

DEFENSIE LA DEFENSE
COMMANDEMENT DES ARMES
PROTECTOR & LA PAIX





Hyperbare en andere zuurstoftherapieën in de wondheling

Dr Peter Germonpré
Diensthooft – Consultatie voor Complexe Wondzorg (CCW)
Militair Ziekenhuis Brussel
MHKA-CCW@mil.be
Tel +32 244 32 137

.be

DEFENSIE LA DEFENSE
COMMANDEMENT DES ARMES
PROTECTOR & LA PAIX




Factoren die wondheling beïnvloeden

- Trauma
- Metabole ziekten
- Infectie
- Hypoxie

Elke chronische wond is hypoxisch !

.be

DEFENSIE LA DEFENSE
COMMANDEMENT DES ARMES
PROTECTOR & LA PAIX



Hypoxie - oorzaken

- Absolute:
 - Vasculaire insufficiëntie
 - Oedeem
 - Anemie
 - Pulmonaire insufficiëntie
- Relatieve:
 - Infectie
 - Toegenomen metabole nood (wondheling)

.be

DEFENSIE LA DEFENSE
COMMANDEMENT DES ARMES
PROTECTOR & LA PAIX




Hypoxie - oorzaken



- Zuurstofverbruik bij infectie:
 - Biofilm
 - Aerobe bacteriële load
 - Geactiveerde neutrofielen

.be

DEFENSIE LA DEFENSE
COMMANDEMENT DES ARMES
PROTECTOR & LA PAIX




Evaluatie van hypoxie

1. METEN van de zuurstofdruk in/rond de wonde
2. BEPALEN van de oorzaken van hypoxie
3. EVALUEREN of de hypoxie omkeerbaar is
4. MONITOREN van het effect van de behandeling

.be

DEFENSIE LA DEFENSE
COMMANDEMENT DES ARMES
PROTECTOR & LA PAIX



Zuurstofverbruik van de huid is - in rust - zeer laag

Appendix 2
Distribution of blood flow and oxygen consumption in a normal, resting subject.

Circulation	Blood flow (mL/min)	O ₂ consumption (mL/min)	Total O ₂ consumption (%)
Splanchnic	1400	58	25
Renal	1100	16	7
Cerebral	750	46	20
Coronary	250	27	11
Skeletal Muscle	1200	20	30
Skin	500	5	2
Other organs	600	12	5
Total	5800	234	100

Glickman I, Turesky S, Manhold JH. The Oxygen Consumption of Healing Gingiva. J Dent Res 1950 29: 429

.be

Bij wondheling is het zuurstofverbruik tot 3 keer hoger !

DOG NO.	PRE-OPERATIVE O ₂ CONSUMPTION		O ₂ CONSUMPTION IN THE COURSE OF HEALING	
	NO. OF READINGS	AVG.	DAYS OF HEALING	NO. OF READINGS
1	10	1.4	5	4
2	7	1.7	7	7
3	6	1.3	7	3
4	8	1.8	7	3
5	8	1.5	9	8
6	10	1.4	5	5
7	12	1.6	12	8
8	5	1.4	4	4
9	5	1.0	14	4
10	4	1.9	21	4
11	6	1.2	39	9
12	8	1.5	46	9
13	9	1.1	64	10

Glickman I, Turesky S, Manhold JH. The Oxygen Consumption of Healing Gingiva. J Dent Res 1950 29: 429

Evaluatie van hypoxie

- Klinisch
- Macrovasculaire evaluatie
 - ABPI
 - Doppler
 - Angiografie
- Microvasculaire evaluatie
 - Thermografie
 - Fluorangiografie
 - Laser Doppler
- Zuurstofdruk meting

Hypoxie → Zuurstoftherapie ?

