

Madentherapie

Maden kunnen wonden genezen en worden met name ingezet voor effectief débridement. Zeker in deze tijd van groeiende antibiotica-resistentie, waardoor geïnfecteerde wonden moeilijker behandelbaar zijn, wordt madentherapie steeds vaker toegepast. In het VUmc te Amsterdam werd onderzocht wat de onderliggende werkingsmechanismen van de maden zijn. De belangrijkste conclusies? Maden eten geen bacteriën van de wond, maar producten van larven kunnen wel de slijm laag rond bacteriën, die hen beschermt tegen antibiotica, afbreken. Bovendien onderdrukken de madenproducten ons aangeboren immuunsysteem. Deze bevindingen kunnen leiden tot de ontwikkeling van een nieuw medicijn, dat kan worden gebruikt voor de behandeling van infecties en/of immuungemedieerde ziektes, geïsoleerd uit madenproducten.

Geschiedenis

Maya stammen in Peru en Aboriginals in Australië ontdekten al lang geleden dat larven van de groene vleesvlieg (*Lucilia sericata*) wonden konden genezen. Ook in de wereldoorlogen werd het effect van maden opgemerkt. Ambroise Paré, een Franse militair chirurg, en baron Dominique Larrey, chirurg van Napoleon, beschreven hun observaties van gewonde soldaten met door maden gekoloniseerde wonden die er zeer schoon en goed doorbloed uitzagen. Andere chirurgen bevestigden de resultaten van Paré en Larrey, maar John Zacharias, oorlogschirurg in de Amerikaanse burgeroorlog was de eerste die maden introduceerde voor therapeutisch gebruik. William Baer, orthopedisch chirurg in het John Hopkins Hospital in Baltimore, Maryland (USA) gebruikte de maden voor de behandeling van osteomyelitis bij kinderen in 1929. Enkele kinderen stierven nadat zij met Tetanus waren besmet en het werd duidelijk dat voor een veilige therapie steriele maden essentieel waren. Sinds steriele larven werden toegepast traden geen bijwerkingen meer op en werd de behandeling succesvol. Na de Tweede Wereldoorlog raakte de madentherapie naar de achtergrond. Dit werd veroorzaakt door een belangrijke, toevallige ontdekking; het antibioticum Penicilline. Helaas bleken antibiotica niet eeuwig werkzaam tegen infecties. Ze konden de snelle evolutie van bacteriën

niet bijhouden. De opkomst van antibiotica-resistentie was enorm en stond de behandeling van infecties steeds meer in de weg. Hierdoor kwam madentherapie, als alternatieve behandelwijze voor geïnfecteerde wonden, weer terug.

Tijdens de herintroductie van madentherapie in de jaren '80 en '90 boekten de steriele larven uitstekende resultaten over de hele wereld. Maar men wist nog niet hoe de maden werkten. Verondersteld werd dat ze bacteriën konden doden en wonden schoonmaakten. Dat deze hypothesen niet helemaal klopten, zult u hieronder lezen. Op basis van de vele succesvolle casus en enkele, kleine studies werd madentherapie in 2004 als officiële wondbehandelmethode geregistreerd door de Amerikaanse Food and Drug Administration. Deze erkenning was erg belangrijk: de larven waren niet langer een 'alternatieve therapie', maar een officiële geneeskundige behandeling.

Hoe werkt het?

In de afgelopen jaren hebben verschillende onderzoeksgroepen over de wereld experimenten uitgevoerd om de antibacteriële werking van maden en madenproducten te testen. De resultaten zijn echter niet consistent. Om opnieuw te onderzoeken of levende maden of madenproducten bacteriën doden of

bacteriegroei remmen, werden in het laboratorium buizen met bacteriën, voedingsmedium en larven gevuld en werd de bacteriegroei na één nacht vergeleken met buizen zonder larven. Er bleek méér bacteriegroei te zijn in de buizen met maden!

Wellicht boden de larven zelfs voedingsstoffen extra voor de bacteriën. Na vele experimenten kon slechts worden geconstateerd dat er geen directe antibacteriële activiteit van maden of hun excreten is.

Biofilm

Wat doen de larven dan in de wonden om toch genezing te bevorderen? Opmerkelijk was dat maden die verpakt in zakjes op de wond lagen net zo effectief leken als de vrije maden. Dat kon betekenen dat de excreten, die door de permeabele membranen van de zakjes migreerden naar het wondoppervlak, een belangrijke rol zouden spelen in het proces. Verder was opgevalen dat het visceuze, glanzende débris dat een aantal wonden bezat, snel werd opgelost na toepassing van maden in zakjes. Dat visceuze, glanzende débris is kenmerkend voor het bestaan van zogenaamde biofilm op de wond: de slijmerige laag die sommige bacteriën produceren en hen resistent maakt tegen antibiotica en menselijke afweer. Biofilm op een wondoppervlak belemmert normale wondgenezing. En door het op te lossen, kan het zijn dat je de genezing dus bevordert.

