

HONING EN WONDGENEZING

H. Hoeksema, A. Pirayesh, S. Monstrey*

De meesten kennen honing als boterhambedekker, maar zeker niet als wondbedekker. Dit laatste is voor een belangrijk deel te wijten aan het stevig ingeburgerde gebruik van antibiotica in de wondzorg. Door het ongebreidelde (mis)gebruik van in massa geproduceerde antibiotica, zijn veel oude remedies in de vergethoek geraakt. De medische wereld waande zich lange tijd meester over allerhande gevaarlijke bacteriën, tot men keihard geconfronteerd werd met de toenemende resistentie en virulentie van bepaalde kiemen. De ontwikkeling van diverse multiresistente pseudomonas, staphylococcon en enterococcon stammen, is de reden dat een oeroude remedie zoals het gebruik van honing op wonden weer volop in de actualiteit staat. Gedurende de laatste jaren is er dan ook sprake van een duidelijke toename van het aantal publicaties over honing.^{1,2,3,4,5}

Het eerste gedocumenteerde gebruik van honing als wondbehandeling, door de Egyptenaren, dateert al van 2000 vòòr Christus. In deze tijd hadden men absoluut geen notie van de antibacteriële eigenschappen die honing bezit, maar het was alleen gekend om zijn effectiviteit in de behandeling van wonden. Dat de specifieke antibacteriële eigenschappen van honing lang niet gekend waren is niet verwonderlijk indien men bedenkt dat het pas sinds de laatste periode van de vorige eeuw duidelijk werd dat veel wonden niet heelden door colonisatie of infectie veroorzaakt door virulente micro-organismen.

De huidige belangstelling voor honing wordt mede gecreëerd door het feit dat een locale toepassing van antibiotica bij chronische wonden steeds minder geschikt is. Dit niet in de laatste plaats vanwege de verhoogde kans op multiresistentie. Het systematisch gebruiken van antibiotica wordt alleen nog aangeraden bij duidelijke tekenen van infectie, maar zeker niet routinematig ter preventie. Niet alleen bij chronische wonden hebben we te maken met deze problematiek, ook acute wonden zoals post-traumatische wonden en brandwonden kunnen een vertraagde genezing vertonen als gevolg van colonisatie, al dan niet met multiresistente kiemen.

Sinds vele jaren worden suiker en suikerpasta's (bijvoorbeeld een mengsel van suiker en isobetadine) met succes gebruikt voor vuile, niet

genezende wonden zoals sommige decubitus wonden, besmette sternale wonden, veneuse ulcera, enz. Moeten we honing, dat voor 85% uit fructose en glucose bestaat, over èèn kam scheren met deze suikerproducten? Suiker ontleent zijn antibacteriële werking in de eerste plaats aan zijn hyper-osmolariteit en in de tweede plaats aan het verhogen van de zuurgraad in de wond. Hieruit kan men afleiden dat door verdunning met wondvocht deze eigenschappen verminderen en zelfs volledig verdwijnen, zodat we als het ware een kweekbodem creëren voor bacteriën. Dit kan men oplossen door frequent nieuwe suikerpasta aan te brengen, maar het nadeel is dat het hygroscopische effect te groot wordt. Bij honing zal ook een verdunning optreden, maar in tegenstelling tot suiker behoudt het zijn antibacteriële werking.

WONDGENEZING

Wondgenezing is een zeer complex gebeuren, waarbij tal van onderling samenhangende factoren een rol spelen. Bij een ongestoord verlopen de wondgenezing is sprake van een zekere balans tussen deze factoren. Bij een verstoorde balans kan de genezing vertraagd verlopen of is in het geheel niet meer mogelijk. Belangrijke factoren voor de wondgenezing zijn o.a. de bacteriologie, productie van zuurstofradicalen en Matrix metalloproteasen (MMP's).

BACTERIOLOGIE

De aanwezigheid van bacteriën is

nodig voor een normaal verloop van de wondgenezing; een overmaat aan bacteriën zal ontegensprekelijk leiden tot een niet genezende wond. Tegenwoordig wordt er veel aandacht besteed aan het begrip kritische colonisatie waarbij het teveel aan bacteriën de wondgenezing zal verhinderen zonder klinische tekenen van infectie. Er zijn bewijzen dat virulente micro-organismen leven in bepaalde biofilm formaties. Een biofilm is een uit eiwitten en suikers bestaande laag rondom aërobe en anaërobe bacteriekolonies, die in gezamenlijkheid functioneren en onbereikbaar zijn voor de stoffen van het afweersysteem van het lichaam en op de wond toegediende antibacteriële middelen. Het is mogelijk dat meer dan 80% van alle wondinfecties worden veroorzaakt door bacteriën in biofilms die onbereikbaar zijn voor elke denkbare antimicrobiële therapie.

