

## Richtlinien zum Einsatz von Hautersatzverfahren bei schwer heilenden Wunden

(vom 1. September 2025, Revision geplant am 31. August 2028)

Bei schwer heilenden Wunden kann unter bestimmten Voraussetzungen die Abheilung durch den Einsatz von Hautersatzverfahren beschleunigt werden.

Der Swissmedic folgend werden folgende Hautersatzverfahren unterschieden:

- I. *Lebende zelluläre Produkte (Transplantatprodukte)*
- II. *Nicht-lebende, devitalisierte zelluläre Materialien (Produkte nach Art. 2a Heilmittelgesetz), die devitalisierte menschliche Gewebe enthalten und keine Heilmittel sind, aber eine Funktion als Heilmittel haben*
- III. *Nicht-lebende, azelluläre devitalisierte Materialien (Medizinprodukte) tierischen Ursprungs*

Die folgenden Richtlinien betreffen nur die erwähnten Produkte, für die ein Antrag auf spezielle Regulierung der Vergütung gestellt wurde.

Die Anwendung (die Applikation und die Nachsorge) von Hautersatzverfahren ist ausschließlich Ärzten vorbehalten, die gemäß den aktuell geltenden Regeln zertifiziert wurden. Die Delegation des Wechsels von sekundären/tertiären Verbänden kann an die ambulante Pflege übertragen werden, sofern ein Wundspezialist im Team vorhanden ist.

Voraussetzung für den Einsatz von Hautersatzverfahren ist, dass eine schwer heilende Wunde vier Wochen nach adäquater Therapie der Wundursache und adäquater Lokalthherapie eine dokumentierte verzögerte Heilungstendenz zeigt bzw. eine Flächenreduktion je nach Genese von weniger als 40-50% zeigt.<sup>1-6</sup>

Von einer adäquaten Therapie der Wundursache und einer adäquaten Lokalthherapie kann ausgegangen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

### 1. Therapie der Wundursache

Eine adäquate Therapie der Wundursache setzt eine Basisdiagnostik voraus, die gemäss Richtlinien der AWMF durchgeführt wurde:<sup>7</sup>

- a. *Bei Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit muss die Möglichkeit einer Revaskularisation geprüft werden.<sup>8-10</sup> Falls eine interventionelle und/oder chirurgische Verbesserung der arteriellen Perfusion nicht möglich ist, darf ein Hautersatzverfahren nur angewendet werden, wenn keine chronisch kritische Ischämie vorliegt.<sup>11</sup>*
- b. *Bei Vorliegen einer chronisch venösen Insuffizienz (Stadium C2 bis C6 gemäss CEAP) muss eine adäquate Kompressionstherapie und gegebenenfalls eine chirurgische und/oder interventionelle Therapie durchgeführt werden.<sup>12-18</sup>*
- c. *Bei Vorliegen eines diabetischen Fuss syndroms ist primär eine gute Blutzuckerstoffwechsellage erforderlich. Zudem muss eine genügende arterielle Perfusion gewährleistet sowie eine Osteomyelitis ausgeschlossen sein und eine konsequente Druckentlastung und -umverteilung durchgeführt werden.<sup>19-22</sup> Unerlässlich ist eine gute Patientenschulung.<sup>23-25</sup>*

- d. *Bei nicht vaskulärer- oder diabetischer Ursache bedarf es einer bioptisch gesicherten Diagnose.<sup>26,27</sup> Je nach Diagnose kann im Einzelfall über die Anwendung von Hautersatzverfahren entschieden werden auf Grund in der Literatur publizierter erfolgreicher Fallberichte (Verzicht auf Literaturangaben, da diese den Rahmen der Richtlinien sprengen würden; diese sind individuell auf Pubmed und/oder EMBASE ausfindig zu machen).*
- e. *Kontraindiziert sind Hautersatzverfahren bei Tumorwunden und primär infektiösen Wunden bis nach deren Sanierung.*

## 2. Lokalthherapie

Die adäquate lokale Wundtherapie wird gemäss international geltender Standards durchgeführt. Dazu gehören insbesondere («Wundbettvorbereitung»):<sup>28</sup>

*Débridement zur Entfernung von avitalem Gewebe und Fibrinbelägen.*

*Infektionsbehandlung bzw. -prävention*

*Erhaltung einer ausgewogenen Feuchtigkeitsbalance.*

## 3. Dokumentation:

Abklärungen, Therapien und Heilungsverläufe müssen in geeigneter Form dokumentiert sein.<sup>29-30</sup>

Aufgrund ihrer Eigenschaften und ihres Wirkmechanismus wird bei industriell hergestellten Hautersatzverfahren in der Regel eine Re-Applikation empfohlen.<sup>31-35</sup>

Die Frequenz der Re-Applikation ist je nach Produkt unterschiedlich, das Intervall beträgt in der Regel jedoch 1-2 Wochen (siehe IFU). Ist nach 2-3 Re-Applikationen keine Heilungstendenz ersichtlich, ist von weiteren Re-Applikationen des gleichen Produktes abzusehen.

In gewissen Situationen kann ein Hautersatzverfahren bei chronischen und postoperativen Wunden schon früher eingesetzt werden, wenn ein Kosteneinsparungspotential besteht, zum Beispiel durch Vermeidung einer Spalthauttransplantation (SHT) oder durch deutliche Verkürzung der Abheilungszeit und damit Einsparungen bei Arztkonsultationen und Verbandwechseln. Dies kann insbesondere der Fall sein, wenn

- a. *das Wundbett für eine SHT ungenügend konditioniert werden kann*
- b. *vorhergehende SHT nicht erfolgreich waren*
- c. *eine SHT aufgrund eines operativen Risikos nicht geeignet ist*
- d. *eine Hospitalisation umgangen werden kann*
- e. *der Patient eine SHT ablehnt.*

## I. Lebende zelluläre Produkte

### **Produkt: Apligraf® (Herstellung: Organogenesis Inc.)**

**Kategorie:** zelluläres, lebendes biologisch aktives Hautersatzverfahren

#### **Eigenschaften:**

Apligraf® ist ein zweischichtiges, mit modernen biologischen Methoden („bioengineered“, „tissue engineered“) hergestelltes lebendes Zell-Konstrukt, bestehend aus einer epidermalen und einer dermalen Schicht. Die voll ausdifferenzierte epidermale Schicht besteht aus lebenden, humanen, allogenen neonatalen Keratinozyten und deren Stammzellen.<sup>36</sup> Die darunterliegende dermale Schicht besteht aus bovinen Kollagenfibrillen (6,6% w/w) und lebenden humanen, allogenen, neonatalen Fibroblasten. Beide humanen Zelltypen werden aus gespendeter Vorhaut gewonnen. Die epidermale Schicht umfasst circa 33% und die dermale Schicht circa 67% des gesamten Apligraf®. Das Transplantatprodukt enthält als Hilfsstoff Rinderkollagen und wird in einem komplexen standardisierten Transportmedium ausgeliefert. Die lebendigen Zellen (Fibroblasten und Keratinozyten) in Apligraf® produzieren, wie es unsere Haut auch macht, eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und modulierenden Botenstoffen in physiologischen Mengen, die positiv mit der Wundumgebung interagieren und die Wundheilung stimulieren. Die prominentesten und für die Wundheilung wichtigen Proteine sind VEGF, PDGF-A und -B, EGF, FGF-1, -2 und -7, ProCollagen 1, Fibronectin, Tenascin, TIMP-1, TIMP-2, IL-1a, IL-6, IL-8, IL 11 und IGF-1, -2.<sup>37-40</sup>

