

Účinok octenidine dihydrochloridu v prostredí infikovanej rany



THIS DOCUMENT IS PUBLIC

Lednice • 29.11.2019
Mgr. Stanislav Šurín PhD

Medical Marketing Manager

HEALTHCARE

Základné požiadavky na antiseptikum

Výhoda

Biocídny účinok



Riziko

Nežiadúci vplyv
tkanivové bunky
- poškodenia
pokožky –
**cytotoxický
účinok**

Index biokompatibility (BI) – Muller a Kramer (2008)

Biokompatibility index (BI)

Je účinný nástroj pre hodnotenie použitého antiseptika pre klinickú prax

$$BI = \frac{MIC\ 50}{IC\ 50}$$

MIC 50 – cytotoxický test – minimálna koncentrácia antiseptika schopná usmrtenia myších fibroblastov

IC 50 – test biocídnej účinnosti – minimálna koncentrácia v kvantitatívnom suspenznom teste na dosiahnutie redukcie baktérií (E.coli vs S.aureus) o 3 logaritmické stupne

Zdroj: [J Antimicrob Chemother](#). 2008 Jun;61(6):1281-7. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity.

Index biokompatibility (BI) – Muller a Kramer (2008)

Substancia	BI [30 min]	
	IC ₅₀ / RF - <i>E. coli</i>	IC ₅₀ / RF - <i>St. aureus</i>
Octenidine	1.73	2.11
Polyhexanidine	1.51	1.36
Chlorhexidine	0.83	0.98
PVP-jod	0.68	0.68
Ag-protein	0.22	0.11
Ag-S	-	
AgNO ₃	-	

Zdroj:

1. J Antimicrob Chemother. 2008 Jun;61(6):1281-7. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity.
2. Skin Pharmacol Physiol 2018;31:28–58. Consensus of wound antisepsis: Update 2018.

Index biokompatibility (BI) – Muller a Kramer (2008)

Biokompatibility index (BI)

BI < 1 znamená, že daná koncentrácia antiseptika má silnejší cytotoxický účinok ako biocídnu účinnosť – **hojenie rán sa tým spomaľuje**.

BI > 1 znamená, že daná koncentrácia má silnejší biocídny účinok ako cytotoxický účinok – **hojenie rán napreduje**.

Pre E.coli: **OCT** > PHMB > CHX > PVP-I(o) > PVP-I(s) > BAC > CPC > TRI > MSP

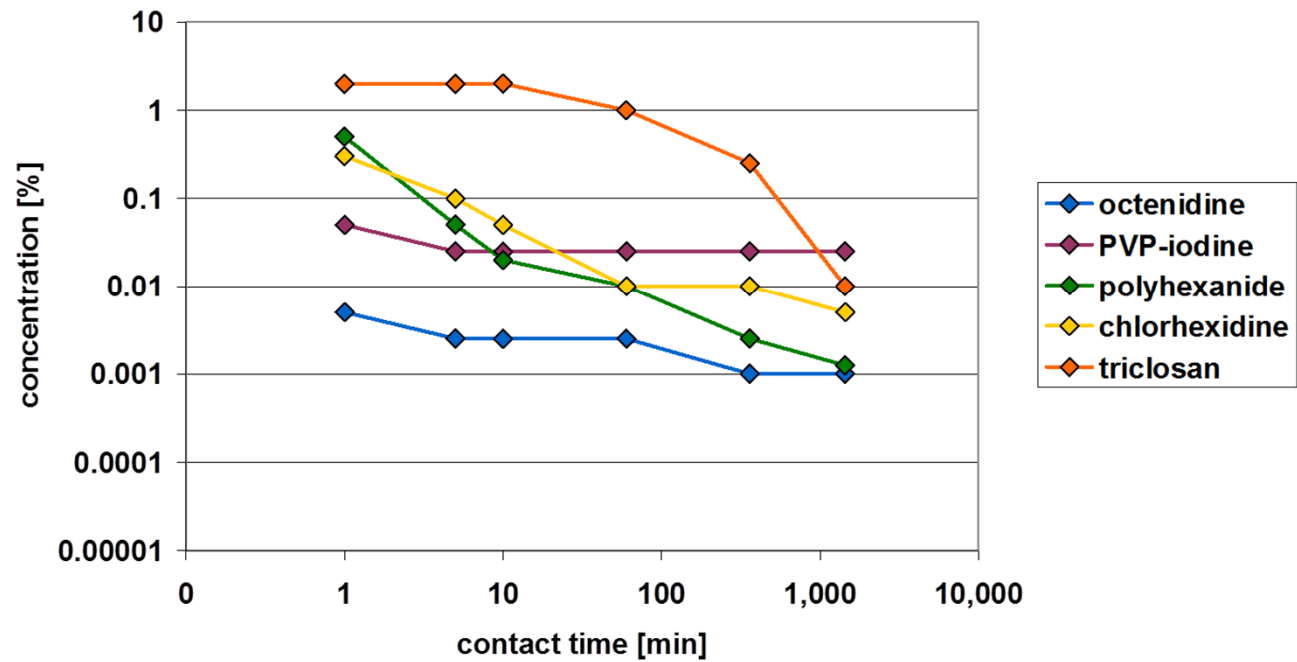
Pre S.aur: **OCT** > PHMB > CHX > CPC > PVP-I(o) > BAC > PVP(s) > TRI > MSP

Zdroj:

1. J Antimicrob Chemother. 2008 Jun;61(6):1281-7. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity.
2. Skin Pharmacol Physiol 2018;31:28–58. Consensus of wound antisepsis: Update 2018.

