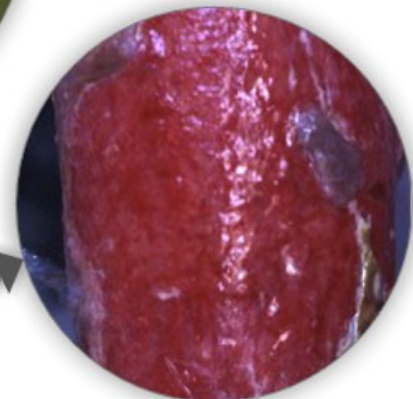


2011-2012



**MADENTHERAPIE:**

## **ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN MADEN OP DE CHRONISCHE WONDGENEZING**



## Afbeeldingen op de titelpagina

### Afbeelding Made

Uit "Gehandicapte man levend opgegeten door maden", 2010, via:  
<http://www.hln.be/hln/nl/959/Bizar/article/detail/1138610/2010/07/28/Gehandicapte-man-levend-opgegeten-door-maden.dhtml>

### Afbeelding Beenwond 1

Uit "Maggot therapy, Case reports, Case no. 1, fig 1", door Hebrew University, Jerusalem, Israel, 2007, via:  
<http://biotherapy.md.huji.ac.il/Pic/rusian01.jpg>

### Afbeelding Biobaq met maden

Uit "Maggot therapy for wound healing: clinical relevance, mechanisms of action and future prospects", door G. Cazander, F. Gottrup, G.N. Jukema, 2009, *Journal of Wound Technology*, 5, 18-23.

### Afbeelding Beenwond 2

Uit "Maggot therapy, Case reports, Case no. 1, fig 2", door Hebrew University, Jerusalem, Israel, 2007, via:  
<http://biotherapy.md.huji.ac.il/Pic/rusian01.jpg>

Mede mogelijk gemaakt door: M. van der Helm.

Auteurs:	A. Rook      154 47 48 M.G. Weijers   154 57 23
Studiegroep:	H4D
Beoordelaar:	drs. M.J. Verboom
Co-beoordelaar:	drs. H.M. Bojanowicz
Opleiding:	Huidtherapie
Faculteit:	Gezondheidszorg Hogeschool Utrecht

Utrecht, december 2011/januari 2012

## Auteursrechten



De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op hun werk te bezitten. Zij vrijwaren de Opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteurs zullen bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

Het rapport kan worden openbaar gemaakt via daartoe geëigende kanalen zoals HBO-kennisbank, bijvoorbeeld voor gebruik van voortgezette studies.

## Samenvatting

**Probleemomschrijving:** Voor de behandeling van chronische wonden bestaat een breed scala aan behandel mogelijkheden. Eén hiervan is madentherapie, welke vaak als laatste redmiddel wordt toegepast. Dit terwijl er veelvuldig positief wordt geschreven over de werking van maden op de wondgenezing.

**Doelstelling:** Dit onderzoek heeft als doel informatie te verschaffen over de invloeden van madentherapie op de chronische wondgenezing. Daarnaast kan dit een aansporen zijn tot verder onderzoek naar deze wondbehandeling.

**Vraagstelling:** In dit onderzoeksrapport staat de volgende onderzoeksvraag centraal: “Welke invloed heeft madentherapie op de genezing van de chronische wond?”.

**Materiaal en methoden:** De resultaten in dit onderzoeksrapport worden ondersteund door literatuur met een zo hoog mogelijk level of evidence. Deze literatuur is verkregen door het uitvoeren van een gerichte zoektocht in verschillende databanken.

**Resultaten:** De resultaten hebben betrekking op de drie invloeden van madentherapie op de genezing van de chronische wond, te weten: verkrijgen van debridement, de antibacteriële werking en de bevordering van de wondgenezing.

**Conclusie:** In de conclusie wordt een antwoord op de vraagstelling geformuleerd. Het verkrijgen van debridement en het bevorderen van de wondgenezing door toepassing van madentherapie is bewezen. Of de maden en/of hun excreties en secreties (ES) over een antibacteriële werking beschikken is twijfelachtig.

## Voorwoord

Dit onderzoeksrapport: “Madentherapie: De invloed van maden op de chronische wondgenezing”, is gevormd als afstudeerproject ter afronding van de opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool Utrecht.

Op zoek naar een passend onderwerp voor dit onderzoek stuiten wij op een onderzoek uit 2010, “Madentherapie (n)iets voor huidtherapeuten” (Doorn, Groot & Spaans 2010). Dit rapport prikkelde onze nieuwsgierigheid. Wat wij misten in dit rapport, was de precieze werking van de madentherapie. Zo werd het onderwerp voor ons onderzoek gevormd.

In eerste instantie wilden wij de madentherapie vergelijken met ‘conventionele therapie’. Na verdieping in de stof en telefonisch contact met dr. G. Cazander, bleek dat het begrip ‘conventionele therapie’, in vergelijking met madentherapie, niet te definiëren was. Waarna wij besloten het onderzoeksonderwerp te beperken tot: de invloed van madentherapie op de chronische wondgenezing.

Graag willen wij Marjolein Verboom bedanken voor de goede begeleiding, feedback en mentale ondersteuning tijdens ons onderzoek, vooral tijdens de momenten dat het even niet zo lekker liep. Dokter Gwendolyn Cazander (Bronovo ziekenhuis, Den Haag) willen wij bedanken voor het beantwoorden van al onze vragen over madentherapie en haar goede adviezen. Vooral haar advies heeft ons doen besluiten om onze onderzoeksvraag bij te stellen. De heer Hans Willemsen van de firma BiologiQ™ willen wij – eveneens – bedanken voor het beantwoorden van al onze vragen over madentherapie, het gebruik ervan binnen Nederland en zijn feedback op ons stuk. Roelien Zantvoort willen wij bedanken voor het redigeren van ons rapport.

Tot slot willen wij graag onze familie, vrienden en allen die – op welke manier dan ook – betrokken zijn geweest bij onze opleiding en gedurende ons onderzoek, hartelijk danken voor alle feedback, steun, knuffels en opbeurende woorden. Zonder jullie waren wij niet zover gekomen. Bedankt!

Utrecht, december 2011/januari 2012

Alisa Rook & Miranda Weijers

## Inhoudsopgave

<b>Inleiding</b> .....	<b>7</b>
<i>Probleemomschrijving</i> .....	7
<i>Vraagstelling</i> .....	7
<i>Doelstelling</i> .....	7
<i>Definiëring begrippen</i> .....	7
<i>Leeswijzer</i> .....	8
<b>Materiaal en Methodes</b> .....	<b>9</b>
<i>Onderzoeksopzet</i> .....	9
<i>Level of evidence</i> .....	9
<i>Onderzoeksdesign</i> .....	9
<i>Materiaalverzameling</i> .....	9
<i>In- en exclusie criteria</i> .....	9
<b>1. Introductie</b> .....	<b>10</b>
1.1. <i>Wondgenezing</i> .....	10
1.2. <i>Chronische wond</i> .....	11
1.3. <i>Madetherapie</i> .....	11
<b>2. Resultaten</b> .....	<b>14</b>
2.1. <i>Debridement</i> .....	14
2.2. <i>Antibacteriële werking</i> .....	14
2.3. <i>Bevordering van de wondgenezing</i> .....	16
<b>Conclusie</b> .....	<b>17</b>
<i>Debridement</i> .....	17
<i>Antibacteriële werking</i> .....	17
<i>Bevordering van de wondgenezing</i> .....	17
<b>Discussie</b> .....	<b>18</b>
<i>Debridement</i> .....	18
<i>Antibacteriële werking</i> .....	18
<i>Bevordering van de wondgenezing</i> .....	19
<b>Aanbevelingen</b> .....	<b>20</b>
<b>Literatuurlijst</b> .....	<b>21</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>26</b>
<i>Bijlage 1: Resultatenschema</i> .....	27
<i>Bijlage 2: Zoekschema</i> .....	38
<i>Bijlage 3: Level of Evidence</i> .....	42

## **Inleiding**

De genezing van een wond kan gedurende het genezingsproces stagneren, waardoor genezing op zich laat wachten of helemaal niet optreedt. In deze situatie wordt er gesproken van een 'chronische wond'. Er zijn verschillende chronische wonden, elk met hun eigen ontstaanswijze. Deze wonden kunnen op diverse manieren worden behandeld, madentherapie is één van de mogelijkheden. Om de kennis over dit onderwerp bij huidtherapeuten en (wond-)verpleegkundigen te vergroten en eventueel de behandelingsmogelijkheden uit te breiden, is besloten om de invloed van de maden op de genezing van de chronische wond te onderzoeken.

## ***Probleemomschrijving***

Chronische wonden komen in Nederland in verschillende vormen voor, precieze cijfers zijn hierover niet bekend (*Persoonlijke communicatie, 16 december 2011*). De manier waarop wonden met een chronisch karakter worden behandeld zijn per instelling en professional verschillend. Madentherapie, wordt vaak als laatste redmiddel ingezet. Redenen hiervoor zijn onder andere het grote aanbod van mogelijke wondbehandelingen en de bestaande weerstand tegen madentherapie. Dit terwijl meerdere auteurs de positieve invloeden – verkrijgen van debridement, antibacteriële werking en de bevordering van de wondgenezing – van de madentherapie beschrijven (*Bexfield et al., 2009; Cazander, 2010; Cazander, Gottrup & Jukema, 2009a; Cherniack, 2010; Cornell, Meyr, Steinberg & Attinger, 2010; Dumville et al., 2009; Mumcuglu & Ozkan, 2009; Plas et al., 2007 en Steenvoorde, 2008*).

## ***Vraagstelling***

Voor de beschrijving van de invloed van de madentherapie op de genezing van de chronische wond, is de volgende onderzoeksvraag opgesteld:

*Welke invloed heeft madentherapie op de genezing van de chronische wond?*

De onderzoeksvraag wordt beantwoord, gelet op drie centrale punten:

- Debridement
- Antibacteriële werking
- Bevordering van de wondgenezing

## ***Doelstelling***

Dit onderzoek heeft als doel de kennis over madentherapie en haar invloeden, binnen de wondzorg uit te breiden. Hierdoor is het mogelijk dat (wond-)verpleegkundigen, huidtherapeuten en andere wondzorgers in de toekomst een weloverwogen keuze kunnen maken betreffende de behandeling van een chronische wond. Een ander doel is het aansporen tot verder (uitgebreider) onderzoek naar de behandeling van wonden door middel van maden.

## ***Definiëring begrippen***

- Chronische wond  
Een chronische wond wordt binnen het onderzoeksrapport gedefiniëerd als: een wond die verstoord is binnen het normale genezingsproces. Hier kunnen verschillende oorzaken voor worden benoemd, zoals: comorbiditeit, infectie, aanwezigheid van necrotisch weefsel, verminderde of slechte angiogenese, hyperkeratolitisch weefsel en (teveel aan) exsudaat. Deze factoren hebben als gevolg de wondgenezing te stagneren en/of te verhinderen (*Armstrong & Meyr, 2011a, 2011c en Chan, Fong, Leung, Patil, & Leung, 2007*). Tegenwoordig wordt er vaak gesproken over een 'complexe wond' (*Persoonlijke communicatie, 9 december 2011*).

- **Madentherapie**  
Met madentherapie wordt bedoeld het toepassen van steriele levende *Lucilia sericata* maden in een wond. Toegepast door middel van losse maden of in een zakje, de “Biobag”. Madentherapie is ook bekend onder: Maggot Debridement Therapy (MDT) (Engels), larventherapie, biotherapie en biochirurgie (*Woundcare Consultant Society, n.d.*).
- **Biofilm**  
Een biofilm is een bron van bacteriën die is ingebed in een extracellulaire polysaccharide matrix (slijmlaag). De biofilm beschermt de bacteriën tegen antibiotica en de immuniteit van de gastheer (*Cazander, 2010 en Jochems & Joosten, 2009*).
- **Complementsysteem**  
Het complementsysteem is een onderdeel van het aangeboren immuunsysteem. Het complementsysteem is nauw betrokken bij de activatie van de ontstekingsreactie. Dit kan worden veroorzaakt door drie routes: de klassieke route, de lectine route of de alternatieve route (*Cazander, 2010*).
- **Debridement**  
Met debridement wordt bedoeld: het uit de wond verwijderen van alle materialen welke niet overeenkomen met wondgenezing (necrotisch en geïnfecteerd weefsel) (*Cazander, 2010; Cornell et al., 2010 en Gottrup & Jørgensen, 2011*). Ook bekend als wondtoilet (*Jochems & Joosten, 2009*).