ZUURSTOFRADICALEN

Granulocyten hebben een belangrijke antibacteriële werking. Als granulocyten worden geactiveerd, worden reactieve zuurstofverbindingen gevormd. De zuurstofradicalen die worden geproduceerd, spelen niet alleen onder fysiologische condities een belangrijke rol bij allerlei cellulaire processen maar ook in pathologische omstandigheden, waarbij sprake is van een overmatig vrijkomen ervan. Zuurstofradicalen worden met behulp van een enzym Super Oxide Dismuthase (SOD) omgezet in zuurstof (O₂) en water-



03-11-04 start Melmax



09-11-04 - full closure after 6 days Melmax

stofperoxide (H_2O_2). Gewone anti-oxidanten zullen vrije radicalen onschadelijk maken door er direct op (mee) te reageren, de werkzaamheid van enzymatische anti-oxidanten berust op katalisatie van reacties waarbij vrije radicalen worden omgezet in andere stoffen. Bij chronische wonden zoals o.a. diabetische voet ulcera en ulcera cruris, is meestal sprake van overproductie van zuurstofradicalen. Bij een overmaat aan zuurstofradicalen kan de wondgenezing ernstig verstoord raken. Het verminderen van de productie van vrije zuurstofradicalen alsook het scavengen (wegvangen) van deze zuurstofradicalen zal dus belangrijk zijn voor de genezing van chronische wonden.

MATRIX METALLO-PROTEASEN

De opbouw en afbraak van weefsels wordt in belangrijke mate gereguleerd door een grote groep (familie) van enzymen (eiwitmoleculen) die gekenmerkt worden doordat deze in

de werking ervan afhankelijk zijn van zink. Tot deze zogenaamde Matrix metalloproteases (MMP's) behoren o.a. collagenases, elastases, gelatinases en stromelysinen. De MMP's worden in hun werking geremd door de zogenaamde Tissue Inhibitors van Matrix metalloproteases (TIMP's). Bij een ongestoord verlopende wondgenezing is sprake van een evenwicht tussen MMP's en TIMP's. Bij een chronische gestoorde wondgenezing kunnen bepaalde MMP's in overmaat worden geproduceerd. Eén ervan is MMP-2 (= Gelatinase-A) dat in recalcitrante ulcera histologisch gemakkelijk kan worden aangetoond. MMP-2 speelt ook een belangrijke rol bij het metastaseren van kanker, doordat het in overmaat rond een kankercel wordt vrijgemaakt, waardoor het weefsel als het ware wegsmeelt.¹⁰ Een overmaat aan MMP-2 leidt ook tot instabiliteit van de basaalmembraan, waardoor de epitheeluitgroei wordt belemmerd of reeds uitgegroeid epitheel gemakkelijk loslaat.

Bij een gestoorde wondgenezing is duidelijk sprake van een ontregeling van de balans tussen MMP's en TIMP's.

DE WERKING VAN HONING

De werking van honing berust op meerdere factoren zoals:

1. hoge osmolariteit
2. de zuurgraad pH 3.5 – 4.2
3. de trage vorming van gluconzuur en waterstofperoxide (H_2O_2) onder invloed van het enzym glucose oxidase
4. phytochemische factoren die samengevat kunnen worden in een inhibine getal (vooral bij Manuka honing, afkomstig van de bezemtheestruik). Honing onderscheidt zich dan ook in belangrijke mate van suiker door de H_2O_2 productie, alsook de continue langzame afgifte daarvan en de phytochemische factoren. Betekent dit nu dat iedereen die te maken heeft met wondgenezingsproblematiek, zich naar een grootwarenhuis moet haasten om honing te kopen? Honing is een



