

# **MAGGOTTERAPI.**

**5.årsoppgave stadium IV medisin embetsstudium ved  
Universitet i Tromsø.**

**Birgit Margrethe Falch  
Kull 03**



**Veileder:  
Professor Arnfinn Sundsfjord,  
Institutt for Medisinsk Biologi,  
Medisinsk fakultet ved Universitetet i Tromsø.**

**Tromsø 30.03.08**

<b>OPPSUMMERING .....</b>	<b>4</b>
<b>INNLEDNING .....</b>	<b>5</b>
<b>METODE OG MATERIALE. ....</b>	<b>7</b>
<b>RESULTATER.....</b>	<b>8</b>
<b>FLUETYPEN OG MYIASIS. ....</b>	<b>8</b>
<b>AVL OG APPLIKASJON.....</b>	<b>9</b>
<b>DESTRUKSJON AV BAKTERIER I GI-TRACTUS HOS L. SERICATA-LARVER. ....</b>	<b>10</b>
<b>LARVENES EKSKRETORISKE OG SEKRETORISKE PRODUKTER (ES).....</b>	<b>11</b>
PROTEINASER I ES .....	12
AMMONIAKK I ES .....	12
DEN ANTIMIKROBIELLE FAKTOR I ES .....	13
<b>VEKSTSTIMULERING AV FIBROBLASTER.....</b>	<b>13</b>
<b>PÅVIRKNING AV INTERAKSJONER MELLOM FIBROBLASTER OG ECM. ....</b>	<b>14</b>
<b>INDIKASJONER OG KONTRAINDIKASJONER.....</b>	<b>15</b>
<b>KLINISKE STUDIER.....</b>	<b>16</b>
MAGGOTTERAPI OG POSTOPERATIVE INFEKSJONER.....	16
MAGGOTTERAPI OG TRYKKSÅR.....	17
MAGGOTTERAPI OG DIABETISKE FOTSÅR.....	19
MAGGOTTERAPI OG GENERELLE KRONISKE SÅR.....	22
MAGGOTTERAPI OG BRANNSKADER.....	24
<b>BIVIRKNINGER. ....</b>	<b>24</b>
<b>HELSEPERSONELLS OG PASIENTERS HOLDNINGER TIL MAGGOTTERAPI. ....</b>	<b>25</b>
<b>KOMMERSIELLE PRODUKTER OG GODKJENNINGER. ....</b>	<b>27</b>
<b>MAGGOTTERAPI I SKANDINAVIA. ....</b>	<b>28</b>
<b>BIOTERAPI. ....</b>	<b>29</b>
<b>DISKUSJON.....</b>	<b>30</b>
<b>PROBLEMSTILLINGER I FORHOLD TIL DE KLINISKE STUDIENE. ....</b>	<b>30</b>
<b>KOSTNADER.....</b>	<b>32</b>
<b>MAGGOTTERAPIENS MULIGHETER.....</b>	<b>34</b>

BIOBAG OG MULIGE FORBEDRINGER AV MAGGOTERAPIEN.....	34
MAGGOTTERAPI I U-LAND.....	36
<b><u>KONKLUSJON.....</u></b>	<b>37</b>

## Oppsummering

Det har opp i gjennom historien forekommet flere anekdotiske rapporter om fluelarvers evne til å fortære nekrotisk materiale og bidra til sårheling. Larvene ble aktivt bruk i sårbehandling under den amerikanske borgerkrigen og på 1930-tallet ble larvene brukt ved flere helseinstitusjoner i USA. Med tilgangen på antibiotika på 1940-tallet forsvant bruken av maggotterapi fullstendig. Økende resistensproblemer og forekomsten av behandlingsresistente sår, har gjort at man på ny har fått interesse for medisinske maggotter.

Larvene som brukes i denne behandlingsformen tilhører vanligvis arten *Lucilia sericata* (n. Gullflue), som igjen tilhører familien *Calliphoridae* (n.spyflue). Larvene er fakultative parasitter som både kan leve i levende verter og kadavre. Det er ikke registrert at larvene har angrepet levende vev hos mennesker. Larvenes ekskretoriske og sekretoriske produkter (ES) bidrar både til å fasilitere larvenes næringsinntak og til å optimalisere det omkringliggende miljøet etter larvenes behov. De sekrete proteinasene løser opp nekrotisk vev som larven fortærer. Videre har en påvist at proteinasene påvirker den ekstracellulære matrix, blant annet ved å degradere ekstracellulære komponenter som for eksempel fibronektin og kollagen. Man tror at larvene indirekte påvirker fibroblastene i vevet ved at det degraderte fibronektinet frigjør bioaktive substanser. Man vet også at ES inneholder vekstfaktorer som stimulerer proliferasjon hos humane fibroblaster.

Det er også funnet at larvene utsondrer en antimikrobiell faktor, mest sannsynlig et peptid, som man ikke har klart å identifisere. Den er effektiv mot gram-negative bakterier som for eksempel *E. coli*, *Salmonella* og *Pseudomonas aeruginosa* og gram-positive bakterier slik som *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria* og methicilinresistente *S. aureus* (MRSA). Videre har man, gjennom forsøk med ampicilin-resistente *E.coli*, oppdaget at larvene effektivt destruerer bakterier i tarmtractus. Larvene kan være et effektivt og miljøvennlig middel i kampen mot MRSA.

Hovedindikasjonen til maggotterapi er å desinfisere og rense behandlingsresistente sår. Harde nekroser må bløtes opp før larvene kan brukes og sår som væsker kraftig må ha god drenasje for å hindre at larvene drukner. Larvene har vist seg effektive mot en rekke sårtyper. Foreløpige undersøkelser indikerer at maggotterapi er særdeles effektive mot diabetiske

fotsår, i tillegg til decubitus og brannså. Det finnes også en rekke publiserte artikler som rapporterer at pasienter har unngått amputasjoner som følge av behandling med maggotterapi. Det er også lovende indikasjoner på at maggotterapi brukt preoperativt, kan gi reduksjoner i postoperative infeksjoner. Det er i litteraturen ikke beskrevet noen form for alvorlige bivirkninger knyttet til denne behandlingsformen. Et kjennetegn for alle bivirkningene som er assosiert med maggotterapi er at de lar seg reversere når behandlingen seponeres.

Larvene er for øvrig svært kostnadseffektive og pasienter har generelt sett vært svært positivt innstilt til denne utradisjonelle behandlingsformen. Det at maggotterapi er både kostnadseffektiv og lite ressurskrevende gjør den til et mulig behandlingsverktøy i fattige utviklingsland. Det er behov for store, randomiserte kliniske studier, men all erfaring tilsier at dette er en effektiv behandlingsform som med fordel kan vurderes i behandlingen av behandlingsresistente sår.

## Innledning

I 1829 observerte Napoleons sjefskirurg, Baron Dominique-Jean Larrey, at de soldatene med sår infisert av fluelarver ikke fikk infeksjoner, sårene hadde en økt dannelse av granulasjonsvev og en raskere tilhelningstid. Den første kliniske bruken av fluelarver skjedde under den amerikanske borgerkrigen, da legene Zacharias og Jones tilførte larver til sår for å rense dem. Begge kommenterte at larvene så ut til å fjerne det gangrenøse vevet uten å skade det friske, og at sårene syntes å gro raskere ved larvenes tilstedeværelse enn de ville ha gjort uten<sup>1</sup>. Det er derimot William Baer (1872-1931) som regnes som grunnleggeren av moderne maggotterapi. Under første verdenskrig behandlet han to soldater som hadde blitt gjenglemte på slagmarken i en uke. De hadde alvorlige skader og da han traff dem krydde det av fluelarver i sårene deres. Baer noterte at soldatene ikke hadde feber eller tegn på systemisk infeksjon, ei heller noe puss. Tvert imot hadde de ”*det vakreste rosa granulasjonsvev en kan tenke seg*”. Basert på disse erfaringene begynte han å behandle pasienter med infeksjoner i bløtvev og bein, som for eksempel osteomyelitt. I mangel på et tilsvarende effektivt alternativ spredte bruken av maggotterapi seg i USA i løpet av 1930-årene. Men ved antibiotikaenes inntog på 1940-tallet, forsvant bruken av fluelarver<sup>2</sup>. Sherman, Hall og Thomas foreslår sju årsaker til dette: (1) antibiotika var et lettere tilgjengelig alternativ enn fluelarver, (2) redusert insidens av infeksjoner i bein og bløtvev på grunn av utstrakt bruk av antibiotika, (3) forbedret sårbehandling og aseptiske teknikker, (4) forbedrete kirurgiske teknikker, (5)

kostnadene ved bruk av medisinske maggoter, (6) de omstendelige maggot-bandasjene og (7) at bandasjene med levende maggoter ble ansett som uakseptable i forhold til de nye alternativene<sup>2</sup>.

I dag, nesten 70 år etter antibiotikaenes revolusjon, er multiresistente bakterier, som for eksempel methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*, på fremmarsj og årsak til økende bekymring. Videre anslår WHO at 180 millioner mennesker i dag lider av diabetes, og organisasjonen estimerer at dette tallet vil fordobles innen år 2030<sup>3</sup>. En vanlig komplikasjon ved diabetes er ulcerasjoner på ben og føtter, som igjen gir en økt risiko for amputasjon. Disse sårene har vanskelig for å gro, både på grunn av redusert blodgjennomstrømning og neuropatier, og infeksjoner vil ytterligere forverre situasjonen. Decubitus (liggesår) er heller ikke ukjent for mange i pleie- og omsorgssektoren. Også her oppstår det lett infeksjoner og redusert allmenntilstand i kombinasjon med inaktivitet gir redusert tilhelning. I industriland opplever en nå at eldre utgjør en stadig større andel av befolkningen. Dermed er det kanskje heller ikke unaturlig å vente en økende forekomst av sår med multifaktoriell genese.

Dette er bare noen av utfordringene en i dag står overfor innen sårbehandling. På jakt etter alternativer har forskere på ny vendt sin oppmerksomhet mot fluelarvene og de mulighetene de bringer. I denne oppgaven ønsker jeg å se nærmere på de prinsippene som ligger til grunn for maggotterapi. Jeg ønsker også å få en bedre forståelse for hvilke mekanismer en har klarlagt spiller en rolle ved denne behandlingsformen og hvilke bruksområder den har. En naturlig konsekvens er også å vurdere larvenes effekt, ikke minst i sammenligning med konvensjonell terapi.

## Metode og materiale.

Denne oppgaven vil i sin helhet være et litteraturstudium. I utarbeidelsen har jeg primært brukt publiserte artikler, men også relaterte fagbøker og tilgjengelige internettressurser. Jeg har for øvrig vært i kontakt med Carita Hansson, overlege ved hudklinikken ved Sahlgrenska Universitetssykehus, og Marie Lignell, ansatt ved Sahlgrenska's "maggot- og svamplab", for å få vite mer om deres erfaringer med denne behandlingsformen i praksis. Jeg har også vært i kontakt med overlege Marcus Gürgen, ved Sørlandssykehuset i Flekkefjord, da han er en av svært få her i landet som både har erfaring med larvene og som tilbyr denne behandlingsformen til sine pasienter. I tillegg har jeg korrespondert med Statens Legemiddelverk og Sosial- og Helsedirektoratet for å finne ut hvordan de vurderer maggotterapi og hvilke godkjenninger som eventuelt er gitt.

Artiklene i denne oppgaven er blitt selektert ut i fra ønsket om å belyse flest mulig sider ved maggotterapien. Dette involverer at noe av materialet strekker seg ut over de rent medisinske fagområdene. Derfor er også noen entomologiske artikler tatt med. Dette skyldes for det første at de gir innsikt i de grunnleggende prinsippene for behandlingen. De forskjellige flueartene har ulike livssykluser, og dette igjen avgjør både hvilken fluetype som kan brukes og, ikke minst, hvordan de kan brukes. Videre anser jeg det som nødvendig å ha en forståelse for en del av de fysiologiske og biokjemiske prosessene til en organisme når denne organismen og disse prosessene påvirker og interagerer med både sykdomsmekanismene og pasientens eget vev.

Artiklene som omfatter kliniske studier er selektert slik at de både dekker behandlingens effekt, særlig i forhold til konvensjonell behandling, men også for å kunne se nærmere på hvilke sårtyper som responderer best på maggotterapi. Det har også vært nødvendig å inkludere enkelte artikler som tar for seg de biokjemiske og cellebiologiske aspektene ved behandlingen, både for å belyse virkningsmekanismene men også for å kunne gi en forklaring på de observerte kliniske virkningene og bivirkningene.