In zwei wichtigen Studien konnte gezeigt werden, dass Apligraf® das Profil einer chronischen Wunde innerhalb von einer Woche in dasjenige einer akuten Wunde und somit eine chronische nicht-heilende wieder in eine akute heilende Wunde überführen kann.<sup>41</sup> Die erste Studie zeigte, dass Apligraf® drei unterschiedliche Muster aufzeigt: Keratinozyten Aktivierung, Veränderung des Entzündungsprozesses, Modulierung der Wachstums-faktorensignale und die Schwächung des Wnt/B-Catenin Signalpfades.

Die zweite Studie mit Biopsien aus dem Wundbett zeigte, dass eine Apligraf®-Applikation eine Hemmung (Inhibition) der TGF- $\beta$ -Signalisierung auslöst, die mit einer Umkehrung der Fibrose einhergeht. Apligraf® löste eine Downregulation von TGF- $\beta$ 1 bis zu einem vorhergesagten Niveau aus.

#### **Indikationen (Literaturübersicht):**

Apligraf® ist mit über 250 peer reviewed Publikationen sehr fundiert dokumentiert. Über 1'500 Patienten wurden in prospektiv randomisierte Studien (sog. RCT) eingeschlossen.

2 RCT an Patienten mit venösen Beinulzera bzw. diabetischen Fussulzera zeigen eine signifikante Überlegenheit von Apligraf® gegenüber der Standardbehandlung und rechtfertigen den Einsatz nach spätestens 4 Wochen adäquater Standardtherapie, die ohne Erfolg blieb.<sup>34,35</sup>

1 RCT widmet sich akuten Exzisionswunden (v.a. Hautkrebs) gefolgt von primärer Deckung mit Apligraf®.<sup>43</sup>

Über 1'300 Patienten in Vergleichsstudien (comparative effectiveness studies) zeigten ebenfalls eine sehr gute Wirkung bei venösen und diabetischen Bein- und Fussulzera.<sup>44-46</sup> Der Einsatz von Apligraf® wird in zahlreichen internationalen Guidelines als Erstlinientherapie für schwer heilende

VLU und DFU empfohlen. Das Amerikanische Venous Forum (AVF) & die Society for Venous Surgery (SVS) empfehlen in ihren Guidelines Apligraf® unter bestimmten Voraussetzungen beim VLU eher als eine Spalthauttransplantation einzusetzen.<sup>104</sup> Die Wound Healing Society (WHS) Guidelines empfehlen Apligraf® beim DFU.<sup>48</sup>

Zu Verbrennungen<sup>49,50</sup>, Epidermiolysis bullosa<sup>51-54</sup>, Pyoderma gangraenosum<sup>55</sup>, Ulkus Cruris Mixtum<sup>56,57</sup> und vielen weiteren Wundtypen gibt es Fallserien sowie Einzelfallbeschreibungen, die die Sicherheit und Effektivität von Apligraf® aufzeigen.

Kosteneffektivitätsstudien zeigten eine Kostenreduktion bis zu 12% in einem Jahr im Vergleich zur Standardbehandlung für diabetische Fussulzera und einen theoretischen Benefit von bis zu 29% beim venösen Beinulkus.<sup>46,58</sup> Die Kosteneinsparungen beim indikationsgerechten Einsatz beim VLU wurden auch in einer aktuellen grossangelegten Review bestätigt.<sup>59</sup>

### **Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen:**

Bei über 900'000 Anwendungen weltweit sind ca. 0.004% unerwünschte Wirkungen beschrieben (Erfassung jeder unerwünschten Wirkung, da Apligraf® in der Schweiz als Transplantatprodukt gilt und der Swissmedic unterstellt ist).

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der Hilfsstoffe (Rinderkollagen) und klinisch infizierte Wunden.

### **Anforderung für die Vergütung:**

Dokumentierte verzögerte Heilungstendenz bzw. eine Flächenreduktion von weniger als 40-50% einer schwer heilenden Wunde vier Wochen nach adäquater Therapie der Wundursache und adäquater Lokaltherapie.<sup>1-6</sup>

*Zertifizierte Anwender\*in für zelluläre Hautersatzverfahren gemäss den Richtlinien "Anerkennung von Aerztinnen und Aerzten und Zentren, die zur Anwendung von Hautersatzverfahren berechtigt sind (vom 1. September 2024) und Eintrag in die Datenbank auf [www.derma.swiss](http://www.derma.swiss)*

## II. Zelluläre, nicht-lebende Materialien (Produkte aus devitalisiertem menschlichem Gewebe oder Zellen)

**Produkt: NuShield® (Herstellung: Organogenesis Inc.)**

**Kategorie:** zelluläres, nicht-lebendes, devitalisiertes Hautersatzverfahren

### **Eigenschaften:**

NuShield® ist eine komplette Plazentamembrane, welche dank eines patentierten Verfahrens alle Schichten der Plazenta enthält: das Chorion und das Amnion und speziell die Intermediärschicht, auch Spongy Layer (SL) genannt,<sup>60</sup> die besonders reich an Hyaluronsäure, Proteoglykanen und Glykoproteinen ist.<sup>71-73</sup> Die SL als Intermediärschicht grenzt das Chorion und Amnion gegeneinander ab, somit sind die mütterlichen Zellen (Chorion) getrennt von den kindlichen Zellen (Amnion).

NuShield® wurde bei Swissmedic mit der Indikation der Wundabdeckung notifiziert. Es enthält über 200 Proteine, unter anderem auch Proteine der extrazellulären Matrix (EZM) wie Kollagen, Laminin und Fibronectin, sowie angiogenetische, regenerative und entzündungshemmende Wachstumsfaktoren und Zytokine, die eine wichtige Rolle bei der Wundheilung spielen.<sup>40,74</sup> Die wichtigsten angiogenetischen Faktoren sind aFGF, ANG, ANGPTL4, bFGF, EG-VEGF, PlGF, TSP-1, VEGF, die entzündungshemmenden TIMP-1, TIMP-2, TIMP-4, IL-1F5, IL-1Ra und die regenerativen Galectin-7, HGF, IGFBP-1, IGFBP-5, IGF-I, IGF-II, PDGF, SDF-1, TGF-β1.<sup>74</sup>

### **Indikationen (Literaturübersicht):**

Plazentare Membranen werden bereits seit über 100 Jahren in der Behandlung von Wunden, Rekonstruktionschirurgie oder der Cornea Transplantation eingesetzt und deren Anwendung ist entsprechend gut dokumentiert.<sup>75</sup> Vor der Notifikation von NuShield® bei Swissmedic wurde eine klinische Evaluation wissenschaftlicher Literatur durchgeführt. Organogenesis sammelt jedoch prospektive Beobachtungsdaten

Die bisher gesammelten Erfahrungen in unterschiedlichen Ätiologien (Druckkulus, Weichteilnekrose, VLU, Operationswunden und traumatische Wunden) haben gezeigt, dass der Einsatz einfach und die Resultate vielversprechend sind mit einem guten kosmetischen Outcome. In Analogie zu anderen Produkten auf Basis von Plazentamembranen mit ähnlichem Zytokinprofil (z.B. Epifix®), bei denen eine eindruckliche Heilungsbeschleunigung von VLU und DFU auch in prospektiven Studien gezeigt wurde, kann ein ähnlicher Effekt für NuShield® erhofft werden.