### ***Leeswijzer***

De probleemomschrijving, doel-, en vraagstelling van dit onderzoek zijn beschreven in de inleiding. In het volgende hoofdstuk, “materiaal en methoden”, wordt het soort onderzoek en de uitgevoerde zoekstrategie beknopt beschreven. Ter ondersteuning van de onderzoeksresultaten worden in het hoofdstuk “introductie”, de onderwerpen wondgenezing, chronische wond en madentherapie beschreven. In het hoofdstuk “resultaten” zullen de drie invloeden van madentherapie op de wondgenezing worden uitgelicht. In de discussie staan de gemaakte keuzes centraal, deze zullen kritisch worden bekeken. Vervolgens zal in de conclusie het antwoord op de vraagstelling worden geformuleerd. Aan de hand van de conclusie en de discussie zullen er aanbevelingen worden gedaan voor onder andere toekomstig onderzoek.



## **Materiaal en Methoden**

### ***Onderzoeksopzet***

Voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag is wetenschappelijke literatuur, met een zo hoog mogelijk level of evidence gezocht, geanalyseerd en samengevat. Binnen het onderzoeksrapport zal de relevante literatuur worden geanalyseerd. Het onderzoeksrapport is een beschrijvende literatuurstudie.

### ***Level of evidence***

De onderzoeksvraag zal worden beantwoord met behulp van relevante wetenschappelijke literatuur, met een zo hoog mogelijk level of evidence. De level of evidence is gebaseerd op de indeling volgens Kuiper, Verhoef, Cox en de Louw (2008), zie bijlage 3. In de literatuurlijst staat achter elk artikel, de level of evidence vermeld.

### ***Onderzoeksdesign***

Voor deze beschrijvende literatuurstudie is, doormiddel van een gerichte zoektocht, gezocht naar relevante wetenschappelijke literatuur. De gevonden relevante wetenschappelijke literatuur is vervolgens geanalyseerd.

### ***Materiaalverzameling***

Door verschillende zoekacties binnen verschillende databanken, met behulp van verschillende zoektermen, is relevante, up-to-date, van een zo hoog mogelijk level of evidence, literatuur gevonden. Gebruikte databanken zijn:

- PubMed
- Up To Date
- The Cochrane Collaboration
- Lucas (Hogeschool Utrecht)
- Google-Scholar

De gebruikte zoektermen zijn los en in verschillende combinaties met elkaar gebruikt om geschikte, relevante literatuur te vinden. Voor een uitgebreid zoekschema, zie bijlage 2.

- Cazander (auteur)
- Chronic wound care
- Chronic wound management
- Debridement therapy
- Dixon (auteur)
- Hobin (auteur)
- Jukema (auteur)
- Larva
- Lucilia sericata
- Maggot
- Maggot debridement therapy
- Pritchard (auteur)
- Sherman (auteur)
- Steenvoorde P (auteur)
- Ulcer
- Wound infection

### ***In- en exclusie criteria***

Voor het verkrijgen van recente en relevante literatuur zijn de artikelen geselecteerd op de volgende punten:

- Gepubliceerd in de laatste: 5 jaar ( $\geq 2006$ )
- Onderzoek uitgevoerd op: Mensen
- Taal: Engels en Nederlands
- Type artikel: Clinical Trial, Meta-Analyse, Praktijk richtlijn, Randomized Controlled Trial, Review
- Tekst opties: Volledige tekst beschikbaar

## 1. Introductie

Om de invloeden van de maden op de wondgenezing goed uit te leggen, worden de onderwerpen wondgenezing, de chronische wond en madetherapie hieronder geïntroduceerd. Dit ter ondersteuning van de gevonden resultaten.

### 1.1. Wondgenezing

Na het ontstaan van weefselbeschadiging, wordt direct de wondgenezing ingezet. De wondgenezing bestaat uit verschillende, overlappende fasen: hemostase, inflammatiefase, proliferatiefase en de remodellatiefase (Armstrong & Meyr, 2011c; Cazander, 2010; Enoch & Price, 2011 en Steenvoorde, Calane & Oskam, 2006a).

#### Hemostase

De hemostase kenmerkt zich door bloedstolling, fibrine vorming, vasoconstrictie en het vrijkomen van groeifactoren. Deze fase duurt vijf tot tien minuten (Armstrong & Meyr, 2011c; Cazander, 2010; Enoch & Price, 2011 en Steenvoorde et al., 2006a). De aanwezige trombocyten zorgen voor de start van een keten van complexe gebeurtenissen. Dit resulteert in het toevloeien van witte bloedcellen en het ontstaan van een ontstekingsreactie, met het vrijkomen van histamine, wat vasodilatatie tot gevolg heeft (Cazander, 2010 en Steenvoorde et al, 2006a).

#### Inflammatiefase

In de inflammatiefase migreren verschillende pro-inflammatoire factoren naar de wond, waaronder extracellulaire matrix eitwitten en verschillende granulocyten (neutrofielen en leucocyten). De twee eerste dagen van de inflammatiefase, debrideren de aangetrokken neutrofielen het gedeitaliseerde weefsel en fagocyteren zij bacteriën en wondvreemde materialen. Daarna worden de granulocyten vervangen door aangetrokken monocytten. Deze monocytten rijpen in de wond tot macrofagen. De macrofagen zorgen voor aantrekking van fibroblasten, keratinocyten en endotheelcellen, welke de beschadigde bloedvaten repareren, wat stimulering van de angiogenese tot gevolg heeft. De inflammatiefase duurt drie tot vijf dagen (Armstrong & Meyr, 2011c; Cazander, 2010 en Enoch & Price, 2011).

#### Proliferatiefase

Angiogenese en neovascularisatie, worden in de proliferatiefase voortgezet. Het (tijdelijke) fibrinestolsel en de extracellulaire matrix (ECM) worden afgebroken, waarna de fibroblasten een nieuw ECM beginnen te vormen. Dit proces zorgt voor het ontstaan van granulatieweefsel (Cazander, 2010; Enoch & Price, 2011 en Steenvoorde et al., 2006a).

Collageen type I en type II, worden geproduceerd door de aanwezige fibroblasten. Deze zorgen voor de samenhang tussen de verschillende weefsels. Het toegenomen collageen, vormt samen met epitheliale cellen en keratinocyten het eindstadium van de proliferatiefase. Dit proces vindt in ongeveer twee weken plaats (Cazander, 2010 en Enoch & Price, 2011).

#### Remodellatiefase

In de remodellatiefase vindt voortdurend synthese en afbraak van collageen plaats. Dit zorgt voor renovatie en herindeling van het collageen. De hermodellering stopt de verdere neovascularisatie en de metabolische activiteit in het wondgebied neemt vervolgens af. De vorming van een litteken is het einde van deze fase en van de totale wondgenezing. De remodellatiefase kan tot twee jaar duren (Armstrong & Meyr, 2011c; Cazander, 2010; Enoch & Price, 2011 en Steenvoorde et al., 2006a).

## 1.2. Chronische wond

Een aanhoudende inflammatiefase, kan leiden tot het niet genezen van de wond. Hierdoor ontstaat een chronische wond. De chronische wond wordt vaak geassocieerd met de aanwezigheid van necrotisch weefsel, een bacteriële biofilm en vreemde stoffen op het wondoppervlak (Armstrong & Meyr, 2011c en Cazander, 2010). Aanhoudende chemotaxis van de neutrofielen, een ongeremde proteolytische activiteit en een verstoorde balans tussen oxidanten en antioxidanten zorgen voor meer schade dan genezing. Het verwijderen van het necrotische weefsel, de biofilm en de vreemde stoffen – het debrideren van de wond – is daarom van essentieel belang voor de wondgenezing (Cazander, 2010).

## 1.3. Madentherapie

### Geschiedenis

Madentherapie is geen nieuwe therapie. In bijna alle geraadpleegde onderzoeken wordt dit bevestigd. De gunstige effecten van de toepassing van maden in wonden werd ontdekt in 1557, door Ambrosius Pare. Pas later, in 1829, ontdekte Baron Dominique Jean Larrey, die diende in het leger van Napoleon, dat in wonden, binnengevallen door vlieglarven, granulatiweefsel werd gevormd. Er ontstond geen infectie en de wondgenezing was sneller. Tijdens de Amerikaanse Burgeroorlog (1861-1865), pasten Joseph Jones en JF Zacharias maden toe binnen een klinische setting. Zij merkten op dat de maden necrotisch weefsel verwijderden en dat de wond sneller genees. In 1931 werd de madentherapie pas officieel geïntroduceerd door William Bear. Hij heeft de techniek verfijnd, door het kweken en toepassen van steriele maden. Tussen 1930 en 1940 werd madentherapie veelvuldig toegepast totdat het antibioticum penicilline en het chirurgisch debridement werden geïntroduceerd. Madentherapie verdween hierdoor naar de achtergrond. Rond 1990 is madentherapie opnieuw geïntroduceerd. Door de stijgende incidentie van antibioticaresistente bacteriën is er een hernieuwde en groeiende interesse in madentherapie. In 2004 is madentherapie door de U.S. Food and Drug Administration goedgekeurd (510(k)#33391) (Andersen et al., 2010; Cazander, 2010; Cazander et al., 2009a; Cazander, Pawiroedjo, Vandenbroucke-Grauls, Scheurs & Jukema, 2009b; Cazander, Veen, Bernards & Jukema, 2009c; Cazander, Veerdonk, Vandenbroucke-Grauls, Scheurs & Jukema, 2010b; Chan et al., 2007; Falch et al., 2009; Mumcuoglu & Oskan 2009 en Steenvoorde, 2008). Tegenwoordig wordt madentherapie toegepast in 30 landen wereldwijd (Mumcuoglu & Oskan, 2009). Volgens de heer H. Willemsen van de firma BiologiQ™ (leverancier van steriele maden), wordt madentherapie binnen Nederland in 70% van de ziekenhuizen toegepast (Persoonlijke communicatie, 27 oktober 2011).

### Functies van de maden

De voornaamste functies die aan maden en of hun excreten en secreten (ES) worden toegeschreven zijn:

- Debridement
- Antibacteriële werking
- Bevordering van de wondgenezing (Chan et al, 2007; Cherniack, 2010; Cornell et al., 2010; Falch, Weerd & Sundsfjord, 2009; Jaklič, Lapanje, Klemen Zupančič, Smrke & Gunde-Cimerman, 2008; Mumcuoglu & Oskan 2009; Paul et al., 2009; Plas et al., 2008, 2007; Steenvoorde, 2008 en Steenvoorde, Jacobi, Doorn & Oskan, 2007b)

Bovengenoemde functies worden in het hoofdstuk “Resultaten” beschreven.

### Toepassing

Madentherapie kan op twee manieren op een wond worden toegepast: door middel van de vrije methode en maden in een Biobag (een soort theezakje). Voor beide toepassingen geldt dat de maden het beste functioneren in een vochtig wondmilieu. (Chan et al., 2007 en Mumcuoglu & Oskan, 2009).

### Vrije methode



**Afbeelding 1:** Vrije applicatie methode

Uit "Amputation-Sparing Treatment by Nature: "Surgical" Maggots Revisited", door G.N. Jukema, A.G. Menon, A.T. Bernards, P. Steenvoorde, A. Taheri Rastegar, J. T. van Dissel, 2002, *Clinical Infectious Diseases*, 35, 1566-1571.

### Maden in een Biobag



**Afbeelding 2:** Maden in een Biobag

Uit "Maggot therapy for wound healing: clinical relevance, mechanisms of action and future prospects", door G. Cazander, F. Gottrup, G.N. Jukema, 2009, *Journal of Wound Technology*, 5, 18-23.

#### *I. Vrije methode*

De maden worden 'vrij' in de wond aangebracht. Hierbij worden er, volgens Cazander en collega's (2009) 1-2 maden per cm<sup>2</sup> gerekend en volgens Chan en collega's (2007 en Falch en collega's (2009), tot 5-10 maden per cm<sup>2</sup> gerekend. Rondom de wond wordt een hydrocolloïd verband aangebracht. Deze hydrocolloïd zorgt ervoor dat de maden moeilijker uit de wond kunnen ontsnappen en het zorgt voor betere fixatie van het nylon. Over de wond wordt een stuk nylon aangebracht, dat wordt gefixeerd op het hydrocolloïd. Hier overheen wordt een absorberend verband aangebracht (Chan et al., 2007; Falch et al., 2009 en Mumcuoglu & Oskan, 2009). Het geheel kan vastgezet worden met een windsel, dat zonder druk wordt aangebracht (Dumville et al., 2009).

#### *II. Maden in een Biobag*

Bij deze toepassing zitten maden in een zogenaamde Biobag. Deze zakjes zijn gemaakt van steriel nylongaas, met daarin een blokje schuim van polyvinyl alcohol die de lagen van het zakje van elkaar houdt. Hierdoor kunnen de maden vrijer bewegen in de Biobag. De Biobag kan in zijn geheel op de wond worden aangebracht (Cazander et al., 2009a). Door de permeabele wand van de Biobag is het mogelijk dat de ES migreren naar het wondoppervlak (Mumcuoglu & Oskan, 2009 en Steenvoorde, 2008). De toepassing van de Biobag heeft de voorkeur, deze is gebruiksvriendelijker en maakt de wondinspectie gemakkelijker dan bij de vrije methode (Cazander, 2010 en Cazander et al., 2009a).

