

Het wondmicrobioom: goed of slecht?

Inleiding in de wondgeneeskunde

Drs Harm Jaap Smit

Verklaring sprekersbelangen

Geen (potentiële) belangenverstrengeling	nee
--	-----

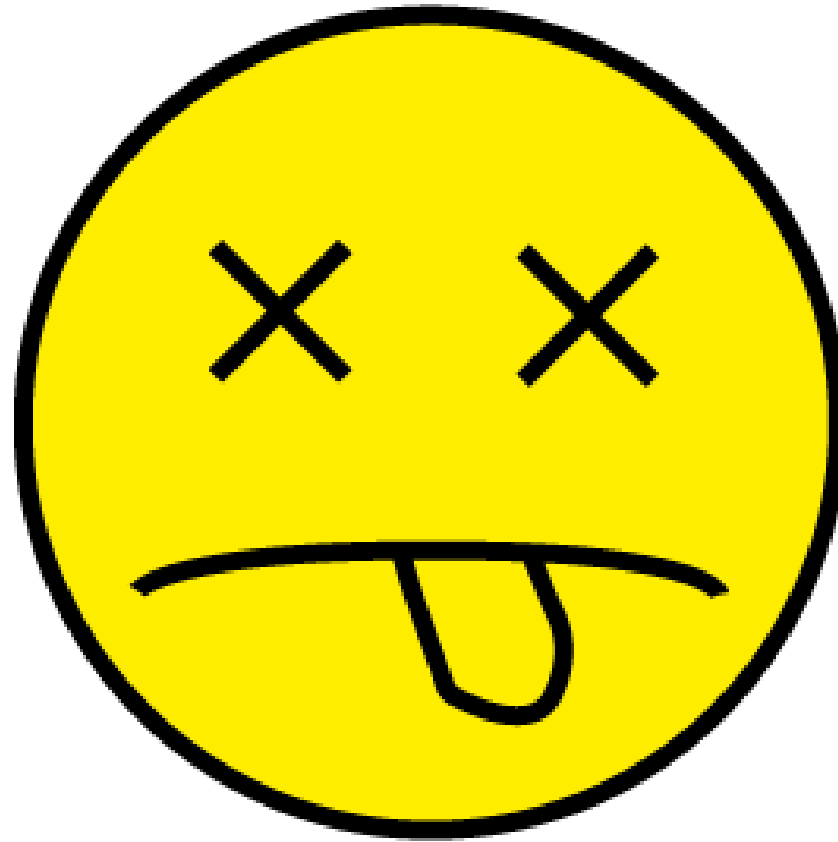
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties	Bedrijfsnamen
Sponsoring of onderzoeksgeld	n.v.t.
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	
Aandeelhouder	BioMedServ BV, iCap BV
Andere relatie, namelijk ...	

Hoe dan?

Wie, wat, waar, wanneer, waarom en hoe

Als je denkt dat je het snapt ...
dan heb je het niet begrepen.

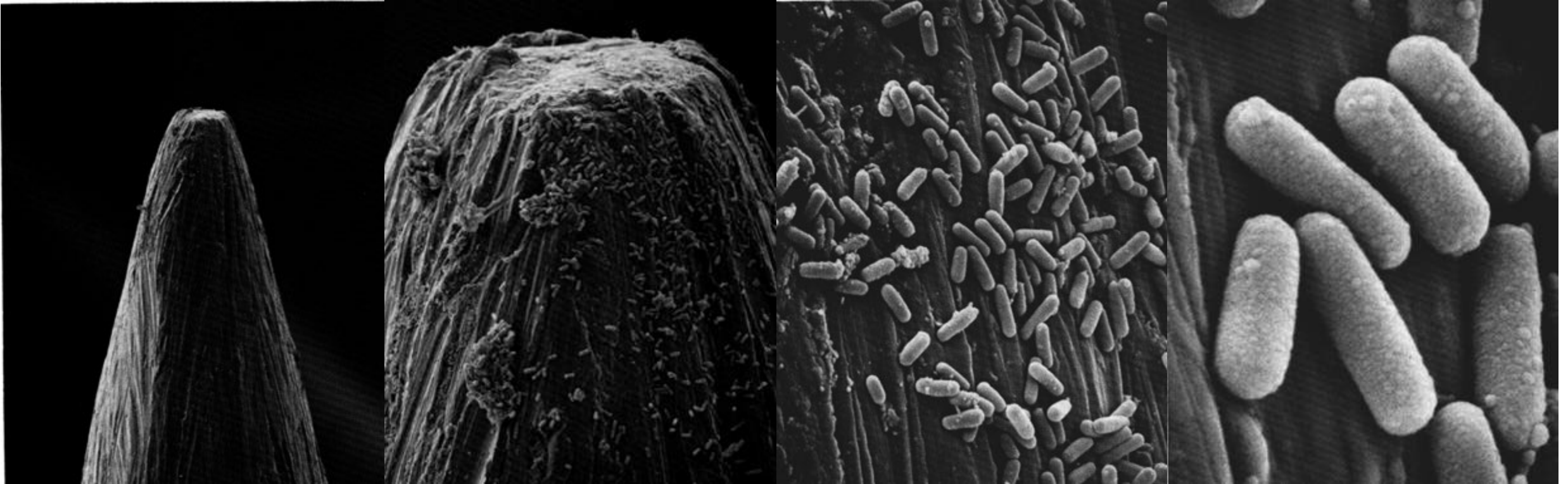
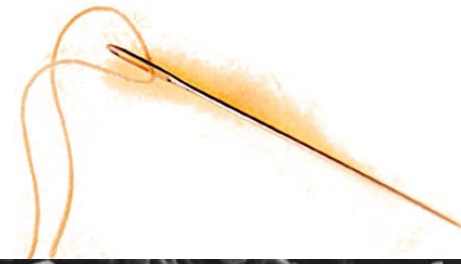
Mortaliteit