25-05-05 Restdefect na drainage haematoom



01-06-05 na 1 week melmax - debrideren

natuurproduct en kan bacteriën en schimmels bevatten (o.a. clostridium botulinum) evenals andere verontreinigingen, zoals pesticiden, herbiciden, zware metalen en radioactieve stoffen. Daarom is de herkomst van enorm belang en moet gesteriliseerde honing worden gebruikt. Sterilisatie die niet mag gebeuren door verhitting, omdat het enzym glucose-oxidase niet thermostabiel is en bij temperaturen boven de 40° Celcius kapot gaat. Hierdoor zou dan de belangrijke productie en slow release van waterstofperoxide niet tot stand komen. In de meeste gevallen gebruiken we dan ook gamma gesteriliseerde honing. Volgens de zeer uitgebreid verschenen literatuur werkt honing: debriderend, deodori-

serend, anti-bacterieel, anti-inflammatoir en zelfs litteken reducerend. De belangrijke anti-bacteriële werking tegen o.a. MRSA, VRE en multiresistente Pseudomonas², zijn in verschillende artikels aangetoond. Hierbij moet men niet direkt aannemen (zoals in sommige artikels beschreven) dat het de wonden steriel maakt, maar dat het de bacteriële groei onder controle houdt en daardoor een geschikt wondmilieu creëert dat leidt naar uiteindelijke genezing.

REGULATIE VAN DE WONDGENEZING

Voor het ongestoord verlopen van de wondgenezing is het dus noodzakelijk om zowel de bacteriële contami-

natie, de zuurstofradicaal productie als het MMP/TIMP evenwicht onder controle te houden dan wel te reguleren. Wat betreft de bacteriële contaminatie lijkt honing een veelbelovend wondbehandelingsproduct omdat genezing toch mogelijk is in aanwezigheid van kritische colonisatie. Bij meer dan 50 brandwondpatiënten behandeld in ons Brandwondencentrum en de kliniek voor Plastische en Reconstructieve Chirurgie van het UZ Gent konden wondgenezingsproblemen, waarbij de anti-microbiële therapie had gefaald, worden opgelost met behulp van honingverbanden. Opmerkelijk daarbij was, dat - geheel tegen de verwachting in - de genezen huid opvallend weinig hypertrofische littekens bleek te vertonen en soms zelfs beter van kwaliteit was dan bij primair (= vroegtijdig) getransplanteerde brandwonden. Bij restdefecten na brandwonden en de typische chronische wondgenezingsproblematiek zijn invloeden op de zuurstofradicaal productie en het MMP/TIMP evenwicht van een uitzonderlijk belang. Resultaten en ervaringen na een studie over een met metaalionen geïmpregneerd wondverband (DerMax®PHI-5) bij diabetische voet ulcera, waarbij een healing rate van 75% werd bereikt, hebben mede geleid tot de ontwikkeling van een nieuw gecombineerd verband.

HONING IN COMBINATIE MET METAALIONEN (MELMAX®)

Dit geïmpregneerd gaas, bestaande uit fenolenrijke donkere boekweit honing in combinatie met metaalionen PHI-5, heeft het voordeel een belangrijke regulerende werking te hebben op alle voornoemde factoren die de wondgenezing nadelig kunnen beïnvloeden. De metaalionen waarvan sprake is, zijn kalium, rubidium, calcium en zink. De anti-bacteriële werking wordt in belangrijke mate bepaald door de eigenschappen van honing in het algemeen, maar specifiek voor deze honing door de lage pH 3.3 en het watergehalte van maar 16.8%. Van honing is bekend dat het niet alleen de productie van zuurstofradicalen doet verminderen, maar ook dat zuurstofradicalen



16-06-05 3 weken melmax



05-07-05 full closure 6 weken

erdoor kunnen worden weggevangen (= scavengen). Niet elke honing blijkt in dit opzicht even effectief. Ook hier zal deze speciaal geselecteerde boekweithoning met een hoog gehalte aan fenolen en flavonoïden (phytochemische factoren) bij toepassing op de wond de anti-oxidant status aldaar gunstig beïnvloeden. Dit kan men afleiden uit onderzoek waarbij orale toediening van deze honing effectief leidde tot het verbeteren van een in het bloed meetbare anti-oxidant (spiegel?) van het lichaam.⁸ Door een afname van de productie van zuurstofradicalen zal er minder weefselverval optreden waardoor ook de ontstekingsactiviteit zal worden getemperd en de genezing bevorderd.⁹

Bij dierexperimenteel onderzoek, in laboratorium onderzoek, als ook klinisch onderzoek is aangetoond dat met behulp van Polyhydrated Ionogens (PHI-5) de balans in de productie van MMP's en TIMP's binnen dagen tot weken weer onder controle kan worden gebracht en gehouden. Het mede daardoor beperken van weefselverval zal indirect weer leiden tot de afname van de ontstekingsactiviteit. Tevens zal deze verbeterde balans leiden tot een snelle en kwalitatief hoogstaande epitheel uitgroei.

