



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# **Utvärdering av fyra antimikrobiella preparat som alternativ till antibiotika vid behandling av sårinfektioner**

*Linn Söderström*

---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:18

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Utvärdering av fyra antimikrobiella preparat som alternativ till antibiotika vid behandling av sårinfektioner**

Evaluation of four antimicrobials as an alternative to the use of antibiotics in wound infections

*Linn Söderström*

**Handledare:**

Olov Svartström, SLU, Institutionen för Biomedicin och Veterinär Folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Eva Tydén, SLU, Institutionen för Biomedicin och Veterinär Folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2014

**Omslagsbild:** -

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:18  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** honung, medicinsk honung, PHMB, polyhexametylinbiguanid, jod, Sorbact, hydrofoba förband, sårinfektioner, antimikrobiella preparat

**Key words:** honey, medical grade honey, PHMB, polyhexamethylene biguanide, iodine, Sorbact, hydrophobic gauze, wound infection, antimicrobials, antimicrobial properties

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	2
Summary .....	3
Inledning.....	4
Material och Metod .....	4
Litteraturoversikt.....	5
Honung.....	5
Verkningsmekanism.....	5
Effekt.....	5
Jod .....	6
Verkningsmekanism.....	6
Effekt.....	6
Hydrofoba förband (Sorbact) .....	8
Verkningsmekanism.....	8
Effekt.....	8
PHMB.....	9
Verkningsmekanism.....	9
Effekt.....	9
Diskussion .....	11
Slutsats .....	13
Litteraturförteckning .....	15



## SAMMANFATTNING

På grund av stora resistensproblem måste användningen av antibiotika i världen minska. För att kunna genomföra detta måste alternativa preparat börja användas. I detta arbete görs en utvärdering av fyra topikalt administrerade preparat som används vid behandling av infekterade sår. De preparat som utvärderas är honung, jod, hydrofoba förband (Sorbact) och polyhexametylenbiguanid (PHMB).

Utifrån de fakta och studier som finns tillgängliga i dagsläget görs en utvärdering av preparaten utifrån deras effekt, hur toxiska de är och om de selekterar för resistens hos bakterier. Med hänsyn till detta ges svar på frågan huruvida dessa preparat är lämpliga substitut till antibiotika vid behandling av sårinfektioner.

Vid sammanställning av studierna kunde det konstateras att tre av preparaten hade en baktericid effekt *in vitro*. Sorbact var det enda av preparaten där *in vitro*-studier inte hittades. Generellt var det material som behandlade Sorbact bristfälligt och i vissa artiklar fanns klara intressekonflikter. När det kom till bevisad effekt *in vivo* var det bara jod som kunde fastställas ha en effekt. Dock visade sammanställningen att jod har toxisk effekt även på humana hud-, och bindvävsceller samt att reaktioner i form av erytem, allergiska dermatiter m.m. kan förekomma vid behandling. Det hittades inga studier som behandlade toxicitet hos honung och Sorbact, däremot konstaterades att PHMB påverkade humana celler i liten utsträckning. Det fanns heller inga studier som tydde på att resistens mot de olika preparaten fanns eller selekterades för. Två *in vitro*-studier undersökte huruvida resistens kunde frammanas hos honung respektive jod. Resultaten kunde inte visa att bakterier utvecklar resistens mot dessa två preparaten.

Sammantaget kunde det konstateras att jod är det enda av preparaten som har en bevisad effekt och därmed kan anses som lämplig för behandling av infekterade sår. På grund av de tydligt toxiska effekterna rekommenderas det däremot inte att användas vid behandling där högre koncentrationer behövs. Bevisen för att konstatera effekt hos de andra preparaten är inte tillräckliga och de anses därför inte vara lämpliga som substitut till antibiotika vid behandling av kraftigt infekterade sår. Detta på grund av att patientsäkerheten äventyras då effekten hos preparaten inte kan garanteras.

När det gäller Sorbact och PHMB finns det emellertid indikationer om att de har effekt, och då toxiciteten hos dessa preparat förefaller vara så låg är ändå fortsatt användning möjlig. Detta utifall de används på ett sätt så att de inte riskerar säkerheten hos patienten. Honung rekommenderas enbart att användas för privat bruk, och det är då viktigt att bara använda så kallad medicinsk honung som är renad från mikroorganismer. Slutligen konstateras att mer forskning behövs för medicinsk användning av honung, PHMB och hydrofoba förband.

## SUMMARY

Because of major resistance problems, the use of antibiotics in the world has to be decreased. To implement this, alternative antimicrobial preparations has to be used. In this work, an evaluation is made of four topically administered preparations used in the treatment of infected wounds. The preparations that are evaluated are honey, iodine, hydrophobic dressings (Sorbact) and polyhexamethylin biguanide (PHMB).

Based on currently existing facts and studies, an evaluation of the substances was made regarding to their effect, how toxic they are and if resistance in bacteria occur. The question to answer is whether these antimicrobials are appropriate substitutes for antibiotics in the treatment of wound infections.

When the facts were summarized it was found that three of the preparations had a bactericidal effect *in vitro*. Sorbact was the only preparation where such studies were not found. Generally, the material regarding Sorbact was insufficient, and in some of the material conflicts of interest was found. Three of the preparations lacked evidence regarding their effect *in vivo*, and iodine was the only preparation of which an effect could be determine. However, iodine was shown to have toxic effects on human skin-, and connective tissue cells, and reactions in form of e.g. erythema and allergic dermatitis could occur during treatment. No studies were found that considered the toxicity of honey and Sorbact. However, it was noted that PHMB affected human cells to a very small extent. No material regarding resistance to Sorbact or PHMB was found, but according to two *in vitro*-studies, bacteria are not likely to develop resistance to honey or iodine.

