



Hyperbare zuurstoftherapie bij de genezing van wonden

D. Teguh, R. van Hulst, M. Ridderikhof*

Hyperbare geneeskunde is de therapeutische toepassing van zuurstof onder een hogere druk dan de atmosferische druk (1). Dit wordt bereikt door patiënten 100% zuurstof te laten inademen via een masker in een kamer die op druk gebracht wordt. Het Amsterdam UMC heeft een uitgebreide historie in de hyperbare geneeskunde. In 1956 bedacht professor Boerema (1902-1980) de toepassing van zuurstoftherapie bij open hartoperaties (2). Deze tank is in die periode gebruikt voor de hartchirurgie in de tijd dat er nog geen hart-longmachine bestond. De hyperbare kamer van het AMC was eerst gevestigd in het Wilhelmina Gasthuis vanaf 1960 welke met de nieuwbouw in 1983 is verplaatst naar het AMC. In de jaren 80 is het voornamelijk gebruikt voor het behandelen van anaerobe infecties zoals gasgangreen (3). Nu worden vooral patiënten verwezen met (diabetische) wondgenezingsstoornissen en late radiatieschade van diverse weefsels.

Fysiologie hyperbare geneeskunde

De werking van het gebruik van hyperbare zuurstof berust op een aantal fysische principes. Het toedienen van een verhoogde druk levert een verhoogde partiële gasspanning op, waarbij de ingeademde zuurstof wordt opgelost in het plasma van het bloed. In de periferie ontstaat een grote diffusiegradiënt, waardoor de zuurstof in de weefsels diffundeert. De hypoxische status van weefsels kan hierdoor bestreden worden door hyperbare zuurstoftherapie waarbij vermindering van oedeem, toegenomen fagocytose-activatie en anti-inflammatoire effecten ontstaan. Langetermijneffecten die ten goede komen aan de wondgenezing zijn neovascularisatie, osteoneogenesis en stimulatie van collageenformatie door fibroblasten (4-7). Ofschoon hyperbare zuurstof ook vasculaire groeifactoren stimuleert is er consensus dat hyperbare zuurstof niet tot vermenigvuldiging van kankercellen zal leiden (8).

Het hemoglobine is normaliter bij een gezonde niet rokende persoon voor circa 98% verzadigd met zuurstof.

Zuurstoftransport vindt plaats via het bloed door middel van de zuurstof gebonden aan het hemoglobine en een klein deel fysisch opgelost in het bloedplasma. Het hemoglobine is normaliter bij een gezonde niet rokende persoon voor circa 98% verzadigd met zuurstof. Bij een druk van 2,4 bar ('standaard druk in het AMC') vergelijkbaar met 14 meter onderwaterdieptedruk, is voldoende zuurstof aanwezig in het bloed waardoor het hemoglobine

eigenlijk niet meer nodig zou zijn (9). Meer zuurstof wordt dus opgenomen in het bloedplasma en zal leiden tot nieuwe haarvaatjes die worden aangemaakt waardoor er (wond)genezing van binnenuit kan plaatsvinden. Volgens de natuurkundige wet van Henry lost er onder hoge druk meer zuurstof op in het bloedplasma. Hierdoor lost er tot twaalf keer meer zuurstof op in het bloedplasma. Een verhoogde arteriële pO₂ leidt tot vasoconstrictie en kan van belang zijn bij aandoeningen waarbij oedeem en zwelling een complicatie zijn, zoals bij ernstig wekedelen letsels, decompressieziekte bij duikers en luchtembolieën. Er is ook een remmende werking van hyperbare zuurstof op anaerobe micro-organismen. De verhoging van de zuurstofspanning (pO₂) leidt tot een hogere concentratie van zuurstofradicalen die toxisch zijn voor deze organismen omdat ze de enzymen missen die deze radicalen afbreken.

Indicaties

Er zijn diverse indicaties voor hyperbare zuurstoftherapie op Europees niveau geaccepteerd door de European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) alsook in de Verenigde Staten (10,11). In Nederland heeft het College van Zorgverzekeraars in 2009 een advies gegeven over de indicaties voor hyperbare behandeling en deze worden volledig vergoed vanuit het basispakket. Deze richtlijn is in 2019 voor alle indicaties geactualiseerd (www.zorginstituutnederland.nl).

