

2012/2013

ZULLEN DE BIJEN HARDER MOETEN WERKEN VOOR DE WONDZORG?



Wat is het effect van Manuka honing op een veneuze ulcus cruris?

Maren Gianna Visser 1550712
Wendy van Driel 1562331
Huidtherapie, groep H4B
Tutor: Kristel Everaars
Co-beoordelaar: Liesbeth van Dongen
Datum: 20-12-2012
Faculteit gezondheidszorg Hogeschool Utrecht

Figuur voorpagina:

Smith, S. (2009, april). *Wisegeek*. Opgeroepen op december 06, 2012, van Manuka honey:
<http://www.wisegeek.org/what-is-manuka-honey.htm#honey>



“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de opleiding Huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de opleiding Huidtherapie slechts vermelden:
“ na verleende toestemming”

Voorwoord

Dit onderzoeksrapport “*Wat is het effect van Manuka honing op een veneuze ulcus cruris?*” is tot stand gekomen in het kader van het “Bijdrage Aan Kennis Ontwikkeling (BAKO)” in opdracht van de opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool Utrecht. BAKO is een afstudeer project ter afronding van de opleiding huidtherapie.

Het onderwerp heeft onze interesse verkregen tijdens een drie daagse wondstage in het tweede jaar. Daarbij werd honing toegepast als wondbehandeling van een veneuze ulcus cruris. Gedurende het zoekproces naar geschikte literatuur kwam er al snel voren dat Manuka honing de meest gebruikte honing is die toegepast wordt in de wondzorg.

Met dit onderzoeksrapport hopen wij uitgaande van de meest recente literatuur, huidtherapeuten en andere (para)medici meer inzicht te geven in het effect van Manuka honing bij een veneuze ulcus cruris.

De samenwerking tijdens het schrijven van dit onderzoeksrapport is goed verlopen. Er was sprake van een goede taakverdeling waardoor het erg prettig verliep. Graag willen wij onze tutor Kristel Everaars bedanken voor haar begeleiding en feedback. Zij heeft ervoor gezorgd dat wij op een juiste manier te werk zijn gegaan. Tevens bedanken wij onze co-beoordelaar Liesbeth van Dongen voor haar goede adviezen en ideeën zodat wij meer inspiratie voor ons stuk kregen. Ook willen wij graag onze familie en vrienden bedanken die tijdens het schrijven van dit onderzoeksrapport betrokken zijn geweest.

Wij hopen dat u met veel plezier dit onderzoeksrapport zult lezen.

Utrecht, januari 2013

M.G. Visser en W. van Driel

Handtekening M.G. Visser

Handtekening W. van Driel

Samenvatting

Probleemstelling

Er is tot op heden weinig bekend over het effect van Manuka honing als wondbehandeling bij een veneuze ulcus cruris.

Doelstelling

Deze literatuurstudie beoogt wetenschappelijke onderbouwing te verkrijgen voor de fysiologische werking van Manuka honing bij een veneuze ulcus. Doel hiervan is vast te stellen of Manuka honing in de toekomst zo mogelijk als een van de standaard wondbehandelingen in de huidtherapeutische praktijk kan worden gebruikt.

Vraagstelling

Wat is volgens de wetenschappelijke literatuur het effect van Manuka honing bij de wondbehandeling van een veneuze ulcus?

Materiaal en methode

Het onderzoek is een beschrijvend onderzoek op basis van literatuurstudie. De wetenschappelijke literatuur is geselecteerd uit verschillende databanken van medische literatuur.

Resultaten

Er zijn verschillende onderzoeken met een verschillende opzet geïnccludeerd in dit onderzoek, die aangeven dat Manuka honing een gunstig effect heeft op de wondgenezing van de veneuze ulcera, maar vergeleken met andere wondbehandelingen niet significant genoeg. Door de heterogeniteit van de verschillende onderzoeken zijn de resultaten slecht vergelijkbaar.

Conclusie

Uit de resultaten kan worden opgemaakt dat Manuka honing vergeleken met andere wondbehandelingen een snellere genezing geeft. Toch is dit verschil niet significant genoeg om in de toekomst op voorhand te kiezen voor een behandeling met Manuka honing. Weliswaar leveren de afzonderlijke onderzoeken toenemend bewijs voor een gunstig effect van Manuka honing maar zijn deze onderzoeken te beperkt en te verschillend van opzet om tot een overtuigend oordeel te komen.

Sleutelwoorden: Veneuze ulcus cruris, Manuka honing

Summary

Problem definition

Until now there is little knowledge about the effect of Manuka honey as a woundcare treatment for venous leg ulcers.

Objective

This literature study aims at a scientific basis for the physiological effect of Manuka honey on a venous leg ulcer. The intention of this study is to determine whether Manuka honey could be one of the standards in woundcare treatment in the future.

Main question

What is the effect of Manuka honey as a wound dressing for a venous leg ulcer, according the scientific literature?

Materials and methods

This is a descriptive literature study, based on relevant literature selected from different databases.

Results

There are several studies included in this research, which indicate that Manuka honey has a positive effect as a wounddressing on a venous leg ulcer, but compared to other treatments not significant enough. Due to the heterogeneity of the different studies the results can't be compared easily.

Conclusion

From the results there can be concluded Manuka honey gives a faster healing then other dressings. However, these differences are not significant enough to choose in the future in advance for a treatment with Manuka honey. Although the individual studies give an increasing evidence about the effect of Manuka honey, these studies are to limited and to different in design to come to a conclusive judgement.

Keywords: Venous leg ulcers, Manuka honey

Inhoudsopgave

INLEIDING	7
AANLEIDING VAN HET ONDERZOEK	7
PROBLEEMOMSCHRIJVING EN PROBLEEMSTELLING	7
ONDERZOEKSVRAAG EN DEELVRAGEN.....	8
DOELSTELLING	8
RELEVANTIE VAN HET ONDERZOEK	8
DEFINIËRING VAN BEGRIPPEN	9
1. MATERIAAL EN METHODE	10
1.1. ONDERZOEKSTYPE EN DESIGN	10
1.2. MATERIAAL VERZAMELING.....	10
1.2.1. Databanken en referenties.....	10
1.2.2. Zoektermen	10
1.2.3. Afbakening/ limits	10
1.2.4. In- en exclusiecriteria.....	11
1.2.5. Zoekstrategie.....	11
1.3. DATAPREPARATIE.....	11
2. ACHTERGROND INFORMATIE	12
2.1. VENEUZE ULCUS CRURIS	12
2.1.1. Pathologie	12
2.1.2. Klinisch beeld.....	12
2.2. STANDAARD THERAPIE	13
2.3. MEETINSTRUMENTEN	13
2.4. HONING.....	14
2.4.1. Manuka honing	15
3. RESULTATEN.....	17
DISCUSSIE.....	22
CONCLUSIE	25
AANBEVELINGEN.....	26
LITERATUURLIJST	27
BIJLAGEN.....	30
BIJLAGE I: LEVEL OF EVIDENCE	30
BIJLAGE II: ZOEKSTRATEGIE.....	31
BIJLAGE III: DATAPREPARATIE	34
BIJLAGE IV: FLOWDIAGRAM LITERATUUR.....	39
BIJLAGE V: CBO BEOORDELINGSFORMULIEREN RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.....	40
BIJLAGE VI: TABEL METHODOLOGISCHE KWALITEIT	42
BIJLAGE VII: MEETMETHODE	43
BIJLAGE VIII: WONDGENEZING	45
BIJLAGE IX: SAMENVATTING ARTIKELN	47
BIJLAGE X: DISCUSSIE GESCHREVEN DOOR M. VISSER	49
BIJLAGE XI: DISCUSSIE GESCHREVEN DOOR W. VAN DRIEL	50

Inleiding

Aanleiding van het onderzoek

Er is gekozen om het BAKO uit te voeren over de wondbehandeling van een veneuze ulcus cruris. De belangstelling hiervoor is voortgevloeid uit de studie huidtherapie waarbij wondbehandeling aan bod is gekomen. Tijdens een driedaagse wondstage is deze belangstelling gegroeid. Er zijn verschillende verbandmiddelen gezien, waarbij sprake was van het gebruik van honing. Er is gekozen om een literatuuronderzoek uit te voeren naar Manuka honing, omdat deze honing, van alle soorten honing het meest wordt gebruikt in de wondzorg (Mandal & Mandal, 2011). Omdat veneuze ulcera worden gezien in de huidtherapeutische praktijk en een behandeling langdurig en gecompliceerd is, leek nader onderzoek naar de resultaten van een wondbehandeling met Manuka honing tot nu toe gerechtvaardigd.

Probleemomschrijving en probleemstelling

Volgens de auteurs van het wondenboek "*Woundcare Consultant Society [WCS], (2009)*" komt de veneuze ulcus cruris bij ongeveer 1% van de Nederlandse bevolking voor en hoofdzakelijk bij oudere mensen. Doordat de vergrijzing toeneemt, zal ook het aantal patiënten met een veneuze ulcus cruris groter worden. Overigens komt de ulcus cruris bij vrouwen twee tot drie keer zo vaak voor als bij mannen. De prognose van de veneuze ulcera is niet erg positief. De behandeling van een ulcus is vaak langdurig; 50% van de van de behandelde ulcera geneest binnen vier maanden, circa 20% is na twee jaar nog niet genezen en circa 8% is na vijf jaar nog niet genezen (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2010).

De standaard therapie die bij een ulcus cruris wordt gegeven is een compressietherapie (Jull, Walker, Parag, Molan & Rodgers, 2007; Gethin & Cowman, 2008a+b; van Vloten, Degreef, Stolz, Vermeer & Willemse, 2007; WCS, 2009; Richtlijn ulcus cruris venosum, 2010). Volgens van Vloten en collega's (2007) en het WCS (2009) is het van belang om de hydrostatische druk in het been te verlagen en een wondverzorging toe te passen met verschillende wondverbandmiddelen.

In de richtlijn Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum (2010) wordt een wondbehandeling geadviseerd die een vochtig wondklimaat moet realiseren, waardoor een ulcus sneller zal genezen. De verschillende wondverbandmiddelen die kunnen worden toegepast zijn; hydrogels, hydrocolloïden, alginaten, foamverbanden en transparante folies. De keuze van het soort wondproduct hangt af van de hoeveelheid wondvocht dat geproduceerd wordt. In deze richtlijn wordt een therapie met honing niet besproken maar wel andere antimicrobiële middelen zoals antibiotica. Als antimicrobieel middel voor lokaal gebruik komt alleen zilver sulfadiazine/paraffine in aanmerking (Richtlijn diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum, 2010).

Er zijn in de afgelopen jaren verscheidene studies uitgevoerd naar de werking van honing bij verschillende wonden en bij de veneuze ulcus. In deze literatuurstudie worden deze studies beschreven en de resultaten verklaard, om de werking van Manuka honing bij een veneuze ulcus al dan niet aan te tonen.

De probleemstelling: Er is tot op heden weinig bekend over het effect van Manuka honing als wondbehandeling bij een veneuze ulcus cruris.

Onderzoeksvraag en deelvragen

De onderzoeksvraag luidt:

Wat is volgens de wetenschappelijke literatuur het effect van Manuka honing bij de wondbehandeling van een veneuze ulcus cruris?

Deze vraag kan beantwoord worden door middel van de deelvragen die hiervoor zijn opgesteld.

- Wat is de fysiologische werking van Manuka honing?
- Wat zijn de resultaten van Manuka honing als wondbehandeling bij een veneuze ulcus cruris?
- Hoe vergelijkbaar zijn de resultaten in de verschillende onderzoeken?

Om een duidelijk antwoord te kunnen geven op deze deelvragen zal er eerst een literatuur studie gedaan worden zodat deze vragen beantwoord kunnen worden. De volgende vragen zullen in hoofdstuk 2 beantwoord worden als achtergrondinformatie;

- Wat is de etiologie en pathofysiologie van een veneuze ulcus cruris?
- Wat zijn de huidige therapieën die toegepast worden bij een veneuze ulcus cruris?
- Wat zijn de meetmethodes die worden gebruikt in de wondzorg?
- Wat is het werkingsmechanisme van honing op wonden?
- Wat is het specifieke effect van Manuka honing?

Doelstelling

Deze literatuurstudie beoogt wetenschappelijke onderbouwing te verkrijgen voor de fysiologische werking van Manuka honing bij een veneuze ulcus. Doel hiervan is vast te stellen of Manuka honing in de toekomst zo mogelijk als een van de standaard wondbehandelingen in de huidtherapeutische praktijk kan worden gebruikt.

Domein

Het domein is therapie/preventie.

Relevantie van het onderzoek

In de richtlijn Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum (2010) en het WCS (2009) wordt gesproken over compressie therapie in combinatie met verschillende wondmiddelen. Volgens de Richtlijn diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum (2010) en het WCS (2009) bestaan de wondmiddelen die in de praktijk doorgaans worden gebruikt uit; hydrogels, hydrocolloïden, alginaten, foamverbanden en transparante folies. In de richtlijn wordt niet gesproken over honing bij veneuze ulcera, maar in het WCS wordt wel degelijk gesproken over de effecten van honing die geïmpregneerd zijn in diverse wondmiddelen.

Het onderwerp is gekozen om meer kennis te verkrijgen over de werking van Manuka honing bij een veneuze ulcus. Na het onderzoek zal er een evidence based uitspraak gedaan kunnen worden over het effect van Manuka honing bij een veneuze ulcus cruris. Dit is relevant voor diverse paramedici die een veneuze ulcus behandelen met Manuka honing. Uit dit literatuuronderzoek zal een relevantie voortvloeien wat gebaseerd zal zijn op de meest recente literatuur. Het uiteindelijke resultaat van dit literatuuronderzoek kan men gebruiken en toepassen in de keuze tot een wondverbandmiddel. Dit is van belang zodat er op een evidence based manier gehandeld kan worden.

Definiëring van begrippen

Hieronder kunt u een definiëren van de begrippen lezen waarover in deze literatuurstudie wordt gesproken.

- Veneuze ulcus: Volgens van Vloten en collega's (2007) wordt het ulcus cruris venosum ook wel 'open been' genoemd. Er wordt een wond bedoeld waarbij alle mechanismen tekort zijn geschoten waardoor een volledig huiddefect is ontstaan. Een veneuze ulcus cruris zal niet spontaan genezen vanwege zijn grote complexiteit. Het wordt veroorzaakt door chronische veneuze insufficiëntie (CVI). CVI omvat een breed scala aan symptomen die gekenmerkt worden door de gevolgen van een afvloedstoornis van het veneuze bloed. Een ulcus cruris venosum is het eindstadium van CVI (Neumann, Tazelaar, Wittens, Veraart & Schoevaerd, 2003; WCS, 2009). Zie hoofdstuk 2.1 en 2.1.2.
- Manuka honing: Deze honing komt oorspronkelijk uit Nieuw-Zeeland en zuidoost Australië. Deze honing is afkomstig van de struik of een kleine boom genaamd "Leptospermum Scoparium" (Mandal & Mandal, 2011)
- Margolis index: De Margolis index is een prognostische score, wat is afgeleid van dichotome indelingen, van een gebied van een veneuze ulcus cruris en de duur van genezing van een ulcus. In de onderzoeken van Jull en collega's (2007) en Gethin en Cowman (2008a) wordt de margolis score gehanteerd. De randomisatie vindt plaats door drie scores.
 - 0= (ulcer grootte $<5\text{cm}^2$ en <6 maanden)
 - 1= (ulcer grootte $>5\text{ cm}^2$ of > 6 maanden)
 - 2= (ulcer grootte $> 5\text{cm}^2$ en >6 maanden)

Leeswijzer

In hoofdstuk 1 wordt de onderzoeksmethode omschreven waarmee dit onderzoek tot stand is gebracht. Vooraf zijn er vragen opgesteld die de achtergrondinformatie verheldert en hierop is antwoord gegeven in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 worden de resultaten beschreven en duidelijk weergegeven in een tabel wat u kunt vinden op pagina 22/23. Aan de hand van deze resultaten wordt er in de discussie en de conclusie antwoord gegeven op de deelvragen. In deze literatuurstudie wordt er verwezen naar verschillende bijlagen, die zijn te vinden na de literatuurlijst.

