

De rol van een zuurstofproducerend wondverband.

Erik Manning en Adriaan Bril;

Ziekenhuisgroep Twente (ZGT) locatie Almelo, 2010.



Inleiding

Wondgenezing is een complex proces. Ondanks dat het om een continue verlopend proces gaat is er een verdeling gemaakt in vier fases. De eerste fase is de stollingsfase, welke direct start na het trauma; de inflammatie- of ontstekingsfase, welke direct na de stolling start; de proliferatie- of granulatiefase en angiogenese, het meest complexe proces en als laatste de remodeleringsfase, de vorming van nieuwe huid (epithelialisatie) en littekenweefsel.

De wondgenezing kan verstoord worden door verschillende factoren, waardoor we van een chronische wond spreken.

Lokale factoren:

- mechanische stress (druk en schuifkrachten)
- infectie
- oedeem
- ischemie
- slechte perfusie van zuurstof en voedingsstoffen
- radiatie therapie

Onderliggende systemische factoren:

- arteriële insufficiëntie (cardiovasculaire problemen)
- veneuze insufficiëntie
- neuropathie
- metabole ziekte (diabetes mellitus, obesitas)
- auto-immuunziekte (allergieën, vasculitis, pyoderma gangrenosum, RA, etc.)
- voorbode van een nog niet gediagnosticeerde ziekte (maligniteit, jicht, diabetes mellitus etc.)
- ondervoeding
- chemotherapie
- roken

De wondbehandeling bestaat dan ook niet alleen uit het vervangen van een wondbedekker.

De behandeling van een chronische wond bestaat uit:

- Voorkomen of actief behandelen van een infectie middels lokale antimicrobiële middelen, adequaat debridement en / of medicatie
- Optimale lokale bloedcirculatie en perfusie van zuurstof en voedingsstoffen, middels debridement, compressietherapie, re-vascularisatie of wegnemen van mechanische stress (drukontlasting)
- Behandeling van metabole ziekte middels adequate voeding en ondersteuning van het immuunsysteem.
- Vochtige wondbehandeling, eventueel wondbedekkers met ondersteunende supplementen (antimicrobiële, eiwitten, debriderende eigenschappen) of technische hulpmiddelen (negatieve druktherapie, hyperbare zuurstoftherapie).
- Voorlichting en motivatie (patiënt bij de behandeling betrekken).

Optimale behandeling van chronische wonden bestaat dus niet alleen uit goede basiszorg, maar vraagt een grote mate van deskundigheid om de onderliggende problemen van de individuele patiënt te herkennen en te behandelen. Bij elke stagnatie in de wondgenezing dienen tijdens de (wond)anamnese bovenstaande punten opnieuw geëvalueerd te worden.

De rol van zuurstof

Zonder zuurstof geen leven. Zuurstof is essentieel bij alle cellulaire activiteiten in ons lichaam. Het speelt een sleutelrol bij wondgenezing. Als een wond ontstaat wordt direct ons afweermechanisme geactiveerd. Neutrofielen (kortlevende leukocyten) worden in de wond geactiveerd om binnendringende (anaerobe) bacteriën te doden en vuil op te ruimen, mede dankzij de natuurlijke productie van waterstofperoxide (H_2O_2) (Cho et al. 2001). Macrofagen arriveren om de bacteriën en het vuil te fagocyteren. Gelijktijdig produceren macrofagen endothelial groeifactoren (VEGF) essentieel voor het gehele verloop van de wondgenezing. Continue toelevering van zuurstof vanuit de microcirculatie is van vitaal belang bij het genezingsproces van de wond en de bescherming tegen infectie (Gottrup 2004, Wright et al. 2003). Een wond die niet bloed zal dan ook niet genezen. Het belang van een adequaat debridement en reiniging van het wondbed is dan ook een belangrijk onderdeel bij de wondbehandeling. Chronische wonden hebben nogal eens een wondbed, bestaande uit een dikke beslaglaag of oppervlakkige necrose, wat een barrière vormt voor de perfusie van zuurstof en andere voedingsstoffen en een ideale broedplaats biedt aan pathogene micro-organismen. Ischemie, hypoxie (zuurstof tekort) door wat voor oorzaak dan ook is een grote vijand voor een succesvolle wondbehandeling en een vriend voor pathogene micro-organismen. Over het algemeen wordt aangenomen dat een periwound oxygen pressure (transcutane zuurstof meting, PO_2) van $<30\text{mmHg}$ insufficiënt is voor wondgenezing en $<10\text{mmHg}$ levensbedreigend voor de wondomgeving, extremiteit (Mustoe et al. 1994). Hypoxie kan het wondgenezingsproces serieus benadelen, vanwege de vertraging van angiogenese, groei van granulatieweefsel en epithelialisatie. Tevens wordt het fagocyterende werk van de leukocyten om bacteriën te doden ernstig belemmerd wat de wond gevoelig maakt voor infectie (Allen et al. 1997). Bij het optreden van kolonisatie of infectie is er een veelvoud aan leukocyten nodig wat een toename van zuurstof vraagt (Cho et al. 2001, Mader 1981). Zuurstof is tevens fataal voor anaerobe bacteriën. Research op het gebied van zuurstof en wondgenezing heeft ons meer inzicht gegeven in de interactie van hypoxie en hyperoxie van het wondbed in relatie met de tijdsduur van wondgenezing (Tandara en Mustoe 2004). Ze ontdekten dat macrofagen zowel onder omstandigheden van hypoxie als hyperoxie een signaal afgaven om angiogenese te promoten middels afgifte van Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Alle andere groeifactoren (eiwitten) gedijen beter in een zuurstofrijke omgeving.