In het AMC wordt ruim 70% van de te behandelen patiënten behandeld vanwege late radiatieschade, welke voorkomt bij 10 - 15% van de patiënten die radiotherapie hebben ondergaan. Het overige deel zijn voornamelijk

patiënten met wonden die zijn ontstaan door een slechte doorbloeding vanwege diabetes mellitus en oncologische wonden ontstaan door radiotherapie en/of hyperthermie. Een oncologisch ulcus (wond ontstaan door een tumor of uitzaaiing) is geen indicatie om behandeld te worden met hyperbare zuurstof. Oncologische wonden zijn wel een indicatie wanneer behandeld met radiotherapie en/of hyperthermie. Het mechanisme van de late radiatieschade is nog steeds niet volledig bekend. Een belangrijke theorie gaat uit van een door de bestraling ontstane ontsteking van de kleine bloedvaten (obliteratieve endarteritis) die leidt tot cellulair hypoxie en schade aan de fibroblasten. Deze schade remt vervolgens het herstellend vermogen van de weefsels die op termijn kunnen leiden tot chronische schade in de vorm van ontsteking, fibrose en necrose. Wanneer normaal weefsel bestraald wordt dan kan dit zogenaamde '3 H weefsel' worden: hypocellulair (verminderd aantal cellen), hypovasculair (verminderd aantal vaten), and hypoxic (zuurstofgebrek) (12).

Behandeling hyperbare zuurstof therapie

De hyperbare kamer wordt in veertien minuten naar een druk gebracht van 1,4 bar boven de atmosferische druk (= 2,4 ATA), te vergelijken met een diepte van veertien meter onder water. Daarna krijgen de patiënten in blokken van twintig minuten 100% zuurstof toegediend. Tussen deze blokken door wordt de zuurstof uitgeschakeld en ademen de patiënten normale lucht. De totale behandeling duurt 115 minuten per sessie. Voor de behandeling van decompressieongevallen en koolmonoxidevergiftiging wordt een andere (langdurigere) behandelingsduur gehanteerd. Een reguliere behandeling bestaat uit vijf behandelingen per week gedurende een aantal weken. Gemiddeld zijn er veertig sessies nodig voor een behandeling van niet-genezende diabetische ulcera of late radiatieschade (13,14). Voor de acute indicaties volstaan in het algemeen tussen de een en tien behandelingen (afhankelijk van de indicatie en het behandelingsresultaat).

Bijwerkingen en contra-indicaties

Patiënten maken een dagelijkse 'duik' in de hyperbare kamer en krijgen bij de intake een soort duikmedische keuring, waarbij gevraagd wordt naar een aantal risicofactoren. Blebs, bullae en een eerder doorgemaakte pneumothorax geven een verhoogde kans op een pulmonaal barotrauma tijdens de hyperbare behandeling. Andere relatieve risico's zijn claustrofobie, matige ejectiefraction van het hart, epilepsie of de aanwezigheid van ICD of pacemaker. Reversibele bijwerkingen zijn vermoeidheid en myopie; deze verdwijnen binnen vier weken na het einde van de hyperbare therapie. In zeldzame gevallen (1 op de 8 tot 10.000 behandelingen) treedt een acute zuurstofintoxicatie op die te verhelpen is door de zuurstoftoevoer uit te schakelen (15).

Wetenschappelijk onderzoek

Diabetische wonden: een recente review en meta-analyse bij diabetische wonden met arteriële insufficiëntie is gepubliceerd waarbij elf studies werden geïncludeerd met in totaal 729 patiënten. Er werden significant minder grote amputaties gezien in de groep patiënten die hyperbare zuurstof hebben gehad. Geen verschil werd gezien voor de kleine amputaties (16). Cruz en collega's hebben een review gepubliceerd over elf trials met in totaal 668 patiënten met diabetische ulcera. Patiënten die hyperbare zuurstof hebben ondergaan hadden een lagere kans op amputatie (OR 0,53 95% CI 0,32 - 0,90). Genezing van de wond en wondgroottereductie was ook hoger in de hyperbare zuurstofgroep (17).

Algemene wonden: in een hyperbaar zelfstandige kliniek is gekeken naar 248 wonden van verschillende etiologie die zijn verwezen voor de hyperbare geneeskunde. Na de hyperbare zuurstofbehandeling is 81% van de wonden bijna genezen of helemaal genezen. In 13% van de gevallen is de wond stabiel gebleven en in 2% is een amputatie nodig geweest (13).

Calciphylaxiswonden: Charaghvandi en collega's hebben gekeken naar calciphylaxiswonden waarbij tien (case) series zijn geïncludeerd met in totaal 131 patiënten, hiervan lieten 58 (45%) patiënten een volledige response zien (18).

Oncologische wonden: Generaal en collega's hebben gekeken naar late radiatieschade bij behandeling van sarcomen (19). Elf van de zestien patiënten (69%) die zijn behandeld met hyperbare zuurstof vanwege oncologische wonden waarbij verbeterde wondgenezing is gezien.

Griffith en collega's hebben vijf patiënten beschreven die zijn behandeld met hyperbare zuurstof na behandeling met radiotherapie voor een vulvovaginale tumor waarbij daarna wondgenezingscomplicaties zijn ontstaan (20). Gemiddelde wondreductie was 76% (42% - 95%) met een gemiddelde tijdsduur van vijf maanden.

