



TIME wondmanagement met medicinale larven

W. Jung*

Dit is een samenvatting van het artikel TIME wondmanagement met medicinale larven (foto 1), waarin de rol wordt beschreven die madentherapie heeft binnen het kader van de wondbedpreparatie (WBP).

Oorspronkelijke publicatie: TIME Management by medicinal larvae, Pritchard DJ, Cerovsky V, Nigam Y, Pickles SF, Cazander G, Nibbering PH, Bültemann A, Jung W. *International Wound Journal*, datum online publicatie 15 juli 2015.

Wondbedpreparatie is een integraal onderdeel van het zorgprotocol voor chronische en moeizaam genezende wonden. Het Engelse acroniem TIME is gebaseerd op de vier barrières voor wondgenezing, die achtereenvolgens opgeheven worden als het wondbed goed wordt geprepareerd. De T staat voor 'Tissue', namelijk dood weefsel. De I staat voor Infectie of ontsteking (Eng. 'inflammation'). De M staat voor 'Moisture', de vochtbalans (of onbalans: te veel wondvocht, of wondvocht van een verkeerde samenstelling). De E staat voor 'Edge', de wondrand (epitheel), als symbool voor het uitblijven van wondsluiting bij chronische wonden.

Klinische studies hebben de effectiviteit aangetoond van madentherapie bij het verwijderen van dood weefsel en

daarmee geassocieerde biofilms (debridement). Daarnaast zijn er preklinische studies en langdurige succesvolle klinische toepassingen bij een groot aantal patiënten die de ontstekingsremmende en antibacteriële werking ondersteunen. Indirect leiden deze effecten ook tot een normalisering van de vochtbalans. Bovendien ondersteunt madentherapie de vorming van granulatieweefsel en de wondsluiting.

Madentherapie wordt al vele jaren met succes ingezet voor de behandeling van chronische wonden. De wetenschappelijke belangstelling voor de werkingsmechanismen van madentherapie gaf aanleiding tot intensief onderzoek. Eén van de doelstellingen was het isoleren van werkzame bestanddelen met het oog op toepassing als geneesmiddel. Zo zijn er twee enzymen geïsoleerd en geanalyseerd, wat leidde tot in het laboratorium gereproduceerde proteasen *Lucilia sericata* Trypsine en *Lucilia sericata* Chymotrypsine. Dit zijn insect specifieke proteasen (ISP), die primair verantwoordelijk zijn voor het afbreken van afgestorven weefsel en debris (debridement).

Daarnaast slaagden wetenschappers erin nóg een belangrijke antibacteriële component te isoleren en structureel te analyseren, Lucifensin (*Lucilia sericata* Defensin). In het hier samengevatte artikel worden zowel deze structuur als de werking van bovengenoemde moleculen gedetailleerd beschreven. Gezien de complexe mix van madensecreet is het echter hoogst onwaarschijnlijk dat geïsoleerde componenten een klinisch effect hebben dat vergelijkbaar is met die van dat complexe geheel. Daar komt nog bij dat maden levende organismen zijn, met het vermogen zich aan te passen aan hun omgeving door die werkzame stoffen aan te maken waar de situatie om vraagt. Dit effect is niet te reproduceren met geïsoleerde stoffen.

Buiten de zojuist genoemde werkzame bestanddelen zijn nog meer componenten die bijdragen aan de algehele effectiviteit van madentherapie. Alleen zijn deze nog niet volledig geïdentificeerd en beschreven. Het artikel gaat in op de mechanismen die bijdragen aan snellere wondheling en bevat een opgave van de bijbehorende literatuur.



Foto 1. Medicinale larven in een BioBag

Hieronder volgt een samenvatting van deze werkingsmechanismen. In tabel 1 vindt u een samenvatting van de 'vier pijlers'. De drie foto's in de casus illustreren het klinische effect van madentherapie.

T: Tissue Verwijdering van dood weefsel en debris (debridement)

Debridement omvat de verwijdering van dood weefsel, inclusief biofilm, wondbeslag, fibrineus materiaal en alle soorten vreemde lichamen, met als doel de wondgenezing te bespoedigen. De effectiviteit van madentherapie bij het verwijderen van de 'bioburden' is aangetoond in klinische studies en vormt de officiële indicatie voor madentherapie.