Bestaande zuurstoftherapieën bij wondbehandeling

Er zijn verschillende methodes ontwikkeld om de zuurstofvoorziening van een wond te verbeteren. Dit kan systemisch of lokaal gerealiseerd worden.

Systemische zuurstoftherapie:

- Cardiovasculaire verbetering van de circulatie (medicamenteus, bypass of dotterprocedure)
- Hyperbare zuurstoftherapie (Hyperbaric Oxygen, HBO)

Hyperbare zuurstoftherapie

Er is veel literatuur beschikbaar over het positieve effect van hyperbare zuurstoftherapie en wondgenezing. Tegen deze vorm van therapie wordt nog altijd door velen met enige controversie aangekeken. De laatste jaren echter groeit het aantal behandelunits in de wereld en met de daarmee verkregen data het bewijs dat hyperbare zuurstoftherapie de wondgenezing gunstig beïnvloedt (Abidia et al. 2003, Hammarlund en Sundberg 1994). Hyperbare zuurstoftherapie brengt buiten de positieve punten ook risico's met zich mee (zuurstofintoxicatie). Tevens is het een kostbare therapie. Gottrup (2004) concludeert in zijn studie dat er een goede selectie moet plaatsvinden voor wonden geïndiceerd voor hyperbare zuurstoftherapie. Het betreft voornamelijk traumatische wonden waarbij de microcirculatie ernstig is beschadigd en risico lopen op een anaerobe infectie. Het systemisch effect wat verwacht mag worden van Hyperbare zuurstoftherapie is niet haalbaar bij lokale zuurstoftherapie. Als het doel is om bij grotere delen van het lichaam het PO_2 niveau te laten stijgen is hyperbare zuurstoftherapie de aangewezen behandeling.

Gordillo en Sen (2003) hebben kritisch gekeken naar de rol van zuurstof en de vormen van toediening. Zij kwamen tot de conclusie dat hoge druk in combinatie met pure zuurstof niet essentieel nodig is om wondgenezing te bereiken. Toediening van zuurstof onder normale druk zou de risico's van intoxicaties minimaliseren. Bovendien zou zuurstof dan ook lokaal kunnen worden aangeboden.

Lokale zuurstoftherapie

Er is veel minder literatuur over lokale toediening van zuurstof te vinden dan over hyperbare zuurstoftherapie, dus ook nauwelijks enige bewijsvoering. De effectiviteit van een zuurstof producerend wondverband is getest op geïnfecteerde wonden (dierproef) waarbij buiten een versnelling van de wondgenezing een 100 maal grotere daling van het aantal bacteriën in het geïnfecteerde weefsel is geconstateerd (Wright 2003).

Buiten dierproeven betreft het voornamelijk klinische observaties bij retrospectieve casestudies (Ivins et al. 2007, Kalliainen et al. 2003). Tijdens deze observaties zijn geen neveneffecten gevonden als allergieën. Er is geen controlegroep gebruikt in de studie waardoor geen waarde gegeven kan worden aan een eventuele versnelling van de wondgenezing. De volgende voordelen kwamen naar voren: lage kosten in vergelijking met hyperbare zuurstoftherapie, geen systemische intoxicatie van zuurstof, thuiszorg mogelijk, behandeling van grote groepen mogelijk.