- Zuurstof is noodzakelijk voor wondheling maar ook "hypoxie" is een belangrijke stimulus op bepaalde momenten in de wondheling
- Zuurstof heeft maar een beperkte directe antibacteriële werking (bacteriostatisch)
- Intuïtief: "more is better" ? Wetenschappelijke basis noodzakelijk
- Toediening van zuurstof → zuurstof ter plaatse ?
- Aantonen van een effect op complexe pathologie (diabetes, vasculair, oedeem, infectie, ...) extreem moeilijk in RCTs (endpoints ?)

Zuurstoftherapieën voor wondheling

- Revascularisatie
 - Arteriële overbruggingen
 - Arteriële percutane dilataties / stents
 - Sympathectomie, prostaglandine toediening
 - Veneuze compressietherapie
 - Veneuze heelkunde (varicectomie)
- Hyperbare zuurstoftherapie: zuurstof via inademing
- Lokale interventies
 - Debridement, vochtige wondheling
 - VAC therapie
 - Lokale H₂O₂ / HOCl / zuurstof(-radicalen) applicatie

Fig 1. Different topical and systemic approaches of additional oxygen supply to a chronic wound are available. The topical approaches are discussed in this review in more detail

J. Dissemond, K. Kröger, M. Storck, A. Risse, P. Engels. Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: a review. J Wound Care 2015; 42: 53-63

Hyperbare Zuurstoftherapie

- Principes:
 - Inademen van 100% zuurstof aan hoge druk, terwijl patient zich in een overdruk-kamer bevindt
 - Zuurstof wordt opgelost in bloedplasma en bereikt hoge zuurstofdrukken in weefsels (> 200mmHg)
 - Dagelijkse behandeling van ongeveer 2 uur
- Effecten:
 - Anti-oedemateus
 - Anti-ischemisch
 - Anti-bacterieel
 - Granulatie-stimulerend

DEFENSIE LA DEFENSE
MINISTÈRE VAN OORLOG, VEILIGHEID EN LA PAUSE

Hyperbare zuurstoftherapie

- Gebruikt sinds 1963
- Niet alleen voor wondheling (ook: CO intoxicatie, anaerobe en mixed infecties, ischemie)
- Sinds 1975: internationale wetenschappelijke verenigingen (UHMS, ECHM) – Consensus Conferenties
- Basis-wetenschappelijk onderzoek, klinische studies
- Cost-benefit evaluatie: *“Major amputations - NNT 4”*
- Cochrane reviews: venous wounds, radiation injury, diabetic wounds: *“suggests hyperbaric oxygen therapy improves the healing of (diabetes-related) lower limb ulcers and reduces the requirement for amputation”*