1. Materiaal en Methode

1.1. Onderzoekstype en design

Het onderzoek is een beschrijvend onderzoek. De wetenschappelijke literatuur wat bestudeert is, is beschreven in dit onderzoek en deze zijn beoordeeld naar level of evidence (Kuiper, Verhoef, Cox & Louw de, 2008) (zie bijlage I).

1.2. Materiaal verzameling

Om de juiste literatuur te verkrijgen is er een PICO vraag geformuleerd. De PICO vraag is een hulpmiddel dat op een adequate manier een gerichte zoekvraag kan vormen. De PICO van dit onderzoeksverslag luidt als volgt:

P: Man of vrouw, ouder dan 18 jaar* met een veneuze ulcus

I: Manuka honing

C: x

O: Het effect van Manuka honing als wondbehandeling bij een veneuze ulcus cruris

*De afbakening van de leeftijd is breed gehouden, omdat aan de verschillende onderzoeken die geïncludeerd zijn een brede patiëntenpopulatie heeft deelgenomen.

1.2.1. Databanken en referenties

Verscheidene databanken is gezocht naar literatuur. Deze literatuur moet van evidence based niveau zijn.

Databanken:

- PubMed
- Cochrane
- Cinahl
- Google scholar

Referenties:

- Hbo Kennisbank
- CBO richtlijnen
- Boeken
- Internet

1.2.2. Zoektermen

Om artikelen te vinden is er gebruik gemaakt van MeSH termen. Doordat de MeSH termen niet altijd gebruikt konden worden, is er gebruikt gemaakt van strategische zoektermen.

De zoektermen die gebruikt zijn om geschikte artikelen te verkrijgen zijn:

- Honey
- Manuka honey
- Varicose ulcer
- Leg ulcer
- Venous leg ulcer
- Standard therapy

Deze zoekstrategie met de verschillende MeSH termen kunt u lezen in bijlage II.

1.2.3. Afbakening/ limits

In § 1.2. heeft u kunnen lezen wat de afbakening is van de PICO vraag die tijdens dit onderzoek is gebruikt. De afbakening van de PICO vraag is van belang om deze literatuurstudie op een zo betrouwbaar mogelijke manier uit te voeren.

Tijdens het zoeken naar wetenschappelijke literatuur is er gebruik gemaakt van limits;

- Artikelen mogen niet ouder zijn dan 5 jaar
- Uitgevoerd op mensen
- Review, systematic review, randomized controle trial, controlled clinical trial of een cohort onderzoek.

1.2.4. In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria:

- Engels en Nederlandse literatuur
- Onderzoek uitgevoerd op mensen
- Patiënten met een veneuze ulcus
- Behandeling met Manuka honing
- Onderzoeken vanaf 2007
- Literatuur met een level of evidence van 1 t/m 5 (tenzij theoretisch relevant toch geïnccludeerd) (Kuiper et al., 2008).

Exclusiecriteria:

- Onderzoeken eerder gepubliceerd dan 2007 (tenzij veelal verwezen wordt naar het onderzoek)
- Onderzoeken uitgevoerd op dieren
- Literatuur met een level of evidence van 6 of lager (tenzij theoretisch relevant toch geïnccludeerd) (Kuiper et al., 2008).

1.2.5. Zoekstrategie

In bijlage II wordt de zoekstrategie beschreven die gehanteerd is tijdens dit onderzoek. In deze zoekstrategie staat vermeld in welk databanken er is gezocht en met welke MeSH- of zoektermen er zijn gewerkt. Ook wordt er vermeld welke limits er zijn toegevoegd om de juiste artikelen te vinden. Als laatste wordt het aantal resultaten vermeld.

1.3. Datapreparatie

De datapreparatie is weergegeven in een opgestelde tabel in bijlage III. De artikelen zijn allemaal op dezelfde wijze geanalyseerd en omschreven. De tabel is zo opgesteld dat het een goed overzicht weergeeft van de gevonden artikelen. De volgende onderwerpen zijn vermeld in de tabel:

- Auteur & jaar van publicatie
- Type studie
- Doel
- Patiëntenpopulatie
- Interventie
- Controle
- Statistische analyse
- Resultaten
- Level of evidence: de beoordeling van level of evidence in getallen volgens (Kuiper et al., 2008).

In bijlage IV staat een flowdiagram. Dit flowdiagram zorgt voor een goed overzicht van de gebruikte artikelen en literatuur. De inhoud van de gevonden literatuur is geanalyseerd en beoordeeld op methodologische kwaliteit aan de hand van het CBO- formulier (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2006) (zie bijlage V). De uitwerking van de methodologische kwaliteit van de gebruikte artikelen vindt u in bijlage VI.

2. Achtergrond informatie

2.1. Veneuze ulcus cruris

Volgens van Vloten en collega's (2007) wordt het ulcus cruris venosum ook wel 'open been' genoemd. Een veneuze ulcus cruris is een symptoom dat wordt veroorzaakt door chronische veneuze insufficiëntie (CVI). Een veneuze ulcus cruris is het eindstadium van CVI (Neumann, Tazelaar, Wittens, Veraart & Schoevaerd, 2003; WCS, 2009).

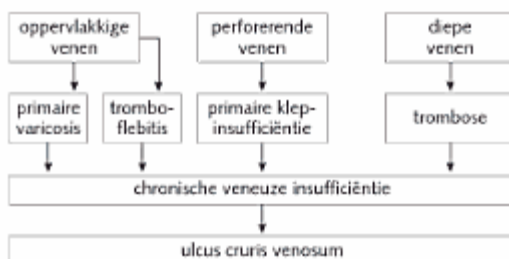
De veneuze ulcus cruris ontstaat door stoornissen in de microcirculatie die zorgen voor onvoldoende aanvoer van zuurstof en voedingsstoffen. Normaliter zorgt de spierpompwerking van de kuitspier en de veneuze kleppen voor een goede afvoer (Wit-Gele Kruis van Vlaanderen, 2010).

2.1.1. Pathologie

CVI omvat een breed scala aan symptomen die gekenmerkt worden door de gevolgen van een afvloedstoornis van het veneuze bloed. Er wordt een wond bedoeld waarbij alle mechanismen tekort zijn geschoten waardoor een volledig huiddefect is ontstaan. Deze mechanismen zijn (van Vloten et al, 2007; WCS, 2009; Wit-Gele Kruis van Vlaanderen, 2010):

- Intacte kleppen
- Spiercontracties van de kuit-, dij- en voetspier
- Vis a tergo (drukverval tussen de venulen en het rechteratrium)
- Vis a fronte (zuigkracht van de ademhaling)

Een veneuze ulcus cruris zal niet spontaan genezen vanwege zijn grote complexiteit. CVI kan ontstaan in oppervlakkige, perforerende en diepe venen. Tekenen van insufficiënte van de oppervlakkige venen zijn primaire varicoses en tromboflebitis. Van de perforerende venen is het primaire klep insufficiëntie en van de diepe venen een diepe veneuze trombose (zie figuur 1).



Figuur 1. Schematische voorstelling van de wegen waarlangs veneuze insufficiëntie zich kan ontwikkelen (Verdonk, H.P.M., 2006).

De klachten en symptomen kunnen variëren van een moe gevoel in de benen, gering pitting oedeem tot zeer pijnlijke ulcera in een gebied met atrofie blanche en dermato-et lipo sclerose (Verdonk, 2006; Gist, Tio-Matos, Falzgraf, Cameron & Beebe, 2009; Richtlijn diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum, 2010; Neumann et al., 2003).

2.1.2. Klinisch beeld

Volgens Gist en collega's (2009) en de NHG-standaard Ulcus cruris venosum(2010) zijn veneuze ulcera over het algemeen diepe wonden met onregelmatige wondranden. Ze gaan tot in de subcutis of zelfs dieper en hebben geen neiging tot genezing. De wonden kunnen een vlezig, rood uiterlijk hebben met matig tot veel exsudaat. Er kan een sterke geur van de wond afkomen. De veneuze ulcus cruris komt vooral voor boven de mediale maleolus. Bij ernstige gevallen kunnen ze de gehele enkel omvatten.

2.2. Standaard therapie

In de geïncludeerde artikelen worden de resultaten van de verschillende toepassingen van Manuka honing in de wondzorg vergeleken met de standaard therapie. Geen van de auteurs definieert de standaard therapie. Daarom is voor dit onderzoek uitgegaan van de NHG richtlijn en het WCS, waarin de standaard therapie beschreven staat.

Het is dus mogelijk dat de standaard therapie in de verschillende artikelen afwijkt van de standaard therapie volgens de NHG richtlijn en het WCS.

Als standaard therapie wordt er tijdens de behandeling compressietherapie gegeven (Jull et al., 2007; Gethin & Cowman, 2008a+b; van Vloten et al., 2007; WCS, 2009; Richtlijn ulcus cruris venosum, 2010). Ook na de genezing van het ulcus wordt dit streng geadviseerd zodat de kans op een recidief klein blijft (WCS, 2009).

Wanneer een veneuze ulcus cruris wordt behandeld wordt er op dat moment naar de wondconditie gekeken om tot een juiste keuze van een wondverband te komen (Richtlijn ulcus cruris venosum, 2010).

Wanneer er een wondbehandeling wordt gestart bij een veneuze ulcus cruris wordt er gewerkt vanuit de algemene wondbehandelingsprincipes die het WCS en de NHG hebben opgesteld (zie bijlage VIII) (WCS, 2009; van NHG-standaard Ulcus cruris venosum, 2010). Volgens Gethin en Cowman (2008b) genezen ongeveer 50% van de veneuze ulcera na 12 weken met compressie therapie. De twee meest voorspellende factoren voor een genezing binnen 24 weken zijn een veneuze ulcus cruris <5cm² en een duur <6 maanden.

Er is in 2010 door Palfreyman, Nelson en Michaels een systematic review geschreven over de wondverbanden die doorgaans gebruikt worden bij een veneuze ulcus cruris. De wondverbandmiddelen die met elkaar vergeleken, zijn: hydrocolloïden, hydrogels, alginaten en foams in combinatie met compressietherapie. Alle verbanden zijn in het onderzoek met elkaar vergeleken zodat er een evidence based uitspraak gedaan kan worden of een van de verbanden een betere en snellere genezingstendens heeft.

De resultaten uit het onderzoek geven weer dat er bij geen enkele vergelijking een significant verschil is in de tijd tot genezing van een veneuze ulcus. De conclusie van Palfreyman en collega's (2010) luidt dat een besluit en voorkeur van een verband geheel ligt bij de behandelaar en/of de patiënt.

2.3. Meetinstrumenten

Er zijn verscheidene meetmethoden en classificaties die toegepast kunnen worden in de wondzorg om een juiste diagnose en/of de ernst vast te stellen van een veneuze ulcus cruris. Hieronder staan de meetinstrumenten beschreven die in de geïncludeerde artikelen worden gebruikt om de veneuze ulcus cruris te meten.

Hiernaast bestaan er nog andere meetinstrumenten in de wondzorg. Deze staan in bijlage VII.

- Digitale fotografie; is een belangrijk onderdeel in de meting van de wond. Hiermee kunnen veranderingen digitaal vastgelegd worden. Volgens de auteurs van het boek *Handboek wondzorg* moet er voldoende kennis zijn over fotografie en het gebruikte toestel om de kans uit te sluiten op foto's van slechte kwaliteit. (Zie bijlage VII).
- Visitrak digital planimetry; is een digitaal meetinstrument dat metingen verricht bij een wond. Het meet de oppervlakte, lengte, breedte en hoogte van gezond en necrotisch weefsel. Ook kan het een percentage van verandering van het wondoppervlak berekenen ten opzichte van een vorige meting. De Visitrak is een valide en betrouwbaar meetinstrument (Sugama, Matsui, Sanada, Konya, Okuwa, & Kitagawa, 2007).
- VAS-score; is een score voor het meten van wondpijn. Het is een numerieke schaal waarbij pijn aangegeven kan worden tussen nul "geen pijn" en tien "ergst denkbare pijn". Volgens Verdonk (2006) is de VAS een betrouwbare en valide schaal bij pijnmeting.

- Leg Ulcer Telemedicine (LUTMS); is een programma waarin digitale foto's worden verwerkt. Tijdens het maken van de foto's wordt er een schaal (meetlint) naast de ulcer gelegd. Deze schaal is gekoppeld aan het computerprogramma. Met een druk op de knop is te zien wat de grootte is van de wond. Ook verwerkt dit programma de gegevens in een grafiek waarin de verwachte genezingstijd is af te lezen (Cooper, 2007b)
- Uitstrijkje; door middel van een wattenstaafje wordt er een kweek afgenomen om de aanwezige bacteriën aan te tonen (Gethin & Cowman, 2008b).
- De pH is gemeten door middel van de Blueline 27 glass Surface electrode Gethin en de R315 pH meter set. Dit is toegepast in het onderzoek van Gethin en collega's (2008c)

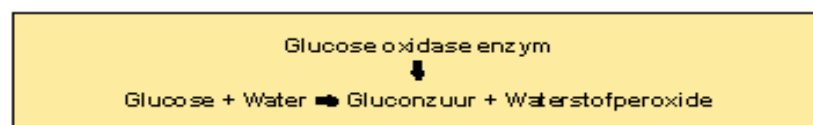
2.4. Honing

De eerste vermeldingen over het gebruik van honing in de wondzorg was in Egypte tussen 2600 en 2200 voor Christus (Song & Salcido, 2011). In de oudheid gebruikte men de honing al voor het versnellen van de wondgenezing (Mandal & Mandal, 2011).

Honing wordt tegenwoordig steeds meer geaccepteerd als wondbehandeling van diverse wonden (Mandal & Mandal, 2011). Volgens Cooper en Molan (1991, zoals geciteerd in Vandeputte, 2002) kan honing gebruikt worden bij open wonden, chronische wonden en eerste- en tweedegraads brandwonden. Ook vermeld Vandeputte (2002) dat honing aangebracht kan worden bij zwarte, gele en rode wonden volgens het WCS-classificatiemodel. (zie bijlage VIII). Wanneer honing wordt toegepast in de wondzorg wordt de honing gesteriliseerd door middel van gammastraling (Molan & Allen, 1996).

Hieronder staan de verscheidene effecten van honing op de wondgenezing beschreven.

