

FACT SHEET - Topical Wound Oxygen Therapie (TWO2)

Christian Frye MD, MPH, Kevin Plihal RRT, MBA

WARUM BENÖTIGEN CHRONISCHE WUNDEN SAUERSTOFF?

Sauerstoff (O₂) und seine reaktiven Metabolite sind in allen Phasen der Wundheilung, der Zellmigration, -Adhäsion, -Proliferation, der Neovaskularisation und Apoptose beteiligt.^(1, 2) Es ist wissenschaftlich gut belegt, dass O₂ von entscheidender Bedeutung bei der Synthese von Kollagen, der Stimulation der Fibroblasten, der Gefäßneubildung und der Leukozyten-Funktion ist.^(3, 4, 5, 6) O₂ hat jedoch auch wichtige Funktionen im Energie-Stoffwechsel^(7, 8) und in der Hemmung des mikrobiellen Wachstums.⁽⁹⁾ All diese Prozesse benötigen O₂. Der O₂ Bedarf der chronischen Wunde ist erhöht. Gleichzeitig ist das O₂ Angebot durch Gefäßschädigungen (Mikro- und Makroangiopathie) ödembedingte längere Diffusionsstrecken und durch verletzte Gefäße verringert. Demzufolge ist die Gewebshypoxie der chronischen Wunde ein wesentlicher Faktor, der die Wundheilung verzögert oder verhindert.^(10, 11)

KANN TWO₂ DEN SAUERSTOFFGEHALT IN DER WUNDE ERHÖHEN?

Durch TWO₂ wird der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) in der Wunde erhöht. Mit einer speziellen Sonde zur Messung des pO₂ in zwei mm Tiefe in der Wundmitte konnten Fries et al. einen Anstieg des pO₂ von 5-7 mmHg auf über 40mmHg bereits nach 4 Minuten nachweisen.⁽¹²⁾ Indirekte Belege für die Diffusion des O₂ ins Wundgewebe beschrieben Scott und Reeves,⁽¹³⁾ indem sie zeigten, dass der VEGF, einer der wichtigsten Wachstumsfaktoren

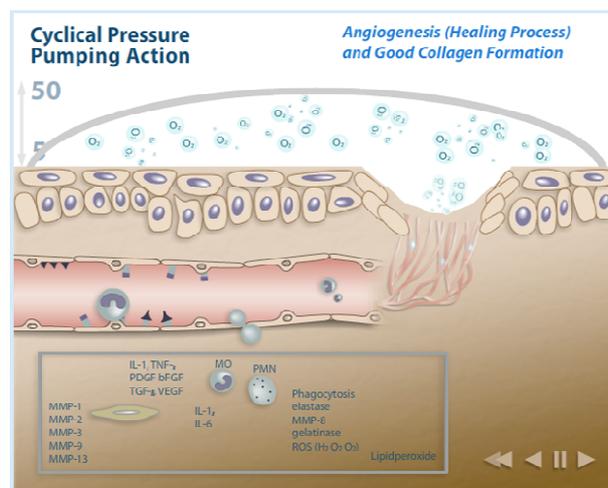
für die Gefäßneubildung nach TWO₂ Therapie deutlich anstieg. Fries et al. konnten nach TWO₂ Therapie histologisch deutlich mehr Gefäße in der Wunde nachweisen als in der Kontrollgruppe.⁽¹²⁾

WIE SIND DIE KLINISCHEN ERGEBNISSE VON TWO₂?

Bereits 1969 behandelte B. Fisher 52 Patienten mit Diabetischen Fußulcera, venösen Ulcera und Dekubiti erfolgreich mit einem Vorgänger der heutigen modernen TWO₂ Therapie.⁽¹⁴⁾ Alle Patienten waren

bereits seit mehreren Monaten bis Jahren ohne Erfolg behandelt worden. Die Behandlung mit TWO₂ führte in 88% der Patienten innerhalb kurzer Zeit zur Abheilung der Wunden. Bei 6 Patienten, mit fast identischen Hautveränderungen auf beiden Seiten der Extremitäten bzw. der Hüften, behandelte Fisher die eine

Seite konventionell, die andere mit TWO₂. Alle Wunden in der TWO₂ Gruppe heilten innerhalb von 7 Wochen ab, während nur zwei von 6 der Kontroll-Wunden eine leichte Verbesserung aufwiesen. Nach der Abheilung der mit TWO₂ behandelten Wunde, applizierte Fisher die Therapie auf der anderen Seite. Alle Kontroll-Wunden heilten daraufhin in der gleichen Zeit wie die Wunde auf der anderen Seite. Eine randomisierte prospektive Studie aus dem Jahr 2000 ergab Heilungsraten von 90% in der TWO₂ Gruppe, verglichen mit 22% in der Kontrollgruppe.⁽¹⁵⁾ In einer Studie zur Untersuchung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses der



