



Honing bij huidschade als gevolg van bestraling voldoet even goed als conventionele therapie.

Honing vergeleken met conventionele behandeling bij radiotherapie-geïnduceerde acute huidtoxiciteit

Zoete optie biedt te weinig winst

M. Moolenaar, ziekenhuisapotheker in opleiding, ZiekenhuisApotheek Midden-Brabant, Tilburg

R.L. Poorter, radiotherapeut-oncoloog, Dr. Bernard Verbeeten Instituut, Tilburg

A.W. Lenderink, ziekenhuisapotheker, ZiekenhuisApotheek Midden-Brabant, Tilburg

P.P.G. van der Toorn, radiotherapeut-oncoloog, Afdeling Radiotherapie, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven

A.C.G. Egberts, ziekenhuisapotheker, ZiekenhuisApotheek Midden-Brabant, Tilburg;

Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht

Huidschade als gevolg van bestraling is een voor de kankerpatiënt vaak niet te voorkomen complicatie. Het kan pijnlijk zijn, een slechte geur afgeven en de genezing duurt soms lang. Er is geen consensus over de optimale behandelingsstrategie. Honing lijkt een opmerkelijke optie.

Acute huidtoxiciteit door radiotherapie (verder afgekort als RIAH) wordt ingedeeld in ernst (graad 1 t/m 5) volgens de RTOG Criteria [1]. Honing zou een effectief geneesmiddel kunnen zijn bij de behandeling van RIAH. Uit de literatuur blijkt dat honing een effectieve, veilige en goedkope behandeling is voor veel verschillende soorten wonden, voornamelijk brandwonden. Deze onderzoeken lieten zien dat brandwonden die zijn behandeld met honing, sneller helen en minder complicaties geven dan wonden die zijn behandeld met conventionele therapieën [2, 3].

Het werkingsmechanisme van honing in de dermatologie is nog niet compleet opgehelderd. Een verklaring wordt gezocht in de osmotische werking, het

brede antimicrobiële spectrum en de invloed op de celgroei [2].

Een eerste reden waarom honing mogelijk zou kunnen worden gebruikt bij RIAH is dat de behandelprincipes hiervan vergelijkbaar zijn met die van brandwonden [4]. Ten tweede lijken de hierboven genoemde onderzoeken aan te geven dat honing effectief is bij veel verschillende typen wonden die niet reageren op een bestaande conventionele behandeling [5].

Een reden om RIAH graad 3 te onderzoeken is dat hierbij sprake is van een vochtige vervelling van de huid van >15 mm diameter. Bij graad 2 is deze diameter kleiner, waardoor de heling sneller zal zijn en een →

grote kans bestaat geen verschil aan te tonen. Bovendien is honing vooral onderzocht bij chronische wonden. De in de literatuur gerapporteerde incidentie van RIAH graad 3 varieert van 10% tot 25% [6-8].

Het doel van het hier beschreven onderzoek was het effect van honing op de genezing van RIAH vergelijken met conventionele therapie bij patiënten met borstkanker.

Methoden

Het onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met borstkanker die daarvoor werden bestraald in het Dr. Bernard Verbeeten Instituut, een radiotherapeutisch instituut in Tilburg. Het betrof een prospectief, gecontroleerd, eindpunt-geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek. Het onderzoeksprotocol was goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het TweeSteden ziekenhuis Tilburg en de Commissie Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek van het Dr. Bernard Verbeeten Instituut.

Voorafgaand aan de radiotherapie werden alle vrouwelijke, Kaukasische patiënten van 18 jaar die radiotherapie op borst of borstwand kregen volgens een

standaard behandelprotocol (50 Gy in dagelijkse fracties van 2 Gy gedurende vijf weken) door de radiotherapeut geïnformeerd over het onderzoek. Zodra door de radiotherapeut een RIAH graad 3 werd vastgesteld, werd aan de patiënten gevraagd of zij wilden deelnemen aan het onderzoek. Exclusiecriteria waren bepaalde huidaandoeningen in het gebied van de huidtoxiciteit en eerdere bestraling op dezelfde borst.