- **Hyperosmolariteit:** ontstaat doordat honing water uit het weefsel aantrekt. Hierdoor ontstaat een lage waterdampspanning of a_w -waarde¹. Honing staat bekend om een lage a_w -waarde (0,45-0,70). Deze waarden zijn een stuk lager dan de waardes van bacteriën en schimmels. Dit zorgt ervoor dat de groei van deze bacteriën en schimmels worden verminderd (Vandeputte, 2002).
In chronische wonden zitten meer matrix metalloproteinasen (MMP) dan bij acute wonden. De MMP's zorgen voor een trage wondgenezing (van Waeyenberghe & Maene, n.d). De osmotische werking van honing zorgt ervoor dat de lymfe naar het wondbed wordt aangetrokken, hierdoor worden deze MMP's weggespoeld (Wierbos, 2010).
- **Intrinsieke antibacteriële werking:** ontstaat doordat honing een hoog suikergehalte bevat wat effect heeft op de groei van bacteriën. Honing bevat een glucose-oxidase enzym dat glucose omzet in gluconzuur en waterstofperoxide (zie figuur 2) dit is een doeltreffend antimicrobieel middel (en tevens vangt het antioxidanten) (Vandeputte, 2002). De antibacteriële werking van honing zorgt ook voor een anti-inflammatoire werking. Indien er wondbeslag aanwezig is kunnen er ontstekingsreacties ontstaan. Door dit met honing te behandelen zal deze ontsteking worden geremd (Wierbos, 2010). In meerdere wetenschappelijke artikelen wordt de antibacteriële eigenschap van honing omschreven (Gethin & Cowman, 2008a+b; Jull et al., 2007; Cooper, 2007a; Robson et al., 2009; Lee, Sinno & Khachemoune 2011; Mandal & Mandal, 2011; Molan, 2011; Song & Salcido, 2011; WCS, 2009).



Figuur 2. Omzetting van glucose in gluconzuur en waterstofperoxide (Creemers & Bosma, n.d)

¹ De behoefte aan water, die een bacterie nodig heeft om te overleven

- Zuurgraad van honing bevordert wondgenezing: zuurstof is een belangrijke factor bij wondgenezing. De hemoglobine in de capillaire vaten geeft een pH af van 7.4 waarbij het 25% zuurstof afgeeft. Als de pH-waarde wordt verlaagd wordt de zuurstofafgifte verdubbeld. De lage pH waarde van honing, 3.5 - 4.0 realiseert een bevordering van de wondgenezing doordat de protease-activiteit wordt belemmerd (Gottrup, Jorgensen & Karlsmark, 2009; Wierbos, 2010; Gethin, Cowman & Conroy, 2008c).
- Antioxidanten neutraliseren vrije radicalen: tijdens de wondgenezing worden bacteriën of dode cellen omsloten door de fagocyten. Hierdoor worden er superoxidevrije radicalen afgegeven. De antioxidanten in honing neutraliseren de vrije radicalen die de essentiële cel componenten zouden kunnen vernietigen (Wierbos, 2010).
- Voedingswaarde van honing: honing bevat glucose. Door dit als energiebron aan te bieden aan de keratinocyten en macrofagen zullen deze de energie gebruiken voor de re-epithelialisatiefase en voor het verwijderen van bacteriën en debris (Wierbos, 2010).
- Verminderen van de wondgeur: Indien er in een wond niet genoeg glucose aanwezig is worden de eiwitten in de wond gemetaboliseerd door de anaerobe bacteriën. Dit zorgt voor zwavelverbindingen, amines en ammoniak die een vervelende geur afgeven. Indien er genoeg glucose aanwezig is zal dit proces niet plaatsvinden (Vandeputte, 2002; Wierbos, 2010).
- Beschermende barrière: Door de hoge viscositeit van honing ontstaat er een barrière die infecties helpt voorkomen (Mandal & Mandal, 2011).

Honing heeft naast zijn voordelen ook nadelen, hieronder ziet u welke nadelen honing heeft;

- Pijn is een symptoom dat veel voorkomt bij een veneuze ulcus cruris. In de verschillende onderzoeken die geïnccludeerd zijn, zijn er verschillende veranderingen waargenomen in wondpijn. Zie hoofdstuk 3 resultaten, bijwerkingen.
- Kosten; Een honing-wondmiddel kost niet veel. Het wordt echter duur doordat honing toegepast wordt op verschillende manieren zoals een gel. Deze gel moet op zijn plaats gehouden worden door bijvoorbeeld een hydrofiber. Dit zorgt voor extra kosten doordat er gebruik van gemaakt wordt van meer dan 1 wondverband (Simon, Traynor, Santos, Bode, & Molan, 2009).

2.4.1. Manuka honing

Manuka honing komt oorspronkelijk uit Nieuw-Zeeland en zuidoost Australië. Deze honing is afkomstig van de struik of een kleine boom genaamd "Leptospermum Scoparium". In meerdere wetenschappelijk artikelen wordt onderbouwd dat Manuka honing specifieke eigenschappen bevat. De keuze om de wondbehandeling met Manuka honing nader te bestuderen, heeft te maken met de specifieke eigenschappen die in meerdere wetenschappelijke artikelen aan Manuka honing worden toegeschreven (Jull et al., 2007; Gethin & Cowman., 2008a+b; Mavric, Wittmann, Barth & Henle., 2008; Mandal & Mandal., 2011).

Volgens Molan PC (1992, zoals geciteerd in Mandal en Mandal, 2011) is de honing van de Leptospermum scoparium (Manuka honing), de bekendste en meest gebruikte van de honing.

In paragraaf 2.4 staat het proces beschreven waardoor de antibacteriële werking ontstaat bij honing. De omzetting van glucose in waterstofperoxide zorgt voor dit proces (zie figuur 2). Bij Manuka honing blijft dit proces achterwege, omdat Manuka honing een extra stof bevat, namelijk methylglyoxal (MGO). MGO zorgt voor de niet-peroxide activiteit (Mavric et al., 2008; Adams et al., 2008; Atrott, Haberlau & Henle., 2009; Majtan et al., 2012). Deze stof zorgt dus voor de antibacteriële werking zonder dat het proces van de omzetting van glucose in waterstofperoxide hieraan vooraf moet gaan. De MGO geeft Manuka honing de zogenoemde "Unique Manuka Factor" (UMF). Hoe hoger de UMF waarde des te meer

antibacteriële activiteit het product heeft. In gewone honing komt MGO in 20-50 mg/kg voor in tegenstelling tot Manuka honing waar het wel tot 800 mg/kg terug te vinden is. Dit zorgt ervoor dat Manuka honing duurder is. Naast MGO heeft Manuka honing nog een andere specifieke stof die zorgt voor een betere werking, namelijk methylsyringaat. In paragraaf 2.4 wordt beschreven dat honing zorgt voor een neutralisering van de vrije radicalen (Marvic et al., 2008). Methylsyringaat is een antioxidant die superoxideradicalen neutraliseert (Wierbos, 2010).

Bij het kopen van Manuka honing moet op de verpakking een UMF of MGO-waarde staan vermeld. Indien er alleen staat vermeld “Actieve Manuka Honing” is dit een honing wat niet mag worden aangeduid met UMF of MGO. De antibacteriële werking zal hierbij vele malen lager liggen (Molan & Henle, Manuka honing onderzoek, n.d.).

3. Resultaten

In het hoofdstuk resultaten worden de wetenschappelijke artikelen weergegeven die geïnccludeerd zijn in dit onderzoek. Deze wetenschappelijke artikelen zijn volgens het CBO formulier beoordeeld op methodologische kwaliteit (CBO, 2006) (zie bijlage V en VII).

De artikelen die gebruikt zijn om dit hoofdstuk “resultaten” te beschrijven bestaan uit vier randomized controlled trials (RCT) met een betrouwbaarheidsniveau 2. Deze Rct's zijn geïnccludeerd omdat deze een onderbouwing geven over het effect van Manuka honing bij veneuze ulcera.

Eén niet gerandomiseerde open label studie met een betrouwbaarheidsniveau niveau 4 (Kuiper et al., 2008) is geïnccludeerd ondanks er sprake is van een klein onderzoek. Dit onderzoek doet een meting naar specifieke effecten van Manuka honing. De RCT's waar deze literatuurstudie op is gebaseerd komen van de auteurs; Jull, Walker, Parag, Molan en Rodgers (2007), Gethin en Cowman (2008a+b), Robson, Dodd en Thomas (2009). De niet gerandomiseerde open label studie is uitgevoerd door Gethin en collega's (2008c).

Hieronder, in tabel 1, staan de parameters van de RCT's en de niet gerandomiseerde open label studie duidelijk weergegeven. In tabel 2 op bladzijde 21 vindt u een overzichtelijke samenvatting van de afzonderlijke artikelen. In bijlage IX vindt u een korte beschrijving per artikel.

	<i>(Jull et al., 2007)</i>	<i>(Gethin & Cowman., 2008a)</i>	<i>(Gethin & Cowman., 2008b)</i>	<i>(Robson et al., 2009)</i>	<i>(Gethin et al., 2008c)</i>
Genezingstijd	x	x		x	
Verandering wondgebied	x				
Verandering wondbeslag		x		x	x
Verandering wondgrootte		x		x	
Epithalisatie wond		x			
Verandering bacteriën			x		
Bijwerking wondpijn	x		x	x	
Ontstaan wondinfecties	x	x			

Tabel 1. Gebruikte parameters van de geïnccludeerde onderzoeken

In de geïnccludeerde artikelen worden verschillende metingen gedaan waaruit resultaten zijn voortgekomen. Deze resultaten zijn, waar mogelijk, hieronder met elkaar vergeleken. Door de heterogeniteit van de verschillende onderzoeken zijn niet alle gegevens met elkaar te vergelijken.

Genezingstijd

In het onderzoek van Jull en collega's (2007), Gethin en Cowman (2008a) en Robson en collega's (2009) wordt de genezingstijd gemeten.

Gemiddelde genezingstijd

In het onderzoek van Jull en collega's (2007) en Robson en collega's (2009) is er een gemiddelde genezingstijd gemeten. Bij Jull en collega's (2007) was dit gemiddelde bij de Manuka honinggroep 63,5 dagen en bij de controlegroep 65,3 dagen ($p = 0.553$). Bij Robson en collega's (2009) was dit bij de honinggroep (Medihoney™) 100 dagen ten op zichte van 140 dagen bij de controlegroep. Deze gegevens zijn overzichtelijk gemaakt in diagram 1.

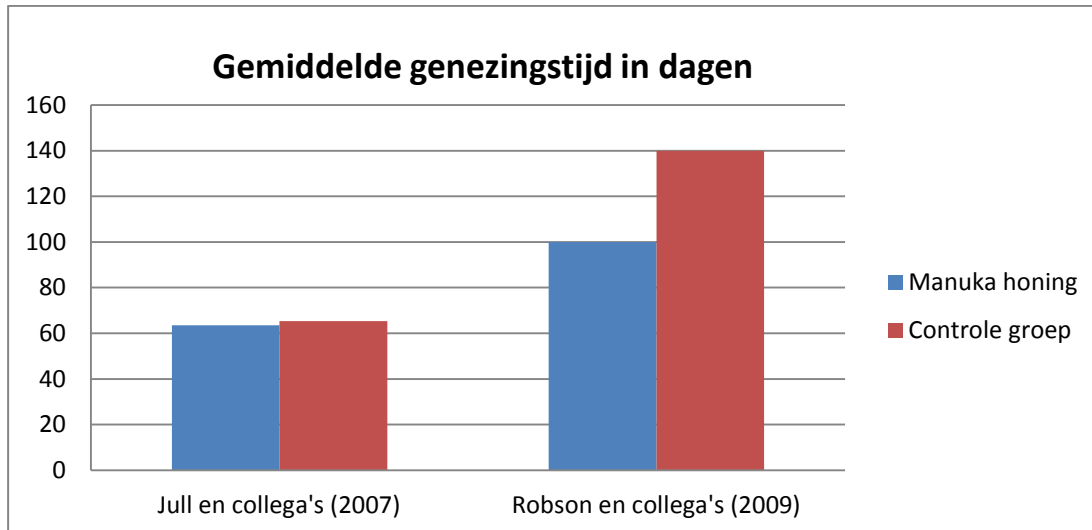


Diagram 1. Verschillen in gemiddelde genezingstijd tussen de Manuka honing en de controlegroep

Percentage totale genezen veneuze ulcus cruris na twaalf weken

Na twaalf weken hebben Jull en collega's (2007), Gethin en Cowman (2008a) en Robson en collega's (2009) metingen gedaan naar het percentage van de totale genezen veneuze ulcera.

Bij Jull en collega's (2007) is in de Manuka honinggroep een totale genezing van 55,6% (N=104) ten op zichte van 49,7% (N=90) bereikt. Dit geeft een verschil van 5,9% ($p=0.258$). Bij Gethin en Cowman (2008a) is er een totale wondgenezing geconstateerd bij 44% in de Manuka honinggroep ten op zichte van 33%. Dit geeft een verschil van 11% ($p=0.037$). In het onderzoek van Robson en collega's (2009) is er een totale wondgenezing van 46,2% in de Manuka honinggroep verkregen in vergelijking met 34% in de controlegroep, dit gaf een verschil van 12,2%. In diagram 2 is het verschil in percentage van het aantal genezen wonden tussen de onderzoeken onderling, maar ook het verschil in de verschillende toepassingen van Manuka honing af te lezen.

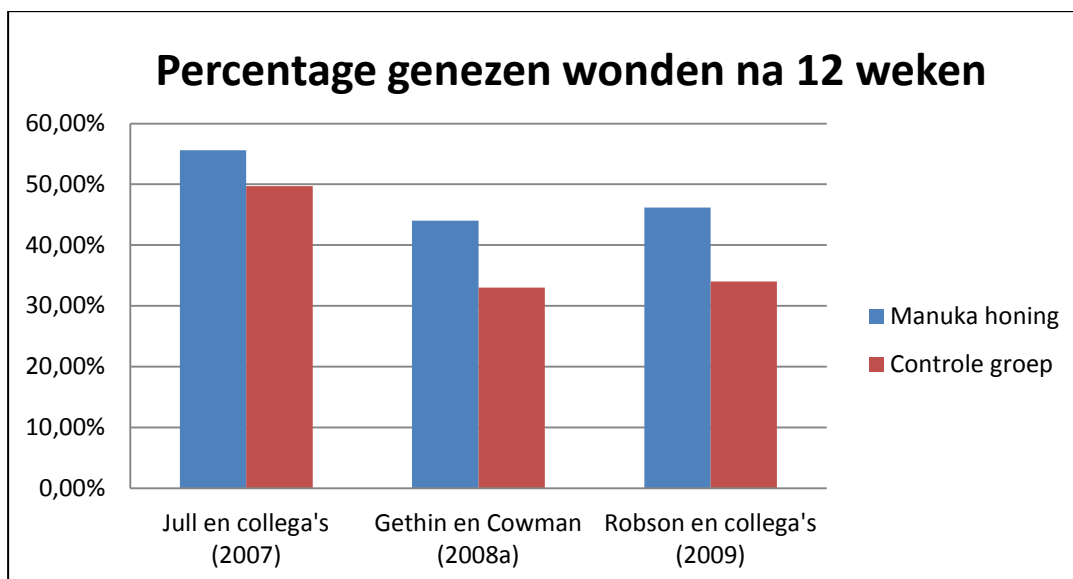


Diagram 2. Overzicht resultaten tussen Manuka honinggroep en controlegroep

Percentage totale genezen veneuze ulcus cruris na vierentwintig weken

In het onderzoek van Robson en collega's (2009) is er een totale genezing bereikt bij 72,7% bij de Manuka honinggroep ten op zichte van 63,3% bij de controlegroep. Dit geeft een verschil van 9,4%.

Afname wondgrootte

Gethin en Cowman (2008a), Gethin en collega's (2008c) en Robson en collega's (2009) hebben een afname in de wondgrootte gemeten.

Gethin en Cowman (2008a) hebben na vier weken een gemiddelde afname van de wondgrootte gemeten van 34% bij de Manuka honing tegenover 13% in de hydrogel groep ($p < 0.001$). De gemiddelde wondgrootte bij de start van het onderzoek is van $4,7\text{cm}^2$ gereduceerd naar $3,65\text{cm}^2$, dit geeft een afname van 23%. De gemiddelde afname van alle wonden na vier weken was 65,9%.