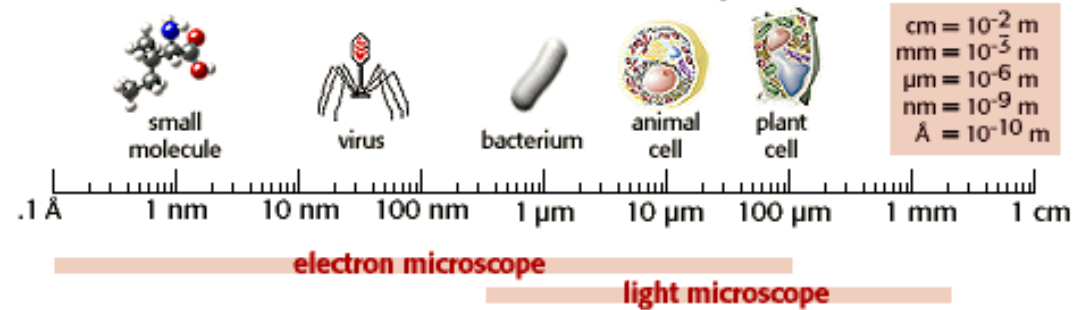
Mortaliteit



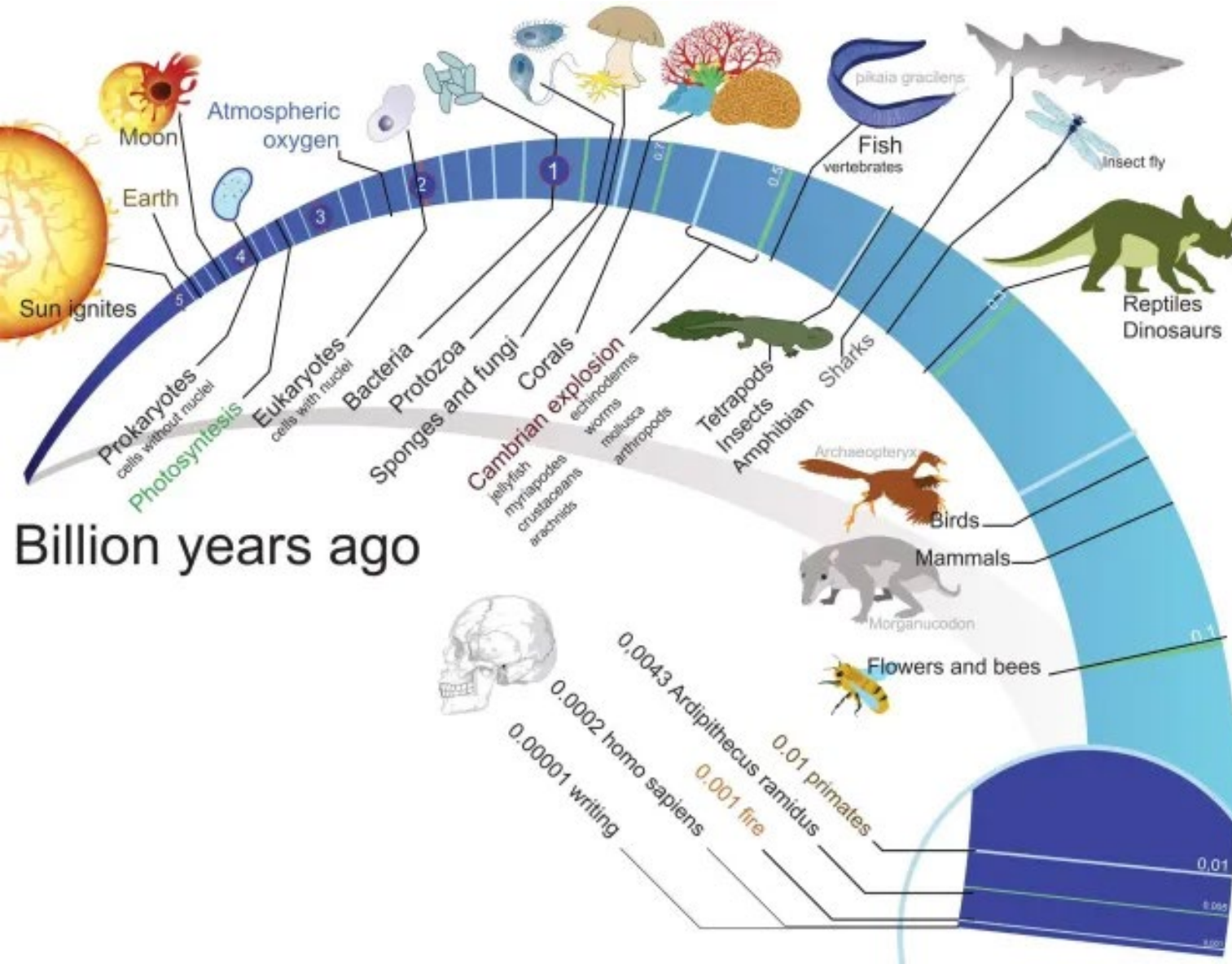
Eerst bacteriën



Relative sizes of cells and their components



Eerst bacteriën, later mensen



- bacteriën bestaan al minstens 1 miljard jaar,
- dieren “pas” 500 miljoen jaar,
- primaten pas 10 miljoen jaar en
- homo sapiens pas 300.000 jaar

We zijn altijd omringt door bacteriën.

Holobiont, het systeem van samenleven

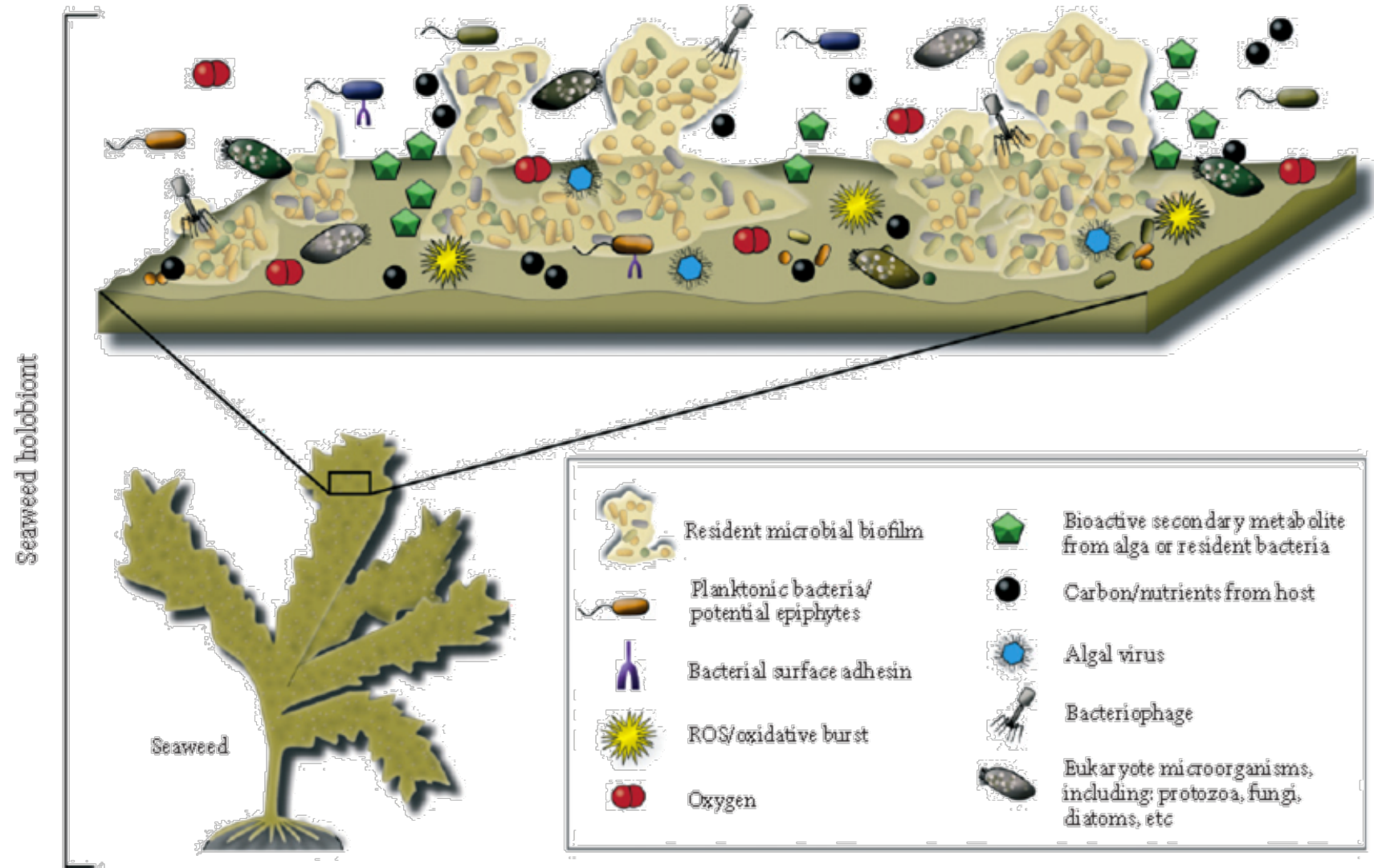


Fig. 2. The seaweed holobiont and the factors predicted to influence bacterial colonization on macroalgal hosts.

Bacteriën passen hun gedrag aan ... aan de omstandigheden



Bacteriën hebben verschillende gedragsvormen

Gedragsvorm / Toestand	Beschrijving	Implicatie voor wondzorg
Sporevorming	Ruststadium bij extreme stress; zeer resistent tegen hitte en chemie	Moeilijk uit te roeien (bijv. <i>Clostridium difficile</i>)
Planktonisch	Vrijlevend in wondvocht of bloed; hoge groeisnelheid	Tijdelijke kolonisatie; antibiotica effectief indien vroegtijdig
Biofilm	Georganiseerde laag in ECM-matrix	Resistentie tegen antibiotica en afweer; oorzaak van chroniciteit
Kolonie (ex vivo)	Groei op vaste voedingsbodem of wondoppervlak	Diagnostisch bruikbaar maar niet representatief voor wondmicrobioom
Symbiose	Commensale/mutualistische aanwezigheid in flora	Selectieve interventie; flora-herstel cruciaal
VBNC	Viable But Non-Culturable; metabool laagactief	Infectielast wordt onderschat; detectie via PCR/16S nodig
Persister	Tijdelijk slapende subpopulatie binnen cultuur of biofilm	Overleeft antibiotica; bron van recidieven
L-forms	Celwandloze varianten, ontstaan bij stress/antibiotica	Ontsnappen aan celwandgerichte middelen; lastig te identificeren
Intracellulaire persistentie	Verblijf in gastheercellen (<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>)	Bescherming tegen afweer en therapie; chronische ontsteking
Aggregaten / microkolonies	Kleine clusters, vroeg stadium biofilm	Begin van therapieresistentie; vroeg debridement zinvol
Dormante (niet-spore) cellen	Extreem lage metabole activiteit zonder sporulatie	Lange latentie, moeilijk te eradiceren

Wat zit er in een wond.