Biocídny účinok octenidinu

Efficacy of different antiseptics against *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* and *Candida albicans* (minimal required concentration)



Koburger et al. (2010), J. Antimicrob. Chemother.

Biocídny účinok octenidinu a MRSA

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) **59**, 1280–1282

doi:10.1093/jac/dkm092

Advance Access publication 17 April 2007

Low-level exposure of MRSA to octenidine dihydrochloride does not select for resistance

Z. Al-Doori^{1*}, P. Goroncy-Bermes², C. G. Gemmell^{1,3} and D. Morrison¹

¹*Scottish MRSA Reference Laboratory, Stobhill Hospital, Glasgow, UK;* ²*Schuelke and Mayr GmbH, Germany;*

³*Glasgow University Division of Immunology, Infection and Inflammation, Glasgow, Scotland, UK*

MIC₅₀ - 2mg/L, (0.02%)

MIC₉₀ – 4mg/L (0.04%)

THIS DOCUMENT IS PUBLIC

Lednice • 29.11.2019

Mgr. Stanislav Šurín PhD

Medical Marketing Manager

HEALTHCARE

Octenidine a reziduálny efekt

Residual Antimicrobial Effect of Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride on Reconstructed Human Epidermis

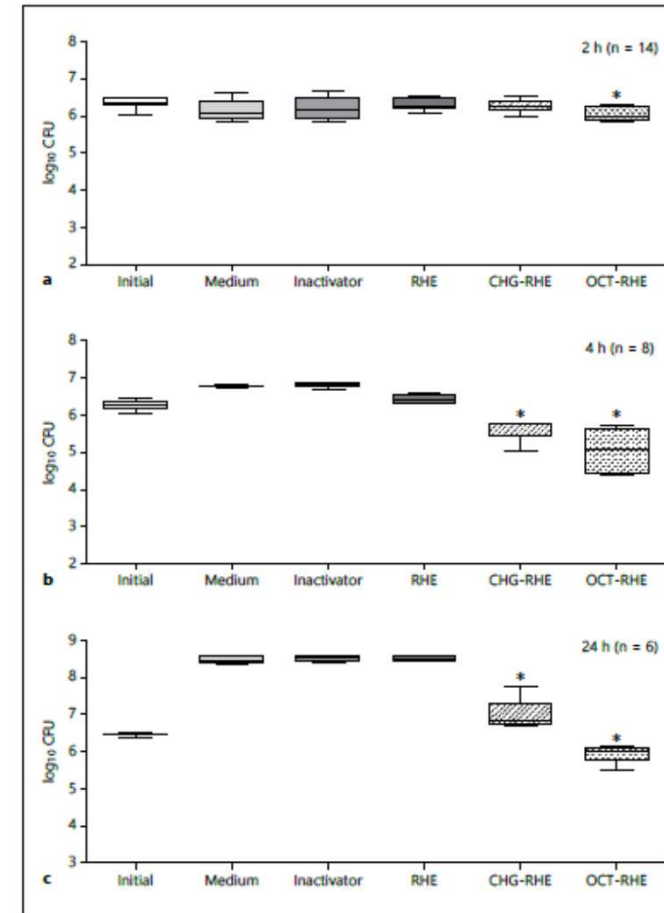
G. Müller, J. Langer, J. Siebert, A. Kramer: Skin Pharmacol Physiol 2014;27:1–8

Cieľ štúdie:

1. Biocídny test proti *S.aureus* a *P.aeruginosa* na RHE nosičoch po inokulácii a následnej inkubácii 2h, 4h a 24 h
2. Cytotoxický test na RHE (keratinocyty)

Biocídny test *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 1. Log₁₀ CFU after 2 (a), 4 (b), and 24 h (c) incubation of *P. aeruginosa* topically applied on RHE equivalents, which had been exposed to water (RHE) or 0.16 mmol/l of either CHG (RHE-CHG) or OCT (RHE-OCT) for 15 min, compared with the initial inoculum and controls (medium and inactivator). * p < 0.05 compared to the control group (RHE).



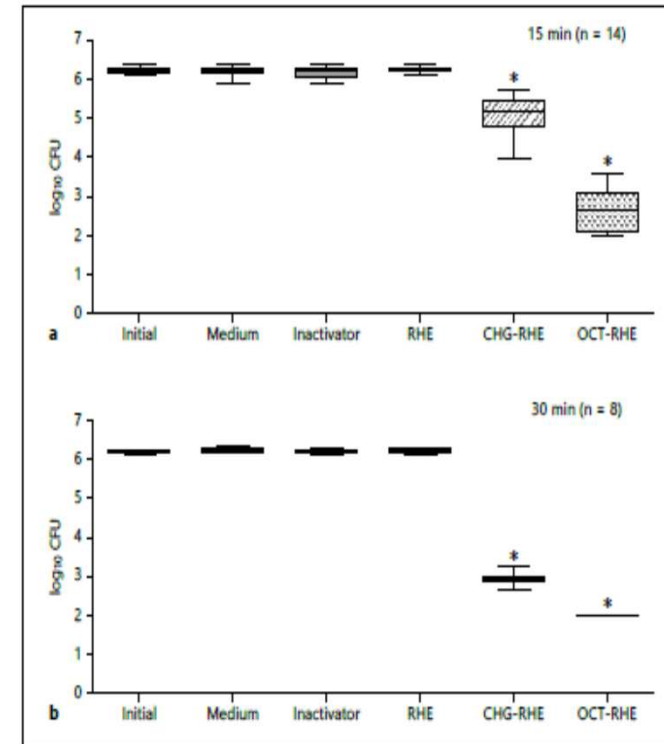
Octenidine a reziduálny efekt

Residual Antimicrobial Effect of Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride on Reconstructed Human Epidermis