Gethin en collega's (2008c) hebben door middel van Manuka honing een verandering in de pH waarde verkregen (zie paragraaf 2.4 het effect van een gunstige pH waarde). Deze verandering in de pH waarde gaven verschillende resultaten op de wondgrootte. De hoogste pH waarde van een veneuze ulcus cruris was bij de start van het onderzoek 7.94.

Er is een significant verschil gemeten na twee weken. De gemiddelde pH waarde in het begin was 7.72 en na twee weken was dit gemiddelde 7.26 ($p < 0.001$). Indien de pH waarde < 7.6 was er een afname van 32% van de wondgrootte. Indien een wond een pH waarde bij de start van het onderzoek > 8.0 was er een minimale afname van de wondgrootte of zelfs een verergering van de wondgrootte.

Uit het onderzoek zijn twee interessante gevallen naar voren gekomen. Bij één gemixte ulcus is de pH van 7.10 - 7.48 verhoogd waarbij de wondgrootte met 28% toegenomen is. Bij een veneuze ulcus cruris de pH waarde van 7.60 - 7.76 verhoogd en daarbij is ook de wondgrootte met 58% toegenomen.

Robson en collega's (2009) hebben een gemiddelde tijd van de reductie van 50% van de wondgrootte gemeten. Bij de Manuka honinggroep was dit een gemiddelde van 32 dagen ten opzichte van 46 in de controlegroep.

Na twaalf weken was de afname van 50% in wondgrootte bereikt bij 68,2% in de Manuka honinggroep in tegenstelling tot 70,5% in de controlegroep. Dit geeft een verschil van -2,35%. Na 24 weken was er een afname van 50% in de wondgrootte bereikt bij 94% bij de Manuka honing ten opzichte van 80,1%. Dit geeft een verschil van 13,9%.

Verandering in wondgebied

In de onderzoeken van Jull en collega's (2007) en Gethin en Cowman (2008a) zijn er veranderingen het wondgebied waargenomen. In het onderzoek van Jull en collega's (2007) wordt gesproken over een gemiddelde verandering in het wondgebied. Er wordt niet specifiek omschreven wat deze verandering is. Er is een verschil van 74,1% bij de Manuka honinggroep gemeten ten opzichte van 65,5% bij de controlegroep ($p=0.186$). In het onderzoek van Gethin en Cowman (2008a) is er een verschil in epithalisatie gemeten tussen de twee groepen door middel van de Visitrak digital planimetry. De epithalisatie van de honinggroep was significant ten opzichte van de hydrogel groep ($p = 0.042$).

Afname wondbeslag

Gethin en Cowman (2008a) hebben na vier weken een afname van wondbeslag gemeten. Bij 80% ($n=86$) van alle wonden is er een reductie van $>50\%$ wondbeslag gerealiseerd, dit gaf geen significant verschil tussen de verschillende behandelingen ($p=0.367$). Er is een gemiddelde afname van wondbeslag met 67% Manuka honing ten op zichte van 52,9% hydrogel waargenomen ($p=0.054$). Volgens Gethin en Cowman (2008a) is het opmerkelijk, indien er in week 4 meer dan 50% afname is van het wondbeslag er een grotere kans is op een totale genezing na twaalf weken. Dit gaf geen verschil tussen beide groepen.

Afname bacteriën

Gethin en Cowman (2008b) hebben een afname van bacteriën waargenomen bij veneuze ulcera. Bij de start van het onderzoek is er een kweek afgenomen. In de wonden die een langer bestaan hebben zijn meer bacteriën aanwezig dan bij korter bestaande wonden. Er is vermeld hoe lang een wond al bestond bij de start van het onderzoek. Dit was bij de Manuka honing 39,46 weken ten opzichte van 29,93 weken bij de hydrogel groep.

Bij 10 patiënten van de honinggroep en bij 6 patiënten van de hydrogel groep kwam de MRSA voor. Na vier weken is er een afname gemeten van de MRSA en de *Pseudomonas aeruginosa* bacterie. Bij de honinggroep was er een afname van 70% ten opzichte van 16% in de hydrogelgroep. De *Pseudomonas aeruginosa* kwam voor bij 6 patiënten in Manuka honinggroep en bij 10 patiënten in de hydrogelgroep. Er is een afname van 33% in de honinggroep en 50% in de hydrogelgroep bereikt. Deze vergelijkingen kunt u aflezen in diagram 3.

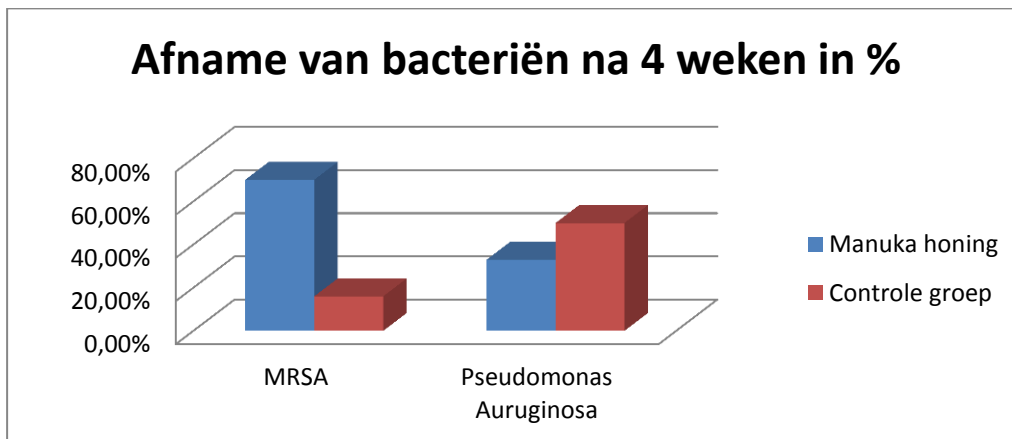


Diagram 3. Verschillen tussen de afname in de Manuka honing en de controlegroep

Bijwerkingen

In de onderzoeken van Jull en collega's (2007), Gethin en Cowman (2008a+b) en Robson en collega's (2009) zijn er bijwerkingen waargenomen. In het onderzoek van Jull en collega's (2007) is er bij 47 patiënten in de honinggroep pijn als bijwerking waargenomen ten opzichte van 18 patiënten in de controlegroep ($p=0.001$). In het onderzoek van Gethin en Cowman (2008b) is de wondpijn elke week gemeten. Bij de honinggroep was er een afname van pijn bij 52% ten opzichte van 34% in de hydrogel groep, dit gaf een significant verschil ($p = < 0.05$). In de weken hierna is er geen significant verschil meer gemeten in de wondpijn.

In het onderzoek van Robson en collega's (2009) is er bij 1 patiënt pijn ervaren door de behandeling met honing.

In het onderzoek van Jull en collega's (2007) zijn er infecties ontstaan. In de Manuka honinggroep is er bij 32 patiënten (17,1%) een infectie ontstaan ten opzichte van 40 patiënten (22,1%) in de controlegroep. Ook is er in het onderzoek van Gethin en Cowman (2008a+b) bijgehouden hoeveel wondinfecties er zijn ontstaan. Gedurende de twaalf weken van het onderzoek zijn bij de honinggroep zes wondinfecties ontstaan en bij de hydrogel groep twaalf.

Onderzoek, auteurs, jaartal	Duur onderzoek	N	Soort wond	Therapieën	Resultaten
(Jull et al., 2007)	12 wk	368	Veneus(N=359) Gemixte ulcera (N=7)	Groep 1 (N=178): ApiNate™UMF 12+ en compressietherapie Groep 2 (N=181): Beschikbaar wondverbandmiddel en compressietherapie	De gemiddelde genezingstijd (p=0.553) Manuka honing: 63,5 dagen /Controlegroep: 65,3 dagen Genezen ulcera na 12 weken (p=0.258) Manuka honing: 55,6%/ Controlegroep:49,7 Verandering in wondgebied (p=0.186) Manuka honing: 74,1%/ Controlegroep: 65,5 % Bijwerking Pijn: Manuka honing: 47 patiënten/ Controlegroep: 18 patiënten % infectie(s) Manuka honing: 17,1%/ Controlegroep: 22,1%
(Gethin & Cowman, 2008a)	12 wk	108	Veneus	Groep 1 (N=54): Woundcare 18+ en compressietherapie Groep 2(N=54): IntraSite Gel compressietherapie	Na 4 weken: 80% alle wonden > 50% reductie van het wondbeslag. Tussen opvolgende behandelingen p=0.367. Epithalisatie Manuka groep p=0.042 t.o.v.hydrogel. Gemiddelde afname wondbeslag (p= 0.054) Manuka honing: 67%/ Hydrogel: 52,9% Gemiddelde afname wondgrootte: (p=<0.001) Manuka honing:34% / Hydrogel: 13% Genezen ulcera na twaalf weken (p=0.037) Manuka honing: 44%/ Hydrogel: 33% Ontstaan infectie(s) Manuka honing: 6/ Controlegroep: 12
(Gethin & Cowman 2008b)	12 wk	108	Veneus	Groep 1 (N=54): Woundcare 18+ en compressietherapie Groep 2 (N=54): IntraSite Gel en compressietherapie	Na 4 weken afname MRSA: Manuka honing: 70%/ Hydrogel: 16% Na 4 weken afname Pseudomonas aeruginosa: Manuka honing: 33%/ Hydrogel: 50% De reductie van wondpijn na 1 week (p=<0.05) Manuka honing:52%/ Hydrogel: 34% Afname wondpijn Manuka honing: 52%/ Controlegroep: 34%
(Robson et al., 2009)	12 wk	105	Ulcera (N=73) Borst wond (N=15) Wonden andere oorzaak (N=17)	Groep 1 (N=52): Medihoney™ Groep 2 (N=53): Behandeling wat op dat moment geschikt was. Bij debridement → hydrogel Alle ulcera worden behandeld met compressietherapie.	Gemiddelde reductie van 50% wondgrootte Manuka honing: 32 dagen/ Controle: 46 dagen De gemiddelde genezingstijd Manuka honing: 100 dagen/ Controle: 140 dagen. Genezen wonden na 12 weken (p=0.321) Manuka honing: 46,2%/ Controlegroep: 34% Genezen wonden na 24 weken Manuka honing: 72,7%/ Controlegroep:63,3%
(Gethin et al., 2008c)	2 wk	17 (20 ulcera)	50% veneus 35% een mix 10% arterieel 5% druk ulcus	Behandeling met ApiNate Alle veneuze ulcera werden behandeld met een compressie therapie.	Na 2 weken gemiddelde afname wondgrootte: Indien pH <7,6 (start onderzoek) was er een afname van 32% Indien pH >8.0 (start onderzoek) was er een minimale afname van 5 % of een zelfs een verergering van 38%.

Tabel 2. Schematische samenvatting artikelen

Discussie

In dit hoofdstuk komen er punten naar voren die ten aanzien van de geïnccludeerde artikelen aan het licht zijn gekomen. Beide auteurs van deze literatuurstudie hebben vooraf onafhankelijk een discussie geschreven waaruit deze gezamenlijke discussie is voortgevloeid.

Invloed van methodologie van andere auteurs

Methodologische vergelijkbaarheid

De artikelen die geïnccludeerd zijn in deze literatuurstudie gebruiken verschillende meetmethoden om de ernst van het veneuze ulcus cruris vast te stellen. In de verschillende onderzoeken is geen standaard meetmethode gebruikt, waardoor de resultaten verschillend zijn gerapporteerd.

In het onderzoek van Jull en collega's (2007) is er alleen gebruik gemaakt van digitale fotografie. Van een foto kan niet goed beoordeeld worden wat de precieze wondgrootte en diepte van de wond is. Een foto kan immers door iedereen op een andere manier geïnterpreteerd worden. In de onderzoeken Gethin en Cowman (2008a+b) en Gethin en collega's (2008c) wordt gebruik gemaakt van de Visitrak digital planimetry en in het onderzoek van Robson en collega's (2009) wordt er gebruik gemaakt van Leg Ulcer Telemedicine (LUTMS). De Visitrak en de LUTMS meten de specifieke eigenschappen van de wond. Door het verschil in toepassing van de meetmethode kunnen de resultaten verschillend en misschien minder betrouwbaar. Er kan dus geen oordeel gegeven worden of deze resultaten met elkaar te vergelijken zijn doordat ze zo verschillen van elkaar.

Opzet van de studies

Vershil in pathologie

In het onderzoek van Jull en collega's (2007), Robson en collega's (2009) en Gethin en collega's (2008c) was er niet alleen sprake van veneuze ulcera, maar ook ulcera of chronische wonden met een andere pathologie. Deze artikelen zijn geïnccludeerd omdat een groot deel van de patiëntengroep leed aan een veneuze ulcus cruris. Dit maakt de artikelen bruikbaar voor deze literatuurstudie. De wonden met een andere pathologie kunnen van invloed zijn geweest op de resultaten omdat deze een andere genezingstendens kunnen hebben. Wanneer deze artikelen duidelijk een schifting hadden gemaakt tussen de effecten op de verschillende wonden en de randomisatie hierop hadden toegepast zouden de resultaten hiervan voor ons onderzoek bruikbaarder en daardoor betrouwbaarder zijn geweest. Doordat de meerderheid van de patiënten van deze onderzoeken leed aan veneuze ulcus cruris kunnen deze gegevens worden gebruikt in deze literatuurstudie.

In het onderzoek van Gethin en Cowman (2008b) wordt er gesproken over een afname van de MRSA en de *Pseudomonas aeruginosa*. Uit de resultaten is op te merken dat Manuka honing een minder effect heeft op de *Pseudomonas aeruginosa* dan op de MRSA. Als er gekeken wordt naar de ernst van de veneuze ulcera, waarbij de *Pseudomonas aeruginosa* bij de start van de onderzoek aanwezig was, is er op te merken dat deze wonden bij aanvang gemiddeld 50% (15,9cm² ten op zichte van 10,1cm²) groter waren. Het zou kunnen zijn dat dit van invloed is geweest op de afname van de bacteriën omdat er sprake was van ernstigere wonden. Hier kan echter geen conclusie over worden gegeven in deze literatuur studie, maar moet toch worden aangehaald in de discussie.

Vershil in tijdsduur

Het onderzoek wat is uitgevoerd door Gethin en collega's (2008c) is uitgevoerd gedurende twee weken. Uit onderzoek is gebleken dat een veneuze ulcus cruris na twaalf weken geneest wanneer de standaard behandeling compressietherapie wordt toegepast. Echter is er bij het onderzoek van Gethin en Cowman (2008c) de nadruk gelegd op het effect

specifieke effect op de pH-waarde wat van invloed is op de wondgrootte. Hier worden geen gegevens verzameld over de tijd tot genezing.

Onderzoekspopulatie

De onderzoeken die geïnccludeerd zijn in deze literatuurstudie bestaan uit verschillende aantallen in patiëntenpopulatie. In het onderzoek van Gethin en Cowman (2008c) heeft er een klein onderzoekspopulatie deelgenomen. Wanneer er meer patiënten hadden deelgenomen zou de betrouwbaarheidsinterval smaller worden en dan zouden de resultaten betrouwbaarder zijn.

Uitvoering van studie

Er is in de geïnccludeerde onderzoeken geen standaard toepassing van Manuka honing toegepast. Jull en collega's (2007) en Gethin en collega's (2008c) maken gebruik van ApiNate. Gethin en Cowman (2008a+b) passen de Manuka honing toe door middel van Woundcare 18+. Robson en collega's (2009) hebben Medihoney™ toegepast. Door het verschil van toepassing van Manuka honing kan er ook geen goede vergelijking gemaakt worden tussen de onderzoeken omdat er bij de verschillende soorten toepassing van Manuka honing sprake is van verschillende UMF-waarden. Deze verschillen zorgen voor een verschil in de antibacteriële werking.