Oxzyyme wondverband

Een enzym activerend hydrogel wondverband dat interactief reageert met het wondbed om genezing te promoten door de zuurstofbalans te herstellen.

Het betreft een occlusief, steriel, eenmalig te gebruiken hydrogel wondverband voor de behandeling van droge tot matig exsudatieve oppervlakkige wonden zonder tekenen van ernstige infectie.

Bij ernstig exsudatieve wonden dient de Oxzyyme afgedekt te worden met een absorberend verband. De hydrogel draagt bij aan een vochtige wondbehandeling en ondersteuning van het autolytisch debridement.



Het wondverband bestaat uit twee componenten. Een hydrogel plak wat op de wond is aangebracht wordt in contact gebracht met een tweede kleinere hydrogel plak. Als de twee lagen met elkaar in contact zijn gebracht ontstaat er een reactie.

Werkingsmechanisme van Oxzyyme

De hydrogel van de tweede plak is geïmpregneerd met een oxidase enzym en een jodide component. Als de twee lagen op de wond zijn aangebracht wordt het oxidase enzym in de tweede laag geactiveerd door de zuurstof in de lucht en de onderlaag met het wondbed.

Nu wordt één van de werkingsmechanismen van leukocyten nagebootst, namelijk het produceren van H_2O_2 in het wondverband. Voordat de waterstofperoxide het wondbed bereikt is het geconverteerd door het jodide component tot opgeloste zuurstof. De waterstofperoxide wordt als het ware gebruikt als een transportmiddel van zuurstof naar het wondbed. De lokaal aangeboden zuurstof zal onder andere de aanwezige anaerobe bacteriën doden en andere celactiviteiten ondersteunen die nodig zijn voor de wondgenezing. De kleine hoeveelheid aanwezige jodide draagt mede bij aan het antibacteriële effect.

Klinische ervaring met Oxyzyme

In de Ziekenhuisgroep Twente Almelo krijgen we regelmatig patiënten aangeboden met wonden niet reagerend op de aangeboden behandelingen, ondanks adequate compressietherapie of drukontlasting e.d.. Een klinische observatiestudie is gedaan naar het effect van Oxyzyme op het wondbed tijdens de behandeling van een aantal van deze wonden. We hebben niet de snelheid van wondgenezing vergeleken met een ander wondverband of een andere wetenschappelijk onderzoek gedaan. Een belangrijke reden waarom dit artikel is geschreven is het wegnemen van de eerste veelal “smerige” indruk (Afb. 1, 2). Er kan zich een flinke hoeveelheid wondvocht ophopen onder de hydrogel lagen. Dit wondvocht ziet er meestal niet prachtig helder uit, maar ingedikt en donker en kan na een eerste applicatie nog stinken. Bij het verwijderen ontlast dit vocht zich in de vorm van lekkage, omdat het nu eenmaal geen absorberend verband is. Dit is de reden waarom veel gebruikers na een eerste poging al afhaken. De ervaring leert dat na de tweede verbandwissel de stank overgaat in een normale geur van wondvocht (afname bacteriën).



Afb. 1



Afb. 2

Nattende wonden zijn vaak gekoloniseerd door een pseudomonas wat het verband vaak groen kleurt en hinderlijk kan ruiken. Na de tweede applicatie Oxyzyme verdwijnt in de meeste gevallen de kolonisatie spontaan en herstelt de kleur en geur. (Afb.3, 4).



Afb. 3



Afb. 4

18 patiënten zijn middels fotomateriaal tijdens de behandelperiode gevolgd en voorzien van commentaar. Dit fotomateriaal is eventueel beschikbaar om in te zien.

De volgende aspecten zijn geobserveerd:

- Aspect van het wondbed (necrose, beslag, granulatie)
- Exsudaat (veel, matig, weinig)
- Exsudaat (sereus, purulent, bloederig)
- Geur (hinderlijk, matig, acceptabel)
- Wondranden en omgeving (maceratie, huidirritatie)
- Pijnbeleving (vergelijking met voorgeschiedenis)
- Comfort, acceptatie
- Aanbrengtechniek (moeizaam, eenvoudig) bij verbandwissel

Methode / aanlegtechniek

Verbandwissel werd normaal twee maal per week uitgevoerd. Bij veel exsudaat driemaal per week en bij weinig exsudaat en vorderende wondgenezing kan eenmaal per week volstaan.