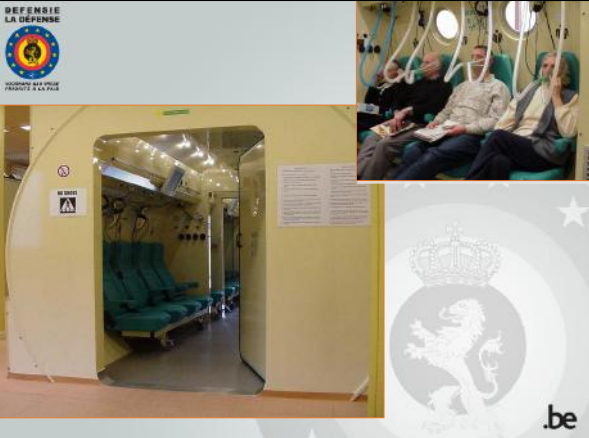
.be

DEFENSIE LA DEFENSE
MINISTÈRE VAN OORLOG, VEILIGHEID EN LA PAUSE




.be

DEFENSIE LA DEFENSE
MINISTÈRE VAN OORLOG, VEILIGHEID EN LA PAUSE



.be

DEFENSIE LA DEFENSE
MINISTÈRE VAN OORLOG, VEILIGHEID EN LA PAUSE



.be

DEFENSIE LA DEFENSE
MINISTÈRE VAN OORLOG, VEILIGHEID EN LA PAUSE

Hyperbare zuurstoftherapie

- Pro's:
 - Fysiologisch aangetoonde toename van zuurstofdruk in weefsels
 - Uitgebreide literatuur betreffende effecten van hyperoxie incl. chronische wonden; Cochrane Review Evidence Based
 - Meerdere internationale Consensus Guidelines : *“best available evidence”*
- Contra's:
 - HBOT niet overal beschikbaar, kostprijs
 - Mogelijke bijwerkingen
 - RCT's met positieve maar ook met negatieve outcome
 - Algemene effecten van zuurstof → gebruik voor oneigenlijke indicaties (*“charlatanisme”*)

.be

DEFENSIE LA DEFENSE
MINISTÈRE VAN OORLOG, VEILIGHEID EN LA PAUSE

Topische zuurstoftoediening

- 1969: *“topische hyperbare zuurstoftherapie”*
- Weinig gebruikt tot > 2000
- Evidence voornamelijk gebaseerd op HBOT data
- 2005: *“topical oxygen as a therapeutic strategy in wound healing is not adequately supported by scientific data”*
- 2017 – 2019 : *“TOT appears promising in terms of improving healing rates of DFUs”*

Orsted HL, Randy P, Joseph B, et al: Evidence-based practice standards for the use of topical pressurised oxygen therapy. Int Wound J. 2012;9:271–284.
Feldmeier JJ, Hopf HW, Warriner RA 3rd, Fife CE, Gesell LB, Bennett M: UHMS position statement: topical oxygen for chronic wounds. Undersea Hyperb Med. 2005 May-Jun;32(3):157–168.

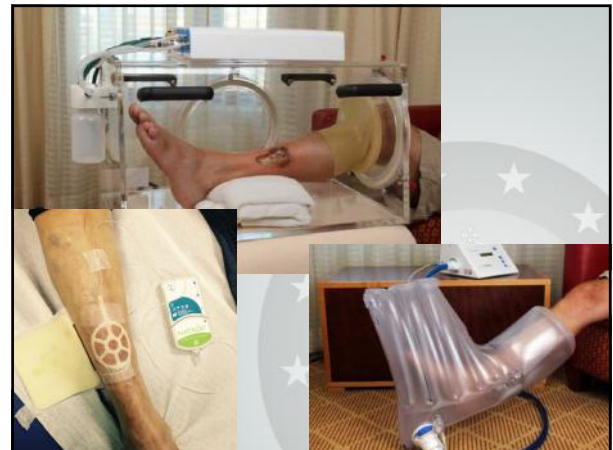
.be

DEFENSIE LA DEFENSE

Topische zuurstoftoediening

- Principes:
 - Lokaal verhogen van de zuurstofdruk aan het oppervlak van de wonde door afgesloten "bubbel" met zuurstof OF
 - Lokale toediening van low-flow zuurstof direct op wonde OF
 - Zuurstof-vrijstelling uit gel in wondverband OF
 - Spray met hemoglobine OF
 - Zuurstof-bevattende spray of spoelvoeistof
- Effecten:
 - Verhoging beschikbare moleculaire zuurstof thv oppervlakkig wondbed

.be



SurgihoneyRO™

SurgihoneyRO™ is a cutting-edge technology, an antimicrobial wound gel utilizing bio-engineered honey to deliver Reactive Oxygen™.

