

Topical Oral Oxygen Therapy in de praktijk

Ronald Muts is tandarts algemeen practicus
bij MP3 Tandartsen in Apeldoorn.
Met dank aan Bart van Noordenne, Parodontoloog en Implantoloog.

Zuurstof wordt in de geneeskunde al meer dan 100 jaar gebruikt om wondgenezing te bevorderen¹. Vaak wordt hiervoor gebruikt gemaakt van de hyperbare zuurstoftank, waarin patiënten worden ondergebracht bij een druk van 2 a 3 atmosfeer met 100% zuurstof. Dit is een werkzame maar omslachtige en dure behandelmethode²⁻⁴. In de mond is het bovendien lastig toepasbaar. Hoe kan Topical Oral Oxygen Therapy (TOOTH) succesvol worden toegepast in de tandartspraktijk? Een paar casussen uit de praktijk.

Casus 1

Een 39 jarige man meldde zich als nieuwe patiënt. Bij intra-oraal onderzoek werd rond het implantaat van de 36 een peri-implantitis met een circulair botdefect en een pocket van 9 mm geconstateerd (foto 1). Na een uitvoerige mondhygiëne instructie werd in een gesloten situatie de mucosa rond het implantaat van de 36 onder verdoving gecuretteerd om een vers wondbed te creëren. Het implantaatoppervlak werd daarbij niet gereinigd. Direct aansluitend werd de op zuurstof gebaseerde Oral Gel (BlueM) geapliceerd, volgens de nieuw ontwikkelde richtlijn (de TOOTH-richtlijn-) die verderop in dit artikel zal worden besproken. Na een jaar werd opnieuw een röntgenfoto gemaakt (foto 2).

Duidelijk is op deze foto nieuwe botgroei rondom het implantaat waarneembaar, zowel in horizontale als in verticale richting. De pocketdiepte reduceerde van 9 naar 4 mm. De roodheid en de zwelling van het peri-implantaire weefsel is verdwenen, de gingiva ligt weer strak rond het implantaat en er is geen bloeding meer na sonderen. Weer 1 jaar later is op foto 3 te zien dat de botingroei is gehandhaafd, zelfs is een lichte verbetering te zien en is de pocketdiepte verder gereduceerd naar 3mm (foto 3). Dit resultaat is waarschijnlijk mede te danken aan het zeer gedisciplineerd opvolgen van de instructies volgens de TOOTH-richtlijn door de patiënt.

Casus 2

Bij een man van 59 jaar waren lokaal parodontale problemen tpv. de 36 ontstaan. Op foto 4 is distaal van de 36 een angulair botdefect te zien met een pocketdiepte van 8mm en een aanhechtingsverlies van 9 mm. Bij deze patiënt is eerst onder verdoving ultrasoon gereinigd en met de hand gecuretteerd. Aansluitend daarop heeft instructie plaatsgevonden volgens de TOOTH-richtlijn. Op de röntgenfoto van bijna 2 jaar later (foto 5), is nieuwe botingroei in het angulaire gebied te zien. De pocketdiepte is tot 4 mm gereduceerd. Het botniveau distaal is weer op gelijke hoogte als de bothoogte mesiaal. Ook dit resultaat is mede behaald door een coöperatieve houding van de patiënt en het strikt opvolgen van de instructies volgens de TOOTH-richtlijn.

Deze klinische bevindingen ondersteunen de resultaten van het pilotonderzoek van Berendsen et al⁵, waar bij het gebruik van zuurstofgel in 60% van de gevallen 2 mm re-

osseointegratie en in 15 % van de gevallen 3 mm re-osseointegratie kon worden waargenomen op de röntgenfoto na 6 maanden.

Ondersteunende middelen

Vaak worden middelen als chloorhexidine digluconaat, waterstofperoxide, triclosan en andere lokale of systemische antimicrobiële middelen gebruikt om de parodontale behandelingen (inclusief de behandeling van peri-implantitis) te ondersteunen⁶. Deze middelen staan bekend om hun gunstige werking, maar hebben ook hun beperkingen, nadelen en bijwerkingen⁷⁻⁹. Het lokale gebruik van zuurstof als ondersteuning voor wondgenezing en weefselregeneratie in de tandheelkunde is daarom mogelijk een goed en veilig alternatief.

