

Biochirurgie

Geschichte, Wirkungsmechanismen
und klinische Erfahrungen.

Update 2019

Prof. Dr. med. Uwe Wollina

Inhalt

Einleitung	04
Zur Geschichte der Wundbehandlung mit Fliegenlarven.....	04
<i>Literatur</i>	
Lucilia sericata – eine Larve wie jede andere?	07
Der Lebenszyklus von Lucilia sericata	07
<i>Literatur</i>	
Desinfektion von Fliegeneiern	10
<i>Literatur</i>	
Die Anwendung der Larven	10
<i>Literatur</i>	
Kontraindikation und mögliche Nebenwirkungen	13
<i>Literatur</i>	
Indikationen	14
Chronische Ulzera	14
<i>Literatur</i>	
Diabetische Ulzera	17
<i>Literatur</i>	
Decubitus	18
<i>Literatur</i>	
Kritische Extremitätenperfusionsstörungen	19
<i>Literatur</i>	
Therapie von Wundheilungsstörungen nach Endoprothetik	19
<i>Literatur</i>	
Behandlung mit warfarin-induzierter Hautnekrose	20
<i>Literatur</i>	
Débridement bei komplexen Handverletzungen	20
<i>Literatur</i>	
Débridement bei Verbrennungen	20
<i>Literatur</i>	
Débridement bei Kalziphylaxie	21
<i>Literatur</i>	
Maligne Wunden	21
<i>Literatur</i>	
Leishmaniasis	22
<i>Literatur</i>	
Veterinärmedizin	22
<i>Literatur</i>	
Biochirurgie – die Wirkprinzipien	23
<i>Literatur</i>	
Enzymatische Wirkung/ Débridement	24
<i>Literatur</i>	
Reduktion des Biofilms, antibakterielle Wirkung	26
<i>Literatur</i>	
Mechanische Stimulation	29
<i>Literatur</i>	
Einfluss auf die Entzündung	30
<i>Literatur</i>	
Wachstumsfaktoren und andere wundheilungsfördernde Prinzipien	31
<i>Literatur</i>	
Kosteneffizienz und Pharmakoökonomie	33
<i>Literatur</i>	
Ausblick	35

Prof. Dr. med. Uwe Wollina; Chefarzt der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Städtischen Klinikum Dresden, Standort Friedrichstadt, Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität Dresden, Friedrichstrasse 41, 01067 Dresden.

Uwe.Wollina@klinikum-dresden.de
Telefon 0351 480-1210
Fax 0351 480-1219

Einleitung

Die Biochirurgie oder Maden-/ Larventherapie (maggot therapy, larval debridement therapy) ist eine Therapieform mit lebenden Tieren. Biologisch gesehen handelt es sich um Fliegenlarven (Nymphen). Haupteinsatzgebiet der Biochirurgie sind die chronischen Wunden der Haut. Während in der Geschichte der Medizin die Wirkung von Larven auf menschlichen Wunden eher durch den zufälligen Befall mit Fliegenlarven, die Myiasis, beobachtet wurde, ist seit Anfang des letzten Jahrhunderts die Biochirurgie, d.h. der bewusste und zielgerichtete Larveninsatz wissenschaftlich vorangetrieben worden, was auch eine industrielle Nutzung erlaubte. Im letzten Jahrzehnt wurde die Biochirurgie bezüglich ihrer Wirkungsmechanismen detaillierten Studien unterzogen. Auch die klinische Anwendung erfuhr eine Renaissance.



Abb. 1: Der Chirurg Ambroise Paré.
Bild: Wikipedia

Zur Geschichte der Wundbehandlung mit Fliegenlarven

Bereits in der Bibel wird auf die Infestation des Menschen mit Fliegenlarven Bezug genommen: „Mein Leib ist gekleidet in Maden und Schorf, meine Haut verharscht und eitert“¹. Erste Berichte zum therapeutischen Einsatz finden sich beim Ngebamba-Stamm der Aborigines in Australien und bei den amerikanischen Mayas. Jene setzten mit Tierblut getränkte Tücher der Sonne aus, damit es zur Eiablage durch Fliegen und dem darauffolgenden Einsatz auf Wunden kommen konnte^{2,3,4}. Manche Autoren sehen den französischen Chirurgen Ambroise Paré (1510-1590; Abb. 1)⁵ als den Vorreiter der Larventherapie⁶. Paré versuchte jedoch, die Larven möglichst von seinen Patienten fernzuhalten, da er in ihnen einen krankhaften oder negativen Nebeneffekt der Wunde sah, was er auch in den Schilderungen seiner Erfahrungen hervorhebt. Trotzdem beschreibt Paré eine infizierte Wunde am Schädel, welche schon nach kurzer Zeit mit Larven besetzt war. „Entgegen allen Erwartungen“, der Patient hatte ein handflächengroßes Stück Knochen verloren, erholte er sich wieder⁷.

Parés Vorstellungen waren durch die damals weit verbreitete Theorie der so genannten „generatio spontanea“ begründet. Nach dieser Theorie entstanden Larven oder Würmer spontan aus der Fäulnis nekrotischen Gewebes. So konnte man bis zu den Experimenten des italienischen Arztes und Dichters Francesco Redi im Jahre 1668, der nachwies, dass die Entstehung der Larven nur über die Ablage von Eiern durch Fliegen zu Stande kam, nicht davon ausgehen, dass es sich bei den „Würmern“ um Fliegenlarven handelte. Wirklich aus dem Weg geräumt werden konnten letzte Zweifel erst 1861 durch Louis Pasteur basierend auf der These des deutschen Physiologen Theodor Schwann.

Der Nutzen von Fliegenlarven wurde also im 17. Jahrhundert nur sporadisch erwähnt. Baron Dominique Jean Larrey (1766 -1842; Abb. 2), Chirurg in Napoleons Armee, bemerkte im Rahmen seiner Ägypten-Expedition in Syrien 1799, dass Larven der von ihm so genannten „blauen Fliege“ kein gesundes Gewebe angriffen und positiv auf die Wundheilung wirkten. Diese Erkenntnis und der Versuch, die Larven auf den Wunden zu belassen, waren jedoch insoweit zum Scheitern verurteilt, da die Soldaten sich ekelten. Der Arzt und sein medizinisches Personal setzten alles daran, die Verwundeten davon zu überzeugen, dass die Larven den natürlichen Heilungsprozess unterstützen würden – vergebens. Die Appelle blieben erfolglos und die Soldaten versuchten immer wieder die Wunden zu reinigen. Hier ein kurzer Auszug aus den bis ins Detail niedergeschriebenen Beobachtungen von Larrey: “These larvae, in effect, have an avidity only for putrifying matter, always sparing the living parts; also I have never seen, in these circumstances, evidence of hemorrhage, the insects are carried only to that depth which is the extent of the wound. [...] Although these insects were troublesome, they expedited the healing of the wounds by shortening the work of nature, and causing the sloughs to fall off”⁸.

Auch vielen Medizinern nach ihm gelang es nicht, bewusst die Larven zur Therapie einzusetzen. Offensichtlich war es leichter, lediglich den positiven Einfluss auf die Wundheilung zu beschreiben. Der erste zielgerichtete therapeutische Einsatz der Larven wurde von John Forney Zacharias, einem Chirurgen der Konföderiertenarmee, zu Zeiten des Amerikanischen Bürgerkrieges praktisch umgesetzt. Er wandte die Methode bei gangränösen Wunden an und beschrieb eine hohe Überlebensrate⁹. “During my service in the hospital at Danville, Virginia, I first used maggots to remove the decayed tissue in hospital gangrene

and with eminent satisfaction. In a single day, they would clean a wound much better than any agents we had at our command. I used them afterwards at various places. I am sure I saved many lives by their use, escaped septicemia, and had rapid recoveries”¹⁰.



Abb. 2: Der Chirurg Dominique Jean Larrey.
Bild: Wikipedia

Zum Durchbruch in der Biochirurgie kam es erst durch den amerikanischen Chirurgen William S. Baer während des 1. Weltkrieges in Frankreich (Abb. 3). Zurückgekehrt aus dem Krieg, erinnerte er sich an seine Erlebnisse mit zwei von Larven befallenen Verletzten, die überlebten. In Chicago setzte Baer bei 21 seiner Osteomyelitis-Patienten große Mengen lokal vorkommender Schmeißfliegenlarven ein. Nach zwei Monaten konnten alle Patienten genesen entlassen werden.



Abb. 3: Der Chirurg William S. Baer.
Bild: NCBI

Die Larven sorgten für ein verbessertes Débridement der Wunden, welche geruchlos und alkalisch wurden. Die Keime wurden rasch reduziert und damit verschwand der Eiter. Zur Optimierung dieser Methode entwickelten Baer und sein Schüler Stanton K. Livingston die technologischen Grundvoraussetzungen für eine therapeutische

Larvenaufzucht und neue Applikationstechniken. Zudem erforschten sie die Wirkmechanismen dieser Therapie^{11,12,13}.

Zwischen 1930 und 1940 erschienen über 100 medizinisch-wissenschaftliche Publikationen zu diesem Thema. Die Larventherapie wurde in mehr als 300 amerikanischen Krankenhäusern eingeführt und ein Pharmaunternehmen produzierte erstmals kommerziell Larven. Allerdings versetzte, nach der zusätzlich weiten Verbreitung von Sulfonamiden, die Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming im Jahre 1944 der Madentherapie den Todesstoß. Das Interesse schwand. Bis auf einige spärlich gestreute Fälle, in denen Larven zum „Ultima Ratio“ erklärt wurden, kam es zu keinen weiteren Publikationen. Hierzu erklärte Wainwright: „...Fortunately maggot therapy is now relegated to a historical backwater, of interest more for its bizarre nature than its effect on the course of medical science ... a therapy the demise of which no one is likely to mourn...“¹⁴. Dies stellte sich am Ende als Fehleinschätzung heraus. Ronald Sherman und Edward Pechter aus Kalifornien, Stephen Thomas

aus Großbritannien, Kosta Y. Mumcuoglu aus Jerusalem und Wim Fleischmann aus Bietigheim/Baden-Württemberg ist es zu verdanken, dass die Biochirurgie heute populärer denn je ist. Sie zeigten die Vorteile dieser medizinischen Methode auf, optimierten die Larvengewinnung und ihre Anwendung.

Seit 1995 wurden in Großbritannien sterile Larven von der Biosurgical Research Unit, einem Labor in Wales, hergestellt und vertrieben. In einer Übersicht von 1999 gaben 350 britische Hospitäler und medizinische Institutionen an, Biochirurgie für diverse Wunden therapeutisch zu nutzen. In Großbritannien sind die überwiegenden Nutzer Krankenschwestern¹⁵. Im Jahre 2002 kam der „Biobag“ auf den Markt¹⁶. 2004 erfolgte in den USA die FDA-Registrierung als Medizinprodukt. In Deutschland sind lebende Larven von *Lucilia sericata* (BioBag® und BioMonde® Freie Larven) seit Februar 2014 als Fertigarzneimittel zugelassen.

Literatur

1. Die Bibel: Altes Testament. Hiob 7:5.
2. Weil GC, Simon RJ, Sweadner WR. Larval or maggot therapy in the treatment of acute and chronic pyogenic infections. *Am J Surg.* 1933; 19(1):36-48.
3. Dunbar G. Notes on the Ngemba tribe of the Central Darling River of Western New South Wales. *Mankind.* 1944; 3:140-148.
4. Sherman RA, Pechter EA. Maggot therapy: a review of the therapeutic applications of fly larvae in human medicine, especially for treating osteomyelitis. *Med Vet Entomol.* 1988; 2(3):225-30.
5. Paré A, Johnson T, Spiegel A. The works of that famous surgeon Ambrose Pare. London: Printed by Mary Clarke: 1678.
6. Mulder JB. The medical marvels of maggots. *J Am Vet Med Assoc.* 1989; 195(11):1497-
7. Paré A: The Battle of S. Quentin (1557). In: Kernes G (ed) *The Apologie and Treatise of Ambroise Paré.* Chicago: University of Chicago Press 1952: 68-70.
8. Karamanou M, Rosenberg T, Liakakos T, Androutsos G. Baron Dominique-Jean Larrey (1766-1842): founder of military surgery and trauma care. *Chirurgia.* 2011; 106(1):7-10
9. Adams GW. *Doctors in blue: The medical history of the Union Army in the Civil War.* New York: Wartime Surgery 1952.
10. Chernin E. Surgical maggots. *South Med J.* 1986; 79(9):1143-5.
11. Baer WS. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blowfly). *J Bone Joint Surg.* 1931; 13:438-475.
12. Livingston SK. Maggots in the treatment of chronic osteomyelitis infected wounds and compound fractures. *Surg Gynecol Obstet.* 1932; 54:702-706.
13. Livingston SK. The therapeutic active principle of maggots. *J Bone Joint Surg.* 1936; 18:751-756.
14. Wainwright M. Maggot therapy—a backwater in the fight against bacterial infection. *Pharmacy in History.* 1988; 30(1):19-26.
15. Courtenay M. The use of larval therapy in wound management in the UK. *J Wound Care.* 1999; 8(4):177-9.
16. Grassberger M, Fleischmann W. The biobag - a new device for the application of medicinal maggots. *Dermatology.* 2002; 204(4):306.

Lucilia sericata – eine Larve wie jede andere?

Die für die Biochirurgie wohl bedeutendste der rund 120.000 Fliegenarten ist *Lucilia sericata*. Sie kommt aus der Gattung *Lucilia* und ist wegen ihrer größtenteils goldgrünen Färbung unter dem Populärnamen Goldfliegen bekannt. Diese wiederum gehören der Familie der Schmeißfliegen (*Calliphoridae*) an, welche eine Unterordnung der Zweiflügler (*Dipteren*) darstellt.

Der Genus *Lucilia* umfasst weltweit ca. 27 Arten, von größerer Bedeutung sind jedoch nur: die bereits erwähnte *Lucilia sericata* (Meigen 1826), *Lucilia ampullacea* (Villenauf 1922), *Lucilia caesar* (Linnaeus 1758), *Lucilia illustris* (Meigen 1826) und *Lucilia silvarum* (Meigen 1826)¹.

Im Folgenden sollen sich die Angaben vorwiegend auf *Lucilia sericata* (Seidengoldfliege), ob ihrer besonderen Bedeutung in der Medizin, beziehen (Abb. 4).