Hyperbare zuurstoftherapie kan een aanvullende behandeling zijn in situaties waarin andere behandelingen geen resultaat meer hebben.

Conclusie

Hyperbare zuurstoftherapie heeft door uitgebreide wetenschappelijke literatuur een plaats verworven bij behandeling van (bestralings- en diabetische) wonden. Bij ruim de helft van de patiënten heeft het gunstige effecten voor de wondgenezing. Hyperbare zuurstoftherapie kan een aanvullende behandeling zijn in situaties waarin andere behandelingen geen resultaat meer hebben.

Op de afdeling hyperbare geneeskunde van het Amsterdam UMC, locatie AMC worden uitsluitend wetenschappe-

lijkt erkende indicaties behandeld naast indicaties die door de METC zijn goedgekeurd. Hyperbare zuurstoftherapie wordt ook 24/7 toegepast voor spoedeisende indicaties, zoals bij koolstofmonoxidevergiftigingen, (iatrogene) arteriële gasembolien, crush-letsels en duikongevallen. De behandeling van geïntubeerde beademde patiënten en/of hemodynamisch instabiele patiënten kan in Nederland alleen in het Amsterdam UMC, locatie AMC.

Literatuur

1. Tibbles PM, Edelsberg JS. **Hyperbaric-oxygen therapy.** N Engl J Med, 1996; 334(25):1642-1648.
2. Boerema I, Kroll JA, Meyne NG, et al. **High atmospheric pressure as an aid in heart surgery.** Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 1957, 101(31):1464-1469.
3. Bakker DJ. **Hyperbaric oxygen therapy: past, present and future indications.** Adv Exp Med Biol, 1992;317:95-105.
4. Feldmeier JJ, Hampson NB. **A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach.** Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc, 2002;29(1):4-30.
5. Roberts GP, Qu B, Harding KG. **The effects of hyperbaric oxygen on cultured fibroblasts.** J Wound Care, 1994;3(4): 189-93.
6. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, et al. **Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue.** Am J Surg, 1990;160(5):519-24.
7. Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC. **Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen.** Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006;290(4):H1378-86.
8. Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, et al. **Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy?** Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc, 2003;30(1):1-18.
9. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, et al. **Life without blood.** Nederlands tijdschrift voor geneeskunde, 1960;104:949-954.
10. RE M. **Undersea and Hyperbaric Medical Society Hyperbaric Oxygen Therapy Indications.** In., vol. 14th Edition. North Pam Beach: Best Publishing Company; 2019.
11. Mathieu D, Marroni A, Kot J. **Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment.** Diving Hyperb Med, 2017;47(1):24-32.
12. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, et al. **Early hyperbaric oxygen therapy for reducing radiotherapy side effects: early results of a randomized trial in oropharyngeal and nasopharyngeal cancer.** International journal of radiation oncology, biology, physics, 2009;75(3):711-16.
13. Teguh DN, Bol Raap R, Koole A, et al. **Hyperbaric oxygen therapy for nonhealing wounds: Treatment results of a single center.** Wound Repair Regen, 2021;29(2):254-260.
14. Teguh DN, Bol Raap R, Struikmans H, et al. **Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-induced tissue toxicity: prospectively patient-reported outcome measures in breast cancer patients.** Radiat Oncol, 2016;11(1):130.
15. Hadanny A, Meir O, Bechor Y, et al. **The safety of hyperbaric oxygen treatment--retrospective analysis in 2,334 patients.** Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc, 2016;43(2):113-22.
16. Brouwer RJ, Laliou RC, Hoencamp R, et al. **A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency.** J Vasc Surg, 2020;71(2):682-692 e681.
17. Cruz D, Oliveira-Pinto J, Mansilha A. **The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials on limb amputation and ulcer healing.** Int Angiol, 2021.
18. Charaghvandi DA, Teguh DN, van Hulst RA. **Hyperbaric oxygen therapy in patients suffering from wounds in calciphylaxis: a narrative review.** Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc, 2020;47(1):111-23.
19. Generaal JD, Lansdorp CA, Boonstra O, et al. **Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced tissue injury following sarcoma treatment: A retrospective analysis of a Dutch cohort.** PloS one, 2020;15(6):e0234419.
20. Griffiths C, Howell RS, Boinpally H, et al. **Using advanced wound care and hyperbaric oxygen to manage wound complications following treatment of vulvovaginal carcinoma.** Gynecol Oncol Rep, 2018;24:90-93.

* Dr. David Teguh, arts hyperbare geneeskunde, afdeling chirurgie/hyperbare geneeskunde
Amsterdam UMC, locatie AMC

Prof. dr. R.A. (Rob) van Hulst, hoogleraar Hyperbare en Duikgeneeskunde, afdeling Anesthesiologie

Dr. M.L. (Milan) Ridderikhof, SEH-arts KNMG. Medisch hoofd, afdeling Hyperbare Geneeskunde