Na het geven van schriftelijke toestemming en randomisatie werden de patiënten in de honinggroep eenmaal daags behandeld met honinggaas en de patiënten in de controlegroep eenmaal daags met paraffinegaas. De honing werd aangebracht in de vorm

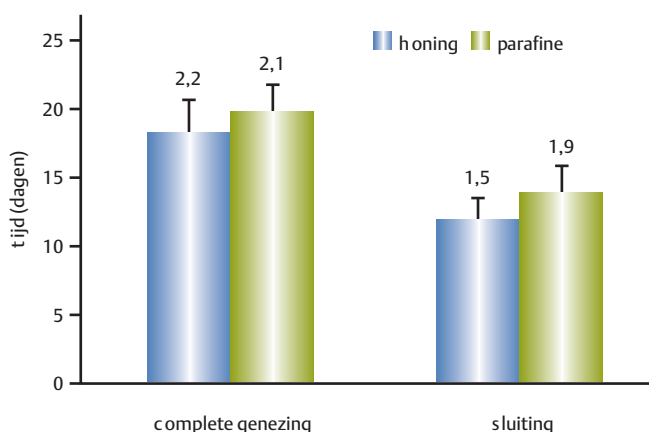
*Diverse onderzoeken geven aan
dat honing effectief is bij typen wonden
die niet reageren op conventionele behandeling*

Kernpunten

- Huidschade als gevolg van bestraling is een voor de kankerpatiënt vaak niet te voorkomen complicatie.
- Er is geen consensus over de optimale behandelingsstrategie.
- Uit de literatuur blijkt dat honing een effectieve, veilige en goedkope behandeling is voor veel verschillende soorten wonden, voornamelijk brandwonden. Bovendien zijn de behandelprincipes van huidschade als gevolg van bestraling vergelijkbaar met die van brandwonden.
- Dit onderzoek heeft nieuwe gedetailleerde gegevens gegenereerd over incidentie, beloop en behandeling met honing van huidschade door bestraling. Het gebruik van honing lijkt equivalent aan de conventionele therapie, waardoor dit een mogelijk alternatief zou zijn bij deze complicatie.

Figuur 1

GEMIDDELDE (SEM) TIJD TOT COMPLETE GENEZING (PRIMAIR EINDPUNT) EN SLUITING (SECUNDAIR EINDPUNT), BEOORDEELD DOOR DE ONAFHANKELIJKE ARTS



van een gaas (HoneySoft®), omdat dit voldeed aan een aantal CE-kwaliteitscriteria (gamma-gesteriliseerd, niet-verhit, pesticidenvrij en uit eenzelfde charge afkomstig) en praktisch was in gebruik. Paraffinegaas (Unitulle®) werd gekozen als vergelijking, aangezien er geen consensus bestond over de optimale behandeling van RIAH en hiermee veel ervaring was in het Dr. Bernard Verbeeten Instituut. De paraffinegasen en de honinggasen bestonden niet uit compleet identiek gaasmateriaal. Alle patiënten werden behandeld tot de RIAH gesloten was en gevolgd tot complete genezing (graad 0) of tot vier weken na inclusie (einde follow-up). Na inclusie brachten de patiënten wekelijks een bezoek aan de radiotherapeut.

Primair eindpunt was de tijd totdat de huidschade compleet was genezen (graad 0), hetgeen werd beoordeeld door een voor de behandeling geblindeerde arts aan de hand van wekelijks gemaakte foto's van de huidschade. Secundaire eindpunten waren de tijd tot sluiting (eveneens via foto's beoordeeld) en de score van subjectieve symptomen van de patiënten. Met behulp van dagelijkse *visual analogue scales* werden pijn, jeuk, irritatie, slechte geur en algehele tevredenheid gemeten (waarin 1 betekent geen pijn, jeuk enzovoort en 10 maximale pijn, jeuk enzovoort).