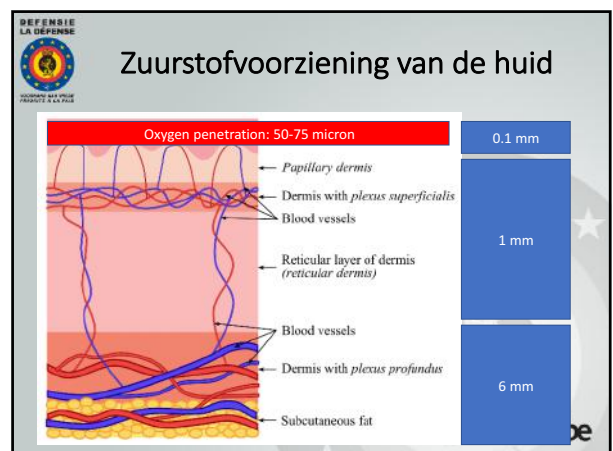
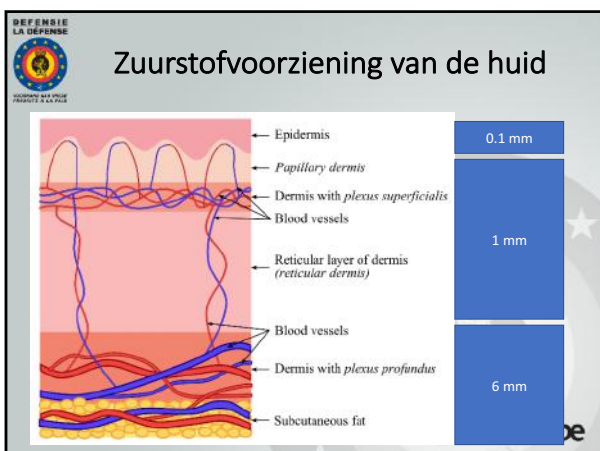
H&R Healthcare Ltd


DEFENSIE LA DEFENSE


Topische zuurstoftoediening – hoe werkt het ?

- Weinig evolutie in klinisch/experimenteel onderzoek over 40 jaar
- Weinig basis-wetenschappelijk onderzoek beschikbaar
- Recente (laatste decade) toename publicaties ?
 - Frustratie over blijvend/toenemend socio-medisch probleem : "chronische (diabetische) voetwonde"
 - Simplificatie van ingewikkelde problemen
 - Economische drive "everything is possible"
- Wat is de "premissa" ? (i.e. "hoe zou het werken?")

.be



DEFENSIE LA DEFENSE

 Topische zuurstof: TWO2



- 100% zuurstof in contact met wonde, statisch
- Al dan niet met (lichte) overdruk (oedeem effect)
- Meerdere uren per dag of intermittent ("pressure schedules"), 4 dagen "on", 3 dagen "off"
- Nood aan dagelijks debridement (fibrine-laag belemmert zuurstofdoorlaatbaarheid); wonde bloot tijdens behandeling

.be

DEFENSIE LA DEFENSE

 Topische zuurstof: TWO2



- Effect aangetoond in klinische case-control of RCT
 - Veneuze ulcera: gehospitaliseerde patiënten, 12 weken
 - Diabetische ulcera: gemiddelde grootte van de wonde: 3.2cm²

Tawfik W, Sultan S. Does topical wound oxygen (TWO2) offer an improved outcome over conventional compression dressings (CCD) in the management of refractory venous ulcers (RVU)? A parallel observational comparative study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009 Jul;38(1):125-32.
R. Frykberg, P.J. Franks, M.E. Edmonds, et al. Multinational, Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers Diabetes 2018 Jul; 67(Supplement 1): -. <https://doi.org/10.2337/db18-43-LB>

.be

DEFENSIE LA DEFENSE

 Topische zuurstof: TWO2



- Effect aangetoond in klinische case-control of RCT
 - Veneuze ulcera: gehospitaliseerde patiënten, 12 weken
 - Diabetische ulcera: gemiddelde grootte van de wonde: 3.2cm²
- NB: hyperbare zuurstoftherapie in "monoplace kamer": lokale zuurstofdruk = 2.5 atmosfeer (vs. 1.05 atmosfeer) – geen beter effect dan HBO in multiplace kamer (lokale zuurstofdruk = 0.5 atmosfeer – Quid ?