Overall, it was found that iodine was the only one of the preparations that had a proven effect and thereby could be considered as suitable for the treatment of infected wounds. It was however concluded that, due to the clearly toxic effects, iodine should not be used in treatment where higher concentrations are needed. Due to lacking proof regarding effect, the other three preparations were not suitable as substitute for antibiotics in the treatment of severely infected wounds. This is because patient safety is compromised if the effect of the preparations cannot be guaranteed.

There are indications which suggest that Sorbact and PHMB are effective antimicrobials, and due to the fact that toxicity of these drugs appear to be low, continued use is possible. This is only if they are used in a manner where the safety of the patient is not endangered. However, honey is only recommended for private use, and if doing so, one has to be sure to use so-called medical grade honey. This honey is treated in a way that no pathogens can be present. Finally it can be stated that more research is needed in the fields of; honey, PHMB and hydrophobic units.

## **INLEDNING**

Ovarsam och överdriven användning av antibiotika i världen har lett till stora resistensproblem. Om man inte blir mer varsam med användningen och börjar använda alternativa preparat kommer vi i framtiden ha en mer omfattande och utbredd antibiotikaresistens än vad vi har idag. Utan fungerande antibiotika kan vi stå inför stora problem, inte minst gällande människor och djurs hälsa (Myndigheten för samhällsskydd och beredskap 2013).

I detta arbete görs en utvärdering av fyra antimikrobiella preparat som kan användas förebyggande vid behandling av sår eller som ett alternativ eller komplement till antibiotika. De preparat som utvärderas är honung, jod, PHMB (polyhexametylenbiguanid) och hydrofoba förband (Sorbact).

Med utgångspunkt för resistens, toxicitet och effekt ska jag försöka svara på frågan om de ovanstående preparaten är lämpliga som substitut till antibiotika vid behandling av sårinfektioner.

## **MATERIAL OCH METOD**

I dokumentet "Antiseptiska preparat vid sårbehandling" hittade jag inspiration till vilka preparat jag skulle utvärdera. För att gå vidare använde jag främst databaserna PubMed, ScienceDirect samt Google Scholar. Jag använde nyckelord som wound, infection, wound care, medical grade honey, honey, PHMB, polyhexamethylene biguanide, Sorbact hydrofobic gauze, iodine och antiseptic. Jag har även hittat materiel med hjälp av referenslistor publicerade i relevanta artiklar. Artiklar publicerade i tidskrifter har hämtats genom bibliotekets E-tidskrifter. Boken "Infektion, Preservation and Sterilisation" har även använts.



## LITTERATURÖVERSIKT

### Honung

#### **Verkningsmekanism**

Honungs potentiella antibakteriella verkan tillskrivs en rad olika komponenter. Till de som tros ha störst betydelse räknas fysikaliska egenskaper såsom dess höga osmolalitet, höga sockerhalt och det låga pH:t, men även kemiska egenskaper som dess innehåll av väteperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Voidarou et al. 2011). Senare forskning har även sett att andra kemiska föreningar som metylglyoxal (MGO) kan ha stor betydelse (Marvic et al. 2008).

Den höga osmolaliteten beror på högt sockerinnehåll och lågt fuktinnehåll. Detta gör att honung verkar dehydrerande mot bakterier. Hög koncentration av sockermolekyler i sig hindrar dessutom bakteriell tillväxt. Vidare ligger pH:t i honung normalt på 3,2-4,5 vilket gör att de flesta bakterier varken trivs eller tillväxer (Mandal och Mandal 2011).

Den komponent som ansetts som viktigaste för honungs antimikrobiella verkan är väteperoxid (Mandal och Mandal 2011). Väteperoxid är en kemikalie som reagerar med och orsakar skada på biologiska molekyler. Väteperoxid återfinns i de flesta honungssorter, hur mycket beror på mängden katalas och glukosoxidas som finns i honungen. Glukosoxidas är det enzym som katalyserar omvandlingen av glukos till väteperoxid medan katalas är ett av de enzym som kan bryta ner det. Ju mer katalas, desto mindre väteperoxid och desto mer glukosoxidas, desto mer väteperoxid (Roderick J. Weston 2000). Dock har man sett att även honung med ytterst lite väteperoxid haft god effekt mot bakterier. Exempel på sådan honung är Manukahonung. Man har kommit fram till att metylglyoxal (MGO) är den komponent som ger Manukahonungen och andra ”icke-peroxida” honungar deras antibakteriella aktivitet (Mavric et al. 2008).

#### **Effekt**

Flera *in vitro* studier tyder på att honung har en antibakteriell verkan. Genom att bland annat använda sig av agardiffusionsmetoder där man testar hur olika bakterier växer på agarplattor preparerade med honung, har flera studier kunnat visa att bakterier uppvisar känslighet mot honung. Vid dessa kvalitativa studier har man visat att flera sårpatogener, däribland *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus* spp., och *P. aeruginosa* inte växer på de plattor där honung applicerats (Mandal och Mandal 2011).