Et faktum som vanskelig lar seg overse, er at fluer, og fluelarver i særdeleshet, ikke er dyr som er videre velansett i vår kultur. Fluelarver er forbundet med smittefare, forråtnelse og død, hovedsaklig fordi deres naturlige leveområder er i kadavre, avføring og annet råttent

organisk materiale. Svært mange vil nok kjenne et gys av vemmelse med tanken på å ha fluelarver kravlende rundt i et sår på sin egen kropp. Derfor har jeg også valgt å ta med artikler som ser nærmere på pasienters og helsepersonells syn på bruk av maggoter i sårbehandling.

Nettopp det forhold at materiale som er fullstendig infisert av bakterier er fluelarvenes naturlige habitat, er en soleklar indikasjon på at larvene må være motstandsdyktige mot en rekke bakterier. Derfor er det også valgt ut artikler som ser nærmere på hvilke mulige mekanismer som kan ligge til grunn for larvenes evne til rense sår for bakterier og hvilke bakterier de er effektive mot.

## **Resultater.**

### ***Fluetyper og myiasis.***

De flueartene som vil være aktuelle å vurdere i forhold til bruk i maggotterapi tilhører ordenen *Diptera*, såkalte tovinger, og undergruppen *Schizophora-Calypterae*<sup>4</sup>. Disse fluene legger eggene sine i vertsdyr, der eggene klekkes og larvene utvikler seg. Larvenes form for næringsinntak kalles myiasis. Zumpt definerte myiasis som: ”*the infestation of live human and vertebrate animals with dipterous larvae, which, at least for a certain period, feed on the host’s dead or living tissue, liquid body-substances, or ingested food.*”<sup>2</sup>. Ut ifra deres forhold til verten, kan fluene som forårsaker myiasis deles inn i to grupper: obligate parasitter som bare kan utvikle seg i en levende vert, og fakultative parasitter som enten kan utvikle seg i en levende vert eller i kadavre. Maggotterapi blir derfor en kunstig induisert og nøye kontrollert form for myiasis, der behandleren forsøker å balansere de positive effektene av larvenes aktivitet på nekrotiske vev (benign myiasis) mot deres potensielt negative effekter på friskt vev (malign myiasis)<sup>2</sup>.

De fleste fluene som genererer myiasis tilhører tre familier: *Oestridae* (n. Brems), *Sarcophagidae* (n. Kjøttfluer) eller *Calliphoridae* (n. Spyfluer)<sup>4</sup>. *Oestridae* er ubrukelige i maggotterapi, fordi samtlige er obligate parasitter med en generelt høy grad av vertsspesifisitet. *Sarcophagidae* inneholder arter som gir human myiasis, men disse lever i stor grad av levende vev. Forøvrig er det vanlig hos denne familien at eggene klekkes inne i hunnen, slik



at hun ”føder levende unger”<sup>4</sup>. Dette er en stor ulempe ved bruk i maggotterapi, da det er langt enklere å sterilisere egg enn larver. Disse trekkene, malign myiasis og ”levendefødte”, gjør at *Sarcophagidae* ikke brukes innen maggotterapi.



**Figur 1.** Fullvoksen Gullflue (*Lucilia sericata*), også kjent som ”greenbottle fly”. (The Kuvim Center, The Hebrew University of Jerusalem<sup>24</sup>)

Fluene som oftest brukes i maggotterapi er de fakultative artene til *Calliphoridae*-familien, som for det meste lever av åtsel. Hovedsakelig brukes arten *Lucilia* (= *Phaenicia*, som brukes i enkelte artikler) *sericata* (n. Gullflue)<sup>2,4</sup>. Det er uavklart om akkurat denne arten vil gå over til malign myiasis når forrådet av nekrotisk materiale er oppbrukt hos et menneske, men det er et interessant paradoks at nettopp denne *Lucilia*-arten er en enorm belastning for sauenæringen i mange land fordi deres maligne myiasis forårsaker alvorlige skader på sauene<sup>5</sup>.

### **Avl og applikasjon.**

På 1930-tallet var maggotterapi en ikke helt ukomplisert behandlingsform. Baer brukte i utgangspunktet usterile larver. Resultatet var at flere av pasientene utviklet tetanus<sup>2</sup>. Problemet på den tiden var å sterilisere eggene uten å ta livet av larvene samtidig. Videre var bandasjene både dyre, kompliserte og ubehagelige<sup>6</sup>. I dag avles det sterile maggoter og egg blir sterilisert for å unngå både aerob og anaerob bakteriell kontaminering. Larvene klekkes etter 12-14 timer og er ca 1-2mm lange. Etter 4-5 dager er de utvokste, ca 1cm, og på denne tiden slutter de å spise og går over i puppestadiet<sup>1</sup>.



**Figur 2.** Øverst ses flueegg, som legges i ansamlinger på 25-500 egg. De daggamle larvene i midten er ca 2mm og nesten gjennomsiktige. Nederst ses fullt utviklede maggoter, de er 3-4 dager gamle. (RA Sherman<sup>36</sup>)

Sherman definerte seks kriterier som en bandasje bør oppfylle for å brukes ved maggotterapi: (1) den skal hindre at maggotene rømmer fra såret, (2) tillate at oksygen når maggotene, (3) sørge for drenering, (4) tillate inspeksjon av såret, (5) trenge minimalt vedlikehold og (6) være lite kostnadskrevenende. Flere forskere i dag anbefaler at en tegner opp formen på såret på et sterilt ark av plastikk. Dette overføres til et passende stykke hydrocolloid med et hull i midten som tilsvarer sårets form. Dette vil beskytte huden mot larvenes proteolytiske enzymer, hindre at pasienten kjenner larvenes bevegelser i såret og i tillegg danne grunnlaget for bandasjen. Som et alternativ kan også sink-pasta brukes<sup>2</sup>. Hydrogel har derimot vist seg å ha en negativ effekt på larvene og øke mortaliteten deres<sup>1</sup>. Larvene påføres deretter i såret, ca 5-10 pr kvadratcentimeter<sup>7</sup>, og dekkes av et småmasket nett av nylon som festes til basen av hydrocolloid<sup>2</sup>. Dette dekkes igjen av et absorberende lag som trekker til seg eksudat fra såret. Ytterst appliseres det en gjennomsiktig semipermeabel membran<sup>6</sup>. Larvene fjernes etter ca 3 dager og ut ifra sårets tilstand kan en enten legge på nye larver eller bytte til en konvensjonell bandasje<sup>1,2,7</sup>.

### ***Destruksjon av bakterier i GI-tractus hos L. sericata-larver.***

Larvene til *Lucilia sericata* tar til seg næring ved å suge i seg oppløst nekrotisk materiale og bakterier som følger med dette materialet. Tarmkanalen er et relativt enkelt rør som forbinder

munns og analåpning, med et varierende antall utbuktninger. Den første delen av kanalen er et ganske tynt rør, oesophagus. Oesophagus leder ut i en tynnvegget kro hvor næringen kan lagres. Deretter følger fortarmen. Denne etterfølges av midtmagen/midttarmen, som produserer en del fordøyelsesenzymer og står for noe av næringsopptaket. Resten av næringsopptaket foregår i tykktarmen. De malphigiske rør fungerer som ekskresjonsorganer, og er festet i overgangen mellom midttarm og endetarm<sup>4</sup>. Undersøkelser der larver har blitt matet med fargestoff viser at inntatt næring bruker ca 1-1,5 time gjennom larvenes tarmsystem<sup>8</sup>. Videre fant man ved et forsøk der maggoter som var blitt plassert på agarskåler med GFP-produserende *E. coli*, at man kunne se en tydelig fluorescens i maggotenes rostrum allerede 3 minutter etter de var blitt plassert på agaren<sup>9</sup>.

Det har naturlig nok vært ønskelig å se nærmere på hva som skjer med de bakteriene som larvene inntar når de passerer gjennom fordøyelsessystemet. Mumcuoglu et al. undersøkte dette ved å føre *Lucilia sericata*-larver med GFP-produserende, ampicillin-resistente *Escherichia coli* (W3110), dissekere ut GI-tractus for mikroskopering og finne antall levedyktige bakterier i kro, anterior midttarm, anterior og posterior tykktarm. Man fant da at kro og anterior midttarm var de områdene i GI-tractus som var sterkest infisert med bakterier, med en jevn reduksjon i antall bakterier gjennom midttarmen. Det var derimot et langt mer dramatisk fall i mengde *E. coli* i anterior tykktarm i forhold til anterior midttarm ( $P < 0,01$ ). En signifikant forskjell ( $P < 0,001$ ) ble også funnet mellom anterior og posterior tykktarm. I området rundt anus ble det funnet svært få bakterier, noe som indikerer at ekskrementene er nærmest sterile. Videre må en ta i betraktning at larvenes ekskrementer er dekket av den såkalte peritrofiske membran, slik at det er mulig at bakteriene ikke kommer i kontakt med såret og skylles ut med eksudatet<sup>8</sup>.

### ***Larvenes ekskretoriske og sekretoriske produkter (ES)***

I tillegg til å etterlate ekskrementer, utsondrer larvene en rekke substanser til såret. En del av bestanddelene i de ekskretoriske og sekretoriske produktene (ES) er kjent, men mye er fortsatt uavklart. Videre er ikke betydningen av de kjente faktorenes tilstedeværelse fullstendig forstått. Det som derimot er sikkert er at ES modulerer miljøet for å optimalisere larvenes levevilkår og spiller en rolle i forhold til eradikasjon av mikrober og dannelse av

granulasjonsvev. Man har blant annet funnet at ES inneholder ammoniakk, allantoin, kalsiumkarbonat og proteinaser. Kombinasjonen av allantoin, ammoniakk og kalsiumkarbonat ser ut til å kunne stimulere sårtilheling<sup>2</sup>. For øvrig viser ES antimikrobielle egenskaper, men en har ikke greid å bestemme hvilke faktorer som gir opphav til denne effekten<sup>8</sup>.

## Proteinaser i ES

Det er funnet tre klasser av proteolytiske enzymer i ES. Den dominerende aktiviteten tilhører serin-proteinaser (pH-optimum 8-9) av to ulike underklasser (trypsin-lignende og chymotrypsin-lignende). Videre har en funnet en svakere aspartyl-proteinase (pH 5) og en metalloproteinase (pH 9)<sup>10</sup>. For øvrig er proteolyse i sår assosiert med induksjon av fibroblastmigrasjon, proliferering, angiogenese, re-epitelisering og rekonstruksjon av vev, som er nøkkelprosesser i sårheling<sup>11</sup>. Dermed er det en mulighet for at larvenes enzymer ikke bare bidrar til å fjerne nekrotisk materiale, men også remodellerer vertens eget vev.

Fibrinavleiringer, eller såkalte "fibrin cuffs", ses ofte i kroniske sår og består av fibrin, fibronektin, laminin, kollagen, tenascin og fangete leukocytter. Dette nettverket gir støtte til skjøre årer slik at de tåler et økt blodtrykk ved venøs hypertensjon. Men disse strukturene kan også hindre utvekslingen av gasser, vekstfaktorer og næringsstoffer mellom plasma og dermis. Dermed vil nedbrytning av disse avleiringene kunne fremme tilhelingsprosessen. Undersøkelse av *L. sericatus* ES-produkter viser at de løser opp fibrinmasser og degraderer fibronektin, laminin og de syreløselige kollagentypene I og III<sup>10</sup>. Dessuten er det vist at proteolyse av fibronektin frigjør bioaktive fragmenter som induserer celledeling og cellemigrasjon. Ved å inkubere ES og fibronektin har en funnet at ES bidrar til en progressiv fragmentering av fibronektin<sup>11</sup>. Dette åpner for muligheten av at enzymene i ES indirekte har en påvirkning på cellene i vevet gjennom degraderingen av fibronektin.

## Ammoniakk i ES

Som tidligere nevnt er ammoniakk en av bestanddelene i ES, og ES har en svært høy pH<sup>2</sup>. En undersøkelse viste av larvene økte pH i destillert vann fra om lag 6-6,5 til 7,5. Ammoniakk-sekresjonen øker pH i såret. Dette vil modellere miljøet slik at det øker aktiviteten til larvenes

proteinaser, som har pH-optimum på ca 9. Behovet for å øke sårets pH-verdi for å optimalisere enzymaktiviteten kan forklare det klinisk observerte fenomenet med larvedød og uteblitt tilhelning i tilfeller der for få larver er blitt tilført såret. Det tyder på at det må være en viss mengde larver til stede i såret for å produsere nok ammoniakk til at forholdene kan tilpasses larvenes behov<sup>11</sup>. Videre vil høy pH i såret kunne bidra til å skape dårlige levekår for en rekke bakterietyper.