In principe zijn er voor dit effect twee typen proteolytische enzymen, die door de larven in de wond worden uitgescheiden, verantwoordelijk: larvale trypsine en larvale chymotrypsine (ISP, van het Engelse Insect Specific Proteases). Ze hebben overeenkomsten met menselijke endogene trypsine en chymotripsine, maar zijn daaraan niet identiek, wat blijkt uit hun verschillende reactie op weefselproteïnaseremmers, vandaar ook de term 'insect-specifiek'. In de wond vindt de zogenaamde buitenlichamelijke vertering plaats. Eiwitten in het wondbeslag en in de bioburden worden verdund door de uitgescheiden enzymen. De zo ontstane vloeistof wordt vervolgens door de larven als voeding opgezogen. Het farmacologische proces (de enzymatische vertering van dood weefsel) wordt op deze manier aangevuld door een fysieke actie, namelijk de inname van debris in vloeibare vorm door de maden.

Een belangrijk effect van debridement is de verwijdering van biofilms. Deze worden vaak geassocieerd met wondbeslag en debris en kunnen bijdragen aan chronische infecties en ontstekingen. Het is bewezen dat de larvale secretie het vermogen heeft biofilms op te ruimen. Hiervoor zijn de hierboven genoemde insectspecifieke proteasen (ISP) verantwoordelijk, naast andere enzymen in de larvale secretie, waaronder een specifieke nuclelease.

I: Infection/inflammation Terugdringen van infecties en ontstekingen

Debridement resulteert logischerwijs in een vermindering van de bioburden en reduceert dus ook het infectiegevaar. Daarnaast spelen echter bij madentherapie diverse andere mechanismen een rol bij de vermindering van het infectie- en ontstekingsrisico. Ten eerste stijgt de pH door de aanwezigheid van ammoniumcarbonaat, allantoïne en ureum in de larvale afscheidingen, wat het aantal bacteriën in de wond terugbrengt. Ten tweede zijn er specifieke antibacteriële stoffen aangetroffen, geproduceerd als verdediging in een besmette omgeving. Dit effect kan

Tabel 1. Overzicht van de invloed van madentherapie (LDT, Larval Debridement Therapy) gedurende de verschillende TIME-fases, met per fase een overzicht van de werkzame moleculen

T	I	M	E
Tissue (dood weefsel)	Infection/inflammation	Moisture (te veel wondvocht of verkeerde samenstelling)	Edge (wondranden, uitblijven van wondsluiting)
Enzymatische werking van LDT	Multi-factorieel effect van LDT	Inwerking op T en I leidt tot normalisatie van de vochtbalans	Bevordering van celactiviteiten die de wondgenezing en -sluiting ondersteunen
1. Vermindering van de bioburden door verwijdering van dood weefsel	1. Verhoging van de pH in de wond	1. Vermindering van de bioburden door verwijdering van dood weefsel	1. Bevordering celmotiliteit en angiogenese (granulatie)
2. Verwijdering van biofilm	2. Antibacteriële en antimycotische werking	2. Antibacteriële en antimycotische werking	
	Actieve moleculen: -Lucifensine -Lucimycine -Luciline		
3. Verwijdering van mogelijke nestplaatsen van bacteriën	3. Remming van het complementsysteem en ondersteuning van anti-ontstekingscellen	3. Bevordering celmotiliteit en angiogenese (granulatie)	
		4. Remming van het complementsysteem en ondersteuning van anti-ontstekingscellen	
Actieve moleculen: -Serine proteïnasen -DNAsen -Glycosidasen	Actieve moleculen: -Lucilia hypodermines		Actieve moleculen: -Serine proteïnasen -Aminozuren
			Door LDT in gang gezette groeifactoren (HGF)

worden opgewekt. Eén van deze antibacteriële peptiden (AMP), genaamd Lucifensine, is volledig in kaart gebracht en gesynthetiseerd in het laboratorium. Er is nog een andere werkzame peptide, Lucimycine, gevonden met een antimycotische werking, maar deze is nog niet volledig beschreven.