TWO₂ Therapie bei nekrotisierenden Ulcera konnten in der Kontrollgruppe keine, in der 4-wöchigen Behandlungszeit mit TWO₂ 100%, 80% und 83% der Wunden Stufe 2, 3 und 4 geheilt werden. In der jüngsten Studie bei Beingschwüren von Tawfick et al. wurden 83 Patienten mit refraktären nicht heilenden venösen Geschwüren behandelt.⁽¹⁷⁾ Nach drei Monaten waren 80% der TWO₂ behandelten Ulcera (n=37) vollständig verheilt. In der Kontrollgruppe waren es 25% (n=9). Neun von 19 MRSA-positiven Geschwüren waren nach 5 Wochen TWO₂-Behandlung MRSA-negativ, unabhängig davon, ob die Wunde vollständig geheilt war oder nicht. In der Kontrollgruppe, die mit Kompressions-therapie behandelt wurde, waren initial 18 Ulcera MRSA-positiv und blieben es nach 5 Wochen. Der Schmerz der TWO behandelten Patienten verbesserte sich von durchschnittlich 8 auf zwei innerhalb von 13 Tagen (Visuelle Analogskala von 0-10). Im Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Studienende entwickelten 3 der abgeheilten Geschwüre der Kontrollgruppe ein Rezidivulcus. Bei den mit TWO₂ behandelten Patienten kam es zu keinem Rezidiv.

REFERENCES:

1. **Black, J.** Tissue oxygen perfusion and pressure ulcer healing. *Plast Surg Nurs.* 2000, 20, pp. 10-14.
2. **Sibbald, RG, Woo, KY and Queen, D.** Wound bed preparation and oxygen balance – a new component? *Int Wound J.* 2007, 4 (Suppl 3), pp. 9-17.
3. **Prockop, DJ, Kivirikko, KI and Guzman, NA.** The biosynthesis of collagen and its disorders (part 1). *N Engl J Med.* 301, 1979, pp. 13-23.
4. **Prockop, DJ, et al.** The biosynthesis of collagen and its disorders (part 2). *N. Engl. J. Med.* 1979, Vol. 301, pp. 77-85.
5. **Hopf, HW, et al.** Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch J Surg.* 1997, Vol. 132 (9), pp 997-1004.
6. **Shiekh, AH, et al.** Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg.* 2000, 135, pp. 1293-7.
7. **Patel, V, et al.** Oxygen: from the benefits of inducing VEGF expression to managing the risk of hyperbaric stress. *Antioxid. Redox. Signal.* 7, 2005, pp. 1377-1387.
8. **Kairuz, E, et al.** Hyperbaric oxygen stimulates epidermal reconstruction in human skin equivalents. *Wound Repair Regen.* 15, 2007, pp. 266-274.
9. **Hunt, TK, Ellison, EC and Sen, CK.** Oxygen: at the foundation of wound healing – introduction. *World J Surg.* 28, 2004, pp. 291-293.
10. **Gordillo, GM and Sen, CK.** Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am. J. Surg.* pp. 259-263.
11. **Khanna, S and Wallace, WA.** Wound healing: oxygen and emerging therapeutics. *Antiox. Redox. Signal.* 4 2002, pp. 961-963.
12. **Fries, RB, Wallace, WA and Roy, S.** Dermal excisional wound healing in pigs following treatment with topically applied pure oxygen. *Mutat Res.* 2005, 579, pp. 172-81.
13. **Scott, G and Reeves, R.** Topical Oxygen Alters Angiogenesis Related Growth Factor Expression in Chronic Diabetic Foot Ulcers. Poster Presentation. 2005 Symposium on Advanced Wound Care : 2005.
14. **Fisher, BH.** Topical Hyperbaric Oxygen Treatment of Pressure Sores and Skin Ulcers. *Lancet.* Aug 23, 1969, pp. 405-409.
15. **Heng, MCY, et al.** Angiogenesis in Necrotic Ulcers Treated with Hyperbaric Oxygen. *Ostomy Wound Management.* 2000, 46, pp. 19-32.
16. **Heng, MC, et al.** Enhanced healing and cost-effectiveness of low-pressure oxygen therapy in healing necrotic wounds: a feasibility study of technology transfer. *Ostomy Wound Management.* 46, 2000, Vol. (3), pp. 52-62.
17. **Tawfick, W and 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, Article in press, doi:10.1016/j.ejvs.2009.03.027.

WERDEN WEITERE STUDIEN DURCHGEFÜHRT?

AOTI führt derzeit die erste prospektive multizentrische, randomisierten doppel-blind placebo-kontrollierte klinische Studie mit TWO₂ in den USA und Kanada durch. Eine prospektive Kohortenstudie bei diabetischen Fuß Ulcera ist mit sehr guten Ergebnissen zur Veröffentlichung eingereicht. Mehrere kleinere Studien zur Evaluierung von Fragen wie der antimikrobiellen Wirksamkeit, des optimale Behandlungsregimes und der Wirksamkeit bei Wundschmerzen der TWO₂ Therapie sind in Kürze geplant.

Kontakt:

Dr. Christian Frye
Global Medical Director
AOTI Ltd.

P +49 89 4371 7899

M +49 172 159 6431

@ christian.frye@aotinc.net

W <http://www.aotinc.net>