

Promoties Geneeskunde

Woensdag 9 januari 2008	
13.45 uur	hr. P. Steenvoorde
Samenvatting: <u>Nederlands / Engels</u>	Titel: Maggot Debridement Therapy in Surgery
Promotor(en)	Prof. dr. J.F. Hamming Prof. dr. G.N. Jukema Dr. J. Oskam Dr. C.E. Jacobi

Samenvatting:

Ondanks moderne wondbehandeling en antibiotica, bestaan er nog steeds patiënten met chronische wonden. Het ontstaan van antibioticaresistente bacteriën, zoals MRSA (Meticilline-resistente Staphylococcus Aureus), heeft in de laatste 10 tot 20 jaar tot een ware opkomst van behandelingen met maden geleid. Ronald Sherman heeft in 1989 madentherapie als het ware opnieuw ontdekt.

Behandeling met steriele maden (Engels:

Maggot Debridement Therapy) krijgt een steeds grotere vlucht, ook in Nederland. Het feit dat er, in de laatste tien jaar alleen al, meer dan 100 artikelen over maden zijn verschenen, laat zien dat madentherapie een sterke comeback heeft gemaakt in de geneeskunde. In januari 2004 heeft de Amerikaanse FDA (U.S. Food and Drug Administration), regel 510(k)#33391 uitgegeven, waardoor de productie en verkoop van maden als een medisch apparaat is toegestaan. De International Biotherapy Society heeft haar zevende internationale congres in 2007. Er zijn nu ongeveer 300 centra in Amerika en meer dan 1000 in Europa die madentherapie toepassen. Bewijs in de vorm van multi-center gerandomiseerd onderzoek van behandeling met maden is niet voorhanden. Er zijn drie gerandomiseerde studies naar madentherapie in de literatuur gepubliceerd, de patiëntenaantallen van de studies waren klein, en de kwaliteit van de studies kon in twee gevallen niet gecontroleerd worden. De studie waarvan de kwaliteit wel gecontroleerd kon worden, ging maar over een totaal van twaalf patiënten. Madentherapie heeft, na de introductie in het LUMC in 1999, ook een grote vlucht in Nederland genomen. In 2002 werd in het Rijnland Ziekenhuis een speciale wondenpolikliniek opgericht. Naast vele andere behandelmethode is daar in 2007 de 150ste patiënt met maden behandeld. Bij de start van de madentherapie bleken er nog vele basale klinische vragen onbeantwoord. Die vragen vormden de basis voor dit proefschrift.

In hoofdstuk 2 worden histopathologische, laboratorium- en microbiologische bevindingen bij madentherapie beschreven. In het eerste artikel worden coupes bestudeerd van wonden die behandeld werden met maden. In deze studie vonden we dat met maden behandelde wonden in het pathologische beeld van de inflammatiefase naar de proliferatie fase gingen, zoals ook gebruikelijk is wanneer de wond geneest door andere behandelingen. In de tweede studie worden 16 patiënten beschreven bij wie we hebben aangetoond dat er na de behandeling met maden, een opmerkelijke daling optrad van het aantal Leukocyten in het bloed (van $10.5 \times 10^9/L$ naar $8.4 \times 10^9/L$). Hiermee werd aangetoond dat de werkzaamheid van madentherapie niet alleen zichtbaar is in de wond, maar zich ook vertaalt in vermindering van de infectieparameters bij de patiënt. Een dergelijk effect werd voor bezinking en C-reactieve proteïne niet gezien. In de derde studie (zelfde 16 patiënten) is in-vivo gekeken naar de antimicrobiële effecten van madentherapie. Uit laboratoriumstudies (in vitro-studies) bleek dat madentherapie effectiever is tegen infecties die veroorzaakt worden door gram-positieve bacteriën, in vergelijking met infecties veroorzaakt door gram-negatieve bacteriën. In deze studie vonden we dat de kans op het vinden van een gram-negatieve bacterie na madentherapie opmerkelijk groter was dan voor de behandeling met madentherapie ($p=0.001$), voor gram-positieve infecties ($p=0.07$) werd het tegenovergestelde gevonden. In deze studies hebben we laten zien dat de effectiviteit van madentherapie het grootst is bij gram-positieve infecties. Daarom, op basis van een sub-analyse, adviseerden we het gebruik van meer maden bij gram-negatieve infecties. Dit advies is later ook door de FDA overgenomen.

In hoofdstuk 3 wordt ingegaan op patiënt-, wond- en therapiefactoren, die van invloed zijn op madentherapie (101 patiënten, 117 wonden). Hierdoor kan een betere patiëntselectie plaatsvinden. In 67% van de gevallen was er sprake van een positieve uitkomst na de inzet van madentherapie. Alle

wonden met een traumatische origine (n=24) hadden een goed resultaat. Alle patiënten die zich presenteerden met een septische artritis en die werden behandeld met maden (n=13), hadden een slechte uitkomst. Daarnaast bleek bij een multivariate analyse dat vaatlijden (Odds Ratio (OR): 7.5), diepte van de wond (OR: 14.0) en oudere leeftijd (≥60 yrs) (OR: 7.3) de uitkomst negatief beïnvloedden. De uitkomst bleek niet beïnvloed te worden door geslacht, overgewicht, diabetes mellitus, roken, ASA-classificatie, locatie van de wond, wondgrootte of hoelang de wond al bestond.