Ein multizentrische Retrospektive Studie hat bei 50 Patienten mit chronischen Wunden (DFU<sup>24</sup>; VLU<sup>14</sup> und andere Wunden<sup>12</sup>) gezeigt, dass nach 5.9 Anwendungen in 56% nach 4 Monaten, resp 73% nach 6 Monaten komplett abgeheilt waren.<sup>76</sup>

In einer in-vitro Studie konnte die Präsenz von Zytokinen und Wachstumsfaktoren bis zu 7 Tagen nachgewiesen werden.<sup>77</sup> Die Studie analysierte die bereits oben erwähnten für die Wundheilung wichtigen Proteine. In einer zweiten Analyse konnte nachgewiesen werden, dass NuShield® die Entzündungsantwort der Fibroblasten durch die Pro-Inflammatorischen Zytokine TNF-a und IL-1B reduziert und beeinflusst.

Um den Inhalt von Proteinen in der Extrazellulären Matrix zu messen, wurde in einer in-vitro Studie gezeigt, dass die Glykoproteine HGF, TGF-B1 und IL-1ra vor allem in der

Intermediärschicht (im SL) zu finden sind, Kollagen 1 in der Epithelschicht des Amnion, und Kollagen 3 eher im Chorion. Hyaluronsäure wurde in allen Schichten gefunden, die Proteine bFGF, VEGF und TIMP-1 dafür mehrheitlich im Chorion.<sup>78</sup>

In einer in-vitro Studie (Gene Expression Profile) konnte gezeigt werden, dass Fibroblasten und Endothelzellen eine Änderung ihrer Genexpression erfahren, wenn sie mit dehydrierter, devitalisierter Plazentamembrane behandelt werden.<sup>79</sup> Dabei wurden bei den Fibroblasten eine positive Veränderung bei Collagen 3, KGM, IL-6 und HGF getestet und bei den Endothelzellen wurden GM-CSF und TGF- $\beta$ 3 hoch reguliert.

### **Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen:**

Bis dato sind keine unerwünschten Wirkungen erfasst worden.

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegenüber den für die Gewebeverarbeitung benutzten Hilfstoffe (Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), Vancomycin und Gentamicin) und klinisch infizierte Wunden.

### **Anforderung für die Vergütung:**

Dokumentierte verzögerte Heilungstendenz bzw. eine Flächenreduktion von weniger als 40% einer schwer heilenden Wunde vier Wochen nach adäquater Therapie der Wundursache und adäquater Lokaltherapie.<sup>1-6</sup>

*Zertifizierte Anwender\*in für zelluläre Hautersatzverfahren gemäss den Richtlinien "Anerkennung von Aerztinnen und Aerzten und Zentren, die zur Anwendung von Hautersatzverfahren berechtigt sind (vom 1. September 2024) und Eintrag in die Datenbank auf [www.derma.swiss](http://www.derma.swiss)*

### III. Azelluläre, nicht-lebende, devitalisierte Materialien tierischen Ursprungs

**Produkt: Kerecis® Omega3 Wound (Herstellung: Kerecis Ltd.)**

**Kategorie:** azelluläres, nicht-lebendes Hautersatzverfahren

#### **Eigenschaften:**

Kerecis® Omega3 Wound ist eine aus Fischhaut (Nordatlantischer Kabeljau, *Gadus morhua*) biomedizinisch hergestellte 3-dimensionale azelluläre dermale Matrix (ADM) reich an mehrfach ungesättigten Omega 3 Fettsäuren (omega-3 polyunsaturated fatty acids, PUFAs).<sup>80</sup> Ihre wundheilungsfördernden Eigenschaften werden unter anderem auf die entzündungshemmenden und antimikrobiellen Eigenschaften der PUFAs zurückgeführt.<sup>81-83</sup> Aber auch spezielle antimikrobielle Peptide in der Fischhaut sind für die breite mikrobielle Abwehr verantwortlich.<sup>84</sup> Die ADM dient als Leitschiene bzw. Baugerüst für die Zelleinsprossung aus der Wundumgebung und ermöglicht so eine schnellere Rekrutierung von Fibroblasten und sekundär Keratinozyten und damit die Umwandlung in funktionelles Hautgewebe.<sup>32,83</sup>

Des Weiteren enthält die ADM Kollagen, Fibrin, Proteoglykane sowie Glykoproteine und ist, mit Ausnahme der hohen Konzentration von PUFAs, elektronenmikroskopisch sowie von der Zusammensetzung her der menschlichen Haut sehr ähnlich.<sup>32,84,85</sup> Diese hohe PUFAs Konzentration wird dadurch ermöglicht, dass zwischen dieser Fischhaut und menschlicher Haut keine Virus- oder Prionenübertragung stattfindet und deshalb ein schonenderes Aufbereitungsverfahren als bei Säuger ADM angewendet werden kann.<sup>83,86</sup>

Die ADM aus Fischhaut wird graduell über die Zeit resorbiert und in der Wunde remodelliert, so dass eine Entfernung von Restmaterial entfällt.<sup>32,83</sup>

#### **Indikationen (Literaturübersicht):**

Kerecis® Omega3 Wound wurde in verschiedenen klinischen Studien bei einer Vielzahl von komplexen, akuten und chronischen Wunden verschiedener Aetiologie getestet und angewendet.<sup>32,87</sup>

In einer doppelt verblindeten, als non-inferiority angelegten RCT wurde die Wirkung von Kerecis® Omega3 Wound im Vergleich zu Small Intestinal Schweine- Submucosa (SIS) an 81 freiwilligen Probanden mit 162 Stanzbiopsien von 4mm am Vorarm im Abstand von je 2cm untersucht.<sup>80</sup> Es konnte eine signifikant schnellere Heilung für Kerecis® Omega3 Wound zu jedem Zeitpunkt aufgezeigt werden (OR 4.75). In umfangreichen Test konnten keine Autoantikörper nachgewiesen werden, was die Sicherheit und Non-Inferiority gegenüber SIS bewies.

In einem multizentrischen Erfahrungsbericht in Deutschland wurden an 3 Zentren 25 komplexe und chronische Wunden an 23 Patienten mit Kerecis® Omega3 Wound behandelt.<sup>87</sup> Die Abheilungszeiten variierten von 9 bis 41 Wochen und es wurde generell eine Schmerzverminderung beobachtet. Es wurde schlussgefolgert, dass in dieser retrospektiven klinischen Studie Kerecis® Omega3 Wound einen wirksamen Ansatz in der Behandlung von 25 Problemwunden darstellte.