Lucilia sericata ist die sowohl in Waldgebieten und offenen Flächen als auch in Großstädten und Wohnungen am meisten mit den Menschen vergesellschaftet lebende Art. Die große Individuenzahl und enorme Anpassungsfähigkeit sichern ihre Verbreitung in fast allen geografischen Zonen der Erde.



Abb. 4: *Lucilia sericata*. Bild: BioMonde GmbH

Der Lebenszyklus von *Lucilia sericata*

Lucilia sericata – auch Seidengoldfliege, Goldfliege oder Schafsschmeißfliege genannt (im Englischen: Common Green Bottle Fly) (*Diptera: Calliphoridae*) - ist eine nekrophage Fliege, deren Larven sich ausschließlich von totem Gewebe ernähren. Adulte Tiere haben eine metallisch-grüne oder kupfer-grüne Färbung (Abb. 4).

Der Lebenszyklus in der Natur beginnt mit der Eiablage. Die Eier sind von weißer Farbe und länglich geformt. Die weiblichen Tiere legen ihr Geschmeiß in Schüben von 100 bis 200 Eiern ab. Bevorzugt werden hier Wunden, Kadaver, Aas, vor allem Wundränder, Nasen-, Mund- und Afteröffnungen sowie die Augenregion. Dort kann, meist auch schon vor dem eigentlichen Tod, eine Eiablage durch Fliegen festgestellt werden. In seinem etwa 45-tägigen Leben sorgt das Weibchen also für fast 2000 Nachkommen (Abb. 5).



Abb. 5: Eier von *Lucilia sericata*. Bild: BioMonde GmbH

Sowohl die Entwicklung der Eier als später auch der Larven sind in großem Maße von der Umgebungstemperatur und der Luftfeuchtigkeit abhängig. In einem feucht-heißen Milieu verkürzt sich die Entwicklung der Larven um ein Vielfaches, so dass sich innerhalb eines Jahres bis zu acht neue Generationen entwickeln können.

Die Larven schlüpfen nach 4-7 Tagen. Die frisch geschlüpften Junglarven beginnen im ersten ihrer

drei Larvenstadien damit, sich zu einer Fressgemeinschaft, einer so genannten „maggot mass“, zu sammeln, um dann in die Brutstelle einzudringen. Dieses Vorgehen schützt sie vor Umwelteinflüssen.

Die Larven (Nymphen) durchlaufen insgesamt 3 Stadien und wachsen von 3 mm im 1. Nymphenstadium (Instar 1) bis zu 10 mm im 3. Nymphenstadium (Instar 3). Die Larven sind aerob und können auf trockenen Wunden nicht überleben.



Abb. 6: *Lucilia sericata*-Larven (Instar 3). Bild: BioMonde GmbH



Abb. 7: *Lucilia sericata*-Puppen. Bild: BioMonde GmbH

Reife Larven haben eine glatte Oberfläche von weißlich-gelblicher Farbe, eine konische Form mit anterioren und posterioren Atmungsöffnungen, die Spirakeln genannt werden (Abb. 6). Die reifen Larven verlassen den ursprünglichen Lebensraum, um sich in den Boden einzugraben. Nach etwa 7-10 Tagen kommt es zur Verpuppung (Abb. 7) unter optimalen Bedingungen schlüpfen nach weiteren 6-14 Tagen die Fliegen. Der Lebenszyklus von *Lucilia sericata* ist temperaturabhängig und beträgt in der Regel zwischen 4-6 Wochen^{1,2}.

Lucilia sericata-Larven bilden in ihrem natürlichen Lebensraum eine amorphe Masse, die die einzelne

Larve schützt und optimale Wachstumsbedingungen bietet. Durch die Aggregation der Larven erhöht sich zusätzlich die lokale Temperatur und damit die chemische Reaktionsgeschwindigkeit, d.h. der Stoffwechsel. Während der größten Aktivität am Ende des zweiten/Anfang des dritten Larvalstadiums steigern die Larven ihr Gewicht auf das 100-fache.

Der dafür in erster Linie verantwortliche Verdauungstrakt liegt in Schlingen zwischen den Tracheen (Abb. 8a-c). Der larvale Trakt ist hierbei erheblich länger im Vergleich zu dem der ausgewachsenen Fliegen. Er misst bis zum Fünffachen der eigentlichen Länge. Ziel der Nahrungsaufnahme ist die Energiegewinnung, um in ca. 6 Tagen ein enormes Wachstum zu erreichen. Dabei nimmt der Mitteldarm, der morphologisch am meisten differenzierte und physiologisch der aktivste Part des Darmes, eine gesonderte Rolle ein.

Die einzelnen pH-Werte der drei Zonen sind trotz verschiedenster aufgenommener Nahrung sehr konstant. Der konstante pH kann, je nach Art, bei 2,8 bis 4,8 liegen und wird durch eine Pufferung im Inneren gewährleistet. Die Sekretion von Proteasen und wahrscheinlich auch Lipasen findet im Vorder- und Mitteldarm statt. Auch hier ist die Geschwindigkeit der Nahrungspassage temperaturabhängig. In der Mitte des letzten Stadiums stellen die Larven ihre Nahrungsaufnahme ein. Sie verlassen ihre ursprüngliche Nahrungsquelle. Nach der völligen Entleerung des Darmes und der damit verbundenen Reduzierung des Wassergehaltes verpuppen sich die Larven in einer warmen und trockenen Umgebung. Während der folgenden Ruhe kommt es zu einer Metamorphose derjenigen Teile der Larve, welche beim Imago andere strukturelle Eigenschaften besitzen. Nach zwei bis acht Wochen entsteht eine völlig neue Generation, die in den Entwicklungskreislauf eintritt.

Die Malphigi-Gefäße sind resorptive Organe am Enddarm, die hauptsächlich der Exkretion dienen (Abb. 8c). Sie enthalten Kalziumkarbonat in Form von kleinen Steinchen. Das Kalzium wird benötigt, um die mechanische Festigkeit des Kokons während des Puppenstadiums sicherzustellen. Die Verkleinerung der Malphigi-Gefäße scheint damit zusammenzuhängen, dass der Enddarm

gegen Ende der Phase der Nahrungsaufnahme leer ist. Andererseits sind die Fetteinlagerungen bemerkenswert stark vergrößert, um den Energiebedarf im Puppenstadium zu decken³ (Abb. 9a-d).

Abb. 8a-c: Histologie der Larven (Hämatoxylin-Eosin, x 100).



Abb. 8a: Larvenkopf mit Haken vor Biochirurgie (Stern).

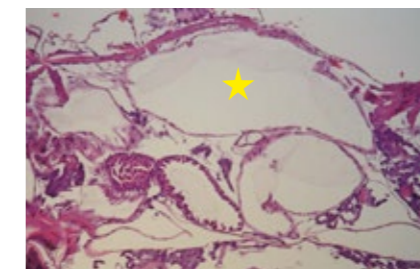


Abb. 8b: Mittelteil mit Malphigi-Gefäßen (Stern).

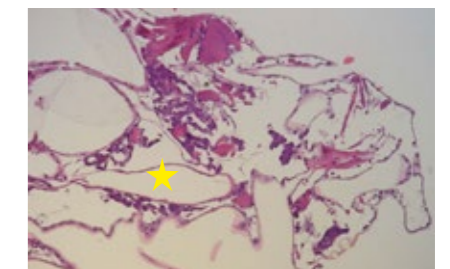


Abb. 8c: Anale Öffnung (Stern)

Abb. 9a-d: Histologie der Larven nach Biochirurgie (Hämatoxylin-Eosin).

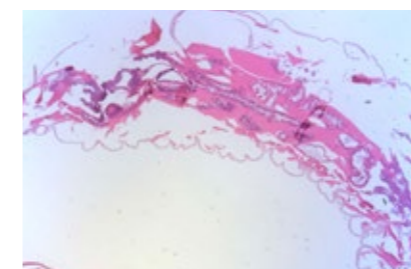


Abb. 9a: Übersicht (x20). Zunahme des Fettgewebes (x100).

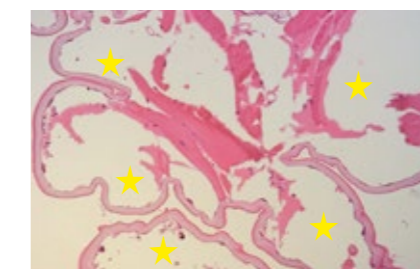


Abb. 9b: Vergrößertes Fettgewebe (x100, Sterne).

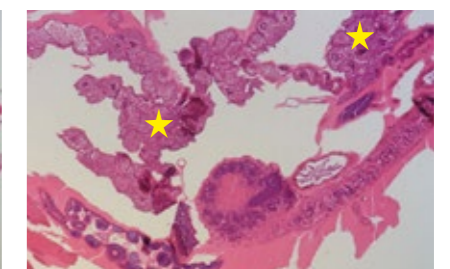


Abb. 9c: Gluko- und Mukopolysaccharide im Verdauungstrakt (x100, Sterne).

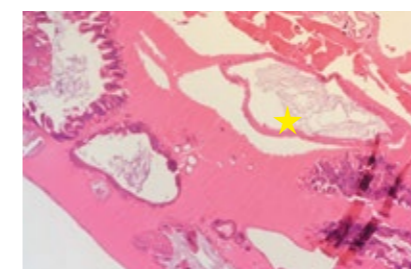


Abb. 9d: Verkleinerte Malphigi-Gefäße (x100; Stern).

Bilder 8a-c und 9a-d: U. Wollina

Literatur

1. Anderson GS. Minimum and maximum developmental rates of some forensically important *Calliphoridae* (Diptera). J Forensic Sci. 2000; 45(4):824-832.
2. Roe A, Higley LG. Development modeling of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). PeerJ. 2015; 3:e803.
3. Wollina U, Kunath N, Haroske G. Die morphologischen Veränderungen von Larven beim Einsatz in der Biochirurgie. Zeitschrift für Wundheilung. 2006; 11(4):182-185.

Desinfektion von Fliegeneiern

Die am häufigsten eingesetzte Spezies der *Calliphoridae* (Blow Flies) ist *Lucilia sericata*. Darüber hinaus wird international auch mit anderen Spezies experimentiert, ohne dass hierfür eine „Serienreife“ für den regelhaften Gebrauch erreicht wurde.

Die sterile Aufzucht der Fliegen ist eine Grundvoraussetzung für ihren medizinischen Einsatz¹. Vor dem Einsatz in der Medizin werden Larven mikrobiologisch auf potentielle Krankheitserreger

getestet. Ein kritischer Schritt für die sichere Anwendung der Larven an menschlichen Wunden ist die Freiheit der Larven von pathogenen Keimen. Hierzu werden die Fliegeneier desinfiziert und die Aufzucht der Tiere erfolgt unter speziellen kontrollierten Bedingungen. Mögliche Desinfektionsmittel sind Chlorhex-C, Povidon-Iod, Phenol und Natriumhypochlorit. Letztere Substanzen haben sich als besonders wirkungsvoll erwiesen^{2,3,4}.

Literatur

1. Gasz NE, Harvey ML. A new method for the production of sterile colonies of *Lucilia sericata*. *Med Vet Entomol.* 2017;31(3):299-305.
2. Limsopatham K, Khamnoi P, Sukontason KL, Boonyawan D, Chaiwong T, Sukontason K. Sterilization of blow fly eggs, *Chrysomya megacephala* and *Lucilia cuprina*, (Diptera: Calliphoridae) for maggot Débridement therapy application. *Parasitol Res.* 2017; 116(5):1581-1589.
3. Brundage AL, Crippen TL, Tomberlin JK. Methods for external disinfection of blow fly (Diptera: Calliphoridae) eggs prior to use in wound Débridement therapy. *Wound Repair Regen.* 2016; 24(2):384-93.
4. Sherman RA, Stevens H, Ng D, Iversen E. Treating wounds in small animals with maggot Débridement therapy: A survey of practitioners. *Vet J.* 2007; 173(1):138-143.

Die Anwendung der Larven

Bei der Biochirurgie handelt es sich um eine streng kontrollierte und durch den Arzt induzierte Myiasis. Um ein Übergreifen auf gesundes Gewebe zu verhindern, können nur solche Arten eingesetzt werden, welche reine Nekrophagen



Abb. 10: Larven für den biochirurgischen Einsatz. Hier im BioBag®. Bild: BioMonde GmbH

darstellen, d.h. sich ausschließlich von totem Gewebe ernähren. Diese Eigenschaft ist also der entscheidende Faktor in der Frage der Sicherheit aus

medizinischer Sicht. Die heute am häufigsten zur Biochirurgie eingesetzte Fliegenart stellt die fakultativ parasitische Calliphoridae *Lucilia sericata* dar¹.

Die Biochirurgie hat insbesondere durch das Auftreten multiresistenter Bakterien eine Renaissance erlebt. Larven kommen als Instar 2 und 3 zum Einsatz (Abb. 10). Sie werden entweder als Freiläufer oder im BioBag® geliefert und so auf den Wunden eingesetzt^{2,3}.

Die Biochirurgie geht mit dem kleinstmöglichen Trauma am behandelten Gewebe einher und respektiert das zelluläre Ökosystem der Wunde, regt die körpereigene Regeneration an und bedarf keiner künstlichen Fixierungen (wie Nähte oder Klammern)⁴.

Als Nekrophagen ist es *Lucilia sericata* nicht möglich, auf gesundem Gewebe zu überleben. Des-

halb ist das Débridement vor allem an den Grenzflächen zwischen abgestorbenem und gesundem Gewebe durch Biochirurgie sehr präzise und damit effektiv. Fliegenlarven sind photophobisch und ziehen sich deshalb in Wundtaschen etc. zurück, die dem chirurgischen Skalpell nicht ohne Weiteres zugänglich sind. Sie sind auch bei Osteomyelitis wirksam⁵.

Das Wachstum der Larven wurde unter simulierten Wundbedingungen über 72 h untersucht. Es gab keine Unterschiede in der Größe zwischen Freiläufern und BioBag®-Larven. Das Wachstum war während der ersten 8-24 h nach Einsatz am stärksten. Die Larven wuchsen noch nach 40-48 h. Die Mortalitätsraten waren bei Freiläufern und im BioBag® vergleichbar.

