

WONDINFECTIES: ENKELE VEEL GESTELDE VRAGEN

J. Rosier*

Dr. Peter Nibbering is immunoloog, verbonden aan de afdeling Infectieziekten van het LUMC. Hij doet al zo'n 35 jaar onderzoek naar de effecten van onze lichaamseigen antibiotica, de zogeheten antimicrobiële peptiden. Dr. Gwendolyn Cazander is chirurg in opleiding in het LUMC. Zij promoveerde in 2010 op de onderliggende mechanismen van madentherapie. De beide wetenschappers gaan in op een aantal veel gestelde vragen rond wondinfecties.

Laten we beginnen met een vraag die vaak gesteld wordt: wanneer moet je bedacht zijn op wondinfectie en een wondkweek afnemen?

Gwendolyn Cazander (GC): 'Daar zijn geen harde richtlijnen voor. In ieder geval moet je kweken bij klinische tekenen van infectie: roodheid, pijn, pus, een onderliggende botontsteking, koorts, evidente zwelling rond de wond of fluctuatie, een ophoping van vocht onder de wond. En verder geldt: bij twijfel altijd kweken.'

Wanneer moet je twijfelen? Als een wond niet geneest?

GC: 'Nee, niet per se. Bij langzame genezing spreken we van een chronische wond, maar dat wil niet zeggen dat de wond geïnfecteerd is. De genezing kan ook door andere oorzaken uitblijven. In de literatuur wordt gezegd dat zo'n vijftig procent van alle chronische wonden geïnfecteerd is. Ook in de literatuur is niet goed bekend wanneer je moet kweken. Wat we wel weten is dat als patiënten veel pijn aangeven, de kans groter is dat er een wondinfectie is. Dat is onlangs bevestigd in een grootschalig onderzoek, dat in Journal of the American Medical Association (JAMA) is gepubliceerd (3). Maar dat wil niet zeggen dat als er géén pijn is de wond niet geïnfecteerd is. Het onderscheid tussen een chronische wond die niet en één die wel geïnfecteerd is, is heel lastig.'

Peter Nibbering (PN): 'Daar komt bij dat een kweek een bacterie kan aantonen, maar die bacterie hoeft geen enkel probleem op te leveren. Er zitten altijd bacteriën in een

wond. Die komen van de huid, of uit de gezonde omgeving als de wond ergens anders zit. De meeste wondinfecties worden ook veroorzaakt door een eigen bacterie, bijvoorbeeld van de huid, zoals een stafylokok of pseudomonas.'

GC: 'Dat is het lastige bij wondkweken. Een kweek toont vaak een Staphylococcus aureus aan, maar dat wil niet zeggen dat de wond geïnfecteerd is en met antibiotica behandeld moet worden. Daarom moet je alleen kweken bij klinische tekenen van infectie en bij twijfel.'

Blijft de vraag: wanneer moet je twijfelen en dus kweken?

GC: 'Laten we een voorbeeld nemen. Stel dat we op het spreekuur een vrouw van 70 jaar zien die kort geleden haar voet gestoten heeft en een kleine wond heeft gekregen. Ze heeft diabetes en is dus risicopatiënt. Als we na drie weken zien dat de wond nog steeds niet dicht is, dan weten we dat er mogelijk een probleem is. Ook als de wond geen tekenen vertoont van infectie, zoals pijn, roodheid en pus, blijven we hem frequent volgen. Bij wondcontrole proberen we het débris, afgestorven weefsel, pus en aanslag, weg te halen, zowel chirurgisch als met alginaat of hydrofiber of ander wondbehandelingsmateriaal. Zie je dat de wond toch alleen maar groter wordt, of dat er roodheid is of de patiënt veel pijn heeft, dan is dat een aanleiding om een kweek af te nemen. Een week later bijvoorbeeld zie je de wond weer terug en evalueer je opnieuw de situatie. Als de patiënt bijvoorbeeld koorts krijgt, weet je zeker dat er een

infectie is. Dan kun je direct gericht behandelen op basis van de kweek. Zonder kweek zou je minder gericht kunnen behandelen. We nemen in de praktijk dus meestal een kweek af als we zien dat een wond achteruit gaat. En we doen het vooral met het oog op wat er verder gaat gebeuren, zodat er een kweek instaat voor het geval we de week daarna klinische tekenen van infectie zien. Je begint alléén met antibiotica bij klinische tekenen van infectie. We geven niet direct een antibioticakuurtje om te kijken of het iets doet. Dat zou alleen maar meer resistentieproblemen veroorzaken. En ook als iemand al maanden een wond heeft en je krijgt het débris niet weg met chirurgische methoden, noch met verbandmiddelen als alginaat of hydrofiber, of met negatieve druktherapie: dan zal een antibioticakuur het echt niet oplossen.'

PN: 'Bij tekenen van infectie geef je direct een antibioticakuur, ook om te voorkomen dat de infectie uit de hand gaat lopen. Een niet goed behandelde wondinfectie kan zich uitbreiden en bijvoorbeeld tot sepsis of een botontsteking leiden. Dan heb je een groot probleem.'