G. Müller, J. Langer, J. Siebert, A. Kramer: Skin Pharmacol Physiol 2014;27:1–8

Biocidny test Staphylococcus aureus

Fig. 2. Log₁₀ CFU after 15 (a) and 30 min (b) incubation of *S. aureus* topically applied on RHE equivalents, which had been exposed to water (RHE) or 0.16 mmol/l of either CHG (RHE-CHG) or OCT (RHE-OCT) for 15 min, compared to the initial inoculum and controls (medium and inactivator). * p < 0.05 compared to the control group (RHE).



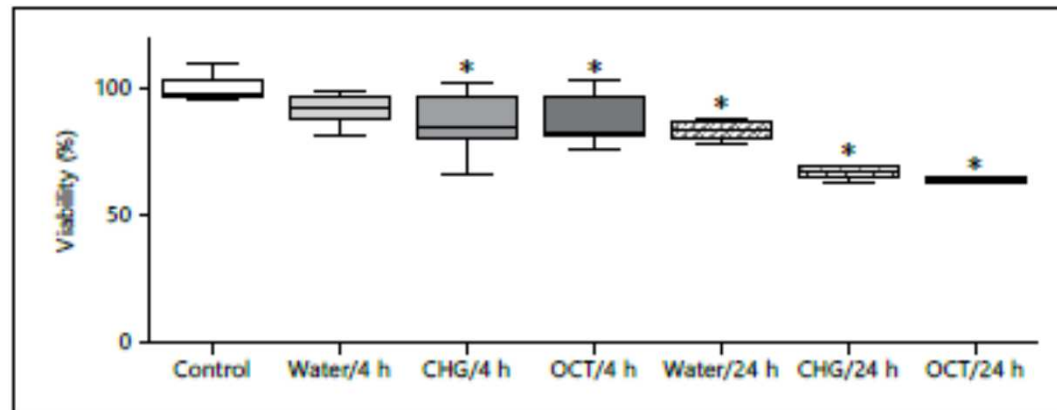
Octenidine a reziduálny efekt

Residual Antimicrobial Effect of Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride on Reconstructed Human Epidermis

G. Müller, J. Langer, J. Siebert, A. Kramer: Skin Pharmacol Physiol 2014;27:1–8

Cytotoxický test Keratinocyty

Fig. 3. Viability of keratinocytes in RHE equivalents, which had been exposed to water or 0.16 mmol/l of either CHG or OCT for 15 min, after testing microbicidal effect for either 4 h (n = 8) or 24 h (n = 6) with *P. aeruginosa* compared to that of unexposed negative control (RHE). * p < 0.05 compared to the control group.



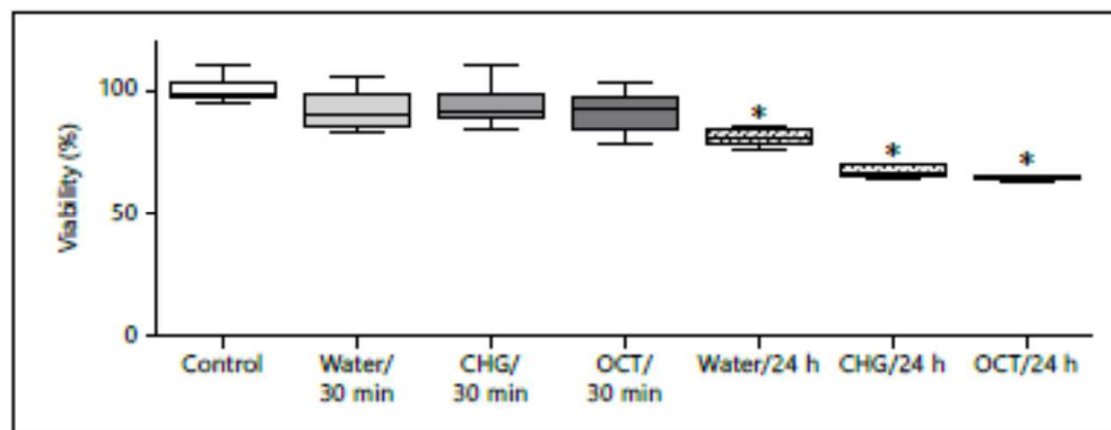
Octenidine a reziduálny efekt

Residual Antimicrobial Effect of Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride on Reconstructed Human Epidermis

G. Müller, J. Langer, J. Siebert, A. Kramer: Skin Pharmacol Physiol 2014;27:1–8

Cytotoxický test Keratinocyty

Fig. 4. Viability of keratinocytes in RHE equivalents, which had been exposed to water or 0.16 mmol/l of either CHG or OCT for 15 min, after testing microbicidal effect for either 30 min (n = 8) or 24 h (n = 6) with *S. aureus* compared to that of unexposed negative control (RHE). * p < 0.05 compared to the control group.