Die Aufbewahrung im Kühlschrank für > 1 Tag senkte die Überlebensrate < 50% und reduzierte das Wachstum der lebenden Larven bis zu 30% nach 12 h, jedoch nicht nach 48 h. Die Larven sollten innerhalb von 24 h nach Auslieferung verwendet werden, um eine hohe Mortalität derselben zu vermeiden⁶.

Primäres Einsatzgebiet ist die Wundbettkonditionierung. Hierzu gilt, dass komplett trockene oder sehr stark sezernierende Wunden nicht für die Biochirurgie geeignet sind, da die Larven entweder verhungern oder ertrinken. Wunden mit *Pseudomonas* sind weniger gut geeignet, da die Larven eine antimikrobielle Lücke gegen diesen Keim aufweisen. Freiläufer sind im Klinikalltag gut einsetzbar, bedürfen aber eines komplett larvendichten und luftdurchlässigen Verbandes (Abb. 11).

Starker Druck auf die mit Larven bestückte Wunde ist zu vermeiden. Hier ist der BioBag® mit Spacer eine Alternative zu Freiläufern (Abb. 12a-b).

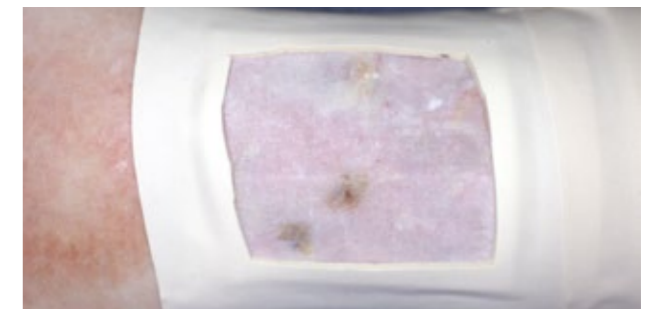


Abb. 11: Luftdurchlässiger Verband für Freiläufer. Bild: U. Wollina



Abb. 12a: BioBag®. Bild: BioMonde GmbH



Abb. 12b: Querschnitt mit Spacer. Bild: BioMonde GmbH.

BioBag®s können mit einer weitmaschigen Fettgaze abgedeckt und mit einem luftdurchlässigen Sekundärverband mit einer Saugkomresse fixiert werden. Die Saugkomresse lässt sich so bei Bedarf leicht auswechseln.

Bei Freiläufern ist eine Randfixierung durch einen zentral ausgeschnittenen selbstklebenden Polyurethanverband oder zweiseitig-haftende Gelstreifen vorzubereiten. Die Abdeckung kann mit dem Applikationsnetz erfolgen, welches die Randfixierung überlappen sollte. Der Sekundärverband kann wiederum mit Saugkomresse und Mullbinde komplettiert werden.

Es empfiehlt sich, die Larven nach 4 Tagen zu

wechseln, da ihre Aktivität bzgl. Mobilität und Débridement nachlässt. In der internationalen Literatur werden auch kürzere Wechselzeiten angegeben⁷.

Die Biochirurgie kann bei venösen Ulzera auch in Kombination mit einer Kompressionsbandagierung vorgenommen werden. Ist die zu behandelnde Wunde recht flach, empfiehlt es sich um das Ulkus mit Schaumstoff als Spacer abzupolstern⁸.

Die Entsorgung der Larven erfolgt über einen verschlossenen Abfallbeutel als Klinikabfall. Larven sollten nicht über 25° C gelagert und nicht eingefroren werden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht zu den Aspekten, die beim Einsatz der Biochirurgie zu berücksichtigen sind.

Tabelle 1
Faktoren des Einsatzes der Biochirurgie in der Wundbehandlung

- Die Biochirurgie eignet sich nicht für trockene nekrotische Wunden.
- Die Biochirurgie sollte bei Patienten mit Gerinnungsstörungen und unter Antikoagulantien nicht durchgeführt werden, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten starker Blutungen besteht.
- Schmerzen bedürfen einer Behandlung. Zeitweilige Pyrexie und verstärkter Schmerz können beim Einsatz der Biochirurgie auftreten. Die Ursachen der Pyrexie sind nicht geklärt. pH-Veränderungen im Gewebe sind an der Schmerzentstehung beteiligt.
- Vor Einsatz der Larven sind alle vorher verwendeten Maßnahmen des Débridements zu beseitigen (Gelreste etc.). Die Wunden sind mit physiologischer NaCl-Lösung oder Ringer-Lösung zu spülen.
- Da Larven Sekrete und Exkretionen abgeben, die Enzyme enthalten, ist die Wundumgebung zu schützen (Schutzfilm oder Hydrokolloid-Verband).

Literatur

1. Sherman RA, Hall MJR, Thomas S. Medicinal maggots: an ancient remedy for some contemporary afflictions. *Annu Rev Entomol.* 2000;45:55-81.
2. Wollina U, Karte K, Herold C, Looks A. Biosurgery in wound healing – the renaissance of maggot therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(4):285-289.
3. Wollina U, Karte K, Herold C, Looks A. Biochirurgie in der Behandlung chronischer Wunden. *Akt Dermatol.* 2001;27(6):183-186
4. Manhes H, Lescq G, Rabischong P. La biochirurgie: Essai de définition d'une nouvelle philosophie chirurgicale. *RFM Revue française de mécanique.* 1998;1(1):53-54.
5. Sherman RA, Pechter EA. Maggot therapy: a review of the therapeutic applications of fly larvae in human medicine, especially for treating osteomyelitis. *Med Vet Entomol.* 1988;2(3):225-30.
6. Čičková H, Kozánek M, Takáč P. Growth and survival of blow-fly *Lucilia sericata* larvae under simulated wound conditions: implications for maggot Débridement therapy. *Med Vet Entomol.* 2015;29(4):416-24.
7. Campbell N, Campbell D. A retrospective, quality improvement review of maggot Débridement therapy outcomes in a foot and leg ulcer clinic. *Ostomy Wound Manage.* 2014;60(7):16-25.
8. Wollina U. Biochirurgie/ Madentherapie – eine wirksame Methode zur Wundbettkonditionierung chronischer Wunden. *Medizin & Praxis Spezial „Chronische Wunden“.* 2008:60-64.

Kontraindikationen und mögliche Nebenwirkungen

Die Therapie mit Larven setzt das Einverständnis des mündigen Patienten voraus. Trocken und sehr stark nässende Wunden sind keine empfehlenswerte Indikation für den Einsatz von *Lucilia sericata*. Stark von *Pseudomonas* besiedelte Wunden sprechen deutlich schlechter auf die Reinigung mit Larven an. Die Biochirurgie ist bei Wunden im Rahmen eines *Pyoderma gangraenosum* unwirksam – die Larven zeigen eine hier sehr hohe Mortalitätsrate¹. Allergien gegen die Larven stellen eine absolute Kontraindikation dar. Sie sind aber eine Rarität.

Infizierte Wunden stellen per se keine Kontraindikation dar. Im Gegenteil, die Biochirurgie hat sich als effektiv in der Infektionskontrolle erwiesen und infizierte postoperative Wunden zur Abheilung gebracht^{2,3,4}. Der Einsatz bei septischer Arthritis wird nicht empfohlen².

Missempfindungen und temporäre Schmerzempfindungen sind außerhalb der Indikation diabetische Ulzera häufiger festzustellen, machen aber nur selten einen Therapieabbruch erforderlich. In einer Untersuchung von 435 mit Biochirurgie behandelten Patienten gaben 38% Schmerzen an.

Literatur

1. Renner R, Treudler R, Simon JC. Maggots do not survive in pyoderma gangrenosum. *Dermatology.* 2008;217(3):241-3.
2. Steenvoorde P, Jacobi CE, Van Doorn L, Oskam J. Maggot Débridement therapy of infected ulcers: patient and wound factors influencing outcome - a study on 101 patients with 117 wounds. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(6):596-602.
3. Wang SY, Wang JN, Lv DC, Diao YP, Zhang Z. Clinical research on the bio-Débridement effect of maggot therapy for treatment of chronically infected lesions. *Orthop Surg.* 2010;2(3):201-6.
4. Hwang JH, Modi HN, Suh SW, Hong JY, Yang JH, Park JH. Maggot Débridement therapy for postsurgical wound infection in scoliosis: a case series in five patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(4):313-9.
5. Mumcuoglu KY, Davidson E, Avidan A, Gilead L. Pain related to maggot Débridement therapy. *J Wound Care.* 2012;21(8):400, 402, 404-5.
6. Steenvoorde P, van Doorn LP. Maggot Débridement therapy: serious bleeding can occur: report of a case. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2008;35(4):412-4.

Der Unterschied zwischen Freiläufern und Bio-Bag®s war nicht signifikant⁵.

Gerade zu Beginn der biochirurgischen Behandlung wird die Sekretion aus den Wunden ange-regt. Dies dient zusätzlich zur Wundreinigung und muss bei der Wahl des Sekundärverbandes berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder solche die Antikoagulantien erhalten, wird empfohlen die Behandlung mit der Larventherapie unter stationären Bedingungen durchzuführen, da es hier zu Blutungen kommen kann. Blutungen machen eine rasche Behandlung derselben erforderlich, welche im Krankenhaus rascher und einfacher zu bewerkstelligen ist⁶.

Indikationen

Chronische Ulzera

Bei chronischen Wunden wie der Ulcera crurum spielt die Ätiologie der Wunden eine entscheidende Rolle für die Prognose. Die günstigste Prognose zeigen rein venöse Ulzerationen. Postthrombotische, gemischt arterio-venöse und diabetische Ulcera sind prognostisch ungünstiger. Arterielle Ulcera ohne Aussicht auf gefäßchirurgische Verbesserung der Durchblutungssituation und Dekubitalulzera ohne Aussicht auf Mobilisation des Patienten zeigen die schlechteste Prognose bezüglich Abheilung der Geschwüre¹. Die folgenden Ausführungen fokussieren auf ve-

nöse und gemischt arteria-venöse Ulzera. Bereits in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts fasste Robinson² die Behandlungsergebnisse von 5750 weltweit biochirurgisch therapierten Patienten zusammen.

Er kontaktierte 605 Ärzte, die diese Therapieform verwendeten. 91,2% der Ärzte schätzte die Larventherapie als nützlich ein². Eine Übersicht zu randomisierten Studien ist in Tabelle 2 aufgeführt. Der Effekt einer Biochirurgie auf chronische Ulzera kann in den Einfluss auf die Wundheilungsrate sowie die erforderliche Zeit bis zur Abheilung kategorisiert werden.

Tabelle 2
Randomisierte Studien zur Biochirurgie (BS)

Reference	n	Trial	Study arms	Outcome
Opletalová <i>et al.</i> 2012	119	Phase III Ulcus cruris 2 Zentren	BS Good ulcer care	Debridement Tag 15 55,4% (BS) vs. 53,8% (Kontrolle); p= 0,78
Mudge <i>et al.</i> 2014	64	Ulcus cruris Multicenter	BS (BioFoam) Purilon-Gel	Debridement Tag 21 99,9% (BS) vs. 34,3% (Purilon) komplett gereinigt, p=0.001
Davies <i>et al.</i> 2015	40	Venöses Ulcus cruris	BS plus Kompression Kompression allein	Débridement Tag 4 84% (BS) vs. 50% (Kontrolle), p<0,05
Dumville <i>et al.</i> 2009	267	Ulcus cruris Multicenter	BS, lose & BioBag® Hydrogel	Zeit bis zum kompletten Débridement 14d (lose, 28d (BioBag®) bzw. 72 d (Hydrogel), p<0.001 (BS vs. Hydrogel)
Contreras-Ruiz <i>et al.</i> 2016	19	Venöses Ulcus cruris	BS Silber-Sulfadiazin	Nach 4 Wochen komplette Reini- gung 90% (BS) vs. 60% (Kontrolle), p=0.12
Tian <i>et al.</i> 2013	356	Diabetische Ulzera Metaanalyse	BS Good Ulcer Care	Relative Risk (RR) besser für BS bzgl. Abheilung (1,8), Amputation (0,41) und Zeit bis zur Abheilung (-3,7); 126,8 (BS) vs. 81,9 (Kontrolle), p=0.001 Antibiotika-freie Tage

In einer prospektiv-randomisierten und kontrollierten Studie wurden 105 Patienten mit belegten Wunden eingeschlossen. Davon erhielten

51 die Biochirurgie und 54 Good Ulcer Care. Die Heilungsrate war nach 15 Tagen signifikant besser in der Biochirurgie-Gruppe. Schon nach 8 Tagen

lag die Wundreinigung (Débridement) deutlich zugunsten der Biochirurgie. Am Ende der 30-Tage-Studie ergaben sich jedoch keine Differenzen bezüglich der Heilungsrate³.

In einem systematischen Review zeigte sich das Débridement mit Larven signifikant schneller und effektiver als konventionelle Maßnahmen⁴. In der Studie von Dumville *et al.*⁵ wurden 267 Patienten mit belegten oder nekrotischen venösen oder gemischt arterio-venösen Ulzera mit Biochirurgie – entweder mit Freiläufern oder im BioBag® – oder mit Hydrogel therapiert. Die erforderliche Zeit zum Débridement war zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich. Die mittlere Dauer betrug 14 Tage für Freiläufer, 28 Tage für BioBag®s und 72 Tage bei Verwendung eines Hydrogels. Die mittlere Abheilungszeit für die mittels Biochirurgie behandelten Wunden betrug 236 Tage, bei Anwendung von Hydrogel lag sie bei 245 Tagen⁵.

Im Gegensatz zur Dumville-Studie wurde in einer anderen britischen Arbeit der Einsatz der Biochirurgie in Kombination mit Kompression bei venösen Ulzera analysiert. Hierbei wurden die Patienten entweder randomisiert zur 4-lagigen Kompressionsbandagierung oder zur Kombination derselben mit der Biochirurgie. Die Wundreinigung war ausgedehnter ab Tag 4 in der Kombinationsgruppe. Der Median der Reduktion der nekrotischen Wundfläche lag bei 50% in der Gruppe mit Kompression versus 84% in der Kompressions-/ Biochirurgie-Gruppe. Nach 12 Wochen lagen die Heilungsraten bei 73% und 68%, was statistisch keine Signifikanz erreichte⁶.