## **Den antimikrobielle faktor i ES**

Allerede i 1933 rapporterte Simmons at sekretene til larvene til *L. sericata* hadde en antimikrobiell virkning<sup>12</sup>. En har fortsatt ikke lyktes i å bringe på det rene hva denne faktoren består av. Forskning tyder på at den er et peptid eller protein, da proteinaser opphever enhver antibakteriell aktivitet. Undersøkelser viser at den rensede antibakterielle faktoren gir efflux av kaliumioner fra de bakterielle cellene, noe som indikerer at peptidets virkningsmekanisme er lignende de hos andre naturlige antibakterielle peptider. Den antibakterielle faktor sitt virkningsområde er bredt. Den er effektiv mot gram-negative bakterier som for eksempel *E. coli*, *Salmonella* og *Pseudomonas aeruginosa* og gram-positive bakterier slik som *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria* og MRSA<sup>8</sup>.

Videre har en funnet at *Proteus mirabilis* lever i larvenes tarmsystem som en kommensalist. Disse produserer fenylacetat og fenylacetaldehyd, som er svært effektive mot både gram-positive og gram-negative bakterier under sure forhold. Det er derfor mulig at bakteriene blir lysert i fordøyelsessystemet ved å variere pH-verdiene. *Proteus mirabilis* evne til å overleve i larvene kan gi forklaringen på hvorfor maggotene ikke er effektive mot enkelte *Proteus*-arter<sup>9</sup>.

## ***Vekststimulering av fibroblaster.***

Det har vært flere rapporter om at sår som behandles med maggotterapi tilheles raskere enn de ville ha gjort uten fluelarvene. Prete undersøkte denne påstanden nærmere ved å eksponere en kultur med humant fibroblastvev for ekstrakter fra *Lucilia sericata*-larver. Effekten til disse ekstraktene ble sammenlignet med effektene til epidermal vekstfaktor (EGF), rekombinant interleukin 6 (IL6) og insekthormonet 20-hydroxyecdysone (EC).

Hemolymfe (HL) og fordøyelsessekreter (AS= alimentary secretions) fra *L. sericata* og EC viste seg å stimulere kulturer med fibroblastvev, men de maksimale stimuleringene var ikke mer enn 12 % av EGF. Tilsetning av AS, HL og EC ga signifikant økning i vekstraten til EGF-stimulerte fibroblaster (EGF+EC  $p < 0,0016$ , EGF+HL  $p < 0,01$  og EGF+AS  $p < 0,0081$ ). Fordøyelsessekreter (AS) ga en signifikant økning i vekstraten til fibroblaster i en IL6-stimulert kultur ( $p < 0,009$ ).

Prete fant at 20-hydroxyecdysone stimulerte vekst av fibroblaster. Dette var det første beviset på at dette insekthormonet har effekt på pattedyrceller i kultur<sup>13</sup>. Hvilken rolle disse faktorene spiller for maggoten er ikke klarlagt. Det er mulig at deres primære funksjon er å stimulere insektets egen vekst. Men det kan også være at larvene forbedrer sitt eget næringsgrunnlag ved at sekresjonen av vekstfaktorer gir økt vevsproliferasjon hos verten.

### ***Påvirkning av interaksjoner mellom fibroblaster og ECM.***

Fibroblaster er en av de største cellulære komponentene i granulasjonsvev og spiller mange roller i tilhelingsprosessen. Som respons på sårdannelse bestyrer fibroblastene fibroplasi og oppregulerer uttrykket av ulike fibroblastderiverte cytokiner. De invaderer også fibrinklumper for å lede migrasjon til sårområdet og prolifererer slik at de blir en større bestanddel i det nye vevet. De bidrar til remodellering av vevet, noen fibroblaster omdannes til myofibroblaster, som hjelper til med å trekke sammen sårkantene.

Sammensetningen av den ekstracellulære matrix (ECM) i såret er en annen viktig faktor i tilhelningen av sår, og deltar i en kompleks og dynamisk feedback-sløyfe med fibroblastene som produserer ECM. Fibroblastene kontrollerer uttrykket av ECM. Til gjengjeld gir ECM ikke bare fysisk støtte til det voksende vevet, men er også et reservoar for cytokiner, som kontrollerer fibroblastenes proliferasjon og funksjon, inkludert produksjonen av ECM. I tillegg har individuelle ECM-komponenter interaksjoner med reseptorer på celleoverflater, og noen, som for eksempel fibronektin og kollagen, gir et reisverk for kontaktbasert veiledning, kontrollerer celledhesjon og legger til rette for målrettet cellemigrasjon. Selv de proteolytiske nedbrytningsproduktene til enkelte ECM-komponenter, særlig fibronektin, har kjemotaktiske og opsoniske aktiviteter.

Proteinaser fra mange kilder, inkludert fibroblaster, som er til stede i såret er assosiert med å indusere fibroblastmigrasjon, proliferasjon, angiogenese, re-epitelisering og remodellering av vev. *Lucilia sericata* ES er rik på proteinaseaktivitet. Derfor har det vært hypoteser om at ES fra *L. sericata* endrer interaksjonene mellom fibroblastene og den ekstracellulære matrix, og på denne måten fremmer sårheling. Horobin et al. undersøkte denne muligheten ved å tilsette ES, varmebehandlet ES og ikke ES (blank) til humane dermale neonatale fibroblaster som var sådd på fibronektin- eller kollagendekte overflater. Man fant da at ES reduserer fibroblastadhesjonen til fibronektin og, i mindre grad, kollagen signifikant. Cellespredningen var også redusert, men cellene forble levedyktige. Varmebehandlet ES hadde markant mindre aktivitet enn det ubehandlede ES, men uttrykte allikevel en signifikant aktivitet i forhold til ES-blank. ES synes å modifisere fibroblastadhesjonen indirekte via proteolytisk fragmentering av proteinoverflaten til fibronektin. Inkubasjon av ES og fibronektin ga en progredierende fragmentering av fibronektin, noe som åpner for at det frigjøres bioaktive komponenter. Denne teorien understøttes av Horobin et al. sin undersøkelse som viste at ES utøver større effekt på fibroblastene ved fibronektins tilstedeværelse, et mulig tegn på at de proteolytiske fragmentene av fibronektin påvirker fibroblastatferd. Horobin et al. konkluderte med at ES' proteolytiske aktivitet er signifikant og at overført til en sårssituasjon ville endringene i fibroblast/ECM-interaksjonene kunne øke dannelsen av nytt vev<sup>11</sup>.

### ***Indikasjoner og kontraindikasjoner.***

Hovedindikasjonen til maggotterapi er å desinfisere og rense fuktige, nekrotiske og infiserte sår. Maggotene trenger oksygen, dermed må sårene også ha en klar åpning<sup>1</sup>. Maggotene er avhengige av et fuktig miljø, så tørre sår er en relativ kontraindikasjon inntil de har blitt endret til eksuderende sår. Samtidig kan det være et problem om sårene væsker svært mye. Larvenes luftinntak er i haleregionen siden larvene står på hodet ned i såret når de inntar næring. For mye væske kan dermed drukne larvene. Maggoter kan brukes mot harde nekroser hvis disse bløtes opp på forhånd og holdes fuktige med saltvann. Man anslår at larvene bruker om lag en uke på å løse opp en hard nekrose<sup>14</sup>.

Larvene er fotofobe, noe som er svært gunstig ved sårbehandling fordi de vil søke seg nedover i såret. Dermed vil de trenge ned i fistelganger og under nekroser. Men det gjør også

at ”frittgående” maggoter ikke kan brukes i sår som kommuniserer med hulrom i kroppen, for eksempel abdominalhulen, da de vil være vanskelige, om ikke umulige, å få fjernet<sup>1</sup>. Larvene er ikke i stand til å fordøye nekrotisk beinvev, men har vært brukt i kombinasjon med kirurgisk eksisjon<sup>2</sup>.

I enkelte tilfeller er det blitt rapportert om økt blødningstendens fra sår som behandles med maggoter. Man antar at dette skyldes de proteolytiske enzymenes innvirkning på det rikt vaskulariserte granulasjonsvevet. Derfor anbefaler man at det ikke appliseres larver i sår med synlige kar eller over større blodårer<sup>15</sup>.

Kandidater til maggotterapi har vanligvis sår som ikke har respondert på konvensjonell behandling og der kirurgi ikke er hensiktsmessig eller mulig. Behandlingsformen brukes mot en rekke typer sår i hud og bløtvev, blant annet decubitus, pyoderma gangrenosum, karbunkler, venøs/arteriell insuffisiens og neurovaskulære ulcerasjoner, slik som fotsår hos diabetikere. Man har også brukt maggotterapi i som ledd i behandlingen av pyogen og tuberkuløs osteomyelitt. Larvene brukes som regel ikke i sår som er livstruende eller der infeksjonen må under umiddelbar kontroll for å berge lemmer. Men maggotterapi har vært vellykket i kombinasjon med kirurgi ved livstruende nekrotiserende fasciitt<sup>1,2</sup>. Innen kirurgien brukes maggotene både for å rense sår preoperativt og ved postoperative infeksjoner, i tillegg til ved traumatisk skader. Selv om maggotterapi på ingen måte kan behandle kreft, er det vist at larvene fjerner sjenerende odør og noe av det maligne vevet hos nekrotiserende hudtumorer<sup>1,2</sup>.

## ***Kliniske studier.***

### **Maggotterapi og postoperative infeksjoner.**

Sherman et al. valgte å gjøre en undersøkelse for å sammenligne postoperative komplikasjoner hos pasienter som ble behandlet med maggotterapi preoperativt med en tilsvarende gruppe som ikke fikk denne behandlingen<sup>15</sup>. Fellestrekket til alle kandidatene var at de hadde sår som skulle lukkes kirurgisk. Pasienter med osteomyelitt og aggressive infeksjoner som trengte umiddelbar behandling, ble ikke vurdert som egnet til studien.



Preoperativ maggotterapi ble definert som at såret var blitt behandlet med larver innen tre uker før den kirurgiske lukkingen. Larvebandasjene ble påført såret to ganger i uken for perioder på 48-72 timer. All operativ og postoperativ behandling, med unntak av amputasjoner, ble gjennomført av det samme kirurgiske laget. Målet med undersøkelsen var å registrere forekomsten av klinisk signifikant postoperativ sårinfeksjon. Pasientdemografi, indikasjoner for kirurgi, underliggende medisinske tilstander, ASA-score (American Society of Anesthesiology), type kirurgi og operasjonens varighet ble også registrert.

Tjueni sår hos 25 pasienter ble lukket operativt. Ti av disse sårene hadde mottatt maggotterapi preoperativt. Det var ingen signifikante forskjeller relatert til alder, underliggende medisinske tilstander, sårlokalisasjon, type kirurgi eller ASA-score mellom pasientene som hadde blitt behandlet med larver preoperativt og de som ikke hadde det. Ingen av de ti sårene som hadde blitt preoperativt behandlet utviklet postoperative infeksjoner. Seks (32 %) av de 19 sårene som ikke fikk preoperativ maggotterapi ble infiserte postoperativt (95 % KI, 10-54%;  $p < 0,05$ ), med påfølgende gjenåpning.

Preoperativ maggotterapi var den eneste registrerte faktoren som var assosiert med manglende postoperativ infeksjon. Verken ASA-score eller operasjonenes varighet, ei heller kombinasjonen av disse to kjente risikofaktorene for postoperativ infeksjon, kunne i tilstrekkelig grad brukes til å forutsi eventuelle infeksjoner etter operasjonene. Undersøkelsen er liten og retrospektiv, men Sherman et al. konkluderte med at i mangel på store prospektive undersøkelser gir resultatene en pekepinn på at faren for postoperative infeksjoner hos pasienter som er preoperativt behandlet med maggotterapi er svært lav, og muligens lavere enn hos ubehandlede pasienter<sup>15</sup>.

## **Maggotterapi og trykksår.**

Sherman gjennomførte en studie for å sammenligne tradisjonell behandling av trykksår med effekten maggotterapi har på denne lidelsen. Pasienter med underliggende osteomyelitt eller infeksjoner med rask spredning ble ikke vurdert som egnede kandidater til undersøkelsen. Der det var mulig ble kandidatene fulgt i minst to uker mens de mottok konvensjonell behandling, hvis sårene ikke viste tegn til bedring ble maggotterapi initiert. Det var viktig at ulcerasjonene kunne måles for å kunne si noe om behandlingens effekt. Derfor ble trykksår som hadde en

kompleks topografi, sår som var fotografert uten markører for størrelse og ulcerasjoner som var blitt fulgt i mindre enn to uker ikke inkludert i studien.