Robert S. Kirsner et al.<sup>88</sup> führten eine doppelblinde, prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich von Kerecis® Omega3 Wound mit EpiFix® an 170 akuten Wunden (nach 4 mm Stanzbiopsie) bei gesunden Freiwilligen durch. Mit Fischhaut behandelte Wunden heilten

signifikant schneller (Hazard Ratio 2,37; 95% Konfidenzintervall (1,75-3,22);  $p = 0,0014$ ) im Vergleich zu den mit Epifix® behandelten Wunden. Zwischen den Gruppen gab es keinen Unterschied in der Anzahl der Nebenwirkungen, wie z.B. Erytheme oder Irritationen. Als Einschränkung ist zu beachten, dass in der klinischen Praxis wiederholte Anwendungen erforderlich sind und die Entwicklung chronischer Wunden in Studien mit dieser Art von Design nicht abgebildet werden kann.

Die klinische Wirksamkeit von Kerecis® Omega3 Wound wurde in zahlreichen Fallberichten und Übersichtsarbeiten nachgewiesen.<sup>32,87,89-95</sup> 58 diabetische Fussgeschwüre bei 51 Patienten zeigten in einer retrospektiven Studie eine mittlere Oberflächenverringerng von 88 % und 60 % waren in 16 Wochen vollständig abgeheilt.<sup>95</sup> In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie scheint das Produkt zu einer schnelleren Integration in das Wundbett und Re-Epithelisierung sowie einer Verringerung der Wundgröße zu führen.<sup>96</sup>

Kerecis® Omega3 Wound kann eine gute Option für Verbrennungen sein, um die Notwendigkeit einer Spenderstelle für die Transplantation zu reduzieren und um funktionelle Ergebnisse zu erzielen. In diesem Tiermodell wurde das Produkt ebenso wie Kadaverhaut als temporäre Abdeckung vor einer autologen Hauttransplantation verwendet.<sup>96</sup>

In einem Tiermodell wurde 7 Tage nach der Anwendung von Fischhaut und vor der Transplantation autologer Haut eine erhöhte Produktion von EPA (EicosaPentaenoic Acid) und DHA (DocosaHexaenoic Acid) Derivaten und eine reduzierte Bildung von Lipidmediatoren, die an Schmerzen beteiligt sind, nachgewiesen.<sup>98</sup>

Daher wird das Produkt derzeit als Alternative zu Leichenhaut bei tiefen Verbrennungen untersucht (NCT03984331). Die Patienten werden randomisiert, um entweder Kerecis® Omega3 Wound oder Kadaverhaut auf zwei benachbarten Bereichen (je 70-140 cm<sup>2</sup>) für 7 Tage zu erhalten, gefolgt von einem Débridement. Die Patienten erhielten anschliessend ein Tiersch-Transplantat. Erste Daten deuten darauf hin, dass die Wundheilung im Vergleich zur Leichenhaut nicht schlechter ist. Die Daten werden 12 Monate nach der Tiersch-Transplantation erhoben und veröffentlicht.

Nathalie Badois et al. untersuchten den Nutzen der Anwendung von Kerecis® Omega3 Wound auf Spenderstellen für autologe Hauttransplantate im Vergleich zu Salbengaze bei 21 Patienten mit Kopf-Hals-Tumorwunden.<sup>97</sup> Die Heilungszeit mit Kerecis® Omega3 Wound verkürzte sich im Durchschnitt von 68 auf 32 Tage. Der Unterschied zwischen den 2 Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,126$ ). Kerecis® Omega3 Wunde reduziert Schmerzen und lokale Infektionen. Khurshi Alam und Steven LA Jeffery berichten über eine gute Qualität der Abheilung der Spenderstellen in einer Serie von 10 Fällen von Verbrennungspatienten. Darüber hinaus ist die analgetische Wirkung vielversprechend.<sup>98</sup>

Kerecis hat aufgrund der schnellen Epithelisierung, der fehlenden Narbenhypertrophie, der mäßigen Narbenretraktion und der Verbesserung der postoperativen Schmerzen auch Interesse an der Behandlung pädiatrischer Wunden geweckt.<sup>101</sup> Das Produkt kann sich sogar als Alternative zur autologen Hauttransplantation bei tiefen und begrenzten Verbrennungen zweiten Grades erweisen. Abgesehen von den oben genannten Vorteilen kann es die Anzahl der Indikationen für autologe Hauttransplantationen und damit den Bedarf an Spenderstellen und Hauttransen auf ein Minimum reduzieren, die Operationszeit und die Dauer des Krankenhausaufenthalts verkürzen.<sup>102</sup>

Ein weiterer interessanter Aspekt von Kerecis® Omega3 Wound ist seine Kosteneffizienz. Eine unabhängige Studie wurde in Wounds in 2020 veröffentlicht. Christopher Winters, Robert S. Kirsner, David J. Margolis und John C. Lantis II wiesen nach, dass Kerecis® Omega3 Wound bei der Behandlung von chronischen diabetischen Fußgeschwüren kosteneffektiver ist als die Standardbehandlung.<sup>99</sup>

Zukünftige multizentrische Studien sollen zeigen, dass Kerecis® Omega3 Wound eine innovative, wirksame, sichere und kosteneffektive Technologie ist (KereFish - europäische, offene, multizentrische, randomisierte klinische Studie (NCT04537520); eine 12-monatige Nachbeobachtung bei Patienten mit tiefen Verbrennungen ist in einer Pilotstudie in den USA in Zusammenarbeit mit MedStar geplant).

### **Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen:**

In einer doppelt verblindeten RCT Studie wurde eine Erythemrate von 19.5% beschrieben, die jedoch nicht zum Therapieabbruch zwang und keinen negativen Einfluss auf die raschere Heilungsrate im Vergleich mit einer anderen ADM porzinen Ursprungs ausübte.<sup>80</sup>

Kontraindikationen sind das Vorhandensein einer Fischallergie und klinisch infizierte Wunden.

### **Anforderung für die Vergütung:**

Dokumentierte verzögerte Heilungstendenz bzw. eine Flächenreduktion von weniger als 40-50% einer schwer heilenden Wunde vier Wochen nach adäquater Therapie der Wundursache und adäquater Lokalthherapie.<sup>1-6</sup>

*Zertifizierte Anwender\*in für azelluläre Hautersatzverfahren gemäss den Richtlinien "Anerkennung von Aerztinnen und Aerzten und Zentren, die zur Anwendung von Hautersatzverfahren berechtigt sind (vom 1. September 2024) und Eintrag in die Datenbank auf [www.derma.swiss](http://www.derma.swiss)*

## **Produkt: OASIS® Matrix (Cook Biotech)**

**Kategorie:** azelluläre, nicht-lebende extrazelluläre Matrix als Hautersatzverfahren

### **Eigenschaften:**

OASIS® Matrix ist eine intakte, dreidimensionale extrazelluläre Matrix (ECM), die aus porciner Submukosa gewonnen wird. Als Matrix dient sie wie ein Gerüst dazu körpereigenen Heilungsprozess zu unterstützen, indem sie die Zellmigration, das Einwachsen von Gefäßen und die Bildung von Granulationsgewebe erleichtert.

