

Samenvatting (Dutch)

Twee chronische aandoeningen van het oor zijn enerzijds eczeem van de gehoorgang en anderzijds de chronisch ontstoken radicaalholte. Beide aandoeningen kunnen moeilijk behandelbaar zijn en een chronisch en recidiverend beloop hebben. De veelal standaard toegepaste behandeling tijdens een actieve ontstekingsfase bestaat uit het toedienen van oordruppels met corticosteroiden met of zonder antibiotica. Helaas brengt deze vorm van behandeling vaak nadelige gevolgen met zich mee, zoals contactallergie en de vorming van resistente bacteriën in het oor.

Medische honing staat van oudsher bekend als middel voor wondgenezing met weinig bijwerkingen en zou een alternatieve behandeloptie kunnen bieden.

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van een literatuur studie, twee klinische studies, een histopathologie studie en laboratorium onderzoeken, met als doel de therapeutische toepasbaarheid van medische honing bij de behandeling van chronische oorontstekingen te onderzoeken.

Binnen de KNO heelkunde wordt (medische) honing frequent als behandelingsmethode van een brede scala van aandoeningen toegepast. In de literatuur studie (**hoofdstuk 2**) laten 36 studies zien, dat honing een genezende werking heeft op mucositis, bij hoesten van kinderen en hoesten als gevolg van een bovenste luchtweginfectie, dat het tevens de wond genezing na een keelamandeloperatie bevordert en dat het ontstaan van een middenoor ontsteking hiermee voorkomen kan worden. Verder bleek dat andere producten van de honingbij, zoals propolis en royal jelly, ook een genezende werking lijken te hebben bij met name mondaften en mucositis.

Dit proefschrift beschrijft verder 2 klinische studies. Patiënten gediagnosticeerd met een chronisch ontstoken radicaalholte, werden behandeld met een honinggel (*Nasumel*) (**hoofdstuk 5**) en patiënten gediagnosticeerd met chronisch ooreczeem werden behandeld met honing oordruppels (*Otomel*) (**hoofdstuk 6**). In de gerandomiseerde klinische studie in **hoofdstuk 5** werden patiënten met een chronisch ontstoken radicaalholte 2 keer binnen 8 weken met honinggel behandeld. Deze behandeling werd vergeleken met conventionele oordruppels. De honingbehandeling resulteerde in minder ontsteking, minder ongemak en tevens minder looporen. Ook de aantal actieve infecties daalde. Deze klinische studie werd aangevuld door een histopathologische studie (**hoofdstuk 4**) om inzicht te krijgen in de onderliggende pathologische mechanismen van een ontstoken holte.

Resultaten lieten zien dat een ontstoken holte uit 3 verschillen soorten bekleding bestaat. De bekleding bestond deels uit meerlagig, afgeplat verhoornd epitheel, cilindrisch, trilhaar dragend epitheel of granulatie weefsel zonder epitheliale bekleding. De behandeling sloeg het minste aan bij patiënten met cilindrisch epitheel in de radicaalholte, waarschijnlijk door de samenstelling van immuun cellen in het onderliggende weefsel en een verhoogde vatbaarheid voor infecties. Een biopsie van een ontstoken holte kan dus een toegevoegde waarde bieden in de keuze van de behandelstrategie.

In de tweede klinische studie welke gepresenteerd wordt in **hoofdstuk 6**, werden patiënten met chronisch ooreczeem behandeld met honing oordruppels. Deze patiënten waren zeer tevreden met de behandeling en ongemak van het oor en klachten van jeuk namen na 2 weken af. Bij patiënten met een chronisch ooreczeem werd vaak een infectie met *S. aureus* aangetroffen, terwijl bij patiënten met een ontstoken radicaalholte vaak de *S. aureus* of *P. aeruginosa* uit de kweek aangetoond werden.

De (oppervlakkige) behandeling met medische honing bleek in beide klinische studies als zowel voortkomend uit de literatuurstudie, enkel in sporadische gevallen een zeer milde lokale irritatie als bijwerking te hebben.

Naast de klinische werking werd de potentiële mechanistische werking van medische honing onderzocht. De antibacteriële werking van verschillen soorten medische honing werd getest, waaronder de honing *Revamil* (basishoning van het honinggel *Nasumel* en de honing oordruppels *Otomel*) en de honing oordruppels. *Revamil* remde de groei van de bacteriën *Escherichia coli*, *S. aureus* en *P. aeruginosa* bij 12,5% volledig. Honing oordruppels met concentraties van 3% tot 12,5% lieten deze werking tevens bij vele andere (resistente) soorten bacteriën zien.

Verder werd er onderzoek uitgevoerd om het onderliggende mechanisme van deze antibacteriële werking in kaart te brengen (**hoofdstuk 3**). Er werd aangetoond, dat 2 soorten medische honing, namelijk honing met en zonder peroxide werking, verschillende concentraties van de α -oxaldehyden methylglyoxal (MG), glyoxal (GO) en 3-deoxyglucoson (3-DG) bevatten, alsook verschillende hoeveelheden vrije aminozuren. MG en GO kunnen makkelijk vrije radicalen vormen door reactie aan te gaan met waterstof peroxide en/of de aminozuren lysine en arginine. Resultaten lieten zien dat MG en GO een zeer sterk remmende werking hebben op de groei van bacteriën. **Hoofdstuk 3** toont tevens de belangrijke bevinding dat beide soorten honing naast de MG en GO geïnduceerde, radicalen-afhankelijke antibacteriële werking, juist ook zuurstofradicalen kunnen wegvangen. Wij lieten zien dat de medische honing werkt als een sterke 'scavenger' van de hydroxyl- en superoxide

radicalen. Deze beide soorten radicalen komen veel in chronische wonden voor, zorgen voor oxidatieve stress en een vertraging van de wondgenezing.

Kortom, dit proefschrift laat zien dat medische honing een potentiële rol kan spelen bij de behandeling van chronisch ooreczeem en de chronisch ontstoken radicaalholte. De onderliggende wond genezende eigenschappen komen door een antibacteriële werking, deels gebaseerd op radicaalvorming met α -oxaldehyden, maar juist ook het wegvangen van zuurstofradicalen.