Lengde, bredde, omkrets og overflatearealet til ulcerasjonene ble kalkulert fra digitaliserte sårbilder og målinger. Pasientenes anamneser og trykksårenes forhistorier ble innsamlet direkte fra pasientene eller deres medisinske journaler. Studiens primære endepunkt var endringer i relativt og absolutt overflateareal, endringer i nekrotisk vev og granulasjonsvev over tid. Andre endepunkter inkluderte forekomsten av fullstendig revisjon og komplett sårtilheling.

Revisjon og sårtilheling kunne kvantifiseres for 43 maggotterapi-sår og for 49 konvensjonelt behandlede trykksår. Åtti prosent av ulcerasjonene behandlet med fluelarver oppnådde fullstendig revisjon, mot bare 48 % av sårene som kun mottok konvensjonell behandling ( $p=0,021$ ). Innen tre uker hadde sårene behandlet med maggotterapi 1/3 av det nekrotiske vevet ( $p=0,05$ ) og dobbelt så mye granulasjonsvev ( $p<0,001$ ) som i lesjonene der det ikke var blitt applisert larver.

Trettien maggotterapi-sår ble initialt fulgt i 2-8 uker (gjennomsnittlig 4,8 uker) mens de gjennomgikk konvensjonell behandling. Deretter ble det foretatt en ytterligere 2-8 ukers (gjennomsnittlig 5,2 uker) behandling med maggotterapi. De påfølgende analysene avslørte at disse trykksårenes størrelse eskalerte fra 18,0 cm<sup>2</sup> (95 % KI, 11,4-24,5) til 24,1 cm<sup>2</sup> (95 % KI, 16,3-31,9) i løpet av den konvensjonelle behandlingen. Dette tilsvarer en økning på 1,2 cm<sup>2</sup> pr uke. Under behandlingen med maggotterapi sank størrelsen fra et gjennomsnitt på 24,7 cm<sup>2</sup> (95 % KI, 16,7-32,6) til 18,1 cm<sup>2</sup> (95 % KI, 12,1-24,2). Dette representerte en gjennomsnittlig reduksjon i overflateareal på 1,2 cm<sup>2</sup> pr uke ( $p=0,001$ ). Størrelsen på områdene med nekrotisk materiale ved oppstart var nærmest identisk for begge behandlingsformer, henholdsvis 5,6 og 5,4 cm<sup>2</sup>. Men ved behandlingsslutt hadde den konvensjonelle behandlingen fjernet svært lite nekrotisk materiale, 1,0 cm<sup>2</sup>, sammenlignet med maggotterapiens 4,2 cm<sup>2</sup> ( $p=0,003$ ).

Analysen viste at sår behandlet med maggotterapi ble revidert 2-4 ganger raskere, selv om de i utgangspunktet var større enn sårene som ikke fikk denne behandlingsformen. Videre var sannsynligheten dobbelt så stor for at maggotterapi-sårene skrumpet i størrelse, og to ganger så stor for at de utviklet granulasjonsvev i løpet av den 5-6 uker lange behandlingsperioden. Trykksårene som ble konvensjonelt behandlet mottok konservativ terapi. Det er derfor ikke

mulig å sammenligne maggotterapiens effekt med kirurgisk revisjon. Men i tilfeller der kirurgi ikke er en mulighet virker maggotterapien å være overlegen de vanlige konservative alternativene<sup>16</sup>.

Disse funnene samsvarer med resultatene som Sherman et al. fant i sitt studium av maggotterapi som behandling ved trykksår hos pasienter med ryggmargskader. Også her fant man at sårtilhelingen var raskere med maggotterapi enn konvensjonell konservativ behandling ( $p=0,01$ ). I denne undersøkelsen fant man at sårenes overflateareal økte med 21,8 % pr uke før maggotterapien ble initiert, og fikk en reduksjon i størrelse med 22 % pr uke etter behandlingsoppstart ( $p < 0,001$ ). Trykksår er en viktig årsak til morbiditet i denne pasientgruppen og kan gi infeksiøse komplikasjoner som cellulitt, osteomyelitt og sepsis<sup>17</sup>. Dermed kan larvene til *Lucilia sericata* være et relevant behandlingsalternativ å vurdere i situasjoner med behandlingsresistente trykksår.

## **Maggotterapi og diabetiske fotsår.**

Fotsår er en velkjent komplikasjon hos diabetespasienter. Denne sårtypen har ofte vanskelig for å gro, både på grunn av redusert blodtilstrømning forårsaket av arteriell insuffisiens og grunnet perifer neuropati. Foruten å forverre den enkelte pasients livskvalitet, kan disse sårene i verste fall lede til amputasjon. Pasienter med diabetes mellitus har en betydelig økt risiko for underekstremitetsamputasjon i forhold til normalbefolkningen, i enkelte norske fylker er denne risikoen mer enn 30 ganger høyere. Videre viser undersøkelser at mer enn 50 % av alle amputasjoner blir gjort hos diabetikere<sup>18</sup>. Ca 85 % av alle amputasjoner hos diabetikere skyldes fotsår. I de siste 10-20 årene har en i de fleste land ikke sett nedgang i antall diabetiske amputasjoner. I Skandinavia regner en med 10-11 diabetiske amputasjoner pr 100 000 innbyggere, noe som tilsvarer 400-500 amputasjoner av denne typen i Norge hvert år. For øvrig har en beregnet kostnadene ved behandlingen av et diabetisk fotsår til 154 000 kroner, og en anslår at en amputasjon på lårnivå vil koste 3-4 ganger så mye<sup>19</sup>. Tar man innover seg disse tallene og tar i betraktning maggotterapiens gode effekt på nettopp denne typen sår, ser en raskt at maggotterapi kan være et behandlingsalternativ som er vel verdt å forsøke hvis konvensjonell behandling skulle feile. Flere studier melder at man i mange

tilfeller har unngått amputasjon som følge av maggotterapi<sup>20</sup>. Det er umulig å måle den personlige gevinsten til den enkelte pasient som slipper å måtte gjennomgå et slikt belastende inngrep. Samtidig vil det uten tvil være viktig i et samfunnsøkonomisk perspektiv, da det vil kunne gi store besparelser.

Sherman gjennomførte en studie for å undersøke effekten av maggotterapi på diabetiske fotsår sammenlignet med konvensjonell behandling. Denne undersøkelsen omfattet en kohort av 18 pasienter med 20 ulcerasjoner. Seks av sårene fikk konvensjonell behandling, seks fikk maggotterapi, mens åtte sår fikk først konvensjonell behandling og deretter maggotterapi.

I løpet av de første 14 dagene med konvensjonell behandling var det ingen signifikant reduksjon av nekrotisk vev, mens det i løpet av den samme perioden med maggotterapi hadde vært en reduksjon av nekrotisk vev på gjennomsnittlig 4,1 cm<sup>2</sup> (p= 0,02). Sårene som ble behandlet med fluelarver opplevde en 50 % reduksjon av nekrotisk areal innen ni dager, mens de konvensjonelt behandlede ulcerasjonene ikke nådde dette stadiet før dag 29 (p<0,001). Etter 2 uker var bare 7 % (0,9 cm<sup>2</sup>) av overflaten til sårene som hadde mottatt maggotterapi fortsatt dekket av nekrotisk materiale, sammenlignet med 39 % (3,1 cm<sup>2</sup>) hos sårene med konvensjonell behandling (p=0,009). Innen fire uker hadde alle sårene som var blitt behandlet med larver oppnådd fullstendig revisjon, mens sårene som hadde mottatt konvensjonell behandling i gjennomsnittlig 5 uker var dekket av nekrotisk materiale på 33 % av arealet (p= 0,001). Maggotterapi var også assosiert med en økt vekst av granulasjonsvev og sårtilheling. I løpet av fire uker var sårene ikke bare fullstendig reviderte, men 56 % sårbunnene var dekket av granulasjonsvev, mot bare 15 % hos ulcerasjonene med konvensjonell behandling (p= 0,016).

For de åtte sårene som først ble behandlet med konvensjonell terapi og deretter mottok behandling med fluelarver, var ikke størrelsen på overflatene signifikant forskjellige ved behandlingsstartene, henholdsvis 3,8 og 9,7 cm<sup>2</sup>. Derimot var de ukentlige endringene i overflatestørrelse signifikante. Der det var en økning av sårøverflaten på 1,0 cm<sup>2</sup> pr uke med konvensjonell terapi, var det en ukentlig reduksjon på 0,9 cm<sup>2</sup> under behandlingen med larver (p=0,018). Videre var 43 % av overflatene til ulcerasjonene dekket av nekrotisk vev ved den konvensjonelle terapiens behandlingsstart, og 37 % av arealet til sårene inneholdt fortsatt nekrotisk materiale da denne behandlingsformen ble avsluttet nesten seks uker senere. Men da maggotterapien ble initiert, sank området dekket av nekrotisk vev fra 37 % til 17 % i løpet av

bare én uke, mens det etter én uke med konvensjonell terapi gjensto 39 % dødt vev ( $p=0,012$ )<sup>21</sup>.

Analysen viste at maggotterapi gav bedre resultater enn konvensjonell terapi ved behandling av diabetiske fot- og leggsår. Forøvrig bidro denne studien til å understøtte funn gjort av Mumcough et al., som rapporterte effektiv revisjon for 24 av 27 sår hos 22 diabetespasienter som hadde blitt behandlet med seks larveapplikasjoner i løpet av to uker. Tolv av disse sårene var fullstendig reviderte etter én uke<sup>22</sup>.

Hos en diabetiker med fotsår vil tilstanden kunne ytterligere forverre seg skulle såret bli inflammet. Bowling et al. gjennomførte en undersøkelse for å vurdere larvenes effekt på MRSA-infiserte diabetiske fotsår. Endepunktet for studien var fullstendig eradikasjon av MRSA fra sårene etter minimum to og maksimum åtte larveapplikasjoner pr ulcerasjon. Pasienter som allerede mottok antibiotikabehandling spesifikk for MRSA eller som trengte umiddelbar kirurgisk behandling ble ekskludert fra studien. Tretten pasienter ble inkludert i studien. Sårene var kroniske, gjennomsnittlig varighet var 3 måneder, hadde neuroischemisk etiologi (87 %) og var lokalisert distalt for malleolene. Den isolerte MRSA'en var ikke multiresistent eller resistent for vancomycin. I 12 de 13 sårene (92 %) oppnådde man en fullstendig eliminering av MRSA etter gjennomsnittlig tre applikasjoner med en gjennomsnittlig total behandlingsvarighet på 19 dager. Man registrerte også en reduksjon i mengden nekrotisk vev og en økt mengde granulasjonsvev. Den gjennomsnittlige varigheten av maggotterapien på tre uker var betydelig kortere enn de 28 ukene ved konvensjonell behandling for MRSA-dekontaminering av diabetiske fotsår. Det gjennomsnittlige sårarealet var også redusert ved endt behandling med larvene, men ikke signifikant i forhold til utgangspunktet. Bowling et al. konkluderte med at dette skyldtes at behandlingen med maggotterapi hadde vært kortvarig<sup>23</sup>.



**Figur 3 A, B og C (f.v).** **A:** 60 år gammel mann med diabetes og residiverende ulcerasjoner grunnet venøs insuffisiens. Bildet viser sårene før oppstart med maggotterapi. Pasienten hadde da vært innlagt på sykehus i fem uker og hadde på tross av intravenøs antibiotika, samt kirurgisk og medisinsk behandling ikke oppnådd bedring. **B:** To uker etter påbegynt maggotterapi er såret fullstendig revidert. **C:** Tre måneder etter behandlingen er sårene fullstendig lukket, uten at det hadde vært nødvendig med hudtransplantasjon. (RA Sherman<sup>36</sup>).

### Maggotterapi og generelle kroniske sår.

Mumcuoglu et al. igangsatte en undersøkelse der maggotterapi ble forsøkt på pasienter med kroniske sår der alle andre behandlingsformer hadde mislyktes. Målet med studien var å vurdere effekten av maggotterapi hos 25 hospitaliserte pasienter med kroniske leggsår (ikke diabetes) og trykksår. I alt 43 sår hos 25 pasienter mottok maggotterapi. De underliggende sykdommene eller årsakene til sår dannelsen var venøs insuffisiens (12), paraplegi (5), hemiplegi (2), Berger's sykdom (1), lymfestase (1), thalassemi (1), polycytemi (1), demens (1), basaltceller carcinom (1). Varigheten til sårene varierte fra 1-90 måneder, med et gjennomsnitt på 18,8 måneder.