Het belang van een gecontroleerde en gedoseerde toediening door middel van honing geïmpregneerde verbanden wordt vaak onderschat. Bij ongecontroleerde, vaak overvloedige

toediening is het hygroscopisch effect te groot. Dit veroorzaakt niet alleen onnodig pijn, maar kan ook schadelijk werken op het wondmilieu en daardoor de genezing vertragen. Een bijkomend maar niet te onderschatten voordeel is tevens het kosteneffectiever kunnen werken d.m.v. deze verbanden.

Het laatste jaar werden op onze afdelingen (brandwondencentrum, afdeling plastische chirurgie en wound healing clinic) zowel chronische ulcera als restdefecten bij brandwonden met dit verband behandeld. Dit leidde tot een "closure rate van >90%". Bacteriologie wees uit dat de wonden konden genezen niettegenstaande de aanwezigheid van soms hoge niveaus van bacteriën. Onze bevindingen sluiten aan bij onderzoek verricht bij proefdieren, waar ondanks de aanwezigheid van veel bacteriekolonies in met honing behandelde brandwonden geen tekenen van wondinfectie werden waargenomen. Ook klinisch lijken met resistente pseudomonas en staphylococci gekoloniseerde en door honing behandelde brandwonden een goede genezing te vertonen zonder duidelijke tekenen van wondinfectie. Als mogelijke verklaring kan gedacht worden aan een geheel nieuw fenomeen, namelijk het "voorkomen of beïnvloeden" van de vorming van biofilms.

CONCLUSIE

Moet men nu voor alles honing gebruiken? Zeker niet. Honing geïmpregneerde producten zijn high-tech-verbanden die je niet over een kam mag scheren met bijvoorbeeld vaseline-geïmpregneerde gazen. Indien geen vooruitgang wordt geboekt met "klassieke middelen" is het gebruik van honing zonder meer te rechtvaardigen. Indien men het gebruik van honing in overweging neemt is het belangrijk om even stil te staan bij het feit dat:

- 1) honing geen nadelige effecten heeft op menselijk weefsel.
- 2) honing geen gekende neveneffecten veroorzaakt.
- 3) er tot nog toe geen resistentie kon worden aangetoond
- 4) honing wondgenezing bevordert,

hetgeen voor geen enkel anti-microbieel middel geldt.

Voor honing lijkt een duidelijke plaats weggelegd in de wondbehandeling, daar waar lokale anti-bacteriële middelen hebben gefaald en alleen nog maar hebben bijgedragen aan een verdere ontregeling van de wondgenezing. Resultaten na klinische toepassing van het door donkere boekweithoning en PHI-5 geïmpregneerde wondverband (MelMax®) geven aan dat dit verband in vele opzichten lijkt te voldoen aan de behoefte van de regulering van drie belangrijke processen bij de wondgenezing, namelijk de regulatie van de bacteriële contaminatie, de controle op de productie van zuurstofradicalen en de regulering van het matrix metalloprotease evenwicht. Met de controle over deze drie belangrijke pijlers in de wondgenezing lijkt de regulering van de overige factoren (w.o. cytokinen, chemokinen en groeifactoren) eveneens beter te verlopen.

GESCHIEDENIS: CASUS 1

- Rheumatoïde arthritis
- Corticoïd geïnduceerde diabetes met evolutie naar diabetes type 2
- 25/05/05 – Status na drainage van haematoom (restdefect met necrose)
- Normale bacteriële flora
- Start MelMax behandeling
- 01/06/05 – Status na 1 week Melmax en scherp debrideren van de wond
- Ontsmetting tijdens verbandwissel met Isobetadine oplossing
- 16/06/05 – Status na 3 weken MelMax, granulatie van het wondbed en beginnende epithelialisatie
- 05/07/05 – Full closure na 6 weken MelMax

