

Insecten als medicijn

Maden als therapie voor wondgenezing



Foto: Hans Smid, www.bugsinthepicture.com

Larven van de groene vleesvlieg (*Lucilia sericata*) kunnen worden gebruikt om chronische wonden te genezen. Zeker in deze tijd van groeiende antibiotica-resistentie, waardoor geïnfecteerde wonden moeilijker behandelbaar zijn, wordt madentherapie steeds vaker toegepast. Het onderzoek naar onderliggende werkingsmechanismen van deze bijzondere therapie is in volle gang. Recente resultaten van dit onderzoek zijn opmerkelijk. Zo eten de maden helemaal geen bacteriën van de wond, wat vaak wordt gedacht, maar de madenuitwerpselen kunnen wel de slijmlaag rond bacteriën, die hen beschermt tegen antibiotica, afbreken. Bovendien remmen de madenproducten de activiteit van het afweersysteem. Het doel van toekomstig onderzoek is de ontwikkeling van nieuwe medicijnen uit madenproducten, die kunnen worden ingezet voor de behandeling van afweer- en/of infectieziekten.



Maden, originele foto gepubliceerd in *Journal of Wound Technology* 2009, Cazander et al.

Geschiedenis

Peruaanse Maya stammen en Australische Aboriginals ontdekten al lang geleden dat maden wonden konden genezen. Ook in de wereldoorlogen werd het effect van maden opgemerkt. Ambroise Paré, een Franse militaire chirurg, en baron Dominique Larrey, chirurg van Napoleon, beschreven wonden van soldaten die er zeer schoon en goed doorbloed uitzagen na infestatie met maden. (infestatie: langdurige aanwezigheid van dierlijke ectoparasieten op en in het oppervlak van organismen, terwijl ze niet in diepere weefsels terechtkomen). Veel chirurgen bevestigden de resultaten van Paré en Larrey, maar John Zacharias, oorlogschirurg in de Amerikaanse burgeroorlog was de eerste die larven in de kliniek introduceerde als therapie. Prof. Baer, orthopedisch chirurg in het John Hopkins Hospital in Baltimore, Maryland (USA) gebruikte de maden

voor de behandeling van osteomyelitis bij kinderen in 1929. (osteomyelitis is een infectie van het bot, gewoonlijk met bacteriën). Enkele kinderen overleden nadat zij met Tetanus waren besmet en het werd duidelijk dat voor een veilige therapie steriele maden noodzakelijk waren. Sinds steriele larven gebruikt werden, traden geen neveneffecten meer op en was de therapie zeer succesvol.

Na de Tweede Wereldoorlog raakte de madentherapie in de vergetelheid. Dit werd veroorzaakt door de belangrijke ontdekking van het eerste antibioticum Penicilline. Hoewel antibiotica de eerste jaren voor vrijwel alle infecties konden worden ingezet, bleek al gauw dat de bacteriën zich niet meer zonder slag of stoot lieten bestrijden. Er ontstonden antibiotica-resistente infecties die niet konden worden behandeld. Vandaag de dag weten we dat antibiotica-resistentie een enorm probleem is in de medische wereld en dat dit probleem in de toekomst alleen maar zal toenemen. Alternatieve behandelmethoden, zoals madentherapie als behandeling voor geïnfecteerde wonden, deden opnieuw hun intrede in de kliniek.

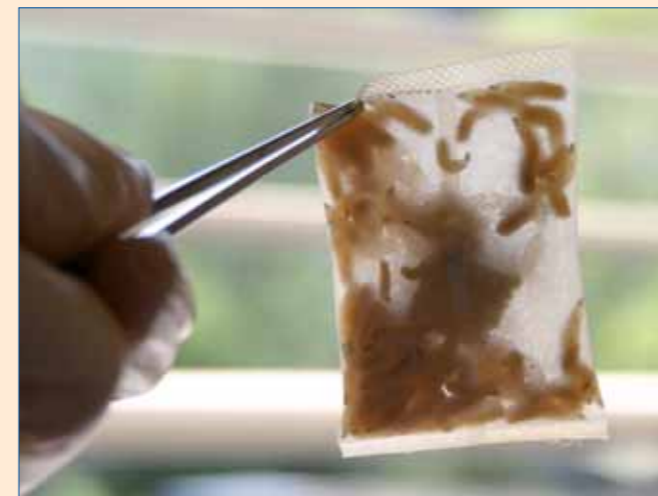
Tijdens de herintroductie van madentherapie over de gehele wereld, in de jaren '80 en '90, bleken de maden opnieuw uitermate effectief. Maar men wist nog niet hoe de maden werkten. Verondersteld werd, dat ze bacteriën konden doden en wonden schoonmaakten. Dat deze hypothesen niet helemaal juist waren, zult u verderop in dit artikel lezen. Op basis van enkele gefundeerde onderzoeken werd madentherapie in 2004 als officiële wondbehandeling geregistreerd door de Amerikaanse Food and Drug Administration. Deze erkenning was essentieel: nu waren de larven niet langer een 'alternatieve behandelwijze', maar een reguliere geneeskundige therapie.