In het onderzoek van Jull en collega's (2007) en Gethin en collega's (2008c) is er gebruik gemaakt van ApiNate. Dit is een product waar Manuka is geïmpregneerd in een calcium-alginaat. Bij deze onderzoeken is de vraag of de werking van alginaat een grote invloed had op de wondgenezing. In diagram 2 staan de percentages weergegeven van de totaal genezen wonden na 12 weken. Hier is te zien dat de Manuka honing (ApiNate) in het onderzoek van Jull en collega's (2007) een hoger percentage heeft behaald ten opzichte van Woundcare 18+ en Medihoney.

In de onderzoeken Jull en collega's (2007) en Robson en collega's (2009) wordt er gesproken over een vergelijking van Manuka honing met een standaard therapie. In deze onderzoeken wordt de standaard therapie niet uitgebreid beschreven, waardoor niet duidelijk is wat de precieze toepassing is geweest bij de controlegroep.

Tekortkomingen in opzet

In de onderzoeken van Jull en collega's (2007) en Robson en collega's (2009) wordt er een vergelijking met de standaard therapie gemaakt. Echter wordt niet beschreven wat deze standaard therapie inhoudt.

In het onderzoek van Jull en collega's (2007) wordt gesproken over een verschil in verandering van het wondgebied tussen de Manuka honinggroep (74,1%) en de controlegroep (65,5%). Echter wordt niet vermeld wat deze verandering inhoudt.

In het onderzoek van Gethin en Cowman (2008a) wordt gesproken over een verschil van epithalisatie tussen de twee verschillende groepen. Er wordt een p-waarde aangegeven van ($p=0.042$) zonder dat er vermeldt wordt hoe deze p-waarde is verkregen en berekend.

Evaluatie van eigen proces

Tijdens de zoektocht naar bruikbare wetenschappelijke literatuur is er gestoten op het feit dat veel literatuur niet vrij verkrijgbaar is. Indien deze literatuur wel beschikbaar was geweest was deze literatuur studie gebaseerd op meer wetenschappelijke onderbouwing.

In de onderzoeken van Gethin en Cowman (2008a), Gethin en collega's (2008c) en Robson en collega's (2009) worden metingen gedaan naar de afname in wondgrootte. Er is waar mogelijk bij alle resultaten een verband gelegd met een ondersteund diagram. Echter is dit niet mogelijk bij de afname in wondgrootte omdat de onderzoeken zo verschillend van opzet zijn. De resultaten over de afname in wondgrootte zijn bij Gethin en Cowman (2008a) weergegeven aan de hand van een afname in cm^2 , Gethin en collega's (2008c) is de verandering van wondgrootte bereikt door een gunstige pH-waarde en Robson en collega's (2009) hebben gemeten wanneer er sprake was van een afname van 50% van de

wondgrootte. Deze resultaten zijn zo verschillend van aard waardoor er geen vergelijking gemaakt kan worden.

In de aanbevelingen kunt u lezen wat er na deze inzichten meegenomen moet worden voor een volgend onderzoek.

Conclusie

In het hoofdstuk resultaten is het effect van Manuka honing bij de veneuze ulcus cruris onderzocht. Bij het schrijven van deze literatuurstudie was het van belang de resultaten waar mogelijk te vergelijken om te komen tot onderbouwde conclusies.

Wat is volgens de wetenschappelijke literatuur het effect van Manuka honing bij de wondbehandeling van een veneuze ulcus?

Manuka honing staat bekend om zijn sterke antibacteriële effectiviteit wat is verkregen door de hoge waarde methylglyoxal (MGO). Dit geeft de Unique Manuka Factor aan deze honing. Naast de sterke antibacteriële activiteit blijkt uit de geïnccludeerde artikelen dat het ook een positieve werking op de wondgenezing heeft vergeleken met andere wondverbandmiddelen. Dit blijkt doordat er in de geïnccludeerde artikelen wordt gesproken over een afname van de wondgrootte, wondbeslag en een snellere genezingstijd.

Er worden resultaten weergegeven over de afname in wondgrootte. Hieruit is te concluderen dat Manuka honing een positief effect heeft op de wondgrootte ten opzichte van de controlegroep. Echter worden deze resultaten op een verschillende manier bereikt waardoor er geen eensluidende conclusie is te geven.

Aangetoond is dat Manuka honing een specifiek effect heeft op de pH-waarde van een wond. Uit het onderzoek van Gethin en Cowman (2008c) is gebleken, wanneer er een gunstige pH-waarde wordt bereikt door middel van Manuka honing, er een positief effect op de wondgrootte wordt bereikt.

Uit onderzoek is gebleken dat Manuka honing een significant verschil geeft in de afname van de MRSA bacterie ten opzichte van de behandeling met hydrogel. Echter blijkt het minder effect te hebben op de *Pseudomonas Aeruginosa*, maar hier moet rekening gehouden worden met de ernst van de wonden waarbij de *Pseudomonas Aeruginosa* aanwezig was (Gethin & Cowman., 2008b).

In de onderzoeken van Jull en collega's (2007), Gethin en Cowman (2008a) en Robson en collega's (2009) wordt een percentage gemeten van de totaal genezen ulcera na 12 weken. Hieruit kunnen twee conclusies worden getrokken. Wanneer er wordt gekeken naar het percentage genezen wonden na 12 weken blijkt dat Manuka honing een snellere genezingstendens heeft ten opzichte van de controlegroep. Een volgende conclusie die hieruit op te maken is, is wanneer manuka honing in een calcium-alginaat (ApiNate) wordt verwerkt er een snellere genezing wordt bereikt ten op zichte van de andere soorten Manuka honing (zie diagram 2).

Aan de hand van deze literatuurstudie zijn er verschillen aangetoond. Toch zijn deze verschillen niet significant om in de toekomst op voorhand te kiezen voor een behandeling met Manuka honing. Weliswaar leveren de afzonderlijke onderzoeken toenemend bewijs voor een gunstig effect van Manuka honing maar zijn deze onderzoeken te beperkt en te verschillend van opzet om tot een overtuigend oordeel te komen.

Aanbevelingen

Gedurende de periode van deze literatuurstudie zijn er een aantal punten aan het licht gekomen waar rekening mee gehouden moet worden bij een vervolgonderzoek.

In deze literatuurstudie is gebruik gemaakt van verschillende onderzoeken. De onderzoeken hebben gebruik gemaakt van verschillende behandelingen en controles waardoor deze niet vergelijkbaar zijn. Het is raadzaam elk afzonderlijk onderzoek, toegespitst op alleen veneuze ulcera, in de toekomst te herhalen zodat de resultaten vergeleken kunnen worden. Het ligt voor de hand om de onderzoeken van Gethin en Cowman (2008b) en het onderzoek van Gethin en collega's (2008c) te controleren, omdat deze beide een onderzoek doen naar een specifiek effect van Manuka honing. Wanneer deze consistent zijn is definitief sprake van een positief effect van de toepassing van de Manuka honing.

Onderzocht moet worden of er een standaard toepassing van Manuka honing in de wondzorg van de veneuze ulcus cruris mogelijk is. Deze toepassing zou in verschillende onderzoeken onderzocht moeten worden.

Er bestaan verscheidene toepassingen van Manuka honing waarin verschil wordt gemaakt in MGO/UMF factor. Onderzocht zou moeten worden welk MGO/UMF factor de beste resultaten geeft voor de behandeling van een veneuze ulcus cruris.

In de geïncludeerde artikelen wordt gebruik gemaakt van verschillende toepassingen van Manuka honing (ApiNate, Woundcare 18+ en Medihoney). Echter zou onderzocht moeten worden welk product het beste werkt bij de verschillende stadia van de veneuze ulcera (volgens TIME of WCS-classificatiemodel).

Voor vervolgonderzoek moet onderzocht worden welke meetmethode de veranderingen van de veneuze ulcus cruris op een methodologische en valide manier vast legt. Wanneer er gebruik wordt gemaakt van dezelfde meetmethode in vervolgonderzoeken zullen de resultaten beter vergelijkbaar en daardoor betrouwbaarder zijn.

Aan de ene kant moeten de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken geverifieerd worden in vergelijkbare nieuwe onderzoeken. Aan de andere kant dient een standaard toepassing te worden ontwikkeld die in verscheidene onderzoeken met verschillende patiëntengroepen wordt toegepast. Hierbij moet er één en dezelfde meetmethode worden toegepast zodat resultaten op een valide manier worden verkregen.

De resultaten van deze verschillende toepassingen van Manuka honing dienen met elkaar worden vergeleken zodat een keuze voor een specifieke of de algemene therapie gemaakt kan worden.

Aanbeveling voor nader onderzoek aan de hand van PICO

Er op tot op heden weinig vergelijkend onderzoek gedaan naar het effect van Manuka honing als wondbehandeling bij een veneuze ulcus cruris. De onderzoeksgroep moet groot zijn van opzet om zo de betrouwbaarheidsinterval te versmallen. Ook moet de duur van het onderzoek langer dan 12 weken zijn. Het onderzoek moet bestaan uit patiënten die een veneuze ulcus cruris hebben en waarbij dus geen andere pathologieën voorkomen. De effecten van Manuka honing moeten onderling met elkaar vergeleken worden met één en dezelfde methodologie.

Het meest ideale, voor toekomstig onderzoek, is de uitvoering van randomized controlled trials op basis van deze aanbevelingen waardoor er meer bewijskracht ontstaat voor het effect van Manuka honing als wondbehandeling van een veneuze ulcus cruris.

Literatuurlijst

- Adams, C.J., Boulton, C.H., Deadman, B.J., Farr, J.M., Grainger, M. N. C., Manley-Harris, M., & Snow, M.J. (2008). Isolation by HPLC and characterisation of the bioactive fraction of New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. *Carbohydrate Research*, 651-659.
- Atrott, J., Haberlau, S., Henle, T. (2012). Studies on the formation of methylglyoxal from dihydroxyacetone in Manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. *Carbohydrate Research*, 7-11.
- Cooper, R. (2007). Honey in wound care: antibacterial properties. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär*, 1-3.
- Cooper, R. (2007). How measuring leg ulcers can empower and motivate. *Clinical practice development*, 59-64.
- Cox regression. (n.d). *Cox regression*. Opgeroepen op november 27, 2012, van StatsDirect Limited: http://www.statsdirect.com/help/survival_analysis/cox_regression.htm
- Creemers, D. T., & Bosma, D. W. (n.d). Honing en wondheling. 1-3.
- Dassen, T. W., & Keuning, F. (2007). *Lezen en beoordelen van onderzoekspublicaties*. Baarn: Houtgevers.
- Gethin, G., & Cowman, S. (2008a). Manuka honey vs. hydrogel – a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare debridement efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *Journal of Clinical Nursing*, 466-474.
- Gethin, G., & Cowman, S. (2008b). Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with manuka honey or hydrogel: an RCT. *Journal of wound care*, 241-247.
- Gethin, G., Cowman, S., & Conroy, R. (2008c). The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *International Wound Journal*, 185–194.
- Gist, S., Tio-Matos, I., Falzgraf, S., Cameron, S., & Beebe, M. (2009). Wound care in the geriatric client. *Dove press journal: Clinical Interventions in Aging*, 269-287.
- Gottrup, F., Jorgensen, B., & Karlsmark, T. (2009). News in wound healing and management. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 300-304.
- Handleiding Visitrak digital. (2011, december 14). Visitrak Digital Wound Measurement.
- Hayes, S., & Dodds, S. (2003, februari 4). *Telemedicine: a new model of care*. Opgeroepen op november 27, 2012, van Nursing times: <http://www.nursingtimes.net/nursing-practice/clinical-zones/practice-nursing/telemedicine-a-new-model-of-care/205747.article>
- Hazard Ratio (HR). (n.d). *Hazard Ratio (HR)*. Opgeroepen op november 2012, 27, van minerva-ebm: http://www.minerva-ebm.be/articles/nl/woordenlijst/hazard_ratio.htm
- Hof, N. v., Balak, F., Apeldoorn, L., Nooijer, H. d., Dubois, V. V., & Kortenof, N. v.-v. (2010). *NHG standaard Ulcus Cruris Venosum*.

- Jull, A., Walker, N., Parag, V., Molan, P., & Rodgers, A. (2007). Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. *British Journal of Surgery*, 175–182.
- Kuiper, C., Verhoef, J. C., & de Louw, D. (2008). *Evidence-Based practice voor paramedici*. Den Haag: LEMMA.
- Lee, D., Sinno, S., & Khachemoune, A. (2011). Honey and Wound Healing. *Am J Clin Dermatol*, 181-190.
- Mandal, M., & Mandal, S. (2011). Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 154-160.
- Majtan, J., Klaudiny, J., Bohova, J., Kohutova, L., Dzurova, M., Sediva, M., Bartosova, M., & Majtan, V., (2012). Methylglyoxal-induces modifications of significant honeybee proteinous components in manuka honey: Possible therapeutic implications. *Elsevier*, 671-677.
- Mavric, E., Wittmann, S., Barth, G., & Henle, T. (2008). Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. *Mol. Nutr. Food Res.*, 1-7.
- Mekkes, Dr.J.R. (2010, oktober 15). *CEAP classificatie*. Opgeroepen op november 27, 2012, van Huidziekten: <http://www.huidziekten.nl/flebologie/CEAPnl.htm>
- Molan, P. (2011). The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing. *Wound Practice and Research*, 204-220.
- Molan, P., & Allen, K. (1996). The effect of gamma- irradiation on the antibacterial activity of honey. *J Pharm Pharmacol*, 1206-1209.
- Molan, P., & Henle, T. (n.d.). *Manuka honing onderzoek*. Opgeroepen op december 19, 2012, van Manuka honing: <http://www.manukahoning.nl/manuka-honing-onderzoek.php>
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. (2010). *Richtlijn diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum*. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden.
- Neumann, H., Tazelaar, D., Wittens, C., Veraart, J., & Schoevaerds, J. (2003). *Leerboek flebologie*. Utrecht: Lemma BV.
- Palfreyman, S., Nelson, E., & Michaels, J. (2010). Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *British medical journal*, 1-12.
- R 315 pH. (n.d). *Portable pH Analysis Sets*. Opgeroepen op november 27, 2012, van Direct Industry : pdf.directindustry.com/pdf/reagecon/environmental-catalogue/28327-2519-5.html
- Robson, V., Dodd, S., & Thomas, S. (2009). Standardized antibacterial honey (Medihoney) with standard therapy in wound care: randomized clinical trial. *Journal of advanced nursing*, 565-575.