Table 1. Occurrence and average relative abundance* of top bacterial species in chronic wounds

	Nonhealing surgical wounds (370)			Diabetic foot ulcers (910)			Decubitus ulcers (767)			Venous leg ulcers (916)		
	# wnds	% wnds	Avg. abund.	# wnds	% wnds	Avg. abund.	# wnds	% wnds	Avg. abund.	# wnds	% wnds	Avg. abund.
<i>Staphylococcus aureus</i>	108	29%	13.39	297	33%	14.95	226	29%	12.67	316	34%	16.08
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	119	32%	9.77	343	38%	10.72	218	28%	7.86	318	35%	10.94
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54	15%	6.16	130	14%	7.97	144	19%	8.22	186	20%	10.46
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	103	28%	4.09	142	16%	2.82	139	18%	1.74	170	19%	2.56
<i>Finnegoldia magna</i>	74	20%	3.49	226	25%	3.32	259	34%	4.53	194	21%	2.77
<i>Enterococcus faecalis</i>	54	15%	3.15	159	17%	4.03	119	16%	2.42	103	11%	2.75
<i>Corynebacterium striatum</i>	42	11%	3.00	105	12%	2.82	120	16%	3.76	90	10%	2.26
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	62	17%	2.34	194	21%	2.41	88	11%	1.08	212	23%	2.75
<i>Propionibacterium acnes</i>	51	14%	2.25							103	11%	1.11
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	54	15%	2.23	121	13%	1.65	85	11%	1.26	145	16%	2.18
<i>Anaerococcus vaginalis</i>	40	11%	1.44	120	13%	1.60	159	21%	2.64	122	13%	1.45
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	53	14%	1.34							159	17%	1.49
<i>Delftia acidovorans</i>	20	5%	1.29	49	5%	0.93	59	8%	1.52	52	6%	1.03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	19	5%	1.26	90	10%	3.97	57	7%	1.72	61	7%	2.26
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13	4%	1.22	41	5%	1.92	51	7%	1.95	22	2%	0.76
<i>Proteus mirabilis</i>	11	3%	0.94	35	4%	1.10	67	9%	1.17			
<i>Streptococcus salivarius</i>	29	8%	0.93									
<i>Serratia nematodiphila</i>	16	4%	0.92	43	5%	1.63				44	5%	1.75
<i>Ralstonia pickettii</i>	16	4%	0.92									
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	18	5%	0.84				50	7%	1.03			
<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>				81	9%	1.58				35	4%	0.64
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>				160	18%	1.20	111	14%	1.10			
<i>Enterobacter hormaechei</i>				78	9%	1.16	68	9%	1.00	81	9%	0.94
<i>Prevotella bivia</i>				27	3%	0.96	53	7%	1.66			
<i>Corynebacterium jeikeium</i>				46	5%	0.86	57	7%	1.58	38	4%	0.68
<i>Bacteroides fragilis</i>							47	6%	1.57			
<i>Flavobacterium succinicans</i>										74	8%	1.36

*Average relative abundance is calculated by dividing the total number of amplicons assigned to a specific species divided by the total number of amplicons identified within all the samples combined for each wound type.

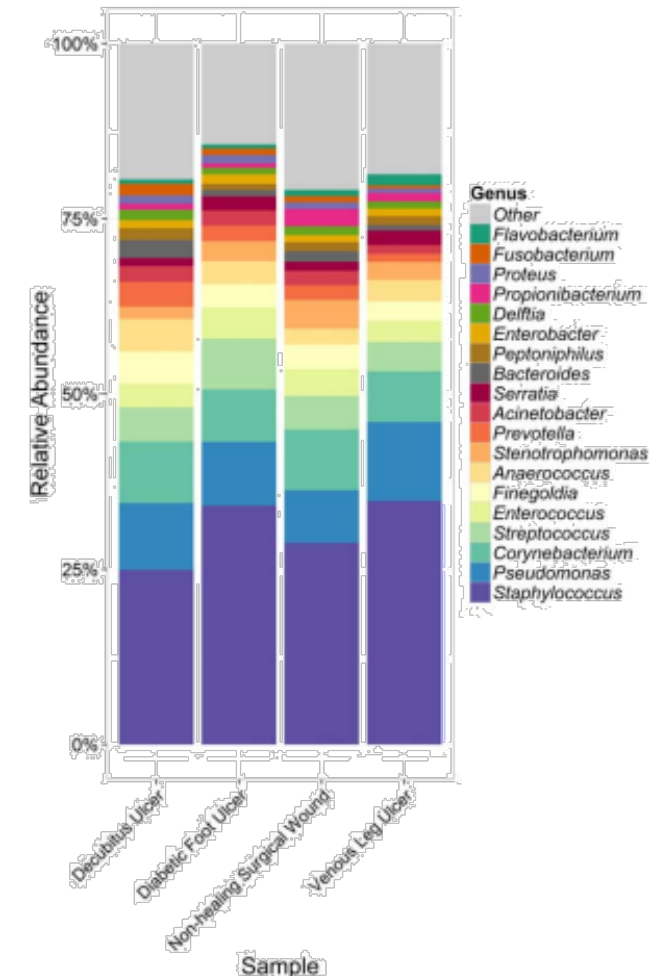


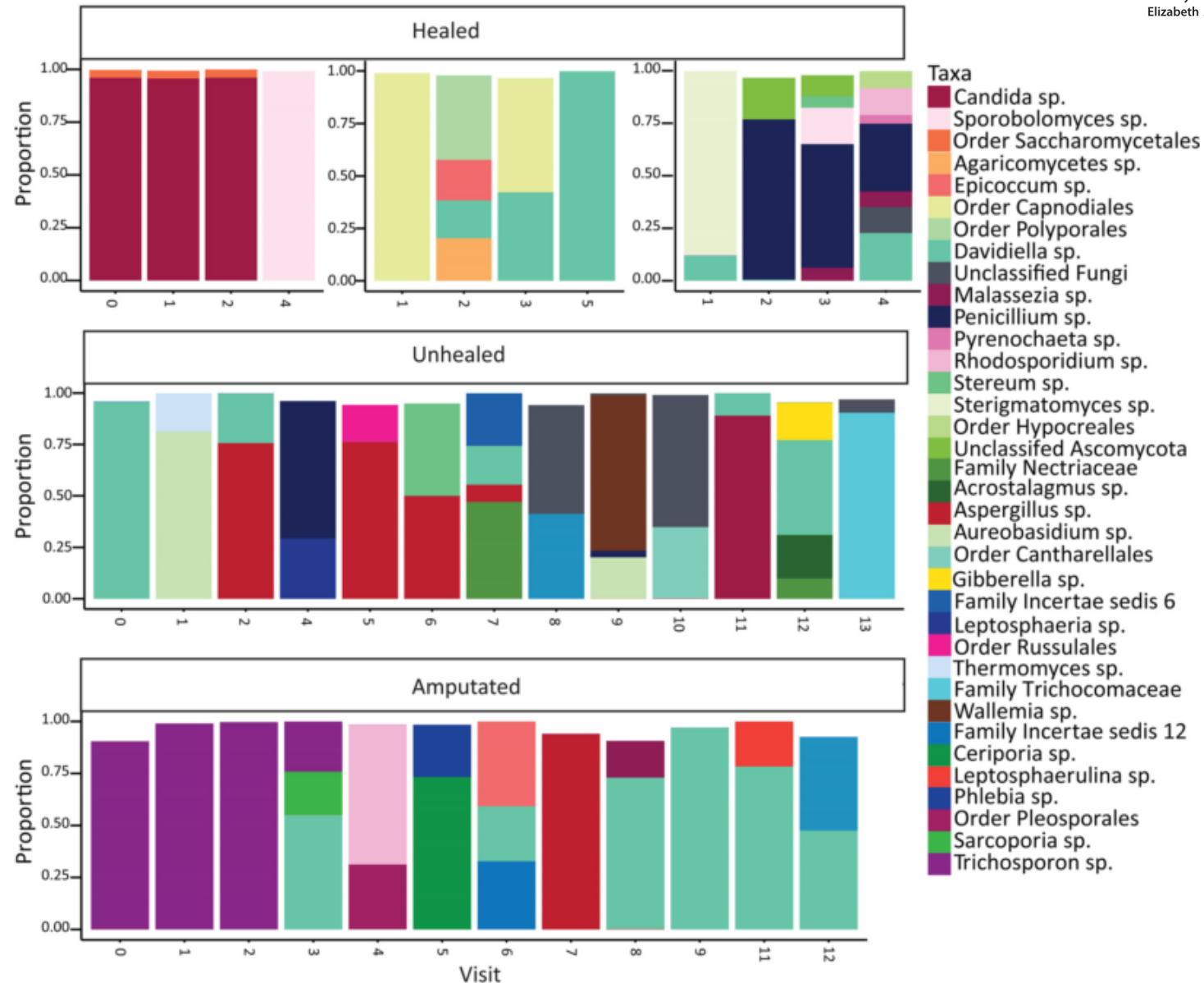
Figure 1. The relative abundance of the top 20 bacterial species by wound type. This figure shows for the top 20 species the percentage of amplicons assigned to a species vs. the total number of amplicons identified for each wound type.