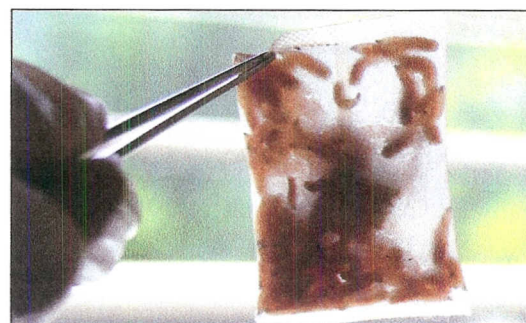
Behalve dat biofilm wondinfecties in stand kan houden, veroorzaakt het ook infecties van prothesemateriaal. Daarom werd een nieuw testmodel gemaakt, waarop biofilms van bacteriën op prothesematerialen werden gevormd. Hierna kon worden onderzocht of madenexcreten de biofilmvorming door de bacteriën kon beïnvloeden. En inderdaad, de excreten remden de vorming van de bacteriële slijm laag op het materiaal, maar braken bestaande biofilms ook af. Behalve dat dit een deel van de werking van madentherapie zou kunnen verklaren, kan het ook een toekomstige (preventieve) behandeling zijn voor infecties door biofilmvormende bacteriën (infecties van prothesen, hartkleppen, katheters e.d.).

Immuunsysteem

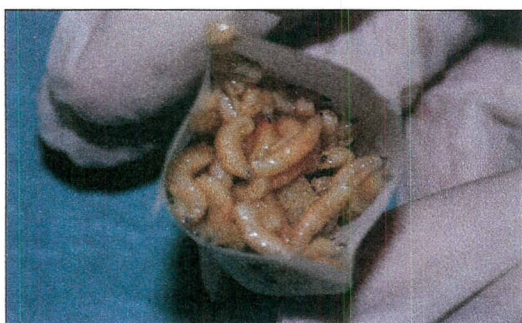
Hoe kunnen mensen maden op hun lichaam verdragen zonder afweerreactie te vertonen? Dat is bijzonder en maakt het waarschijnlijk dat er een interactie is van de larven met ons immuunsysteem. In experimenten met bloed van gezonde mensen en pas geopereerde patiënten (waarbij de afweer actief is) werden in het laboratorium madenexcreten toegevoegd om vervolgens de mate van immuunactivatie te testen. In dit onderzoek werd een sterke afweerremmende stof ontdekt. Dit verklaart waarom mensen maden niet afstoten. Maar wat doet dit voor de wondgenezing?



Maden in doorlatend zakje



maden in zakje



Maden zichtbaar in zakje



Vrije maden

De eerste fase van de wondgenezing, de zogenoemde inflammatoire of ontstekingsfase is essentieel in het genezingsproces dat verder wordt gevolgd door een proliferatieve fase (weefselversterking) en een remodeleringsfase (weefselherstructurering).

Normaal duurt de ontstekingsfase maximaal vijf dagen, maar in chronische wonden kan de ontsteking veel langer voortschrijden. Te langdurige ontsteking zorgt voor weefsel schade in plaats van herstel. Wetende dat deze ontsteking wordt veroorzaakt door het aangeboren afweersysteem dat op dat moment overactief is, wordt het aannemelijker dat een remming van de afweer voor minder ontsteking en dus minder weefsel schade zorgt. Door dat madenexcreten de afweer remmen, bevorderen ze mogelijk de overgang van de ontstekingsfase naar de proliferatieve fase in het proces van de wondgenezing.

Madentherapie in de praktijk

Madentherapie kan worden ingezet bij zowel acute als chronische wondinfecties en heeft een succespercentage van ongeveer 80 %. In de bijgevoegde tabel

kunt u specifieke indicaties voor madentherapie vinden, zoals diabetische ulcera, osteomyelitis, brandwonden of preventie van (verdere) amputaties bij bijvoorbeeld vaat-gecompromiteerde patiënten.

