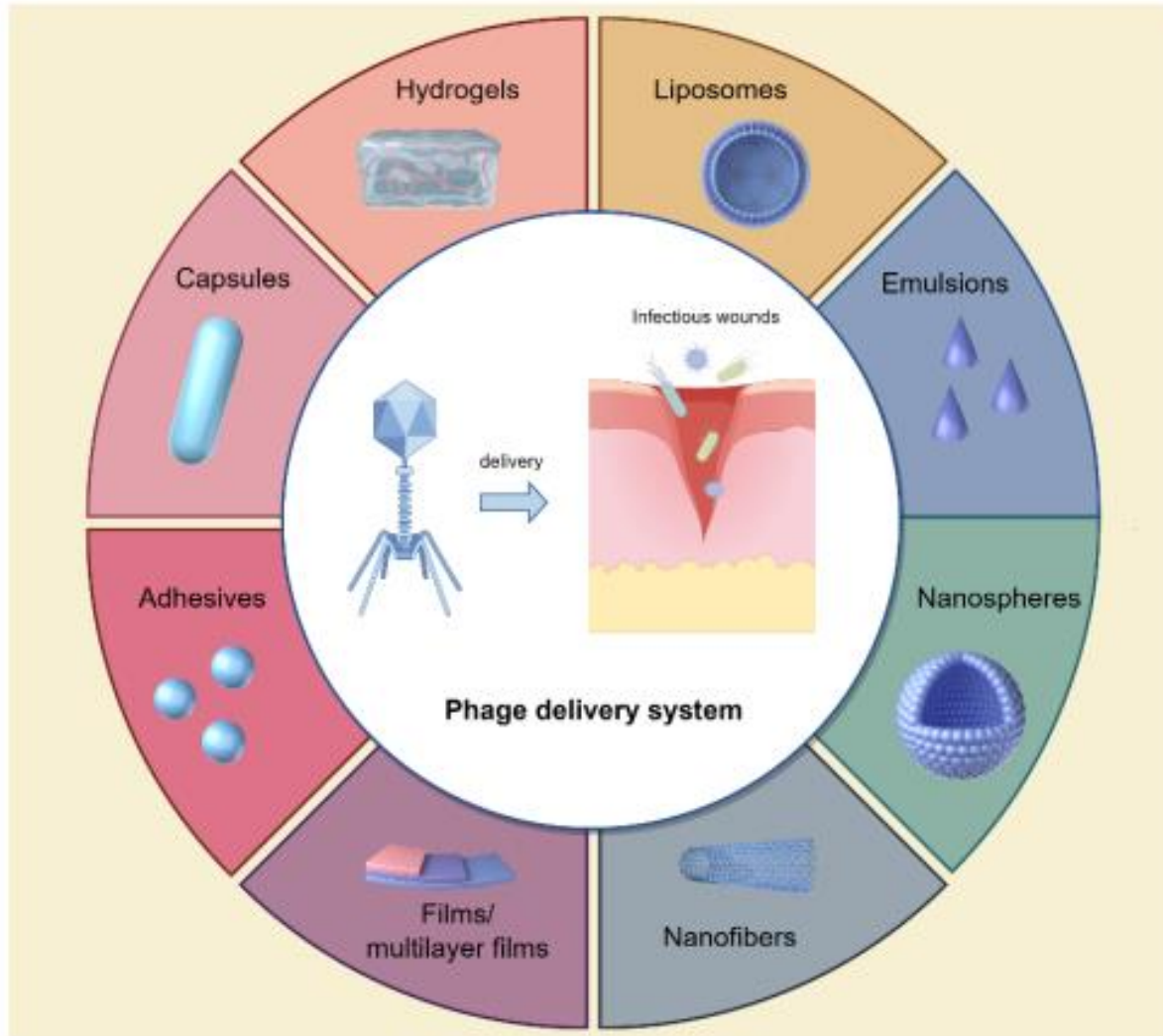


Figure 3. Novel phage delivery systems to infectious wounds. Figure made with Figdraw.

Wie können sie
wirksam
verabreicht
werden?

Fazit für die Praxis: 8 Punkte:

ANTISEPTIKA - INDIKATIONEN

1. zur Behandlung kritisch kolonisierter und infizierter chronischer Wunden
2. zur Infektionsprävention bei akuten Wunden mit Infektionsgefährdung (beispielsweise Biss- und Verbrennungswunden) oder
3. zur Dekolonisation von mit Multi-res. Erregern (MRE) kolonisierten Wunden.

DIE AKTUELL 4 wichtigsten Antiseptika:

- 4 . **PHMB** :für kritisch kolonisierte und für infizierte chronische Wunden einschließlich Verbrennungswunden.
- **5. PVP-I in Kombination mit Alkohol** Für Biss-, Stich- und Schussverletzungen ist Mittel der 1. Wahl (PHMB zur Behandlung kontaminierter akuter Wunden PVP-I überlegen)
- 6. **OCT/PE** : Zur Dekolonisation von mit MRE kolonisierten oder infizierten Wunden
- 7 . **NaOCl/HOCl** : Zur Peritoneallavage oder Spülung anderer Körperhöhlen ohne Drainagemöglichkeit sowie bei zu erwartender Exposition des ZNS ist Mittel der Wahl

8. ZUKUNFT: Lokale und system. Probiotische Therapien
Und (Bakterio)-Phagentherapie !!!



PARACELSUS
MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT

markus.hell@medilab.at

Herzlichen Dank