OASIS® Matrix wird aus der Darmwand in einer Weise gewonnen, die alle lebensfähigen Zellen entfernt, aber die natürliche Architektur und grosse Anteile der Wachstumsfaktoren der Matrix werden schonend erhalten. Die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix wird ebenfalls beibehalten, so dass Strukturelle Proteine (Kollagen, Elastin), Glykoproteine (Fibronectin), Glycosaminoglycane (Heparin, Hyaluronsäure), Proteoglykane (Heparansulfat-Proteoglykan) im ECM erhalten bzw. enthalten sind, die für die Zellinteraktion unerlässlich sowie Funktion und Wachstum sind.<sup>100,101</sup>

### **Indikationen (Literaturübersicht):**

OASIS® Matrix ist laut Hersteller für die Behandlung zahlreicher Wunden unterschiedlicher Genese indiziert. In der Sichtung der aktuell vorliegenden Publikationen konnten in Hinblick auf chronische Wunden in zwei multizentrischen randomisierten Studien Besserungen in der Behandlung von Druckulcera (inklusive diabetisches Fussyndrom)<sup>102</sup> sowie von venöser Ulcera<sup>4</sup> aufgezeigt werden werden.

Im ersten RCT zu Druckulcera konnte der Anteil der vollständigen Heilung in der ECM-Gruppe auf 40% gebracht werden. In der Kontrollgruppe lag er im Vergleich bei 29% ( $p=0,111$ ); der Anteil der Patienten mit einer 90%igen Verkleinerung der Ulzeragrösse betrug 55% in der ECM-Gruppe gegenüber 38% in der Pflegestandardgruppe ( $p=0,037$ ).<sup>102</sup> Der Unterschied war nicht signifikant, allerdings ein Trend.

In zweiten der beiden RCT zum venösen Ulcera unter Kompressionstherapie und Standard-Wundversorgung oder zusätzlichem Einsatz von ECM, waren nach 12 Wochen Behandlung mit ECM 55% der Wunden geheilt, während bei der Standardversorgung verglichen 34% der Wunden abgeheilt waren ( $P=0.0196$ ).<sup>103</sup>

Insgesamt ist die Evidenz als schwach anzusehen.

Sollte sich in den ersten Anwendungen keine klare Besserung der Wunde zeigen, sollte der Anwendungsversuch abgebrochen werden.

### **Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen:**

OASIS® Matrix ist nicht für Verbrennungen dritten Grades vorgesehen.

Diese Wundaufflage wird aus Schweinedarmwandbestandteilen gewonnen und sollte nicht bei Patienten mit bekannter Empfindlichkeit gegenüber Schweinematerial angewendet werden.

OASIS® Matrix sollte erst angewendet werden, wenn übermäßiges Exsudat, Blutungen, akute Schwellungen und Infektionen unter Kontrolle sind.

Folgende Komplikationen sind möglich. Wenn eine dieser Bedingungen auftritt, sollte die Matrix entfernt werden:

Infektionen und Entzündung (anfängliche Anwendung des Wundverbandes kann mit vorübergehenden, leichten, lokalisierten Entzündungen verbunden sein), allergische Reaktion, übermäßige Rötung, Schmerz, Schwellung oder Blasenbildung.

### **Anforderung für die Vergütung:**

Dokumentierte verzögerte Heilungstendenz bzw. eine Flächenreduktion von weniger als 40% einer schwer heilenden Wunde vier Wochen nach adäquater Therapie der Wundursache und adäquater Lokaltherapie.<sup>1-6</sup>

*Zertifizierte Anwender\*in für azelluläre Hautersatzverfahren gemäss den Richtlinien "Anerkennung von Aerztinnen und Aerzten und Zentren, die zur Anwendung von Hautersatzverfahren berechtigt sind (vom 1. September 2024) und Eintrag in die Datenbank auf [www.derma.swiss](http://www.derma.swiss)*

**Produkt: Endoform™ (Hersteller: Aroa Biosurgery Ltd.)**

**Kategorie:** nicht lebender, azellulärer Hautersatz

**Eigenschaften:**

Endoform™ ist eine extrazelluläre Matrix (ECM), die aus dem Schafmagen gewonnen und durch ein osmotisches Verfahren de-zellularisiert wird. Sie bietet ein natürlich poröses und funktionelles Gerüst für eine schnelle zelluläre Besiedlung bei akuten und chronischen Wunden.

Endoform™ besteht zu 80–85 % aus Kollagen und enthält zusätzlich 153 ECM-Proteine, darunter Wachstumsfaktoren, Struktur- und Adhäsionsproteine, regulatorische Zellen und Glykosaminoglykane (GAG).<sup>105-107</sup> Es kann **in vitro** und **in vivo** die Angiogenese durch verbleibende Blutgefäße fördern<sup>108</sup>, ein breites Spektrum von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) sowie die Neutrophilen-Elastase hemmen, die während der Entzündungsphase chronischer Wunden übermäßig produziert werden<sup>109</sup>. Zudem trägt es zur Heilung anderer Strukturen wie Sehnen bei, ohne im Vergleich zu synthetischen Materialien eine entzündliche Reaktion hervorzurufen<sup>110</sup>.

Darüber hinaus fördert Endoform™ die Migration von Keratinozyten<sup>111</sup> und mesenchymalen Stammzellen (MSZ)<sup>112</sup>. MSZ sind pluripotente Stammzellen, die eine wichtige Rolle in der Geweberegeneration und der Modulation lokaler Immunreaktionen spielen<sup>113</sup>. Tiermodelle zeigen, dass Endoform™ biologisch absorbiert wird, wodurch Granulationsgewebe gebildet wird<sup>108</sup> und eine Gewebeneubildung ohne Entzündung oder Fibrose erfolgt<sup>108,110,114</sup>.

Endoform™ ist in steriler, perforierter Membranform in zwei Größen erhältlich: 5x5 cm und 10x12,7 cm.

**Indikationen (Literaturübersicht):**

Die Literaturübersicht zur klinischen Anwendung von Endoform™ umfasst vorwiegend retrospektive Studien und Fallberichte zu folgenden Wundtypen<sup>115-121</sup>:

- Dekubitus
- Venöse Ulzera
- Diabetische Ulzera
- Vaskuläre Ulzera
- Tunnelierte/subminierte Wunden
- Chirurgische Wunden (Spenderstellen, Transplantate, Mohs-OP, Laserchirurgie, orthopädische Fußchirurgie, Wunddehiszenz)
- Traumatische Wunden (Schürfwunden, Risswunden, Verbrennungen 2. Grades, Hautrisse)

Eine retrospektive, nicht randomisierte und unkontrollierte Studie beschreibt den Heilungsverlauf von 23 venösen Ulzera (mittlere Fläche: 3,7 cm<sup>2</sup>) bei 14 Patienten hinsichtlich Heilungsrate und Verschlussdauer<sup>115</sup>. Alle Wunden heilten mit einer durchschnittlichen Heilungszeit von 7,3 Wochen. 22/23 Wunden (95,7 %) waren nach 12 Wochen verheilt.