Octenidine a reziduálny efekt

Residual Antimicrobial Effect of Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride on Reconstructed Human Epidermis

G. Müller, J. Langer, J. Siebert, A. Kramer: Skin Pharmacol Physiol 2014;27:1–8

Na posúdenie vhodnosti antiseptickej látky a zistenie vhodnosti biokompatibility danej účinnej látky je dôležité brať do úvahy obidve vlastnosti - mikrobicídna aktivita a cytotoxický účinok súčasne.

OCT je lepší ako CHX pri použití rovnakej molárnej koncentrácie uvedených látok.

Biocidny účinok (*P.aeruginosa*, *S.aureus*)

OCT > CHX

Cytotoxický účinok (RHE - keratinocyty)

OCT ≥ CHX

Octenidine dihydrochloride a biofilm

Vysoko selektívny mechanizmus účinku:

Dvojitý kladný náboj OCT prednostne atakuje záporný povrch bunky baktérií

– strata funkcie bakteriálnej bunkovej membrány adherovať na povrch

- **strata schopnosti tvorby biofilmu v rane**

OCT súčasne vytvára perforácie bunkovej membrány (póry)

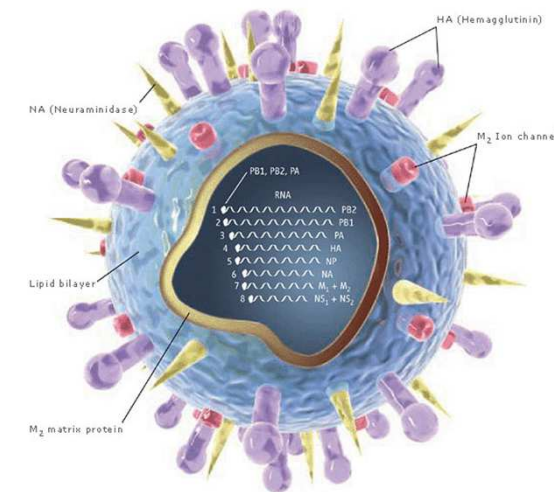
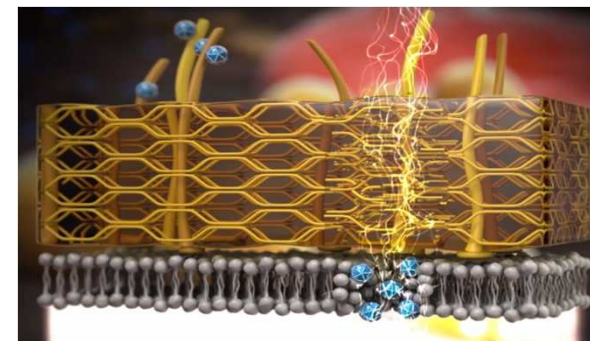


Illustration: Chris Bickle/Science. Reprinted with permission from Science Vol. 312, page 380 (21 April 2006) © 2006 by AAAS



THIS DOCUMENT IS PUBLIC
Lednice • 29.11.2019
Mgr. Stanislav Šurín PhD

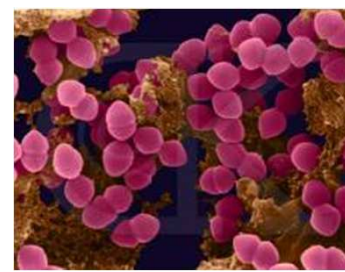
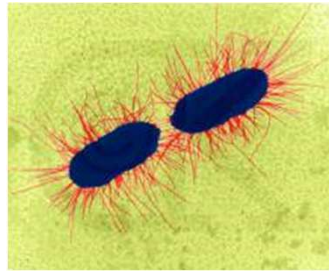
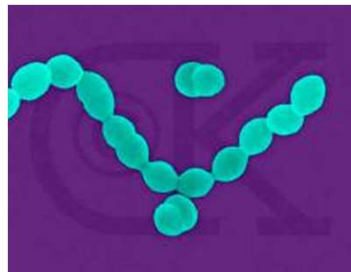
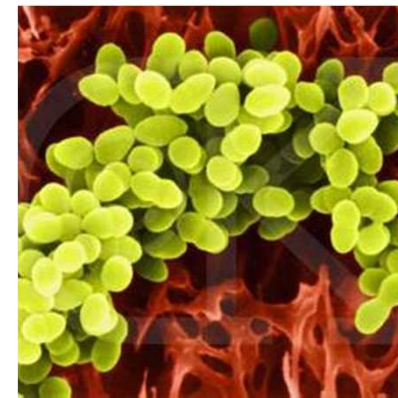
Medical Marketing Manager