In einer weiteren britischen Studie zu venösen und gemischt arterio-venösen Ulzera wurde die Biochirurgie (BioFOAM) mit einem Hydrogel (Purilongel) verglichen. Zielgröße war die Wund-

reinigung. Im Biochirurgie-Arm erzielten 96,9% der Patienten ein komplettes Débridement im Vgl. zu 34,4% der Patienten mit dem Hydrogel. Bei der Biochirurgie waren außerdem deutlich weniger Verbandwechsel erforderlich⁷.

In einem Review der englisch- und spanischsprachigen medizinischen Literatur war die Biochirurgie anderen Verfahren der Wundreinigung überlegen⁸.

In einer chinesischen Metaanalyse hatte das Débridement mittels Biochirurgie einen signifikant positiven Effekt auf die Wundheilung im Vergleich zu konventionellen Behandlungsmaßnahmen. Das relative Risiko (RR) betrug 1,80 (95%-Konfidenzintervall CI: 1,24–2,60). In der Subgruppenanalyse betrug das RR für Patienten mit diabetischen Fußulzerationen 1,79 (95% CI: 0,95–3,38) und 1,70 (95% CI: 1,28–2,27) für Patienten mit anderen Ulkustypen. Die Heilungszeit war signifikant kürzer mit der Biochirurgie mit einer standardisierten mittleren Differenz (SMD) von -0,95 (95% CI: -1,24, -0,65). Für Patienten mit diabetischen Fußulzerationen betrug die SMD -0,79 (95% CI: -1,18, -0,41), für andere Ulkustypen lag sie bei -1,16 (95% CI: -1,63, -0,69)⁹.

Wollina *et al.* (2002) haben in einer offenen Studie 30 Patienten mit chronischen Ulcera crurum vorwiegend vom venösen Typ über 4 Tage mit Larven behandelt. Zur Quantifizierung setzten sie den Wollina-Wund-Score (WWS) ein¹⁰. Der WWS verbesserte sich von 13,5 auf 6,3 insbesondere durch die gesteigerte Granulation¹¹.

In einer Fallserie von 28 Patienten mit diversen chronischen Wunden und Osteomyelitis in allen Fällen wurde die 100%-ige Eradikation der Osteomyelitis durch Biochirurgie festgestellt. Dieser Effekt war auch in der Nachbeobachtung über 3 Jah-

re konstant¹². Die Osteomyelitis war im Übrigen die erste gesicherte Indikation der Biochirurgie nach dem 1. Weltkrieg^{13,14}.

Die Biochirurgie sollte nicht mit Hydrogel-Wundverbänden kombiniert werden, da die Entwicklung der Larven nachteilig beeinflusst werden kann.¹⁵

Im Rahmen der konservativen Behandlung von Ulcera crurum werden u.a. auch Desinfektionsmittel topisch eingesetzt. Daeschlein *et al.*¹⁶ untersuchten den Einfluss dieser Substanzen auf die Vitalität medizinischer Fliegenlarven. Die Autoren konnten nachweisen, dass *Lucilia sericata*-Larven die Exposition gegenüber Octenidin, Povidon-Iod oder Polihexanid bis zu einer Stunde überlebten. Schlussfolgernd spricht nichts gegen eine kurzzeitige Anwendung dieser Desinfek-

tionsmittel bei Biochirurgie¹⁶.

Unter den chronischen Wunden bieten diabetische Ulzera und überwiegend venöse Ulzera die Hauptindikationen. Bei überwiegend arteriellen Ulzera wird die Therapie mit Larven aufgrund von Schmerzen nicht immer toleriert. Eine verbesserte Hautdurchblutung wurde auch bei diesen Patienten nach Larvenanwendung objektiviert¹⁷. Bei einem cruro-brachialen Index < 0,6 ist jedoch die Biochirurgie nicht mehr sinnvoll¹⁸. Bei den Dekubitalulzera kann die Druckbelastung auf den Wunden einen Einsatz der Biochirurgie vereiteln. Doch auch hier erzielt die Biochirurgie eine verbesserte Wundreinigung i. Vgl. zu anderen nicht chirurgischen Verfahren^{19,20}.

Literatur

1. Wollina U, Unger L, Stelzner C, Machetanz J, Schellong S. Ulcus cruris. Internist (Berl). 2013;54(11):1323-9.
2. Robinson W. Progress in maggot therapy in the United States and Canada in the treatment of suppurative diseases. Am J Surg. 1935;29(1):67-71.
3. Opletalová K, Blaizot X, Mourgeon B, Chêne Y, Creveuil C, Combemale P, Laplaud AL, Sohyer-Lebreuilly J, Domp Martin A. Maggot therapy for wound Débridement: a randomized multicenter trial. Arch Dermatol. 2012;148(4):432-8.
4. Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. Diabetes Care. 2003;26(2):446-51.
5. Dumville JC, Worthy G, Soares MO, Bland JM, Cullum N, Dawson C, Iglesias C, McCaughan D, Mitchell JL, Nelson EA, Torgerson DJ, VenUS II team. VenUS II: a randomised controlled trial of larval therapy in the management of leg ulcers. Health Technol Assess. 2009;13(55):1-182, iii-iv.
6. Davies CE, Woolfrey G, Hogg N, Dyer J, Cooper A, Waldron J, Bulbulia R, Whyman MR, Poskitt KR. Maggots as a wound Débridement agent for chronic venous leg ulcers under graduated compression bandages: A randomised controlled trial. Phlebology. 2015;30(10):693-9.
7. Mudge E, Price P, Walkley N, Harding KG. A randomized controlled trial of larval therapy for the Débridement of leg ulcers: results of a multicenter, randomized, controlled, open, observer blind, parallel group study. Wound Repair Regen. 2014;22(1):43-51.
8. Leyva-Moral JM. The effectiveness of larval therapy in the Débridement of chronic wounds; a bibliographical review. Rev Enferm. 2007;30(1):10-4.
9. Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, Wang J. A systematic review of maggot Débridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. Int J Infect Dis. 2014;25:32-37.
10. Schmidt WD, Fassler D, Liebold K, Wollina U. Contact-free spectroscopy of leg ulcers: Principle, technique, and calculation of spectroscopic wound scores. J Invest Dermatol. 2001;116(4):531-535.
11. Wollina U, Liebold K, Schmidt W-D, Hartmann M, Fassler D. Biosurgery supports granulation and Débridement in chronic wounds — clinical data and remittance spectroscopy measurement. Int J Dermatol. 2002;41(10):635-639.
12. Mirabzadeh A, Ladani MJ, Imani B, Rosen SA, Sherman RA. Maggot therapy for wound care in Iran: a case series of the first 28 patients. J Wound Care. 2017;26(3):137-143.
13. Baer WS. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blowfly). J Bone Joint Surg. 1931;13:438-475.
14. Livingston SK. Maggots in the treatment of chronic osteomyelitis infected wounds and compound fractures. Surg Gynecol Obstet. 1932;54:702-706.
15. Thomas S, Andrews A. The effect of hydrogel dressings on maggot development. J Wound Care. 1999;8(2):75-7.
16. Daeschlein G, Napp M, Assadian O, von Podewils S, Reese K, Hinz P, Matiasek J, Spitzmueller R, Humphreys P, Jünger M, Kramer A. Viability of *Lucilia sericata* maggots after exposure to wound antiseptics. Int Wound J. 2017;14(3):512-515.
17. Maeda TM, Kimura CK, Takahashi KT, Ichimura KI. Increase in skin perfusion pressure after maggot Débridement therapy for critical limb ischaemia. Clin Exp Dermatol. 2014;39(8):911-4.
18. Igari K, Toyofuku T, Uchiyama H, Koizumi S, Yonekura K, Kudo T, Jibiki M, Sugano N, Inoue Y. Maggot Débridement therapy for peripheral arterial disease. Ann Vasc Dis. 2013;6(2):145-9.
19. Health Quality Ontario. Management of chronic pressure ulcers: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2009;9(3):1-203.
20. Sherman RA. Maggot versus conservative Débridement therapy for the treatment of pressure ulcers. Wound Repair Regen. 2002;10(4):208-14.

Diabetische Ulzera

Diabetische Ulzera sind meist komplexe Wunden mit vaskulärer und neuropathischer Komponente und einer gemischten aerob-anaeroben Besiedlung. Diabetische Ulzera machen in Deutschland fast ein Drittel aller Beingeschwüre aus¹.

Diabetische Ulzera sind ein Indikator für ein erhöhtes Amputationsrisiko und kostenintensiver als vergleichbare venöse oder arterio-venöse Ulzera. Zwischen 0,8% und 10% aller Menschen mit Diabetes mellitus leiden an einem Fußulkus. Die jährliche Neuerkrankungsrate liegt bei 2,2–5,9 %. Mit > 60 000 Amputationen pro Jahr ist in Deutschland zu rechnen, ca. 70 % aller Amputationen werden bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt².

Diabetische Ulzera sind eine wichtige Indikation der Biochirurgie (Abb. 15a-b). In der Anwendung zeigt sich gerade beim diabetischen Ulkus in ca. 60 % eine temporäre Rötung der Wundumgebung, die als Ausdruck einer verstärkten Entzün-

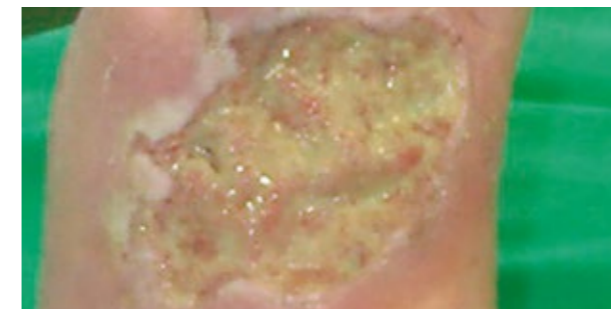


Abb. 15a: Diabetisches Fußulkus mit Belägen, Ödem und Sekretion. Die Wundumgebung ist mazeriert; Bild: U. Wollina



Abb. 15b: Ergebnis einer 4-tägigen Biochirurgie mit gut durchblutendem Granulationsgewebe, deutlicher Rückgang des Ödems und komplettes Fehlen von Belägen. Die Wundumgebung ist intakt. Bild: U. Wollina

dungsreaktion und nicht als Infektion zu deuten ist. Das Erythem ist temporär. Schmerzempfindungen sind seltener als bei anderen Wunden³.

In einer Metaanalyse von 356 Patienten, bei denen die Biochirurgie im Vergleich zu Good Ulcer Care durchgeführt wurde, zeigten sich deutliche Vorteile des Larveneinsatzes. Patienten mit der biochirurgischen Behandlung erzielten signifikant häufiger eine Abheilung (RR=1,8, 95%CI=1,07; 3,02; p=0,03), wiesen eine signifikant reduzierte Amputationsrate auf (RR=0,41, 95%CI: 0,20; 0,85; p=0,02), die Zeit bis zur Abheilung der Wunden war signifikant kürzer (RR=-3,70, 95%CI: -5,76; -1,64; p=0,0004). Die Anzahl antibiotika-freier Tage war deutlich höher in der Biochirurgie-Gruppe (126,8 ± 30,3 d vs. 81,9 ± 42,1 d; p=0,001)⁴.

Ein Vorteil der Methode ist speziell bei den häufig antibiotisch vorbehandelten diabetischen Ulzera, dass die Biochirurgie auch bei multiresistenter Keimbesiedlung anwendbar und effektiv ist⁵.

Literatur

1. Jockenhöfer F, Gollnick H, Herberger K, Isbary G, Renner R, Stücker M, Valesky E, Wollina U, Weichenthal M, Karrer S, Ku-epper B, Roesch A, Dissemmond J. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. Int Wound J. 2016;13(5):821-8.
2. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A. Diabetisches Fußsyndrom. Diabetologie. 2012;7(Suppl 2):S143-S151.
3. Marineau ML, Herrington MT, Swenor KM, Eron LJ. Maggot Débridement therapy in the treatment of complex diabetic wounds. Hawaii Med J. 2011;70(6):121-4.
4. Tian X, Liang XM, Song GM, Zhao Y, Yang XL. Maggot Débridement therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a meta-analysis. J Wound Care. 2013;22(9):462-9.
5. Pinheiro MA, Ferraz JB, Junior MA, Moura AD, da Costa ME, Costa FJ, Neto VF, Neto RM, Gama RA. Use of maggot therapy for treating a diabetic foot ulcer colonized by multidrug resistant bacteria in Brazil. Indian J Med Res. 2015;141(3):340-2.

Decubitus

Der Decubitus kann als Folge einer gestörten arteriellen Perfusion über Knochenvorsprüngen bereits durch einen operativen Eingriff in Allgemeinnarkose induziert werden. Verletzungen des Rückenmarks, Immobilität und Marasmus können zu Druckgeschwüren führen. Ältere Patienten und Patienten in Intensivtherapieeinheiten stellen eine besondere Risikogruppe dar¹.

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Biochirurgie wurde bei 103 stationären Patienten mit 145 Dekubitalulzera im Vergleich zu Good Ulcer Care untersucht. Bei 50 Patienten mit 61 Druckgeschwüren erfolgte die Biochirurgie. In der Kontrollgruppe befanden sich 70 Patienten mit 84 Druckgeschwüren. Mittels Biochirurgie konnten 80% der Wunden komplett gereinigt werden versus 48% bei konventioneller Therapie (p=0,021). Innerhalb von nur 3 Wochen zeigten larvenbehandelte Wunden nur ein Drittel an Nekrosen und doppelt so viel Granulation wie konventionell behandelte Wunden (p = 0,05 bzw. p < 0,001). Nekrosen reduzierten sich unter konventioneller Behandlung um 0,2 cm² pro Woche während sich die Wundfläche um 1,2 cm² pro Woche vergrößerte. In der Biochirurgie-Gruppe reduzierte sich das nekrotische Gewebe um 0,8 cm² pro Woche (p = 0,003) und die Wundfläche schrumpfte um

1,2 cm² wöchentlich (p = 0,001). Die Biochirurgie war effektiver und effizienter als die konventionelle Wundbehandlung².

Bei 8 Patienten mit Decubitus infolge Rückenmarkverletzung kam es unter Larvenanwendung innerhalb einer Woche zur kompletten Nekrektomie der Wunden³.

