

Mikrobiozide Wirksamkeit von Medihoney™

Microbiocidal efficacy of Medihoney™

Abstract

The microbiostatic efficacy of medical honey has been analyzed in detail in the past. Of greater importance from a clinical point of view are its microbiocidal properties.

This study presents data on the microbiocidal efficacy of medical honey (Medihoney™) based on the quantitative suspension tests according to the European Standards DIN EN 1040 and DIN EN 1275. The investigation revealed that medical honey, applied at a product concentration of 10%, possessed bactericidal activity against *S. aureus* in 24 h and 48 h in the absence of interfering substances as well as in the presence of 10% albumin with the recommended reduction factors (RF) of around 3 log. Against *P. aeruginosa* a RF >3 log or >6 log was obtained after 24 or 48 h, respectively. The antifungal activity against *C. albicans* was not as pronounced (RF >1.5 log). However, when tested under conditions without interfering substance, this activity equals that of a comparatively analyzed wound dressing containing nano-crystalline silver. In the presence of 10% albumin, the microbiocidal activity of medical honey was superior to the silver wound dressing. Since in clinical practice medical honey is applied undiluted, its microbiocidal potential in vivo is supposed to be considerably higher.

Keywords: Medihoney™, Actisorb® silver 220, microbiocidal activity, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*

Zusammenfassung

Da bisher nur die mikrobiostatische Wirksamkeit von medizinischem Bienenhonig untersucht worden ist, sollte die für die antiseptische Wirkung wichtigere Wirkungsqualität der mikrobioziden Wirksamkeit in vitro geprüft werden.

Im quantitativen Suspensionstest gemäß DIN EN 1040 bzw. DIN EN 1275 konnte für den untersuchten medizinischen Honig (Medihoney™) 1:10 verdünnt nach 24 und 48 h Einwirkungszeit gegen *S. aureus* ein Reduktionsfaktor (RF) ohne und mit 10% Eiweißbelastung von durchschnittlich 3 lg (empfohlener Wert), gegen *P. aeruginosa* von >3 lg bzw. nach 48 h von >6 lg ermittelt werden. Gegen *C. albicans* war die Wirksamkeit mit einem RF von 1,5 zwar geringer, trotzdem unterschied sich die Wirksamkeit einer zum Vergleich geprüften antiseptischen Wundauflage mit Gehalt an nanokristallinem Silber als antiseptisches Agens ohne Belastung nicht von der des medizinischen Honigs. Bei Belastung war medizinischer Honig der Wundauflage an mikrobiozider Wirksamkeit überlegen. Da medizinischer Honig in praxi unverdünnt angewendet wird, ist in vivo von einer deutlich höheren mikrobioziden Wirksamkeit auszugehen.

Schlüsselwörter: Medihoney™, Actisorb® silver 220, mikrobiozide Wirkung, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*

Dorothee Igelbrink¹
Torsten Koburger²
Arne Simon³
Axel Kramer¹

1 Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, Deutschland

2 Hygiene Nord GmbH, Greifswald, Deutschland

3 Zentrum für Kinderheilkunde, Bonn, Deutschland

Einleitung

Medihoney™ ist ein zur Wundbehandlung deklariertes Medizinprodukt der Klasse IIB, das als gelblich dunkler Honig in einer dickflüssigen (Medihoney™ Barrier) und einer etwas konsistenteren (Medihoney™ Wundgel) Präparation zur Verfügung steht.

Medizinischer Honig ist mikrobiostatisch sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterien einschließlich multiresistenter Stämme sowie gegen *Candida* spp. wirksam, wobei die Wirksamkeit vom Gehalt an Wasserstoffperoxid und von der antioxidativen Kapazität abhängt [1], [2]. Sortenabhängig wird bereits in 30-50%iger Verdünnung die Vermehrung von Bakterien einschließlich *C. botulinum* und von *Candida* spp. komplett gehemmt [2], [3], [4], [5], [6], [7], wobei sich *E. coli*, *P. aeruginosa* und *H. influenzae* als am empfindlichsten erwiesen haben [3]. Nur *A. niger*, ein für Wunden nicht relevanter Erreger, wurde nicht gehemmt [8]. Im Vergleich dazu ist 100%ige Glucose deutlich weniger wirksam, so dass eine Reihe von Mikroorganismen überleben [3], [9]. Auch die Erwärmung von medizinischem Honig auf 80 °C für 1 h reduziert die Wirksamkeit [3].