I en studie publicerad 2013 undersökte man 29 olika sorters honung och deras effekt mot 10 olika bakterier som ofta förekommer i sår hos häst. Honungen hade olika ursprung och kom bland annat från lokala biodlare, från mataffärer och vissa av dem var så kallade medicinska honungar ämnade specifikt för behandling av sår. Vid produkttestning fann man att 18 av 29 produkter var kontaminerade av *Bacillus* spp, *Enterobacteriaceae* och svamp, med en klar överrepresentation av *Bacillus* spp. Man fortsatte studien endast med de produkter som inte var kontaminerade. Resultatet av studien visade att 8 av de 11 produkter som var kvar i studien var effektiva mot alla 10 patogener vid högre koncentrationer, upp till 16 % (v/v) (volymprocent). Den bäst presterande honungen inhiberade alla 10 patogener vid

koncentrationer mellan ca 2 till 6 volymprocent, medan den sämsta produkten (en sockerlösning som användes som kontroll) inte klarade av att inhibera fem av de 10 patogener vid volymprocent lägre än 45 % (v/v) (R. Carnwath et al. 2013).

I en *in vitro*-studie publicerad 2010 granskades det hur tänkbart det var att honung selekterar för resistens. Man utsatte bakterier för sub-letala koncentrationer av honung (Manuka honung) i 10-, respektive 28 dagar i följd. MIC (minsta inhibitoriska koncentration) hos de olika bakterierna mättes före och efter inkubering. I korttidsstudien användes *Staphylococcus aureus* och *Pseudomonas aeruginosa* och i långtidsstudien användes kliniska isolat från kroniskt infekterade sår (*Escherichia coli*, meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*). Resultatet av korttidsstudien visade att MIC för *S. aureus* inte ökat signifikant. MIC för *P. aeruginosa* visade en signifikant ökning från 15,7 till 19,7 % (w/v) (viktprocent av totala volymen). När man odlade vidare på kulturen av *P. aeruginosa* i sex generationer i en miljö utan honung och sen mätte MIC igen fick man ingen skillnad på värdet jämfört med ursprungsvärdet. Resultatet av långtidsstudien visade en minskning av känslighet för honung hos de fyra isolaten efter 28 dagar. MIC-värden mättes även här vid senare tillfälle då isolaten odlats vidare på i en miljö utan honung. Vid den mätningen uppvisade alla bakterier förutom *E. coli* samma känslighet för honung som de ursprungligen haft. MIC-värdet för *E. coli* förblev 1,4 ggr högre. (Cooper, et al. 2010)

## **Jod**

### **Verkningsmekanism**

Jod har en potentiell letal effekt mot bakterier och deras sporer, virus, mögel-, och jästsvampar (Russel et al. 1992, sid 47). Jod fungerar mer effektivt vid neutrala eller sura miljöer i jämförelse med basiska. Vid förekomst av mycket ”organisk massa” (ex. serum, blod, var) kan dessutom effekten av jod försämrats, detta gäller framförallt vid lägre koncentrationer av jod (Russel et al. 1992, sid 47, 97).

Jod verkar genom att binda till och denaturera proteiner hos patogener. Denatureringen sker bland annat genom oxidering eller blockering av bindningar hos olika aminosyror och kemiska föreningar. Detta leder till att både enzym och strukturella proteiner påverkas, vilket stör både funktion och struktur hos den drabbade mikroorganismen. Dessutom tros jod binda både till mikroorganismernas nukleotider och till fettsyror i deras cellmembran. Detta leder till eventuell skada både på deras cellmembran och på deras nukleinsyror (Cooper 2007).

### **Effekt**

Vermeulen et al. (2010) har författat en systematisk litteratursammanställning i vilken de granskar jods eventuella nytta och skada vid behandling av sår. 29 studier inkluderades i granskningen efter bortsortering av studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna (ex inte RCT (randomised controlled trial – slumpvis utvalda deltagare), inga endpoints, ingen behandling, ingen fulltext osv). Dessa studier granskade bland annat hur bakterimängden i såren ändras, hur sårläkningen fortskred, och om erosioner, ulcerationer, irritationer, erytem eller allergiska reaktioner/dermatiter uppstod vid behandling. Studierna granskade behandling

med jod i jämförelse med andra topikalt administrerade sårpreparat som exempelvis zinkpasta, fysiologisk saltlösning, gentianaviolett, och silver (Vermeulen et al. 2010). Resultaten av sammanställningen av de olika studierna visar att erosioner, ulcerationer, dermatiter osv i vissa fall förekommer hos patienter behandlade med jod. Detta kan förekomma även hos patienter behandlade med andra preparat. Sammanställningen visar också att jod sänker bakteriebördan i sår, men inte alltid är det preparat som minskar antalet bakterier mest. Andra preparat har visats kunna påverka mängden bakterier i sår mer än jod. Vid en helhetsbedömning av hur såret läkt har man tagit hänsyn till parametrar som hur mycket såret minskat i storlek, hur rodnaden har förändrats och tiden sårsläkningen tagit. Vid denna helhetsbedömning visades jod ha en bättre effekt på sårsläkningen än kontrollerna (Vermeulen et al. 2010).