Waardoor belemmeren bacteriën eigenlijk de wondgenezing?

PN: 'Dat is een lastige vraag. Het ligt aan het soort bacteriën en de reactie van de wond op de bacterie. De bacterie kan een prikkel zijn voor een ontstekingsreactie. Het immuunsysteem gaat dan normaal gesproken die bacterie verwijderen. Maar als die bacterie niet verdwijnt, blijft die ontstekingsreactie doorgaan zonder

dat de wond geneest. Er zijn ook bacteriën die stoffen produceren die het wondgenezingsproces remmen.'

GC: 'Het is een hele delicate balans tussen ontstekingsreactie, weefsel-schade, bacteriën en wondgenezingsprocessen. Bij diabetes bijvoorbeeld functioneert het mechanisme waar-door cellen bacteriën opruimen minder goed.'

Gwendolyn heeft in haar promotie-onderzoek onderzocht en beschreven hoe maden effectief zijn bij genezing van chronische wonden (1). Wat doen maden?

GC: 'Maden hebben twee belangrijke werkingsmechanismen. Ten eerste hebben ze effect op de vorming van biofilm. Dat is een slijmlaag die bacteriën zelf rondom zich kunnen vormen. Eigenlijk zijn er twee soorten bacteriën: vrij levende bacteriën en bacteriën in zo'n biofilm. In die slijmlaag hebben bacteriën andere eigenschappen: ze verkeren in een soort rusttoestand en onder andere daardoor zijn ze bijna niet vatbaar voor antibiotica. Infecties bij prothesemateriaal zijn vrijwel altijd infecties met biofilm. En je ziet biofilm in chronische wonden; naar schatting in zo'n zeventig procent ervan. Over biofilm in wonden is weinig bekend. Maar we weten wel dat als er een biofilm in een wond zit, de wondgenezing wordt belemmerd. Uit ons onderzoek blijkt dat stoffen die maden afscheiden biofilm kunnen remmen en afbreken.'

PN: 'Maden halen rommel uit de wond weg: dood weefsel, resten fibrine, aanslag. Maar ook bacteriën, al dan niet in biofilm. Het grote voordeel is dat maden levende cellen intact laten. Geen enkele goede chirurg kan precies de grens tussen levend en dood weefsel onderscheiden. Maden wel.'

Hoe kun je constateren of er biofilm in een wond zit? Laat een kweek dat zien?

GC: 'Nee, dat zie je onder de microscoop. Je kunt biofilm ook laten groeien waardoor je het met het blote oog kunt zien. Een voorbeeld van biofilm is tandplaque. Je krijgt

tandplaque niet zo maar weg met poetsen. In feite geldt dat ook in een wond. Je kunt eerst zoveel mogelijk débris chirurgisch verwijderen met zo min mogelijk schade aan gezond weefsel. Vervolgens kun je madentherapie inzetten: dat is perfect om te verwijderen wat je met het blote oog niet zelf kunt zien. Het is een van de weinige methoden die we kennen om biofilm in wonden af te breken.'

Je zei dat madentherapie twee werkingsmechanismen heeft. Wat is het tweede?

GC: 'Maden scheiden ook stoffen uit die de wondgenezing bevorderen. Die stoffen kunnen het ontstekingsproces waarin een chronische wond blijft steken, stoppen. Maden hebben dus een anti-ontstekingsactiviteit. Verder stimuleren maden in de herstelfase cellen om groeibevorderende factoren vrij te maken. Stoffen die maden afscheiden grijpen dus aan op meerdere niveaus in de wondgenezing. Naar die stoffen doen we nu uitgebreid onderzoek. Waarschijnlijk beïnvloeden die stoffen ook het afweersysteem, lokaal of systemisch. Madentherapie is al heel lang bekend, maar het onderzoek naar de werkingsmechanismen en effectieve stoffen heeft nog een lange weg te gaan.'

Kun je maden vanwege die gunstige eigenschappen dan niet vaker inzetten dan nu gebeurt?

GC: 'Ja, als een wond niet reageert op de conventionele methoden, zoals alginaten of negatieve druktherapie, zou de eerstvolgende stap mijns inziens madentherapie moeten zijn. Maar die drempel is nog steeds hoog, met name voor de dokters en verpleegkundigen. Patiënten reageren er heel positief op. Die willen gewoon van die wond af.'

PN: 'Uit onderzoek blijkt dat madentherapie bij ruim negentig procent van de chronische wonden succes heeft (2). Dat is enorm. Maar het ziet er niet aantrekkelijk uit en het is arbeidsintensief. Je moet ze na een paar dagen weer weghalen, anders ontwikkelen maden zich tot vliegen en dan werken ze niet meer.

Je moet ze ook vocht geven om te overleven. Maar je hoeft je geen zorgen te maken dat ze op andere plekken dan op de wond gaan zitten. Hun voedsel zit alleen in de wond. Er heeft zelfs iemand na verwijdering van een nektumor op die plek madentherapie gekregen en de wond vertoonde een opmerkelijk snel herstel. Je zou zeggen: misschien slikt hij ze wel in of zo; dat gebeurde allemaal niet. Madentherapie is ook door Amerikaanse Food and Drugs Administration, FDA, geschikt bevonden voor wondbehandeling.'

