

# Kan topisch gebruik van honing de wondheling van acute en chronische wonden versnellen?

## Achtergrond

Honing is een visceuze suikeroplossing en is afkomstig van nectar dat door de honingbij (*Apis mellifera*) verzameld en verwerkt wordt<sup>1</sup>. Honing bevat naast suikers (75%) en water (20%) talrijke andere substanties zoals aminozuren, vitaminen, mineralen en enzymen. Honing werd reeds in de oudheid gebruikt voor de behandeling van wonden<sup>2,3</sup> en in de voorbije decennia is de interesse voor honing als wondhelend middel toegenomen<sup>4</sup>. Naast een antibacterieel effect<sup>5</sup> zou uit dier-experimentele studies ook gebleken zijn dat honing de wondgenezing versnelt<sup>4,6,7</sup>. Een vroegere meta-analyse van studies bij mensen suggereerde een snellere wondheling met honing, maar door de slechte kwaliteit van de gevonden studies konden geen aanbevelingen geformuleerd worden<sup>8</sup>.

## Klinische vraag

Kan topisch gebruik van honing de wondheling versnellen bij patiënten met acute en chronische wonden?

## Samenvatting

### Duiding

Hilde Beele, Dienst Huidziekten en Zorgcentrum Wondzorg, UZ Gent

### Referentie

Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 2.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Wounds Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, EBSCO CINAHL; tot juni 2012
- literatuurlijsten van relevante artikels
- geen restrictie voor taal of datum van publicatie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's en quasi RCT's die het topische gebruik van honing, alleen of in combinatie met andere wondverbanden, vergelijken met andere wondverbanden of producten, bij patiënten met acute of chronische wonden, en met volledige wondgenezing als primair eindpunt
- exclusiecriteria: niet-gerandomiseerd onderzoek, dierexperimentele studies, onduidelijke rapportering over wondgenezing
- uiteindelijke inclusie van 25 studies die het topische gebruik van honing vergelijken met conventionele wondverbanden, actieve wondverbanden, zilverulfadiazine, vroege excisie en plaatsen van huidenten, antiseptische zalven of verbanden.

### Bestudeerde populatie

- 2987 patiënten (mediaan 87 met range tussen 30 en 900 per studie) met acute wonden (N=15 waarvan 12 met brandwonden), met chronische wonden (N=8 waarvan 2 met veneuze ulcera, 1 met geïnfecteerde chirurgische wonden, 1 met doorligwonden, 1 met gangreen van Fournier, 1 met cutane leishmaniasis, 1 met diabetische voet-ulcera) en zowel met chronische als met acute wonden (N=2).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ tijd tot volledige wondgenezing
  - ~ percentage patiënten met volledige wondgenezing
- secundaire uitkomstmaten: incidentie van ongewenste effecten en infecties, wijziging van wondoppervlakte, duur van ziekenhuisopname, kosten, levenskwaliteit
- pooling van de resultaten van klinisch homogene studies
- random effects analyse indien statistische heterogeniteit aangetoond met de I<sup>2</sup>-test.

## Resultaten

- acute wonden:

- ~ bij tweede graads brandwonden verkleint honing de tijd tot volledige wondgenezing in vergelijking met conventionele verbanden (N=2; n=992; **gevoegen gemiddeld verschil** (WMD) -4,68 dagen; 95% BI van -4,28 tot -5,09 dagen; I<sup>2</sup>=0%)
- ~ bij tweede en derde graads brandwonden verloopt de volledige wondgenezing met honing trager in vergelijking met vroege excisie en plaatsing van enten (N=1; n=50; WMD 13,6 dagen; 95% BI van 10,02 tot 17,18 dagen)

- chronische wonden:

- ~ bij veneuze ulcera is er na 12 weken geen verschil in percentage patiënten met volledige wondgenezing tussen honing en andere conventionele en actieve verbanden, beide als adjuvans bij compressietherapie (N=2; n=476; RR 1,15; 95% BI van 0,96 tot 1,38; I<sup>2</sup>=0%)
- ~ bij cutane leishmaniasis is er geen verschil in percentage patiënten met volledige wondgenezing tussen honing als adjuvans bij intralesionele injectie met meglumine antimoniat versus intralesionele injectie met meglumine antimoniat alleen (N=1; n=100; RR 0,72; 95% BI van 0,51 tot 1,01).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat verbanden met honing, als adjuvans bij compressietherapie, de wondheling bij veneuze ulcera niet significant versnellen. Honing kan de wondheling vertragen bij tweede en derde graads brandwonden in vergelijking met excisie en enten. Ook bij cutane leishmaniasis is honing als adjuvans bij meglumine antimoniat geen aanwinst. Het kan zijn dat honing beter is dan bepaalde conventionele verbanden, maar er bestaat onzekerheid over de replicerbaarheid en de toepasbaarheid van deze evidentie. Er is onvoldoende evidentie om richtlijnen te formuleren over het gebruik van honing bij andere types van wonden. Tot er voldoende evidentie over het effect beschikbaar is, is het wenselijk om het routinematig gebruik van honingverbanden af te remmen.

Financiering van de studie Senior Health Research Scholarship, University of Auckland, New Zealand en NIHR van het Department of Health (England), (Cochrane Wounds Group), UK.

Belangenconflicten van de auteurs enkele auteurs waren betrokken bij de uitvoering van één van de geïncludeerde studies. De Clinical Trials Research Unit, waaraan een aantal van de auteurs verbonden waren, ontving een beperkte bijdrage van een producent van honingverbanden.

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review verliep volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration en bouwt verder op een eerder uitgevoerde Cochrane review<sup>9</sup> over dit onderwerp. Twee onderzoekers zochten en selecteerden onafhankelijk van elkaar relevante studies in een ruim aantal databanken en deden een bijkomende manuele zoektocht via de literatuurlijsten van gevonden artikelen. Het contacteren van experts, auteurs, producenten van honingproducten voor wondzorg van de eerste Cochrane review<sup>9</sup> werd echter niet overgedaan. Omwille van de hoge heterogeniteit in uitkomstmaten was het onmogelijk om mogelijke publicatiebias op te sporen (zie *methodologie blz. 25*). Voor elk van de geselecteerde studies werd het risico op bias nagegaan met de Cochrane Collaboration tool for assessing the risk of bias<sup>10</sup>. Voor de meeste studies scoorden de auteurs de kans op verschillende vormen van bias als hoog of onduidelijk. Blinding van de behandelaars was niet voorzien in 6 studies en was onduidelijk in de overige studies. Slechts 3 studies blindeerden de effectbeoordelaars. Negentien studies rapporteerden een studie-uitval die telkens aanvaardbaar was. Een intention to treat analyse gebeurde in 19 studies. De reviewers vonden een relatief groot aantal studies met een belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van indicatiestelling (verschillende types van acute en chronische wonden), setting (zowel ambulante, gehospitaliseerd als beiden), vergelijkingsproducten, uitkomstmaten, enz..., wat onderlinge vergelijking en/of samenvoeging van de resultaten quasi onmogelijk maakte.

## Resultaten in perspectief

Na het samenvoegen van 2 studies zag men een significant kortere tijd tot volledige wondheling van tweede graads brandwonden met een gaas gedrenkt in honing versus andere verbanden. Het absolute verschil in gemiddelde tijd tot volledige genezing bedroeg 10,8 (SD 3,93) versus 15,3 (SD 2,98) dagen in de ene studie en 8,8 (SD 2,1) versus 13,5 (SD 4,1) dagen in de andere studie. In beide studies is selectiebias echter niet uit te sluiten en is het onduidelijk of de zorgverleners en de effectbeoordelaars geblindeerd waren. Tevens maakt de grote verscheidenheid van verbandmateriaal waarmee men vergeleek het moeilijk om conclusies te trekken. Gezien vroege tangentiële excisie de standaardbehandeling is voor diepe 2<sup>de</sup> graads en 3<sup>de</sup> graads brandwonden<sup>11,12</sup>, is het niet onlogisch dat deze techniek als superieur uit de

vergelijking met honing kwam. Uit de 14 andere studies met brandwonden kunnen geen conclusies getrokken worden omdat de producten waarmee men vergeleek zoals gekookte aardappelschillen (N=1) en zilverulfadiazine (N=6) respectievelijk niet conventioneel en potentieel toxisch zijn voor de wondheling<sup>13</sup>.