- Schott BlueLine. (n.d). *Blueline 27 glass surface electrode*. Opgeroepen op november 27, 2012, van Schott: h66k1.catalogus.de/pdf/342/labaratory_electrodes.pdf
- Simon, A., Traynor, K., Santos, K. B., Bode, U., & Molan, P. (2009). Medical Honey for Wound Care—Still the ‘Latest Resort’? *eCAM*, 165–173.
- Smith, S. (2009, april). *Wisegeek*. Opgeroepen op december 06, 2012, van Manuka honey: <http://www.wisegeek.org/what-is-manuka-honey.htm#honey>
- Song, J., & Salcido, R. (2011). Use of Honey in Wound Care: an Update. *Advances in skin & wound care*, 40-44.
- Sugama, J., Matsui, Y., Sanada, H., Konya, C., Okuwa, M., & Kitagawa, A. (2007). A study of the efficiency and convenience of an advanced portable Wound Measurement System (VISITRAK). *Journal of clinical nursing*, 1265-1269.
- van Vloten, W., Degreef, H., Stolz, E., Vermeer, B., & Willemze, R. (2000). *Dermatologie en venereologie*. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg.
- van Waeyenberghe, P., & Maene, B. (n.d). *Waarom een wonde chronische blijft, en wat is een mogelijke oplossing hiervoor*. Opgeroepen op december 13, 2012, van Wondzorg: http://www.wondzorg.be/Teksten/ALG_2010_Waarom%20een%20wonde%20chronisch%20blijft,%20en%20wat%20is%20een%20mogelijke%20oplossing%20hiervoor_.pdf
- Vandeputte, J. (2002). Honing onomwonden wondverzorging. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, 1-6.
- Verdonk, H.P.M. (2006). *Oedeem en oedeemtherapie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Vermeulen, H., Schreuder, S., Lubbers, M., & Ubbink, D. (2009). Kunnen chirurgen en verpleegkundigen open wonden betrouwbaar beoordelen volgens het WCS-model? *WCS*, 31-34.
- Vloten, dr. W.A van, Degreef, dr.H., Stolz, dr. E., Vermeer, dr.B., & Willemse, dr.R. (2007). *Dermatologie en venereologie*. Maarsen: Elsevier gezondheidszorg.
- Wierbos, H. (2010). Honing: Laatste redmiddel of eerste keus. *WCS*, 43-47.
- Wit-Gele Kruis van Vlaanderen. (2010). *Handboek wondzorg*. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg.
- Woundcare Consultant Society [WCS]. (2009). *Wondenboek*. Leiden: Woundcare Consultant Society.

Bijlagen

Bijlage I: Level of evidence

Deze zijn opgebouwd uit verschillende niveaus (Kuiper, Verhoef, Cox & Louw de, 2008):

- Niveau 1: systematic review
- Niveau 2: randomized controlled trial (RCT)
- Niveau 3: controlled clinical trial (CCT)
- Niveau 4: cohorts en patiëntencontrole onderzoek
- Niveau 5: mening van deskundige

Bijlage II: Zoekstrategie

Databank	#	Zoekwoorden	Hits
Pubmed	1	"Varicose Ulcer"[Mesh] AND "Honey"[Mesh]	10
	2	"Varicose Ulcer"[Mesh] AND "Honey"[Mesh] Limits: Review, systematic review Controlled Clinical Trial Randomized Controlled Trial	7
	3	"Varicose Ulcer"[Mesh] AND "Hydrogel"[Mesh] Limits: Publication date: 2007	2
	4	Hydrogel AND venous ulcer Limits: Review, systematic review Controlled Clinical Trial Randomized Controlled Trial Human Publication date: 2007	8
	5	"Varicose Ulcer"[Mesh] AND standard therapy Limits: Review, systematic review Controlled Clinical Trial Randomized Controlled Trial	30
	6	Manuka honey wound healing	7
	7	Manuka honey antibacterial	3
	8	((("Honey"[Mesh]) AND "Bandages, Hydrocolloid"[Mesh]) AND "Hydrogel"[Mesh]) AND "Varicose Ulcer"[Mesh] Limits: Review, systematic review Controlled Clinical Trial Randomized Controlled Trial Human Publication date: 2007	0
	9	("Hydrogel"[Mesh] AND "Bandages, Hydrocolloid"[Mesh]) AND "Varicose Ulcer"[Mesh] Limits: Review, systematic review Controlled Clinical Trial Randomized Controlled Trial Human Publication date: 2007	1

	10	hydrogel AND chronic wounds	3
		Limits: Review, systematic review Controlled Clinical Trial Randomized Controlled Trial Human Publication date: 2007	
Cinahl	1	Venous ulcer AND Honey	34
	2	Venous ulcer AND Honey	11
		Limits toegevoegd: Publication date: 2007 Full text	
	3	Manuka honey	13
		Limits toegevoegd: Publication date: 2007 Full text	
	4	Varicose ulcer AND hydrogel	2
	5	Varicose ulcer AND standard therapy	1
	6	Manuka honey AND venous ulcer OR varicose ulcer	5
		Limits toegevoegd: Publication date: 2007 Full text	
	7	Hydrogel AND venous ulcer OR varicose ulcer	6
		Limits toegevoegd: Publication date: 2007 Full text	
	8	Hydrogel AND venous ulcer OR varicose ulcer	14
		Limits toegevoegd: Publication date: 2007 Full text	
Cochrane	1	MeSH descriptor: [Honey] explode all trees AND MeSH descriptor: [Varicose Ulcer] explode all trees	1
		Cochrane Reviews	
	2	MeSH descriptor: [Varicose Ulcer] explode all trees AND Manuka honey	2
		Cochrane Reviews	
	3	Hydrogel AND venous ulcer Cochrane Reviews	1

4	Hydrogel AND chronic wound Cochrane Reviews	0
5	Manuka honey Cochrane Reviews	1
6	MeSH descriptor: [Varicose Ulcer] explode all trees Cochrane Reviews	9
7	Venous ulcer	29

Bijlage III: Datapreparatie

Auteur, jaartal	Soort onderzoek	Doel	N= Populatie	Meetinstrumenten uitkomstmaten	Interventie	Controle	Statistische analyse	Resultaten	Level of evidence: Kuiper (2008)
(Jull, 2007)	RCT	Een onderzoek naar het effect van calciumalginaat verbanden geïmpregneerd met Manuka honing als wondverzorging van veneuze ulcera.	368 Alle deelnemers kregen een compressie verband na de wondverzorging. 178 randomized met honing behandeling 181 tot de standaard behandeling	Door middel van de <u>margolis index (zie begrippenlijst)</u> wordt er een randomisatie gemaakt. Door middel van digitale fotografie is de voortgang bijgehouden. Wanneer er sprake was van symptomen van een infectie is er een uitstrijkje gemaakt van het wondbed. Na 12 weken werd er door een onafhankelijke verpleegkundige gemeten hoeveel ulcera er geheel genezen waren door middel van gehele epithalisatie en zonder enige aanslag nog aanwezig. In de honinggroep was een totale wondgenezing na 12 weken bij 55,6 % en bij de standaard behandeling 49,7% Absolute toenames van 5,9% = p=0,258	Honing geïmpregneerde calciumalginaat verbanden bij een veneuze ulcus cruris.	Er werd door verschillende verpleegkundige naar het begin en eindstaat van de wond gekeken om de mate van overeenstemming te testen.	De gegevens over de tijd tot genezing zijn verwerkt door middel van de Kaplan-meier curve, de log rank test en de Cox-proportional hazards.	<u>De gemiddelde genezingstijd</u> (p=0.553) Manuka honing: 63,5 dagen Controlegroep: 65,3 dagen <u>Genezen ulcera na 12 weken</u> (p=0.258) Manuka honing: 55,6% Controlegroep: 49,7 <u>Verandering in wondgebied</u> (p=0.186) Manuka honing: 74,1% Controlegroep: 65,5 % <u>Bijwerking pijn</u> Manuka honing: 47 patiënten Controlegroep: 18 patiënten <u>Percentage ontstaan infectie(s)</u> Manuka honing: 17,1% Controlegroep: 22,1%	2

Auteur, jaartal	Soort onderzoek	Doel	N= Populatie	Meetinstrument en uitkomstmaten	Interventie	Controle	Statistische analyse	Resultaten	Level of evidence : Kuiper 2008)
Gethin & Cowman 2008a	RCT	Het effect meten van Woundcare 18+(Manuka honing) ten opzichte van IntraSite(hydrogel) bij de wondverzorging van een veneuze ulcus cruris.	108 Verdeeld over twee gelijke groepen van 54	Randomisatie heeft plaats gevonden volgens de Margolis index. Metingen zijn gedaan in week 4 en 12. Naar de afname van aanslag op de wond in week 4 en de afname van de grote van de wond is in week 4 en 12 gemeten. Wekelijkse wondmetingen zijn uitgevoerd met behulp van Visitrak digitale planimetrie, het percentage van aanslag werd kwantitatief beoordeeld.	Vooraf zijn alle wonden schoon gemaakt met warm water. Wondverzorging door middel van Woundcare 18+ (Manuka honing) in vergelijking met IntraSite Met foamverband zijn beide toepassing op de plek gehouden en ook beide groepen ontvingen compressietherapie	Gedurende 4 weken werden de patiënten behandeld met Woundcare 18+ of IntraSite gel in combinatie met compressietherapie. Hierna kregen alle deelnemers follow-up behandelingen gebaseerd op het klinische beeld van de wond. Follow-up werd uitgevoerd na 12 weken.	Alle statische analyses zijn uitgevoerd door middel van Spss. De wilcoxon-rank heeft het verschil in grote gemeten. De effecten van de behandeling werd door middel van de Mangolis test geanalyseerd .	<u>Na 4 weken:</u> 80% van alle wonden heeft meer dan 50% reductie van het wondbeslag. Tussen de twee behandelingen was geen significant verschil (p=0.367). De epithalisatie van de Manuka honing groep was significant (p=0.042) ten opzichte van hydrogel. <u>Gemiddelde afname wondbeslag</u> (p= 0.054) Manuka honing: 67% Hydrogel: 52,9% <u>Gemiddelde afname wondgrootte:</u> (p=<0.001) Manuka honing:34% Hydrogel: 13% <u>Genezen ulcera na twaalf weken</u> (p=0.037) Manuka honing: 44% Hydrogel: 33% <u>Ontstaan infectie(s)</u> Manuka honing: 6 Controlegroep: 12	2

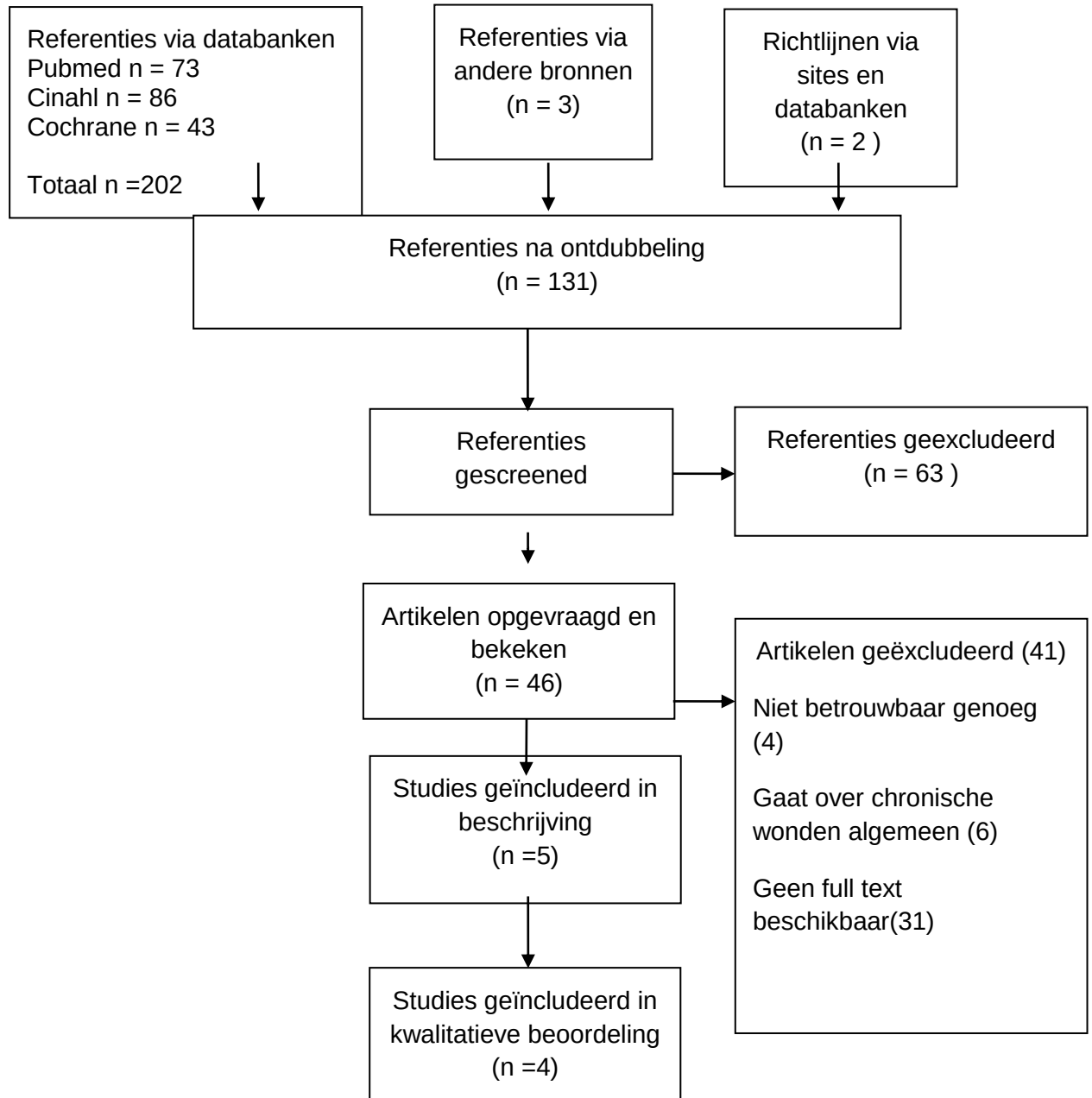
Auteur, jaartal	Soort onderzoek	Doel	N= Populatie	Meetinstrument en uitkomstmaten	Interventie	Controle	Statistische analyse	Resultaten	Level of evidence: Kuiper 2008)
Gethin en Cowman (2008b)	RCT	De reden van dit onderzoek is de bacteriologische verandering waar te nemen bij een behandeling van een veneuze ulcus cruris door middel van een wondbehandeling met Manuka honing of een hydrogel.	108 Verdeeld over twee gelijke groepen van 54	Er is een kweek afgenomen door middel van 2 wattenstaven. De pijnscore is bijgehouden door middel van de VAS Er is d.m.v. een verschil tussen het aantal en soort bacteriën dat aanwezig was in het begin van de behandeling en aan het einde van behandeling gekeken welke verschillen er zijn in het wondbed.	Vooraf zijn alle wonden schoon gemaakt met warm water. Wondverzorging door middel van Woundcare 18+ (Manuka honing) in vergelijking met IntraSite(=hydrogel) Met foam verband zijn beide toepassing op de plek gehouden en ook beide groepen ontvingen compressietherapie	De patiënten zijn gedurende 4 weken behandeld met honing of hydrogel en na 12 weken is er gecheckt voor het uiteindelijke resultaat.	Alle resultaten die zijn verkregen zijn berekend en verwerkt doormiddel van spss.	<u>Na 4 weken afname MRSA:</u> Manuka honing: 70% Hydrogel: 16% <u>Na 4 weken afname Pseudomonas aeruginosa:</u> Manuka honing: 33% Hydrogel: 50% <u>De reductie van wondpijn na 1 week (p=<0.05)</u> Manuka honing: 52% Hydrogel: 34% <u>Afname wondpijn</u> Manuka honing: 52% Controlegroep: 34%	2