Literatur

1. Health Quality Ontario. Pressure ulcer prevention: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2009;9(2):1-104.
2. Sherman RA. Maggot versus conservative Débridement therapy for the treatment of pressure ulcers. Wound Repair Regen. 2002;10(4):208-14.
3. Sherman RA, Wyle F, Vulpe M. Maggot therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury patients. J Spinal Cord Med. 1995;18(2):71-4.

Kritische Extremitätenperfusionstörungen

Die kritische Extremitätenischämie stellt die schwerste Form der arteriellen Durchblutungsstörung dar. Sie definiert sich durch chronischen Ruheschmerz, Ulzeration oder Gangrän durch Verschluss peripherer Arterien. Sie ist assoziiert zu Majoramputationen, kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität¹. Die Revaskularisierung durch (Gefäß-) chirurgische Maßnahmen hat vor jedweder Wundbehandlung Vorrang. Ohne eine ausreichende Perfusion ist auch der Einsatz der Biochirurgie nicht angezeigt.

Literatur

1. Uccioli L, Meloni M, Izzo V, Giurato L, Merolla S, Gandini R. Critical limb ischemia: current challenges and future prospects. Vasc Health Risk Manag. 2018;14:63-74.
2. Nishijima A, Gosho M, Yoshida R, Yanagibayashi S, Takikawa M, Nishijima J, Sekido M, Yamamoto N. Effective wound bed preparation using maggot Débridement therapy for patients with critical limb ischaemia. J Wound Care. 2017;26(8):483-489.

Therapie von Wundheilungsstörungen nach Endoprothetik

Die Exposition einer Gelenkendoprothese stellt ein Risiko für einen Extremitätenverlust dar. Übliche Therapieverfahren sind Langzeitantibiose, Spülungen und regelmäßiges Débridement zur Vermeidung einer Arthrodesis oder gar Amputation¹. Durch den Einsatz der Biochirurgie über 8 Wochen konnte eine bis dato nicht heilende Wunde nach Einsatz einer Knieendoprothese bei Osteoarthritis zur Abheilung gebracht werden². (Abb. 16a-b).



Abb. 16a: Biochirurgie bei Wundheilungsstörung nach Knieendoprothetik. Freiläufer in der Wunde. Bild: U. Wollina



Abb. 16b: Fixierung mit Gelstreifen und Gaze. Bild: U. Wollina

Literatur

1. Osei DA, Rebehn KA, Boyer MI. Soft-tissue defects after total knee arthroplasty: management and reconstruction. J Am Acad Orthop Surg. 2016;24(11):769-779.
2. Wollina U, Kinscher M, Fengler H. Maggot therapy in the treatment of wounds of exposed knee prostheses. Int J Dermatol. 2005;44(10):884-6.

Behandlung warfarin-induzierter

Hautnekrosen

Warfarin-induzierte Hautnekrosen (W-HN) stellen eine seltene, aber bekannte Komplikation dieser antikoagulativen Behandlung dar. Die W-HN-Inzidenz beträgt zwischen 0,01% und 0,1% der mit Warfarin behandelten Patienten¹.

Die Biochirurgie hat hier eine Indikation zum Erhalt der betroffenen Extremität und zum Débridement der Wunde².

Literatur

1. Inayatullah S, Phadke G, Vilenski L, Pasya SK, Albrecht W. Warfarin-induced skin necrosis. *South Med J*. 2010;103(1):74-5.
2. Biscoe AL, Bedlow A. Warfarin-induced skin necrosis diagnosed on clinical grounds and treated with maggot Débridement therapy. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. pii: bcr2012007455.

Débridement bei komplexen

Handverletzungen

Komplexe Handverletzungen sind eine chirurgische Herausforderung. Atypische Infektionen können die Situation dramatisch verschlechtern. Hier kann die Biochirurgie adjuvant zur Antibiose und klassischen chirurgischen Versorgung eingesetzt werden, um die Funktionalität der Hand so gut wie möglich zu erhalten¹.

Literatur

1. Bohac M, Cambal M, Zamborsky R, Takac P, Fedeles J Sr. Maggot therapy in treatment of a complex hand injury complicated by mycotic infection. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(11):671-3.

Débridement bei Verbrennungen

Die Biochirurgie wurde zum Débridement nach 4.-gradiger Verbrennung nach einem Stromunfall

erfolgreich eingesetzt¹. Sie eignet sich auch für infizierte Verbrennungswunden².

Literatur

1. Nasoori A, Hoomand R. Maggot Débridement therapy for an electrical burn injury with instructions for the use of *Lucilia sericata* larvae. *J Wound Care*. 2017;26(12):734-741.
2. Wu JC, Lu RR, Huo R, Fu HB. Maggot therapy for repairing serious infective wound in a severely burned patient. *Chin J Traumatol*. 2012;15(2):124-5.

Débridement bei

Kalziphylaxie

Die Kalziphylaxie geht mit sehr schmerzhaften, akut auftretenden und nicht heilenden Wunden einher. Das Risiko einer sekundären Sepsis ist hoch und bedingt eine erhebliche Mortalität¹.

Zum Débridement kann hier die Biochirurgie herangezogen werden^{2,3}.

Literatur

1. Wollina U. Update on cutaneous calciphylaxis. *Indian J Dermatol*. 2013;58(2):87-92.
2. Tittelbach J, Graefe T, Wollina U. Painful ulcers in calciphylaxis – combined treatment with maggot therapy and oral pentoxifyllin. *J Dermatolog Treat*. 2001;12(4):211-4.
3. Shih AF, Little AJ, Panse G, Liu J, Yiu G, Yaggi HK, Zubek A. Maggot therapy for calciphylaxis wound Débridement complicated by bleeding. *JAAD Case Rep*. 2018;4(4):396-398.

Maligne Wunden

Maligne Wunden sind bei fortgeschrittenen Krebsleiden häufiger zu finden und führen zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Diese Wunden neigen zu Malodor und Blutungen¹.

Die Biochirurgie kann hier unter palliativen Gesichtspunkten sinnvoll zum Einsatz gebracht werden^{2,3,4}. Auch bei Orbitaexenteration aufgrund maligner Tumore eignet sich die Biochirurgie zur Infektkontrolle und Granulationsförderung⁵.

Literatur

1. Wollina U, Liebold K, Konrad H. Topical treatment of malignant wounds. *Eur J Geriatrics*. 2001;3(4):118-121.
2. Lin Y, Amin M, Donnelly AFW, Amar S. Maggot Débridement therapy of a leg wound from Kaposi's sarcoma: a case report. *J Glob Oncol*. 2015;1(2):92-98.
3. Sealby N. The use of maggot therapy in the treatment of a malignant foot wound. *Br J Community Nurs*. 2004;9(3):S16-9.
4. Dunford CE. Treatment of a wound infection in a patient with mantle cell lymphoma. *Br J Nurs*. 2001;10(16):1058, 1060, 1062, 1064-5.
5. Gericke A, Hoffmann EM, Pitz S, Pfeiffer N. Maggot therapy following orbital exenteration. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1715-6.

Leishmaniasis

Die Leishmaniasis wird in die kutanen, mukokutanen und viszeralen Formen unterteilt. In Amerika und in Eurasien finden sich unterschiedliche Erreger. Vektoren sind Mücken. Das Reservoir sind bevorzugt Kleinnager. Die kutane Leishmaniose der Alten Welt findet sich besonders im Mittelmeerraum und im Nahen Osten. Es entstehen dabei chronische, infektiöse Hautulzerationen¹.

In einem Labormodell wurde die Wirkung von dem Exkretorisch-Sekretorische Produkt (ESP) aus Instar 2- und 3- Larven von *Lucilia sericata* und *Calliphora vicina* auf das Wachstum der *Leishmania major*-Amastigoten in Makrophagen untersucht. Außerdem prüften die Autoren die Wirkung von Larven und ESP auf Hautläsionen durch *Leishmania major*-Infektion bei BALB/c-Mäusen. ESP reduzierte in vitro die Anzahl infizierter Makrophagen um das 2,6- (*Lucilia*) bzw.

1,5-fache (*Calliphora*) und hemmte das Wachstum von Amastigoten in Makrophagen um das 2,03 bzw. 1,36-fache im Vergleich zu Kontrollen. Die Hautläsionen verkleinerten sich unter ESP von *Lucilia sericata* deutlicher als unter ESP von *Calliphora vicina*².

In einer anderen Studie wurden im Goldhamster-Modell der Infektion mit *Leishmania panamensis* der Einfluss einer Biochirurgie mit *Lucilia sericata* oder *Sarconesiopsis magellanica* und die Wirkung von ESP beider Spezies untersucht. Beide Fliegenarten waren sowohl in der Anwendung von Larven als auch bei ESP wirksam und reduzierten die Ulzerationen, die narbig abheilten. Koinfektionen wurden ebenfalls reduziert. Histologische Untersuchungen zeigten teils Granulome³.

Literatur

1. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a review. *F1000Res*. 2017;6:750.
2. Sanei-Dehkordi A, Khamesipour A, Akbarzadeh K, Akhavan AA, Mir Amin Mohammadi A, Mohammadi Y, Rassi Y, Oshaghi MA, Alebrahim Z, Eskandari SE, Rafinejad J. Anti Leishmania activity of *Lucilia sericata* and *Calliphora vicina* maggots in laboratory models. *Exp Parasitol*. 2016;170:59-65.
3. Cruz-Saavedra L, Díaz-Roa A, Gaona MA, Cruz ML, Ayala M, Cortés-Vecino JA, Patarroyo MA, Bello FJ. The effect of *Lucilia sericata*- and *Sarconesiopsis magellanica*-derived larval therapy on *Leishmania panamensis*. *Acta Trop*. 2016;164:280-289.

Veterinärmedizin

Auch in der Veterinärmedizin kommen Larven von *Lucilia sericata* zum Einsatz, wenn es um die Wundbehandlung geht^{1,2}.

Hierzu werden je nach Wundsituation zwischen 5 und 12 Larven/cm² der Wundfläche zum Einsatz

gebracht. Anwendung und Kontraindikationen entsprechen im Wesentlichen denen in der Humanmedizin. Die meisten Erfahrungen liegen bei Pferden und Kleintieren vor³.

Literatur

1. Sherman R.A, Stevens H, Ng D, Iversen E. Treating wounds in small animals with maggot Débridement therapy: A survey of practitioners. *Vet J*. 2007;173(1):138-143.
2. Jones G, Wall R. Maggot-therapy in veterinary medicine. *Res Vet Sci*. 2008;85(2):394-8.
3. Choudhary V, Choudhary M, Pandey S, Chauhan VD, Hasnani JJ. Maggot debridement therapy as primary tool to treat chronic wound of animals. *Vet World*. 2016 Apr; 9(4): 403-409.

Biochirurgie – die Wirkprinzipien

Bei der Larventherapie mit lebenden Tieren kommen theoretisch mehrere Faktoren zusammen, die für den klinischen Effekt der Wundreinigung, der Minderung der bakteriellen Belastung der Wunden und letztlich der Anregung der Wundheilung verantwortlich sein können.

Dazu zählen:

- Enzyme zum Débridement
- Antiinfektiös wirkende Substanzen und Prinzipien, Reduktion des Biofilms
- Mechanische Stimulation
- Wachstumsfaktoren und andere wundheilungsfördernde Prinzipien¹.

Wenn man die Wundbettpräparation als zentrale Aufgabe der Biochirurgie ansieht, so fügt sich diese nahtlos in das TIME-Konzept der Behandlung chronischer Wunden ein². TIME ist ein Akronym für Tissue (Gewebe), Infection/ Inflammation (Infektion/ Entzündung), Moisture imbalance (Feuchtigkeit i. S. der Wundsekretion) und Edge (Wundrand – unterminiert oder ohne Auswachsen auf den Wundgrund). Larven entfernen totes Gewebe und reduzieren den Biofilm, sie beeinflussen Entzündung und mindern die bakterielle/

mykotische Besiedlung, sie fördern Granulation und Mikrozirkulation und unterstützen die Epithelisierung der Wunden³.

Im Folgenden sollen diese Faktoren detailliert betrachtet und die wissenschaftlichen Daten hierzu vorgelegt und diskutiert werden.

Literatur

1. Sherman RA. Mechanisms of maggot-induced wound healing: what do we know, and where do we go from here? *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:592419.
2. Schultz GS, Barillo DJ, Mozingo DW, Chin GA; Wound Bed Advisory Board Members. Wound bed preparation and a brief history of TIME. *Int Wound J*. 2004;1(1):19-32.
3. Pritchard DI, Čeřovský V, Nigam Y, Pickles SF, Cazander G, Nibbering PH, Bültmann A, Jung W. TIME management by medicinal larvae. *Int Wound J*. 2016;13(4):475-84.

Enzymatische Wirkung / Débridement

Larven sind effektiv im Débridement von Wunden. Man schätzt, dass 100 Larven 50 g nekrotischen Gewebes während eines Behandlungszyklus abbauen können¹. Die Larvendichte pro cm² beeinflusst die Menge des verdauten Gewebes. Eine Sättigung wird bei 5,0-7,5 Larven/cm² erreicht².

Die Larven scheiden eine Mischung von Enzymen aus, die die Nahrung vorbereiten. Im Einzelnen konnten Carboxypeptidase A und B, Leucin-Amino-peptidase, Kollagenase und Serin-Proteasen (trypsin- und chymotrypsin-artige Metalloproteinase, Aspartyl-Proteinase) nachgewiesen werden^{3,4}.

Chambers *et al.*⁵ untersuchten die Aktivität larvaler Sekretionen gegenüber Matrixkomponenten in vitro. Sie konnten 3 Klassen proteolytischer Enzyme mittels Fluoresceiniso-thiocyanat (FITC)-markiertem Casein darstellen. Hauptbestandteil sind Serin-Proteinasen (pH-Optimum zwischen 8 und 9), die sich in die Unterklassen der trypsin- und der chymotrypsin-artigen Proteinase aufteilen. Daneben fanden sie eine schwächere Fraktion von Aspartylproteinase (pH 5) und einer Metalloproteinase (pH 9). In der SDS-Elektrophorese fanden sich proteolytische Aktivitäten bei den folgenden Molekulargewichten: 33 kDa, 57 kDa, 78 kDa und 135 kDa. Die Autoren konnten zeigen, dass dieser Enzymcocktail in der Lage ist, wesentliche Haut-Matrixkomponenten aufzuspalten, wie Fibrinthromben, Fibronectin, Laminin und säurelösliches Kollagen Typ I und Typ III. Die Enzymaktivität konnte durch Präinkubation mit Phenylmethylsulphonylfluorid gehemmt werden, während 4-Amindinophenylmethylsulphonylfluoride unwirksam war.