.be

DEFENSIE LA DEFENSE

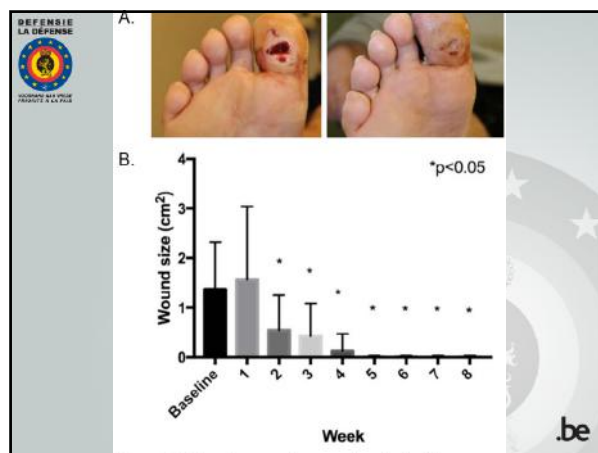
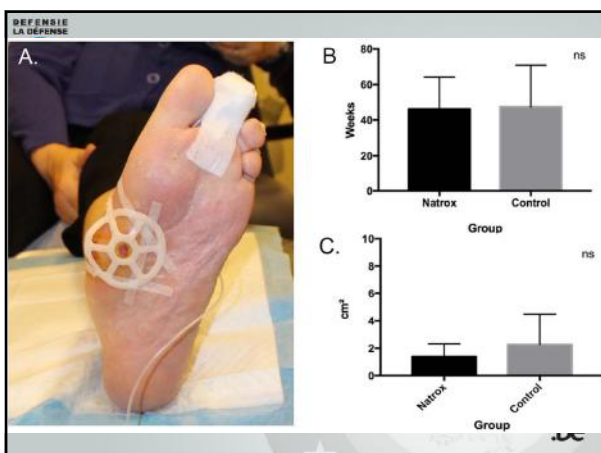
 Topische zuurstof: CDO



- 98% O₂ gegenereerd door toestelletje continu op wonde gespoten (8 weken, elke week verbandwissel)
- Vochtig wondverband, Tegaderm
- 20 patiënten (50/50 randomisatie)
- Results:
 - Grade 1 ulcers: 100% healing both groups
 - Grade 2 ulcers: 100% healing treatment group
 - Grade 3 ulcers: 50% healing treatment group


Yu J, Lu S, McLaren A, Perry J, Cross K. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. Wound Repair Regen. 2016; 24(6):1066-1072.

.be



Topische zuurstof: CDO

- ABI \geq 0.7; transcutaneous partial pressure oxygen $>$ 40 mm Hg; toe pressure 40 mm Hg; or a Doppler waveform consistent with adequate flow in the foot
- *"The TCOT device tested in a well-conducted, blinded, RCT in conjunction with SC does not appear to offer added benefit over SC in the healing of small, non-severe DFUs in relatively healthy patients".*
- *"However, the device may offer a greater benefit to older patients."*



Driver VR, Reyzelman A, Kawalec J, French M. A Prospective, Randomized, Blinded, Controlled Trial Comparing Transdermal Continuous Oxygen Delivery to Moist Wound Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Ostomy Wound Manage. 2017 Apr;63(4):12-28.

.be

Topische zuurstoftoediening: TWO₂ en CDO

- Kleine aantallen patiënten, bij correcte "blinding" weinig of niet-significant verschil ?
- Globaal:
 - klein wondoppervlak
 - "refractair" ?
- Mogelijk bacteriostatisch effect oppervlakkig wondbed ?
- *Effect van debridement ?*
Cfr vergelijking met VAC, skin substitutes

.be

Topische zuurstoftoediening

Table 4. A Summary of Results Compared to Four Other Published Studies Using Advanced Therapies to Treat Diabetic Foot Ulcers.