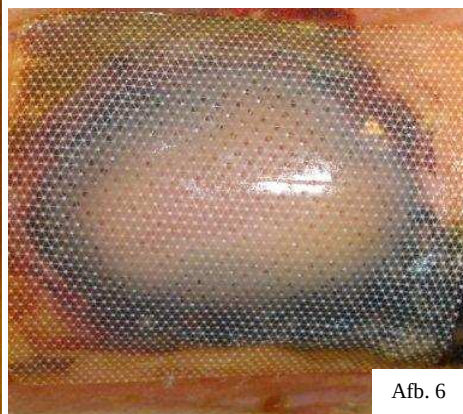
Fixatie van de hydrogellagen kan op de volgende manieren:

- Wondfolie
- Fixatiezwachtel
- Absorberend verband en fixatiezwachtel
- Viltpadding met uitsparing van de wond kan direct op hydrogellagen worden gefixeerd of naar wens op de wondfolie.

Fixatie van de hydrogellagen met wondfolie houdt het materiaal en wond in een optimale vochtige conditie (Afb. 5). Tijdens de observatieperiode vertoonden sommige wonden een lichte maceratie vanwege de vochtophoping, echter zonder schade te veroorzaken. Het materiaal fixeert goed op de huid, waardoor uitgebreide maceratie nauwelijks kan ontstaan (zeker in combinatie met compressietherapie). Voor verwijderen lijkt het op een blaardak (Afb. 6). Verbandwissel bij deze vorm van fixatie gaat het makkelijkst en wordt als weinig tot niet pijnlijk ervaren. Deze vorm van fixatie is als meest prettig / comfortabel ervaren. Geen scherpe randen, soepel en er kan gewoon gedoucht worden.



Afb. 5



Afb. 6

Zonder wondfolie droogt de hydrogel in, of zal het overtollige exsudaat langs de randen in het absorberende verband transporteren (Afb. 7). De ingedroogde hydrogel is moeilijk te verwijderen (Afb. 11). Het voordeel hierbij is dat het materiaal gefixeerd zit tot aan de wondranden waardoor bij deze techniek totaal geen maceratie optreedt. Een nadeel is dat de ingedroogde randen scherp kunnen aanvoelen. Het tussendoor natmaken van de Oxyzyme kan hierbij een oplossing bieden. Douchen voor de verbandwissel zorgt er ook voor dat hydrogel weer in zijn oorspronkelijke staat terugkeert en daardoor makkelijk te verwijderen is (afb. 7).

Het verwijderen van ingedroogde Oxyzyme werd door sommige patiënten als pijnlijk ervaren. Pas op bij extra gevoelige huid (prednisongebruik)!

In geval van pijnlijke ervaring bij verbandwissels of extra gevoelige huid kan de huid ingesmeerd worden met een laag vaseline of Proshield alvorens de oxyzyme te fixeren (geen fixatieprobleem). (Afb. 7,8).



Afb. 7



Afb. 8



Afb. 9



Afb. 10



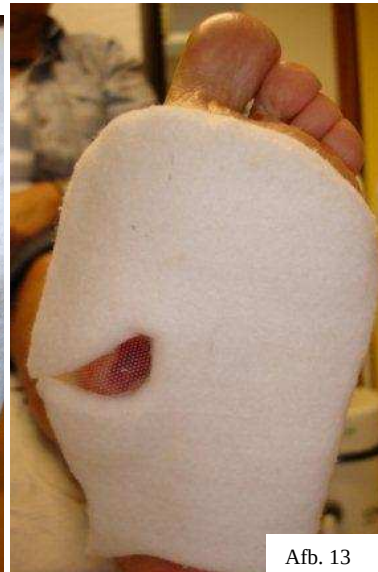
Afb.11

Bij gevoelige huid eerst natmaken en dan verwijderen! (Afb. 9,10).

Prednisongebruik (Afb. 11).