Die Wirkung von medizinischem Honig beruht vor allem auf der Bildung von Wasserstoffperoxid in nicht zytotoxischen Konzentrationen durch im Honig enthaltene Glucoseoxidase im feuchtem Milieu an der Grenzfläche zur Wunde. Ferner enthält medizinischer Honig antimikrobiell wirksame Flavonoide [10] und weitere bislang nicht endgültig charakterisierte Komponenten. Die antimikrobielle Wirkung wird durch die hohe Osmolarität des Honigs verstärkt. Durch die Osmolarität wird zugleich das Wundödem reduziert. Die Anwendung von medizinischem Honig ermöglicht ein nicht invasives Debridement avitaler Wundanteile und erleichtert den Verbandwechsel, weil das aus dem Gewebe mobilisierte Exsudat die Wunde feucht hält [11]. Durch medizinischen Honig wird durch Beeinflussung der Kollagenbildung einer überschüssigen Narbenbildung entgegen gewirkt [12].

Für die Wundpflege zugelassener medizinischer Honig kann bei Schürfwunden, Verbrühungen und Verbrennungen bis einschließlich Grad II und auch bei hochgradig immunsupprimierten Patienten mit Chemotherapiebedingten Wundheilungsstörungen eingesetzt werden; es liegen gut dokumentierte Fallserien zur Anwendung bei mit MRSA infizierten chronischen Wunden und Sternuminfektionen nach kardiochirurgischer Thorakotomie bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler vor. Bei übel riechenden Wunden und exophytisch wachsenden Tumoren wird durch Anwendung von Medihoney™ in wenigen Tagen der sozial stigmatisierende Geruch beseitigt [11], [13], [14]. Weitere Einsatzbereiche sind nekrotisierende Weichteilinfektionen [15]. In Kombination mit Olivenöl und Bienenwachs war medizinischer Honig wirksam bei Windeldermatitis, Psoriasis, Ekzem und Dermatomykosen [16] sowie bei Analfissuren und Hämorrhoiden, ohne dass Nebenwirkungen [17] beobachtet wurden. Dagegen war beim *U. cruris* bei Patienten mit Sichelzellanämie keine Wundheilungsbeeinflussung feststellbar [18].

Kontraindikation ist das Vorliegen einer Allergie gegen das Produkt (nicht Allergie gegen Bienengift!). Schmerzen, die nach dem Auftragen auf die Wunde anhalten, können z. T. durch den Wechsel zu Medihoney™ Gel vermieden werden. Ggf. ist eine 30minütige Konditionierung der Wunde mit lokalanästhetischer EMLA® Creme möglich [11]; mitunter muss die Behandlung wegen dieser Schmerzen abgebrochen werden (<5% aller Patienten). Aktuell ist allerdings keine ausreichende Evidenz für die Auswahl einer bestimmten Honigsorte gegeben [19], da nur sehr wenige kontrollierte Studien vorliegen.

Bisher wurde ausschließlich die mikrobiostatische, nicht jedoch die mikrobiocidale Wirkung von medizinischem Honig untersucht. Für den Einsatz in der Pflege kolonisierter oder infizierter Wunden ist jedoch vor allem die Kenntnis der mikrobiocidalen Wirksamkeit ausschlaggebend [20]. Deshalb sollte im quantitativen Suspensionstest die mikrobiocidale und levurocidal Wirkung von Medihoney™ geprüft werden.

Methoden

Die Testung wurde im quantitativen Suspensionstest gemäß DIN EN 1040 [21] und DIN EN 1275 [22] mit den Testorganismen *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 15442 und *C. albicans* ATCC 10231 durchgeführt. Medihoney™, eine antibakteriell wirksames, am Ende des Herstellungsprozesses mit Gammastrahlen sterilisiertes Medizinprodukt [23], wurde gemäß der Testmethode 1:9 verdünnt und ohne sowie mit Belastung durch 10% Rinderserumalbumin geprüft.

Das Testprinzip besteht darin, dass 1 ml der Suspension des Testorganismus in 8 ml Prüflösung +1 ml Wasser standardisierter Härte (WSH) gleichmäßig suspendiert werden. Nach Einwirkzeiten von 24 h und 48 h werden jeweils 1 ml des Testgemischs in 8 ml Inaktivierungsflüssigkeit (Neutralisator III: 3% Tween 80, 0,3% Saponin und je 0,1% Histidin und Cystein in Aqua dest) + 1 ml WSH überimpft. 1 ml des Prüf-Neutralisierungs-Gemischs wird als Doppelbestimmung auf Casein-Sojapepton-Agar (CSA) ausgespatelt und bei $36 \pm 1^\circ\text{C}$ über 24 h kultiviert. Parallel wird, ebenfalls als Doppelbestimmung, 1 ml der geeigneten Verdünnungen der eingesetzten Testorganismen-Suspension zur genauen Bestimmung der KbE-Anzahl direkt auf CSA gegeben und analogen Bebrütungsbedingungen unterzogen. Der Reduktionsfaktor (RF) gibt die Wirksamkeit an und wird aus der Differenz des lg der Ausgangszahl KbE und der nach Einwirkung von Medihoney™ resultierenden Anzahl von KbE errechnet. Die Kontrolle des Verfahrens sowie der Wirksamkeit und der Nichttoxizität der Neutralisation wird entsprechend der normativen Vorgaben überprüft.