In hoofdstuk 4 wordt een studie beschreven bij 64 patiënten met 69 wonden bij wie twee applicatietechnieken met elkaar worden vergeleken. Er zijn twee applicatie-methodes voor het aanbrengen van de maden. Traditioneel wordt de zogenaamde losse techniek gebruikt, hierbij worden maden los op de wond aangebracht, waarna een 'kooi' van hydrocolloïd, nylon gaas en bruine pleister ontsnapping moet voorkomen. De losse techniek is niet goed te gebruiken als de wondranden slecht zijn af te plakken, zoals het geval kan zijn bij wonden rondom de anus. Het alternatief is de tweede applicatie-techniek, die van de zogenaamde 'biobag': een techniek waarbij maden in een soort theezakje worden aangebracht. De applicatietechniek is vereenvoudigd, hoewel nog steeds een zelfde 'kooi' als bij de losse techniek noodzakelijk is, als een tweede barrière voor ontsnapte maden. In deze studie werd gevonden dat het de losse techniek tot opmerkelijk betere uitkomsten leidde dan de techniek waarbij de maden in een biobagtechniek worden geapliceerd (P=0.028).

In hoofdstuk 5 worden meerdere gevalbeschrijvingen en kleine series gepresenteerd aan de hand van studies die verricht zijn naar madentherapie. Het eerste artikel is het eerste artikel dat we als onderzoeksgroep hebben gepubliceerd, het gaat over de eerste elf patiënten die in het LUMC zijn behandeld, waarbij 100 tot 2900 maden werden geapliceerd in 3 tot 10 behandelingen (11-34 dagen behandelduur), waarbij de maden een positieve invloed hadden op de uitkomst. Het tweede artikel beschrijft een patiënt die met een ernstige infectie te maken had na een mammasparendende behandeling in verband met een mammacarcinoom. De wond genees niet ondanks langdurige behandeling met antibiotica, chirurgische necrotectomieën en andere behandelingen. De wond werd uiteindelijk succesvol behandeld met madentherapie. In dit artikel worden specifieke moeilijkheden (en mogelijke oplossingen) beschreven die de behandeling met zich meebracht. Necrotiserende fasciitis is een ernstig ziektebeeld, dat nog steeds een hoge mortaliteit heeft (in de literatuur tot 70%). De behandeling bestaat uit snelle chirurgische necrotectomie en het geven van antibiotica. Er worden twee artikelen gepresenteerd, het eerste is een gevalbeschrijving en het tweede gaat over een serie van 15 patiënten die behandeld zijn met madentherapie. In deze serie konden we aantonen dat het vroegtijdig inzetten van madentherapie (naast chirurgisch debridement en antibiotische therapie) het totale aantal benodigde chirurgische necrotectomieën (op de operatiekamer) van 4.1 daalde naar 1.8 (p=0.001). Het volgende artikel beschrijft een serie van 5 patiënten. In dit artikel worden de mogelijkheden beschreven (waaronder behandeling met maden) om geïnfecteerde amputatiestompen succesvol te behandelen, waardoor er minder noodzaak is om een bovenbeenamputatie uit te voeren naar aanleiding van de indicatie "geïnfecteerde onderbeenstomp". Het laatste artikel beschrijft een patiënt, bij wie blijkt dat madentherapie niet alleen ingezet kan worden ter genezing, maar ook goed ter palliatie. Het betreft een 94-jarige patiënt die gezien pijnlijke geïnfecteerde wonden aan het onderbeen een onderbeenamputatie moest ondergaan. De patiënt en familie wilden dit liever niet en met behulp van madentherapie waren we in staat om de wonden schoon te krijgen, zodat er geen infectie meer was en geen pijn.

In hoofdstuk 6 van dit proefschrift worden complicaties en veiligheidsaspecten besproken. In het eerste artikel wordt de zogenaamde 'jakkiebakkie'-factor (Engels: YUK factor) beschreven. Er werd een enquête verstuurd onder onze eerst behandelde patiënten (38 patiënten). Het bleek dat 89% van de patiënten weer een behandeling zou ondergaan indien dat nodig was, 94% van de patiënten raadde de therapie aan andere patiënten aan. Op basis van deze enquête blijkt de jakkiebakkiefactor niet zo'n grote rol te spelen bij onze patiënten. Van de nu meer dan 150 patiënten die in het Rijnland Ziekenhuis Leiderdorp zijn behandeld, was er maar 1 patiënt die de behandeling weigerde. In het tweede artikel wordt ingegaan op bloedingcomplicaties bij maden-therapie. Uit een studie bij 41 patiënten bleek dat het relatieve risicofactor voor een niet-levensbedreigende bloeding 1.3 was voor patiënten die aspirines gebruiken (zoals Ascal) en 2.8 voor patiënten met orale antistollingmedicatie. Op basis van het feit dat er geen bloeding optrad bij het gebruik van de biobag, werd geadviseerd madentherapie bij patiënten met orale antistollingmedicatie alleen toe te passen gedurende een klinische opname en, indien mogelijk, tijdelijk te stoppen met de antistollingmedicijnen of gebruik te