Het ontstekingsremmende effect van madentherapie, waarneembaar in de klinische praktijk, kan worden toegeschreven aan een reductie van de bioburden. Daarnaast wordt nog onderzocht in hoeverre het complementsysteem, dat een grote rol speelt bij de beheersing van ontstekingsprocessen, rechtstreeks wordt beïnvloed door stoffen in de larvale secretie. Ook zijn er wetenschappelijke aanwijzingen voor een 'direct' anti-inflammatoir effect van madentherapie, doordat de migratie van ontstekingscellen wordt bevorderd en de productie van pro-inflammatoir cytokinen wordt verminderd.

M: Moisture **Normalisering van het wondvocht.**

In chronische wonden is sprake van een verstoorde vochtbalans, zowel wat betreft de hoeveelheid wondvocht als wat betreft de samenstelling. Sommige factoren die de genezing belemmeren, met name dood weefsel (T) en infectie en ontsteking (I), zijn direct van invloed op de vochtbalans. Daarom is doeltreffend debridement de onontbeerlijke eerste stap bij het herstellen van de vochtbalans. Voor zover nu bekend heeft madentherapie geen direct effect op het herstel van de vochtbalans. Wel wordt er een indirect effect toegeschreven dankzij doeltreffender debridement en de al genoemde beheersing van het infectie- en ontstekingsrisico.

E: Epithelial edge **Wondsluiting**

Door het chronische karakter van veel wonden is de



Foto 2. Wond met geel wondbeslag vóór aanvang van de behandeling



Foto 3. Bij compressietherapie biedt het schuimverband de maden bescherming



Foto 4. Volledig gegranuleerde wond na twee behandelcycli van elk vier dagen

werking van cellen die nodig zijn voor de wondgenezing verstoord. Bijvoorbeeld fibroblasten, verantwoordelijk voor de aanmaak of het herstel van de extracellulaire matrix, functioneren niet naar behoren. Dat geldt ook voor de keratinocyten, die tot taak hebben de wond te bedekken met nieuw epitheel. In vitro onderzoek heeft aangetoond dat zowel de motiliteit van deze cellen als hun productie

van wondgenezingsfactoren als VEGF, bFGF en HGF door madentherapie kan worden verbeterd.

Samenvattend kan gesteld worden dat madentherapie een positieve uitwerking heeft op alle vier de pijlers van de wondbedpreparatie volgens het TIME-model: door de effectieve verwijdering van dood weefsel/debridement (T), door vermindering van het infectie- en ontstekingsgevaar (I), door de indirecte beïnvloeding van de vochtbalans (M), en door stimulering van cellen die verantwoordelijk zijn voor de wondsluiting (E).

Casus Behandeling met BioBags

Behandeling met BioBags van veneuze ulcus cruris bij een 81-jarige patiënt (m). De wond was bij aanvang van de behandeling al enige jaren aanwezig.

- Wond met geel wondbeslag vóór aanvang van de behandeling (foto 2).
- Bij compressietherapie biedt het schuimverband de maden bescherming (foto 3)
- Volledig gegranuleerde wond na twee behandelcycli van elk vier dagen (foto 4)

De afgebeelde foto's zijn gemaakt door Anke Bultemann van Wundzentrum Asklepios Klinikum Hamburg Harburg

Literatuur

De volledige lijst van verwijzingen naar de wetenschappelijke bewijsvoering is te vinden in het oorspronkelijke artikel.

*Dr. Wilhelm Jung

Dr. Jungs academische achtergrond is biochemie. Hij heeft zowel marketing als medisch-wetenschappelijke functies bekleed bij verscheidene farmaceutische ondernemingen. Hij was het merendeel van zijn carrière, meer dan 25 jaar, internationaal werkzaam op het gebied van de wondzorg. Dr. Jung was betrokken bij de oprichting van EPUAP, de European Pressure Ulcer Advisory Panel en de ontwikkeling van wondbedpreparatie (WBP) als klinisch concept. In 2008 ontving hij van de World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) een 'lifetime achievement award' als erkenning voor zijn bijdrage aan de ontwikkeling van wondzorg als een apart specialisme. Als Director of Scientific Affairs bij Bio-Monde hield dr. Jung zich de laatste jaren van zijn werkzame leven bezig met de wetenschappelijke en klinische aspecten van madentherapie (LDT, Larval Debridement Therapy).