Het zijn niet alleen bacteriën

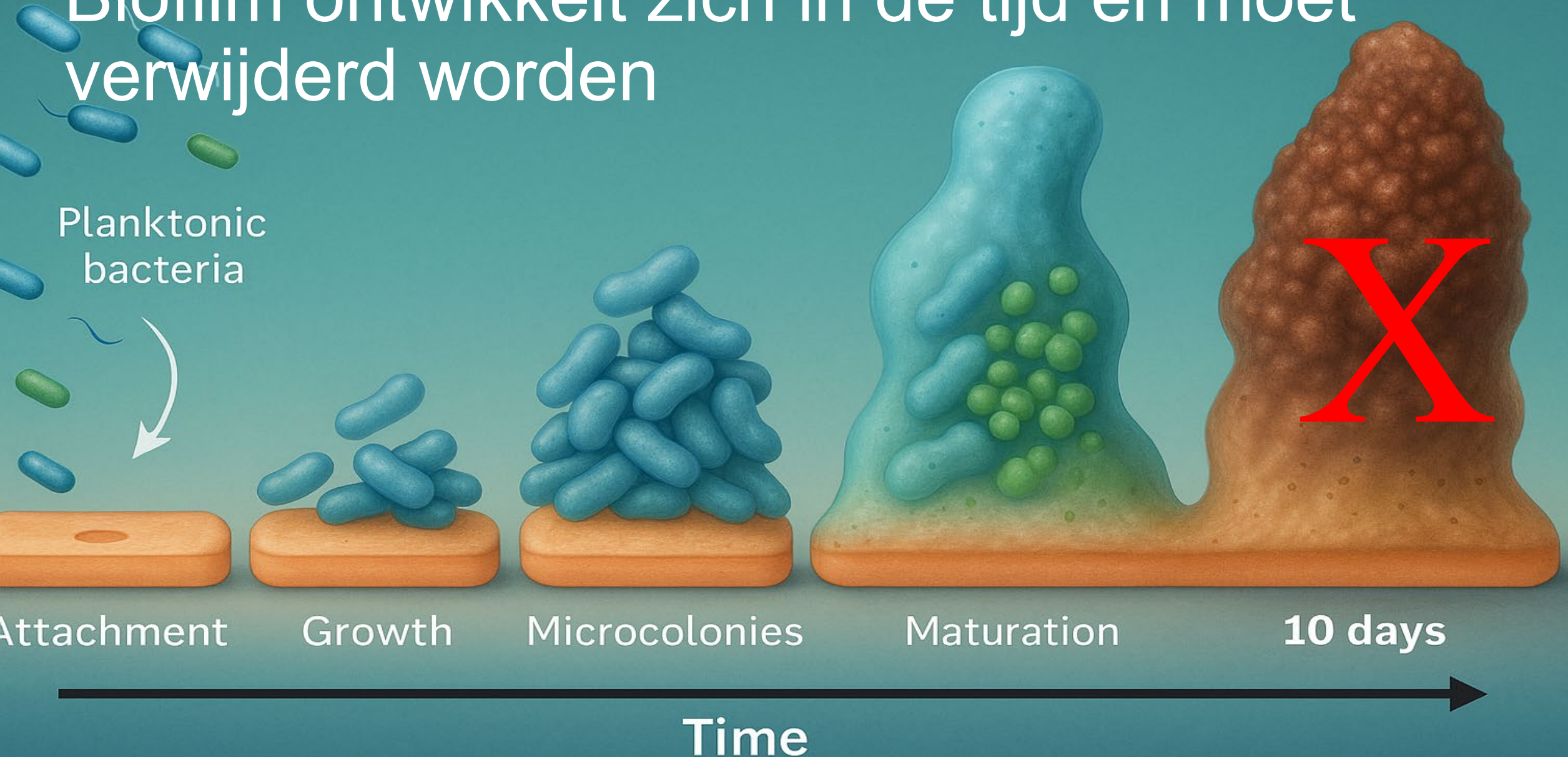
Redefining the Chronic-Wound Microbiome: Fungal Communities Are Prevalent, Dynamic, and Associated with Delayed Healing

Lindsay Kalan,^a Michael Loesche,^a Brendan P. Hodkinson,^a Kristopher Heilmann,^b Gordon Ruthel,^d Sue E. Gardner,^c Elizabeth A. Grice^{a,*}