Study	Wound type	Test device (therapy)	Level of evidence	Comparator	N	Length of study (weeks)	Wound closure (%)		P value
							Test	Control	
Present study	DFU	TransCu O ₂ (CDO)	IA	Sham device MWT with specific foam and thin film, optional alginate	100	12	46	22	.02
Blume et al 2007 ²⁷	DFU	VAC (NPWT)	IB	MWT with alginate, foams, hydrocolloids, or hydrogels	335	16	43	29	.007
Armstrong et al 2012 ²⁸	DFU and VLU	Snap (NPWT)	IB	VAC	83	12	50	52	Not available
Harrison et al 2003 ³¹	DFU	Dermagraft (skin subst.)	IB	Saline-moistened gauze	245	12	30	18	.03
Edmonds 2009 ³⁶	DFU	Apilgraf (skin subst.)	IB	Nonadherent dressing	72	12	52	26	.03

M.Q. Niederauer, J.E. Michalek, D.G. Armstrong. A Prospective, Randomized, Double-Blind Multicenter Study Comparing Continuous Diffusion of Oxygen Therapy to Sham Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Journal of Diabetes Science and Technology 2017, Vol. 11(5) 883-891

.be

Topische zuurstof: verbanden

- Gels met vrijstelling van zuurstofradicalen of moleculaire zuurstof
 - H₂O₂ – chemische reactie met water tot O₂
 - Nanopartikels met zuivere zuurstof
 - Glucose-oxydase in honingzalf, al dan niet met jodium
- = combinatie van jodiumverband met oxydatieve component (H₂O₂)
- *Om de condities voor afgifte van zuurstof aan de wonde te optimaliseren, moeten debridement en reiniging op gezette tijden worden uitgevoerd voordat de verbanden worden aangebracht*

.be

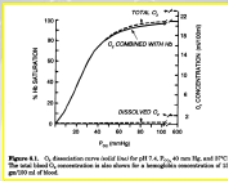
Topische zuurstof: Hb-spray

- Zuurstof transfer facilitator: hemoglobine sprays
- Applicatie op de wonde na de "standaard reiniging/debridement", en voor "standaard verband"
- Werkingsmechanisme: *"Hemoglobine verhoogt het transport van O₂ door gefaciliteerde levering"*
- Hoe ?

.be

Topische zuurstof: Hb-spray

- Zuurstofdruk in normale lucht = 150mmHg
- *Hb blijft O₂ vasthouden - tenzij luchtdicht afgesloten !*
- Klinische studie op 17 pts:
 - 20% genezen na 12 weken
 - 53% "op de goede weg"
 - 20% verslechterd
 - 7% "traag aan het genezen"



Hunt SD, Haycocks S, McCardle J, Guttormsen K. Evaluating the effect of a haemoglobin spray on size reduction in chronic DFUs: clinical outcomes at 12 weeks. BJ J Nurs. 2016; 25(12):559-64. <https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.12.559>

.be

DEFENSIE LA DEFENSE
COMANDO EN CHEF
PROTECTO & LA PAIX

Topische zuurstof: O₂-spray

- Sprays met “moleculaire zuurstof” of “zuurstofradicalen”
- “*hyperosmotisch geïoniseerd zeewater, ROS, tripletzuurstof 3O₂ en een hoge pH-waarde*”
- “*super-geoxideerde oplossing door electrolyse van ultrazuiver water*”; “*de actieve ingrediënt als bron van ROS is hypochloorzuur (HOCl)*”
- Moleculaire zuurstof – “spuitwater” ?
- Zuurstofradicalen: HOCl = Dakin oplossing (NaOCl)

.be

DEFENSIE LA DEFENSE
COMANDO EN CHEF
PROTECTO & LA PAIX

Topische zuurstoftoediening

- Pro’s:
 - Weinig invasief, eenvoudig toe te dienen
 - Kan in de thuissituatie gebruikt worden
 - Experimentele effecten aangetoond (VEGF) en enkele RCTs op (kleine) diabetische voetwonden
- Contra’s:
 - Fysiologisch niet “logisch”:
 - Enkel zeer oppervlakkig effect (zuurstof dringt <100 micrometer door in de wond)
 - Zuurstofgradient naar centrum van de wond verdwijnt
 - Hoge druk op buitenzijde verhindert bloedstroom ?
 - (Nog) weinig uitgebreide literatuur over effecten
 - Vooral voor oppervlakkige wonden (Wagner Gr 1-2)?