GESCHIEDENIS: CASUS 2

- 23/09/04 - Brandwonden na gas-explosie TVLO 21 %
- 03/11/04 – Niet helende brandwonden t.h.v. de rug, 41 dagen post verbranding
- Staphylococcus Aureus +++ / Start MelMax
- 09/11/03 – Full closure van met staphylococci geïmpregneerde wonden na 6 dagen Melmax

*** Henk Hoeksema,**
Research coördinator, Zorgcoördinator
brandwonden,
Kliniek voor Plastische,
Reconstructieve en Esthetische
Chirurgie/Brandwondencentrum
Universitair Ziekenhuis Gent, België

Ali Pirayesh
Arts-assistent in opleiding
Kliniek voor Plastische,
Reconstructieve en Esthetische
Chirurgie/Brandwondencentrum
Universitair Ziekenhuis Gent, België

Stan Monstrey
Diensthoudend Professor
Kliniek voor Plastische,
Reconstructieve en Esthetische
Chirurgie/Brandwondencentrum
Universitair Ziekenhuis Gent, België

Met dank aan Hans Hoekstra,
 Brandwonden Research Instituut,
 Beverwijk voor zijn bijdrage aan dit artikel.

LITERATUUR

1. Booth S. Are honey and sugar paste alternatives to topical antiseptics? *Journal of Wound Care* 2004; 1: 31-33.
2. Molan PC, Betts JA. Clinical usage of honey as wound dressing: an update *Journal of Wound Care* 2004; 9:353-256.
3. Dunford CE, Hanano, R. Acceptability to patients of honey dressing for non-healing venous leg ulcers. *Journal of Wound Care* 2004; 13: 193-297
4. Gethin G. Is there enough clinical evidence to use honey to manage wounds? *Journal of Wound Care* 2004; 13: 275-278.
5. Schumacher HHA. Use of medical honey in patients with chronic venous leg ulcers after split-skin grafting. *Journal of Wound Care* 2004; 13: 451-452.
6. Postmes T, van den Boogaard AE, Hazen M. The sterilization of honey with cobalt 60 gamma radiation: a study of honey spiked with spores of *Clostridium botulinum* and *Bacillus subtilis*. *Experientia* 1995; 51: 986-989.
7. Postmes TH, van den Boogaard AE. Honey for wounds, ulcers, and skin graft preservation. *The Lancet* 1993; 341: 756-757.
8. Schramm DD, Karim M, Schrader HR, Holt R, Cardetti M, Keen CL. Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subject. *J. Agric. Food Chem* 2003; 51: 1732-1735.
9. Ayasan E, Ayar E, Aren A, Cifter C. The role of intra-peritoneal honey administration in preventing post-operative peritoneal adhesions. *Eur. J. Obst. Gyn Repod Biol* 2002; 104: 152-154.
10. Hamzaoglu, I, Sarbeyogly K, Durak H, Karahasanoglu T, Bayrak I, Altyg T, Sirin F, Sariyar M. Protective covering of surgical wounds with honey impedes tumor implantation. *Arch Surg* 2000; 135: 1414-1417.
11. Namias N. Honey in the management of infections. *Surg. Infect.* 2003; 4: 219-226.
12. Amy E. Jeffrey, Carlos M. Echazarreta, Medical uses of honey. *Rev Biomed* 1996; 7:43-49
13. Owen A Moore, Lesley A Smith, Fiona Campbell, Kate Seers, R Andrew Moore, Systematic review of the use of honey as a wound dressing. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2001) 1:2
14. R.A. Cooper, P.C. Molan, K.G. Harding. The sensitivity to honey of gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. *Journal of applied microbiology* 2002, 93, 857-863

WCS /S/E/R/V/I/C/E/

FUNCTIEBESCHRIJVING DECUBITUSCONSULENT

Het WCS-DN heeft een functiebeschrijving gemaakt over de functie van decubitusconsulent. Deze beschrijving is een hulpmiddel om te komen tot een functietypering voor uw eigen organisatie.

De folder kost € 2,- (exclusief verpakings- en verzendingskosten).

BESTELLEN KAN VIA:

- INFO@WCS-NEDERLAND.NL
- [VIA WWW.WCS-NEDERLAND.NL](http://WWW.WCS-NEDERLAND.NL)
- **BESTELKAART ACHTERIN HET WCS NIEUWS**