Das deutet auf eine hauptsächliche Beteiligung chymotrypsin-artiger Aktivitäten hin. Im Verlauf des Larvenlebens nehmen diese Aktivitäten ab. Sie sind am höchsten am Tag 15.

Aspartylproteinase dürfte im Mitteldarm aktiv sein, da der pH-Wert hier zwischen 3,5 und 4,0 liegt. Für die Serinproteinase ist die Ausscheidung von Ammoniak durch die Larven von Bedeutung, da der Wund-pH zum Enzymoptimum verschoben wird. ESP (Exkretorisch-Sekretorische Produkte) wurden von Horobin *et al.*⁶ mittels Freisetzung von 7-Amino-Methylcoumarin (AMC) aus den synthetischen Peptidsubstraten Tosyl-Gly-Pro-Arg-AMC HCl (spezifisch für Thrombin und Plasmin, d.h. Serinproteasen), H-Pro-Phe-Arg-AMC HCl (spezifisch für Kallikrein und Elastase, d.h. Serinproteasen), Z-Gly-Gly-Arg-AMC HCl (spezifisch für Urokinase, d.h. Serinproteasen), Z-Phe-Arg-AMC HCl (spezifisch für Papain und Trypsin, d.h. Cystein- bzw. Serinproteasen), Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-AMC (spezifisch für Chymotrypsin, d.h. Serinproteasen), H-Leu-AMC (spezifisch für Leucinaminopeptidase, d.h. Metalloproteinase) und H-Arg-AMC 2HCl (spezifisch für Cathepsin und Amino-peptidase B, d.h. Cysteinproteinasen bzw. Metalloproteinase) charakterisiert. Die Autoren wiesen eine AMC-Freisetzung zwischen $1226,0 \pm 21,7 \mu\text{M}/\text{min}/\text{mg}$ larvaler exkretorisch-sekretorischer Produkte (ESP) (Tosyl-Gly-Pro-Arg-AMC HCl) und $19,7 \pm 0,6 \mu\text{M}/\text{min}/\text{mg}$ larvaler ESP (Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-AMC) nach. Lediglich gegenüber H-Arg-AMC 2HCl war in diesem Ansatz keinerlei Aktivität nachzuweisen. In der SDS-Elektrophorese wurde bovines Fibronectin komplett aufgespalten, was innerhalb von 48h zu Banden im Bereich von 182 kDa bis 22 kDa führte⁶.

Berger (2006) identifizierte aus dem sekretorisch-exkretorischen Produkt der Larven u.a. Cu/Zn-Superoxiddismutase, Glutathion-S-Transferase und Leuzin-Amino-peptidase. Die ersten beiden Enzyme gehören zum endogenen Redox-System⁷.

Diese proteolytischen Enzyme schließen das abgestorbene Gewebe auf und verflüssigen es, so dass es von den Larven aufgenommen werden kann⁸ (Abb. 17).

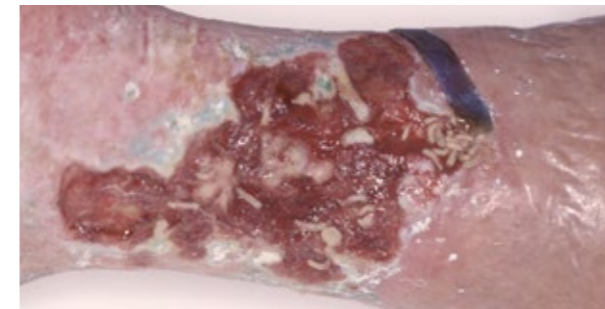


Abb. 17: Granulationsförderung durch Biochirurgie. Gut durchblutetes Granulationsgewebe und intakter Wundrand.
Bild: U. Wollina

Literatur

1. Blake FAS, Abromeit N, Bubenheim M, Li L, Schmelzle R. The bio-surgical wound Débridement: Experimental investigation of efficiency and practicability. *Wound Repair Regen.* 2007;15(5):756-761.
2. Wilson MR, Nigam Y, Jung W, Knight J, Pritchard DI. The impacts of larval density and protease inhibition on feeding in medicinal larvae of the greenbottle fly *Lucilia sericata*. *Med Vet Entomol.* 2016;30(1):1-7.
3. Dholaria S, Dalal P, Shah N, Narkhede R. Maggots Débridement therapy [MDT]. *Gujarat Med J.* 2014;69:1.
4. Pöppel AK, Kahl M, Baumann A, Wiesner J, Gökçen A, Beckert A, Preissner KT, Vilcinskas A, Franta Z. A Jonah-like chymotrypsin from the therapeutic maggot *Lucilia sericata* plays a role in wound Débridement and coagulation. *Insect Biochem Mol Biol.* 2016;70:138-47.
5. Chambers L, Woodrow S, Brown AP, Harris PD, Phillips D, Hall M, Church JC, Pritchard DI. Degradation of extracellular matrix components by defined proteinases from the greenbottle larva *Lucilia sericata* used for the clinical Débridement of non-healing wounds. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):14-23.
6. Horobin AJ, Shakesheff KM, Pritchard DI. Maggots and wound healing: an investigation of the effects of secretions from *Lucilia sericata* larvae upon the migration of human dermal fibroblasts over a fibronectin-coated surface. *Wound Repair Regen.* 2005;13(4):422-33.
7. Berger M. Identifizierung biologisch aktiver Peptide und Proteine in den Sekreten von *Lucilia sericata* im Wundheilungsgeschehen. Köln: Thesis 2006.
8. Andersen AS, Sandvang D, Schnorr KM, Kruse B, Joergensen S.N, Karlsmark T, Kroghfelt KA. A novel approach to the antimicrobial activity of maggot Débridement therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010;65(8):1646-1654.

Reduktion des Biofilms, antibakterielle Wirkungen

Chronische Wunden sind von bakteriellen Mischkulturen besiedelt. Eine bakterielle Infektion entsteht meist dann, wenn die Erreger von der Nekrose bzw. Wundoberfläche auf das vitale Gewebe übergreifen und in die Tiefe penetrieren. Zu den Symptomen wie z.B. fauliger Geruch und vermehrter Wundsekretion können Fieber und reduzierter Allgemeinzustand hinzukommen. Dann entstehen potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen wie Erysipel, Phlegmone, Lymphangitis oder Sepsis. Die Antibiotika-Resistenz stellt ein zunehmendes medizinisches wie wirtschaftliches Problem dar¹.

Bereits in den 30er Jahren des 19. Jahrhunderts wurden erstmalig verschiedene antibakterielle Substanzen des Larvenssekrets charakterisiert. Die Wirkung wird vor allem auf grampositive Bakterien entfaltet. Als antimikrobielle Wirkstoffe wurden Ammoniak und Calciumcarbonat identifiziert, welche zu einer Alkalisierung der Wunde beitragen. Dadurch würde Bakterien eine Neuan siedlung zumindest erschwert. Weiterhin enthält der Verdauungssaft bakterienabtötende Substanzen wie Phenylacetat, Phenacetaldehyd und Alantoin. Larven hinterlassen auf den Bakterienkulturrasen bakterien-freie Spuren².

Viele rezente Studien untersuchten die antimikrobiellen Eigenschaften von exkretorisch- sekretorischen Produkten (ESP) der Larven und konnten erstaunliche Effekte auf eine Vielzahl von pathogenen Keimen nachweisen^{3,4}.

Niedermolekulare Verbindungen wie p-Hydroxybenzoesäure (Molekulargewicht MW 138 Da), p-Hydroxyphenyllessigsäure (MW 152 Da) und Octahydro-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d] pyrazine-5,10-dion (MW194 Da) zeigen eine antibakteri-

elle Aktivität gegenüber *Micrococcus luteus* und / oder *Pseudomonas aeruginosa*⁵.

Mumcuoglu *et al.* (2001) gelang es, mittels konfokaler Mikroskopie und fluoreszenzmarkierten *Escherichia coli* nachzuweisen, dass Bakterien auch durch die intestinale Aktivität der Larven reduziert werden. Während Magen und vordere Darmabschnitte bakterienkontaminiert sind, ist der hintere Darmabschnitt steril⁴.

Bereits in den 30er Jahren konnte Simmons zeigen, dass Larvenexkrete eine thermostabile Substanz enthalten, die die Koloniebildung von *Staphylococcus aureus* hemmt. Darüber hinaus wies er antimikrobielle Aktivitäten gegen verschiedene *Streptococcus spp.*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris* und *Eberthella typhi* nach⁶.

Kerridge *et al.*⁷ identifizierten antibakterielle kleine Moleküle < 1kDa mit einer sehr breiten Wirksamkeit, u.a. gegen methicillin-sensitive und -resistente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* und zu einem geringeren Grade gegen den gramnegativen Keim *Pseudomonas aeruginosa*. Diese Larvenprodukte hemmten auch die hämolytische Aktivität von *Streptococcus pyogenes* und *Bacteroides spp.* Keine Aktivität wurde gegen einen vancomycin-resistenten *Enterococcus*-Stamm nachgewiesen. Die antibakteriellen larvalen Extrakte waren stabil auch nach Lyophilisierung, 16-wöchiger Lagerung sowohl im Kühlschrank (-4°C) als auch bei -21°C sowie nach mehrmaligen Auftauzyklen⁷.

Berger⁸ analysierte antibakterielle Wirkstoffe aus dem exkretorisch-sekretorischen Produkt von *Lucilia sericata*-Larven. Dabei wurden drei Ansätze genutzt: (a) die Charakterisierung des Speichel-

drüsensekretes sowie des exkretorisch-sekretorischen Produktes an Hand ihrer biologischen Aktivität, (b) eine Peptidomanalyse und (c) eine Proteomanalyse. Er konnte zeigen, dass die Peptidfraktion aus den Speicheldrüsen antimikrobielle Aktivität gegen Gram-positive (*Staphylococcus aureus*) und Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*) Keime aufweist. Fraktionierte Peptide werden mittels MALDI-MS-Analyse aufgearbeitet. Bei der Betrachtung der MALDI-Spektren fällt auf, dass in jeder Fraktion mehr als 10 Peptide nachweisbar sind, die im Größenbereich von 0,9 bis 3,5 kDa streuen. Bei weiterer Aufarbeitung mittels LC-ESIMS/MS wurden Sequenzinformationen über 11 Peptide erhalten und mit Daten aus der Datenbank von *Drosophila melanogaster* verglichen, um homologe Proteine und Peptide zu erfassen. Für einen Teil der Peptide war die Suche erfolgreich, wie z.B. für das Peptid 1971 Da und das Peptid 2321,8 Da. Über den Sequenzvergleich konnte eines der Peptide als Inhibin identifiziert werden. Inhibin, welches Activin enthält, hat möglicherweise wachstumsfördernde, wundheilungsstimulierende Eigenschaften. Das zweite Peptid ist wahrscheinlich antimikrobieller Natur, weil es einen hohen Anteil aromatischer Aminosäuren aufweist, wie es typisch ist für antimikrobielle Peptide. Zur Identifizierung von Proteinen im exkretorisch-sekretorischen Produkt wurde eine Peptidmassenkartierung in Kombination mit Peptid-Mass-Fingerprint (PMF) durchgeführt. Es konnten ca. 200 verschiedene Proteine dargestellt werden, meist im Größenbereich zwischen 20-40 kDa. Neben verschiedenen anderen Proteinen konnte Dermaseptin (8,5 kDa, 77 Aminosäuren) dargestellt werden, das als Propeptid für ein antibakterielles Peptid mit Wirkung gegen Gram-positive und Gram-negative Erreger wirksam ist. Dieser Effekt wird über eine Störung des Memb-

ranpotentials vermittelt. Man nimmt an, dass Dermaseptin vom Typ der membran-zerstörenden Peptide ist⁸.

Daeschlein *et al.*⁹ nutzten den modifizierten Europäischen quantitativen Verdünnungstest EN 1040, um die antibakteriellen Aktivitäten von *Lucilia sericata*-Larven zu bestimmen. Sie setzten dabei eine Kokultur von Larven und Bakterien an und verglichen die Zahl bakterieller Kulturen mit bzw. ohne Larven nach 24, 48 und 72 Stunden. Der mittlere Log₁₀-Reduktionsfaktor war >4 für *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli* und MRSA. Damit erfüllen die Larvenskrete die Anforderungen an ein Antiseptikum. Die Larven enthielten sichtbare Bakterien bis zu 48 Stunden nach Kontakt und schieden solche auch noch aus. Sie sollten deshalb nach Gebrauch als Medizinabfall behandelt werden⁹.

DNase wird ebenfalls sezerniert und greift extrazelluläre bakterielle DNA in Biofilmen an. Hiermit wird u.a. die Virulenz von *Pseudomonas aeruginosa* reduziert¹⁰.

Es wurden septisch-induzierbare Gene bei *Lucilia sericata* identifiziert wie ein Sapecin-B Homologes, prolin-reiche antimikrobielle Peptide (AMPs), Serin-Proteasen und Insekten- Lysozyme^{11,12}.

cDNA-Bibliotheken, welche aus mikrodisszezierten Speicheldrüsen und ganzen Larven gewonnen wurden, sind mit transposon-assistiertem Signal-Trapping (TAST) zur Identifizierung sezernerter Proteine untersucht worden. Im Rahmen dessen wurde ein Defensin namens Lucifensin entdeckt. Lucifensin ist wirksam gegen *Staphylococcus carnosus*, *Streptococcus pyogenes* und *Streptococcus pneumoniae* (minimale Hemmkonzentration - MIC 2 mg/L) sowie gegen Sta-

phylococcus aureus (MIC 16 mg/L). Die MIC für Enterococcus faecalis betrug 32 mg/L. Lucifensin ist unwirksam gegenüber Gram-negativen Bakterien. Die MIC von Lucifensin für den methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) und den glycopeptid-intermediären Staphylococcus aureus (GISA) lag zwischen 8 bis >128 mg/L¹³.