I en *in vitro*-studie försökte man frammana resistens mot jod hos olika stammar av *Pseudomonas* spp, *Klebsiella* spp och *E.coli*. Man utsatte olika bakteriestammar för låga koncentrationer av jod. Man odlade sedan 20 generationer av varje bakteriestam. Man mätte sedan MIC och minsta baktericida koncentration (MBC) hos föräldrastammen och alla 20 generationer. Resultatet visade ingen skillnad i varken MIC eller MBC hos någon av generationerna. (Hounang et al. 1976)

En studie undersökte *in vitro* effekten hos fem antiseptiska preparat ("Evaluation of Toxic Side Effect of Clinically Used Skin Antiseptics in Vitro"). Man kollade dels hur god antibakteriell effekt de hade, men även hur cytotoxiska mot humana hudceller de var. Två av preparaten som utreddes i studien innehöll och verkade genom jod. Genom en agarmetod och avläsning av MIC undersökte man den antimikrobiella effekten hos de olika preparaten mot *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Escherichia coli*. Man testade också cytotoxiciteten mot humana fibroblaster och två olika linjer av humana keratinocyter. Genom att utsätta cellkulturerna för olika koncentrationer av antiseptika kunde man se hur viabiliteten och proliferationsförmågan hos cellerna ändrades (Hirsch et al. 2010). Resultatet av studien visade att preparaten innehållande jod inhiberade de olika bakterierna. Beroende på preparat och patogen varierade koncentration preparat som behövdes för att inhibera från 10 % till 2 %. Viabiliteten hos fibroblasterna och de två stammarna av keratinocyter påverkades kraftigt då de utsattes för höga koncentrationer av jodpreparat (maximalt 20 %). Den lägsta viabiliteten noterades hos en av keratinocytstammarna till  $0,7\% \pm 0,4\%$ . Vid lägre koncentration av preparaten sågs inte lika stor påverkan på cellerna. Vid koncentrationer runt 4% låg viabiliteten aldrig under 70%. Vid koncentrationer på 7,5%, 12,5%, 12,5% och 17,5% (beroende på vilken stam och vilket preparat) avstannade proliferationsförmågan hos de två stammarna av keratinocyter helt. Fibroblasternas proliferation avstannade vid koncentrationer på 10% respektive 7,5% för de olika preparaten (Hirsch et al. 2010).

## **Hydrofoba förband (Sorbact)**

### ***Verkningsmekanism***

Sorbact hävdas verka antimikrobiellt genom att irreversibelt binda bakterier till sig, och på så vis avlägsna dem från sårytan (Kammerlander et al. 2008). Bindningen mellan förband och bakterier beror på att båda bär hydrofoba, vattenavvisande, egenskaper. Principen bygger på att hydrofoba partiklar förenas i miljöer som innehåller vatten då de repellerar vatten. Det uppstår ingen form av attraktion mellan molekyler, utan de hålls i stället ihop av de intilliggande vattenmolekylerna (Ljungh et al. 2006). För att förbandet ska få de önskade hydrofoba egenskaperna prepareras det med ett fettsyra-derivat, diakyl karbamoyl klorid (DACC, dialkyl carbamoyl chloride) (Cutting 2011). För att bakterien ska få hydrofoba egenskaper krävs det att den uttrycker ”cell-yte-hydrofobicitet” (CSH, cell-surface hydrophobicity). CSH uttrycks av många celler, och av de patogener som hittas i sår är uttrycket ofta medelmåttigt till högt. (Ljungh och Wadström 1995) CSH uppkommer då mikrober uttrycker vissa cellyteproteiner. Dessa egenskaper används normalt av mikroberna för att exempelvis fästa an till värdceller. Uttrycket av CSH kan variera. Åljung et al. (2006) testade huruvida olika desinfektionsmedel, antiseptika och dylikt kunde påverka uttrycket av CSH hos bakterier. Resultatet visade att Lidocain (Emla-lokalbedövningsmedel) kraftigt försämrade uttrycket av CSH, och likaså sågs en minskning vid behandling med Askina hydrogel (rehydrerar nekrotiska sår) (Ljung et al. 2006).

### ***Effekt***

Sambandet mellan mikrobiell adhesion och cellers uttryck av SCH är styrkt av bland andra Zita och Hermansson (1997) och Liu et al. (2004). De har visat att bakterier och ytor med hydrofoba egenskaper har en hög adhesionfaktor, medan bakterier med hydrofila egenskaper binder med mer svårighet. Ju mer hydrofob en bakterie är desto lättare binder den till andra hydrofoba ytor och mikroorganismer (Zita och Hermansson 1997; Liu et al. 2004).

Bruce utvärderade effekten av Sorbact i en studie med 13 sår sjuka patienter. 12st av dessa bedömdes ha kroniska sår (såret har inte läkt inom en tidsram av sex veckor) med en genomsnittlig ålder hos såren på 12 månader. Sår läkningen värderades utefter hur bland annat erytem, värme, ödem och exsudat i de behandlade såren förändrats. Enligt resultaten som publicerades visades en generell minskning av infektion i alla sår förutom två, vilka fortfarande var klassade som infekterade. Det presenterades också att förekomsten av erytem och värme i såren var helt borta efter behandling. Reduktion av ödem och exsudat presenterades med minskningar på 88% respektive 29% (Bruce 2012).

Med hjälp av Realtids-PCR kunde man, i en studie publicerad 2011, utvärdera bakteriebördan i kroniskt infekterade sår som behandlats med Sorbact. Man analyserade sår hos 19 patienter (totalt 20 sår) under en fyra veckor lång period. Före och efter studien tog man biopsier från såren, och under studiens gång samlade man svabbprover från sårytan. Resultatet av studien visade signifikant klinisk förbättring i 7 av 20 fall och en generell förbättring i ytterligare 9 fall. 10 av 15 sår uppvisade en signifikant minskning av bakteriebörda i biopsiproven. Man

såg inte någon minskning i antalet bakterier i svabbproven före och efter behandling, trots att man såg en bättre bild kliniskt (Gentili et al. 2011).