#### Indicaties en contra-indicaties

In onderstaand schema is een alfabetisch overzicht van de beschreven indicaties, contra-indicaties en relatieve contra-indicaties weergegeven (Cazander et al., 2009a; Chan et al., 2007; Gottrup & Jørgensen, 2011, Paul et al., Plas et al., 2010; Whitaker, 2007 en WCS n.d.). Madentherapie kan verder worden toegepast bij patiënten met obesitas, diabetes mellitus en patiënten die roken (Steen Voorde, 2008). Steenvoorde (2008) beschrijft de patiënt boven de 60 jaar als een relatieve contra-indicatie. Dit in verband met de verminderde wondgenezing op hogere leeftijd.

Opvallend is dat auteurs onderling van mening verschillen. Zo wordt Pyoderma gangrenosum door Chan en collega's (2007) beschreven als indicatie voor madentherapie en door Cazander en collega's (2009a) en Gottrup en Jørgensen (2011) als contra-indicatie. Daarnaast wordt Septische artritis door

Steenvoorde (2008) beschreven als relatieve contra-indicatie en door Gottrup en Jørgensen (2011) als absolute contra-indicatie voor madentherapie.

Indicaties	Relatieve contra-indicaties	Absolute contra-indicaties
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acute wonden</li> <li>- Arteriële/Ischemische ulcera</li> <li>- Brandwonden</li> <li>- Chronische wonden</li> <li>- Cutane leishmaniasis</li> <li>- Debridement van ongewone lokaties (eikel en pleuraholte)</li> <li>- Decubitus</li> <li>- Diabetische ulcera</li> <li>- Subacute mastoïditis</li> <li>- Geïnfecteerde wonden</li> <li>- Gemengde arterieel-veneuze ulcera</li> <li>- Maligne wonden</li> <li>- Methicilline-resistente Staphylococcus aureus-geïnfecteerde wond</li> <li>- Necrotische tumoren</li> <li>- Necrotiserende fasciitis</li> <li>- Neuropatische voetulcera (niet-diabetische ulcera)</li> <li>- Osteomyelitis</li> <li>- Post-operatieve wonden</li> <li>- Post-traumatische wonden</li> <li>- <u>Pyoderma gangrenosum</u></li> <li>- Subcutane mastoïditis</li> <li>- Thrombangiitis obliterans</li> <li>- Veneuze ulcera</li> <li>- Wonden rond/van het perineum</li> <li>- Wondinfectie na borstoperatie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (Zeer) droge wonden</li> <li>- Chronische ischemie bij ouderen</li> <li>- Coagulopathie</li> <li>- Diepe wond</li> <li>- Fistels</li> <li>- Oudere leeftijd (≥ 60jr.)</li> <li>- <i>Septische artritis</i></li> <li>- Vasculaire klachten</li> <li>- Wonden vlakbij grote arteriën en/of venen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abscessen in hemorragische wonden</li> <li>- Allergie voor eieren, sojabonen en vlieglarven</li> <li>- Anticoagulantia</li> <li>- Fasciitis</li> <li>- <u>Pyoderma gangrenosum</u></li> <li>- <i>Septische artritis</i></li> <li>- Wonden bij grote bloedvaten</li> <li>- Wonden in lichaamsholten</li> <li>- Wonden van inwendige organen</li> </ul>

## 2. Resultaten

Debridement, antibacteriële werking en bevordering van de wondgenezing, worden in dit hoofdstuk uitgelicht.

### 2.1. Debridement

Wanneer een wond geïnfecteerd is of necrotisch weefsel bevat, moet deze eerst worden gedebrideerd. De wond wordt ontdaan van vreemd materiaal en dood en/of besmet weefsel (*Dumville en collega's, 2009; Cornell et al., 2010 en Gottrup & Jørgensen, 2011*). Debridement kan worden bereikt door toepassing van: chirurgisch-, autolytisch-, mechanisch-, chemisch- en/of enzymatisch debridement.

Madentherapie is een bewezen methode tot het verkrijgen van debridement, dit valt onder biochirurgisch debridement (*Cornell et al., 2010; Smith, Dryburgh, Donaldson & Mitchell, 2011 en Steenvoorde, 2008*). Maden zorgen voor het verkrijgen van debridement in respectievelijk 1-3 weken (*Jukema et al., 2002; Steenvoorde et al., 2007a en 2006c*).

De precieze werking van de maden, tot het verkrijgen van debridement is onduidelijk. In verschillende in vitro en in vivo studies wordt beschreven dat madenproducten (ES), proteolytische enzymen bevatten (*Cazander et al., 2009a; Chan et al., 2007; Church, 2001; Gethin et al., 2010; Jaklič et al., 2008; Jukema et al., 2002; Put, 2010; Smith et al., 2011; Steenvoorde, 2008 en Whitaker et al., 2007*). Er wordt gesproken over secreties en excreties, wat impliceert dat deze door de maden worden af- / uitgescheiden. Nergens wordt beschreven waar deze uitspraak op gebaseerd is. Volgens Sherman en collega's (2000, zoals gerefereerd in Bexfield et al., (2009)) produceren de maden hun proteolytische enzymen enkel via excretie van het spijsverteringskanaal. Ook hier geldt dat nergens wordt beschreven waar deze uitspraak op gebaseerd is.

Cazander en collega's (2010, 2008); Church (2001) en Plas en collega's (2010, 2008) beschrijven dat, de door de maden geproduceerde enzymen zorgen voor reductie, afbraak en voorkoming van verdere uitbreiding van de biofilm. Dit blijkt uit deze in vitro studies, welke zijn uitgevoerd door biofilm bloot te stellen aan ES. Na respectievelijk 14-48 uur werd inhibitie en afname van biofilm waargenomen.

Behalve dat de enzymen effect hebben op de biofilm, beweert de review van Chan en collega's (2007) dat de enzymen de extracellulaire componenten zouden afbreken.

De studies van Jaklič en collega's (2008); Jukema en collega's (2002); Plas en collega's (2010); Put (2010); Smith en collega's (2011) en Steenvoorde en collega's (2007b) beschrijven dat de enzymen het necrotische weefsel oplossen. Daarentegen beweren de studies van Cherniack (2010); Church (2001) en Gethin en collega's (2010) dat de maden het necrotische weefsel niet alleen oplossen, maar ook opeten. Nergens wordt beschreven hoe de maden en/of de enzymen die zij uitscheiden, het necrotische weefsel precies opruimen.

Kortom, er wordt verschillend geschreven over het werkingsmechanisme van de enzymen, betreffende het verkrijgen van debridement. Het verkrijgen van debridement door middel van madentherapie wordt door alle auteurs bevestigd.

### 2.2. Antibacteriële werking

Over de antibacteriële werking van madentherapie wordt wisselend geschreven. De resultaten zijn afkomstig uit in vitro en in vivo studies. Deze studies onderzoeken de invloed van maden op verschillende bacteriën (*Andersen et al., 2010; Bexfield et al., 2009; Cazander, 2010; Cazander et al., 2009c; Dumville et al., 2009; Gottrup & Jørgensen, 2011; Jaclič et al., 2008; Kawabata et al., 2010; Plas et al., 2008 en Steenvoorde, 2008*).

In vitro studies van Kawabata en collega's (2010) en Plas en collega's (2008) hebben de antibacteriële werking van ES onderzocht op biofilms van de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). De onderzoeken zijn uitgevoerd door ES aan biofilms van beide bacteriën toe

te voegen. Daarbij werden de aanwezige bacteriegroepen handmatig geteld. Beide onderzoeken tonen een snelle bactericide werking aan tegen de biofilm van de *S. aureus*. Jačlić en collega's (2008) bereikten in vitro een bacteriostatisch resultaat tegenover de *S. aureus*.

De bactericide werking werd niet gevonden tegenover de *P. aeruginosa* (Andersen et al., 2010; Kawabata et al., 2010). Daarentegen vonden Plas en collega's (2008) wel degelijk een bactericide werking tegen de *P. aeruginosa*. Dit resultaat werd constateerd na langere tijd (10 uur) en toevoeging van het tienvoudige van de hoeveelheid ES, in vergelijking met de hoeveelheid die effectief was tegen de *S. aureus*.

Bij in vivo studies van Jačlić en collega's (2008) (n=30); Jukema en collega's (2002) (n=2) en Steenvoorde en collega's (2006a) (n=4), werd voor en na de madentherapie een bipt van de wonden genomen, waarna de aanwezige bacteriën werden geïdentificeerd, waaronder de *S. aureus* en de *P. aeruginosa*. Resultaten wezen uit dat deze bacteriën sterk waren afgenomen of niet meer aanwezig waren. De review van Gottrup en Jørgensen (2011) beschrijft zowel in vivo als in vitro, een verminderde antibacteriële invloed tegenover de *P. aeruginosa*.

Er wordt verschillend beschreven hoe de maden en/of hun ES antibacterieel werken. Dit kan enerzijds zijn door opname van de bacteriën door de maden, waarna de bacteriën worden gedood in het spijsverteringskanaal van de maden (Andersen et al., 2010; Chan et al., 2007; Cherniack, 2010; Jačlić et al., 2008; Mumcuğlu & Ozkan, 2009; Steenvoorde et al. 2006a, 2006c). De voorgenoemde studies onderzoeken niet de bactericide werking van de darmbacteriën in de maden. Deze opvatting wordt aangenomen aan de hand van gerefereerde studies (Bexfield et al., 2004; Livingston & Price, 1932; Robinson & Norwood, 1933 en Simmons, 1935, zoals gerefereerd in Jačlić et al., 2008).

Anderzijds, volgens Chan en collega's (2007); Jukema en collega's (2002); Steenvoorde 2008; Whitaker en collega's (2007) en WCS (n.d.) zorgen de ES voor het stijgen van de zuurgraad van het wondmilieu. De alkalische omgeving voorkomt bacteriële kolonisatie. Voor deze bewering wordt gerefereerd naar oude onderzoeken (Robinson, 1940, zoals gerefereerd in Chan et al., 2007; Pavillard & Wright, 1957, zoals gerefereerd in Jukema et al., 2002; Baer, 1931, zoals gerefereerd in Steenvoorde, 2008; Erdmann & Khalil, 1986 en Greenberg, 1968, zoals gerefereerd in Whitaker et al., 2007). Maar het is niet duidelijk waarop deze uitspraak is gebaseerd.

Tegenstrijdige resultaten werden bereikt na in vitro studies van Bexfield en collega's (2009) en Cazander en collega's (2009c), zij vonden geen enkele bactericide werking.

De onderzoekers hebben aminozuren uit de ES geïdentificeerd. De geïdentificeerde aminozuren zijn vergeleken met synthetische aminozuren, welke voor de tests werden gebruikt. Deze werden getest op hun antibacteriële werking. De aanwezige aminozuren in de ES blijken wel bactericide, maar alleen in een concentratie welke 100x groter is dan wat er in de ES aanwezig is (Bexfield et al., 2009).

Cazander en collega's (2009c) beschrijven zelfs een toename van bacteriën na toevoeging van ES. In vitro is ES toegevoegd aan zes verschillende bacteriestammen, om zo de antibacteriële werking vast te stellen. In de controle groep werd geen ES aan dezelfde zes bacteriestammen toegevoegd. Een toename van bacteriën werd geconstateerd in de groep met toevoeging van ES.

Deze in vitro bevindingen, welke tegenstrijdig zijn aan de antibacteriële werking beschreven in de voorgenoemde studies, worden bevestigd in de in vivo studie van Dumville en collega's (2009). Dit in vivo onderzoek werd uitgevoerd op 267 patiënten. Hierbij werd madentherapie vergeleken met hydrogel, bij het verkrijgen van debridement. Ter beoordeling van de antibacteriële werking van de madentherapie, werden voor en na de debridementbehandeling bipten van de wond genomen. Deze werden laboratoriums onderzocht. Uit dit onderzoek is gebleken dat madentherapie net zo min antibacterieel werkt als hydrogel.

Gezien de tegenstrijdige uitspraken over de antibacteriële invloed van de maden, blijft deze invloed twijfelachtig (Cazander et al., 2009c).

### **2.3. Bevordering van de wondgenezing**

Bevordering van de wondgenezing is een beschreven effect van madentherapie (Bexfield et al., 2009; Cazander, 2010; Cornell et al., 2010; Jaklič et al., 2008; Jukema et al., 2002; Plas et al., 2009, 2007; Sherman, 2002; Steenvoorde, 2008; Whitaker et al., 2007). Door verscheidene onderzoekers is gezocht naar een antwoord, op welke manier maden en/of hun ES een positieve invloed hebben op de wondgenezing.