Zum Vergleich wurde die antiseptische Wundauflage Actisorb® silver 220 untersucht. Hierzu wurden die Wundauflagen in sterile Petrischalen (\varnothing 10 cm) gelegt und mit jeweils 2 x 3,5 ml Bakteriensuspension (in Trypton-NaCl-Lösung) auf der Oberfläche benetzt. Nach Einwirkzeiten von 24 h und 48 h wurde die Silberauflage mit 100 ml

Tabelle 1: Mikrobiotische Wirksamkeit im quantitativen Suspensionstest

Testorganismus	Medihoney™				Actisorb® silver 220			
	Einwirkzeit							
	24 h		48 h		24 h		48 h	
	ohne Belastung	mit Belastung	ohne Belastung	mit Belastung	ohne Belastung	mit Belastung	ohne Belastung	mit Belastung
<i>S. aureus</i>	3,0	2,65	3,22	3,14	1,54	0,18	2,39	1,55
<i>P. aeruginosa</i>	3,59	3,0	>6	>6	4,05	1,25	4,35	<0
<i>C. albicans</i>	1,5	1,5	-	-	1,78	1,18	1,81	1,04

0,1%iger Natriumthioglycolat-Lösung inaktiviert, gut durchmischt und 0,1 ml aus dem Direktansatz und 0,1 ml aus Verdünnungen auf CSA ausplattiert und bei 36 ± 1 °C für 48 h bebrütet.

Ergebnisse und Diskussion

Der hier untersuchte medizinische Honig (Medihoney™) ist in der versuchsbedingt gewählten Verdünnung von 1:10 nach 24 und 48 h bakteriozid wirksam. Dabei wird vor allem bei Eiweißbelastung, wie sie bei Anwendung auf Wunden durch das Wundexsudat häufig gegeben ist, die Wirksamkeit der antiseptischen Wundauflage Actisorb® silver 220 z. T. deutlich übertroffen. Gegen *C. albicans* ist die Wirksamkeit von medizinischem Honig geringer ausgeprägt, unterscheidet sich jedoch nicht in der Wirksamkeit von der antiseptischen Wundauflage Actisorb® silver 220 (Tabelle 1). Diese Ergebnisse sind insofern besonders bemerkenswert, als medizinischer Honig in 1:10 Verdünnung geprüft wurde, was nicht der Anwendungspraxis entspricht, während die Wundauflage in toto geprüft wurde und damit die Bedingungen in vivo simuliert wurden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei geringerer Verdünnung die mikrobiotische Wirksamkeit des medizinischen Honigs ansteigt.

In der klinischen Praxis ist die hier erstmals in dieser standardisierten Versuchsanordnung nachgewiesene mikrobiotische Wirksamkeit von medizinischem Honig gegen klinisch relevante Erreger von Wundinfektionen von erheblicher Bedeutung. Auf Grund der mikrobiotischen Wirksamkeit erscheint die Einstufung als Medizinprodukt der Klasse IIb problematisch. Zutreffender wäre die Einstufung als Medizinprodukt der Klasse III, weil die Hauptwirkung zwar auf physikalischem Weg durch die Osmolarität erreicht wird, die physikalische Wirkung jedoch durch den Gehalt an natürlichen antiseptischen Wirkstoffen pharmakologisch unterstützt wird [24]. Allerdings sollten die für die antimikrobielle Wirksamkeit entscheidenden Komponenten in weiteren Untersuchungen näher eingegrenzt werden [25].