Uitgaande van een klinisch relevant verschil in genezing van vijf dagen – SD 7, α 5% en power 80% – werd berekend dat 64 evalueerbare patiënten nodig waren (met inachtneming van de kans op uitval 80). In het programma SPSS 11.0. werd gebruikgemaakt van de Mann-Whitney Test om verschillen in eindpunten tussen beide behandelarmen statistisch te evalueren.

Resultaten

Van oktober 2002 tot november 2003 voldeden 27 patiënten aan de inclusiecriteria. In dezelfde periode werden 600 vrouwen met borstkanker bestraald, wat een incidentie opleverde van 4,5% RIAH graad 3. Slechts één patiënt weigerde deelname. Vier patiënten staakten voortijdig het onderzoek. Redenen hiervoor waren progressie van de borstkanker voor één

(honinggroep), progressie van de RIAH voor twee (paraffinegroep) en de tijdsinvestering van het onderzoek voor één (honinggroep) patiënt. Eén patiënt van de honinggroep overleed tijdens het onderzoek (hetgeen niet kon worden gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling). Uiteindelijk werden gegevens van 21 patiënten en 24 RIAH's (drie patiënten hadden RIAH's op twee locaties) geanalyseerd. De algemene karakteristieken kwamen redelijk overeen in beide behandelgroepen (tabel 1).

De gemiddelde (SEM) tijd tot complete genezing in de honinggroep was 18,4 (2,2) dagen en 19,8 (2,1) dagen in de paraffinegroep ($p = 0,40$; figuur 1). De gemiddelde (SEM) tijd tot sluiting was 11,9 (1,5) dagen in de honinggroep en 13,9 (1,9) dagen in de paraffinegroep ($p = 0,33$). Er werd een trend gezien richting minder pijn, jeuk en irritatie in de honinggroep dan in de paraffinegroep (tabel 2). Er werden geen relevante bijwerkingen gerapporteerd in beide groepen.

Beschouwing

Dit onderzoek laat een niet statistisch significante, iets snellere genezing van RIAH graad 3 en een trend tot grotere tevredenheid zien met honingzaden dan met paraffinezaden.

De incidentie van RIAH graad 3 tijdens het onderzoek was veel lager dan vooraf geschat, wat heeft geleid tot een tragere patiënteninclusie. Een mogelijke verklaring hiervoor is de verandering van bestralingstechniek tijdens het onderzoek. Het nu geconstateerde niet statistisch significante verschil in genezingstijd (anderhalve dag), werd door ons bovendien niet als klinisch relevant beschouwd, waardoor we hebben besloten het onderzoek eerder af te breken.

De algemene karakteristieken kwamen ondanks randomisatie niet compleet overeen voor beide behandelgroepen, waardoor bias niet kan worden uitgesloten. Alle geïncludeerde patiënten hadden echter een gelijk uitgangspunt, namelijk een RIAH graad 3. Daarnaast werden de karakteristieken niet gezien als grote introduceerders van bias, omdat de verschillen relatief klein waren en de karakteristieken, die een positieve en een negatieve invloed hadden op de wondgenezing, ongeveer gelijk waren verdeeld over beide behandelgroepen.

Om informatiebias te voorkomen werd gebruikgemaakt van een geblindeerde beoordeling. Er bleken echter geen belangrijke verschillen te bestaan tussen de geblindeerde en de niet-geblindeerde beoordeling door de behandelende radiotherapeut en de patiënt (tabel 3). Wel is het mogelijk dat de niet-geblindeerde beoordeling de *visual analogue scales*-scores beïnvloed heeft.