## **PHMB**

### ***Verkningsmekanism***

PHMB, polyhexametylinbioguanid, (polyhexamethylene biguanide även polyhexanid) är en mix av kedjeformade molekyler som sitter ihop på ett sätt så att de liknar AMP (antimikrobiella peptider) (Moor and Grey 2007). AMP är naturligt förekommande peptider med stora strukturella variationer. AMP har en viktig roll i det medfödda immunförsvaret och återfinns i de flesta levande organismer. AMP verkar både immunmodulerande och direkt antimikrobiellt, varvid den sistnämnda tros ha mindre effekt. Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd, men man tror att AMP har effekt mot bakterier, svampar, virus och parasiter (Hancock & Sahl 2006). Genom att efterlikna AMP vill man uppnå samma antimikrobiella egenskaper hos PHMB (Moor and Grey 2007). I nuläget tror man att PHMB verkar genom att interagera med cytoplasmamembranen hos mikrober. Resultatet blir att membranet rupturerar och en rad olika funktionsbrister leder sedan till att cellen lyserar (Wessel & Ingmer 2013).

### ***Effekt***

I en kohort studie behandlade man 28 personer med kroniskt infekterade sår med PHMB. Man kunde se att 75 % av patienterna hade läkta sår efter 24 veckor. Hos de patienter vars sår inte hade läkt inom perioden på 24 veckor, kunde man se en genomsnittlig minskning av sårytan på 61 %. Man bedömde också biofilmsbördan i såret efter tre skalor, bra, medelbra och dåligt, hos 16 av patienterna. 10 av dessa (63 %) hade en bra reduktion av biofilm, 5st (31 %) fick betyget medelbra och 1 patient fick ingen reduktion av biofilm alls. (Lenselink och Andriessen 2011)

En *in vitro*-studie publicerad 2004 undersökte hur väl PHMB inhiberar bakterietillväxt. Man utförde två olika test. I det ena testet preparerade man agarplattor med PHMB-väv och såg hur bakterierna växte. I de andra försökte man odla bakterier i plastbrunnar i vilka PHMB-väv placerats. Resultatet av agartestet visade att alla grampositiva bakterier som testats inhiberades och två av sex av de gramnegativa. I de brunnar som var impregnerade med PHMB återfanns inte några bakteriekolonier, medan det i kontrollbrunnarna återfanns mer än  $8,4 \text{ gr } 10^4 \text{ CFU}$  (koloniformande enheter) (Lee Et al. 2004).

Studien som presenterades ovan i avsnittet om jod, ”Evaluation of Toxic Side Effect of Clinically Used Skin Antiseptics in Vitro”, undersökte effekten hos fem antiseptiska preparat. Två av preparaten som utreddes i studien innehöll och verkade genom PHMB. Resultatet av de preparaten visade att de båda inhiberade bakteriell tillväxt vid den lägsta prövade koncentrationen (1 %). Livskraften hos de två stammarna av keratinocyter påverkades lite då de utsattes för maximal koncentration (20%) PHMB. Den maximala toxiska effekten resulterade i  $74,3\% \pm 3,5\%$  respektive  $63,5\% \pm 12,5\%$  livskraft hos den ena stammen och ännu högre ( $100\% \pm 15,6\%$  respektive  $92,6\% \pm 8,6\%$ ) för den andra. Maximal toxisk påverkan på fibroblasterna resulterade i  $25,2\% \pm 1,9\%$ , respektive  $55,9\% \pm 1,1\%$  livskraft för

de respektive preparaten. Proliferationsförmågan hos de olika cellkulturerna påverkades inte alls av de ena PHMB-preparatet, och till liten utsträckning av det andra (Hirsch Et al. 2009).

I en studie gjord av Schnuch et al. (2007) undersökte man hur hög känsligheten var mot PHMB. Man använde ett så kallat lapptest där små mängder potentiellt allergena ämnen placeras på patientens rygg. Om rodnad uppstår kan det tyda på känslighet eller allergi. Totalt testade man 1975 personer med denna metod. 10 patienter (0,5%) fick positiv reaktion till PHMB vid 2,5% koncentration. 16 patienter (0,8%) testade positivt vid PHMB-koncentration på 5%. Man analyserade fallen och kom fram till att potentiella riskfaktorer var exponering genom sitt yrke, var gammal eller hade pågående hudinfektion (Schnuch et al. 2007).

## DISKUSSION

I detta arbete har jag presenterat fakta rörande fyra antimikrobiella preparat. Med dessa fakta ska jag nu behandla frågan huruvida preparaten är lämpliga att användas vid behandling av sårinfektioner. För att kunna säga att ett preparat är lämpligt för behandling av infekterade sår behöver det framför allt ha en bevisad effekt. Om effekten inte är säkerställd kan exempelvis infektionen bli värre och sprida sig, vilket i sin tur kan äventyra patientens hälsa och säkerhet.

När det kommer till honung så finns det mycket som talar för att det är ett effektivt antibakteriellt preparat. Många studier *in vitro* visar tydligt att honung har en bakteriedödande effekt (Mandal och Mandal 2011; Carnwath et al. 2013; Cooper et al. 2010). Dock verkar antalet studier publicerade *in vivo* vara begränsat och jag har haft svårt att hitta bra artiklar rörande honungs baktericida effekt i kliniska fall. Att visa att honung inhiberar bakterier på agarplattor räcker inte för att konstatera att den har samma effekt i sår. Flera *in vivo*-studier behövs för att kunna dra den slutsatsen.