Madenextreten (-uitscheidingsproducten) verzamelen, copyright G. Cazander, 2011



Vrije maden; originele foto gepubliceerd in *Clinical Infectious Diseases* 2002, Jukema et al.



Maden in (doorlatende) zakjes; originele foto's gepubliceerd in *Journal of Wound Technology* 2009, Cazander et al.



Indicaties en bijwerkingen

Maden kunnen bij zowel acute als chronische wondinfecties worden gebruikt en het succespercentage is ongeveer 80%. De meest gebruikelijk indicatie voor de therapie is het schoonmaken (debrideren) van chronische wonden, zoals zweren bij suiker- of vaatpatiënten, ernstige brandwonden of wonden na operaties of grote ongelukken. Ook infecties in het bot kunnen ermee worden behandeld. We gebruiken liever geen maden in de buurt van grote bloedvaten of organen, omdat er kans is dat deze worden aangedaan. Andere contra-indicaties zijn er niet. De therapie kan uitstekend worden gebruikt in combinatie met antibiotica en kent eigenlijk geen bijwerkingen. Soms ervaren patiënten lichte pijnklachten, die goed kunnen worden bestreden met bijvoorbeeld paracetamol.

De toepassing

Madentherapie kan op twee manieren worden toegepast: er kunnen vrije maden op het wondbed worden geplaatst, bedekt door een eenvoudig verband. Ze ontsnappen niet snel, 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, zogenaemde Biobags®. Met name de larven in Biobags® worden tegenwoordig toegepast. De zakjes hebben een doorlaatbaar membraan, waardoor madenuitwerpselen, ook madenexcreten genoemd, migreren naar het wondbed 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.

Reacties

De toepassing van maden op het menselijk lichaam klinkt voor veel mensen nogal onsmakelijk. Toch zijn patiënten vaak opgelucht, als blijkt dat er nog een mogelijkheid is om hun, vaak maanden- of jarenlang bestaande wond, te genezen.

Met maden kunnen soms zelfs amputaties van ledematen worden voorkomen. De drempel om larven toe te passen, ligt vaak hoger bij artsen en verpleegkundigen, die een therapie met levende insecten niet zo zien zitten. Dit is jammer, want de resultaten zijn verbluffend. Natuurlijk is madentherapie, net als antibiotica, geen wondermiddel, maar het is wel een effectieve therapie die al vele ledematen (en volgens oorlogschirurg Zacharias zelfs levens!) in de wereld heeft gered.

Wat doen de maden?

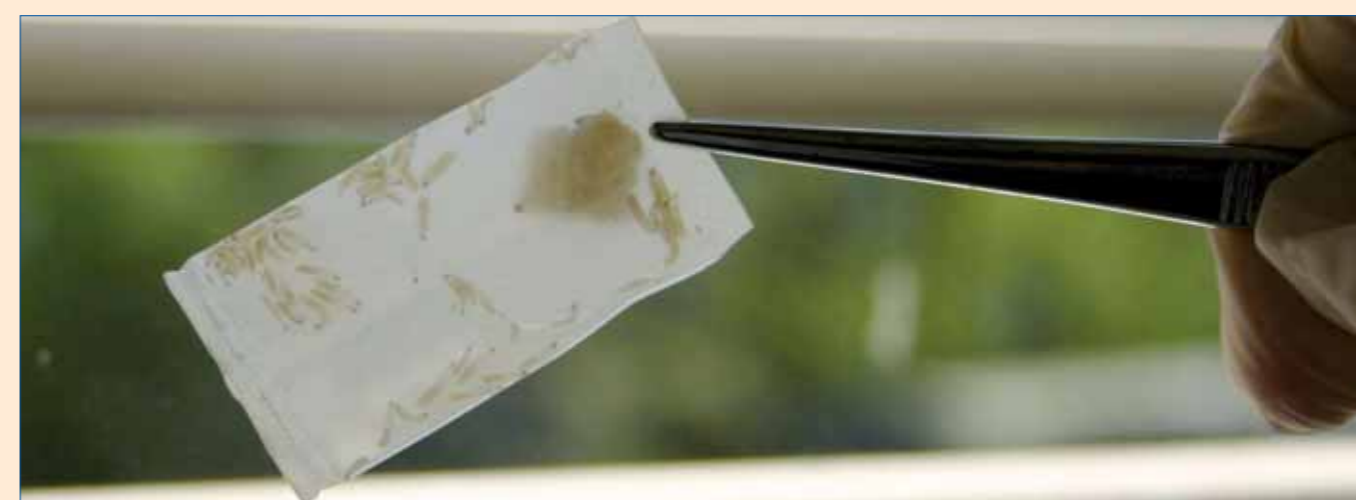
De onderliggende werkingsmechanismen van de effectieve madentherapie zijn tot op heden niet geheel opgehelderd. Het zou natuurlijk mooi zijn als de maden niet meer levend hoefden te worden gebruikt. Als we de effectieve stof bijvoorbeeld in een farmacologisch substraat konden vangen en als zalf of tablet konden gebruiken. Daarom voeren enkele onderzoeksgroepen wereldwijd experimenten uit om de onderliggende werkingsmechanismen van de madentherapie te bestuderen. Eén van de belangrijkste hypothesen is, dat maden en/of madenexcreten een antibacteriële werking bezitten. In geen van de onderzoeken kan dit echter consistent worden aangetoond. Het lijkt erop dat antibacteriële activiteit geen hoofdrol speelt in het wondgenezingsproces. In ons eigen laboratorium vonden we zelfs stimulatie van bacteriegroei door maden! Wellicht vormen de larven een goede voedingsbron voor de bacteriën. Maar als larven de bacteriën niet doden, wat doen ze dan wel?