Eine Expression von Lucifensin findet sich in den Speicheldrüsen schon nach 5-6 Stunden nach dem Schlüpfen der Larven. Das Maximum wird nach 24 Stunden erreicht und bleibt auch in den Stadien Instar 2 und 3 erhalten. Lediglich am Ende des dritten Stadiums fällt die Expression vor der Wanderung zum Verpuppungsplatz. Die Lucifensin-Expression wurde durch orale Aufnahme verschiedener Bakterien nicht verändert. Allerdings wurde die Lucifensin-Expression in den Fettkörpern deutlich nach oben gefahren, wenn Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa präsent waren¹⁴.

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie wurden 19 Patienten mit venösen Ulcera über 4 Wochen mit der Biochirurgie oder mit Silber-Sulfadiazin-Creme behandelt. Die Biochirurgie war der Silber-Sulfadiazin-Creme bezüglich der Reduktion der Bakterienlast überlegen. Die

Anzahl koloniebildender Einheiten pro Gramm lag in der Biochirurgie-Gruppe im Median bei 1.16×10^6 und bei der Kontrollgruppe bei 3.91×10^6 (p 0.05)¹⁵.

In einer Studie mit 91 Patienten, die an diabetischen Fußulzera litten, wurde nach Biochirurgie die Beseitigung nahezu aller Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien einschließlich methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA) beobachten. Die Larven blieben jedoch ineffektiv gegen Pseudomonas sp. und Acinetobacter sp. Die antimikrobielle Wirkung dauerte für 7–13 Tage nach der Entnahme der Larven an¹¹.

In einem experimentellen Ansatz konnte gezeigt werden, das ESP insbesondere aus Instar 3-Larven wirksam den Biofilm von Pseudomonas aeruginosa auf metallischen Oberflächen (wie bei Implantaten) aufbrechen können¹⁶.

ESP zeigen nicht nur antibakterielle, sondern auch antifungale Wirkungen¹⁷.

Andere Faktoren, die Biofilme beseitigen helfen sind DNase, Chymotrypsin und die Zersetzung von polysaccharide intercellular adhesion (PIA) und accumulation associated protein (AAP)¹⁸.

Literatur

1. Esposito S, Noviello S, Leone S Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis. 2016;29(2):109-15.
2. Schmelz A, Kramer M, Beck A, Kinzl L, Keppler P, Einsiedel T. Renaissance einer alten Therapieoption: Die Behandlung von Problemwunden mit Fliegenmaden. Klinikarzt. 2004;33:246-249.
3. Bexfield A, Bond AE, Roberts EC, Dudley E, Nigam Y, Thomas S, Newton RP, Ratcliffe NA. The antibacterial activity against MRSA strains and other bacteria of a <500Da fraction from maggot excretions/secretions of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). Microbes Infect. 2008;10(4):325-33.
4. 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;38:161-6.
5. Huberman L, Gollop N, Mumcuoglu KY, Breuer E, Bhusare SR, Shai Y, Galun R. Antibacterial substances of low molecular weight isolated from the blowfly, *Lucilia sericata*. Med Vet Entomol. 2007;21(2):127-31.
6. Simmons SW. The bactericidal properties of excretions of the maggot of *Lucilia sericata*. Bull Entomol Res 1935;26:559-563.
7. Kerridge A, Lappin-Scott H, Stevens JR. Antibacterial properties of larval secretions of the blowfly, *Lucilia sericata*. Med Vet Entomol. 2005;19(3):333-7.
8. Berger M. Identifizierung biologisch aktiver Peptide und Proteine in den Sekreten von *Lucilia sericata* im Wundheilungsgeschehen. Köln: Thesis 2006
9. Daeschlein G, Mumcuoglu KY, Assadian O, Hoffmeister B, Kramer A. In vitro antibacterial activity of *Lucilia sericata* maggot secretions. Skin Pharmacol Physiol. 2007;20(2):112-5.

Literatur – Fortsetzung

10. Brown A, Horobin A, Blount DG, Hill PJ, English J, Rich A, Williams PM, Pritchard DI. Blow fly *Lucilia sericata* nuclease digests DNA associated with wound slough/eschar and with *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. Med Vet Entomol. 2012;26(4):432-9.
11. Valachová I, Takáč P, Majtán J. Midgut lysozymes of *Lucilia sericata* - new antimicrobials involved in maggot Débridement therapy. Insect Mol Biol. 2014;23(6):779-87.
12. Altincicek B, Vilcinskas A. Septic injury-inducible genes in medicinal maggots of the green blow fly *Lucilia sericata*. Insect Mol Biol. 2009;18:119-25.
13. Andersen AS, Sandvang D, Schnorr KM, Kruse T, Neve S, Jørgensen B, Karlsmark T, Krogfelt KA. A novel approach to the antimicrobial activity of maggot Débridement therapy. J Antimicrob Chemother. 2010;65(8):1646-54.
14. Valachová I, Bohová J, Pálošová Z, Takáč P, Kozánek M, Majtán J. Expression of lucifensin in *Lucilia sericata* medicinal maggots in infected environments. Cell Tissue Res. 2013;353(1):165-71.
15. Contreras-Ruiz, Fuentes-Suárez A, Arroyo-Escalante S, Moncada-Barron D, Sosa-de-Martínez MC, Maravilla-Franco E, Domínguez-Cherit JG Comparative Study of the Efficacy of Larva Therapy for Débridement and Control of Bacterial Burden Compared to Surgical Débridement and Topical Application of an Antimicrobial. Gac Med Mex 2016; 152 (S2)
16. Cazander G, van Veen KE, Bouwman LH, Bernards AT, Jukema GN. The influence of maggot excretions on PAO1 biofilm formation on different biomaterials. Clin Orthop Relat Res. 2009;467(2):536-45.
17. Evans R, Dudley E, Nigam Y. Detection and partial characterization of antifungal bioactivity from the secretions of the medicinal maggot, *Lucilia sericata*. Wound Repair Regen. 2015;23(3):361-8.
18. Yan L, Chu J, Li M, Wang X, Zong J, Zhang X, Song M, Wang S. Pharmacological properties of the medical maggot: A novel therapy overview. Evid Based Complement Alternat Med. 2018;2018:4934890.

Mechanische Stimulation

Larven bewegen sich frei über den Wundgrund. Die hakenförmigen Mandibeln helfen in der Vorwärtsbewegung und können mechanisch die Wundheilung stimulieren. Die Tiere verfügen

über Stacheln, die wie eine Raspel auf der Wundoberfläche wirken¹.

Literatur

1. Sherman RA. Mechanisms of maggot-induced wound healing: what do we know, and where do we go from here? Evid Based Complement Alternat Med. 2014;2014:592419.

Einfluss auf die Entzündung

Die entzündliche Wundheilungsphase ist ein physiologischer Bestandteil der normalen Wundheilung. Bei chronischen Wunden findet sich jedoch eine fortgesetzte Entzündungsreaktion.

Cazander *et al.*¹ untersuchten Seren von gesunden und von post-operativen Patienten. ESP von *Lucilia sericata* reduzierte in vitro die Komplementaktivierung bei beiden Gruppen, wahrscheinlich durch den Abbau der Komplementkomponenten C3 und C4.

Extrakte aus den Speicheldrüsen von *Lucilia sericata* wurden hinsichtlich ihrer Wirkungen auf opsonisiert zymogen-stimulierte Neutrophile und unstimulierte Neutrophile untersucht. Die Extrakte zeigten eine Reduktion der Sauerstoffradikalbildung und der Freisetzung von Myeloperoxidase ausschließlich bei stimulierten Granulozyten².

Ein analoger Effekt wird auch bei Stimulation der

Neutrophilen durch andere Substanzen beobachtet. Zusätzlich hemmen ESP aus *Lucilia sericata* die Neutrophilen-Migration und beeinflussen die Wechselwirkung von Neutrophilen mit Endothelzellen³.

Die ESP aus *Lucilia sericata* beeinflussen auch Monozyten/ Makrophagen. In vitro hemmen sie die Bildung proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor- (TNF)- α , Interleukin- (IL-) 12 und den inhibitorischen Makrophagen-Migrationsfaktor. Andererseits erhöhen sie die Produktion der antiinflammatorischen Zytokine wie IL-10 durch erhöhte Konzentrationen von zyklischem Adenosinmonophosphat (AMP). Die Differenzierung der Monozyten wird vom proinflammatorischen Phänotyp hin zu einem proangiogenem Typ gefördert⁴.

Literatur

1. Cazander G, Jukema GN, Nibbering PH. Complement activation and inhibition in wound healing. Clin Dev Immunol. 2012;2012:1-14.
2. Pecivova J, Macickova T, Takac P, Kovacsova M, Cupanikova D, Kozanek M. Effect of the extract from salivary glands of *Lucilia sericata* on human neutrophils. Neuro Endocrinol Lett. 2008;29(5):794-797.
3. van der Plas MJ, van der Does AM, Baldry M, Dogterom-Baldering HC, van Gulpen C, van Dissel JT, Nibbering PH, Jukema GN. Maggot excretions/secretions inhibit multiple neutrophil pro-inflammatory responses. Microbes Infect. 2007;9(4):507-14.
4. van der Plas MJ, van Dissel JT, Nibbering PH. Maggot secretions skew monocyte-macrophage differentiation away from a pro-inflammatory to a pro-angiogenic type. PLoS One. 2009;4(11):e8071.

Wachstumsfaktoren und andere wundheilungsfördernde Prinzipien

ESP von *Lucilia sericata* wurden bezüglich ihrer Auswirkungen auf Keratinozyten, Endothelzellen, Fibroblasten und Monozyten untersucht. Die Autoren verwandten Affymetrix Genexpressions-Arrays, um die möglichen Änderungen in der Genexpression bei den an der Wundheilung beteiligten Zellen zu analysieren. Dabei zeigten Keratinozyten die geringfügigsten Veränderungen (5 Gene, Aktivitätserhöhung maximal 2,3-fach) und THP1-Monozyten die ausgeprägtesten (233 Gene, Aktivitätserhöhung maximal 44,4-fach). Der Effekt war dosis-abhängig und fokussiert auf Immunantwort-Gene. Andererseits wurde keine Auswirkungen der Exkretionsprodukte auf die Vitalität der Zellen, Proliferation, Migration und Angiogenese beobachtet¹.

Lucilia sericata verfügt über einen Purin-Katabolismus. Mit Hilfe des Enzyms Urat-Oxidase, welches in den Malpighi-Organen lokalisiert ist, wird aus Harnstoff Allantoin produziert und über den Enddarm ausgeschieden. Allantoin fördert die Zellproliferation, die Epithelbildung und entfernt nekrotisches Gewebe. Es hat anabole, antioxidative, feuchtigkeitsspendende, glättende, keratolytische, penetrationsfördernde und antimutagene Eigenschaften².

Im Rahmen einer Studie wurden Hämolymphe, Verdauungsflüssigkeit und das Häutungshormon (20-Hydroxyecdysol) von *Lucilia sericata* gesammelt und ihre Wirkung auf menschliche Fibroblasten getestet. Dabei wurde festgestellt, dass jeder dieser Extrakte das Wachstum der Fibroblastenkulturen stimuliert, jedoch nur um 12 %. So viel bewirkte der epidermale Wachstumsfaktor EGF auch allein. Eine signifikante Erhöhung

der Fibroblasten-Proliferation ergab sich, wenn die Extrakte mit EGF gemeinsam verwendet wurden. Darüber hinaus hatte die Verdauungsflüssigkeit signifikante Auswirkungen auf die Fibroblasten, wenn sie mit dem Zytokin Interleukin- (IL-) 6 kombiniert wurden³.

ESP fördern in vitro die Migration von Fibroblasten auf Fibronectin-beschichteten Oberflächen durch Abbau von Fibronectin über Serin-Proteinasen^{4,5}.

ESP von *Lucilia sericata* wurden bezüglich ihrer wundheilungsfördernden Eigenschaften für Hautwunden am Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes mellitus bei Ratten und einer Vergleichsgruppe untersucht. Bei diesem Modell ist eine verzögerte Wundheilung charakteristisch. Die Forschergruppe analysierte die Expression von Kollagen I und III sowie des NF-kappaB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). NF-kappaB ist eine Gruppe homo- und heterodimerischer Transkriptionsfaktoren, die zentraler Bestandteil eines Netzwerks unterschiedlicher Signaltransduktionswege in der Zelle sind. Unter dem Einfluss der ESP aus den Larven wurde vermehrt Kollagen I bei Kontrollen aber auch bei den Tieren mit Diabetes gebildet. Hierdurch kam es auch zu einer verstärkten Wundkontraktion, was die Wundfläche reduzierte. NF-kappaB zeigte eine vermehrte Aktivität in den diabetischen Wunden und normalisierte nach 3-7 Tagen Behandlung mit ESP⁶.

In einer kombinierten In Vivo- und In Vitro-Studie bei diabetischen Ulzerationen und mit Kulturen humaner Endothelzellen aus der Umbilikalvene (HUVECs) wurde der Einfluss von ESP der Larven auf Angiogenese und Zellvermehrung untersucht. Es zeigte sich in vivo, dass Granulation und Neoangiogenese in den diabetischen Wunden durch die Biochirurgie angeregt wurden. Sowohl CD34 (Endothel) als auch CD68 (Makrophagen) wurden

vermehrt exprimiert. In vitro, stimulierten die Exkretionsprodukte die HUVEC-Proliferation, verbesserten die Tubenbildung und erhöhten die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors- (VEGF-) 2 dosis-abhängig. Proteinanalysen haben zeigen können, dass ESP ein Schlüsselprotein der Signalübertragung aktiviert - AKT1 - jedoch keinen Einfluss auf ERK1/2 zeitigt⁷.

ESP enthalten u.a. die Aminosäuren L-Histidin, 3-Guanidinpropionsäure und L-Valinol, welche spezifisch die Proliferation humaner Endothelien steigern, während Fibroblasten nicht beeinflusst werden⁸.

Die Anwendung der Biochirurgie führt bereits nach einmaliger Applikation innerhalb 48 h zu einer Steigerung des zirkulierenden Hepatozyten-Wachstumsfaktors (HGF), der auch an der Wundheilung partizipiert⁹.

Die Biochirurgie induziert bei Patienten mit diabetischen Ulzera vermehrt endotheliale microRNA (miR-126), die auch in das periphere Blut abgegeben wird. miR-126 ist ein zentraler Regulator der Angiogenese. Sie verstärkt die proangiogenen Effekte des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors VEGF und des Fibroblasten-Wachstumsfaktors FGF. Die Ausbildung von Blutgefäßen wird durch Hemmung des intrazellulären antiangiogenen Faktors Spred-1 gefördert¹⁰.