In vitro studies tonen aan dat de proteolytische enzymen, aanwezig in de ES, zorgen voor een remming van de (pro-)inflammatoire reactie. De chemotaxis van de neutrofielen, welke zorgt voor de aanhoudende inflammatoire reactie, wordt door ES geremd (Plas et al., 2007). In een latere in vitro studie toont Plas et al, (2009) aan dat ES ook een remmende werking heeft op de chemotaxis van monocyten. Monocyten en neutrofielen zorgen voor de aanhoudende inflammatoire reactie. Door de remming van de inflammatoire reactie, komt de weefselvernietiging tot stilstand, wat kan resulteren in wondgenezing.

Cazander (2010), heeft onderzocht of, en zo ja wat de invloed van ES op het menselijk complementsysteem is. Uit dit in vitro onderzoek blijkt dat de ES de complement activatie (CA) in gezonde en postoperatief opgevangen donor sera kan remmen. Er wordt gesproken over een remming tot maximaal 99,9%. Dit resultaat is verkregen nadat de ES tot 100 °C is verwarmd en gedurende een maand opgeslagen. De verwarming en opslag van de ES heeft als doel de werkzaamheid te controleren na langere tijd. Zodat ES in de toekomst eventueel als medicament kan worden toegepast.

Na bestudering van de behaalde resultaten zonder verwarming en opslag van de ES, blijkt dat ES in de gezonde donor sera de CA terug kan brengen tot maximaal 4,4%. In het geval van het postoperatief opgevangen donor sera is er sprake van terugdringing van de CA tot 15%. De remming van het complementsysteem kan duiden op het gunstige effect van de madentherapie.

Cazander en collega's (2009a) en Telford en collega's (2010) beschrijven dat de chymotrypsine-achtige en trypsine-achtige enzymen, aanwezig in de ES, de extracellulaire matrix (ECM) kunnen afbreken. De herstructurering van deze ECM eiwitten zou een rol kunnen spelen bij de wondgenezing.

Naast het hermodellieren van de ECM, zorgt de toepassing van madentherapie voor bevordering van het granulatiweefsel (Sherman, 2002; Steenvoorde, 2008). Volgens Steenvoorde (2008) is dit te wijten aan het ontwikkelen van een alkalisch wondmilieu, wat het granulatiweefsel stimuleert. Er wordt eveneens beweerd dat de bewegingen van de maden het granulatiweefsel zouden kunnen bevorderen. Cazander en collega's (2009a) zeggen dat voor deze laatste bewering geen ondersteuning is in de hedendaagse literatuur.

Een in vitro studie van Bexfield en collega's (2009) toont aan dat drie verschillende aminozuur verbindingen, aanwezig in de ES, een proliferatief effect hebben op menselijke endotheel cellen, waaronder: Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC), met uitzondering van de fibroblasten. Uit deze bevinding kan worden geconcludeerd dat ES een bevorderende werking heeft op de angiogenese. Volgens Cazander en collega's (2009a), Cherniack (2010) en Steenvoorde (2008) heeft de ES wel degelijk invloed op de fibroblasten. Deze drie auteurs schrijven over een gunstige invloed van ES op de stimulering, hechting en verspreiding van de fibroblasten. Verder heeft ES een mitogeen effect op keratinocyten (Cazander et al., 2009a).



## **Conclusie**

Om de kennis over madentherapie en haar invloeden te vergroten wordt antwoord gegeven op de onderzoeksvraag:

*Welke invloed heeft madentherapie op de genezing van de chronische wond?*

Drie belangrijke invloeden van madentherapie op de chronische wond, worden beschreven in de literatuur: verkrijgen van debridement, de antibacteriële werking en de bevordering van de wondgenezing. Per invloed wordt een conclusie geformuleerd.

### ***Debridement***

Debridement is een bewezen invloed van madentherapie. De manier waarop het debridement wordt verkregen is niet eenduidig beschreven.

### ***Antibacteriële werking***

Over maden en/of hun ES wordt geschreven dat zij een antibacteriële werking bevatten (*Andersen et al., 2010; Gottrup & Jørgensen, 2011; Jaclič et al., 2008; Kawabata et al., 2010; Plas et al., 2008 en Steenvoorde, 2008*). Hierbij moet worden opgemerkt dat deze bewering is overgenomen uit oudere studies en is beschreven in systematische reviews. Na in vitro studies van Bexfield en collega's (2009); Cazander (2010); Cazander en collega's (2009c) en Dumville en collega's (2009) is deze antibacteriële werking twijfelachtig, niet bewezen of er is zelfs het tegenovergestelde aangetoond. De bovengenoemde drie studies, die aantonen dat maden geen antibacteriële werking bevatten, vallen in het niet tegenover de grote hoeveelheid studies en reviews die wel beweren dat maden een antibacteriële werking bevatten.

Of madentherapie een antibacteriële werking heeft, is daarom moeilijk te zeggen. Klinische observaties laten zien dat de hoeveelheid bacteriën in de wond wel afnemen na behandeling met madentherapie. Waar deze werking op gebaseerd is, blijft onduidelijk.

Wellicht is de oplossende werking van de ES op de biofilm hiervan de oorzaak. De beschermende werking van de biofilm valt weg, waardoor de bacteriën bloot komen te liggen en deze geëlimineerd kunnen worden door het menselijke immuunsysteem of door antibiotica. De antibacteriële werking van de maden en/of hun ES blijft voorsnog twijfelachtig.

### ***Bevordering van de wondgenezing***

De bevordering van de wondgenezing door madentherapie is bewezen, op grond van het best beschikbare bewijs. Echter, de manier waarop de maden en/of hun ES de wondgenezing bevorderen wordt verschillend beschreven. Plas en collega's (2007, 2009) beweren dat door de remming van de inflammatoire reactie de weefselvernietiging tot stilstand komt. Deze bevindingen komen overeen met die uit het onderzoek van Cazander (2010), waarbij ES het menselijk complementsysteem remt.

Naast de beïnvloeding van het menselijk complementsysteem zouden de chymotrypsine-achtige en trypsine-achtige enzymen, aanwezig in de ES, de ECM afbreken. De herstructurering van deze ECM eiwitten, zou kunnen resulteren in bevordering van de wondgenezing (*Cazander et al. 2009a en Telford et al., 2010*).

Wellicht is het een combinatie van deze verschillende factoren die de wondgenezing doet bevorderen.

## **Discussie**

Er is gezocht naar recente literatuur ( $\geq 2006$ ), van een zo hoog mogelijk level of evidence, waarbij de studies zijn uitgevoerd op mensen of op menselijke weefsels. Alle beschikbare literatuur die aan deze eisen voldeed is geïnccludeerd in dit onderzoek. De gebruikte literatuur verschilt in level of evidence: meerdere reviews (level 2) en in vitro en in vivo praktijkonderzoeken (level 4 en 5).

Opvallend is dat uitspraken uit reviews en oude praktijkonderzoeken worden tegengesproken door de resultaten die zijn behaald in nieuwe praktijkonderzoeken. Kan hieruit worden geconcludeerd dat de nieuwe praktijkonderzoeken minder betrouwbaar zijn dan de reviews? Terwijl in de reviews enkel oude resultaten van anderen als waarheden worden overgenomen.

Nieuwe praktijkstudies zorgen voor een nieuwe kijk op de invloeden van de madentherapie op de wondgenezing. Zo is de studie van Cazander (2010) de eerste die de invloed van ES op het menselijke complementsysteem heeft onderzocht.

Er is echter wel een kanttekening bij de uitgevoerde in vitro onderzoeken. Deze wijzen uit dat de aangenomen antibacteriële werking van maden en/of hun ES, niet of enkel indirect van toepassing is. Als met deze nieuwe kennis een in vivo onderzoek wordt uitgevoerd, kunnen de uitkomsten verschillen. In vivo wordt de behandeling beïnvloed door het menselijk immuunsysteem, aanwezigheid van eventuele comorbiditeit en eventueel medicijn gebruik (Cazander, 2010).

Al deze facetten zijn meegenomen in de resultaten en de conclusie.

### ***Debridement***

Dat debridement wordt behaald is klinisch bewezen. Hoe debridement wordt verkregen, wordt niet eenduidig beschreven. Beschreven wordt dat debridement wordt bereikt doordat de ES van de maden proteolytische enzymen bevatten (Cazander et al., 2009a; Chan et al., 2007; Church, 2001; Gethin et al., 2010; Jaklič et al., 2008; Jukema et al., 2002; Put, 2010; Smith et al., 2011; Steenvoorde, 2008 en Whitaker et al., 2007). In geen enkel genoemd onderzoek worden deze enzymen werkelijk geïdentificeerd. Deze uitspraak wordt overgenomen uit eerdere onderzoeken. De enzymen voorkómen biofilm, reduceren en breken bestaande biofilm af. Dit is de uitkomst van vijf in vivo studies (Cazander et al., 2010, 2008; Church, 2001 en Plas et al., 2010, 2008).

Cherniack (2010); Church (2001) en Gethin en collega's (2010) beschrijven dat de ES het necrotische weefsel afbreekt tot een semivloeibare vorm, die vervolgens wordt geabsorbeerd en verteerd door de maden. In andere studies wordt beschreven dat de ES het necrotische weefsel oplost (Jaklič et al., 2008; Jukema et al., 2002; Plas et al., 2010; Put, 2010; Smith et al., 2011 en Steenvoorde et al., 2007b). Geen van deze twee uitspraken worden bevestigd door recent onderzoek.

### ***Antibacteriële werking***

De antibacteriële werking van ES blijft twijfelachtig (Cazander et al. 2009c). Dit komt door de verschillende beweringen en uitkomsten in de literatuur. In vitro studies van Andersen en collega's (2010); Jaclič en collega's (2008); Kawabata en collega's (2010) en Plas en collega's (2010, 2008) concluderen dat de ES van de maden een bactericide werking hebben op de *S. aureus*. Een bacteriostatisch resultaat werd waargenomen bij de *P. aeruginosa* bacterie. Deze beweringen worden in vivo bevestigd door studies van Jaclič en collega's (2008) (n=30); Steenvoorde, 2008 en Steenvoorde en collega's (2007b, 2006a) (n=117 en n=4).

Recente in vitro studies tonen geen directe antibacteriële werking van ES aan (Bexfield et al. 2009 en Cazander et al. 2009c). Dit resultaat wordt bevestigd in de in vivo studie van Dumville en collega's (2009) (n=267). Turbidimetrische tests tonen in vitro zelfs een stimulatie van de bacteriegroei aan (Cazander et al., 2009c).

Twee totaal verschillende uitspraken: enerzijds wel een antibacteriële werking, vermeld in meerdere in vitro en in vivo onderzoeken en systematische reviews. Anderzijds geen (directe) antibacteriële werking,

vermeld in twee in vitro en één in vivo onderzoeken. Deze zorgen er samen voor dat er geen eenduidig antwoord kan worden gegeven op de vraag of maden en/of hun ES wel of niet over een antibacteriële werking beschikken. Dit zal verder onderzoek moeten uitwijzen.

### ***Bevordering van de wondgenezing***

De beschreven resultaten komen voort uit in vitro onderzoeken. Zoals gezegd, kunnen deze bevindingen verschillen wanneer deze in vivo worden toegepast. Wat er van deze bewering na in vivo onderzoek overblijft is dan de vraag.

De groei van het granulatieweefsel zou worden bevorderd doordat de ES de pH in het wondmilieu verhoogt (*Steenvoorde, 2008*). Deze uitspraak is wederom overgenomen uit eerder onderzoek. Volgens Mumcuglu en Ozkan (2009) en WCS (n.d.) wordt de vorming granulatieweefsel bevorderd door mechanische stimulatie van de madenbewegingen. Deze laatste uitspraak wordt door Cazander en collega's (2009a) ontkracht omdat hiervoor geen bewijs is in de hedendaagse literatuur.

## Aanbevelingen

Aan de hand van de discussie en conclusie worden hieronder een aantal aanbevelingen gedaan.

Gecontroleerde in vivo onderzoeken kunnen uitsluitsel geven over de directe, dan wel indirecte antibacteriële werking. In vivo onderzoeken kunnen de invloed van de maden op het menselijk complementsysteem verder verhelderen.

De geanalyseerde studies schrijven verschillend over het aantal maden dat per cm<sup>2</sup> toegepast wordt. Eenduidigheid in aantal en groeifase (Instar-1, -2 en/of -3) kan verwarring doen voorkomen, zodat het duidelijk is hoeveel maden er per cm<sup>2</sup> moeten worden gebruikt.

Bij toekomstig onderzoek, waarbij madentherapie wordt vergeleken met een conventionele wondbehandeling. Zal expliciet moeten worden beschreven wat precies wordt bedoeld met de toegepaste conventionele wondbehandeling. Waarbij één of meerdere behandelmethod(e)n wordt vergeleken met madentherapie. Welke beiden invloed hebben op: óf het verkrijgen van debridement, óf de antibacteriële werking óf de bevordering van de wondgenezing.