Afb. 12



Afb. 13

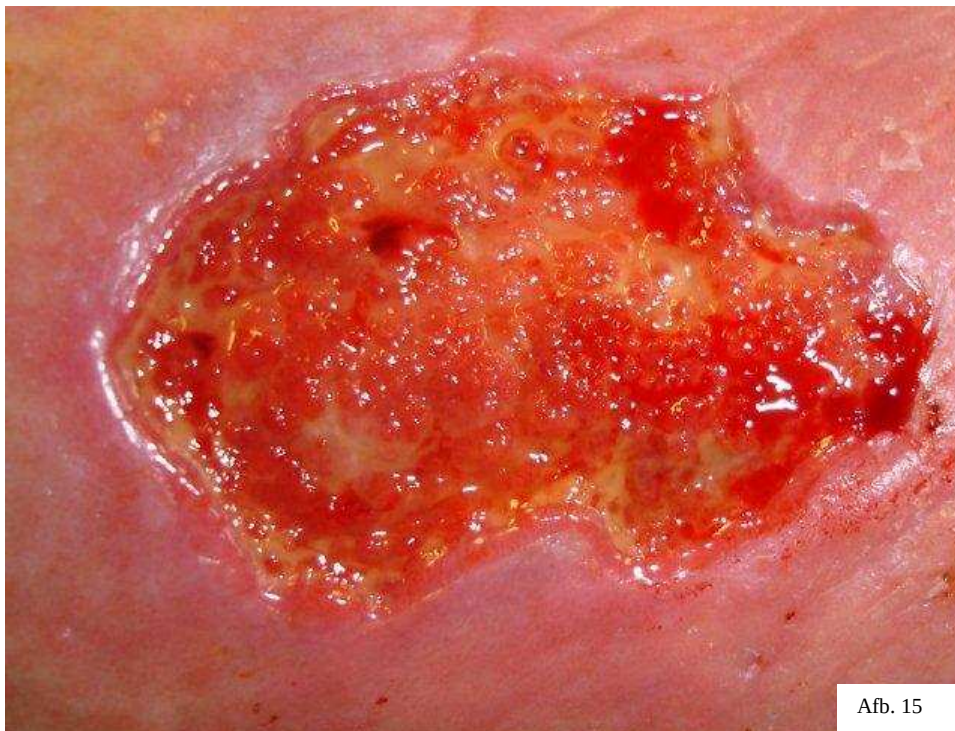
Een viltpadding kan gebruikt worden bij de behandeling van plantaire ulcera bij de diabetische voet. (Afb. 12,13).

Wondbed

Oppervlakkige necrose en beslag lossen vaak al op in de eerste week na starten met Oxyzyme (autolytisch debridement). Na reiniging van de wond wordt al vrij snel zichtbaar hoe goed de wond granuleert en hoe het materiaal vriendelijk is voor het nieuw gevormde epitheel.



Start met Oxyzyme, stug beslag en onregelmatige wondranden (Detailfoto afb. 14).



Na twee weken is de wond schoon, soms eerst iets groter vanwege het debridement effect, nu schone aansluitende wondranden (Detailfoto afb. 15).



Ingroei van epitheel na twee weken duidelijk zichtbaar (Detailfoto afb. 16).
Opvallend is hoe de huid rond de wond in een betere conditie raakt.

Voordelen van de Oxyzyme

- Eenvoudige tweewekelijkse verbandwissel (economisch voordeel voor de thuiszorg)
- Er kan eerder gestopt worden met negatieve druktherapie
- De conditie van de huid rond de wond verbetert zichtbaar (geen schilvers of verweking)
- Goed te combineren met drukontlasting en of compressietherapie
- Toepasbaar bij grote groepen patiënten
- Pijnreductie (vochtig, koel aanvoelend), hoewel dit een zekere mate van subjectiviteit blijft (patiënt krijgt meer aandacht tijdens studie)
- Fixeert goed tot aan de wondranden (zelfs als de huid is ingesmeerd met vaseline of Proshield)
- Transparant, waardoor goede observatie mogelijk blijft zonder verbandwissel
- Geur neutraliseert vanwege afname kolonisatie/ bacteriën in de wond
- Verkleeft niet aan het wondbed, vriendelijk voor het epitheel.
- Thiersch plastiek of punch grafts vanwege goede epithelialisatie vaak niet nodig

Nadelen van de Oxyzyme

- Geen goede studies beschikbaar (alleen retrospectieve casestudies)
- Transparant en niet absorberend, waardoor purulent of troebel wondvocht langs het materiaal lekt en goed zichtbaar blijft ("het smerig effect")
- Huidbeschadiging bij onvoorzichtige verbandwissel (prednisongebruik).