Ondanks het veelvuldige optreden van RIAH's, is nog weinig gerandomiseerd onderzoek hiernaar gedaan. Bovendien bestudeerden de meeste onderzoeken de preventie van RIAH's [6-8]. Uit de beschikbare literatuur komt geen duidelijk voordeel van één behandeling van RIAH graad 3 naar voren. Een mogelijke verklaring hiervoor is de grote variatie in tijd tot genezing tussen patiënten en dus de noodzaak voor een grote onderzoekspopulatie om een klein klinisch voordeel aan te tonen. ➔

Tabel 1

ALGEMENE KARAKTERISTIEKEN

| Karakteristieken | Honing ^o n = 12 | Paraffine ^o n = 12 |
|--|-------------------------------|----------------------------------|
| Gemiddelde (SD) leeftijd (jaren) | 58 (10,4) | 57 (12,3) |
| Huidschade in de oksel | 5 (41,7) | 5 (41,7) |
| Huidschade in de borst | 7 (58,3) | 7 (58,3) |
| Additionele radiatie | 11 (91,7) | 11 (91,7) |
| Borstsparende therapie | 12 (100,0) | 10 (83,3) |
| Gebruik bolus ^a | 0 (0,0) | 3 (25,0) |
| Gemiddelde (SD) resterende tijd bestraling na inclusie | 7 (4,7) | 9 (4,0) |
| Diabetes mellitus | 1 (8,3) | 1 (8,3) |
| Rookgedrag | 6 (50,0) | 7 (58,3) |
| Hospitalisatie | 1 (8,3) | 0 (0,0) |
| Postmenopauzale status | 9 (75,0) | 6 (50,0) |
| Gebruik cyclofosfamide/methotrexaat/fluorouracil voor bestraling | 2 (16,7) | 2 (16,7) |
| Gebruik antracyclines voor bestraling | 3 (25,0) | 0 (0,0) |
| Anticoagulantia | 2 (16,7) | 2 (16,7) |

^o de waarden zijn uitgedrukt in n (%), tenzij anders aangegeven

^a bolus: extra laag op de huid, waardoor de bestralingsdosis in de huid hoger is

Tabel 2

SUBJECTIEVE BELEVING VAN DE BEHANDELING DOOR DE PATIËNT

| Beleving | Honing | Paraffine | p-waarde ^o |
|-------------------------|--------|-----------|-----------------------|
| Pijn | 2,9 | 3,8 | 0,19 |
| Jeuk | 1,9 | 2,7 | 0,13 |
| Irritatie | 2,9 | 3,5 | 0,11 |
| Slechte geur | 1,1 | 1,0 | 0,91 |
| Combinatie ^a | 2,2 | 2,7 | 0,08 |
| Algehele tevredenheid | 8,6 | 7,8 | 0,22 |

^o Mann-Whitney-test

^a combinatie van pijn, jeuk, irritatie en slechte geur

Tabel 3

TIJD TOT COMPLETE GENEZING (PRIMAIR EINDPUNT) EN SLUITING (SECUNDAIR EINDPUNT) BEOORDEELD DOOR ONAFHANKELIJKE ARTS, RADIOThERAPEUT EN PATIËNT

| Eindpunt | Honing | Paraffine | p-waarde ^o |
|---|--------|-----------|-----------------------|
| Complete genezing (onafhankelijke arts) | 18,4 | 19,8 | 0,40 |
| Complete genezing (radiotherapeut) | 18,5 | 20,1 | 0,40 |
| Complete genezing (patiënt) | 17,2 | 19,5 | 0,42 |
| Sluiting (onafhankelijke arts) | 11,9 | 13,9 | 0,33 |
| Sluiting (radiotherapeut) | 12,3 | 15,3 | 0,25 |
| Sluiting (patiënt) | 11,1 | 14,3 | 0,31 |

^o Mann-Whitney-test



SYNONIEMEN VAN GENEESMIDDELNAMEN. 3DE ED.

Overdiek J.W.P.M., Jehee-Molleman Y

Maarsse: Elsevier Gezondheidszorg; 2004

248 blz.; prijs € 16,50; ISBN 9035227107

Van het boek 'Synoniemen van geneesmiddelnamen' is sinds juli 2004 de derde herziene en geactualiseerde druk beschikbaar. In alfabetische volgorde staan in één lijst de namen waaronder geneesmiddelen in Nederland bekend en/of verkrijgbaar zijn. De naam van de werkzame stof (generieke naam) kan snel bij een merknaam (specialiténaam) worden opgezocht en omgekeerd. Van combinatiepreparaten zijn de samenstellende werkzame bestanddelen vermeld.