Literatur

1. Brudzynski K. Effect of hydrogen peroxide on antibacterial activities of Canadian honeys. *J Microbiol.* 2006;52(12):1228-37.
2. Patton T, Barrett J, Brennan J, Moran N. Use of a spectrophotometric bioassay for determination of microbial sensitivity to manuka honey. *J Microbiol Methods.* 2006;64(1):84-95.
3. Al-Waili NS. Investigating the antimicrobial activity of natural honey and its effects on the pathogenic bacterial infections of surgical wounds and conjunctiva. *J Med Food.* 2004;7(2):210-22.
4. Al-Waili NS, Akmal M, Al-Waili FS, Saloom KY, Ali A. The antimicrobial potential of honey from United Arab Emirates on some microbial isolates. *Med Sci Monit.* 2005;11(12):BR433-8.
5. Mercan N, Guvensen A, Celik A, Katircioglu H. Antimicrobial activity and pollen composition of honey samples collected from different provinces in Turkey. *Nat Prod Res.* 2007;21(3):187-95.
6. Ceyhan N, Ugur A. Investigation of in vitro antimicrobial activity of honey. *Riv Biol.* 2001;94(2):363-71.
7. Fangio MF, Iurlina MO, Fritz R. Antimicrobial activity of honey against *Escherichia coli*. *Rev Argent Microbiol* 2007; 39(2): 120-3.
8. Estrada H, Gamboa Mdel M, Arias ML, Chaves C. Evaluation of the antimicrobial action of honey against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes* and *Aspergillus niger*. Evaluation of its microbiological charge. *Arch Latinoam Nutr.* 2005;55(2):167-71.
9. Mphande AN, Killowe C, Phalira S, Jones HW, Harrison WJ. Effects of honey and sugar dressings on wound healing *J Wound Care* 2007;16(7): 317-19.
10. Cushnie TP, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(5) : 343-56
11. Simon A. Medihoney. In: Kramer A, Assadian O (Hrsg) *Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung. Qualitätssicherung der Hygiene in medizinischen und industriellen Bereichen.* Stuttgart: Thieme, im Druck.
12. Topham J. Why do some cavity wounds treated with honey or sugar paste heal without scarring? *J Wound Care.* 2002;11(2):53-5.
13. Simon A, Sofka K, Blaser G. Antibacterial honey (Medihoney®) for wound care of immunocompromised pediatric oncology patients. *GMS Krankenhaushyg Interdisziplin.* 2006;1(1):Doc18.

14. Simon A, Sofka K, Wiszniewsky G, Blaser G, Bode U, Fleischhack G. Wound care with antibacterial honey (Medihoney) in pediatric hematology-oncology. *Support Care Cancer*. 2006;14:91-7.
15. Namias N. Honey in the management of infections. *Surg Infect* 2003;4(2):219-26.
16. Al-Waili NS. Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Compl Ther Med* 2003; 11(4): 226-34.
17. Al-Waili NS, Saloom KS, Al-Waili TN, Al-Waili AN. The safety and efficacy of a mixture of honey, olive oil, and beeswax for the management of hemorrhoids and anal fissure: a pilot study. *Sci World J* 2006;6: 1998-2005.
18. Okany CC, Atimomo CE, Akinyanju OO. Efficacy of natural honey in the healing of leg ulcers in sickle cell anaemia. *Niger Postgrad Med J* 2004; 11(3): 179-81.
19. Bell SG. The therapeutic use of honey. *Neonat Netw* 2007; 26(4): 247-51.
20. Pitten FA, Werner HP, Kramer A. A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics. *J Hosp Infect* 2003; 55(2): 108-15.
21. DIN EN 1040. Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der bakteriziden Wirkung (Basistest) chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 1). 2005.
22. DIN EN 1275. Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der fungiziden oder levuroziden Wirkung (Basistest) chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 1). 2005.
23. Medihoney.com [homepage on the Internet]. Richlands: Medihoney Pty Ltd.; c2000-05 [updated 2005 Jan 03] Available from: <http://www.medihoney.com/>.
24. Kramer A, Kremer J, Assadian O, Schneider I, Dahne H, Schwemmer J, Müller G, Siegmund W, Jakel C. The classification of antiseptic products to be administered to wounds—another borderline case between medicinal products and medical devices? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44(12): 677-92.
25. Tonks AJ, Dudley E, Porter NG, Parton J, Brazier J, Smith EL, Tonks A.: A 5.8-kDa component of manuka honey stimulates immune cells via TLR4. *J Leukoc Biol* 2007: S0741-5400.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Axel Kramer
 Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Walther-Rathenau-Str. 49 a, 17489 Greifswald, Deutschland, Tel.: +49-(0)3834-515542, Telefax: +49-(0)3834-515541
kramer@uni-greifswald.de

Bitte zitieren als

Igelbrink D, Koburger T, Simon A, Kramer A. Mikrobiologische Wirksamkeit von Medihoney™. GMS Krankenhaushyg Interdiszip. 2007;2(2):Doc50.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/dgkh/2007-2/dgkh000083.shtml>

Copyright

©2007 Igelbrink et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.