Het zijn ook schimmels, zelden
protozoa (amoeben) en geen virussen

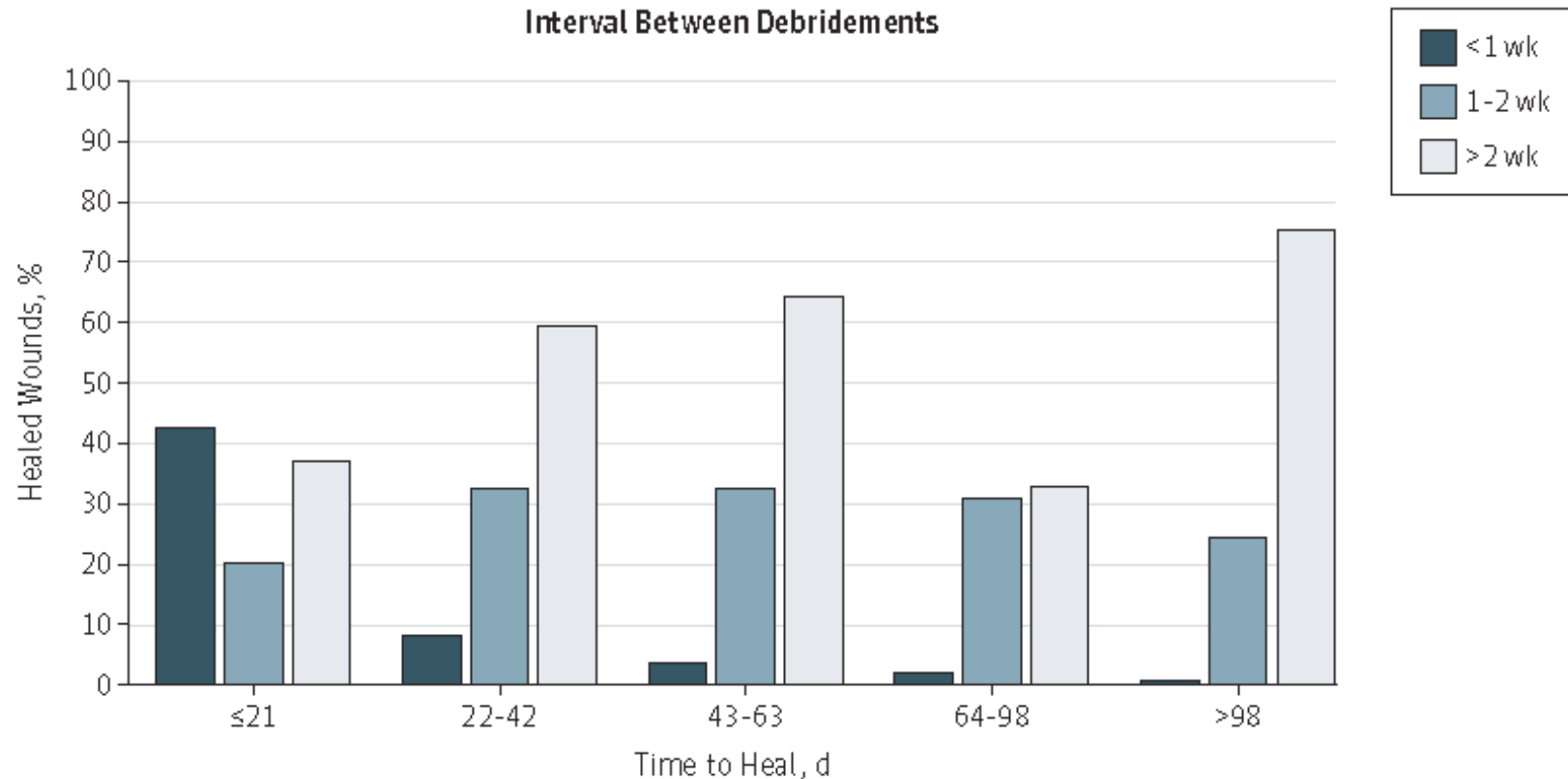


Biofilm ontwikkelt zich in de tijd en moet verwijderd worden



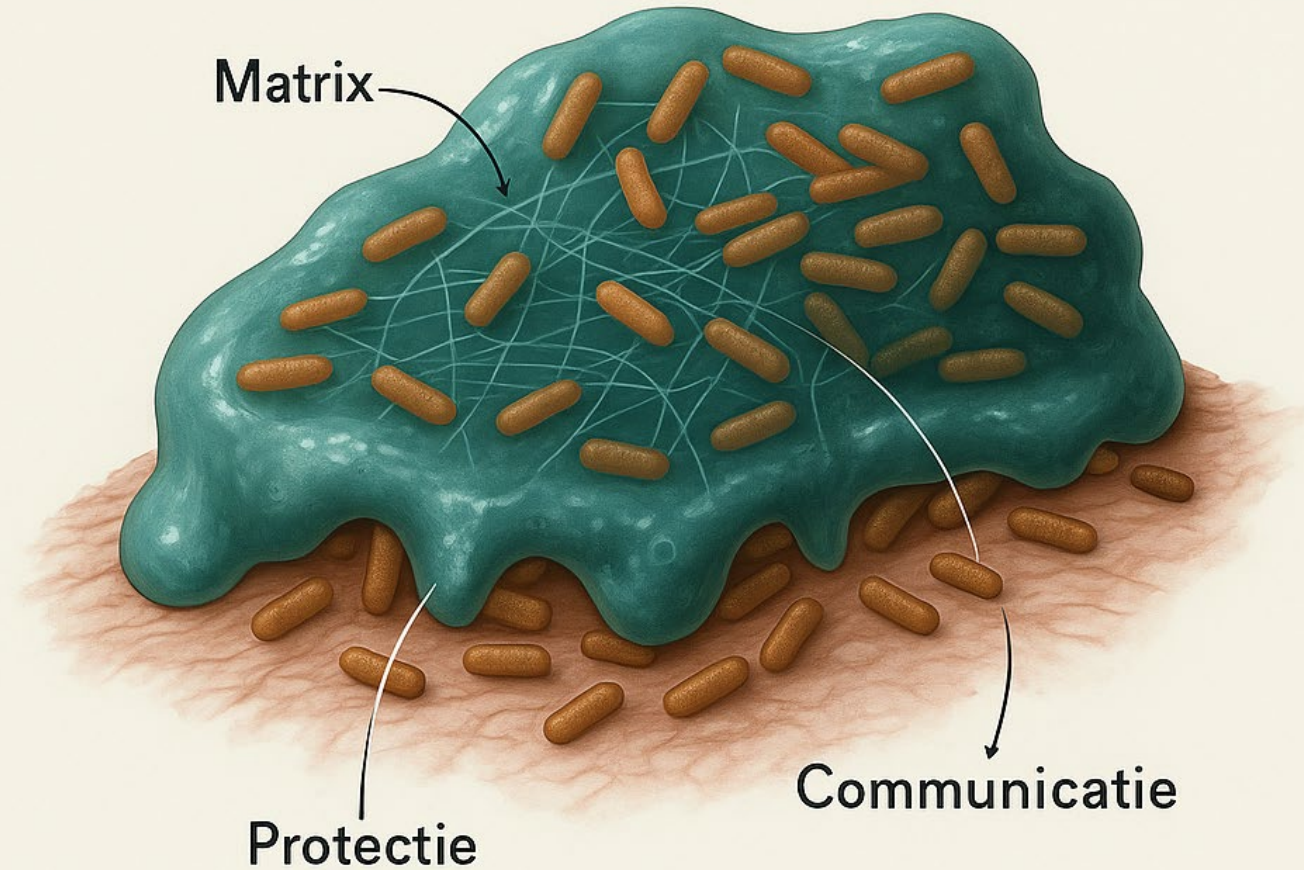
Debrideren

Figure 4. Association Between Percentages of Healed Wounds and Time to Heal



Wounds with debridement intervals of 1 week or less healed significantly faster.

BIOFILM: EEN SLIJMERIGE NACHTMERRIE OF SLIM VERBAND?



Dat hangt af van de tijd en de patiënt.

Als je weet hoe het werkt, weet je ook wat er kapot kan.

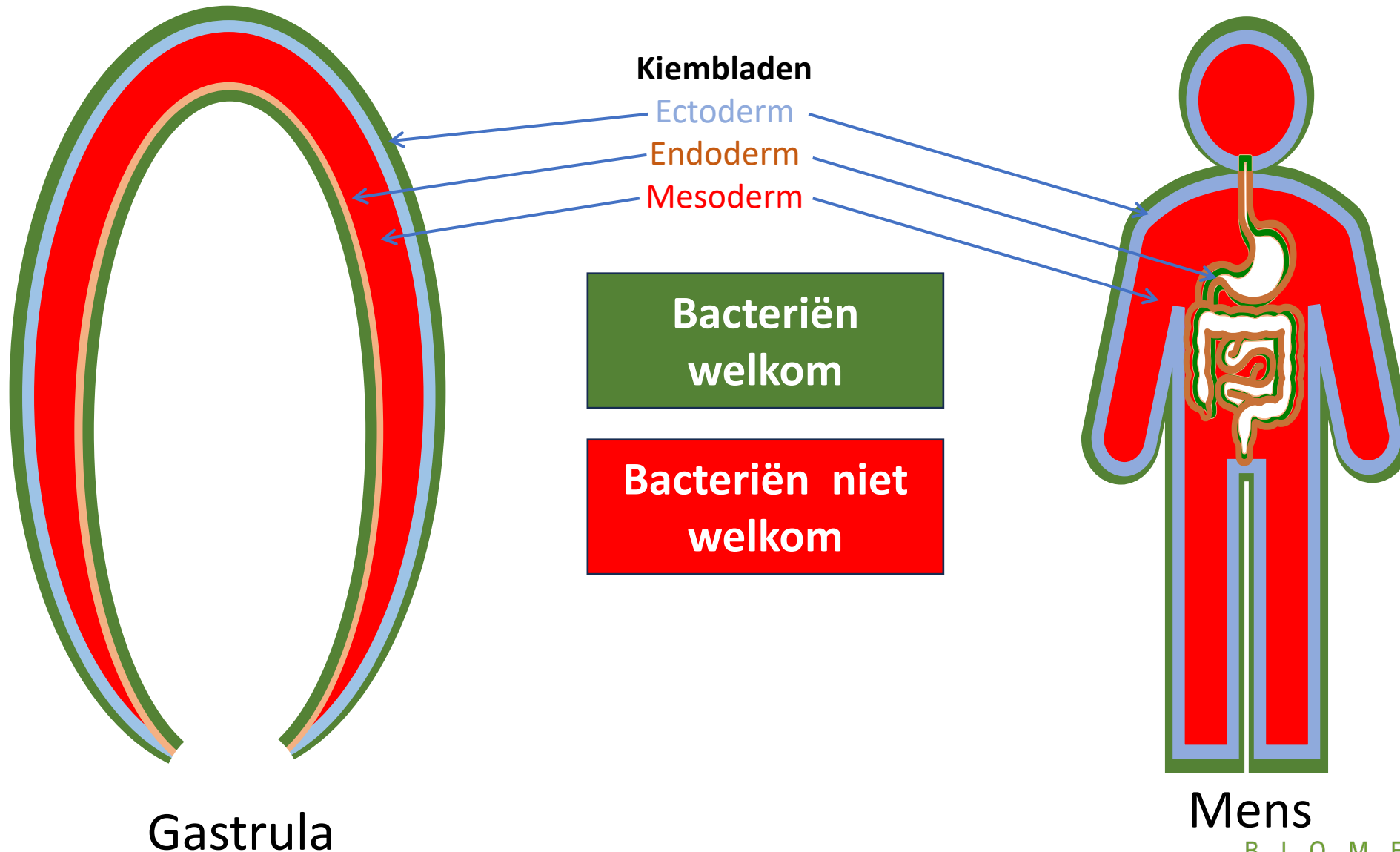


30 biljoen cellen ... x2



I.A. Hatton, E.D. Galbraith, N.S.C. Merleau, T.P. Miettinen, B.M. Smith, & J.A. Shander, The human cell count and size distribution, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 120 (39) e2303077120, <https://doi.org/10.1073/pnas.2303077120> (2023).

Waar wil je **wel** en waar wil je **geen** bacteriën hebben !



Bacteriën en wonden; wat denk je zelf !



Gunstige effecten bacteriën in wonden

Lokale Paraatheid Versterken

De lokale paraatheid tegen infectie wordt versterkt.

Ontsteking versnellen

De inflammatoire fase van wondgenezing wordt versneld.

Cytokine Inductie

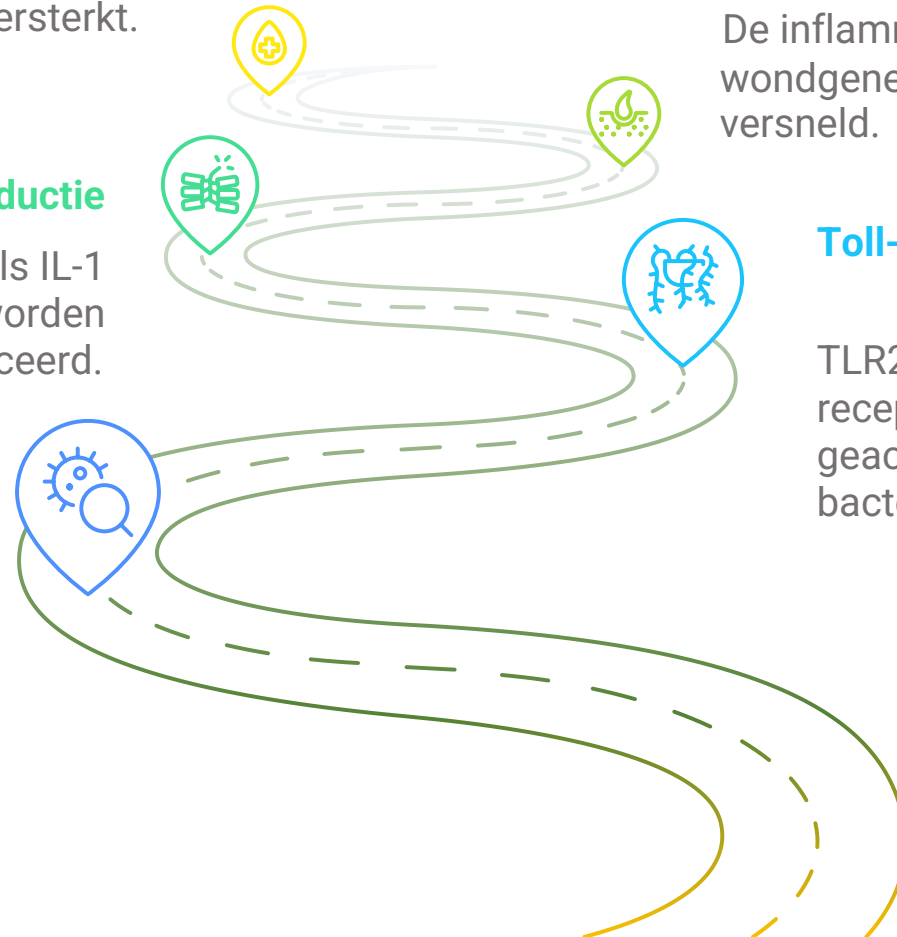
Cytokinen zoals IL-1 en TNF α worden geïnduceerd.