Avhengig av dybden og størrelsen på såret, ble 50-1000 larver, 24-48t gamle, applisert på huden to til fem ganger ukentlig i perioder på 24-48t. Antallet behandlinger varierte mellom 1 og 14, gjennomsnittlig 6, mens behandlingsperioden varierte mellom 1 og 30 dager, gjennomsnittlig 10,2 dager. Hos 13 pasienter med overflatiske sår, var lesjonene revidert etter bare én til fire behandlinger innen 1-8 dager. Fullstendig revisjon ble oppnådd i 38 sår (88,4 %), i tre sår var revisjonen betydelig (7 %), ett sår var delvis revidert (2,3 %), mens ett forble uforandret (2,3 %). Hos fem pasienter, som allerede var blitt henvist for amputasjon, ble ekstremitetene reddet som følge av behandlingen.

En av disse pasientene som unngikk amputasjon var en 75 år gammel mann som hadde hatt lymfestase i omtrent 50 år. To måneder tidligere, etter en mindre skade, hadde han utviklet sepsis og nyresvikt. Gangren utviklet seg på hans venstre legg, under knenivå.

Mikrobiologiske prøver viste at såret var infisert med streptokokk A. På tross av kirurgisk revisjon og desinfeksjon tre ganger daglig hadde såret blitt alvorlig infisert. Pasienten hadde intense smerter, hudtransplantasjon var på dette tidspunktet utelukket og pasienten ble henvist for amputasjon. Omtrent 1000 larver, 48 timer gamle, ble plassert på såret fem dager i uka og ble etter 24 timer erstattet av nye larver. Maggotene rensket hele det infiserte området og etter to uker kunne en registrere friskt granulasjonsvev. Smerten hadde også blitt betydelig redusert. Etter å ha gjennomgått behandling med maggotterapi ble pasienten henvist for autolog hudtransplantasjon<sup>24</sup>.



**Figur 4.** Viser leggen til en 75 år gammel mann med lymfestase, der det utviklet seg gangren etter en mindre skade, før og etter behandling med maggotterapi. (The Kuvim Center, The Hebrew University of Jerusalem.<sup>24</sup>)

Lignende funn ble gjort av Sherman et al. i deres studie av behandling med maggotterapi hos pasienter med kroniske sår som ledd i hjemmesykepleie eller hos primærlege. Her var det åtte pasienter som var blitt anbefalt amputasjon. Etter behandlingen med fluelarver var det bare tre av disse som måtte gjennomgå kirurgisk reseksjon<sup>24</sup>.

Wollina et al. valgte, i tillegg til å vurdere larvenes effekt på kroniske sår av blandet etiologi, å undersøke sårene med noninvasiv spektroskopi. De valgte et spektrometer som ikke trengte

å være i kontakt med huden, dette for å unngå systematiske feil ettersom trykket fra spektrometret ville påvirke mikrosirkulasjonen. De spektroskopiske målingene ble gjennomført på åtte pasienter før og etter behandlingen med maggotterapi. Man fant at maggotterapien endret spekteret. Spekteret viste en forbedret vevsoksygenering og man konkluderte med at resultatene tydet på at maggotterapi gir en økt lokal blodgjennomstrømning og reduserer ødem<sup>25</sup>.

## **Maggotterapi og brannskader.**

Flere publikasjoner nevner larvenes effekt på brannskader, men dette fenomenet lar seg kanskje best illustrere ved å gjengi et pasientkasus rapportert til Journal of Burn Care and Rehabilitation av Namias et al.<sup>26</sup>. En 41 år gammel mann hadde fått tredjegradsforbrenninger, tilsvarende 9 % av det totale overflatearealet, på begge beina etter at støvlene hans hadde tatt fyr da han sovnet ved et leirbål. Etter at alle andre behandlingsformer hadde slått feil, ble maggotterapi initiert for å prøve å berge føttene. Det ble fire ganger applisert larver på sårene og larvene ble skiftet ut etter 48 til 72 timer.

Etter fire behandlinger var alt nekrotisk materiale fjernet fra sårene. I løpet av maggotterapien hadde granulasjonsvev migrert over eksponerte beinoverflater og man hadde registrert reepitelisering ved sårkantene. Da 90 % av sårene var lukket, ble pasienten utskrevet fra sykehuset. Pasienten hadde da gjennomgått rehabilitering og kunne gå kortere distanser uten assistanse. Namias et al. konkluderte med at maggotterapi bør undersøkes nærmere innen behandlingen av kompliserte brannskader og traumatiske sår<sup>26</sup>.

## ***Bivirkninger.***

Det finnes ikke beskrivelser i litteraturen av alvorlige bivirkninger som følge av maggotterapi<sup>14</sup>. Det er ikke uvanlig å se en økt blødningstendens, mest sannsynlig et resultat av proteinasenes virkning på det rikt vaskulariserte granulasjonsvevet. Hos mange pasienter reduseres smerten fra såret under behandlingen, hos enkelte øker derimot smerten. Økningen i smerter ses ofte når larvene begynner å bli store og man tror at årsaken er at larvene presser seg ned i trange områder på jakt etter mat eller at larvenes bevegelser skaper friksjon på eksponerte nerver<sup>60</sup>. Enkelte av pasientene som opplever økte smerter har en forhistorie med



sårsmarter som vanskelig lar seg kontrollere. Som regel lar smertene seg kontrollere med lettere analgetika, men smertene vil i alle tilfeller forsvinne når en fjerner larvene fra såret. I enkelte tilfeller er det rapportert om lettere pyreksi, uten at man har kunnet forklare dette. Det vil være en potensiell risiko for mikrobiell kontaminering ved bruk av fluelarver i sårbehandling, det er derfor viktig å kun bruke sterile larver avlet til nettopp dette formålet. Teoretisk sett kan man risikere at pasienten utvikler kontaktallergi mot larveprotein, men dette er aldri blitt beskrevet<sup>14</sup>. Hos sauer kan larvene gi høye nivå av ammoniakk i serum, dette er aldri blitt observert hos mennesker, men en anbefaler å kontrollere ammoniakk-nivået hvis en pasient skulle få høy feber, endret bevissthet eller systemiske symptomer<sup>60</sup>. Larvene har en manglende effekt på enkelte *Proteus*- og *Pseudomonas*-arter, dermed risikerer en at det vil oppstå en oppblomstring av disse artene når larvene fjerner den konkurrerende bakteriefloraen, men det er fullt mulig å kombinere maggotterapi med systemisk antibiotikabehandling<sup>60</sup>. For alle de kjente bivirkningene gjelder det at de opphører når larvene fjernes fra såret<sup>2,14</sup>. Videre vil god informasjon redusere eller hindre eventuelle psykiske belastninger hos pasientene og skape trygghet. Det er viktig å gjøre det klart for pasienten at larvene ikke formerer seg i såret, de vil heller ikke spise seg inn og leve under huden og de vil heller ikke utvikle seg til utvokste fluer så lenge de er i såret.

### ***Helsepersonells og pasienters holdninger til maggotterapi.***

Uansett hvor effektive larvene er i sårbehandling, kommer en ikke bort ifra at de er nettopp fluelarver. Disse skapningene ses på med vemmelse i de fleste kulturer, noe som kanskje ikke er så rart tatt i betraktning at spiseseddelen deres består av ting de fleste ikke vil tenke på engang. Spørsmålet er da hvordan helsepersonell og pasienter reagerer på larvene og om disse holdningene kan være til hinder for utbredelsen av maggotterapi.

Fra flere hold er det blitt rapportert om at helsepersonell har vært svært skeptiske til å bruke fluelarvene i sårbehandling og mange har ikke lagt skjul på sin direkte avsky<sup>7,26,27</sup>. Dette kan naturligvis ha mange årsaker. En av disse kan være at helsepersonell er vant med å sette hygiene i høysetet og larvene, på tross at de er aldri så sterile, er ikke forbundet med akseptable sanitære forhold. Videre kan nok maggotterapi virke som et gufs fra middelalderen, en "low-tech" teknikk i et helsevesen som hele tiden bruker det siste innen høyteknologi for å gi et best mulig behandlingstilbud. Sherman påpekte at helsepersonell var

den faktoren som skapte størst problemer ved hans studie om maggotterapiens virkning på trykksår. Enkelte leger delvis nektet eller frarådet sine pasienter å motta denne typen behandling, mens flere erfarne sykepleiere som skulle hjelpe til i studien saboterte ved å overføre sine egne oppgaver til vikarer som ikke kjente til prosjektet og dermed fjernet bandasjene for tidlig<sup>16</sup>. På tross av dette melder flere kilder at disse holdningene endres med grundig informasjon/opplæring og at pleiepersonellet får se larvene i klinisk bruk<sup>2,7,28</sup>.

Det har derimot vist seg at pasientene som får tilbud om maggotterapi generelt sett er svært positive til denne type behandling. Ved Sahlgrenska Universitetssykehus i Göteborg har man opplevd at pasienter aktivt søker seg til sykehuset for å bli behandlet med maggotterapi etter en rekke oppslag i svensk media om behandlingsformen<sup>28</sup>. Det er sågar nevnt at det å bli behandlet med fluelarver kan bli ansett som et tegn på status hos pasienter, primært fordi disse pasientene som regel slipper kirurgi og får en behandlingsform som få andre mottar. Steevorde et al. undersøkte pasienters holdning til maggotterapi ved å sende ut et spørreskjema til pasienter som hadde blitt behandlet med maggotterapi. Man spurte om hvilke forventninger pasientene hadde hatt forut for behandlingen, om pasientene ville takke ja til den type behandling i framtiden hvis det skulle bli aktuelt, om pasienten ville anbefale maggotterapi til andre og om larvene hadde rømt fra bandasjene. Trettisju av 38 besvarte undersøkelsen (97 %). Trettifem prosent av pasientene hadde store forventninger før behandlingen ble igangsatt, 54 % hadde ingen forventninger, mens 11 % anså behandlingen som deres siste håp for helbredelse. Åttini prosent av pasientene rapporterte at de ville takke ja til maggotterapi i framtiden, mens 11 % ville ikke det. Av de fire pasientene (11 %) som ikke vil gjenta behandlingen, hadde tre ikke hatt effekt av maggotterapien. På spørsmål om de ville anbefale behandlingsformen til andre, svarte 94 % ja, mens bare 6 % svarte nei. Førtitre prosent av pasientene opplevde at larver rømte fra bandasjene i løpet av behandlingstiden, men samtlige av pasientene som opplevde dette ville allikevel takke ja til maggotterapi om det skulle bli nødvendig på et senere tidspunkt. Tjueto prosent av pasientene opplevde negative responser fra sine omgivelser i behandlingstiden, men også hos denne gruppen var det ingen som ville takke nei til denne type behandling hvis det igjen skulle bli aktuelt. Steenvorde et al. konkluderte med at pasientene var svært aksepterende overfor fluelarvene, men at informasjonsbrosjyrer og en bedre mediedekning rundt behandlingsformen ville kunne redusere eventuelle fordommer som pasientene kunne møte hos omgivelsene<sup>29</sup>.

Populærunderholdning kan også ha bidratt til at pasientene er positivt innstilt til larvene. I den Oscar-vinnende storfilmen Gladiator kan man se hovedpersonen, spilt av Russell Crowe, få sverdsåret sitt vellykket behandlet av fluelarver<sup>30</sup>. Maggotterapi er også blitt benyttet i de populære sykehuseriene Chicago Hope<sup>31</sup> og House MD<sup>32</sup>, i tillegg til at Discovery Channel<sup>33</sup> og National Geographic Channel<sup>34</sup> har sendt egne program som informerer om behandlingsformen.

Ronald Sherman uttalte i et intervju med CBS2 at de som syns at maggotterapi er ekkelt ikke har kroniske sår selv. Mens de som har kroniske sår som væsker, stinker, påvirker deres dagligliv og muligheter til å sosialisere, vet hva som *virkelig* er ekkelt<sup>35</sup>.

### ***Kommersielle produkter og godkjenninger.***

Da legevitskapen på ny fattet interesse for fluelarvenes egenskaper, fantes det ikke lenger kommersielle aktører som kunne tilby dette produktet. Dermed var den enkelte helseinstitusjon som ønsket å benytte denne behandlingsformen nødt å opprette fasiliteter for avl og sterilisering av egg. Fortsatt finnes det sykehus som har egne avdelinger som framstiller medisinske maggoter til eget bruk, i tillegg til å selge og distribuere til andre institusjoner. Men i økende grad har det dukket opp kommersielle firmaer som tilbyr forsendelser av sterile fluelarver til sykehus og legekontorer.

I 2003 valgte det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) å klassifisere de medisinske maggotene som "medical device". Januar 2004 utstedte FDA en godkjenning for markedsføring av medisinske maggoter. Dermed ble fluelarvene de første levende organismene som ble markedsført i USA under FDAs regulering. Larvene er reseptbelagte og blir produsert av Monarch Labs, den første og eneste kommersielle produsenten av medisinske fluelarver og utstyr til maggotterapi i USA siden 1935<sup>36</sup>. Monarch Labs anslår at de har over 500 kunder i USA og Canada, og selger beholdere med 250-500 larver til 88,88US\$<sup>37</sup>.