In einer weiteren retrospektiven Studie zu 24 chronischen Wunden (venöse und diabetische Ulzera) mit einer mittleren Fläche von 3 cm<sup>2</sup> war nach 12 Wochen die Hälfte der Wunden vollständig geschlossen. Die durchschnittliche Flächenreduktion betrug **\*\*73 %\*\***<sup>116</sup>.

Eine weitere retrospektive Studie untersuchte 53 chronische Ulzera (diabetische Fußulzera, venöse Ulzera, Dekubitus) bei 53 Patienten (mittleres Alter: 75,9 Jahre, BMI: 28,3 kg/m<sup>2</sup>, mittlere Ulkusfläche: 5,8 cm<sup>2</sup>) mit einer durchschnittlichen Heilungszeit von 10,6 Wochen. 52 der Ulzera waren nach 20 Wochen vollständig epithelialisiert, jedoch nur 59 % nach 12 Wochen<sup>117</sup>.

Eine kanadische multizentrische, nicht randomisierte prospektive Studie untersuchte 27 chronische Wunden. Die durchschnittliche Fläche von 20 cm<sup>2</sup> heilte im Mittel nach 8,3 Wochen. 64 % der Wunden reduzierten ihre Fläche um mindestens 50 % innerhalb von 4 Wochen, und 73 % heilten innerhalb von 12 Wochen – ohne Nebenwirkungen<sup>119</sup>.

### **Effekte und Einschränkungen:**

- Häufige Limitationen der Studien: Kleine Stichprobengröße, fehlende Kontrollgruppen, mögliche Selektionseffekte, unzureichende Analyse relevanter Komorbiditäten.
- Vergleich mit Promogran™: Eine real-world-Studie (RWD) mit 1150 diabetischen Fußulzera zeigte eine \*\*signifikant schnellere Wundheilung unter Endoform™ (14,6 Wochen vs. 16,4 Wochen bei Promogran™)\*\*<sup>122</sup>.

### **Nebenwirkungen und Kontraindikationen:**

- Keine dokumentierten Nebenwirkungen in der Literatur.
- Kontraindiziert bei Patienten mit Schafprotein-Allergie.
- Nicht geeignet für Verbrennungen 3. Grades.

### **Erstattungsanforderungen:**

- Dokumentation einer verzögerten Heilung oder fehlender Flächenreduktion um 40–50 % nach vier Wochen adäquater Behandlung.
- Zertifizierung gemäß SAfW- und SSDV-Richtlinien erforderlich.

*Zertifizierte Anwender\*in für azelluläre Hautersatzverfahren gemäss den Richtlinien  
"Anerkennung von Aerztinnen und Aerzten und Zentren, die zur Anwendung von  
Hautersatzverfahren berechtigt sind (vom 1. September 2024) und Eintrag in die Datenbank auf  
[www.derma.swiss](http://www.derma.swiss)*

**Produkt: Myriad Matrix™ (Hersteller: Aroa Biosurgery Ltd.)**

**Kategorie:** Multilayer nicht lebender, azellulärer Hautersatz

**Eigenschaften:**

Myriad Matrix™ ist eine mehrschichtige ECM-Matrix aus dem Schafmagen zur Rekonstruktion von Weichgeweben bei komplexen Wunden mit erheblichem Substanzverlust. Es enthält über 151 ECM-Proteine, darunter Kollagen und andere molekulare Bestandteile, die die Zellmigration und Wundheilung fördern<sup>105-107</sup>.

Myriad Matrix™ unterstützt die Angiogenese über verbleibende Blutgefäße im ursprünglichen Biomaterial, wodurch ein dichtes Kapillarnetzwerk schnell etabliert wird<sup>126</sup>. Es behält die natürliche poröse Struktur der ECM bei und ermöglicht eine schnelle Zellinfiltration und Geweberegeneration.

Es ist vollständig biologisch abbaubar und bietet Vielseitigkeit in verschiedenen chirurgischen Anwendungen. Myriad Matrix™ ist robust, flexibel, gut anpassbar, schnell rehydrierbar und einfach zu schneiden, nähen oder tackern.

Myriad Matrix™ ist als sterile, perforierte Membran in 2-, 3- oder 5-schichtigen Varianten erhältlich (Größen von 5x5 cm bis 20x20 cm).

**Indikationen (Literaturübersicht):**

Fallserien und Fallberichte beschreiben die Anwendung bei:

- Nekrotische Wunden nach Débridement
- Rekonstruktion nach Tumorentfernung<sup>125,126</sup>
- Hidradenitis suppurativa<sup>127,128</sup>
- Tiefe Verbrennungen 2. Grades
- Pilonidalsinus<sup>129</sup>
- Komplexe/traumatische Wunden<sup>123,124,130</sup>
- Perianalfisteln<sup>131</sup>
- Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
- Stabilisierung von Muskel-/Faszienlappen z. B. bei Dekubitus Stadium 3 & 4<sup>132</sup>

**Nebenwirkungen und Kontraindikationen:**

- Keine dokumentierten Nebenwirkungen in der Literatur.
- Kontraindiziert bei Schafprotein-Allergie.

**Erstattungsanforderungen:**

- Dokumentation einer verzögerten Heilung oder keiner Flächenreduktion um 40–50 % nach vier Wochen adäquater Therapie.

*Zertifizierte Anwender\*in für azelluläre Hautersatzverfahren gemäss den Richtlinien "Anerkennung von Aerztinnen und Aerzten und Zentren, die zur Anwendung von Hautersatzverfahren berechtigt sind (vom 1. September 2024) und Eintrag in die Datenbank auf [www.derma.swiss](http://www.derma.swiss)*

**Für den Vorstand der SAfW Dachgesellschaft:**

Dr. med. Maria Iakova, FMH Innere Medizin

PD Dr. med. Martin Berli, FMH Orthopädische Chirurgie und Traumatologie des Bewegungsapparates

**Für den Vorstand der SGDV:**

PD Dr. med. Severin Läuchli, FMH Dermatologie und Venerologie

## References

1. Snyder RJ, Kirsner RS, Warriner III RA, A. Lavery LA, Hanft JR, Sheehan P. Consensus Recommendations On Advancing The Standard Of CareFor Treating Neuropathic Foot Ulcers In Patients With Diabetes. *Ostomy Wound Management*. 2010;56 (Suppl. 4):S1-S24.
2. Steed DL, Attinger C, Brem H, et al. Guidelines for the prevention of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen*. 2008;16(2):169-174.
3. Robson MC, Cooper DM, Aslam R, et al. Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006;14(6):649-662.
4. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12- week prospective trial. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1879-1882.
5. Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol*. 2002;119(6):1420-1425.
6. Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V. Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):627-630.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Deutschland: Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz. *Leitlinien- Registernummer 091 - 001* 2012; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/091-001.html>.
8. Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Zemmrich CS, Ruemenapf G. German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease - a comprehensive update 2016. *Vasa*. 2017;46(2):79-86.
9. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017.
10. Aboyans V, Bjorck M, Brodmann M, et al. Questions and answers on diagnosis and management of patients with Peripheral Arterial Diseases: a companion document of the 2017 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017.
11. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2).
12. Hyder ON, Soukas PA. Chronic Venous Insufficiency: Novel Management Strategies for an Under-diagnosed Disease Process. *R I Med J (2013)*. 2017;100(5):37-39.
13. Dissemmond J, Protz K, Hug J, Reich-Schupke S, Kroger K. [Compression therapy of chronic leg ulcers : Practical aspects]. *Z Gerontol Geriatr*. 2017.
14. Dissemmond J. [Chronic leg ulcers]. *Hautarzt*. 2017;68(8):614-620.
15. Wright DD. The ESCHAR trial: should it change practice? *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2009;21(2):69-72.
16. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7610):83.