Afbreken van biofilm

Bacteriën hebben verschillende leefwijzen; ze kunnen vrij leven, bijvoorbeeld als ze circuleren door de bloedbaan, maar ze kunnen zich ook binden, bijvoorbeeld aan een wondoppervlak. Als ze zich binden, willen ze zich graag veilig inpakken in een dikke slijmlaag, die onder andere bestaat uit suikers. In deze slijmlaag, die biofilm wordt genoemd, rusten de bacteriën letterlijk uit en zijn ze niet vatbaar voor antibiotica. Dergelijke bacteriën zijn een voorbeeld van antibiotica-resistente bacteriën. Op een chronische wond kun je een biofilm soms herkennen aan een gelige, slijmerige laag op het wondbed. Wij merkten op dat gedurende madentherapie de slijmlaag werd opgelost en onderzochten of de madenexcreten dit veroorzaakten. Wat bleek? De madenexcreten waren in staat om de biofilmvorming te voorkomen én bestaande biofilms te reduceren en actief af te breken. Behalve dat dit effect een deel van de werking van madentherapie zou kunnen verklaren, kan het ook een toekomstige (preventieve) behandeling zijn voor infecties door biofilmvormende bacteriën (wondinfecties, maar ook infecties van prothesemateriaal zoals hartkleppen, katheters e.d.).

Afweerremmende stoffen

Eén van de interessante aspecten van madentherapie is dat ons lichaam de beestjes tolereert zonder de afweer te activeren en tekenen van infectie te vertonen. Dit is opmerkelijk



en maakt het waarschijnlijk dat er een interactie is van de larven met ons afweersysteem. In experimenten met bloed van gezonde mensen en pas geopereerde patiënten (waarbij het immuunsysteem actief is) werden in het laboratorium madenexcreten aan het bloed toegevoegd om vervolgens de mate van afweeractivatie te onderzoeken. De resultaten toonden een sterke afweerremmende stof. Dit verklaart waarom mensen maden niet afstoten. Maar wat doet dit voor de wondgenezing?

De eerste fase van de wondgenezing is de ontstekingsfase en deze is essentieel in het genezingsproces, dat verder wordt gevolgd door een fase van weefselversterking en een fase van herstructurering van weefsel. Normaal duurt de ontstekingsfase maximaal vijf dagen, maar in chronische wonden kan de ontsteking veel langer duren. Persisterende ontsteking zorgt voor weefselschade 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 weefselschade zorgt. Doordat madenexcreten de afweer remmen, stimuleren ze mogelijk de overgang van

de ontstekingsfase naar de fase van weefselversterking in het wondgenezingsproces.

Toekomstperspectief

Uit het beschreven onderzoek blijkt dat madenexcreten antibiotica-resistente bacteriën in slijmlagen beïnvloeden, door dit slijm af te breken. Tevens onderdrukken ze ons aangeboren afweersysteem. We komen steeds meer te weten over de effecten van maden op wondgenezing. Zo zijn de gevonden anti-biofilm en anti-immunologische stoffen in madenexcreten erg interessant; ze kunnen een potentieel nieuwe behandeling betekenen voor (bepaalde) infectie- en afweersziekten. Toekomstig onderzoek is gericht op verdere identificatie van stoffen en ontwikkeling van nieuwe medicijnen, geïsoleerd uit de madenexcreten van de groene vleesvlieg.

Dr. G. Cazander, chirurg in opleiding, LUMC
Afdeling Chirurgie, D-6
Postbus 9600, 2300 RC, Leiden
E-mail: gwendolyn_cazander@hotmail.com

Literatuur:

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