HEALTHCARE

Mikroflóra infikovanej rany

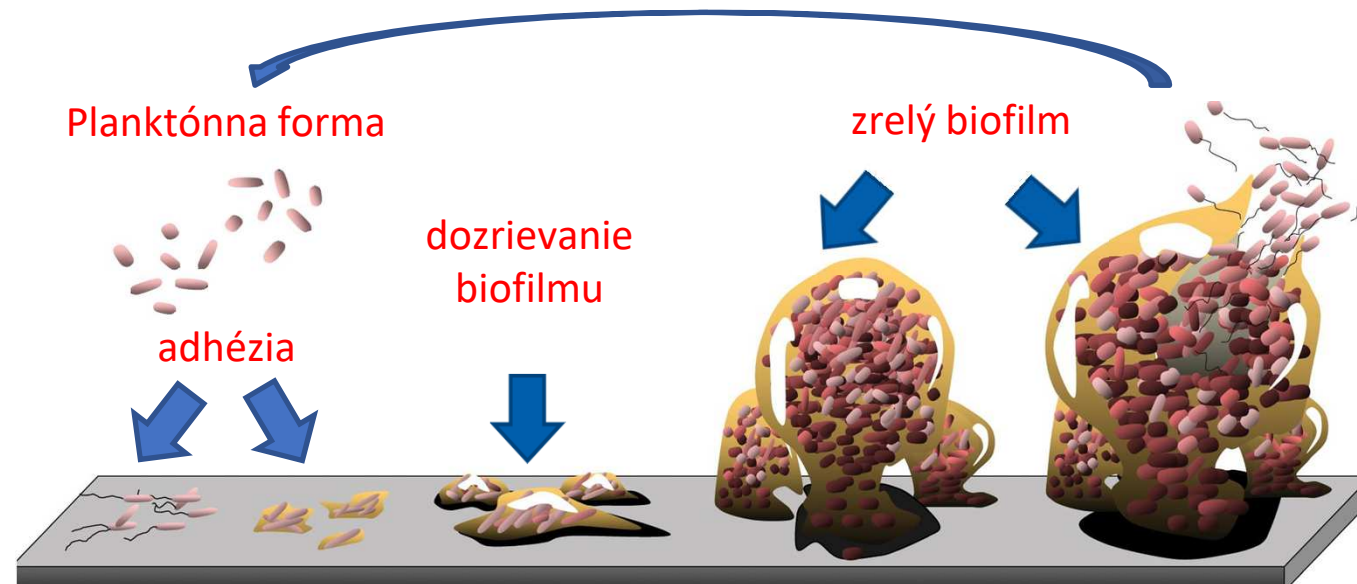
Typická bakteriálna flóra

- *Staphylococcus aureus* / MRSA
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Enterobacter sp.
- *Escherichia coli*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Serratia* sp.
- *Stenotrophomonas*



Prečo vzniká biofilm?

Zvýšená schopnosť mikroorganizmov prežiť - ochrana pred nepriaznivými vonkajšími podmienkami - EPS polysacharidy s proteínmi, nukleovými kyselinami a lipidmi vytvárajú okolo zhluku buniek obalovú vrstvu, nazývanou matrix. Táto biofilmu poskytuje mechanickú stabilitu, jeho adhéziu k povrchu a vytvára polymerickú priestorovú sieť ktorá jednotlivé baktérie ukotvuje.



Klinický význam biofilmu

Biofilm je zdrojom viac než 80% všetkých infekcií.

Zápaly močových ciest, infekcie močových katétrov

zápaly stredného ucha

zubný plak a zápaly v ústnej dutine

endokarditídy

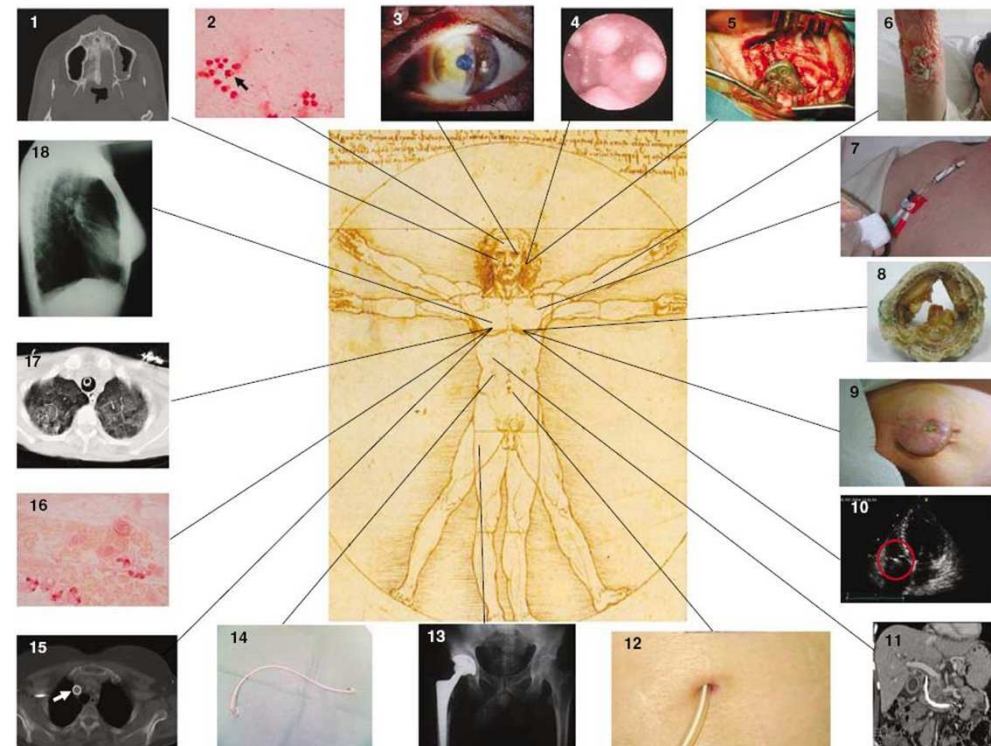
infekcie počas cystickej fibrózy,

infekcie implantátov (kĺbové náhrady, zubné implantáty, umelé chlopne),

Chronické rany – 60% chronických rán obsahuje biofilm naproti tomu iba 6% akútnych (James et al, 2008)

Staphylococcus sp. sa vyskytoval u 65% chronických rán, 60% u akútnych ranách


(James et al, 2008)