I Tyskland har Biomonde GmbH produsert fluelarver til sårbehandling siden 1996. Også her er larvene reseptbelagte og Biomonde har GMP-godkjenning. Bedriften estimerer at de leverer larver til om lag 500 klinikker i Tyskland. Biomonde har også større leveranser til

Østerrike, Finland, Nederland, Danmark, Storbritannia, Belgia, Luxemburg og Polen. I Finland og Nederland distribueres larvene videre av henholdsvis Biofly OY og BiologiQ<sup>38</sup>.

I Storbritannia var NHS (National Health Service) sponsor da Biosurgical Research Unit i Bridgend begynte å produsere og distribuere fluelarver i 1995. I 2005 oppstod ZooBiotic fra BRU som et fullstendig kommersielt foretak. Også dette firmaet følger de europeiske GMP-kravene og i tillegg er det lisensiert hos Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), som også inspiserer bedriften. I EU er larvene klassifisert som en medisin som bare er tilgjengelig for medisinsk kvalifiserte fagpersoner, men det er ikke utstedt lisens for markedsføring. Også i Storbritannia er larvene reseptbelagte<sup>39</sup>. ZooBiotic har distributører i Danmark, Malta og Frankrike, og selskapet kan levere til 26 land med 1-2 dagers leveringstid ved hjelp av budtjenester<sup>40</sup>.

I Skandinavia er det Sahlgrenska Universitetssykehus i Göteborg som har en egen ”svamp- og maggotlab” der de avler sine egne larver. Disse selges også til selvkostpris til resten av Sverige og Norden for øvrig. En forsendelse inneholder en beholder med ca 250 sterile larver, tilstrekkelig til et sår på 25-50 cm<sup>2</sup>, samt pasientinstruksjoner og en bruksanvisning med bilder<sup>41</sup>. Forøvrig finnes det produsenter og distributører av medisinske fluelarver i Egypt, Israel, Japan og Australia<sup>42</sup>. I Norge har Statens Legemiddelverk klassifisert larvene som ”legemiddel”, med det har ikke utstedt lisens for markedsføring. Maggotterapi kan derimot benyttes ved å søke Statens legemiddelverk om godkjenning<sup>43</sup>.

### ***Maggotterapi i Skandinavia.***

Sahlgrenska Universitetssykehus har i flere år behandlet pasienter med maggotterapi og avlet sine egne larver i der ”svamp- og maggotlab”. Man har også drevet forskning på området og publisert en rekke artikler<sup>28</sup>. Etter som interessen for maggotterapi har økt, har sykehuset sitt tilbud ekspandert til også å dekke formidling av fluelarver til helseinstitusjoner i Sverige og resten av Skandinavia. I 2007 formidlet laboratoriet larver til totalt 185 behandlinger i Sverige, 13 av disse gikk til hudklinikken på Sahlgrenska Universitetssykehus<sup>44</sup>.

Også Videncenter for Sårheling ved Bispebjerg Hospital i København tilbyr behandling med maggotterapi. Senteret er den største såravdelingen i Danmark og har spesialisert seg i å behandle kroniske sår. Avdelingen har i gjennomsnitt 10 000 pasientkonsultasjoner i året. Senteret bestiller sine larver fra Sverige, Tyskland og Storbritannia. I 2006 startet avdelingen et forskningsprosjekt i samarbeid med Statens Seruminstitut og bedriften Novozymes for å undersøke nærmere larvenes virkning og særlig deres sekreter. Målet for prosjektet er å kunne finne svar på noen av de mange spørsmålene knyttet til larvenes virkningsmekanismer, slik at man kan skape nye kommersielle produkter. Derfor valgte Forskningsrådet for Teknologi og Produksjon å støtte prosjektet med to millioner danske kroner<sup>45</sup>.

I Norge er denne behandlingsformen i sin helhet svært lite kjent. Larvene har kun vært sporadisk brukt på enkelte sykehus. Hudlegekontoret, drevet av Dr Helge Bengtsson, i Moss tilbyr maggotterapi til sine pasienter med kroniske sår og har pasientinformasjon om denne typen behandling på sine hjemmesider<sup>46</sup>. Overlege Marcus Gürgen, ved kirurgisk avdeling på Sørlandssykehuset i Flekkefjord, har behandlet omtrent 15 pasienter med maggotterapi siden april 2007. I alle tilfellene har en oppnådd ønsket revisjon og man har opplevd god aksept fra alle involverte. Han har primært brukt larvene mot diabetiske fotsår og sår forårsaket av Mb. Bürger. Ved disse sårene ønsker man en selektiv nekrosektomi hvor en ikke skader friskt vev. Ved kirurgisk nekrosektomi vil man i slike tilfeller ofte få sekundærskader, som leder til ny nekrose. Gürgen har også brukt maggotterapi mot arteriovenøse blandingssår og sår i forbindelse med osteomyelitt. Larvene bestilles ved hjelp av faks fra Biomonde i Tyskland, og leveres to dager senere, denne bestillingsformen har vært uproblematisk<sup>47</sup>.

## ***Bioterapi.***

Bioterapi kan defineres som bruk av levende dyr som hjelpemiddel i medisinsk diagnostikk og behandling. Dette omfatter en rekke behandlingsformer, deriblant maggotterapi. Noen av behandlingsformene er velkjente og velprøvde, som for eksempel hirudoterapi (behandling med blodigler). Blodiglene er i Norge godkjent som legemiddel av Statens legemiddelverk<sup>48</sup>. Ved apiterapi sprøyter en inn gift fra honningbier subkutant mot inflammatoriske lidelser som MS og reumatoid artritt. Man har også startet forsøk med ichtoterapi (fisketerapi) der spesielle fiskearter brukes mot psoriasis og andre hudlidelser. Man har også igangsatt forskning på hunder som trenes til å kunne lukte kreft, slik at man kan fange opp ulike kreftformer mens de

fortsatt er på et tidlig stadium, deriblant lungekreft. Dette er bare noen av de spennende behandlingsformene og mulighetene man nå ser nærmere på. Biotherapeutics Education & Research Foundation (BTER) og International Biotherapy Society (IBS) er to organisasjoner som arbeider for å fremme kunnskap og bruk av bioterapi. BTER tilbyr utdanningsprogram for helsepersonell som ønsker å lære mer om behandlingsformer innen bioterapi, som for eksempel maggotterapi. Foreningen samler inn informasjon om siste nytt innen forskningen på de ulike terapiformene og lager informasjonsbrosjyrer og nyhetsbrev. Videre kan pasienter med dårlig økonomi og manglende sykeforsikring søke organisasjonen om gratis behandling med bioterapi. BTER er en såkalt "not for profit charity" og mottar donasjoner fra private givere<sup>49</sup>. IBS' mål er å støtte bruken og forståelsen av levende organsimer som ledd i behandlingen av sykdommer hos mennesker og dyr<sup>50</sup>. Foreningen har også bidratt som sponsor for bioterapi-kongresser, senest den 7. internasjonale bioterapi-konferansen i Seoul i 2007<sup>36</sup>.



**Figur 5.** Apiterapi, ichtioterapi, hirudoterapi og maggotterapi er noen av behandlingsformene som omfattes av bioterapien. (BTER Foundation<sup>42</sup>.)

## Diskusjon.

### ***Problemstillinger i forhold til de kliniske studiene.***

Et gjennomgående problem med de kliniske studiene på maggotterapi som hittil er blitt gjennomført, er at de er små. Man har i lengre tid sett behovet for store, prospektive, randomiserte kontrollerte studier for å kunne gi påstandene om larvenes effekt et solid vitenskapelig fundament. Videre vil slike studier kunne gjøre det lettere for helsepersonell og pasienter å akseptere maggotterapi som en seriøs behandlingsform og bidra til en økt bruk av larvene. Det har derimot vist seg å være vanskelig å skaffe den nødvendige finansielle støtten

til slike prosjekter. En kan naturligvis argumentere med at for de uinnvidde vil det virke som galskap å investere penger i forskning på fluelarver i sår, men for de store farmasøytiske selskapene handler det nok mer om maggotterapiens manglende inntjeningsevne. Sherman påpeker at fordelene med larvenes lave kostnadsnivå blir en ulempe når det gjelder finansiering av forskningsprosjekter. Sherman anslår at legemiddelfirmaene bruker om lag \$30-\$50 millioner på å bringe et produkt på markedet, dermed kommer larvene dårlig ut i forhold til behovet for inntjening<sup>51</sup>. Videre er det ikke mulig å ta på patent på fluelarvene, hvilket reduserer deres kommersielle verdi ytterligere.

I de fleste europeiske land har man et godt utviklet offentlig helsevesen. Det kunne kanskje derfor være mulig å skaffe statlige midler til de nødvendige studiene. Man kan argumentere med at det er i de offentlige myndighetenes interesse å få dokumentert larvenes effekt. I motsetning til legemiddelfirmaene har ikke myndighetene kommersielle hensyn å ta. Hvis det skulle vise seg at de foreløpige resultatene lar seg underbygge i større, prospektive, randomiserte studier, vil dette gi det offentlige innsparinger i form av redusert forbruk av helsetjenester, muligheter for reduksjon i sykefravær og trygdeutbetalinger, i tillegg til at behandlingsformen vil kunne være kostnadseffektiv.

Det er et uttalt ønske at deltakerne i en undersøkelse og de som gjennomfører den ikke skal kunne ha innflytelse på resultatet. Dette problemet løses som regel ved at verken deltakere eller undersøkere vet hvem som mottar behandling eller ei. I slike tilfeller er begge parter ”blindet” og man omtaler undersøkelsen som dobbelt-blind. Hvis bare deltakerne er uvitende om eventuell eksposisjon, definerer man studien som enkelt-blind<sup>52</sup>. Et særtrekk ved studier på maggotterapi er at man ikke har mulighet til å ”blinde” verken deltakerne eller de som gjennomfører studien. Man har løst dette ved å ha en tredjepart, som ikke vet hvilken behandling pasienten har mottatt og som dermed er ”blindet”, til å vurdere sårene. Man kan naturligvis debattere om dette er en tilfredsstillende løsning, men man kan også hevde at det er en utradisjonell løsning på en utradisjonell problemstilling. En har foreløpig ikke kommet opp med et bedre alternativ.

Man kan naturligvis kritisere flere av de enkelte studiene for ulike mangler, særlig kan man stille seg kritisk til det lave tallmaterialet i de enkelte undersøkelsene. Men ser man det totale forskningsmaterialet under ett, gir det en klar indikasjon på at maggotterapien er en effektiv behandlingsform. Thomas anslår at de samlede publikasjonene omfatter behandling av

omtrent 7000 pasienter<sup>53</sup>. Videre har maggotterapien i disse undersøkelsene primært blitt brukt som et siste alternativ når alle andre behandlingsformer har mislyktes, ofte har den vært siste mulighet før amputasjon. Nettopp dens effektivitet på behandlingsresistente sår underbygger påstanden om larvenes virkning, da man ikke kan hevde at disse sårene ville ha grodd av seg selv.

## ***Kostnader.***

For enhver behandlingsform man vurderer å ta i bruk, må man også ta hensyn til kostnadene. Dette gjelder også for maggotterapi. For at en behandlingsform skal bli vurdert handler det ikke bare om effekt, men også om kostnadene er akseptable. Men de reelle kostnadene vil ikke bare være et resultat av det enkelte produkts stykkpris, men også avhenge av dets effektivitet. Et rimeligere produkt vil totalt sett kunne være dyrere hvis det har en dårligere effekt og dermed resulterer i forlenget behandlingstid. Wayman et al. gjorde en mindre undersøkelse der man sammenlignet kostnadene ved tradisjonell hydrogel-behandling med maggotterapi hos en gruppe med venøs insuffisiens. Pasienter med tegn til arteriell insuffisiens eller som tidligere hadde opplevd mislykket behandling, ble ekskludert fra studien. Totalt var det 12 pasienter, disse ble delt i to grupper der 6 pasienter mottok tradisjonell hydrogel-behandling, mens de andre 6 ble behandlet med maggotterapi. Sårene ble undersøkt hver 72.time til de var revidert eller i maksimalt én måned. Målene for kostnad var antall besøk av sykepleier, kostnadene for antall pleietimer og for behandling til såret var revidert/én måneds behandling. Fire av pasientene, to fra hver gruppe, ble behandlet av hjemmesykepleier, mens de resterende pasientene var innlagt på sykehus. De to gruppene var sammenlignbare for alder, kjønn, størrelse på sår og tilstandens varighet.