17. Gohel MS, Barwell JR, Earnshaw JJ, et al. Randomized clinical trial of compression plus surgery versus compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study)-- haemodynamic and anatomical changes. *Br J Surg.* 2005;92(3):291-297.
18. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9424):1854-1859.
19. Mills JL, Sr. The application of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification to stratify amputation risk. *J Vasc Surg.* 2017;65(3):591-593.
20. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016;63(2 Suppl):3S-21S.
21. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL, Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg.* 2015;61(4):939-944.
22. Mills JL, Sr., Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg.* 2014;59(1):220-234 e221-222.
23. Sekhar MS, Mk U, Vyas N, Rodrigues GS. Development and Evaluation of Patient Information Leaflet for Diabetic Foot Ulcer Patients. *Int J Endocrinol Metab.* 2017;15(3):e55454.
24. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ.* 2017;359:j5064.
25. Chin YF, Yeh JT, Yu HY, Weng LC. Knowledge of the Warning Signs of Foot Ulcer Deterioration Among Patients With Diabetes. *J Nurs Res.* 2017.
26. Ghasemi F, Anooshirvani N, Sibbald RG, Alavi A. The Point Prevalence of Malignancy in a Wound Clinic. *Int J Low Extrem Wounds.* 2016;15(1):58-62.
27. Romanelli M. Atypical wounds. Introduction. *J Tissue Viability.* 2013;22(4):91.
28. Sibbald RG, Goodman L, Woo KY, et al. Special considerations in wound bed preparation 2011: an update(c). *Adv Skin Wound Care.* 2011;24(9):415-436; quiz 437-418.
29. Herberger K, Heyer K, Protz K, et al. [German national consensus on wound documentation of leg ulcer : Part 2: Routine care - classification of variable characteristics]. *Hautarzt.* 2017;68(11):896-911.
30. Heyer K, Herberger K, Protz K, et al. [German national consensus on wound documentation of leg ulcer : Part 1: Routine care - standard dataset and minimum dataset]. *Hautarzt.* 2017;68(9):740-745.
31. O'Donnell TF, Jr., Passman MA, Marston WA, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery (R) and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2014;60(2 Suppl):3S-59S.
32. Yang CK, Polanco TO, Lantis JC, 2nd. A Prospective, Postmarket, Compassionate Clinical Evaluation of a Novel Acellular Fish-skin Graft Which Contains Omega-3 Fatty Acids for the Closure of Hard-to-heal Lower Extremity Chronic Ulcers. *Wounds.* 2016;28(4):112-118.
33. Zelen CM, Serena TE, Snyder RJ. A prospective, randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2014;11(2):122-128.
34. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML, Apligraf Diabetic Foot Ulcer S. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care.* 2001;24(2):290-295.
35. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Human Skin Equivalent Investigators Group. *Arch Dermatol.* 1998;134(3):293-300.

36. Carlson M, Faria K, Shamis Y, Leman J, Ronfard V, Garlick J. Epidermal stem cells are preserved during commercial-scale manufacture of a bilayered, living cellular construct (Apligraf(R)). *Tissue Eng Part A*. 2011;17(3-4):487-493.
37. Brem H, Young J, Tomic-Canic M, Isaacs C, Ehrlich HP. Clinical efficacy and mechanism of bilayered living human skin equivalent (HSE) in treatment of diabetic foot ulcers. *Surg Technol Int*. 2003;11:23-31.
38. Osborne CS, Schmid P. Epidermal-dermal interactions regulate gelatinase activity in Apligraf, a tissue-engineered human skin equivalent. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):26-31.
39. Schmid P. Immunohistologic characterization of Graftskin (Apligraf). *Wounds*. 2000;12(suppl A):4A–11A.
40. Data on file, Organogenesis, Inc. In.
41. Stone RC, Stojadinovic O, Rosa AM, et al. A bioengineered living cell construct activates an acute wound healing response in venous leg ulcers. *Sci Transl Med*. 2017;9(371).
42. Stone RC, Stojadinovic O, Sawaya AP, et al A Bioengineered Living Cell Construct Activates Metallothionein/ Zinc/MMP8 and Inhibits TGFβ to Stimulate Remodeling of Fibrotic Venous Leg Ulcers. *Wound Repair Regen* 2019;28(2): 164-176
43. Eaglstein WH, Alvarez OM, Auletta M, et al. Acute excisional wounds treated with a tissue-engineered skin (Apligraf). *Dermatol Surg*. 1999;25(3):195-201.
44. Kirsner RS, Sabolinski ML, Parsons NB, Skornicki M, Marston WA. Comparative effectiveness of a bioengineered living cellular construct vs. a dehydrated human amniotic membrane allograft for the treatment of diabetic foot ulcers in a real world setting. *Wound Repair Regen*. 2015;23(5):737-744.
45. Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons N. Burden of venous leg ulcers in the United States. *J Med Econ*. 2014;17(5):347-356.
46. Marston WA, Sabolinski ML, Parsons NB, Kirsner RS. Comparative effectiveness of a bilayered living cellular construct and a porcine collagen wound dressing in the treatment of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen*. 2014;22(3):334-340.
47. Zelen CM, Gould L, Serena TE, Carter MJ, Keller J, Li WW. A prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative effectiveness study of healing using dehydrated human amnion/chorion membrane allograft, bioengineered skin substitute or standard of care for treatment of chronic lower extremity diabetic ulcers. *Int Wound J*. 2015;12(6):724-732.
48. Wound Rep Reg (2016) 24 112–126 V C 2016
49. Pham C, Greenwood J, Cleland H, Woodruff P, Maddern G. Bioengineered skin substitutes for the management of burns: a systematic review. *Burns*. 2007;33(8):946-957.
50. Waymack P, Duff RG, Sabolinski M. The effect of a tissue engineered bilayered living skin analog, over meshed split-thickness autografts on the healing of excised burn wounds. The Apligraf Burn Study Group. *Burns*. 2000;26(7):609-619.
51. Natsuga K, Sawamura D, Goto M, et al. Response of intractable skin ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients to an allogeneic cultured dermal substitute. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):165-169.
52. Fivenson DP, Scherschun L, Cohen LV. Apligraf in the treatment of severe mitten deformity associated with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Plast Reconstr Surg*. 2003;112(2):584-588.
53. Falabella AF, Valencia IC, Eaglstein WH, Schachner LA. Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. *Arch Dermatol*. 2000;136(10):1225- 1230.
54. Falabella AF, Schachner LA, Valencia IC, Eaglstein WH. The use of tissue-engineered skin (Apligraf) to treat a newborn with epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 1999;135(10):1219- 1222.