Zuurstof

Zuurstof is een belangrijke parameter voor wondgenezing, het is betrokken bij bijna alle stappen van het genezingsproces¹⁰⁻¹³. Tijdens de wondgenezing is biochemische energietoevoer een basisbehoefte. Deze energie is o.a. nodig voor celproliferatie, bacteriële afweer en collageensynthese. Zuurstof is essentieel voor de productie van energie (ATP) in de citroenzuurcyclus en is een belangrijke stimulator voor de angiogenese^{3,10,13-18}

Hypoxie

Een lokaal tekort aan zuurstof in de weefsels (hypoxie) vertraagd de wondgenezing aanzienlijk en heeft een chronische wondpathogenese tot gevolg^{19,20}. In chronische wonden wordt een pO₂ waarde gemeten van 5-20mmHg^{18,20}. Bij een pO₂ waardedaling van 40-45 mmHg naar 28-30mmHg is een reductie van 80% in de wondgenezing aangetoond²¹. In vitro studies tonen aan dat neutrofielen hun bacterie dodende werking verliezen bij een pO₂ waarde lager dan 40mmHg^{22,23}. In tal van studies is aangetoond dat er een directe relatie bestaat tussen bacteriële kolonisatie en de mate van hypoxie in de wond^{24,25}. Fibroblasten hebben een pO₂ waarde nodig tussen de 30 en 40mmHg voor collageensynthese²⁶.

Chronische wonden

Peri-implantitis en parodontitis kunnen worden opgevat als slecht genezende chronische wonden. Aangetoond is dat de pO₂-waarde bij peri-implantitis beduidend lager is dan bij gezond weefsel (zie grafiek 1). Bovendien heeft de pO₂-waarde een correlatie met de pocketdiepte; hoe dieper de pocket hoe lager de pO₂-waarde⁴¹. De zuurstofvoorziening die nodig is voor het herstel is derhalve niet optimaal aanwezig, waardoor de genezingstendens en de weerstand tegen bacteriën verlaagd is²⁷. Het veranderen van een chronische wond in een acute wond, samen met de lokale applicatie van een zuurstofspanning verhogende gel nabij het wondbed, zou het wondherstel in een nieuwe fase kunnen brengen, de genezing kunnen bespoedigen en regeneratie kunnen bevorderen.

Werkingsmechanisme

Om de zuurstofspanning lokaal in het wondgebied te verhogen kan zowel gebruik worden gemaakt van lage concentraties natriumperboraat, als van het enzym glucose-oxidase (GOX). Natriumperboraat wordt bij contact met water omgezet in natriumboraat en waterstofperoxide. GOX zorgt voor een geleidelijke omzetting van glucose naar gluconzuur en waterstofperoxide. GOX dat normaal in rust is, wordt onder invloed van vocht uit bijvoorbeeld een wond weer actief. Er komen heel geleidelijk kleine hoeveelheden gluconzuur en waterstofperoxide vrij. Waterstofperoxide werkt in lage concentraties van 0,003% – 0,015% desinfecterend, komt ook voor in normaal wondvocht²⁸ en heeft een

aantrekkende werking op leukocyten¹⁶. De concentraties waterstofperoxide in de toegepaste producten zijn aldus niet vergelijkbaar met de hoge concentraties (1,5-3%) waterstofperoxide die in de tandheelkunde ook wel worden toegepast. Bekend is dat de productie van vrije radicalen dan schade toebrengt aan de wond²⁹. Uit onderzoek blijkt dat een continue aanwezigheid van een lage concentratie waterstofperoxide veel effectiever pathogene bacteriën doodt dan een eenmalig hoge concentratie³⁰ en fibroblasten hierbij geen schade ondervinden³¹.

Waterstofperoxide is erg reactief, maar ook instabiel. Het zal na verloop van tijd ontleden in water en zuurstof via een auto-redoxreactie: $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$. De reactie is spontaan, maar verloopt kinetisch gezien zeer traag. Dit kan versneld worden met behulp van (lichaams-) zouten, bijvoorbeeld door contact met speeksel of wondvocht. De zuurstof die zo vrijkomt is een zeer klein molecuul dat direct diep in het omliggende weefsel doordringt, waardoor de pO_2 naar een therapeutische waarde ($> 40\text{mmHg}$) kan stijgen. Hierdoor kan het volledig van zuurstof afhankelijke enzym NADPH, dat een cruciale rol in de wondgenezing speelt, door zijn katalyserende werking de productie van ROS (Reactive Oxygen Species) uit fibroblasten en endotheelcellen op gang brengen. ROS speelt op zijn beurt weer een hoofdrol in de oxidatieve antibacteriële werking^{10,32-34} en heeft een regulerende werking op de wondgenezing door productie van cytokinen, celproliferatie en neovascularisatie^{15,35-40}.