Voor de meeste chronische wonden (geïnficeerde postoperatieve wonden, doorligwonden en diabetische voetulcera) vond men slechts één kleine studie met onduidelijk risico van bias. Hoewel geen verschil in volledige wondheling van veneuze ulcera tussen honing en andere verbanden kon aangetoond worden, ziet men in de kleinste studie met 50% geïnficeerde ulcera toch een positieve tendens met honing. Misschien speelt het antibacteriële effect van de honing<sup>5</sup> hier een bevorderende rol. De auteurs incluseren in de groep van de chronische wonden ook een studie met Fournier abscessen en een studie met cutane leishmaniasis. Deze aandoeningen worden niet klassiek bij chronische wonden gerekend<sup>14</sup>, omdat de anti-infectieuze behandeling hier op de voorgrond staat<sup>15,16</sup>. Dat maakt dat wondheling dus geen relevante uitkomstmaat is voor deze aandoeningen.

## Referenties

1. Sato T, Miyata C. The nutraceutical benefit, part III: honey. *Nutritional pharmaceuticals* 2000;16:468-9.
2. Hajar R. Honey from folklore to medical marvel. *Heart Views* 2002;3:180-8.
3. Johnson A. A short history of wound dressings: from animal grease and lint to hydrocolloids and alginates. *Ostomy Wound Manage* 1992;38:36-40.
4. Jull A, Walker N, Parag V, et al; Honey as Adjuvant Leg Ulcer Therapy trial collaborators. Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. *Br J Surg* 2008;95:175-82.
5. Molan PC. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers – theory and practice. *Ostomy Wound Manage* 2002;48:28-40.
6. Bergman A, Yanai J, Weiss J, et al. Acceleration of wound healing by topical application of honey. An animal model. *Am J Surg* 1983;145:374-6.
7. Postmes TJ, Bosch MMC, Dutrieux R, et al. Speeding up healing of burns with honey. An experimental study with histological assessment of wound biopsies. In: Mizrahi A, Lensky Y editors. *Bee products: Properties, Applications and Apitherapy*. New York: Plenum Press, 1997.
8. Moore OA, Smith LA, Campbell F, et al. Systematic review of the use of honey as a wound care dressing. *BMC Complement Altern Med* 2001;1:2.
9. Jull AB, Rodgers A, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 10.
10. Higgins JP, Thompson SC, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
11. Sheridan RL, Tompkins RG, Burke JF. Management of burn wounds with prompt excision and immediate closure. *J Intensive Care Med* 1994;9:6-17.
12. New Zealand Guidelines group. Management of burns and scalds in primary care. Evidence based practice guideline. Wellington: Accident Compensation Corporation 2007.
13. Wasiaik J, Cleland H. Minor thermal burns. In: Godlee F editors. *Clinical Evidence*. London: BMJ publishing 2006.
14. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994;130:489-93.
15. Sundar S, Chakravarty J. Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:53-63.
16. Pol AC, Croeneveld AE, De Jongh IJ, Mensinck HJ. Gangreen van Fournier. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2177-81.
17. Beele H, Poelman T. Wondverbanden voor acute en chronische wonden. *Minerva* 2008;7(10):150-1.

## Productnamen

Zilverulfadiazine: Flammazine®

## Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van zeer heterogene methodologisch zwakke en kleine studies kan geen versnelde wondgenezing aantonen van honing versus andere verbanden of producten voor de behandeling van acute en/of chronische wonden.

## Voor de praktijk

Eerder kwamen we in Minerva tot het besluit dat er slechts een zwak niveau van bewijskracht bestaat voor de meerwaarde van nieuwe wondverbanden in vergelijking met conventionele wondverbanden voor de behandeling van acute en chronische wonden<sup>17</sup>. Uit de hier besproken review van de Cochrane Collaboration blijkt dat er ook weinig bewijs bestaat voor het nut van honing als alternatief voor conventionele verbanden bij acute en chronische wonden. In afwachting van verder onderzoek moet het systematische gebruik van honing in de wondzorg dan ook afgeraden worden.