.be

DEFENSIE LA DEFENSE
COMANDO EN CHEF
PROTECTO & LA PAIX

Topische zuurstoftoediening – hype of mythe ?


- Momenteel nog steeds in de “*may be promising, but more research is needed*” fase
- Enkelvoudige studies moeilijk beoordeelbaar
 - Studie-opzet, confounding factoren
 - Study endpoints = “*closure rate*” na een bepaalde tijd (NB chronische wonden fluctueren qua oppervlakte...)
 - Authors (heel) vaak verbonden aan “*device manufacturers*” (advisors, share holders,...) → conflict of interest ?
- Beoordeling best door onafhankelijke experts

.be

USE OF OXYGEN THERAPIES IN WOUND HEALING

FOCUS ON TOPICAL AND HYPERBARIC OXYGEN TREATMENT

EWMA 2017



Gottrup F, Dissmann J, Baines et al. Use of oxygen therapies in wound healing, with special focus on topical and hyperbaric oxygen treatment. J Wound Care, 2017; 26(5), Suppl, S1–S42

.be


DEFENSIE LA DEFENSE
COMANDO EN CHEF
PROTECTO & LA PAIX

EWMA 2017

- TOT:
 - The clinical evidence for the efficacy of TOT is not homogeneous and ranges from uncontrolled case reports to RCTs with some limitations.
 - ...easy to handle, safe and may be potentially effective modalities for use in modern strategies of wound care in specific subpopulations
- HBOT:
 - There is evidence that HBOT improves healing by reoxygenation of tissues, exerting an anti-infective effect on both aerobes and anaerobes, decreasing inflammation and oedema, stimulation of angiogenesis and vasculogenesis as well as stem cells in specific subpopulations.


.be


IWGDF Guideline on interventions to enhance healing of foot ulcers in persons with diabetes



© 2019
The International Working Group on the Diabetic Foot

IWGDF Guidelines




 **DEFENSIE
LA DÉFENSE**
MINISTÈRE VAN VERWERF
PROTECTIE & LA PAIX

International Working Group on the Diabetic Foot 2019


IWGDF Wound Healing Interventions Guideline

5. Consider the use of systemic hyperbaric oxygen therapy as an adjunctive treatment in non-healing ischaemic diabetic foot ulcers despite best standard of care. (Weak; Moderate)
6. We suggest not using topical oxygen therapy as a primary or adjunctive intervention in diabetic foot ulcers including those that are difficult to heal. (Weak; Low)

© 2019
The International Working Group on the Diabetic Foot

 **IWGDF**
Guidelines

.be

 **DEFENSIE
LA DÉFENSE**
MINISTÈRE VAN VERWERF
PROTECTIE & LA PAIX

CMS.gov

Centers for Medicare & Medicaid Services

- Medicare 2017
 - The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) received a reconsideration request to remove the coverage exclusion of Continuous Diffusion of Oxygen Therapy (CDO) from NCD Manual 20.29, Section C.
 - This section of the NCD (Topical Application of Oxygen) considers treatment known as CDO as the application of topical oxygen and nationally non-covers this treatment.
- *“After examining the evidence, CMS has decided that no National Coverage Determination is appropriate at this time concerning the use of topical oxygen for the treatment of chronic wounds.”*
- *From: “No coverage” to “No decision”*

.be

 **DEFENSIE
LA DÉFENSE**
MINISTÈRE VAN VERWERF
PROTECTIE & LA PAIX



Hyperbare en andere zuurstoftherapieën in de wondheling

Dr Peter Germonpré
Diensthofd – Consultatie voor Complexe Wondzorg (CCW)
Militair Ziekenhuis Brussel
MHKA-CCW@mil.be
Tel +32 244 32 137

.be