Octenidine a jeho vplyv na liečbu rán

Research Article

The Antiseptic Octenidine Inhibits Langerhans Cell Activation and Modulates Cytokine Expression upon Superficial Wounding with Tape Stripping

Nenad Nikolić,¹ Philip Kienzl,¹ Pooja Tajpara,¹ Martin Vierhapper,² Johannes Matiasek,³ and Adelheid Elbe-Bürger ¹

¹*Department of Dermatology, Division of Immunology, Allergy and Infectious Diseases, Medical University of Vienna, Vienna, Austria*

²*Department of Surgery, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Medical University of Vienna, Austria*

³*Department of Plastic, Aesthetic and Reconstructive Surgery, St. Josef Hospital, Vienna, Austria*

Correspondence should be addressed to Adelheid Elbe-Bürger; adelheid.elbe-buerger@meduniwien.ac.at

Received 31 July 2018; Revised 3 December 2018; Accepted 14 January 2019; Published 3 March 2019

THIS DOCUMENT IS PUBLIC

Lednice • 29.11.2019
Mgr. Stanislav Šurín PhD

Medical Marketing Manager

HEALTHCARE

Octenidine a jeho vplyv na liečbu rán

Cieľ štúdie:

Preskúmať vplyv octenidinu na Langerhansove bunky a sekréciu cytokínov v priebehu procesu hojenia rán

Langerhansove bunky – zohrávajú zásadnú úlohu pri rozpoznávaní patogénnych mikroorganizmov a pri poškodení tkaniva spúšťajú imunologické reakcie na obnovenie homeostázy tkaniva.

Material: Cont. - hydrogel, OCT - octenidine gel; UT – kontrola;

Výsledky:

1. OCT neovplyvňuje zmeny anatómie kože počas 48 hod expozícii ani neindukuje apoptózu kožných buniek po poranení.
2. OCT ochraňuje morfológiu LC buniek a bráni ich migrácii a maturácii po poranení
3. OCT signifikantne inhibuje sekréciu cytokínov IL-8, IL-33, a IL-10, ale nie VEGF a TGF- β 1.

Nikolić, N. Kienzl, P., Tajpara, P., Vierhapper, M., Matiasek, J., Elbe-Bürger, J.: The Antiseptic Octenidine Inhibits Langerhans Cell Activation and Modulates Cytokine Expression upon Superficial Wounding with Tape Stripping. *Journal of Immunology Research*, 2019, <https://doi.org/10.1155/2019/5143635>

THIS DOCUMENT IS PUBLIC

Lednice • 29.11.2019
Mgr. Stanislav Šurín PhD

Medical Marketing Manager

HEALTHCARE

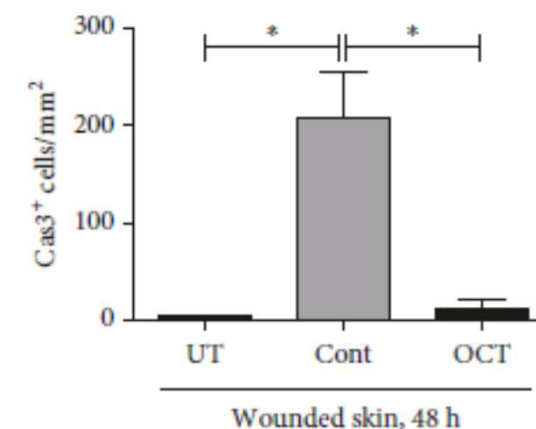
Octenidine a jeho vplyv na liečbu rán

1. OCT neovplyvňuje zmeny anatómie kože počas 48 hod expozícií ani neindukuje apoptózu kožných buniek po poranení.

Neošetrená koža UT – nízky výskyt caspase 3+

Poranená koža – zvýšený výskyt caspase3+ v kontrolnej vzorke v porovnaní s OCT.

Pozorovania potvrdili zvýšenú apoptózu ako dôsledok samotnej procedúry hojenia a následnej aplikácie hydrogelu (Cont.) skôr než ošetrenie OCT



Nikolić, N. Kienzl, P., Tajpara, P., Vierhapper, M., Matiasek, J., Elbe-Bürger, J.: The Antiseptic Octenidine Inhibits Langerhans Cell Activation and Modulates Cytokine Expression upon Superficial Wounding with Tape Stripping. Journal of Immunology Research, 2019, <https://doi.org/10.1155/2019/5143635>

THIS DOCUMENT IS PUBLIC

Lednice • 29.11.2019

Mgr. Stanislav Šurín PhD

Medical Marketing Manager

HEALTHCARE

Octenidine a jeho vplyv na liečbu rán

2. OCT ochraňuje morfológiu LC buniek a bráni ich migrácii a maturácii po poranení

Histologické a imunofluorescenčné pozorovania zistili morfológické zmeny u LCs:

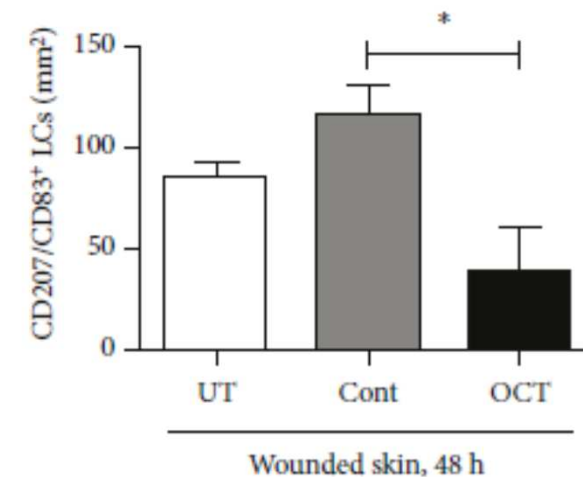
Neporušená koža – LC majú veľa výbežkov (dendritov)

Poranená koža – LC mali krátke výbežky, resp. málo výbežkov, okrúhly tvar buniek.