Madentherapie heeft een gunstige invloed op de genezing van wonden, maar wordt vaak pas als laatste redmiddel ingezet. Afwezigheid van madentherapie in richtlijnen en wondbehandelprotocollen, bevordert de inzet van deze behandeling niet. Door deze behandeling op te nemen in richtlijnen en wondprotocollen, wordt het aantal behandelmogelijkheden vergroot en kan madentherapie mogelijk eerder in de behandeling worden ingezet.

## Literatuurlijst

### **Andersen et al., 2010 (Level of Evidence: 3)**

Andersen, A.S., Sandvang, D., Schnorr, K.M., Kruse, T., Neve, S., Joergensen, B. et al. (2010). A novel approach to the antimicrobial activity of maggot debridement therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65, 1646-1654.

### **Armstrong & Meyr, 2011a (Level of Evidence: 2)**

Armstrong, D.G. & Meyr, A.J. (2011a). Basic principles of woundmanagement. *UpToDate*.

### **Armstrong & Meyr, 2011b (Level of Evidence: 2)**

Armstrong, D.G. & Meyr, A.J. (2011b). Clinical assessment of wounds. *UpToDate*.

### **Armstrong & Meyr, 2011c (Level of Evidence: 2)**

Armstrong, D.G. & Meyr, A.J. (2011c). Wound healing and risk factors for non-healing. *UpToDate*.

### **Bexfield et al., 2009 (Level of Evidence: 5)**

Bexfield, A., Bond, A.E., Morgan, C., Wagstaff, J., Newton, R.P., Retcliffe, N.A., et al. (2009). Amino acid derivatives from *Lucilia sericata* excretions/secretions may contribute to the beneficial effects of maggot therapy via increased angiogenesis. *British Journal of Dermatology*. 162. 554-562.

### **Cazander, 2010 (Level of Evidence: 2)**

Cazander, G. (2010). HOW DO MAGGOTS OPERATE? The Underlying Mechanisms of Action of Maggot Debridement Therapy. *Vrije Universiteit Amsterdam*.

### **Cazander et al., 2009a (Level of Evidence: 2)**

Cazander, G., Gottrup, F. & Jukema, G.N. (2009). Maggot therapy for wound healing: clinical relevance, mechanisms of action and future prospects. *Journal of Wound Technology*, 5, 18-23.

### **Cazander et al., 2009b (Level of Evidence: 5)**

Cazander, G., Pawiroedjo, J.S., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E., Scheurs, M.W.J. & Jukema, G.N. (2009). Synergism between maggot excretions and antibiotics. *Wound Repair and Regeneration*. 18. 637-642.

### **Cazander et al., 2009c (Level of Evidence: 5)**

Cazander, G., Veen, K.E.B. van., Bernards, A.T. & Jukema, G.N. (2009). Do maggots have an influence on bacterial growth? A study on the susceptibility of strains of six different bacterial species to maggots of *Lucilia sericata* and their excretions/secretions. *Journal of Tissue Viability*, 18, 80-87.

### **Cazander et al., 2008 (Level of Evidence: 2)**

Cazander, G., Veen, K.E.B. van., Bouwman, L.H., Bernards, A.T. & Jukema, G.N. (2008). The Influence of Maggot Excretions on PAO1 Biofilm Formation on Different Biomaterials. *Clinical Orthopaedics and Related Research*.

### **Cazander et al., 2010 (Level of Evidence: 2)**

Cazander, G., Veerdonk, M.C. van de., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E., Scheurs, M.W.J. & Jukema, G.N. (2010). Maggot Excretions Inhibit Biofilm Formation on Biomaterials. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468, 2789–2796.

**Chan et al., 2007 (Level of Evidence: 2)**

Chan, D.C.W., Fong, D.H.F., Leung, J.Y.Y., Patil, N.G. & Leung, G.K.K. (2007). Maggot debridement therapy in chronic wound care. *Hong Kong Medical Journal*, 13, 382-386.

**Cherniack, 2010 (Level of Evidence: 2)**

Cherniack, E.P. (2010). Bugs as Drugs, Part 1: Insects. The “New” Alternative Medicine for the 21<sup>st</sup> Century?. *Alternative Medicine Review*. 15. 124-135.

**Church, 2001 (Level of Evidence: 2)**

Church, J.C.T. Larval intervention in the chronic wound. (2001). *European Wound Management Association Journal*. 1. 10-13.

**Cornell et al., 2010 (Level of Evidence: 4)**

Cornell, R.S., Meyr, A.J., Steinberg, J.S. & Attinger, C.E. (2010). Débridement of the noninfected wound. *Society for Vascular Surgery*, 52, 31s-36s.

**Doorn et al., 2010 (Level of Evidence: )**

Doorn, C. van, Groot, C. de & Spaans, J. (2010). Huidtherapie (n)iets voor huidtherapeuten. *Hogeschool Utrecht*.

**Dumville et al., 2009 (Level of Evidence: 3)**

Dumville, J.C., Worthy, G., Bland, J.M., Cullum, N., Dowson, C. Iglesias C., et al. (2009). Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomized controlled trial. *BMJ*, 338, 1-7.

**Edwards & Stapley, 2010 (Level of Evidence: 2)**

Edwards, J. & Stapley, S. (2010). Debridement of diabetic foot ulcers (Review). *The Cochrane Library*, 3, 1-45.

**Enoch & Price, 2011 (Level of Evidence: 2)**

Enoch, S. & Price, P. (2011). Cellulaire, moleculaire en biochemische verschillen in de pathofysiologie van genezing tussen acute wonden, chronische wonden en wonden bij ouderen, deel 1. *Nederlands Tijdschrift Voor Huidtherapie HTVH*, 1, 24-29.

**Falch et al., 2009 (Level of Evidence: 2)**

Falch, B.M., Weerd, Ld. & Sundsfjord, A. (2009). Larveterapi I sårbehandling – Maggot therapy in wound management. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 129, 1864-1867.

**Fleck & Chakravarthy, 2010 (Level of Evidence: 4)**

Fleck, C.A. & Chakravarthy, D. (2010). Newer debridement methods for wound bed preparation. *Advances in skin & wound care*, 23(7), 313-316.

**Gethin et al., 2010 (Level of Evidence: 6)**

Gethin, G., Cowman, S. & Kolbach, D.N. (2010). Debridement for venous leg ulcers (Protocol). *The Cochrane Library*. 7. 1-13.

**Gottrup & Jørgensen, 2011 (Level of Evidence: 2)**

Gottrup, F. & Jørgensen, B. (2011). Maggot Debridement: An Alternative Method for Debridement. *ePlasty*, 11, 290-302.

**Jačič et al., 2008 (Level of Evidence: 4)**

Jaklič, D., Lapanje, A., Klemen Zupančič, K., Smrke, D. & Gunde-Cimerman, N. (2008). Selective antimicrobial activity of maggots against pathogenic bacteria. *Journal of Medical Microbiology*. 57. 617-625.

**Jochems & Joosten (2009) (Level of Evidence: 1)**

Jochems, A.A.F. & Joosten, F.W.M.G. (29<sup>e</sup> druk, 2009). *Coëlho Zakwoordenboek der Geneeskunde*. Doetinchem: Valerie de Bie.

**Jukema et al., 2002 (Level of Evidence: 5)**

Jukema, G. N., Menon, A. G., Bernards, A. T., Steenvoorde, P., Taheri Rastegar, A. & Dissel, J. T. van. (2002). Amputation-Sparing Treatment by Nature: "Surgical" Maggots Revisited. *Clinical Infectious Diseases*. 35. 1566-1571.

**Kawabata et al., 2010 (Level of Evidence: 5)**

Kawabata, T., Mitsui, H., Yokota, K., Ishino, K., Oguma, K. & Sano, S. (2010). Induction of antibacterial activity in larvae of the blowfly *Lucilia sericata* by an infected environment. *Medical and Veterinary Entomology*. 24. 375-381.

**Kuiper et al. (2008) (Level of Evidence: 1)**

Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K. & Louw, D. de. (2<sup>e</sup> druk, 2008). *Evidence-based practice voor paramedici: Methodiek en toepassing*. Den Haag: Lemma.

**McCulloch & Asla, 2010 (Level of Evidence: 2)**

McCulloch, D.K. & Asla, de, R.J. (2010). Management of diabetic foot lesions. *UpToDate*.

**Mumcuoglu & Ozkan, 2009 (Level of Evidence: 2)**

Mumcuoglu, K.Y. & Ozkan, T.A. (2009). The Treatment of Suppurative Chronic Wounds with Maggot Debridement Therapy. *Turiye Parazitol Derg*, 33(4), 307-315.

**Paul et al., 2009 (Level of Evidence: 5)**

Paul, A.G., Ahmad, N.W., Lee, H.L., Ariff, A.M., Saranum, M., Naicker, A.S., et al. (2009). Maggot debridement therapy with *Lucilia cuprina*: a comparison with conventional debridement in diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*. 6. 39-46.

**Persoonlijke communicatie, 27 oktober 2011 (Level of Evidence: 7)**

Telefonisch contact met de heer Hans W.J. Willemsen, managing partner van de firma BiologiQ™, op 27 oktober 2011.

**Persoonlijke communicatie, 9 december 2011 (Level of Evidence: 7)**

Email contact met de heer Hans W.J. Willemsen, managing partner van de firma BiologiQ™, op 09 december 2011.

**Persoonlijke communicatie, 16 december 2011 (Level of Evidence: 7)**

Email contact met de heer Peter Quataert, Woudcare Consultant Society, op 16 december 2010.

**Plas et al., 2009 (Level of Evidence: 5)**

Plas, M.J.A. van der., Baldry, M., Dissel, J.T. van., Jukema, G.N. & Nibbering, P.H. (2009). Maggot secretions suppress pro-inflammatory responses of human monocytes through elevation of cyclic AMP. *Diabetologia*. 52. 1962–1970.

**Plas et al., 2010 (Level of Evidence: 5)**

Plas, M.J.A. van der., Dambrot, C. Dogterom-Ballering, H.C.M., Kruithof, S., Dissel, J.T. van. & Nibbering, P.H. (2010). Combinations of maggot excretions/secretions and antibiotics are effective against *Staphylococcus aureus* biofilms and the bacteria derived therefrom. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 65. 917-923.

**Plas et al., 2007 (Level of Evidence: 5)**

Plas, M.J.A. van der., Does, A.M. van der., Baldry, M., Dogterom-Ballering, H.C.M., Gulpen, C. van. & Dissel, J.T. van., et al. (2007). Maggot excretions/secretions inhibit multiple neutrophil pro-inflammatory responses. *Elsevier Masson SAS*. 9. 507-514.

**Plas et al., 2008 (Level of Evidence: 5)**

Plas, M.J.A. van der., Jukema, G.N., Wai, S.W., Dogterom-Ballering, H.C.M., Lagendijk, E.L., Gulpen, C. van., et al. (2008). Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61, 117–122.

**Put, 2010 (Level of Evidence: 6)**

Put, E. (2010). Larventherapie in de praktijk: Maden aan de schoonmaak. *Nursing. Januari*. 37-40.

**Sherman, 2002 (Level of Evidence: 5)**

Sherman, R.A. (2002). Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Wound Healing Society*, 10, 208-214.

**Sherman, 2009 (Level of Evidence: 2)**

Sherman, R.A. (2009). Maggot Therapy Takes Us Back to the Future of Wound Care: New and Improved Maggot Therapy for the 21<sup>st</sup> Century. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(2), 336-344.

**Smith et al., 2011 (Level of Evidence: 2)**

Smith, F., Dryburgh, N., Donaldson, J. & Mitchell, M. (2011). Debridement for surgical wounds (review). *The Cochrane Library*, 5, 1-38.

**Steenvoorde, 2008 (Level of Evidence: 2)**

Steenvoorde, P. (2008). Maggot Debridement Therapy in Surgery (Proefschrift). *Universiteit Leiden*.

**Steenvoorde et al. 2006a (Level of Evidence: 5)**

Steenvoorde, P., Calane, J.J. & Oskam, J. (2006). Maggot-treated wounds follow normal wound healing phases. *The International Society of Dermatology*. 45. 1477-1479.

**Steenvoorde et al. 2006b (Level of Evidence: 2)**

Steenvoorde, P., Doorn, L. van., Jacobi, C.E. & Oskam, J. (2006). The Yuk Factor: Maggot debridement therapy: the ancient treatment for chronic wounds makes a comeback. *The Society of Hospital Medicine*. 10. 16-20.



**Steenvoorde et al. 2007a (Level of Evidence: 5)**

Steenvoorde, P., Doorn, L.P. van., Jacobi, C.E. & Oskam, J. (2007). Maggot Debridement Therapy in the Palliative Setting. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 24. 308-310.