Auteur, jaartal	Soort onderzoek	Doel	N= Populatie	Meetinstrument en uitkomstmaten	Interventie	Controle	Statistische analyse	Resultaten	Level of evidence: Kuiper 2008)
Robson en collega's (2009)	RCT	Een onderzoek naar de werking van Manuka honing in vergelijking met de standaard therapie. Er wordt vooral gekeken hoe snel een afname van 50% wordt gemeten vanaf de start van het onderzoek.	105, waarvan 73 een veneuze ulcus cruris, 15 een borstwond en 17 overige wonden.	De randomisatie is toegepast door middel van een computersoftware (STATA version 8.2). Deze computer software heeft de randomisatie toegespitst op twee factoren zoals leeftijd en de wondgrootte Digitale fotografie, Leg Ulcer Telemedicine System (LUTMS), Een volledige wond evaluatie werd elke 2 weken herhaald – 12 weken.	52 patiënten ontvingen Medihoney wat tot ongeveer 3 mm diepte is aangebracht gevold door hechtend en absorberend verband De controle groep bestond uit 53 patiënten die een therapie ontving wat op dat moment toepasbaar was. Bij debridement ontvingen deze patiënten een hydrogel. Beide groepen kregen compressietherapie indien de wond op het been zat.	Gedurende het onderzoek werd elke 2 weken de wond volledig geëvalueerd tot de 12 ^e week. Hierna na elke 4 weken tot de 24 ^e week.	Het onderzoek werd geanalyseerd en gerapporteerd naar aanleiding van het CONSORT richtlijn.	<u>Gemiddelde reductie van 50% wondgrootte</u> Manuka honing: 32 dagen Controlegroep: 46 dagen <u>De gemiddelde genezingstijd</u> Manuka honing: 100 dagen. Controlegroep: 140 dagen. <u>Genezen wonden na 12 weken</u> (p=0.321) Manuka honing: 46,2% Controlegroep: 34% <u>Genezen wonden na 24 weken</u> Manuka honing: 72,7% controlegroep: 63,3%	2

Auteur, jaartal	Soort onderzoek	Doel	N= Populatie	Meetinstrument en uitkomstmaten	Interventie	Controle	Statistische analyse	Resultaten	Level of evidence: Kuiper 2008)
Gethin et al., 2008c	Open label, niet gerandomiseerde studie	Het effect van Manuka honing op de pH-waarde van een wond meten	Een totaal van 17 waarvan 8 mannen en 9 vrouwen met in totaal 20 ulcera 50% van de ulcera waren veneus 35% was een mix 10% was arterieel 5% druk ulcer	De wondgrootte werd gemeten met Visitrak digital planimetry. De pH van de wond werd gemeten met Blueline 27 glass surface electrode en R 315 pH meter set Digitale fotografie.	De belangrijkste deel van dit onderzoek was het evalueren van de verandering van de pH en wondgrootte na een behandeling met ApiNate (Manuka honing) na twee weken. Patiënten met veneuze ulcera kregen ook een compressietherapie.	Er is een pH afgenomen in het begin van het onderzoek. Na twee weken is dit opnieuw geëvalueerd waaruit de percentages zijn voortgevloeid	Alle uitkomsten zijn geanalyseerd door middel van Stata release 9.2.	Na 2 weken gemiddelde afname wondgrootte: Indien pH <7,6 (start onderzoek) was er een afname van 32% Indien pH >8.0 (start onderzoek) was er een minimale afname van 5 % of een zelfs een verergering van 38%.	4

Bijlage IV: Flowdiagram literatuur

Uit: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097



Bijlage V: CBO beoordelingsformulieren randomized controlled trial

Beoordeling van de kwaliteit van een randomized clinical trial (RCT)

Naam beoordelaar: Datum:

Titel:

Auteurs:

Bron:

Beoordeling van de validiteit

Korte beschrijving van de interventie:

.....

Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):

.....

VALIDITEIT

1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Degene die patiënten in het onderzoek insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?

☐ Ja

☐ Nee, maar in de analyses is hiervoor wel gecorrigeerd

☐ Nee, en in de analyses is hiervoor niet gecorrigeerd

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?

☐ Ja

☐ Nee ← Is selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden / loss-to-follow-up niet beschreven

8. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

TUSSENOORDEEL

10. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

☐ Voldoende valide en toepasbaar ⇐ ga verder bij 11

☐ Twijfelachtig ⇐ ga verder bij 11

☐ Onvoldoende valide en toepasbaar U kunt stoppen met het invullen van de checklist, tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn (terugkoppelen naar de werkgroep)

11. Niet van toepassing

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

12. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse situatie?

(hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de beschikbare therapeutische faciliteiten)

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

13. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?

(meerdere opties tegelijk mogelijk)

☐ algemene bevolking

☐ eerste lijn

☐ tweede lijn

☐ academische ziekenhuizen

☐ perifere ziekenhuizen

☐ derde lijn

CONCLUSIE

14. Conclusie met betrekking tot het artikel en de waarde van de interventie

Bijlage VI: Tabel methodologische kwaliteit

	(Jull et al., 2007)	(Gethin & Cowman, 2008a)	(Gethin & Cowman, 2008b)	(Robson et al., 2009)
1 Randomisatie	Ja	Ja	Ja	Ja
2 Blindering randomisatie volgorde	Ja	Ja	Ja	Ja
3 Blindering patiënten	Nee	Nee	Nee	Nee
4 Blindering behandelaars	Nee	Nee	Nee	Nee
5 Blindering effectbeoordelaars	Ja	Ja	Ja	Te weinig informatieve om te beoordelen
6 Vergelijkbare groepen	Ja	Ja	Ja	Ja
7 Follow-up beschikbaar	Ja	Ja	Ja	Ja
8 Analyse patiënten	Ja	Ja	Ja	Ja
9 Gelijk behandeld	Ja	Ja	Ja	Ja
10 Resultaten valide en toepasbaar	Ja	Ja	Ja	Ja
11 N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
12 Resultaten in Nederland toepasbaar	Ja	Ja	Ja	Ja
13 Welke echelons toepasbaar	1e en 2e lijns	1e en 2e lijns	1e en 2e lijns	1e en 2e lijns
14 Conclusie	De deelnemers werden willekeurig toegewezen aan twee groepen door een onafhankelijke centrale telefoon service. De toewijzing was sequens en gestratificeerd door studie centrum. Ook is er gebruik gemaakt van de Margolis index 12 hierdoor zijn de patiënt groepen aan elkaar gelijk. Goed bruikbaar artikel.	Dit artikel heeft een goede kwaliteit. De patiënten zijn goed gerandomiseerd via twee onafhankelen van dit onderzoek. De patiënt en de behandelaar konden niet geblindeerd worden omdat de Manuka honing een kleur heeft en de control behandeling bestond uit een hydrogel. Deze kleurverschillen gaven al aan welke behandeling men kreeg.	Dit artikel heeft ook een goede kwaliteit Dit artikel bestaat uit de zelfde onderzoeksgroep als het andere artikel van Gethin en Cowman 2008. Dus ook hierbij zijn de patiënten goed gerandomiseerd. Ook is de beoordelaar van het aantal bacteriën een geblindeerde laborant. Ook staat er een goede analyse beschreven van de patiënten	Toewijzing van de behandeling ging met behulp van een computer software waarbij de grootte van de wond en de leeftijd belangrijke factoren waren voor de verdeling van de patiënten. Hierdoor ontstonden er groepen die goed gerandomiseerd en gelijk verdeeld waren. Er is echter te weinig informatie over de effectbeoordelaars. Hierdoor is dit artikel voldoende bruikbaar.

Bijlage VII: Meetmethode

Er bestaan verschillende meetmethode voor het vaststellen van een diagnose van een wond. Voordat er vastgesteld kan worden wat de oorzaak is van een wond wordt er een onderzoek uitgevoerd. Het onderzoek wordt gestart met een uitgebreide anamnese. Hierna zal er een flebologisch onderzoek gedaan worden zodat de klachten van de anamnese verklaard worden aan de hand van de flebologie.

Indien klinisch onderzoek niet voldoende is om te differentiëren is aanvullend onderzoek noodzakelijk. Volgens het WCS (2009) wordt het afnemen van een enkel/arm index aanbevolen. Dit is een meetinstrument om de bloeddruk te meten. Zeventig procent van de ulcera ontstaat door CVI, maar het kan ook ontstaan door bijvoorbeeld een arterieel probleem. Om een achterliggend arteriele oorzaak uit te sluiten kan een enkel/arm index uitgevoerd worden (WCS, 2009). Een aanvullend onderzoek kan ook bestaan uit een duplex onderzoek. Dit is een meetinstrument wat een eventuele klepinsufficiëntie aantoont en het contraheren van de vaten en de diameter vaststelt. (WCS, 2009)

De aard van de CVI wordt volgens de CEAP classificatie waargenomen (zie tabel 3) (WCS, 2009). De CEAP classificatie is een internationale classificatie voor de verschillende vormen van veneuze insufficiëntie. Er wordt gescoord op 4 aspecten; klinisch beeld, etiologie, anatomie en pathofysiologie” (Mekkes, Dr.J.R., 2010)

C clinical status (kliniek)	E etiologie	A anatomie	P pathofysiologie
C0 geen zichtbare afwijkingen	Ec congenitaal	AS superficieel	PR reflux
C1 reticulaire venen	EP primair	AP perforerend	PO obstructie
C2 varices	ES secundair	AD diep	PR, O combinatie
C3 Oedeem			
C4 huidveranderingen			
C5 C4+ genezen ulcus			
C6 C4 + open ulcus			

Tabel 3. CEAP classificatie uit WCS (2009)

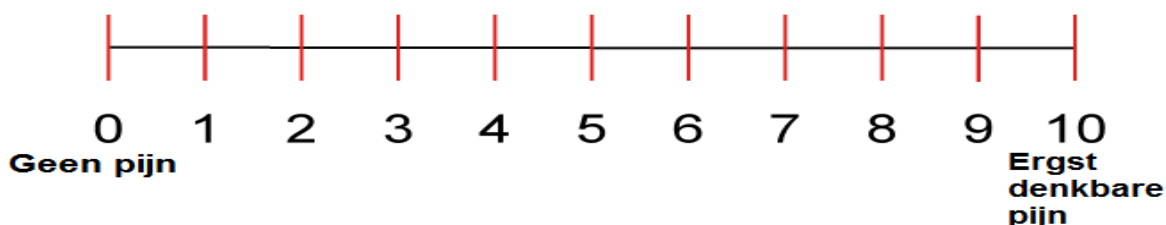
Digitale fotografie kan een belangrijk onderdeel zijn in de meting van een wond. Er moet gebruik gemaakt worden van dezelfde camera en de patiënt moet zich in dezelfde positie bevinden als de vorige meting. Vooral bij diepe wonden is het van belang dat de patiënt op steeds op dezelfde wijze een bepaalde lichaamshouding aanhoudt. Hierbij neemt de betrouwbaarheid van de meting toe (WCS, 2009).

Bij het maken van de foto is het belangrijk een meetlint zowel horizontaal als verticaal naast het ulcus te leggen. In tabel 4 staan een aantal adviezen betreffende digitale fotografie volgens het NHG-Standaard Ulcus cruris venosum (2010).

Fotografie	Camera
• geen flits, niet inzoomen • genoeg licht, strijklicht • ISO-waarde 400 • witbalans; eventueel instellen op kunstmatig licht • (super)fine compressiestand • 1 overzichtsfoto, 2 detailfoto's (met macro-stand) • meetlint aan twee zijden leggen om grootte van ulcus aan te geven	• minimaal 3 megapixels • lichtgevoelige lens; camera die snel scherp kan stellen • goede (super)macrofunctie; afstand tot object tussen de 1 en 6 cm • snelle reactietijd van de camera • groot LCD-scherm • minimaal 2x zoom • geheugenkaart van minimaal 128 MB

Tabel 4. Adviezen voor het maken van goede digitale foto's

De wondpijn kan gemeten worden volgens een numerieke schaal. Een voorbeeld hiervan is de Visuele Analoge Schaal (VAS). Hierbij vraagt de behandelaar aan de patiënt de pijn een cijfer te geven waarbij nul "geen pijn" is en tien de "ergst denkbare pijn" (NHG, 2010). In figuur 3 ziet u een voorbeeld van de VAS.



Figuur 3 Visuele Analoge Schaal (VAS) via www.fibroaction.org

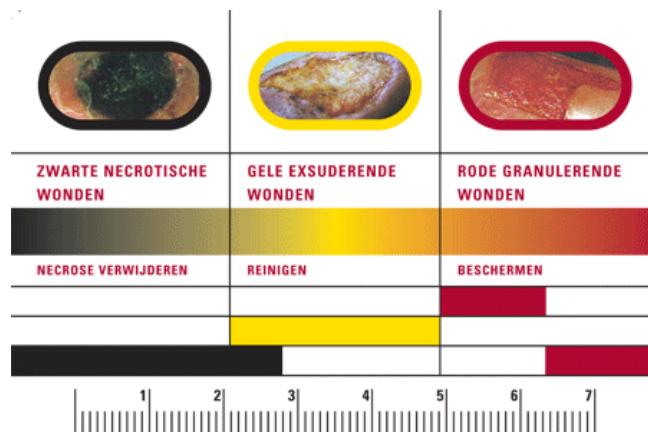
Om de vorm en grootte van een wond te meten bestaan er wondmeetsystemen waarbij er een doorzichtig rastervel op de wond wordt gelegd, om vervolgens overgetrokken te worden. Indien dit wondmeetsysteem niet beschikbaar is kan men ook een meetlint gebruiken (WCS, 2009). Bij het onderzoek van Gethin en Cowman (2008a+b) wordt de Visitrak digital planimetry gebruikt. Dit is een digitaal meetinstrument dat metingen verricht bij een wond. Het meet de oppervlakte, lengte, breedte en hoogte van gezond en necrotisch weefsel. Daarnaast kan de Visistrak digital planimetry ook worden gebruikt om het percentage van verandering (van het wondoppervlakte) te berekenen ten op zichte van een vorige meting. In vindt u de uitleg over de Visitrak (Handleiding Visitrak digital, 2011). In een aantal RCT's die zijn besproken in dit onderzoek wordt de Margolis index bijgehouden. De Margolis index is een prognostische score, wat is afgeleid van dichotome indelingen, van een gebied van een veneuze ulcus cruris en de duur van genezing van een ulcus (zie begrippenlijst) (Jull et al., 2007).

De metingen die worden gedaan gedurende de behandeling moet elke keer op dezelfde wijze worden afgenomen. Het bijhouden en uitgebreid omschrijven van de gegevens in een dossier is daarom noodzakelijk zodat een meting door iemand anders op precies dezelfde wijze kan worden nagedaan (WCS, 2009).

Hazard Ratio is een methode om een risico te berekenen wanneer patiëntengegevens zijn verzameld. (HR): "De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel, dat toelaat een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en het feit dat niet elke persoon even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van de hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip" (Hazard Ratio (HR), n.d).

Bijlage VIII: Wondgenezing

De wondbehandeling wordt bepaald aan de hand van de kleur, diepte, geur en de hoeveelheid exsudaat van de wond. De kleur van de wond kan men meten met het WCS-classificatiemodel (zie afbeelding 4). Dit classificatiemodel geeft aan in welke fase de wond zich bevindt. Het doel van de behandeling wordt op dat moment hierop vastgesteld. De diepte van een wond kan men meten met verschillende dieptemeters die speciaal hiervoor zijn ontwikkeld (WCS, 2009). Volgens de auteurs Vermeulen, Scheuder, Lubbers en Ubbink (2009) is de WCS slechts in een drietal studies onderzocht. Zij hebben een nieuw onderzoek gedaan naar de betrouwbaarheid van het WCS-model onder verpleegkundige en chirurgen. Hieruit is naar voren dat het WCS een betrouwbaar classificatiemodel is.



Figuur 4. WCS-classificatiemodel (WCS, 2009)

De wondgenezing bestaat uit vier fases namelijk (Wit-Gele Kruis van Vlaanderen, 2010):

- Ontstekingsfase
- Granulatiefase
- Maturatiefase
- Littekenvorming

Deze fases kunnen in een grote wond soms tegelijk voorkomen maar eindigt altijd met de laatste fase (WCS, 2009).