FOSFAATBINDER BIJ DIALYSE

Shire Pharmaceuticals meldde in een persbericht dat haar fosfaatbindend middel lanthaan carbonaat (Fosrenol®) door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) is goedgekeurd als behandeling voor patiënten met vergevorderde nierziekte. Patiënten ontwikkelen bij dialyse namelijk vaak hoge fosfaatspiegels in het bloed, zelfs bij het volgen van een fosfaatarm dieet. De hoge fosfaatconcentraties leiden tot allerlei afwijkingen aan de botten en tot hart- en vaatziekten. Lanthaan carbonaat bindt in het darmkanaal aan fosfaat en voorkomt dat het in het bloed wordt opgenomen. In klinische studies bij in totaal 1750 patiënten bleek het middel de fosfaatspiegels al binnen een week significant te doen afnemen. Het behandelingsdoel werd binnen acht weken bereikt. Ook op de lange termijn bleef het middel effectief. Sommige patiënten behielden hun lage fosfaatconcentraties gedurende meer dan drie jaar. De botten van deze patiënten bleven gezond. Lanthaan carbonaat werd bovendien goed verdragen.

Conclusie

Dit onderzoek heeft nieuwe gedetailleerde gegevens gegenereerd (zowel subjectief als objectief) over de incidentie, het beloop en de behandeling met honinggasen van RIAH's. Hoewel in dit onderzoek onvoldoende patiënten zijn geïncludeerd om een significant voordeel van honing aan te tonen, kunnen we wel concluderen dat behandeling met honinggasen equivalent lijkt aan de conventionele behandeling met paraffinegasen bij de genezing van RIAH graad 3. Daarnaast zijn patiënten mogelijk meer

Het niet-significante verschil in genezingstijd was mede een reden om het onderzoek eerder af te breken

tevreden met de honingbehandeling, zodat het gebruik van honinggasen een alternatief zou kunnen zijn voor RIAH graad 3.

Honing is een zeer interessante substantie. Recent onderzoek laat zien dat het een aantal belangrijke cytokines stimuleert [9]. Dit maakt het interessant de werking van honing bij experimentele wonden bij gezonde vrijwilligers te onderzoeken. Hiermee is inmiddels in ons centrum een aanvang gemaakt ●

VERANTWOORDING

Voor hun medewerking zeggen de auteurs dank aan T. Postmes, bioloog-biochemicus, Biomedical Research Foundation te Maastricht (†), P. Poortmans, radiotherapeut-oncoloog, Dr. Bernard Verbeeten Instituut te Tilburg en de doktersassistenten, radiotherapeuten en laboranten van het Dr. Bernard Verbeeten Instituut te Tilburg. Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van M. Moolenaar. Correspondentie kan worden gericht aan mevr. drs. M. Moolenaar, Wilbelminastraat 17, 2595 EM Den Haag, e-mail mariekemoolenaar@wanadoo.nl.

LITERATUUR

- 1 Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0 an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(1):13-47.
- 2 Postmes T. Honing en brandwonden. *Tijdschr Integratie Geneesk* 1994;9(5):180-92.
- 3 Subrahmanyam M. A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns.* 1998;24:157-61.
- 4 Rotman M, McDonald A, Wasserman T. Supportive care and quality of life in radiation oncology. In: Perez C, Brady L, red. *Principles & practice of radiation oncology.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 2243-56.
- 5 De Hooge M, Movig K, Egberts A. De herontdekking van een elegant middel. Honing, van lekkernij tot wondbehandeling. *Pharm Weekbl.* 1999;134(12):423-7.
- 6 Lokkevik E, Skovlund E, Reitan J, et al. Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1996;35(8):1021-6.
- 7 Williams M, Burk M, Loprinzi C, et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(2):345-9.
- 8 Bostrom A, Lindman H, Swartling C, et al. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol.* 2001;59:257-65.
- 9 Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production. *Cytokine.* 2003;21:242-7.