När det kommer till hur resistensläget ser ut har jag inte hittat några artiklar redogör för att det finns någon resistens mot honung. Författare till de studier jag läst hävdar även de att resistens mot honung aldrig rapporterats (Carnwath et al. 2013). Genom att i närvaro av honung odla bakterier i flera generationer kunde Cooper et al. (2011) dessutom visa att det inte är så troligt att bakterier utvecklar resistens mot honung. Studien visar dock att suboptimala koncentrationer kan ge upphov till minskad känslighet även om det inte är någonting som bakterierna tycks kunna selekteras för. Det är alltså inte troligt att resistens mot honung kommer uppstå, men det är klokt att alltid behandla med adekvata koncentrationer för att minska sannolikheten för resistens ännu mer.

Jag har inte hittat någon studie som behandlar honungs eventuella toxicitet. Den slutsatsen jag själv kan dra om så är fallet, är att honung är lika toxiskt mot våra celler som det är mot bakterieceller, då inga av de studier jag tagit del av verkar tyda på att den selektivt skulle angripa bakterieceller. Vid högre koncentrationer av honung skulle kanske därför toxiska sideffekter kunna ses.

I två av studierna jag har med i min litteraturred jämför man effekten hos olika sorters honung. Då jag ser till den antimikrobiella effekten hos honung generellt går jag inte in på de skillnader som finns mellan olika sorter. Dock kan detta vara en viktig parameter då resultaten från studierna visar att effekten varierar beroende på sort (R. Carnwath et al. 2013; Voidarou et al. 2011). Det är också värt att poängtera att jag granskar honung utefter dess antimikrobiella verkan, jag tar alltså ingen hänsyn till hur den verkar på ett sår som helhet. Honung påstås ha fler viktiga roller rörande sårhäkning och sårklimat än bara de antibakteriella (Mandal och Mandal 2011) och skulle därför kunna bidra till sårhäkning på fler sätt än att bara döda mikroorganismer.

Vid bedömning av jod använde jag mig bland annat av en litteratursammanställning (Vermeulen et al. 2010). Materialet är omfattande och sammanfattas på ett objektivt vis. Alla inkluderade studier visar att jod har en antibakteriell effekt *in vivo*, och med tanke på antalet

studier och att alla visar samma sak kan det konstateras att jod har en antibakteriell effekt på infekterade sår. Hirsch et al. (2009) bekräftar även jods effekt *in vitro*.

Båda de ovan nämnda studierna (Vermeulen et al. 2010; Hirsch et al. 2009), visar att jod har en toxisk effekt på humana celler. Den sistnämnda studien visar att jod kraftigt kan påverka kroppens hud-, och bindvävsceller *in vitro* vid högre koncentrationer. Viabiliteten hos exempelvis keratinocyter låg nära 0 % då de utsatts för jod med en koncentration på 20%. Studiens MIC-undersökning visade att koncentrationer på mellan 2% till 10% jod behövdes för att inhibera de bakterier som testats. Vid dessa koncentrationer var skadan på cellerna inte lika stor, men det syntes ändå en tydlig negativ effekt på dem. Detta visar att man skall vara försiktig att behandla med jod vid högre koncentrationer då det har kraftig negativ påverkan på våra celler.

Vermeulen (2010) visar att andra preparat (ej honung, PHMB eller Sorbact) som används i liknande syfte kan ha likartade toxiska effekter. Likaså visas att jod har en genomsnittligt bättre effekt på totala sårsläkningen i jämförelse med dessa kontrollpreparat. Slutsatsen jag drar är att jod, trots sin konstaterade cytotoxiska effekt, generellt har en bra effekt och inte stör sårsläkningsprocessen i så stor utsträckning. Tack vare den bevisat goda effekten på sårsläkningen anser jag att jod är ett lämpligt preparat att använda vid behandling av infekterade sår. Toxiciteten kan dock vara en bra parameter att ta hänsyn till och göra en avvägning utefter när det kommer till exempelvis dosering eller patienter som uppvisar extra känslighet. Och självklart ska fortsatt behandling undvikas om toxiska skador noteras.

När det kommer till hydrofoba förband och Sorbact finns det bevis som talar till dess fördel. Den hydrofoba interaktion som principen bygger på är relativt väl utforskad (Zita och Hermansson 1997; Liu et al. 2004). Att hydrofoba mikroorganismer adhererar lättare till hydrofoba ytor har konstaterats, men när det kommer till om det fungerar *in vivo* är bevisen otillräckliga.

Jag hittar förvånansvärt lite underlag som ger bevis för Sorbacts effekt. Majoriteten av de material som finns publicerat (ofta i olika tidskrifter) uppfattar jag som vinklade. Intressekonflikter finns i de flesta publikationer och företaget som tillverkar produkten är ofta med i någon form av samarbete. Författare kan skriva på ett partiskt vis och presentera Sorbact till deras fördel. Studier publicerade som bevis för Sorbact effekt är generellt bristfälliga. En av studierna som jag har tagit med i detta arbete stämmer in väl på detta då man varken publicerat inklusionskriterier, tider, mallar för bedömning med mera. Exempelvis bedöms sår subjektivt utan någon specifik mall (Bruce 2012). Den andra studien som jag presenterar (Gentili et al. 2011) är dock bättre. I den hittar man information om inklusionskriterier, p-värden osv. Man bedömer även såren efter en specifik standard och mäter bakteriebörda i sår med PCR vilken borde ge ett mer precist resultat. Resultaten från den studien visar att sår som behandlats med Sorbact läker bra. Men studien är liten med relativt få deltagare, och dessutom är det en pilotstudie. För att kunna säga att Sorbact har en effekt behövs det mer underlag och bevis som styrker detta.