Toll-like receptoren

TLR2 en TLR4 receptoren worden geactiveerd door bacteriële prikkels.

PAMPS bacteriële prikkels

Bacteriële componenten zoals LPS en peptidoglycan activeren immuunreceptoren.



Scales, B.S. and Huffnagle, G.B. (2013), The microbiome in wound repair and tissue fibrosis. J. Pathol., 229: 323-331. <https://doi.org/10.1002/path.4118>

Waarom zijn bacteriën dan zo slecht

- Veel onderzoek aan chronische wonden
- “Biofilm bias”

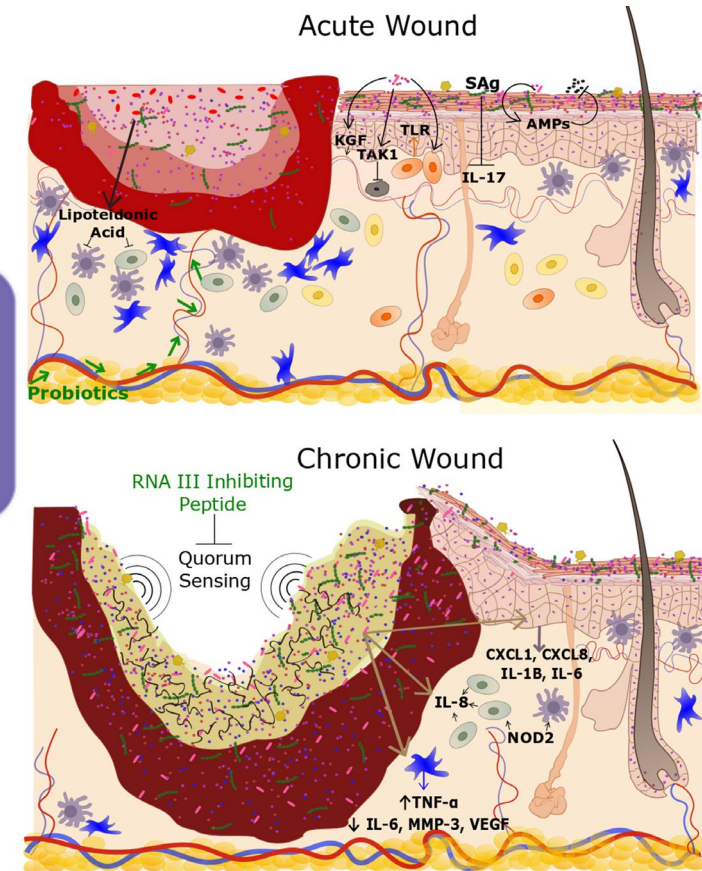
Antimicrobial Resistance in Wound Care:
Expert Panel Consensus Statements

Consensus

Assume the wound is infected with a biofilm
until proven otherwise.

- Dus alle biofilms zijn slecht.

Als je wond groot is of in een zieke patiënt zit, dan is dat ook zo.



Johnson, T. R., Gómez, B. I., McIntyre, M. K., Dubick, M. A., Christy, R. J., Nicholson, S. E., & Burmeister, D. M. (2018). The Cutaneous Microbiome and Wounds: New Molecular Targets to Promote Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 2699. <https://doi.org/10.3390/ijms19092699>

Mihai, M. M., Bălăceanu-Gurău, B., Ion, A., Holban, A. M., Gurău, C.-D., Popescu, M. N., Beiu, C., Popa, L. G., Popa, M. I., Dragomirescu, C. C., Preda, M., Muntean, A.-A., Macovei, I. S., & Lazăr, V. (2024). Host–Microbiome Crosstalk in Chronic Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4629. <https://doi.org/10.3390/ijms25094629>

De basis van wondgeneeskunde

Het MFO-model van levende materie

De basisregel van wondgenezing:

Een wond geneest alleen als het lichaam drie dingen tegelijk goed doet

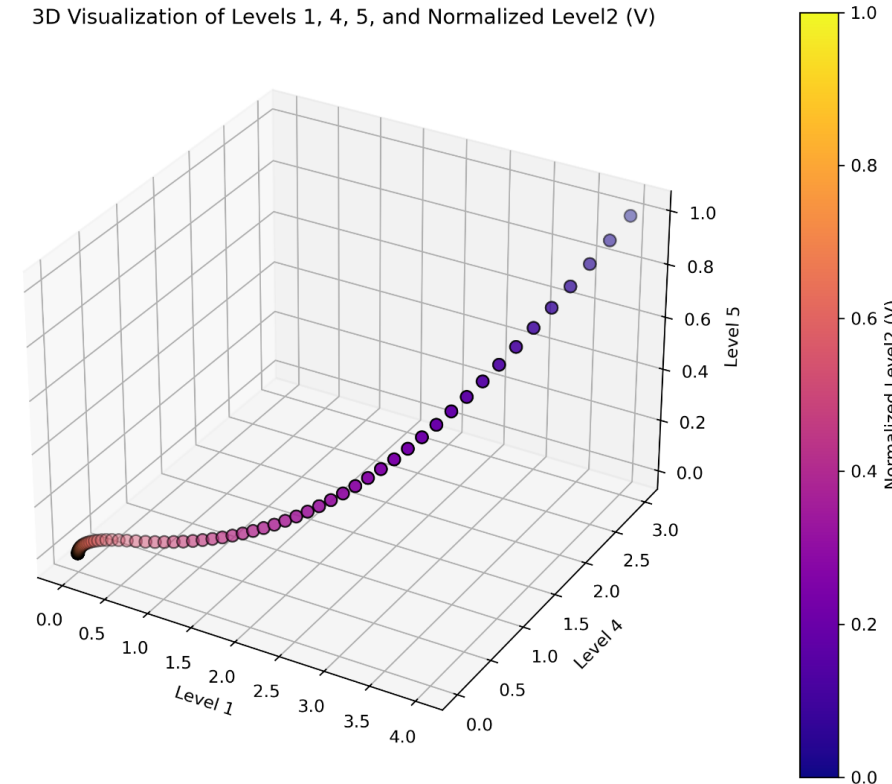
- Er moet gezond weefsel zijn (M)
- Er moet genoeg doorbloeding zijn (F)
- Het lichaam moet het herstel goed aansturen (O)A

Is één van deze drie hapert, stagneert het genezingsproces.

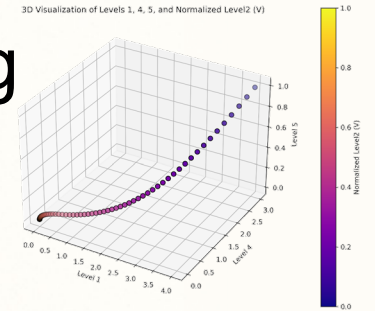
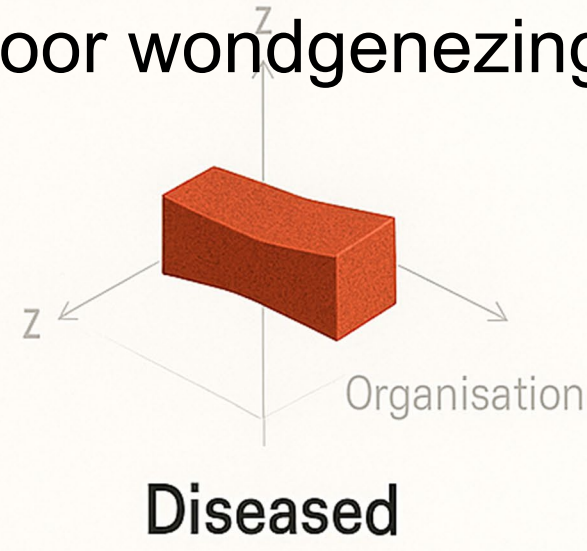
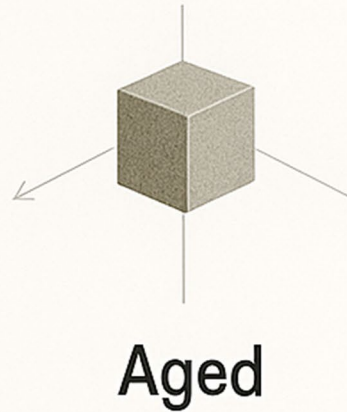
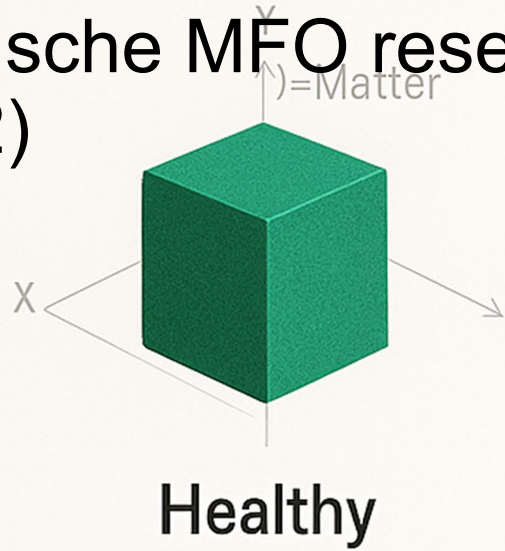
Drie voorwaarden voor herstel:

- ♦ M = Materie (Weefselstructuur)
 - Is er voldoende gezond en stevig weefsel aanwezig om herstel mogelijk te maken?
- ♦ F = Flux (Doorstroming)
 - Wordt het wondgebied goed bereikt door bloed, zuurstof en voedingsstoffen?
- ♦ O = Organisatie (Regelmechanismen)
 - Stuurt het lichaam het herstelproces nog adequaat aan, of is die organisatie verstoord?

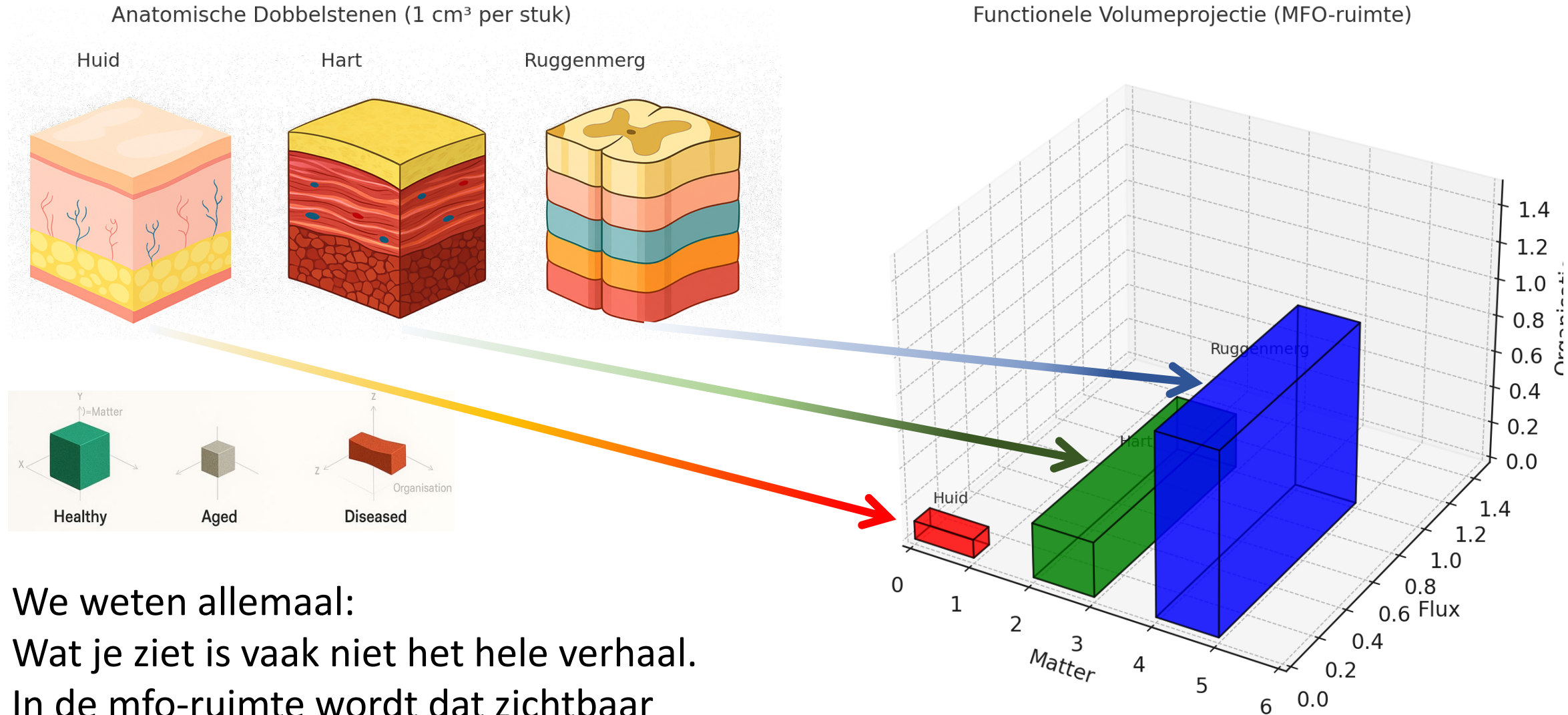
3D Visualization of Levels 1, 4, 5, and Normalized Level2 (V)



Systemische MFO reserve als voorwaarde voor wondgenezing (Level 2)



Van waarneembare schade naar werkelijke schade

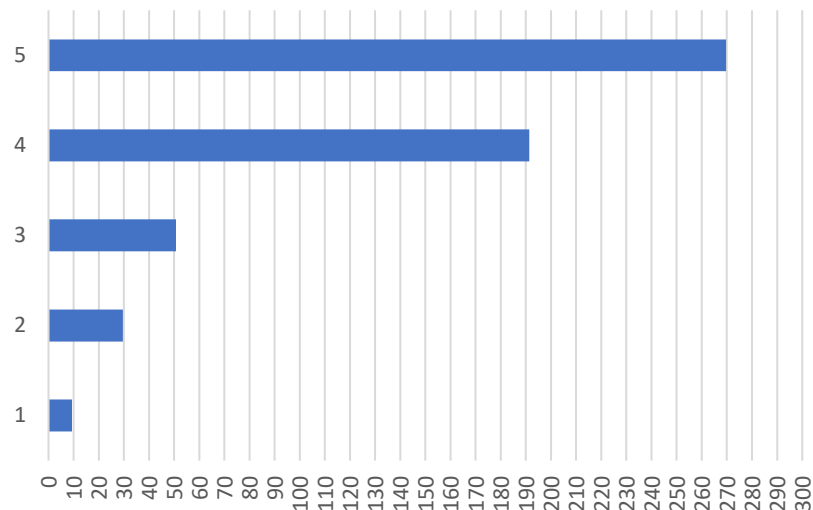


5C-wondlevels en zorgstrategieën

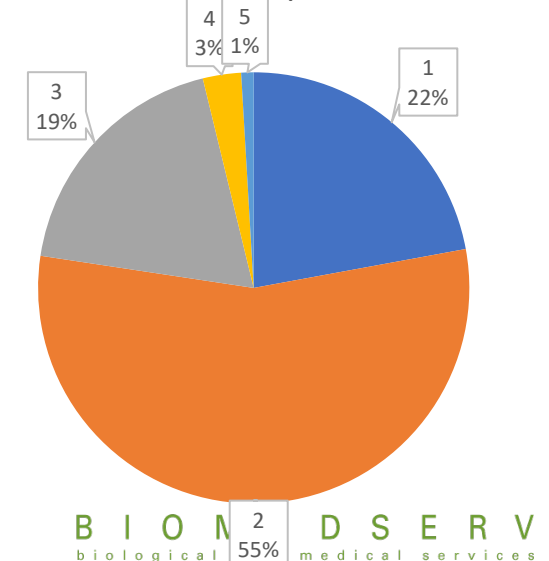
common, constraint, compromised, complicated, complex

	Aantallen NL	Probleem	Zorg
Level 1	18 miljoen	M (lokale weefselschade)	Standaard wondzorg,
Level 2	3 miljoen	Lichamelijke, geestelijke en sociaal economische conditie: M/F/O is niet goed. (PRE)	Risicoscreening, vroege diagnostiek, proactieve monitoring
Level 3	400.000	M + F (TIME) (POST)	Wondverzorging o.b.v. TIME-model
Level 4	100.000	F-falen; perfusie- of metabole problemen.	Relevante medisch specialistische zorg
Level 5	20.000	O-falen: verstoring coördinatie en adaptatie; afweer, genetica	Relevante medisch specialistische zorg

