

# MADENTHERAPIE DEEL 2: DE WERKINGSMECHANISMEN EN DE TOEKOMST

G. Cazander\*

**Maden en mensen leven soms in symbiose met elkaar. De larven koloniseren een wond op het menselijk lichaam, waaruit ze voedingsstoffen winnen en zo kunnen groeien. De mens heeft profijt van de geneeskrachtige effecten van de beestjes waardoor de wond geneest. Mutualisme wordt dit genoemd: beide soorten hebben een overlevingsvoordeel als ze elkaar gebruiken. Het is een oud, natuurlijk mechanisme dat al eeuwenlang standhoudt. Hoe komt het dat mensen maden kunnen verdragen op hun lichaam? Vele andere dieren activeren juist onze afweer, waardoor we ziek worden. Maar vliegenlarven niet, die maken ons beter...**

## NIEUW ANTIBIOTICUM?

In deze tijd van groeiende antibiotica-resistentie is het belangrijk om te zoeken naar mogelijk nieuwe behandelmethode voor infecties.

Madentherapie (van de groene vleesvlieg of *Lucilia sericata*) is succesvol in het genezen van geïnfecteerde wonden en daarom is het zeer nuttig de onderliggende werkingsmechanismen van de behandeling te onderzoeken. Eén van de belangrijkste veronderstellingen hierover is dat maden antibacteriële eigenschappen zouden bezitten. "Die maden eten toch gewoon de bacteriën op?" wordt vaak gevraagd. Maar nee, maden eten geen bacteriën.

In de afgelopen jaren hebben verschillende onderzoeksgroepen over de wereld experimenten uitgevoerd om de antibacteriële werking van maden en madenuitwerpselen, de zogenaamde madenexcreten, te testen. De artikelen hebben vaak titels als: "nieuw antibioticum van maden" of "antibacteriële stof van madenexcreten gevonden", maar de resultaten in de publicaties zijn absoluut niet consistent en een overtuigend bewijs dat maden daadwerkelijk een antibioticum kunnen uitscheiden is niet gevonden.

Om nogmaals grondig te onderzoeken of levende maden of madenexcreten bacteriën doden of bacteriegroei remmen, werden alle experimenten herhaald en enkele nieuwe testen toegevoegd. Buizen werden met bacteriën, voedingsmedium en larven gevuld en de bacteriegroei na één nacht werd vergeleken met bui-

zen zonder larven. Er was geen bacterie minder aanwezig in de buizen met larven. Sterker nog, er leek wel meer bacteriegroei te zijn. 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.

## ANTI-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 opgevallen 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 slijmlaag 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 heupprothesen, hartkleppen, katheters e.d.). Dat madenexcreten biofilm reduceren, werd bevestigd in een aantal andere studies. In Engeland werd in een gerandomiseerd in-vivo onderzoek met bijna driehonderd patiënten een zeer effectief debridement gevonden (en biofilm is onderdeel van het débris). Opmerkelijk genoeg vonden de onderzoekers geen verschil in de tijd tot wondgenezing toen ze madentherapie vergeleken met hydrogelapplicatie voor de behandeling van veneuze ulcera. Dat resultaat is moeilijk te verklaren, omdat de tijd tot debridement twee maanden sneller was met maden ten opzichte van de hydrogel en debridement essentieel is om het wondgenezingsproces te kunnen bevorderen. Tot slot werden in deze in-vivo studie ook geen aanwijzingen gevonden dat het aantal bacteriën in de wonden door maden zou afnemen, zoals hiervoor al werd beschreven.

## IMMUUNSYSTEEM

Vreemd materiaal, zoals een houten splinter, maar ook zoals een besmette teek, activeert het afweersysteem waardoor mensen een ontsteking

krijgen en ziek worden. Met name het aangeboren afweersysteem is hierbij actief. Het is bijzonder dat mensen maden zo goed kunnen verdragen en dat maakt het waarschijnlijk dat er iets gebeurt met het immuunsysteem gedurende maden-therapie.

In experimenten met bloed van gezonde mensen en van 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?

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 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, bevorderen ze mogelijk de overgang van de ontstekingsfase naar de proliferatieve fase in het proces van de wondgenezing.

## HOE VERDER?

Maden eten dus geen bacteriën, madenexcreten reduceren wel de antibiotica-resistente biofilms die sommige bacteriën produceren en ze remmen het aangeboren immuunsysteem. Toch kan met de huidige wetenschappelijke kennis nog niet het gehele wondgenezingsproces door maden worden verklaard. Eén van de belangrijkste aanknopingspunten in huidige wondbehandelmethoden is desinfectie en het

gebruik van antibacteriële middelen. Maar hoe kunnen de maden de wonden genezen als de bacteriën aanwezig blijven? Er zijn waarschijnlijk twee opties. Het kan zijn dat een andere antibacteriële stof uit ons eigen menselijk lichaam wordt geactiveerd gedurende de therapie. Een andere goede mogelijkheid is dat de bacteriën helemaal niet meer schadelijk zijn. De maden zorgen namelijk al voor afweer- en ontstekingsremming en hun eigenschappen zijn waarschijnlijk sterker dan die van de bacteriën om de ontsteking te activeren. Ondanks de aanwezigheid van bacteriën zou de wond dan prima kunnen genezen (en immers: elke wond is gecontamineerd, maar niet geïnfecteerd).

We weten langzaam iets meer over hoe levende maden succes hebben in de genezing van de geïnfecteerde wonden. Maar het gebruik van alleen de excreten van de larven in de kliniek zou simpeler zijn en patiëntvriendelijker. Er wordt bestudeerd of hiervoor mogelijkheden zijn in de nabije toekomst. De gevonden antibiofilm 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, effectief farmacologisch substraat, geïsoleerd uit de madenexcreten van de *Lucilia sericata*.

**Dr. G. Cazander is werkzaam als chirurg in opleiding in het Bronovo Ziekenhuis, Den Haag.**

## 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."