maken van de biobag. Pijn bij de behandeling met madentherapie is een belangrijk probleem, dat in de literatuur wisselend wordt beschreven. In een studie bij 38 patiënten bleek dat pijn bij 78% van de patiënten goed behandeld kon worden met pijnstillers. Vooral niet-diabeten kregen meer pijn tijdens de behandeling met maden, dit verschilt opmerkelijk met de resultaten bij diabeten ($p < 0.05$). Geadviseerd werd om pijnstilling op maat voor te schrijven.

In hoofdstuk 7 worden nog twee studies beschreven, waarin wordt ingegaan op roken en vaatlijden als mogelijke contra-indicaties voor madentherapie. In de eerste studie wordt beschreven dat bij 109 patiënten (125 geïnfecteerde, chronische wonden) het succespercentage van madentherapie voor rokers (67.7%) gelijk is aan dat van niet-rokers (70.8%). In dit artikel wordt dan ook gesteld dat roken, met zijn bekende negatieve effecten op wondgenezing, voor madentherapie geen specifieke absolute contra-indicatie is. In het tweede stuk wordt een studie beschreven bij 89 patiënten die worden behandeld voor wonden aan de onderste extremiteiten. Vaatlijden wordt in veel studies als contra-indicatie gezien voor madentherapie. In deze studie vonden we dat vaat-patiënten een opmerkelijk slechtere uitkomst ($p < 0.001$) hadden dan niet-vaatpatiënten; echter, 52% van de vaat-patiënten had nog steeds een goede uitkomst. Als er succesvol gerevasculariseerd kon worden (chirurgisch of radiologisch), steeg dit percentage naar 68% (niet-opmerkelijk). In deze studie werd geconcludeerd dat vaatlijders met madentherapie weliswaar minder kans op genezing hebben, maar dat dit niet zwart-wit moet worden gezien.

Madentherapie is niet meer weg te denken uit het arsenaal aan wondbehandelingstechnieken dat we in het ziekenhuis tot onze beschikking hebben.

Madentherapie is een methode waarbij necrose effectief kan worden verwijderd, zonder dat hiervoor opname en anesthesie nodig zijn. Dit zijn belangrijke factoren in de huidige tijdsgeest van efficiëntie en kostenbesparing in de zorg. Bovendien is het voor de patiënt een goed gegeven dat hij de behandeling in zijn eigen omgeving kan ondergaan. Veel patiënten worden met madentherapie poliklinisch behandeld (in ons centrum ongeveer 60%). Door middel van de studies die we verricht hebben, kunnen we een betere inschatting maken welke patiënt / wond behandeld kan worden met maden.

Er is echter wel een kanttekening, madentherapie is geen heilig water; het is niet zo, dat alles wat wordt aangeraakt door maden, geneest. Er zijn ook wonden die niet door middel van madentherapie genezen kunnen worden en die uiteindelijk leiden tot een amputatie. Voorkomen moet worden dat iedere patiënt, hoe ernstig het ook is, eerst 'een rondje maden' moet krijgen, voordat hij een amputatie kan ondergaan, opdat hij weet dat 'alles geprobeerd is'. We willen geen valse hoop wekken bij onze patiënten. Madentherapie moet worden toegepast als de indicaties en limitaties bekend zijn. In onze ogen hoeft dat niet per se in een gespecialiseerde wondkliniek te zijn. Mogelijk dat door nieuwe ontwikkelingen, bijvoorbeeld door gebruik te maken van madensecreten in plaats van de maden zelf, de behandeling vereenvoudigd zou kunnen worden, waardoor meer hulpverleners en ziekenhuizen er gebruik van zullen maken. In de nabije toekomst hopen we dat toepassing van madentherapie ook mogelijk is in de thuissituatie (dus niet in de kliniek en niet op de polikliniek), zodat gespecialiseerde verpleegkundigen of nurse-practitioners de behandeling thuis kunnen uitvoeren. Dit moet dan wel eerst financieel mogelijk gemaakt worden. Norman Bethune, een beroemde Canadese thorax chirurg (die maden toepaste in de thoraxholte) zei ooit terwijl hij in de Japans-Chinese oorlog in China, onder erbarmelijke omstandigheden aan het opereren (1937) was: 'Doctors! Go to the wounded! Do not wait for them to come to you.' Ik zou dit proefschrift willen afsluiten met: Dokters, ga naar je patiënten, wacht niet tot ze naar jou komen!