**Steenvoorde et al. 2006c (Level of Evidence: 7)**

Steenvoorde, P., Doorn, L.P. van., Jacobi, C.E. & Oskam, J. (2006). Behandeling met steriele maden. *Nederlands Tijdschrift Voor Wondverzorging*. 6/7. 18-20.

**Steenvoorde et al. 2007b (Level of Evidence: 5)**

Steenvoorde, P., Jacobi, C.E., Doorn, L. van. & Oskam, J. (2007). Maggot debridement therapy of infected ulcers: patient and wound factors influencing outcome – a study on 101 patients with 117 wounds. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 89. 596-602.

**Steenvoorde et al., 2007c (Level of Evidence: 5)**

Steenvoorde, P., Jacobi, C.E., Doorn, L.P. van. & Oskam, J. (2007). Smoking is not contra-indicated in maggot debridement therapy in the chronic wound. *European Wound Management Association Journal*. 7. 17-20. (55.)

**Telford et al., 2010 (Level of Evidence: 5)**

Telford, G., Brown, A.P., Seabra, R.A.M., Horobin, A.J., Rich, A., Englisch, J.S.C., et al. (2010). Degradation of eschar from venous leg ulcers using a recombinant chymotrypsin from *Lucilia sericata*. *British Journal of Dermatology*. 163. 523-531.

**Whitaker et al., 2007 (Level of Evidence: 2)**

Whitaker, I.S., Twine, C., Whitaker, M.J., Welck, M., Brown & C.S., Shandall, A. (2007). Larval therapy from antiquity to the present day: mechanisms of action, clinical applications and future potential. *Postgrad Medical Journal*. 83. 409-413.

**WCS, n.d. (Level of Evidence: 2)**

Woundcare Consultant Society. (n.d.). *Wondenboek 9*. Leiden: Woundcare Consultant Society.

**Afbeeldingen titelpagina:**

Gehandicapte man levend opgegeten door maden. (2010). Gevonden op 5 oktober 2011, op: <http://www.hln.be/hln/nl/959/Bizar/article/detail/1138610/2010/07/28/Gehandicapte-man-levend-opgegeten-door-maden.dhtml> (Afbeelding titelpagina Maad)

Hebrew University, Jerusalem, Israel. (2007). Maggot therapy, Case reports, Case no. 1, fig 1. Gevonden op 25 november 2011, op: <http://biotherapy.md.huji.ac.il/Pic/rusian01.jpg> (Afbeelding titelpagina Beenwond 1)

Cazander, G., Gottrup, F. & Jukema, G.N. (2009). Maggot therapy for wound healing: clinical relevance, mechanisms of action and future prospects. *Journal of Wound Technology*, 5, 18-23.

Hebrew University, Jerusalem, Israel. (2007). Maggot therapy, Case reports, Case no. 1, fig 2. Gevonden op 25 november 2011, op: <http://biotherapy.md.huji.ac.il/Pic/rusian02.jpg> (Afbeelding titelpagina Beenwond 2)

## **Bijlagen**

1. Resultatenschema
2. Zoekschema
3. Level of Evidence

### Bijlage 1: Resultatenschema

In de literatuur is gezocht naar het bewijs van de invloed van de maden en/of hun ES op het verkrijgen van debridement, de antibacteriële werking en de bevordering van de wondgenezing. In onderstaand schema worden de ruwe resultaten weergegeven. Eveneens is aangegeven of er sprake is geweest van een in vivo of een in vitro studie. De relatieve (contra-) indicaties en de bijwerkingen van de madentherapie zijn eveneens weergegeven.

Artikel	Debridement	Antibacteriële werking	Bevordering Wondgenezing	In vivo/ In vitro	Relatieve (contra-) Indicaties	Bijwerkingen
<b>Andersen et al., 2010</b>	Ja, beschreven in literatuur.	Nee, ES heeft geen effect t.o. gram negatieve bacteriën.  In vitro geven ES positief effect op Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus en in mindere mate op Pseudomonas aeruginosa. De laatste laat in vitro zien schadelijk te zijn voor de L. sericata. Intake van bacteriën door de maden werkt bactericide. Proteïne Lucifensin is actief tegen Staphylococcus carnosus, Streptococcus pyogenes en Streptococcus pneumoniae.	-	In vitro: Maden ES getest tegen gram positieve en gram negatieve bacteriën. Door de maden te behandelen met Transposon-assisted signal trapping (TAST) zijn gesecreteerde proteïnen te identificeren, waaronder Lucifensin.	-	-
<b>Bexfield et al., 2009</b>	Ja, door enzymen uit het spijsverteringskanaal.	Nee, geen antibacteriële werking. L-valinol remde Escherichia coli en de Staphylococcus aureus, maar in concentratie van 100x groter dan aanwezig in ES, is daardoor onwaarschijnlijk.	Ja, Proliferatief effect op menselijke endotheelcellen, maar niet op fibroblasten. Proliferatie effect kan een rol spelen bij de genezing en angiogenese bevorderen en daarmee de genezing bevorderen.	In vitro: Ter aantoning aanwezige aminozuren in ES, ter controle vergeleken met commercieel verkrijgbare aminozuren. Aminozuren werden getest op antibacteriële werking en bevordering van de wondgenezing.		

<b>Cazander, 2010</b>	Ja, aanwezigheid van ES liet een reductie van biofilm vorming zien op alle geteste biomaterialen.	Nee, maden ES heeft geen enkele antibacteriële werking, bacteriële groei werd, m.u.v. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , gestimuleerd.  Mogelijk wordt desinfectie verkregen door indirecte immunologische antibacteriële activiteit.  Wel heeft onderzoek bewezen dat ES een synergistische werking heeft met een aantal antibiotica tegen <i>Staphylococcus aureus</i> .	Ja, een versnelde wondgenezing wordt gezien wanneer MDT i.c.m. antibiotica wordt uitgevoerd.  Remming van het menselijk complementsysteem door ES, remt de pro-inflammatoire respons. Met als gevolg vermindering van weefselschade en continuering van het genezingsproces.  ES beïnvloed proteolytische activiteit. ES veranderen de aanhechting en verspreiding van fibroblasten op de extracellulaire matrix (ECM). ES zorgt voor proliferatie van endotheelcellen, met als gevolg bevordering van angiogenese. En verspreiding van keratinocyten.	Proefschrift, meerdere in vitro studies.	-	-
<b>Cazander et al., 2009a</b>	Ja, Chemisch, d.m.v. produceren van ES, welke proteolytische enzymen bevatten.	Nee, na in vitro onderzoek geen directe antibacteriële werking maden en/of ES gevonden (zie Cazander 2009c). Lijkt op immuun-gerelateerd effect: remming pro-inflammatoire respons. Wel remmend/ afbrekend effect op biofilm.	Ja, door stimulatie van proliferatie van granulatieweefsel. ES heeft mitogeen invloed op keratinocyten, dit geeft stimulering van weefselvorming.	-	Indicatie: Acute en chronische wonden, decubitus, veneus statische ulcera, neuropatische voetulcera, niet-genezende traumatische of post-operatieve wonden, ischemische ulcera, debetisch ulcera, osteomyelitis, brandwonden, necrotiserende fasciitis, necrotische tumoren, perinatale wonden, cutane leishmaniasis, subcutane mastoïditis, debridement van ongewone lokaties (eikel en pleuraholte).	Geen ernstige bijwerkingen. Wel: jeuk/ kriebel, pijn, voorbijgaande koorts, bloeden.

					<p>Contra-indicatie: Open wonden in de buikholte, pyoderma gangrenosum, septische artritis.</p> <p>Relatieve CI Wonden vlakbij grote arteriën en/of venen, chronische ischemie bij oudere pt.</p>	
<b>Cazander et al., 2009b</b>	Ja, beschreven in literatuur.	<p>ES beïnvloedt, dosis afhankelijk, de antibacteriële werking van gentamicine tegen Staphylococcus aureus en die van flucloxacilline tegen Staphylococcus aureus.</p> <p>ES bezig geen directe antibacteriële werking (zie Cazander 2009c).</p> <p>Eventuele antibacteriële werking van Proteus mirabilis, aanwezig in het spijsverteringskanaal van de maden, is bij dit onderzoek niet van belang, gezien dat de antibiotica deze bacteriën zou doden.</p>	-	<p>In vitro: ES vergeleken met en de invloed van ES op verschillende antibiotica tegen verschillende bacteriën.</p> <p>Klinische setting wees uit dat MDT en antibiotica zorgde voor snellere wondgenezing.</p>	-	-
<b>Cazander et al., 2009c</b>	Ja, beschreven in literatuur.	<p>Nee, geen directe antibacteriële werking maden en/of ES. Turbidimetrische tests geven zelfs stimulatie van bacteriegroei aan. Door tegenstrijdige uitspraken in de literatuur blijft de antibacteriële werking van maden en hun ES onzeker.</p>	Ja, beschreven in literatuur.	<p>In vitro: invloed van maden (instar 1 en 3) en de maden ES op zes verschillende (gram negatieve en gram positieve) bacteriestammen, beide vergeleken met bacteriën zonder toevoeging van maden en/of hun ES.</p>	-	-

<b>Cazander et al., 2008</b>	Ja, maden ES breken biofilm af, remt verdere groei van bestaande biofilm en voorkomt verdere biofilmvorming.	-	-	In vitro: Bij biofilms die gevormd waren op Polyethleen, titanium en chirurgisch roestvrij staal werden ES toegevoegd om de biofilm te verstoren. ES zijn opgeslagen bij verschillende temp: -80C, +4C en kamertemp. Voor 1 dag, 1 wk en 1 mnd.	-	-
<b>Cazander et al., 2010</b>	Ja, biofilmreductie d.m.v. ES.	Nee, maden ES bezitten geen directe bacterie dodende werking.	-	In vitro: Maden ES werden geïncubeerd op 5 verschillende biofilm bacteriën. Tegelijkertijd werd er gekeken naar de biofilmvorming op implantaten: polyethyleen, titanium en chirurgisch roestvrij staal.	-	-
<b>Chan et al., 2007</b>	Ja, door middel van productie ES en niet door mechanisch wriemelen. Enzymen in ES breken extracellulaire componenten af.	Ja, ES bevat antibacteriële componenten, welke invloed hebben op gram positieve en gram negatieve bacteriën. ES zorgen voor een pH in de wond, waar bacteriën niet kunnen leven. Verder eten de maden de bacteriën, waar de bacteriën in het spijsverteringskanaal worden gedood.	Ja, ES bevordert de groei en bewegelijkheid van fibroblasten.	-	Indicatie: Diabetische ulcera, veneuze zweren, neuropathische ulcera (niet-diabetische ulcera), arteriële / ischemische ulcera, decubitus, thrombangiitis obliterans, post-traumatische wonden / zweren, necrotiserende fasciitis, pyodermie gangrenosum, osteomyelitis, Wond van blootgestelde knieprothesen, Wondinfectie na borstoperatie, kwaadaardige wonden, brandwonden, niet-helende wond, Methicilline-resistente Staphylococcus aureus-geïnfecteerde wond, gemengd arterieel-veneuze ulcera, subacute mastoïditis.	Ongemak, stank, ontsnapping maden, pijn, bloedinfecties (bij gebruik van niet-steriele maden). "Yuk"-factor.