Huruvida Sorbact skulle vara toxiskt eller selektera för någon form av resistens har jag inte hittat några fakta om. Jag skulle dock kunna tänka mig att det inte fungerar på samma vis som med andra preparat då Sorbact inte innehåller några antimikrobiella ämnen.

Den eventuella effekt Sorbact har är antagligen begränsad. Utifrån fakta (Ljungh et al. 2006) behöver bakterier och förband ha en relativt nära kontakt för att interaktionen ska kunna uppstå. Detta kan kanske skapa problem och begränsningar i exempelvis djupare sår. Enligt Ljung et al. (2006) är det också viktigt att miljön är fuktigt så att de hydrofoba interaktionerna ska kunna uppstå. Om man inte lyckas hålla såret fuktigt kommer den potentiella effekten av Sorbact påverkas. En ytterligare sak som begränsar effekten är de faktum att alla bakterier uttrycker olika mycket hydrofobocitet (Ljung och Wadström 1995). Detta betyder antagligen att inte alla bakterier kommer att fästa på förbandet. Dessutom kan uttrycket av hydrofobocitet påverkas av andra preparat, exempelvis lokalbedövningskräm (Ljung et al. 2006), vilket är ytterligare en sak att ta hänsyn till då man behandlar med Sorbact.

När det kommer till PHMB är verkningsmekanismen dåligt utredd och bristfälligt bevisad. PHMB påstås verka genom att efterlikna AMP (Moor and Gray 2007) men det är ännu inte riktigt utrett hur AMPs verkar och enligt Hancock och Sahl (2006) har peptider liknande AMP aldrig visat sig funka klinisk trots flertalet försök. Det behövs mer fakta och bevis för att kunna definiera PHMB bättre kemisk.

Trots att det inte riktigt framgår hur PHMB verkar så finns det ändå studier som talar för att PHMB har en antibakteriell effekt. Två av de studierna jag presenterar här (Lee et al. 2004; Hirsch et al. 2009) visar båda att PHMB inhiberar bakterietillväxt i *in vitro*. Jag har även med en artikel, Lenselink och Andriessen (2011) som publicerar resultat från en *in vivo*-studie. Resultatet visar att kroniskt infekterade sår får en minskning av bakteriebörda efter 24 veckors behandling med PHMB. Resultatet är dock inte statistiskt säkerställt och studien inkluderar endast 24 patienter.

Hirsch et al. visar i sin studie att PHMB har minimal toxisk effekt mot humana hudceller. Schnuch et al (2007) visar även i sin studie att känsligheten mot PHMB är väldigt låg. Detta visar att sannolikheten för att PHMB skulle framkalla någon form av toxisk reaktion är liten. Att cytotoxiciteten hos PHMB är låg skulle kunna vara en av anledningarna till varför man skulle välja att behandla med PHMB trots att effekten inte är helt fastställd.

## **Slutsats**

Jag tycker mig kunna säga att jod är det enda preparat som jag hittat tillräckligt med bevis för att konstatera en klinisk effekt. Trots att toxicitet kan förekomma vid behandling anser jag att jod är lämpligt att använda vid behandling av sårinfektioner. Dock lämpar sig inte jod för behandling av stora och djupa sår på grund av toxiciteten, och i sådana fall ska andra preparat väljas i första hand. I annat fall kan man med fördel välja jod för att bli av med bakterier i sår.

När det kommer till honung anser jag inte att man ska använda det som alternativ till antibiotika inom sjukvården. Det finns alltför få studier gjorda som utvärderar honungs

kliniska effekt och eventuella toxicitet. Dock finns det flera *in vitro*-studier som bevisar att honung har vissa antibakteriella egenskaper och jag har inte hittat något som antyder att honung skulle selektera för resistens eller vara toxisk. Därför tycker jag att honung kan användas som alternativmedicin i hemmet vid behandling av mindre och kanske svårläkta sår. Om man gör detta är det dock väldigt viktigt att köpa medicinsk honung, alltså honung som tagits fram specifikt för behandling av sår. Enligt (Carnwath et al. 2013) kan obehandlad honung innehålla bakterier (naturligt resistenta mot honungen), vika man absolut inte vill få in i sitt sår.

Sorbact har en bristfälligt bevisad effekt *in vivo*. För att kunna säkerställa att det verkligen fungerar behövs det utföras fler och utförligare studier. Dock har jag inte hittat något som tyder på att Sorbact skulle vara toxiskt att använda. Med tanke på hur mycket det används inom sjukvård idag utan att alarmerande rapporter kommit, verkar det inte troligt att det är farligt. Utifrån detta anser jag att man kan fortsätta använda Sorbact i förhoppning om att det faktiskt har effekt, men att denna inte är riktigt bevisad. Dock skall Sorbact bara användas på ett sådant sätt att det inte äventyrar patientsäkerheten. Med tanke på att effekten inte är bevisad ska man alltså inte förlita sig på effekten och Sorbact är inte lämpligt som ett substitut till antibiotika. Vid kraftigt infekterade sår rekommenderas därför andra preparat.