Maturácia LCs súvisí s exprimáciou maturačného faktora CD83

UT a Cont. po 48h kultivácii - vysoký výskyt CD83+ LCs,

OCT – signifikantne nižšie v porovnaní s Cont.



Nikolić, N. Kienzl, P., Tajpara, P., Vierhapper, M., Matiasek, J., Elbe-Bürger, J.: The Antiseptic Octenidine Inhibits Langerhans Cell Activation and Modulates Cytokine Expression upon Superficial Wounding with Tape Stripping. *Journal of Immunology Research*, 2019, <https://doi.org/10.1155/2019/5143635>

THIS DOCUMENT IS PUBLIC

Lednice • 29.11.2019

Mgr. Stanislav Šurín PhD

Medical Marketing Manager

HEALTHCARE

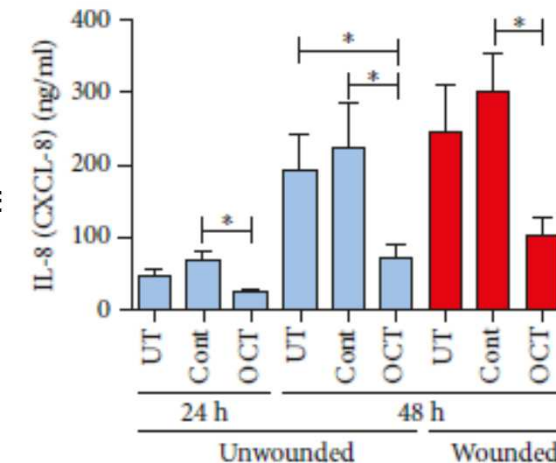
Octenidine a jeho vplyv na liečbu rán

3. OCT významne inhibuje sekréciu cytokínov IL-8, IL-33, a IL-10, ale nie VEGF a TGF- β 1.

IL-8 – Signifikantne nižšie hodnoty IL-8 vo všetkých OCT oproti kontrolám.

Zníženie hladiny cytokínov IL-1 β a IL-8 v ranách má za následok zníženie šírky jaziev a zlepšenú organizáciu kolagénových vlákien, čo môže zohrávať významnú úlohu IL-8 pri aktivácii pri keloidných jazvách.

Zníženie regulácie sekrécie IL-8 kožnými bunkami môže predstavovať kľúčový bod v starostlivosti o rany, čo by mohlo vysvetliť zlepšený výsledok v kvalite jaziev po aplikácii OCT.



Nikolić, N. Kienzl, P., Tajpara, P., Vierhapper, M., Matiasek, J., Elbe-Bürger, J.: The Antiseptic Octenidine Inhibits Langerhans Cell Activation and Modulates Cytokine Expression upon Superficial Wounding with Tape Stripping. Journal of Immunology Research, 2019, <https://doi.org/10.1155/2019/5143635>

THIS DOCUMENT IS PUBLIC

Lednice • 29.11.2019
Mgr. Stanislav Šurín PhD

Medical Marketing Manager

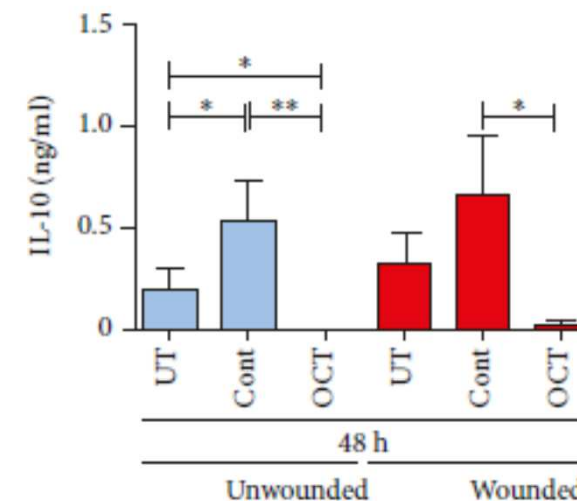
HEALTHCARE

Octenidine a jeho vplyv na liečbu rán

OCT signifikantne inhibuje sekréciu cytokínov IL-8, IL-33, a IL-10, ale nie VEGF a TGF- β 1.

IL-10 - jeden z najdôležitejších protizápalových cytokínov, okrem TGF- β a IL-35, a tiež regulačný cytokín s dôležitými funkciami pri kontrole zápalu a imunitne sprostredkovaného poškodenia tkaniva,

IL-10 bol signifikantne u OCT blokovaný..