Welke andere alternatieven zijn er voor antibiotica of zijn in ontwikkeling?

PN: 'Ook honing wordt in de medische praktijk gebruikt. In het VU Medisch Centrum in Amsterdam wordt gezocht naar de actieve componenten in honing. Honing werkt, maar wordt niet veel toegepast. Dat komt onder meer omdat we niet weten hoe het werkt. Honing, en ook maden, zullen meer toegepast worden als je weet welke stoffen werkzaam zijn en hoe ze werken. Dan kun je ook proberen die stoffen zelf te maken en proberen de samenstelling ervan te verbeteren.'

U doet ook onderzoek naar antibiotische peptiden. Wat zijn dat?

PN: 'Dat zijn antibiotische stoffen die wij als mensen zelf in ons lichaam maken. Ze doden niet alleen bacteriën maar hebben ook een stimulerend effect op de afweer. Ze kunnen het opruimende vermogen van het lichaam vergroten, bijvoorbeeld ervoor zorgen dat op de plaats van de infectie meer cellen terechtkomen die bacteriën kunnen opruimen. Ze kunnen ook samenwerken met antibiotica om bacteriën op te ruimen. Door deze moleculen te modifieren kunnen we ze verbeteren en focussen op bepaalde aspecten. Klinische toepassing van deze moleculen komt dichtbij. We zijn met één zo'n molecuul bezig met gezonde vrijwilligers die een bacterie in de neus hebben, zogeheten aureus-dragers. De bacterie moet uit hun neus omdat die bij een operatie grote kans geeft op wondinfectie. Dat doen we nu met een antibioti-

cum, maar die bacteriën worden resistent daartegen. Deze studie gaat binnenkort beginnen. Hetzelfde molecuul is al eerder succesvol getest op mensen met een middenoorontsteking.’

Zijn er nog andere middelen die we tegemoet kunnen zien?
PN: ‘We doen ook onderzoek naar bacteriofagen. Dat zijn virussen die een bacterie doden. Het virus vernietigt zich in de bacterie en gaat daarmee door totdat alle bacteriën verdwenen zijn. Gelukkig kunnen bacteriofagen geen menselijke cellen aanvallen. Deze virussen komen in de natuur voor. We hebben ze in proefdieren getest, daar blijken ze effectief. We onderzoeken het nu in ons wondmodel, dat is in het laboratorium nagemaakte menselijke huid waarin we een wond aanbrengen, waar we vervolgens bacteriën aan toedienen. Een bacteriofaag is specifiek voor een selecte groep bacteriën. Bijvoorbeeld bacteriofagen die de ene MRSA-stam heel goed kunnen aanpakken, zijn nauwelijks effectief tegen een nauw verwante stam. Die specificiteit is een probleem. In de praktijk is het heel lastig vast te stellen welke bacteriën in de wond zitten. Als er betere diagnostiek komt, bijvoorbeeld met spectroscopen, zou je gemakkelijker heel specifieke bacterietypen kunt diagnosticeren. Maar dan nog moet je ook over een behoorlijke variëteit aan bacteriofagen beschikken om uit te kunnen kiezen. Verder zijn bacteriofagen voor het immuunsysteem vreemde moleculen. Je gaat dus afweer ontwikkelen. De tweede keer dat je iemand dezelfde faag geeft, heeft hij antistoffen. Die gaan de faag bestrijden, dus is de faag minder effectief. Fagentherapie heeft dus wel beperkingen. Het zal antibiotica niet vervangen, maar kan wel aanvullend zijn.

Een ander soort onderzoek vindt plaats naar sensitizers. Dat zijn stoffen die je samen met antibiotica geeft om antibiotica beter te laten werken. Een bacterie kan resistent zijn tegen een antibioticum en ook de sensitizer op zich doodt de bacterie niet. Maar de combinatie wel.

Hoe het werkt is nog niet bekend. Het is ontdekt door heel stelselmatig stoffen te testen in combinatie met antibiotica en te kijken of er een versterkende werking in zit. In vitro werkt het, maar het is nog niet voldeende uitgetest op proefdieren. Er komen dus wel alternatieven aan voor bestaande antibiotica, maar verwacht niet dat we ze morgen al kunnen toepassen. Dat duurt nog wel een tijd.’

LITERATUUR

1. Cazander G. 2010 **How do maggots operate? The underlying mechanisms of action of maggot debridement therapy.** Thesis. ISBN 978-90-5335-265-6
2. Gottrup F, Jørgense B. 2011 **Maggot debridement: An alternative for debridement.** *Eplasty* 11: e33.
3. Reddy M, Gill SS, Wu W, Kalkar SR, Rochon PA. 2012 **Does this patient have an infection of a chronic wound?** *JAMA* 307(6): 605-611.

* Joop Rosier is freelance journalist