Revisjonen var raskest i gruppen som ble behandlet med maggotterapi, bare én applikasjon var nødvendig. I hydrogel-gruppen hadde bare to pasienter oppnådd fullstendig revisjon i løpet av én måneds behandling. En av pasientene i denne gruppen trengte 42 besøk, en annen 30. En pasient som hadde mottatt 13 besøk i løpet av studien, uten endring i mengden nekrotisk materiale, mottok maggotterapi etter studiens avslutning og fikk såret sitt hurtig revidert. Pleietiden for pasientene som mottok standardbehandling var signifikant mye lengre enn for de som ble behandlet med maggotterapi. Median for antall besøk var 19 vs. 3



( $p < 0,05$ ), og median for antall pleietimer var 375 vs. 75 timer ( $p < 0,05$ ). De totale kostnadene for larvegruppen kom på £492 (inkludert larvene), mens totalbeløpet for hydrogel-gruppen var £1054 etter én måneds behandling. Median kostnad for en pasient behandlet med maggotterapi var £78,64 mot £136,23 for en pasient i kontrollgruppen ( $p < 0,05$ ). Tar man med i betraktning at pasientene behandlet med maggotterapi kunne utskrives fra sykehus langt tidligere enn de i kontrollgruppen, blir kostnadsforskjellen enda større<sup>54</sup>.

Thomas gjorde en vurdering av kostnadene knyttet til behandling av kroniske sår med særlig vekt på maggotterapi. Han valgte å sammenligne fem studier der en behandlet totalt 315 pasienter med hydrogel med fem studier der en behandlet totalt 507 pasienter med maggotterapi. Følgende faktorer ble sammenlignet: gjennomsnittlig antall applikasjoner, studienes varighet målt i dager, antall sår fullstendig revidert (%) og revisjonsraten pr dag (%). Studiene som omhandlet behandling med hydrogel hadde en gjennomsnittlig revisjonsrate pr dag på 1,1 %. Mens studiene på maggotterapi hadde en gjennomsnittlig revisjonsrate pr dag på 21 %. Med en teoretisk revisjonsrate på 1,1 % pr dag, ville det i gjennomsnitt ta 89 dager å fullstendig revidere sårene med hydrogel. Siden det er få praktiske konvensjonelle alternativer til hydrogel ved konservativ revisjon, vil hydrogel kunne bli brukt over lengre perioder på tross av begrenset effekt<sup>53</sup>.

Man har beregnet kostnadene ved å behandle et diabetisk fotsår til omtrent 154 000 kroner, og at kostnadene ved en eventuell amputasjon på lårnivå til å koste 3-4 ganger så mye. I Sverige har en beregnet at behandlingen av leggsår med venøs etiologi koster den svenske stat to milliarder svenske kroner i året, hvilket tilsvarer 1,5 % av det totale helsebudsjettet. Man regner med at på europeisk basis går 1-2 % av helsebudsjettet til behandling av venøs insuffisiens<sup>55</sup>. I tillegg kommer utgifter til trygdeytelser som sykepengen og uføretrygd. Videre har man beregnet arbeidsgivers tap ved sykemelding til 1700 kroner pr dag, ekskludert lønn til arbeidstaker<sup>56</sup>. Tar man i betraktning disse tallene og den personlige belastningen for den enkelte, både økonomisk og sosialt, ser man at disse lidelsene utgjør en betydelig byrde for samfunnet som helhet.

Maggotterapi er et kostnadseffektivt alternativ. Larvene fra Biomonde koster mellom €97 og €206 med en fraktkostnad på €50, alt etter hvilken produkttype en ønsker<sup>57</sup>. Pasientene kan stort sett behandles poliklinisk eller av en hjemmesykepleier. Videre er det som regel ikke nødvendig med mange applikasjoner. Mumcough et al. sin undersøkelse av maggotterapi ved

behandlingsresistente sår brukte i gjennomsnitt seks applikasjoner<sup>24</sup>. Bowling et al. brukte maggotterapi for å dekontaminere diabetiske fotsår for MRSA, med et vellykket resultat hos 92% av pasientene<sup>23</sup>. Dette er et interessant funn, da maggotterapi er billigere enn behandling med antibiotika. Dermed er det en mulighet for store besparelser ved en utvidet bruk av maggotterapi. Fluelarvene har vist seg effektive mot kroniske sår av denne typen, og diabetiske fotsår i særdeleshet. Men selv om larvene bare skulle vise seg å være effektive hos en liten andel av disse pasientene, er utgiftene pr person så høye at selv en beskjeden reduksjon i pasientgrunnet vil gi store innsparinger.

### ***Maggotterapiens muligheter.***

#### **Biobag og mulige forbedringer av maggotterapien.**

En av begrensningene ved den tradisjonelle formen for maggotterapi, der larvene slippes løs på sårbunnen, er at man ikke har kunnet bruke den på sår som kommuniserer med hulrom i kroppen. Larvene er fotofobe og vil derfor søke seg inn i disse hulrommene. En løsning på dette problemet har vært å plassere larvene i såkalte biobags, lukkede polyvinylposer. Disse posene lar larvenes sekret komme i kontakt med såret og larvene kan ta til seg næring fra det væskende såret, uten at larvene er i direkte kontakt med såroverflaten. Foruten at posene gir mulighet til å behandle flere sårtyper, er de også enklere å bruke enn de "frittgående" larvene og sjansen for rømming er minimal. En mener også at å ha larvene i en biobag, der man bare vagt kan skimte larvene, bidrar til en mer positiv innstilling hos både helsepersonell og pasienter.

Steenvorde et al. gjennomførte en retrospektiv studie som omfattet 69 pasienter med kroniske sår<sup>58</sup>. Målet for studien var å vurdere om det er forskjeller i behandlingsformens effekt ved bruk av biobag og "frittgående" larver. Kroniske sår ble definert som sår med mer enn fire ukers varighet. Pasienter der det ikke var mulig å utsette amputasjon eller som hadde mindre enn noen ukers forventet levetid, ble ikke inkludert i studien. Pasientdata som alder, kjønn og ASA-klassifisering ble samlet inn. Videre ble forhold relatert til sårene som varighet, lokalisasjon, størrelse og dybde registrert.

Trettini (60,9 %) av pasientene tilhørte ASA-gruppe 3 eller 4, som innebærer at det ville være høy risiko ved anestesi/kirurgi. 15 pasienter mottok behandling med biobag, mens 54 fikk "frittgående" larver. Trettifem av sårene var dype, 34 var overflatiske. Gjennomsnittlig antall applikasjoner var 2,8, noe som tilsvarer en gjennomsnittlig behandlingstid på 9 dager. Pasientene som ble behandlet med biobag trengte i gjennomsnitt flere applikasjoner enn de som fikk "frittgående" maggoter (4,3 vs. 2,4,  $p=0,028$ ) og flere maggoter for å fullføre en behandling pr sår (277 vs. 156,  $p<0,001$ ). Dette gjorde også at behandlingen ble dyrere ved biobag, fordi biobag'er koster mer enn den tradisjonelle formen for maggotterapi. 50 (73 %) av sårene ble vellykket behandlet med maggotterapi, mens en ikke oppnådde et ønsket resultat hos 19 (27 %) av pasientene. Mindre amputasjoner forekom i 4 tilfeller, mens det i 12 tilfeller ble gjennomført større amputasjoner. I gruppen behandlet med biobag måtte 6 av 15 pasienter gjennomgå større amputasjoner, mot bare 6 av 54 i gruppen behandlet med "frittgående" larver ( $p<0,01$ ). Man så også flere vellykkete resultater i gruppen behandlet med tradisjonell maggotterapi enn i gruppen med biobag (43 [79,6 %] vs. 7 [46,7 %],  $p=0,028$ )<sup>58</sup>.

Et opplagt problem, og mulig feilkilde, ved Steenvordes undersøkelse er skjevfordelingen mellom antall pasienter behandlet med frittgående maggoter og antall behandlet med biobag (54 vs. 15). Men i mangel på lignende studier, vil denne undersøkelsen gi en foreløpig pekepinn på at behandling med biobag muligens ikke er like effektivt som å la larvene bevege seg fritt i såret. Ved abdominale eller thorakale sår vil biobag være eneste løsning, og den vil uten tvil kunne være aktuell hos pasienter med koagulopati eller i sår med eksponerte blodårer. En bør nøye vurdere pasientens tilstand før en bestemmer seg for applikasjonsmetode. Vil for eksempel pasienten tåle en forlenget behandlingstid eller vil det medføre at pasienten må gjennomgå en amputasjon? Å velge biobag fordi den virker mindre støtende på pasienten eller helsepersonell er en tynn begrunnelse. Som ved annen medisinsk behandling er det pasientens helsetilstand som skal veie tyngst, ikke bekvemmelighetshensyn.

Med de mulighetene som maggotterapi åpner for, har en sett etter måter å optimalisere behandlingsformen ytterligere. Et av de tiltakene man har vurdert er å preinokulere larvene med *Proteus mirabilis* for å øke deres baktericide effekt<sup>2</sup>. En regner med at larvene må ha et kraftig immunsystem, blant annet fordi de er i stand til å auto-desinfisere seg under metamorfosen de gjennomgår. Bakteriene må fjernes ellers vil de infisere og drepe insektet under forpoppingen. En vurderer derfor om det er mulig å øke larvenes antibakterielle effekt

ved å stimulere dem med lipopolysakkarider fra bakterier som er kjente patogener i kroniske sår<sup>59</sup>. Det er også mulig at det finnes andre fluearter som vil kunne brukes, deriblant ser man på muligheten til å bruke en ellers invasiv art i behandlingen av tumorer som både inneholder nekrotisk og levende vev<sup>2</sup>.

Men det som det kanskje er størst interesse knyttet til er muligheten til å kunne produsere en analog til larvenes ES. Dette vil kunne være en gylden mulighet til å utnytte larvenes antibakterielle og vekststimulerende effekter. Disse produktene vil kunne brukes på skader der maggotterapi ikke er et mulig behandlingsalternativ, for eksempel i form av øyedråper ved korneaskader. I tillegg vil kunstig ES ha den fordelen at den vil kunne lagres til behovet oppstår, mens larvene i høyeste grad er ”ferskvare” med kort holdbarhet. Samtidig kan det settes spørsmålstegn ved om det vil være mulig å etterligne en slik kompleks blanding, der man på det nåværende tidspunkt ikke kjenner alle komponentene engang. En har fortsatt ikke kartlagt alle virkningsmekanismene til larvene og langt mindre klarlagt i hvilken grad disse interagerer med hverandre. Det må derfor på ny understrekes at det vil være uklokt å velge et underlegent produkt for å unngå å måtte ta i bruk larvene.

## **Maggotterapi i U-land.**

Verdens Helseorganisasjon, WHO, estimerer at innen 2025 vil 228 millioner mennesker i U-land lide av diabetes. Videre er landminer et alvorlig problem i mange fattige utviklingsland. Tilgangen til medisinsk eller kirurgisk behandling er ofte svært dårlig i denne type land og pasientene får ofte behandling av ”medics” i stedet for leger. Larvene vil i disse tilfellene ikke bare være kostnadseffektive, men også ressursparende. Å opprettholde en operasjonssal med nødvendig personell og utstyr vil både være kostbart og det vil være begrenset hvor mange pasienter en kan behandle pr dag. Da Sherman startet å avle larver, brukte han et ødelagt kjøleskap med en timer og et lite varmeanlegg. Mumcuoglu et al. fant at man kan oppbevare larvene i kjøleskap på 7-8C i fem dager uten at det kompromitterte larvenes overlevelse<sup>24</sup>. Derfor burde larvene være et godt behandlingsalternativ i fattige land. Maggotterapi trenger lite utstyr, larvene kan appliseres av opplærte ”medics” og pasientene kan behandles poliklinisk, slik at de ikke tar opp et eventuelt begrenset antall sengeplasser.

Samtidig vil forekomsten av tropiske sykdommer gjøre det enda viktigere at larvene avles under sterile forhold, slik at ikke larvene i stedet bidrar til økt smitte. Kanskje kan dette problemet løses med en større sentral for produksjon av medisinske maggoter og at larvene blir distribuert til de mindre behandlingseenhetene fra denne sentralen.