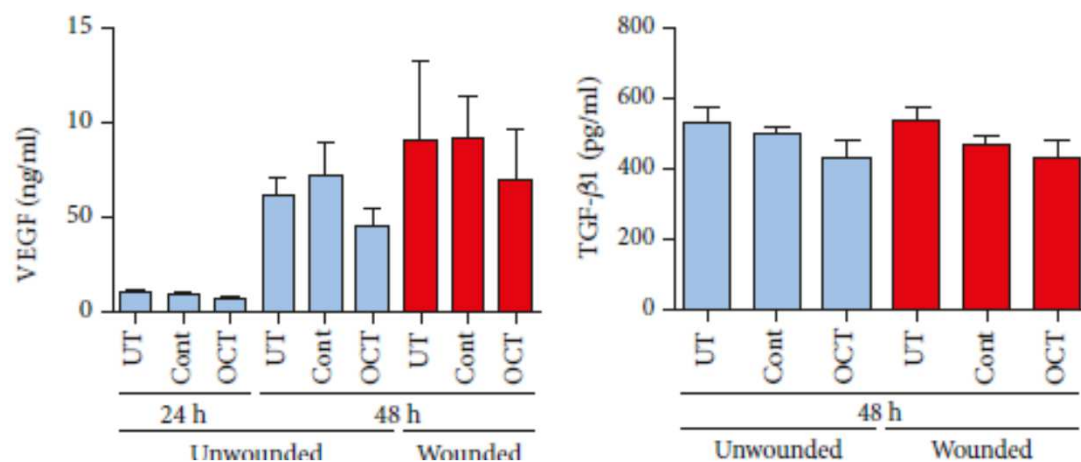
Nikolić, N. Kienzl, P., Tajpara, P., Vierhapper, M., Matiasek, J., Elbe-Bürger, J.: The Antiseptic Octenidine Inhibits Langerhans Cell Activation and Modulates Cytokine Expression upon Superficial Wounding with Tape Stripping. Journal of Immunology Research, 2019, <https://doi.org/10.1155/2019/5143635>

Octenidine a jeho vplyv na liečbu rán

OCT významne inhibuje sekréciu cytokínov IL-8, IL-33, a IL-10, ale nie VEGF a TGF- β 1.

TGF- β 1 rastový faktor pre moduláciu kožnej jazvovej odozvy počas hojenia rán, ktorá ovplyvňuje angiogenézu, zápalovú odpoveď, reepitelizáciu a remodelovanie a ukladanie extracelulárnej matrice, sa po ošetrení OCT významne nezmenil.

Tieto údaje naznačujú, že OCT významne neovplyvňuje sekréciu TGF- β 1 a VEGF



Octenidine dihydrochloride

- vysoko účinná antiseptická látka s krátkym expozičným časom pri nízkych koncentráciách.
- široké spektrum antimikrobiálnej aktivity, vrátane multirezistentných G+ a G- baktérií
- chemicky stabilný pri širokej škále pH 1.6-12.2, čo je rozhodujúce pri ošetrovaní rán, pretože v ranách často dochádza ku zmene pH
- zostáva lokálne aktívny viac ako 48h, a nie je spájaný so systémovými vedľajšími účinkami.
- BI pozitívny vplyv na priebeh hojenia rán, vrátane signifikantne zvýšenej kvality tvorby jaziev
- je spájaný so zvýšenou rýchlosťou hojenia a má pozitívny vplyv pri transplantácii kože u pacientov s poruchami hojenia rán.

Consensus of wound antiseptics – update 2018

Table 13. Orientating recommendation for the indication-based selection of wound antiseptics

Indication	Antiseptic compound	
	1st choice	2nd choice
Critically colonized wounds, wounds at risk of infection	PHMB	OCT, hypochlorite, silver
Burns	PHMB	OCT, hypochlorite
Bite, stab, and gunshot wounds	PVP-I	Hypochlorite
MDRO-colonized or infected wounds	OCT/PE	OCT, PHMB, silver
Prevention of SSI	PHMB	OCT/PE
Decontamination of acute and chronic wounds	Hypochlorite, PHMB	-
Peritoneal lavage	Hypochlorite	-
Risk of CNS tissue exposure	Hypochlorite	PVP-I
Wounds with lack of drainage	Hypochlorite	PHMB

Safety and efficacy profiles of different commercial sodium hypochlorite/hypochlorous acid solutions (NaClO/HClO): antimicrobial efficacy, cytotoxic impact and physicochemical parameters *in-vitro*

Severing A., Rembe J.*, Koester V., Stürmer E.

*Corresponding author: Institute for Translational Wound Research, Centre for Biomedical Education and Research (ZBAF), Witten/Herdecke University, Witten, Germany

2019, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, <https://doi.org/10.1093/jac/dky432>

Sodium hypochlorite (NaOCl) and hypochlorous acid (HClO) containing wound irrigation solutions are on the rise in modern wound treatment and infection prevention. They are attributed with high antimicrobial efficacy and lower cytotoxicity. This study determines the antimicrobial efficacy and cytotoxicity of six commercially available products.

Cytotoxicity of the six solutions against human fibroblasts and keratinocytes as well as antimicrobial efficacy against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined according to DIN EN 10993-5 and 13727, respectively. Solutions were tested in different dilution and were exposed for 1, 5 and 15 minutes

Antimicrobial efficacy and cytotoxicity varied significantly between solutions. An increase in antimicrobial efficiency was generally also associated with an increase in cytotoxicity. In addition, the efficacy/cytotoxicity increased as a function of the concentration of NaClO/HClO and increasing duration of exposure. The products with the lowest concentration for instance showed almost no antimicrobial activity.

schülke -t



Ďakujem za
pozornosť

THIS DOCUMENT IS PUBLIC
Lednice • 29.11.2019
Mgr. Stanislav Šurín PhD

Medical Marketing Manager

HEALTHCARE

 **Air Liquide**
HEALTHCARE