Diese Studien unterstützen die These einer verbesserten Mikrozirkulation durch Biochirurgie, wie sie von Remissionspektroskopie-Befunden abzuleiten sind. Auf diese Weise wird auch das Ödem im Wundgewebe reduziert¹¹. (Abb. 18).

Serin-Proteasen aus *Lucilia sericata* induzieren die Blutgerinnung in humanem Plasma und Vollblut durch Aktivierung von Kontaktphase-Proteinen wie Faktor XII, Kininogen und Faktor IX¹².

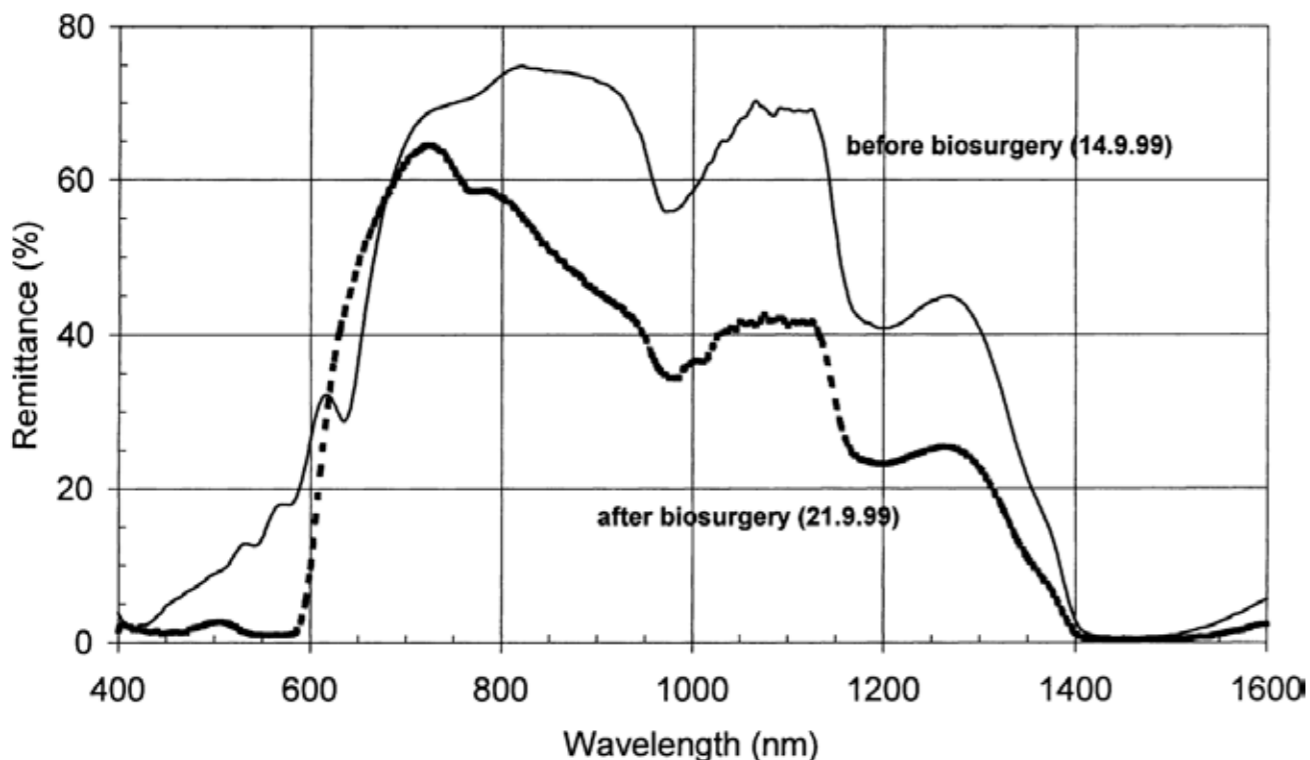


Abb. 18: Kontaktfreie Remissionspektroskopie eines chronischen Ulcus cruris vor und nach Biochirurgie. (Wollina et al. 2002)

Eine spezielle Serin-Proteinase, Sericase, spaltet Plasminogen. Gemeinsam mit einem ebenfalls in ESP identifizierten Kofaktor fördert Sericase die

Plasminogenaktivator-induzierte Fibrinolyse und fördert hierdurch indirekt die Keratinozyten-Migration vom Wundrand her¹³.

Literatur

1. Daurus Singorenko P, Rosario R, Windsor JA, Phillips AR, Blenkiron C. The transcriptional responses of cultured wound cells to the excretions and secretions of medicinal *Lucilia sericata* larvae. *Wound Repair Regen.* 2017;25(1):51-61.
2. Baumann A, Skaljic M, Lehmann R, Vilcinskas A, Franta Z. Urate Oxidase produced by *Lucilia sericata* medical maggots is localized in Malpighian tubes and facilitates allantoin production. *Insect Biochem Mol Biol.* 2017;83:44-53.
3. Prete PE. Growth effects of *Phaenicia sericata* larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy. *Life Sci.* 1997;60(8):505-510.
4. Horobin AJ, Shakesheff KM, Woodrow S, Robinson C, Pritchard DI. Maggots and wound healing: an investigation of the effects of secretions from *Lucilia sericata* larvae upon interactions between human dermal fibroblasts and extracellular matrix components. *Br J Dermatol.* 2003;148(5):923-33.
5. Horobin AJ, Shakesheff KM, Pritchard DI. Promotion of human dermal fibroblast migration, matrix remodelling and modification of fibroblast morphology within a novel 3D model by *Lucilia sericata* larval secretions. *J Invest Dermatol.* 2006;126(6):1410-8.
6. Tombulturk FK, Kasap M, Tuncdemir M, Polat E, Sirekbasan S, Kanli A, Kanigur-Sultuybek G. Effects of *Lucilia sericata* on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats and analysis of its secretome at the proteome level. *Hum Exp Toxicol.* 2018;37(5):508-520.
7. Sun X, Chen J, Zhang J, Wang W, Sun J, Wang A. Maggot Débridement therapy promotes diabetic foot wound healing by up-regulating endothelial cell activity. *J Diabetes Complications.* 2016;30(2):318-22.
8. Bexfield A, Bond AE, Morgan C, Wagstaff J, Newton RP, Ratcliffe NA, Dudley E, Nigam Y. Amino acid derivatives from *Lucilia sericata* excretions/secretions may contribute to the beneficial effects of maggot therapy via increased angiogenesis. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):554-62.
9. Honda K, Okamoto K, Mochida Y, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Ikee R, Moriya H, Hidaka S, Ohtake T, Doi K, Fujita T, Kobayashi S, Noiri E. A novel mechanism in maggot Débridement therapy: protease in excretion/secretion promotes hepatocyte growth factor production. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;301(6):C1423-30.
10. Zhang J, Sun XJ, Chen J, Hu ZW, Wang L, Gu DM, Wang AP. Increasing the miR-126 expression in the peripheral blood of patients with diabetic foot ulcers treated with maggot Débridement therapy. *J Diabetes Complications.* 2017;31(1):241-244.
11. Wollina U, Liebold K, Schmidt W, Hartmann M, Fassler D. Biosurgery supports granulation and Débridement in chronic wounds - clinical data and remittance spectroscopy measurement. *Int J Dermatol.* 2002;41(10):635-639.
12. Kahl M, Gökçen A, Fischer S, Bäumer M, Wiesner J, Lochnit G, Wygrecka M, Vilcinskas A, Preissner KT. Maggot excretion products from the blowfly *Lucilia sericata* contain contact phase/intrinsic pathway-like proteases with procoagulant functions. *Thromb Haemost.* 2015;114(2):277-88.
13. van der Plas MJ, Andersen AS, Nazir S, van Tilburg NH, Oestergaard PR, Kroghfelt KA, van Dissel JT, Hensbergen PJ, Bertina RM, Nibbering PH. A novel serine protease secreted by medicinal maggots enhances plasminogen activator-induced fibrinolysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e92096.

Kosteneffizienz und Pharmakoökonomie

In einer Kosteneffizienz-Analyse aus Großbritannien lagen die Jahreskosten für die Biochirurgie um durchschnittlich 96,70 Britische Pfund (BP) höher als bei Hydrogel-Anwendung. Da die Wunden durch Biochirurgie sich im Durchschnitt ca. 3 Tage früher gebessert hatten und eine leicht verbesserte Lebensqualität aufwiesen, sind diese Kostendifferenzen nicht statistisch signifikant. Die inkrementellen Kosten (Incremental cost effectiveness ratio; ICER) erfassen einen Aspekt der Kosteneffizienz über folgenden Ansatz:

Kosten Intervention- Kosten Komparator
Ergebnis Intervention- Ergebnis Komparator.

Der ICER in dieser Studie betrug 8826 BP für jedes QALY (quality adjusted life years - qualitätskorrigierte Lebensjahre) und 40 BP für Tage ohne Ulzera¹.

In einer Studie von Wayman *et al.* (2000) betragen die Kosten der Biochirurgie 78 BP im Vergleich zu 136 BP für Hydrogel bei venösen Ulcera².

Eine thailändische Studie zur Biochirurgie bei diabetischen Ulzera kalkulierte die Inzidenz der Wundheilung zu 5,7/100 (95% CI: 4,49, 7,32) Patientenwochen. Der Median zur Abheilung betrug 14 Wochen. Die Hazard Ratio (HR) einer Wundheilung lag 7,87 Mal höher bei Biochirurgie verglichen mit der konventionellen Behandlung. Die Aussicht auf eine komplette Heilung mittels Biochirurgie lag um 20% höher als in der Kontrollgruppe. Die

durchschnittlichen Kosten lagen im Median bei US\$292,82 (Biochirurgie) und US\$490 (konventionelle Therapie). Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass die Biochirurgie bei diabetischen Ulzera effektiver und kostengünstiger ist als die konventionelle Wundbehandlung³.

In einer Metaanalyse von 62 Studien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Biochirurgie einige Vorteile in Bezug auf rasches Débridement, Infektionskontrolle, Schmerzkontrolle und Wundheilung bietet. Die Nebenwirkungen seien insgesamt geringer und die Amputationsrate würde gesenkt⁴. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen ägyptische Autoren bei der Betrachtung diabetischer Ulzerationen⁵.

Eine Meta-Analyse zur Pharmakoökonomie von F.M. Greggersen aus dem Jahr 2018 belegt, dass ein Wunddébridement mittels Biochirurgie rascher wirksam ist als autolytisches Débridement unter Hydrogelen. Unter Biochirurgie werden mehr antibiotika-freie Tage erzielt, was für die Gesamtkosten der Wundbehandlung relevant ist. Biochirurgie erfordert weniger Personal- und Materialaufwand als chirurgisches Débridement. Verbandwechsel sind seltener erforderlich und rascher durchführbar. Dies sind allesamt wichtige Kostenfaktoren⁶.

Literatur

1. Soares MO, Iglesias CP, Bland JM, Cullum N, Dumville JC, Nelson EA, Torgerson DJ, Worthy G; VenUS II team. Cost effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers. *BMJ*. 2009;338:b825.
2. Wayman J, Nirojogi V, Walker A, Sowinski A, Walker MA. The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers. *J Tissue Viability*. 2000;10(3):91-4.
3. Wilasrusmee C, Marjareonrungrung M, Eamkong S, Attia J, Poprom N, Jirasirithum S, Thakkinstian A. Maggot therapy for chronic ulcer: a retrospective cohort and a meta-analysis. *Asian J Surg*. 2014;37(3):138-47.
4. Arabloo J, Grey S, Mobinizadeh M, Olyaeemanesh A, Hamouza-deh P, Khamisabadi K. Safety, effectiveness and economic aspects of maggot Débridement therapy for wound healing. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30:319.
5. El-Tawdy AH, Ibrahim EA, Abdallah ES, Al Sakhawy EM, Morsy TA. Maggot Débridement therapy (MDT): it is safe and economic for treating a diabetic foot ulcer. *Egypt Soc Parasitol*. 2016;46(1):223-34.
6. Greggersen FM. Use it AG. Die Kosteneffektivität der Larventherapie in Deutschland. Veröffentlicht als BioMonde Infoservice 2018

Ausblick

Die Nutzung der gut charakterisierten aktiven Wirkstoffe aus den ESP der Larven als topische Produkte ist eine vorstellbare Therapieoption in der Zukunft¹. Die Verwendung von ESP mit sub-antimikrobiellen Dosen von Ciprofloxacin reduziert *Staphylococcus aureus* mit größerer Potenz als ESP oder Ciprofloxacin allein². Damit lassen sich neue antibakterielle Wirkstoffkombinationen in der Zukunft vorstellen.

Larven können als Wirkstofflieferanten für gestörte Wundheilungsvorgänge genutzt werden. In einer experimentellen Studie konnte *Lucilia sericata* durch transgene Insertion befähigt werden, den plättchen-abhängigen Wachstumsfaktor PDGF zu produzieren und zu sezernieren. PDGF ist in chronischen Wunden defizient und dieser Mangel kann über Larventherapie oder Lysate der Larven korrigiert werden³.

Literatur

1. Wollina U, Karte K, Herold C, Looks A. Biosurgery in wound healing--the renaissance of maggot therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 ;14(4):285-9.
2. Arora S, Baptista C, Lim CS. Maggot metabolites and their combinatory effects with antibiotic on *Staphylococcus aureus*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011;10:6.
3. Linger RJ, Belikoff EJ, Yan Y, Li F, Wantuch HA, Fitzsimons HL, Scott MJ. Towards next generation maggot Débridement therapy: transgenic *Lucilia sericata* larvae that produce and secrete a human growth factor. *BMC Biotechnol*. 2016;16:30.

Bildnachweise Internetquellen

Abb 1.

Ambroise Pare, Portrait

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pare_Portrait_1561.jpg

Abb. 2

Dominique Jean Larrey, Portrait

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dominique_Jean_Larrey_-_engraving.jpg

Abb. 3

William S. Baer, Portrait

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3048269/figure/fig1/>

Interessenkonflikt

Diese Arbeit wurde von der Fa. BioMonde GmbH finanziert und mit Bildmaterial unterstützt.