PHMB har inte heller en klart bevisad effekt. Mer studier behövs alltså även inom detta område. Dock visar flera studier minimal toxisk effekt mot våra celler och jag anser det därför ofarligt att använda. PHMB kan användas utifrån samma kriterier som Sorbact. Effekten kan inte säkerställas och man skall därför vara försiktig med användningen. PHMB rekommenderas inte heller att användas vid behandling av sårinfektioner som ett alternativ till antibiotika.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Bruce, Z. (2012). Using Cutimed® Sorbact® Hydroactive on chronic infected wounds. *Wounds UK* vol. 8, num. 1 ss. 119-129.
- Carnwath, R., Graham, E.M., Reynolds, K., Pollock, P.J. (2014). The antimicrobial activity of honey against common equine wound bacterial isolates. *Veterinary Journal*, vol. 199, num. 1, ss. 110-114.
- Cooper, R.A., Jenkins, L., Henriques, A.F.M., Duggan, R.S., Burton, N.F. (2010). Absence of bacterial resistance to medical-grade manuka honey. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, vol. 29, ss. 1237–1241.
- Cutting, K.F., Butcher, M. (2011). DACC antimicrobial technology: a new paradigm in bioburden management. *Journal of Wound Care*, vol. 20, num. 5.
- Gentili, V., Giancesini, S., Balboni, P.G., Menegatti, E., Rotola, A., Zuolo, M., Caselli, E., Zamboni, P., Di Luca, D. (2012). Panbacterial real-time PCR to evaluate bacterial burden in chronic wounds treated with Cutimed™ Sorbact™. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, vol. 31, num. 7, ss. 1523–1529
- Hancock, R.E.W., Sahl, H.-G. (2006). Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nature Biotechnology*, vol. 24, num. 12.
- Hirsch, T., Koerber, A., Jacobsen, F., Dissemond, J., Steinau, H.-U., Gatermann, S., Al-Benna, S., Kesting, M., Seipp, H.-M., Steinstraesser, L. (2010). Evaluation of Toxic Side Effects of Clinically Used Skin Antiseptics In Vitro. *Journal of Surgical Research*, vol. 164, num. 2, ss. 344–350.
- Houang, E.T., Gilmore, O.J., Reid, C., Shaw, E.J. (1976). Absence of bacterial resistance to povidone iodine. *Journal of clinical pathology*, vol. 29, num. 8, ss. 752–755.
- Kammerlander, G., Locher, E., Suess-Burghart, A., Von Hallern, B., Wipplinger, P. (2008). An investigation of Cutimed® Sorbact® as an antimicrobial alternative in wound management. *Wounds UK*, vol. 4, num. 2, ss. 11-18.
- Lee, W.R. (2004). In vitro efficacy of a polyhexamethylene biguanide-impregnated gauze dressing against bacteria found in veterinary patients. *Veterinary surgery*, vol. 33, num. 4, ss. 404
- Lenselink, E., Andriessen, A. (2011). A cohort study on the efficacy of a polyhexanide-containing biocellulose dressing in the treatment of biofilms in wounds *Journal of Wound Care*, vol. 20, num. 11, ss. 534, 536–539.
- Liu, Y., Yang, S.-F., Li, Y., Xu, H., Qin, L., Tay, J.-H. (2004). The influence of cell and substratum surface hydrophobicities on microbial attachment. *Journal of Biotechnology*, vol. 110, num. 3, ss. 251–256.

- Ljungh, A., Wadström, T. (1995). Growth conditions influence expression of cell surface hydrophobicity of staphylococci and other wound infection pathogens. *Microbiology and Immunology*, vol. 39, num. 10, ss. 753–757
- Ljungh, A., Yanagisawa, N., Wadström, T. (2006). Using the principle of hydrophobic interaction to bind and remove wound bacteria. *Journal of Wound Care*, vol. 15, ss. 175–180.
- Mandal, M.D., Mandal, S. (2011). Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, vol. 1, ss. 154–160.
- 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. *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 52, num. 4, ss. 483–489.
- Moore, K., Gray, D. (2007). Using PHMB antimicrobial to prevent wound infection. *Wounds UK*, vol. 3, num. 2, ss. 96.
- Myndigheten för samhällsskydd och beredskap (2013) *Antibiotikaresistens ur ett säkerhetsperspektiv*. Publikationsnummer MSB619, ISBN 978-91-7383-391-2
- Russel A.D., Hugo W.B & Ayliffe G.A.J. (1992). *Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization*. 2. ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications Editorial Offices
- Schnuch, A., Geier, J., Uter, W., Basketter, D.A., Jowsey, I.R. (2007). The biocide polyhexamethylene biguanide remains an uncommon contact allergen. *Contact Dermatitis*, vol. 56, num. 4, ss. 235–239.
- Vermeulen, H., Westerbos, S.J., Ubbink, D.T. (2010). Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review. *The Journal of Hospital Infection*, vol. 76, num. 3, ss. 191–199.
- Voidarou, C., Alexopoulos, A., Plessas, S., Karapanou, A., Mantzourani, I., Stavropoulou, E., Fotou, K., Tzora, A., Skoufos, I., Bezirtzoglou, E. (2011). Antibacterial activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Anaerobe*, vol. 17, num. 6, ss. 375–379.
- Wessels, S., Ingmer, H. (2013). Modes of action of three disinfectant active substances: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 67, num. 3, ss. 456–467.
- Weston, R.J. (2000). The contribution of catalase and other natural products to the antibacterial activity of honey: a review. *Food Chemistry*, vol. 71, num. 2, sid. 235–239.
- Zita, A., Hermansson, M. (1997). Effects of bacterial cell surface structures and hydrophobicity on attachment to activated sludge flocs. *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 63, num. 3, ss. 1168–1170.