De veneuze ulcus cruris valt onder een chronische wond. Onder een chronische wond verstaat men een wond die niet genezen is binnen de 6-12 weken. Door vertragende factoren (druk, veneuze of arteriële insufficiëntie, diabetes mellitus, kolonisatie van bacteriën, slechte voedingstoestand en veranderde immunologische status) kan een acute wond evolueren naar een chronische wond (Wit-Gele Kruis van Vlaanderen, 2010).

Wondheling

- Zwarte wonden: Bij een veneus ulcus cruris komt zwarte necrose nauwelijks voor (bij arteriële ulcus wordt dit wel gezien). Indien necrose aanwezig is zal de patiënt moeten worden verwezen naar de arts voor aanvullend onderzoek (Wit-Gele Kruis van Vlaanderen, 2010). Er wordt gesproken over een zwarte kleur, echter hoeft dit niet altijd op de voorgrond te liggen. Een bruin-grijs-gelige kleur komt ook voor. Bij deze wonden is het van belang dat het debris moet worden verwijderd (WCS, 2009). Bij deze wonden kan een magistrale bereiding van honing worden gebruikt. Dit zorgt voor een oplossing van de necrose. (Wit-Gele Kruis van Vlaanderen, 2010) (zie afbeelding 5).
- Gele wonden: Het geel van de wond is een beslag wat bestaat uit samengeklonterde eiwitten en celresten. Het is van belang om de gele laag te verwijderen voor een voorspoediging van de wondgenezing. Gele wonden kunnen een sterke geur hebben (WCS, 2009). De honing kan ervoor zorgen dat de geur van deze wonden wordt verminderd (Vandeputte, 2002) (Wierbos, 2010). Daarnaast zorgt honing ook voor de antibacteriële werking en heeft een anti-inflammatoire werking (zie afbeelding 5).
- Rode wonden: Wanneer een wond een rode kleur heeft is er sprake van granulatieweefsel. Bij rode wonden is het belangrijk om de wondbodem te beschermen tegen uitdroging (WCS, 2009). Volgens Wierbos (2010) kan honing bij

deze laatste fase een vochtig wondklimaat realiseren doordat honing zorgt voor een stimulatie van lymfe en voedingsstoffen. Hierdoor ontstaat re-epithalisatie (zie afbeelding 5).

Wondfase		Rol van honing in wondheling	
	Zwart = Necrotische wond	Debridement: • Lost necrotisch weefsel op	
	Geel = Geïnfecteerde wond	Antimicrobieel: • Bacteriën, schimmels Anti-inflammatoir Bestrijdt wondgeur	
	Rood = Granulatie	Stimulatie van granulatiweefsel Creëert vochtig wondmilieu	

Figuur 5. Rol van de honing in de fases van het WCS-classificatiemodel (Creemers & Bosma, n.d)

TIME

TIME is een model voor wonden. In geen van de artikelen die geïnccludeerd zijn wordt de TIME benoemd. Er wordt in de artikelen apart gesproken over de verschillende onderdelen, maar niet als 1 model. Deze afkorting staat voor:

- T=Tissue management
- I=Inflammation and infection control
- M=Moisture balance
- E=Epithelial (edge) advancement

Dit model is een ondersteuning voor de wondbehandeling waardoor op er op een efficiënte manier behandeld kan worden (Wit-Gele Kruis van Vlaanderen, 2010).

Bijlage IX: Samenvatting artikelen

Jull en collega's (2007)

Doel onderzoek

Een effectmeting van Manuka honing ten opzichte van standaard therapie bij een veneuze ulcus cruris.

Patiënten

Een totaal van 368, hiervan waren er 359 met een veneuze ulcus en 7 met een gemixte ulcus (1.95%). De randomisatie is toegepast door middel van de margolis index (zie begrippenlijst).

Toepassing

Hierbij ontvingen 178 patiënten ApiNate™ UMF 12+ (Manuka honing, geïmpregneerd in een calcium alginaat) en 181 patiënten een wondmiddel wat op dat moment toepasbaar was. Na elke wondverzorging ontving de patiënt een compressietherapie.

Meetinstrumenten

Door middel van digitale fotografie is de voortgang bijgehouden. Wanneer er sprake was van symptomen van een infectie is er een uitstrijkje gemaakt van het wondbed.

Duur onderzoek

12 weken

Gethin en Cowman (2008 a+ b)

Onder eenzelfde onderzoekspopulatie zijn twee onderzoeken uitgevoerd.

Doel onderzoek

Gethin en Cowman (2008a) Een verschil in effect is gemeten tussen Manuka honing en hydrogel als wondverbandmiddel bij een veneuze ulcus cruris.

Gethin en Cowman (2008b) hebben een verschil gemeten, voornamelijk gericht op de werking van Manuka honing op verschillende bacteriën zoals de MRSA en de Pseudomonas aeruginosa.

Patiënten

Er hebben 108 patiënten deelgenomen. De randomisatie is toegepast door middel van de margolis index (zie begrippenlijst).

Toepassing

Alle wonden zijn schoongemaakt met warm kraanwater. Beide groepen bestonden uit 54 patiënten. Een groep ontving Woundcare 18+ (Manuka honing) en de andere IntraSite Gel (hydrogel). De Manuka honing is wekelijks met een dosering van 5g/20cm² aangebracht en de hydrogel is wekelijks met 3g/20cm² aangebracht. Met een foamverband zijn de verschillende toepassingen op hun plek gehouden. Beide groepen ontvingen na de wondbehandeling een compressieverband.

Meetinstrumenten

Gethin en Cowman (2008a); Er is wekelijks een meting uitgevoerd door middel van Visitrak digital planimetry (zie bijlage VIII).

Gethin en Cowman (2008b); Er is in het begin van het onderzoek een kweek afgenomen door middel van twee wattenstaven om te bepalen welke bacteriën aanwezig waren. Na vier weken is dit herhaald om een verschil in kaart te brengen. De wondpijn is gemeten aan de hand van Visuele Analoge Schaal (VAS), waarbij 0 geen pijn is en 5 de meest denkbare pijn (zie bijlage VII).

Duur onderzoek

Gethin en Cowman (2008a); 12 weken

Gethin en Cowman (2008b); 12 weken

Robson en collega's (2009)

Doel onderzoek

Een effectmeting van Manuka honing ten opzichte van standaard therapie.

Patiënten

Een totaal van 105 patiënten heeft deelgenomen aan het onderzoek. Hiervan leed 73 aan een ulcus, 15 aan een borstwond en 17 aan overige wonden. De randomisatie is toegepast door middel van een computer software (STATA version 8.2). Deze computer software heeft de randomisatie toegespitst op twee factoren; leeftijd (<40 en >40 jaar oud) en de wondgrootte (<10 en >10cm²).

Toepassing

De Manuka honinggroep (Medihoney™) bestond uit 52 patiënten. Bij deze groep werd de Medihoney™ tot ongeveer 3 mm diepte aangebracht, gevolgd door een hechtend en een absorberend verband. De controlegroep bestond uit 53 patiënten die een behandeling ontving wat op dat moment geschikt werd gevonden door de behandelde arts of verpleegkundige. Indien er in deze groep sprake was van debridement in een wond dan ontving de patiënt een hydrogel. Indien de wond op het been zat, ontvingen beide groepen compressietherapie

Meetinstrumenten

Er is gebruik gemaakt van digitale fotografie om de wonden in beeld te brengen. Dit is door middel van het Leg Ulcer Telemedicine System (LUTMS) in een elektronisch patiënten dossier in kaart gebracht (Hayes & Dodds, 2003).

Duur onderzoek

24 weken

Gethin, Cowman en Conroy (2008c)

Doel onderzoek

Een effectmeting van de pH-waarde op de wondgrootte, verkregen door Manuka honing.

Patiënten

Een totaal van 17 patiënten heeft deelgenomen aan het onderzoek met een totaal van twintig ulcera. Er was niet alleen sprake van veneuze ulcera (50%), maar ook gemixte pathologie (35%), arterieel (10%) en drukulcus (5%).

Toepassing

Alle patiënten zijn behandeld met ApiNate (Manuka honing geïmpregneerd in een calcium alginaat). De patiënten die leden aan een veneuze ulcus ontvingen na de wondverzorging een compressie verband.

Meetinstrument

In het begin van het onderzoek is de pH waarde bepaald door middel van Blueline 27 glass surface electrode (Schott BlueLine, n.d) en de R315 pH meter set (R 315 pH, n.d). De wondgrootte is gemeten met Visitrak digital planimetry (zie bijlage VIII) en gefotografeerd met een digitale fotocamera.

Duur onderzoek

2 weken

Bijlage X: Discussie geschreven door M. Visser

Na het uitvoeren van deze literatuurstudie zijn er een aantal discussie punten duidelijk naar voren gekomen. Met de combinatie veneuze ulcus cruris en Manuka honing zijn er verschillende artikelen gevonden bij het zoeken naar literatuur. Echter zijn deze onderzoeken verschillend van opzet, uitgang en vorm.

Tekortkomingen in opzet

De artikelen die geïnccludeerd zijn in deze literatuurstudie zijn in het hoofdstuk resultaten beschreven. Doordat er sprake is van verschillende opzet en vorm kunnen de resultaten niet allemaal met elkaar vergeleken worden.

In de onderzoeken van Jull en collega's (2007) en Robson en collega's (2009) wordt gesproken over een vergelijking van Manuka honing met de standaard therapie. Echter wordt deze standaard therapie niet beschreven, waardoor je als lezer niet weet waar de vergelijking mee is gemaakt. Tijdens het schrijven van dit onderzoek is er uitgegaan van de NHG-richtlijn Veneuze ulcus cruris waarin gesproken wordt over de standaard wondverbandmiddelen.

Een andere tekortkoming in de geïnccludeerde artikelen is dat er niet in alle artikelen alleen maar sprake was van veneuze ulcera, maar ook van wonden met een andere pathologie. Hierdoor kunnen de resultaten niet geheel betrouwbaar zijn.

Uitvoering van studie

De onderzoeken die geïnccludeerd zijn in deze literatuurstudie maken gebruik van Manuka honing als wondverbandmiddel bij een veneuze ulcus cruris. Manuka honing wordt in de praktijk toegepast op verschillende manieren en is verkrijgbaar onder verschillende merknamen. In het onderzoeken van Jull en collega's (2007) en Gethin en collega's (2008c) wordt Manuka geïmpregneerd in een calcium alginaat (ApiNate™ UMF 12+). In de onderzoeken van Gethin en Cowman a+b is er gebruik gemaakt van Manuka honing als gel, (Woundcare 18+) en het onderzoek van Robson en collega's (2009) is gebruik gemaakt van Medihoney. Dit zijn allemaal verschillende toepassingen van Manuka honing waardoor resultaten verschillend kunnen zijn en daardoor minder vergelijkbaar.

In de onderzoeken van Jull en collega's (2007) en Gethin en collega's (2008c) wordt Manuka honing verwerkt in een calcium alginaat verband. Een calcium alginaat verband heeft ook een werking op de wondgenezing. Deze toepassing kan dus andere resultaten opleveren wanneer er bijvoorbeeld gebruik wordt gemaakt van Woundcare 18+ of Medihoney.

Onderzoekspopulatie

Het verschil bestaat niet alleen in de toepassing van Manuka honing, maar ook in de grootte van de onderzoeken. Niet alle onderzoeken zijn toegepast onder een grote patiëntengroep. Vooral de niet gerandomiseerde open label studie van Gethin en collega's (2008c) is onder een kleine patiëntengroep toegepast. Er wordt in dit onderzoek gesproken over significante verschillen. Dit onderzoek zou onder een grootschaligere patiëntengroep uitgevoerd moeten worden zodat duidelijk is of deze verschillen bij een nader onderzoek één en dezelfde resultaten geeft.

Er is dus beperkt vergelijkend onderzoek waarbij het lastig is om echt verbanden te leggen en ook één conclusie uit te trekken. In dit onderzoek is geprobeerd één lijn te verkrijgen door middel van een beschrijvende literatuurstudie. Door de verschillen kunnen kanttekeningen worden gemaakt, maar uiteindelijk is er een duidelijk beeld geschetst van de meest recente onderzoeken naar het effect van Manuka honing op een veneuze ulcus cruris. Nader onderzoek is nodig om een eensluidende conclusie te verkrijgen.

Bijlage XI: Discussie geschreven door W. van Driel

Tijdens het schrijven van deze literatuurstudie zijn er een aantal punten waarover gediscussieerd kan worden.

Uitvoering van studie

De auteurs Jull en collega's (2007), Gethin en Cowman (2008a+b), Gethin en collega's (2008c) en Robson en collega's (2009) hebben een onderzoek uitgevoerd naar Manuka honing. Echter zijn deze onderzoeken zo verschillend van elkaar waardoor er verschillen zijn in de resultaten. In het onderzoek van Jull en collega's (2007) en Gethin en collega's (2008c) wordt er gebruik gemaakt van ApiNate™ en voor de controlegroep een behandeling wat op dat moment toepasbaar is. Gethin en Cowman (2008a+b) gebruiken Woundcare 18+ en IntraSite gel en in het onderzoek van Robson en collega's (2009) wordt Medihoney gebruikt met als controle behandeling een standaard therapie.

De onderzoekers Jull en collega's (2007) en Gethin en collega's (2008c) hebben gebruik gemaakt van ApiNate™. Dit is een product waarin Manuka honing geïmpregneerd is in een alginaat. Alginaat heeft ook een werking op ulcera, waardoor deze een andere genezingstijd kunnen hebben. Bij dit onderzoek is dus de vraag of de ulcera sneller zijn genezen door de combinatie met het calcium-alginaat. Ook is er in alle onderzoeken gebruik gemaakt van compressietherapie. Compressietherapie is de standaard behandeling voor een veneuze ulcus cruris, hierbij is ook de vraag of de wonden zijn genezen door de specifieke werking van Manuka honing of van de compressietherapie.

Verschil in tijdsduur

In het onderzoek van Gethin en collega's (2008c) wordt gesproken over resultaten die resulteren in significante verschillen gedurende twee weken. Een onderzoek is betrouwbaarder als het langer wordt uitgevoerd zodat er meerdere resultaten worden verkregen.

Onderzoekspopulatie

Het onderzoek van Gethin en collega's (2008c) bestond uit een kleine onderzoekspopulatie waardoor het onderzoek te klein is om een betrouwbaar oordeel te geven. Dit onderzoek zou opnieuw moeten worden uitgevoerd onder een grotere patiëntengroep.

De onderzoekspopulaties van Jull en collega's (2007), Gethin en collega's (2008c) en Robson en collega's (2009) bestonden uit patiënten die niet alleen leden aan een veneuze ulcus cruris maar ook met andere pathologieën. Doordat hier verschil in zit kan er geen goede conclusie gegeven worden omdat de resultaten niet geheel betrouwbaar kunnen zijn.

Methodologische vergelijkbaarheid

Ook is er in deze onderzoeken niet allemaal op één en dezelfde wijze een meetinstrument toegepast waardoor je niet weet of er hierdoor verschillen in de resultaten zijn.

Verschil in vergelijkbaarheid

In het onderzoek van Jull en collega's (2007) en Robson en collega's (2009) ontvingen de controlegroepen een behandeling wat op dat moment geschikt was, hierdoor was er nooit één gelijke behandeling bij de controlegroep. Doordat de producten van elkaar verschillen kunnen deze onderzoeken ook niet met elkaar vergeleken worden. Er zou van elk product meerdere onderzoeken moeten worden gedaan om de werking van een product beter te kunnen onderbouwen.