## Konklusjon.

Vårt kulturelle syn på fluer og larver som selve antitesen til helse og legemliggjøringen av død, bidrar uten tvil til å bremse utbredelsen av maggotterapi. Derfor kan det nesten ses på som et bevis for larvenes effekt når både bruken av maggotterapi og forskningen på denne behandlingsformen øker jevnt og trutt. Millioner av år med utvikling og tilpasning har gjort larvene til sanne mestere i å løse de samme problemstillingene som ligger til grunn for helseproblemer hos mennesker. Fluelarvene er noe så sjeldent som en behandlingsform som holder tritt med bakterienes utviklingsmessige mottrekk, i motsetning til de moderne alternativene innen antibiotikabehandling. Det tar menneskeheten 1000 år å produsere like mange generasjoner som en bakterie kan danne på én dag. For eksempel drepte penicillin alle kjente stammer av *Staphylococcus* i 1941, mens det allerede i 1944 hadde utviklet seg flere penicillinresistente stammer. I dag er omtrent 95 % av alle stafylokokker resistente mot penicillin<sup>60</sup>. Siden larvene er effektive mot resistente bakterier, vil de kanskje i framtiden få en egen rolle i bekjempelsen av nosokomiale infeksjoner.

Hittil har maggotterapi ofte bare blitt brukt som en desperat nødløsning når alle andre behandlingstiltak har sviktet. En rekke studier underbygger påstandene om at larvene er effektive selv mot ellers behandlingsresistente sår. Man har demonstrert, både klinisk og i laboratoriet, at larvene bidrar til eliminering av nekrotisk vev, desinfiserer såret gjennom drap av mikrober og fremmer sårhelingen. For hvert mislykket behandlingsforsøk, forverres utgangspunktet for neste behandlingsform. Tar man disse forholdene i betraktning kan man stille spørsmålsteget ved om det ikke ville være fornuftig å prøve larvene på et tidligere stadium i behandlingsforløpet, i stedet for å først ty til dem når man er kommet i en fastlåst situasjon. Man har flere ganger opplevd at larvene har forhindret amputasjon, men man har også sett at larvene har blitt tatt i bruk først da det var for sent. Å få en effektivisert behandling med forkortet behandlingstid vil ikke bare gi økonomiske innsparinger, men også være av enorm betydning for den enkelte som får sykdomsperioden sin redusert.

I 1988 uttalte Wainwright: *"Fortunately maggot therapy is now relegated to a historical backwater, of interest more for its bizarre nature than it effects on the course of medical science... a therapy the demise of which no one is likely to mourn..."*<sup>27</sup>. Utsagnet er et ypperlig eksempel på at man skal være forsiktig med å spå om framtiden, allikevel vil jeg våge å komme med den påstand at ryktet om maggotterapiens død er betydelig overdrevet.

*"There is much to be learned from beasts."*<sup>61</sup>

- 
- <sup>1</sup> Wollina U, Karte K, Herold C, Looks A: Biosurgery in wound healing – the renaissance of maggot therapy. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*. 2000 Jul; 14(4): 285-9.
- <sup>2</sup> Sherman RA, Hall MJ, Thomas S: Medicinal maggots: an ancient remedy for some contemporary afflictions. *Annu. Rev. Entomol.* 2000; 45: 55-81.
- <sup>3</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html> (3.11.2007)
- <sup>4</sup> Chinery M: Insekteleksikon i farger. Tiden Norsk Forlag, 1978. 237-240
- <sup>5</sup> Hall MJR: Traumatic myiasis of sheep in Europe: a review. *Parasitologia* 39: 409-13.
- <sup>6</sup> Sherman RA: A new dressing design for use with maggot therapy. *Plastic and reconstructive surgery*, 1997 Aug; 100(2); 451-56.
- <sup>7</sup> Wolff H, Hansson C: Larval therapy – an effective method of ulcer debridement. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2003 Mar; 28(2): 134-37.
- <sup>8</sup> Mumcuoglu KY, Miller J, Mumcuoglu M, Friger M, Tarshis M: Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol* 2001; 38(2): 161-66.
- <sup>9</sup> Lerch K, Linde HJ, Lehn N, Grifka J: Bacteria ingestion by blowfly larvae: an in vitro study. *Dermatology* 2003; 207(4): 362-66.
- <sup>10</sup> Chambers S, Woodrow S, Brown AP, Harris PD, Phillips D, Hall M, Church JTC, Pritchard DI: Degradation of extracellular matrix components by defined proteinases from the greenbottle larva *Lucilia sericata* used for the clinical debridement of non-healing wounds. *British Journal Dermatology* 2003; 148: 14-23.
- <sup>11</sup> Horobin AJ, Shakesheff KM, Woodrow S, Robinson C, Pritchard DI: Maggots and wound healing: an investigation of the effects of the secretions from *Lucilia sericata* larvae upon interactions between human dermal fibroblasts and extracellular matrix components. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 923-33.
- <sup>12</sup> Simmons, SW. The bactericidal properties of excretions of the maggot of *Lucilia sericata*. *Bull. Entomol. Res.* 1935. 26:559-563.
- <sup>13</sup> Prete PE: Growth effects of *Phaenicia sericata* larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy. *Life Science* 1997; 60: 505-510.
- <sup>14</sup> Wolff H, Hansson C: Renässans för fluglarver vid behandling av sår. *Läkartidningen* 1998; 95(41): 4468-69.
- <sup>15</sup> Sherman RA, Shimoda KJ: Presurgical maggot debridement of soft tissue wounds is associated with decreased rates of postoperative infections. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 1067-70.
- <sup>16</sup> Sherman RA: Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair and Regeneration* 2002 Jul-Aug; 10(4): 208-14.
- <sup>17</sup> Sherman RA, Wyle F, Vulpe M: Maggot therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury patients. *The Journal of Spinal Cord Medicine* 1995 Apr; 18(2): 71-4.
- <sup>18</sup> Kapelrud H: Underekstremitetsamputasjoner og diabetes. *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2006; 126:2261-3.
- <sup>19</sup> Gürgen M, Kaal A, Witsø E: Diabetiske fotsår. *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2005; 125:899-902.
- <sup>20</sup> Sherman RA, Smerman J, Gilead L, Lipo M, Mumcuoglu KY: Maggot debridement therapy in outpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 2001 Sep; Vol 82: 1226-29.
- <sup>21</sup> Sherman RA: Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 446-51.
- <sup>22</sup> Mumcuoglu KY, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedmann R, Schulmann H, Bischucher H, Ioffe-Uspensky I, Miller J, Galun R, Raz I: Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcers (Letter). *Diabetes Care* 1998; 21: 2030-31.
- <sup>23</sup> Bowling FL, Salgami EV, Boulton AJM: Larval therapy: A novel treatment in eliminating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 370-71.
- <sup>24</sup> Mumcuoglu, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedmann R, Schulman H, Bichucher H, Ioffe-Uspensky, Miller J, Galun R, Raz I: Maggot therapy for the treatment of intractable wounds. *International Journal of Dermatology* 1999; 38: 623-27.
- <sup>25</sup> Wollina U, Liebold K, Schmidt WD, Hartmann M, Fassler D: Biosurgery supports granulation and debridement in chronic wounds – clinical data and remittance spectroscopy measurement. *International Journal of Dermatology* 2002; 41: 635-639.
- <sup>26</sup> Namias N, Esteban Varela J, Varas RP, Quintana O, Ward CG: Biodebridement: A case report of maggot therapy for limb salvage after fourth-degree burns. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* 2000; 21: 254-7.
- <sup>27</sup> Dossey L: Maggots and leeches: When science and aesthetics collide. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2002, vol.8; 4:
- <sup>28</sup> Carita Hansson, overlege ved hudklinikken Sahlgrenska Universitetssykehus. Personlig meddelelse.
- <sup>29</sup> Steenvorde P, Buddingh TJ, Van Engeland A, Oskam J.: Maggot therapy and the "yuk" factor: An issue for the patient? *Wound Repair and Regeneration* 2005; vol. 13; 3: 350-52

- 
- <sup>30</sup> Gladiator. Ridley Scott. DreamWorks SKG, 2000.
- <sup>31</sup> Chicago Hope. Sesong 2: ep.3. 20th Century Fox Television 1995.
- <sup>32</sup> House M.D. Sesong 2: ep 12. Fox Broadcasting Company 2006.
- <sup>33</sup> Maggots, leeches and bees – The bite that cures. The Learning Channel 2000.
- <sup>34</sup> Creepy healers. National Geographic Channel 2003.
- <sup>35</sup> [www.monarchlabs.com](http://www.monarchlabs.com) (19.02.08)
- <sup>36</sup> [www.ucihs.uci.edu/som/pathology/sherman/home\\_pg.htm](http://www.ucihs.uci.edu/som/pathology/sherman/home_pg.htm) (20.02.08)
- <sup>37</sup> [www.monarchlabs.com/typeorders.htm](http://www.monarchlabs.com/typeorders.htm) (20.02.08)
- <sup>38</sup> [www.biomonde.de/english/index.html](http://www.biomonde.de/english/index.html) (20.02.08)
- <sup>39</sup> [www.zoobiotic.co.uk/healthcare-professionals.htm](http://www.zoobiotic.co.uk/healthcare-professionals.htm) (20.02.08)
- <sup>40</sup> [www.zoobiotic.co.uk/international.htm](http://www.zoobiotic.co.uk/international.htm) (20.02.08)
- <sup>41</sup> [www.sahlgrenska.se/upload/SU/omrade\\_oss/hud/debridering%20med%20fluglarver.pdf](http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/omrade_oss/hud/debridering%20med%20fluglarver.pdf) (20.02.08)
- <sup>42</sup> [www.bterfoundation.org/indexfiles/MDT.htm](http://www.bterfoundation.org/indexfiles/MDT.htm) (20.02.2008)
- <sup>43</sup> Ingvild Aaløkken, seksjonssjef, og Elham Kossary, rådgiver, Statens Legemiddelverk. Personlig meddelelse.
- <sup>44</sup> Marie Lignell, BMA. Svamp- og Maggotlab, Sahlgrenska Universitetssykehus. Personlig meddelelse.
- <sup>45</sup> [www.forskningsdoegn.dk/flora/flora.asp?page=9524](http://www.forskningsdoegn.dk/flora/flora.asp?page=9524) (20.02.08)
- <sup>46</sup> [www.hudlegekontoret.no/kategorier/behandlinger/fluelarver](http://www.hudlegekontoret.no/kategorier/behandlinger/fluelarver) (20.02.08)
- <sup>47</sup> Marcus Gürgen, overlege ved kirurgisk avdeling Sørlandssykehuset Flekkefjord. Personlig meddelelse.
- <sup>48</sup> Ivar Vollset, Avdelingsdirektør ved Avdeling for Legemiddelbruk, Statens Legemiddelverk. Personlig meddelelse.
- <sup>49</sup> [www.bterfoundation.org/index.htm](http://www.bterfoundation.org/index.htm) (20.02.08)
- <sup>50</sup> [www.biotherapy.md.huji.ac.il/index.htm](http://www.biotherapy.md.huji.ac.il/index.htm) (20.02.08)
- <sup>51</sup> Handwerk B: Medical maggots treat as they eat. National Geographic News, 26. oktober 2006. [www.news.nationalgeographic.com/news/2003/10/1024\\_031024\\_maggotmedicine.html](http://www.news.nationalgeographic.com/news/2003/10/1024_031024_maggotmedicine.html) (24.02.2008)
- <sup>52</sup> Thelle DS: Innføring i epidemiologi. Cappelen Akademisk Forlag, Oslo 1998. s 62.
- <sup>53</sup> Thomas S: Cost of managing chronic wounds in the UK, with particular emphasis on maggot debridement therapy. Journal of Wound Care 2006, vol 15; 10: 465-69.
- <sup>54</sup> Wayman J, Nirojogi V, Walker A, Sowinski A, Walker MA: The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers. Journal of Tissue Viability 2000 vol 10; 3: 91-94.
- <sup>55</sup> Slagsvold C. Stranden E: Venøse leggsår. Tidsskrift for Den norske legeförening 2005; 125: 891-94.
- <sup>56</sup> Hem SG: Evaluering av henvisningsprosjektet. Delrapport 3: Økonomiske konsekvenser. SINTEF 2002.
- <sup>57</sup> Irina Galler, Qualitätsmanagement, Biomonde GmbH. Personlig meddelelse.
- <sup>58</sup> Steenvorde P, Jacobi CE, Oskam J: Maggot debridement therapy: Free-range or contained? An in-vivo study. Advanced Skin and Wound Care 2005; 18: 430-435.
- <sup>59</sup> Wolff H: Studies of chronic ulcers & larval therapy. Göteborg 2004. ISBN 91-628-6199-9.
- <sup>60</sup> Fleischmann W, Grassberger M, Sherman R: Maggot therapy. A handbook of maggot-assisted wound healing. Georg Thieme Verlag 2004.
- <sup>61</sup> Bram Stoker's Dracula. Francis Ford Coppola. Sony Pictures 1992.

**Forsidebilde:** *Lucilia sericata* (n. Gullflue) [www.davesgarden.com/guides/bf/showimage/3623/](http://www.davesgarden.com/guides/bf/showimage/3623/) (30.03.2008)