De wond kan na de eerste verbandwissel groter zijn geworden (debridement effect) wat door sommige gebruikers als een nadeel gezien wordt, maar in werkelijkheid goed is. Het vuil en niet vitaal weefsel wordt opgeruimd (vaak onder de wondranden).

Discussie en conclusie

Zuurstof is essentieel bij alle cellulaire activiteiten in ons lichaam. Het speelt een sleutelrol bij wondgenezing. Veel chronische wonden hebben te maken met hypoxie. De laatste jaren groeit de bewijsvoering van het positieve effect van hyperbare zuurstoftherapie bij chronische wonden. Hyperbare zuurstoftherapie brengt buiten de positieve punten ook risico's met zich mee, is kostbaar en niet haalbaar voor grote groepen patiënten. De effectiviteit van een zuurstof producerend wondverband is getest op geïnfecteerde wonden (dierproef) waarbij buiten een versnelling van de wondgenezing een 100 maal grotere daling van het aantal bacteriën in het geïnfecteerde weefsel is geconstateerd (Wright 2003). Buiten dierproeven betreft het voornamelijk klinische observaties bij retrospectieve casestudies (Ivins et al. 2007, Kalliainen et al. 2003). Bij onze patiëntengroep hebben we soortgelijke waarnemingen gedaan. De kolonisatie van de pseudomonas is altijd goed te observeren vanwege de kleur en de specifieke geur. Deze en andere bacteriën lijken te verminderen onder de Oxyzyme omdat de geur normaliseert. Er zijn geen neveneffecten waargenomen tijdens de observatieperiode. Wel moet voorzichtigheid in acht genomen worden bij het verwijderen van ingedroogde oxyzyme. We kwamen verrassende resultaten tegen, zoals de goede conditie van granulatieweefsel en snelle epithelialisatie. De pijnbeleving was bij de groep, behandeld met folie minder dan de groep met een absorberend verband en fixatiezwachtel. Dit kan ook komen vanwege het feit dat de wonden onder de folie kleiner en minder productief waren. Deze vorm van wondbehandeling verdient een goede klinische studie (RCT) waarbij de Oxyzyme vergeleken wordt met een ander product of behandeltechniek (hydrogel, hyperbare zuurstoftherapie).

Literatuur

1. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, et al. "The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomized controlled trial". *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2003; 25(6):513-8.
2. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H et al. "Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms". *Arch. Surg.*, 1997; 132(9):991-996.
3. Cho M, Hunt TK, Hussain MZ. "Hydrogen peroxide stimulates macrophage vascular endothelial growth factor release". *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001, 280:H2357-H2363.
4. Gordillo GM, Sen CK. "Revisiting the essential role of oxygen in wound healing". *Am. J. Surg.* 2003; 186(3):259-263.
5. Gottrup F. "Oxygen in Wound Healing and infection". *World J. Surg.*, 2004, 28(3): 312-315.
6. Hammarlund C, Sundberg T. "Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study". *Plas. Reconstr. Surg.* 1994; 93:829-833.
7. Ivins N, Simmonds W, Turner A, Harding KG. "The use of an oxygenating hydrogel dressing in VLU". *Wounds UK* 2007; 3(1):1-5.
8. Kalliainen Lk, Gordillo GM, Schlanger R, Sen CK. "Topical oxygen as an adjunct to wound healing: a clinical case series". *Pathophysiology* 2003; 9(2):81-87.
9. Mader JT. "Phagocytic killing and hyperbaric oxygen: antibacterial mechanisms". *HBO Rev.* 1981;2:37-49.
10. Mustoe TA, Ahn ST, Tarpley JE et al. "Role of hypoxia in growth factor responses: differential effects of basic fibroblast growth factor in an ischemic wound model". *Wound Rep. Regen.* 1994; 2:277-283.
11. Tandara AA, Mustoe TA. "Oxygen in Wound Healing – More than a Nutrient". *World J. Surg.* 2004;28(3):294-300.
12. Wright TE, Payne WG, Ko F, Ladizinsky D, Bowlby N, Neeley R, Mannari B, Robson MC. "The effects of an oxygen-generating dressing on tissue infection and wound healing". *J. Appl. Res.* 2003; 3(4):363-370. *Arch Dermatol.* 2007 Oct; 143(10):1252-6.