					<p>Relatieve CI: Droge wonden.</p> <p>Contra-indicatie: Open wonden in lichaamsholten, wonden bij grote bloedvaten, allergie voor eieren, soja bonen en vlieglarven.</p>	
<b>Cherniack, 2010</b>	Ja, maden eten necrotisch weefsel.	Ja, maden ES is antibacterieel en gegeten bacteriën worden gedood door maden-darmbacterie <i>Proteus mirabilis</i> .	Ja, secreties stimulering van fibroblasten.	-	Indicatie: Als conventionele therapie faalt.	Pijn.
<b>Church, 2001</b>	Ja, maden zorgen voor een "snelle" verwijdering van necrotisch semiafgebroken materiaal. De enzymen reduceren biofilmvorming.	Ja, de enzymen zorgen ook voor antimicrobiële factoren in de wond. De enzymen perken de organismen in de biofilm in.	-	-	Indicatie: Acute en chronische wonden.	-
<b>Cornell et al., 2010</b>	Ja, selectief debridement.	Ja, bestrijding van bacteriën.	Ja, door uit-/afscheiding van cytokines en groeifactoren, waardoor de zuurstofvoorziening verbeterd in de weefsels. Waardoor genezing wordt bevorderd.	-	Indicatie: Als chirurgisch debridement geen optie is.	Pijn.
<b>Dumville et al., 2009</b>	Ja, maden geven sneller debridement dan hydrogel. Losse maden geven sneller debridement dan de maden in een Biobag.	Nee, geen uitkomstverschillen t.o. MRSA.	Ja, iets hogere genezing bij MDT, maar is niet statistisch significant.	In vivo: 267 pt., MDT in vergelijking met hydrogel + compressie-therapie.	Contra-indicatie: Anticoagulantia.	Ulcus gerelateerde pijn.
<b>Edwards &amp; Stapley, 2010</b>	-	-	Ja, na behandeling van MDT was er bij 5/70 pt. (7%) volledige genezing van de wond i.v.m. behandeling van hydrogel daar was bij 2/70 pt. (3%) volledige wondgenezing opgetreden. Daarnaast was er bij 51% wondreductie na MDT waargenomen vs. 27% met hydrogel.	-	-	-

<b>Falch et al., 2009</b>	Ja, beschreven in literatuur.	Ja, beschreven in literatuur.	Ja, beschreven in literatuur. ES bevatten verschillende enzymen die stimulerende werking hebben op fibroblasten.	-	Indicatie: Gecompliceerde ulcera, decubitus, vasculaire insufficiëntie, neuropathie, trauma, brandwonden, osteomyelitis.	Geen ernstige bijwerkingen beschreven. Bloedingen, pijn, contact allergie.
<b>Gethin et al., 2010</b>	Ja, biochirurgisch debridement. Exact mechanisme is onbekend. Wordt beschreven als: maden verteren necrotisch weefsel met proteolytische enzymen.	-	-	-	-	-
<b>Gottrup &amp; Jørgensen, 2011</b>	Ja, beschreven in literatuur. Er werd het snelst debridement verkregen (14 dgn.) d.m.v. MDT.	Ja, eerdere in vitro onderzoeken ondervinden een verminderde antibacteriële werking tegen de <i>P. aeruginosa</i> .	-	In vivo: Aantal pt. onbekend. MDT vrije uitloop vs. MDT Biobags in combi hydrogel.	Indicatie: Acute chronische wonden, ischaemische been zweren, osteomyelitis, brandwonden, postoperatieve behandeling voor fascitis, preventie van verdere amputaties.  Contra-indicatie (CI): Open wonden buikholte, pyodermiegangrenosum bij pt met immunosuppressieve therapie, septische arthritis.  Relatieve contra-indicatie (RCI): Zeer droge wonden.	-
<b>Jaclič et al., 2008</b>	Ja, beschreven in literatuur. Doordat ES enzymen bevatten die necrotisch weefsel oplossen.	Ja, door bactericide werking van ES en spijsverteringsstelsel van de maden.  Bactericide t.o.: <i>B. fragilis</i> , <i>C. freundii</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Peptococcus</i> sp., <i>Prevotella bivia</i> , <i>Serratia marcescens</i> en <i>Streptococcus agalactiae</i> .  Bacteriostatisch t.o.: <i>C. koseri</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en <i>Staphylococcus aureus</i> .	Ja, mechanisch stimuleren van granulatiweefsel.	In vitro: Verschillende Gram-negatieve en Gram-positieve bacteriën werden getest tegen maden ES.  In vivo: 30 pt. behandeld met vrije methode, voor en na elke maden applicatie werden er een uitstrijkje gemaakt.	-	-



<b>Jukema et al., 2002</b>	Ja, maden produceren enzymen die vuil en necrotisch weefsel afbreekt.	Ja, maden scheiden allantoïne, ammoniak en calciumcarbonaat uit. Deze alkalische stoffen creëren een barrière tegen bacteriële kolonisatie.	Ja, maden scheiden allantoïne, ammoniak en calciumcarbonaat uit. Deze alkalische stoffen stimuleren daardoor de groei van granulatiweefsel.  Pt 1: na 2 mnd. werd pt ontslagen vanuit het ziekenhuis. Na 5 mnd. volledige genezing.  Pt 2: na 1 week was de infectie verzwakt en teken van granulatie. PT ontslagen na 5 wkn.	In vivo: MDT op 11 pt . 2 pt onderzoeken zijn beschreven. 1e pt met geïnfecteerde necrotische wond. 2 <sup>e</sup> pt geamputeerde onderste extremititeit n.a.v. niet genezend wondje van de teen.	-	-
<b>Kawabata et al., 2010</b>	-	Ja, gekweekte maden in een besmette omgeving lieten een sterkere antibacteriële activiteit zien tegen de S. aureus dan bij steriele maden. De activiteiten waren effectief tegen de S. aureus, maar niet tegen P. aeruginosa.	-	In vitro: ES werden getest op de P.aeruginosa en de S.aureus om de antibacteriële capaciteit te testen.	-	-
<b>Mumcuglu &amp; Ozkan, 2009</b>	Ja, beschreven in literatuur. Zonder gezond weefsel te beschadigen. D.m.v. haken en productie van enzymen.	Ja, beschreven in literatuur. Door productie van bactericide en proteolytische enzymen, verandering van pH en bactericide werking van het spijsverteringskanaal.	Ja, beschreven in literatuur. Door productie van proteolytische enzymen en optimaal pH voor collagenase. Mechanische bewegingen bevorderen granulatiweefsel.	-	Indicatie: Chronische wonden die niet reageren op chirurgische of conventionele behandelmethoden.	Pijn, psychologische en esthetische problematiek, ontsnapping van de maden, jeukend/ kietelend gevoel, verhoogde lichaamstemperatuur, bloeden, bloed-vergiftiging, vieze geur.
<b>Paul et al., 2009</b>	Ja, werd zowel door MDT als conventionele behandeling debridement bereikt. Was geen significant verschil.	Er wordt verondersteld dat maden een antibacteriële werking bezitten tegen verschillende bacteriën.	Ja, MDT liet i.v.m. conventionele wondbehandeling een snellere wondgenezing zien.	-	Indicatie: Decubitus, brandwonden, veneuze stase ulcera, osteomyelitis, diabetische voetulcera, MRSA geïnfecteerde wonden en chronische niet-genezende wonden.  Contra-indicatie: Fascitis, abscessen in wonden die hemorragisch zijn.	-

<b>Plas et al., 2009</b>	-	Ja, antibacteriële werking door inname en doden van bacteriën in spijsverteringskanaal.	Ja, ES remt chemotaxische reacties van monocyten. Bevordering van fibroblast migratie, weefselremodellering en dimmen van pro-inflammatoire reactie.	In vitro.	-	-
<b>Plas et al., 2010</b>	Ja, ES heeft gezorgd dat de S. aureus biofilm werd gereduceerd.	Ja, ES i.c.m. antibiotica breken bacteriën van de S. aureus af en schakelt de bacteriën van de afgeleide producten uit.	-	In vitro.	-	-
<b>Plas et al., 2007</b>	Ja, gunstige moleculen in ES verwijderen necrotisch weefsel.	Ja, antibacteriële werking door inname en doden van bacteriën in spijsverteringskanaal.	Ja, ES remt chemotaxis van neutrofielen en daarmee pro-inflammatoire reactie, waardoor weefselschade wordt beperkt.	In vitro.	Indicatie: Traumatische en post-operatieve wonden, osteomyelitis, brandwonden.	-
<b>Plas et al., 2008</b>	Ja, bij 20mg ES gedurende 2 uur bij temp. van 1008 °C trad er volledige verwijdering van biofilmvorming van de S. Aureus bacterie.	Ja, na 14 uur reductie van de S. aureus bacteriën zichtbaar die aanwezig waren in de biofilm.	Ja, MDT remt de pro-inflammatoire respons van de fagocyten en bevordert daarnaast de weefselremodellering.	In vitro: De werking van ES zijn onderzocht op de biofilmvorming van de S. Aureus en de P. Aeruginosa bacterië.	-	-
<b>Put, 2010</b>	Ja, maden scheiden enzymen uit die necrose ontbindt. Vervolgens eten de maden het restproduct op.	-	-	-	Indicatie: Langdurige vuile of geïnfecteerde wonden met necrose. Veneuze ulcera, diabetische voetwonden, drukletsels en osteomyelitisletsels.  Contra-indicatie (CI): Geen bloedvaten of zenuwbanen in het wondbed en de wond mag niet te smal of te diep zijn.	-
<b>Sherman, 2002</b>	Ja, 80% wonden behandeld met MDT: totaal gedebrideerd, in minder dan 5 weken.	-	Ja, versnelde groei van granulatieweefsel werd waargenomen.	In vivo: 103 pt., met 145 decubitus wonden 61 wonden: MDT 84 wonden: Conservatief.	-	Pijn, 2 pt. Angst, 1 pt.

<b>Sherman, 2009</b>	Ja, 51% gedebrideerd d.m.v. MDT vs. 27% controlegroep.	-	Ja, MDT werd geassocieerd met versnelde groei van granulatiweefsel en de wond epithelisatie werd slechts in 4 weken bereikt. Volledige genezing 7,1% d.m.v. MDT vs. 2,8% controlegroep.	-	Indicatie: Decubitus, diabetische voetulcera, traumatische infectieuze en vasculaire wond.	-
<b>Smith et al., 2011</b>	Ja, maden bereiken debridement d.m.v. hun proteolytische enzymen. Dood weefsel wordt vloeibaar gemaakt om deze uiteindelijk te kunnen vernietigen.	-	-	-	Indicatie: Chirurgische wond die geen debridement verkrijgt.	-
<b>Steenvoorde, 2008</b>	Ja, biologisch debridement, waarschijnlijk door beweging van de maden en af-/uitscheiding ES.	Ja, geproduceerde enzymen vernietigen bacteriën. Ontwikkelen van alkalisch wondmilieu, zorgt voor barrière tegen bacteriële kolonisatie. MDT is effectiever tegen gram positieve bacteriën t.o. gram negatieve bacteriën.	Ja, alkalisch wondmilieu stimuleert granulatiweefsel, net als het kruipen van de maden. Maden zorgen voor overgang van inflammatoire naar proliferatiefase.	Proefschrift, meerdere in vivo studies.	MDT is mogelijk bij: Beide geslachten, overgewicht, Diabetes Mellitus, rokers, groten wonden, wonden die lang bestaan.  Relatieve CI: Septische artritis, vasculaire klachten, diepe wond, oudere leeftijd (≥ 60jr.).	"Jakkiebakkie"-factor ("Yuk"-factor), bloeding bij anticoagulantia, pijn.
<b>Steenvoorde et al. 2006a</b>	Ja, beschreven in literatuur.	Ja, direct doden van bacteriën in het spijsverteringskanaal en door productie antibacteriële factoren.	Ja, bevordert de overgang van inflammatoire fase naar proliferatie fase.	In vivo: 4 behandelde pt. waarbij één week voor en één week na, de behandeling met MDT, biopten zijn genomen.	-	-
<b>Steenvoorde et al. 2006b</b>	Ja, snel debridement gecreëerd na MDT. Er bleven veel pt. over met rood gegranuleerd weefsel.	-	-	-	Indicatie: Wonden met gangreneus of necrotisch weefsel met infectie, chronische wonden diabetische voet, veneuze ulcera, traumatische zweren en infecties na chirurgische procedures.  Contra-indicatie: Wonden dicht bij grote bloedvaten.	-

					Relatieve (CI): Patiënten met coagulopathie.	
<b>Steenvoorde et al. 2007a</b>	Ja, duidelijk debridement waargenomen na 3 applicaties.	Infectie werd onder controle gehouden met MDT.	-	In vivo: 94 jarige pt. met wond die niet sloot. Behandeld met MDT. Doel: infectie onder controle, geur en pijnbestrijding.	-	-
<b>Steenvoorde et al. 2006c</b>	Ja, door debridement bij pt. 1 binnen 3 wkn. Granulatiweefsel zichtbaar. Bij pt. 2 binnen 1,5 week granulatiweefsel zichtbaar.	Ja, er is een direct antibacterieel effect aanwezig in het spijsverteringskanaal van maden. Maden lijken ook antibacteriële factoren te produceren.	Ja, pt 1: na 6 applicaties (binnen 3 wkn.) granulatie weefsel zichtbaar. Pt 2: na 3 applicaties (binnen 1,5 week.) granulatie weefsel zichtbaar.	In vivo: 2 pt. Pt. 1: decubitus van hiel. Pt. 2: Geïnfecteerd ulcus van de kuit.	Indicatie: Chronische wonden, osteomyelitis en gecompliceerde borstbesparende behandelingen.	Pijn, bloeding (m.n.b. patiënten die antistolling gebruiken) en koorts.
<b>Steenvoorde et al. 2007b</b>	Ja, 37 (31,6%) van 116 wonden behandeld d.m.v. MDT behaalde debridement en epithelialisatie.  Volledig debridement en sluiting door secundaire interventie werd behaald bij 23 (19,7%) wonden.	Ja, bij 12 (10,3%) wonden was de wond vrij van infectie en was de wondgrootte 1/3 van de oorspronkelijke grootte.  Bij 6 (5,1%) wonden was de wond vrij van infectie, maar was de wondgrootte gelijk gebleven.	Ja, bij 12 (10,3%) wonden was de wond vrij van infectie en was de wondgrootte 1/3 van de oorspronkelijke grootte.	In vivo 101 pt met 117 "worst-case" wonden. Behandeld met MDT.	Indicatie: Open wonden en zweren die ganreneus necrotisch weefsel met infectie.	-
<b>Steenvoorde et al., 2007c</b>	Ja, debridement en gesloten wond d.m.v. MDT bij rokers 25 (67,7%) pt. vs. niet-rokers bij 51 (70,8%) pt.	-	-	In vivo: 125 wonden bij 109 pt. waarvan 37 rokers en 72 niet-rokers.	-	-
<b>Telford et al., 2010</b>	Ja, chymotrypsine I breekt de extra cellulaire matrix (ECM) van de korst af.	-	Ja, remodellering van de ECM zou een rol kunnen spelen bij het genezingsproces.	Ex vivo: Gekloonde versie van chymotrypsine I is toegepast op korsten van veneuze ulcera.	-	-
<b>Whitaker et al., 2007</b>	Ja, maden produceren proteolytische enzymen. Necrotisch weefsel wordt afgebroken. tot een semivloeibare vorm. Vervolgens geabsorbeerd en verteerd door de maden.	Ja, de antibacteriële eigenschappen vernietigen de micro-organismen. Maden scheiden o.a. chemicaliën uit wat zorgt voor een alkalisch milieu en de groei van bacteriën remt.	Ja, er wordt een snellere wondgenezing geconstateerd met MDT dan alleen met verbanden.	-	Indicatie: Geïnfecteerde en necrotische wonden.  Contra-indicatie: Septische patiënten.  Relatieve CI: Fistels.	-