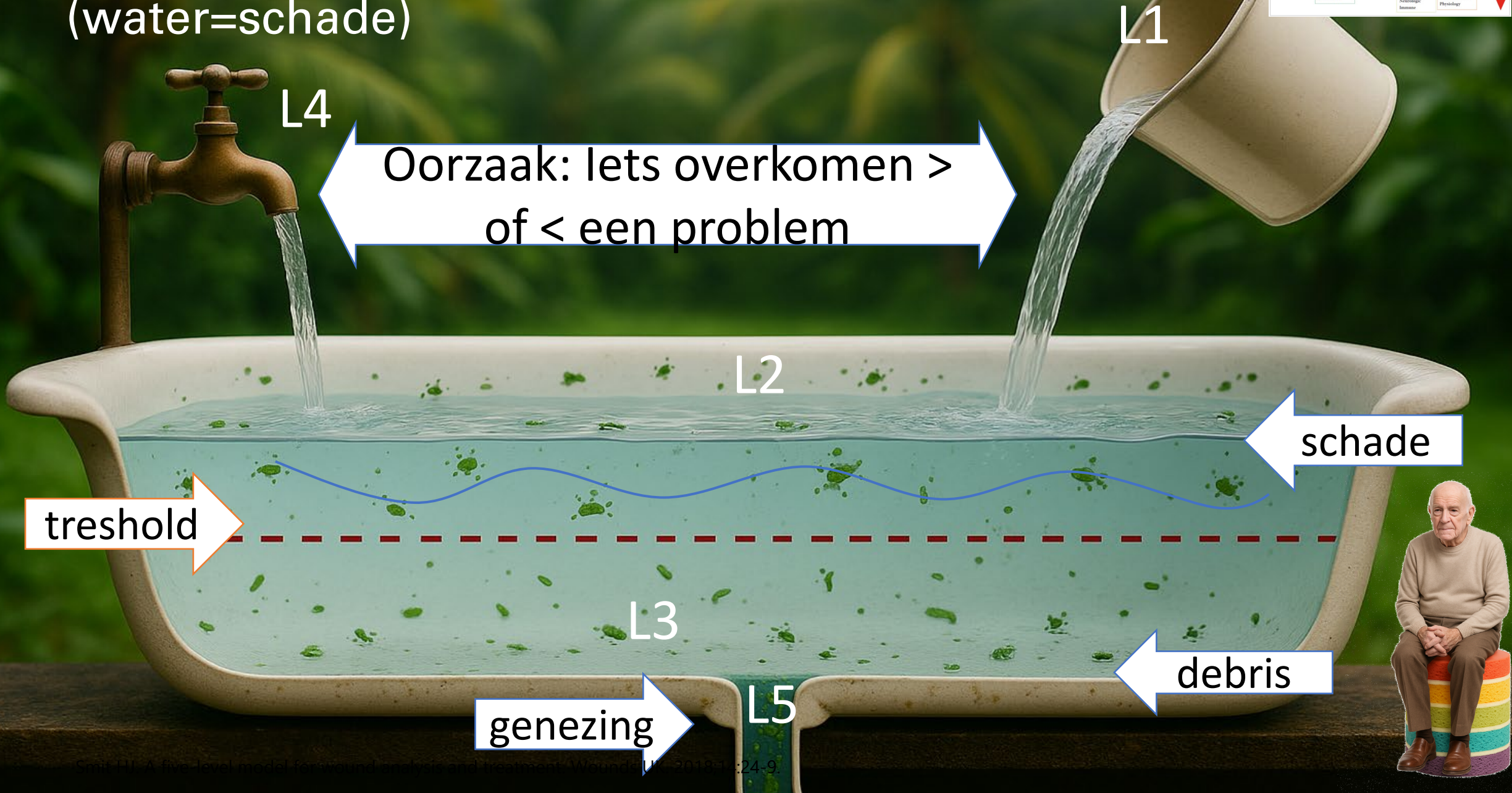
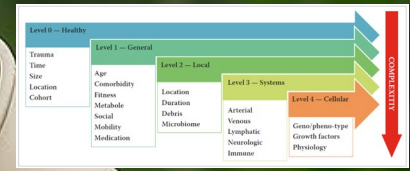
Gemiddelde behandelduur per level



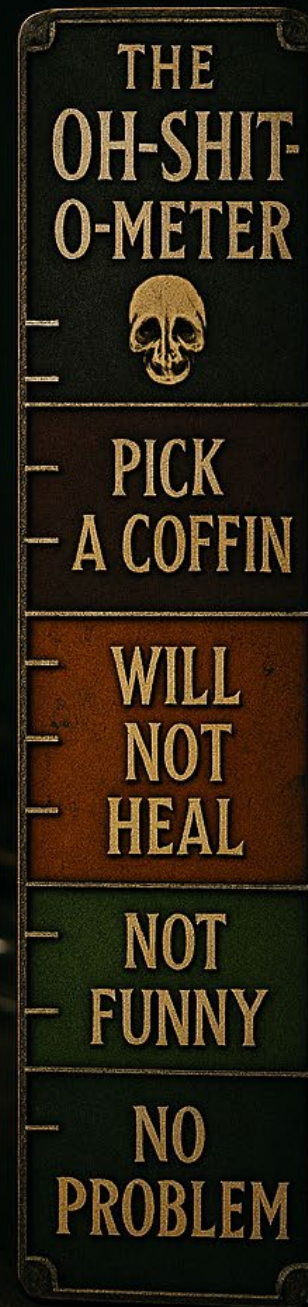
Incidentie op levels



Badkuipmodel 5 level wond systeem (water=schade)



Levels zijn gestapeld



Bacteriën; bescherming of probleem?

hangt dus af van de patiënt en de tijd

Beschermend mechanisme

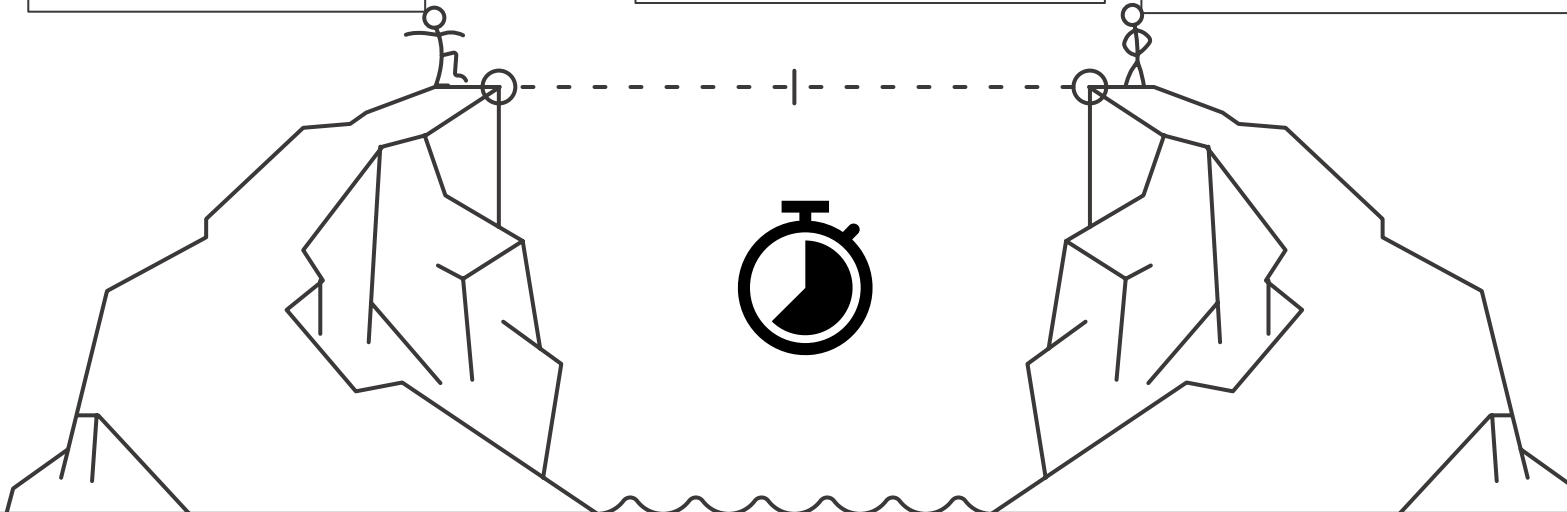
Overgang

Bron van Infectie

Aanvankelijk
beschermen
tegen schade

Mechanisme
wordt
belemmering

Veroorzaakt nu
schade



Dusss....

Stap 1:

- kijk naar je patiënt

Stap 2:

- kijk naar de wond



A healthcare worker in light blue scrubs is cleaning a patient's foot in a large, mossy, light-colored plastic basin. The worker is using a green-handled brush with yellow bristles to scrub the foot. A hand from the right is holding a white spray bottle with a green trigger, spraying a blue liquid (antiseptic or antibiotic) onto the foot. The background is a blurred green outdoor setting.

Stap 3:
- debrideer altijd

Stap 4:
- zonodig antiseptica
of antibiotica

Doe het samen met je patiënt