Producten

Er zijn een aantal fabrikanten op de markt die het gebruik van zuurstof in mondverzorgingsproducten toepassen. In onze praktijk hebben wij nu 3 jaar ervaring met de producten van BlueM. Aanvankelijk werd de zuurstofgel voornamelijk gebruikt in de kaakchirurgie bij de grotere maxillaire-reconstructies met bot uit de crista iliaca. Bij deze reconstructies kwam het regelmatig voor dat botverlies optrad door dehiscenties en necrose van het blootliggende bot. Bij pogingen dit botverlies tegen te gaan, werd gebruik gemaakt van de zuurstof gel. Dit bleek erg goed te werken. Opvallend was dat er minder complicaties voorkwamen en dat het genezingsproces sneller verliep. Inmiddels heeft het product zich verder ontwikkeld en zijn er naast de oral gel, een tandpasta, een mondspoelmiddel, een endospoelvoestof en een mondspray leverbaar. De effectiviteit van BlueM is het resultaat van de wisselwerking van de verschillende ingrediënten, waarvan GOX en lage concentraties natriumperboraat de belangrijkste zijn. Daarnaast bevat het als actieve ingrediënten ook xylitol en lactoferrine. Het bespreken van de aanvullende werking van deze ingrediënten valt buiten het kader van dit artikel.

TOOTH-Richtlijn

tbv.

Pocketreductie bij parodontitis en peri-implantitis met BlueM

1. Beginsituatie vastleggen op een röntgenfoto waarop het botverloop duidelijk te zien is, meet de pocketdiepte, de recessie en de bloeding.
2. Een acuut wondbed maken d.m.v. een grondige curettage rond het implantaat en een rootplaning rond een natuurlijk element.

3. Een beetje BlueM Oral Gel in een disposable 2,5 ml spuitje (Terumo) doen, schroef hierop de black mini tip (Ultradent). De gel in de pocket rondom het element spuiten.
4. De patiënt instructie geven en volgens onderstaande volgorde toepassen:
 - A. 2 x daags poetsen met BlueM tandpasta.
 - B. 2 x daags 1 minuut spoelen met BlueM mondspoelmiddel.
 - C. 2 x daags rageren met BlueM Oral Gel op de rager tpv. het betreffende element of indien de patiënt daartoe in staat is de gel met de 2,5ml spuit (Terumo) en black mini tip (Ultradent) in de pocket aan laten brengen 's avonds voor het slapen gaan.
5. Na 2 weken evaluatie.
6. Vervolgens na 4 en 8 weken controleren. Daarna bij een stabiele en rustige situatie progressie elke 4 maanden. Pocketdiepte, recessie en bloeding controleren bij ieder bezoek.
7. Na 1 jaar controle-röntgenfoto. Pocketdiepte, recessie en bloeding controleren.

De auteur hecht er aan te vermelden dat er geen belangen zijn in relatie tot de in dit artikel genoemde producten.

De literatuurlijst is op aanvraag bij de auteur verkrijgbaar.

Literatuurlijst Topical Oral Oxygen Therapy:

1. Eisenbud DE. Oxygen in Wound Healing. *Clin Plastic Surg* 39 2012: 293-310
2. Niinikoski JHA. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion and transcutaneous oximetry. *World J Surg* 2004; 28:307-11
3. Hopf HW, Gibson JJ, Angeles EP et al. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen* 2005; 13:558-64
4. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD et al. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg* 2000; 135:1293-7
5. Berendsen JLM, Blijdorp PA, Meijer GJ et al. Pilot study
6. De Araujo Nobre M, Capelas C, Alves A et al. Non-surgical treatment of peri-implant pathology. *Int J Dent Hyg* 2006; 4:84-90
7. Ribeiro DA, Bazo AP, da Silva Franchi CA et al. Chlorhexidine induces DNA damage in rat peripheral leukocytes and oral mucosal cells. *J Periodont Res* 2004; 39:358-361
8. Gianelli M, Chellini F, Margheri M et al. Effect of chlorhexidine digluconate on different celltypes: A molecular and ultrastructural investigation. *Toxicol In Vitro* 2007; nov 1
9. Naik S, Tredwin CJ, CJ & Scully C. Hydrogenperoxide tooth whitening: review of safety in relation to possible carcinogenesis. *Oral Oncol* 2006; 42:668-674
10. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg* 2003; 186:259-63
11. Hopf HW, Rollins MD. Wounds: an overview of the role of oxygen. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9:1183-92
12. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT et al. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg* 2008; 34:1159-69
13. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing – more than a nutrient. *World J Surg* 2004; 28:294-300
14. Knighton DR, Hunt TK, Scheuenstuhl H et al. Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science* 1983; 221:1283-5
15. Sen CK, Khanna S, Babior BM et al. Oxidant-induced vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes and cutaneous wound healing. *J Biol Chem* 2002; 277:33284-90
16. Sen CK. Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen* 2009; 17:1-18
17. Siddiqui A, Galiano RD, Coniors D et al. Differential effects of oxygen on human fibroblasts: acute versus chronic hypoxia. *Wound Repair Regen* 1996; 4:211-8
18. Scheffield PJ. Tissue oxygen measurements in chronic problem wounds: the role of oxygen. *New York Elsevier* 1988: 17-52
19. Schugart RC, Friedman A, Zhao R et al. Wound angiogenesis as a function of tissue oxygen tension: a mathematical model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:2628-33
20. Xue C, Friedman A, Sen CK. A mathematical model of ischemic cutaneous wounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:16782-7
21. Ahn ST, Mustoe TA. Effects of ischemia on ulcer wound healing: a new model in the rabbit ear. *Ann Plast Surg* 1990; 24:17-23
22. Hohn DC, MacKay RD, Halliday B et al. Effect of O₂ tension on microbicidal function of leukocytes in wounds and in vitro. *Surg Forum* 1976;27:18-20
23. Jonsson K, Hunt TK, Mathes SJ. Oxygen as an isolated variable influences resistance to infection. *Ann Surg* 1988; 208: 112-23
24. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. The effect on inspired oxygen on infection. *Arch Surg* 1984; 119:199-204

25. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. *Arch Surg* 1986; 121:191-5
26. Myllyla R, Tuderman L, Kivirikko KI. Mechanism of the prolyl hydroxylase reaction. 2. Kinetic analysis of the reaction of sequence. *Eur J Biochem* 1977; 80:349-57
27. Blijdorp PA. Application of active oxygentechnology in the treatment of peri-implant wounds. Rijnstate Hospital Arnhem 2006 The Netherlands
28. Fife CE, Buyukcakilir C, Otto GH et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1,144 patients. *Wound Repair Regen* 2002; 10:198-207
29. Saissy JM, Guignard B, Pats B et al. Pulmonary edema after hydrogen peroxide irrigation of a war wound *Intens Care Med* 1995; 21:287-288
30. Pruitt KM, Reiter B. Biochemistry of peroxidase system: antimicrobial effects in the lactoperoxidase system. New York 1985: 143
31. Hyslop PA, Hinshaw DB, Scraufstatter IU et al. Hydrogen peroxide as a potent bacteriostatic antibiotic: implications for host defence. *Free radical Biology and Medicin* 1995; 19:31-7
32. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg* 1997; 132:991-6
33. Sen CK. The general case for redox control of wound repair. *Wound Repair Regen* 2003; 11:431-8
34. Hehenberger K, Brismar K, Lind F et al. Dosedependent hyperbaric oxygen stimulation of human fibroblast proliferation. *Wound Repair Regen* 1997; 5:147-50
35. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L et al. Oxygen in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol* 2010; 163:257-68
36. Soneja A, Drews M, Malinski T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacol Rep* 2005;57:108-19
37. Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ et al. Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science* 1995; 270:296-9
38. Edwards SW, Hallett MB, Campbell AK. Oxygen-radical production during inflammation may be limited by oxygen concentration. *Biochem J* 1984;217:851-4
39. Soberman RJ. Series introduction: the expanding network of redox signaling: new observations, complexities, and perspectives. *J Clin Invest* 2003; 111:571-4
40. Sander AL, Henrich D, Muth CM et al. In vivo effect of hyperbaric oxygen on wound angiogenesis and epithelialization. *Wound Repair Regen* 2009;17:179-84