<b>WCS, n.d.</b>	Ja, reiniging van de wond door afscheiding proteolytische enzymen. Zonder schade aan gezond weefsel toe te brengen.	Ja, maden remmen de groei van bacteriën door deze op te nemen en antibacteriële stoffen te produceren en stijgen van de zuurgraad in de wond.	Ja, bevordering van granulatieweefsel door voortdurende beweging. Ook worden macrofagen gestimuleerd.		Indicatie: Geïnficeerde en necrotische trauma wonden, arteriële en veneuze ulcus cruris, decubitus, brandwonden, ulcera, necrotische wonden bij diabetische voet.  Contra-indicatie: Wonden van inwendige organen, bij slagaderen of pt. met stollingsproblematiek.	Pijn, kriebelen.
------------------	---	---	---	--	---	------------------

Pt. : patiënt(en)

MDT: Maggot Debridement Therapy, madentherapie

ES: Excreties en secreties

Maden: van de *Lucilia sericata* (*L. sericata*), tenzij anders vermeld

MRSA: Meticilline resistente *Staphylococcus aureus*

Relatieve CI: Relatieve contra-indicatie

*S. aureus*: *Staphylococcus aureus*

*P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*

Vs. : Versus

D.m.v. : Door middel van

I.c.m. : In combinatie met

I.p.v. : In plaats van

I.v.m. : In vergelijking met

ECM: Extra cellulaire matrix

M.u.v.: met uitzondering van

## Bijlage 2: Zoekschema

<b>Datum zoekactie: 01-09-2011</b>		
<b>Wie: Alisa Rook</b>		
<b>Database</b>	<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>
Pubmed	Maggot therapy	4001
Pubmed	Maggot debridement therapy chronic wound	63
Pubmed	Maggot therapy wound	321
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geen MeSH termen gebruikt.</li> <li>- Alleen gebruik gemaakt van full text</li> <li>- Geen artikelen gebruikt die ouder zijn dan 2006</li> </ul>		
<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>	<b>Bron</b>
Maggot therapy	4001	- Maggot debridement: An alternative method debridement
Maggot debridement therapy chronic wound	63	- A novel approach to the antimicrobial activity of maggot debridement therapy - Maggot debridement therapy in chronic wound care
Maggot therapy wound	321	- Maggot therapy takes us back to the future of wound care: New and improves maggot therapy for the 21 <sup>st</sup> century - The treatment of suppurative chronic wounds with maggot debridement therapy - Maggot therapy in wound management
<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>	<b>Bron</b>
Chronic wound care	?	
Chronic wound management + All search results	?	- Basic principles of wound management - Wound healing and risk factors for non-healing
Chronic wound management + Prioritize adult topics	?	- Clinical assessment of wounds - Management of diabetic foot lesions
Debridement therapy	?	
<b>Database</b>	<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>
PubMed	Ulcer (MeSH) AND Larva (MeSH)	4
PubMed	Ulcer (MeSH) AND Larva (MeSH) + Limits 1	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limits 1: Published in the last: 5 years Species: Humans Languages: English, Dutch</li> </ul>		
<b>PubMed</b>	Debridement (MeSH) AND Wound Infection (MeSH) + Limits 1	280
PubMed	Debridement (MeSH) AND Wound Infection (MeSH) + Limits 2	69
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limits 1: Published in the last: 5 years Species: Humans Languages: English, Dutch</li> <li>- Limits 2: Type of article: CT, MA, Practice Guideline, RCT, Review</li> </ul>		

<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>	<b>Bron</b>
Ulcer (MeSH) AND Larva (MeSH)	4	
Ulcer (MeSH) AND Larva (MeSH) + Limits 1	1	
Debridement (MeSH) AND Wound Infection (MeSH) + Limits 2	?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Debridement for surgical wounds (review)</li> <li>- Débridement of the noninfected wound</li> <li>- Newer debridement methods for wound bed preparation</li> </ul>
<b>Datum zoekactie: 28-09-2011</b>		
<b>Wie: Miranda Weijers</b>		
<b>Database</b>	<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>
Lucas	Cazander	37
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Veld: Auteur</li> <li>- Gezondheidszorg, Internetbronnen, Nederlandstalige databanken, Engelse databases</li> <li>- Maggots</li> <li>- Full tekst beschikbaar</li> </ul>		
<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>	<b>Bron</b>
Cazander	14	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maggot Excretions Inhibit Biofilm Formation on Biomaterials</li> <li>- Do maggots have an influence on bacterial growth? A study on the susceptibility of strains of six different bacterial species to maggots of <i>Lucilia sericata</i> and their excretions/secretions</li> </ul>
<b>Datum zoekactie: 20-10-2011</b>		
<b>Wie: Miranda Weijers</b>		
<b>Waar: Universiteits bibliotheek</b>		
<b>Database</b>	<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>
Lucas	Cazander	37
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Veld: Auteur</li> <li>- Gezondheidszorg, Internetbronnen, Nederlandstalige databanken, Engelse databases</li> </ul>		
<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>	<b>Bron</b>
Cazander	14	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3.Synergism between maggot excretions and antibiotics.</li> <li>- 4.Maggot excretions inhibit biofilm formation on biomaterials.</li> <li>- 6.The Influence of Maggot Excretions on Biofilm Formation on Different Biomaterials</li> <li>- 14.How do maggots operate? : the underlying mechanisms of action of maggot debridement therapy</li> </ul>
<b>Database</b>	<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>
PubMed	(gevonden titels uit zoekactie in Lucas)	
	- Synergism between maggot excretions and antibiotics	2
	- Maggot excretions inhibit biofilm formation on biomaterials	2
	- How do maggots operate? : the underlying mechanisms of action of maggot debridement therapy	0
	- How do maggots operate?	50
	- (How do maggots operate?[Title]) AND Cazander G[Author]	1

		(extra zoekacties na zoekactie in Lucas)
		- Cazander[Author] 4
<b>Bovenstaande zoekacties in PubMed bevatten geen Limits.</b>		
<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>	<b>Bron</b>
Synergism between maggot excretions and antibiotics	2	- Synergism between maggot excretions and antibiotics. - Combinations of maggot excretions/secretions and antibiotics are effective against Staphylococcus aureus biofilms and the bacteria derived therefrom
Maggot excretions inhibit biofilm formation on biomaterials	2	- Maggot excretions inhibit biofilm formation on biomaterials - The influence of maggot excretions on PAO1 biofilm formation on different biomaterials
How do maggots operate?	50	- Niet het de gewenste bron kunnen vinden.
(How do maggots operate?[Title]) AND Cazander G[Author]	1	- The influence of maggot excretions on PAO1 biofilm formation on different biomaterials
<b>Cazander[Author]</b>	4	- Alle vier de artikelen zijn al in ons bezit
<b>Database</b>		<b>Zoekterm</b> <b>Hits</b>
PubMed		- Maggot therapy 4022
		- Limits: Taal: EN en NL: 3396 hits - + 5 years: 693 hits - + humans: 324 hits - + type of article, CT, MA, Practice Guideline, RCT, Review: 60 hits - Review: 46 hits
<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>	<b>Bron</b>
<b>Maggot therapy</b>	46	- Niet vrij te verkrijgen artikelen
<b>Database</b>		<b>Zoekterm</b> <b>Hits</b>
PubMed		- lucilia sericata (met gebruikte limits) 2
		- Pritchard [author] 455
		- (Pritchard[Author]) AND Maggot 5
		- (Jukema[Author]) AND maggot 3
		- (Dixon[Author]) AND maggot 1
		- Steenvoorde P[Author] 16
		- (Hobin[Author]) AND maggot 0
		- (Sherman[Author]) AND maggot 3
		- Taal: EN en NL, + 5 years, + humans, + type of article, CT, MA, Practice Guideline, RCT, Review
<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>	<b>Bron</b>
lucilia sericata	2	- Maggot debridement therapy with Lucilia cuprina: a comparison with conventional debridement in diabetic foot ulcers
lucilia sericata (- limit type of article)	34	- Induction of antibacterial activity in larvae of the blowfly Lucilia sericata by an infected environment - Amino acid derivatives from Lucilia sericata excretions/secretions may contribute to the beneficial effects of maggot therapy via increased angiogenesis - Maggot secretions suppress pro-inflammatory responses of



		<ul style="list-style-type: none"> <li>human monocytes through elevation of cyclic AMP</li> <li>- Selective antimicrobial activity of maggots against pathogenic bacteria</li> <li>- Maggot excretions/secretions inhibit multiple neutrophil pro-inflammatory responses</li> </ul>	
(Pritchard[Author]) AND Maggot	5	- Degradation of eschar from venous leg ulcers using a recombinant chymotrypsin from <i>Lucilia sericata</i>	
(Jukema[Author]) AND maggot	3	Geen nieuwe resultaten	
(Dixon[Author]) AND maggot	1	- Making skin crawl	
Steenvoorde P[Author]	16	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maggot debridement therapy of infected ulcers: patient and wound factors influencing outcome - a study on 101 patients with 117 wounds</li> <li>- Maggot debridement therapy in the palliative setting</li> <li>- Maggot-treated wounds follow normal wound healing phases</li> </ul>	
(Sherman[Author]) AND maggot		Geen nieuwe resultaten	
<b>Database</b>		<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>
COCHRANE		- Cazander (author) AND maggot	0
		- Maggot	7
		- Larva	21
<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>	<b>Bron</b>	
Maggot	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1. Debridement of diabetic foot ulcers</li> <li>- 3. Debridement for venous leg ulcers (protocol)</li> </ul>	
Larva	21	Geen nieuwe resultaten	
<b>Database</b>		<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>
Google		- How do maggots operate? : the underlying mechanisms of action of maggot debridement therapy	400
<b>Zoekterm</b>	<b>Hits</b>	<b>Bron</b>	
How do maggots operate? : the underlying mechanisms of action of maggot debridement therapy	400	Gedeelte proefschrift dr. G. Cazander	

### ***Bijlage 3: Level of Evidence***

Aan de verschillende bronnen is een “level of evidence” gekoppeld. Deze level of evidence is gebaseerd op de indeling volgens Kuiper, Verhoef, Cox en de Louw (2008).

#### Level of evidence, indeling uit Kuiper et al., 2008

- Niveau 1 systematische review met statistische pooling (=meta-analyse)  
(veel verschillende betrouwbare onderzoeken bevestigen dezelfde feiten)
- Niveau 2 systematische review  
(alle feiten uit vele verschillende betrouwbare onderzoeken zijn geordend)
- Niveau 3 grote gerandomiseerde studie (RCT)  
(feiten komen uit een groot opgezet en blind onderzoek)
- Niveau 4 kleine RCT  
(feiten komen uit een klein en blind onderzoek)
- Niveau 5 gecontroleerde studie  
(feiten komen uit een onderzoek met een controlegroep)
- Niveau 6 richtlijnen en dergelijke  
(betrouwbare informatie is tot voorschrift verwerkt)
- Niveau 7 opinie van een geraadpleegde expert  
(informatie berustend op vertrouwen in de kennis van de expert)

Uit:

Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K., Louw, D. de. (2<sup>e</sup> druk, 2008). *Evidence-based practice voor paramedici: Methodiek en toepassing*. Den Haag: Lemma.