De toepassing

Madentherapie kan op twee manieren worden toegepast. De eerste methode is die van de vrije maden, waarbij de larven op het wondoppervlak worden uitgezet en bedekt door gaas en een simpel verband. Ze zullen niet snel ontsnappen, want ze verblijven graag in het donker in een vochtige omgeving, zoals die van een wond. De voorkeur heeft echter de tweede methode: maden verpakt in speciale zakjes, zogenoemde Biobags®. Met name de verpakte maden worden tegenwoordig toegepast. De zakjes hebben een permeabel membraan, waardoor madenuitwerpselen, ook madenexcreten genoemd, migreren naar het wondoppervlak en hun werk doen. De zakjes zijn patiëntvriendelijker en maken ook de wondinspectie eenvoudig. De effectiviteit van vrije maden en maden in zakjes lijkt gelijk te zijn. Het advies is om één of twee

maden per vierkante centimeter wondoppervlak te gebruiken en deze drie tot vier dagen achtereen te laten zitten. Twee tot drie maal daags moeten enkele milliliters NaCl 0,9 % (en géén water!) worden toegevoegd om de maden levend te houden. Teveel is echter ook niet goed, ze zouden verdrinken. Het verband moet dagelijks worden gewisseld om riekende geurtjes te voorkomen. Als de maden worden weggehaald na drie of vier dagen kunnen ze worden ingevroren en weggegooid. Zo nodig kunnen nieuwe larven worden ingezet, andere behandelmethode worden gebruikt of worden gestopt met therapie als het gewenste effect is bereikt. Als het goed is, groeien de larven in enkele dagen van twee millimeter tot ongeveer anderhalve centimeter. Poliklinisch is de therapie prima te vervolgen. Tweemaal per week kan een afspraak worden gemaakt om de volgroeide maden door nieuwe te vervangen. In het verband kan een klein katheter worden geplaatst waardoorheen een paar keer per dag enkele milliliters NaCl 0,9% kan worden gespoten. Paracetamol bij pijn is meestal voldoende.

Reacties

Voor velen blijft het wellicht een vreemd idee, die maden. In de praktijk blijkt de drempel van artsen en verpleegkundigen echter hoger dan die van de patiënt. Na lange tijden van gepieker en onbehandelbare wonden met soms uitzicht op een amputatie, is een patiënt vaak opgelucht dat er nog een kans is. De acceptatie is hoog, zeker als goede informatie wordt gegeven. Natuurlijk is madentherapie, net als Penicilline, geen wondermiddel, maar het is wel een effectieve therapie die al vele ledematen (en volgens oorlogschirurg Zacharias zelfs levens!) in de wereld heeft gered.

De toekomst

Maden eten dus geen bacteriën, madenexcreten reduceren wel de antibiotica-resistente biofilms die sommige bacteriën produceren en ze remmen het aangeboren immuunsysteem. We weten langzaam iets meer over hoe levende maden de genezing van de geïnfecteerde wonden bevorderen. De gevonden anti-biofilm en anti-immunologische stoffen in madenexcreten zijn bovendien

interessant; ze kunnen een potentieel nieuwe behandeling betekenen voor (bepaalde) infectie- en afweerziekten. Toekomstig onderzoek is gericht op verdere identificatie en ontwikkeling van een nieuw medicijn, geïsoleerd uit de madenexcreten van de *Lucilia sericata*.

literatuur

Proefschrift van Gwendolyn Cazander, reeds verdedigd op 7 april 2010 in het VUmc te Amsterdam, getiteld: 'How do maggots operate? The underlying mechanisms of action of maggot debridement therapy'

dr G. Cazander,
chirurg in opleiding
Bronovo
Bronovolaan 5, 2597 AX,
Den Haag
E-mail: gwendolyn_cazander@hotmail.com

Tabel Overzicht van (contra-)indicaties voor madentherapie en bijwerkingen

Gebruikelijke indicaties

- Wond debridement
- Ulcera¹
- Brandwonden
- Niet helende traumatische wonden
- Postoperatieve wonden

Ongebruikelijke indicaties

- Necrotische tumoren
- Sub-acute mastoiditis
- Cutane leishmaniasis
- Debridement van ongebruikelijke plekken²
- palliatieve setting)

Contra-indicaties

- Open wonden in buikholte
- Wonden dichtbij grote bloedvaten
- Septische arthritis
- Pyoderma (met gebruik van immuno-Suppressiva)

Bijwerkingen

- Kriebelend gevoel (vaak)
- Pijn (soms)
- Passagère koorts (zelden)
- Bloeding (zelden)

¹ Inclusief decubitus, neuropathische en diabetische ulcera, veneuze en arteriële ulcera

² Pleurale holte, glans penis, perineum, gynaecologische wonden