55. Duchini G, Itin P, Arnold A. A case of refractory pyoderma gangrenosum treated with a combination of Apligraf and systemic immunosuppressive agents. *Adv Skin Wound Care*. 2011;24(5):217-220.
56. Hedayati N, Carson JG, Chi YW, Link D. Management of mixed arterial venous lower extremity ulceration: A review. *Vasc Med*. 2015;20(5):479-486.
57. Romanelli M, Gilligan AM, Waycaster CR, Dini V. Difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous and venous etiology: a cost-effectiveness analysis of extracellular matrix. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:153-161.
58. Redekop WK, McDonnell J, Verboom P, Lovas K, Kalo Z. The cost effectiveness of Apligraf treatment of diabetic foot ulcers. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(16):1171-1183.
59. Aseel Bin Sawad, Fatema Turkistani, Treatment of venous leg ulcers using bilayered living cellular construct, *Journal of comparative effectiveness research vol. 9, no. 13 | systematic review normal*
60. Koob TJ, Lim JJ, Masee M, Zabek N, Denoziere G. Properties of dehydrated human amnion/chorion composite grafts: Implications for wound repair and soft tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014;102(6):1353-1362.
61. Koob TJ, Lim JJ, Masee M, et al. Angiogenic properties of dehydrated human amnion/chorion allografts: therapeutic potential for soft tissue repair and regeneration. *Vascular cell*. 2014;6:10.
62. Koob TJ, Lim JJ, Zabek N, Masee M. Cytokines in single layer amnion allografts compared to multilayer amnion/chorion allografts for wound healing. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015;103(5):1133-1140.
63. Koob TJ, Rennert R, Zabek N, et al. Biological properties of dehydrated human amnion/chorion composite graft: implications for chronic wound healing. *Int Wound J*. 2013;10(5):493-500.
64. Maan ZN, Rennert RC, Koob TJ, Januszyk M, Li WW, Gurtner GC. Cell recruitment by amnion chorion grafts promotes neovascularization. *J Surg Res*. 2015;193(2):953-962.
65. Masee M, Chinn K, Lei J, Lim JJ, Young CS, Koob TJ. Dehydrated human amnion/chorion membrane regulates stem cell activity in vitro. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2016;104(7):1495-1503.
66. Masee M, Chinn K, Lim JJ, Godwin L, Young CS, Koob TJ. Type I and II Diabetic Adipose- Derived Stem Cells Respond In Vitro to Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allograft Treatment by Increasing Proliferation, Migration, and Altering Cytokine Secretion. *Advances in wound care*. 2016;5(2):43-54.
67. Willett NJ, Thote T, Lin AS, et al. Intra-articular injection of micronized dehydrated human amnion/chorion membrane attenuates osteoarthritis development. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(1):R47.
68. Zelen CM, Serena TE, Denoziere G, Fetterolf DE. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2013;10(5):502-507.
69. Zelen CM, Serena TE, Fetterolf DE. Dehydrated human amnion/chorion membrane allografts in patients with chronic diabetic foot ulcers: A long-term follow-up study. *Wound Medicine*. 2014;4:1-4.
70. Selected Case Studies of PURION (R) Processed Dehydrated Human Amnion/Chorion Allografts (dHACM). In: MiMedx, ed. *EpiFix(R) Clinical Case Book* 2014:1-20.
71. Gupta A, Kedige SD, Jain K. Amnion and Chorion Membranes: Potential Stem Cell Reservoir with Wide Applications in Periodontics. *Int J Biomater*. 2015;2015:274082.
72. Vo A, Diller R, Kellar R. Characterization and Clinical Applications of Amniotic Membranes. *J of Pharmacol & Clin Res*. 2017;4(4):555645.
73. Parry S, Strauss JF, 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*. 1998;338(10):663-670.

74. McQuilling JP, Vines JB, Kimmerling KA, Mowry KC. Proteomic Comparison of Amnion and Chorion and Evaluation of the Effects of Processing on Placental Membranes. *WOUNDS*. 2017;29(5):E36-E40.
75. Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater*. 2008;15:88-99.
76. Caporusso J; Abdo R; Karr J; Clinical Experience Using a Dehydrated Amnion/Chorion Membrane Construct for the Management of Wounds *Wounds* 2019;31(4 Suppl):S19–S27
77. McQuilling J. Evaluation of Growth Factor Release and Stimulation of Proliferation of Wound Microenvironment Cells with Amnion/Chorion Grafts. Paper presented at: SAWC Fall 2017.
78. McQuilling J, Mowry KC. Assessment of Composition and Specificity of Extracellular Matrix and Growth Factor Targets Within Dehydrated Amnion/Chorion. *Grafts*. 2018;(in Print).
79. McQuilling J, Mowry KC. Human Amnion/Chorion Grafts Alter the Gene Expression Profile of Cells Associated with the Wound Microenvironment. *In Vitro*. 2018;(in Print).
80. Baldursson BT, Kjartansson H, Konradsdottir F, Gudnason P, Sigurjonsson GF, Lund SH. Healing rate and autoimmune safety of full-thickness wounds treated with fish skin acellular dermal matrix versus porcine small-intestine submucosa: a noninferiority study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(1):37-43.
81. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92-101.
82. McDaniel JC, Belury M, Ahijevych K, Blakely W. Omega-3 fatty acids effect on wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(3):337-345.
83. Magnusson S, Baldursson BT, Kjartansson H, Rolfsson O, Sigurjonsson GF. Regenerative and Antibacterial Properties of Acellular Fish Skin Grafts and Human Amnion/Chorion Membrane: Implications for Tissue Preservation in Combat Casualty Care. *Mil Med*. 2017;182(S1):383-388.
84. Rakers S, Gebert M, Uppalapati S, et al. 'Fish matters': the relevance of fish skin biology to investigative dermatology. *Exp Dermatol*. 2010;19(4):313-324.
85. Rakers S, Niklasson L, Steinhagen D, et al. Antimicrobial peptides (AMPs) from fish epidermis: perspectives for investigative dermatology. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1140- 1149.
86. Magnusson S, Baldursson BT, Kjartansson H, et al. [Decellularized fish skin: characteristics that support tissue repair]. *Laeknabladid*. 2015;101(12):567-573.
87. Dorweiler B, Trinh TT, Dünschede F, al. e. Die marine Omega-3-Wundmatrix zur Behandlung komplizierter Wunden. *Gefässchirurgie*. 2017;22:558–567.
88. Kirsner, R. S. *et al.* Fish skin grafts compared to human amnion/chorion membrane allografts: A double-blind, prospective, randomized clinical trial of acute wound healing. *Wound Repair Regen* **28**, 75–80 (2020).
89. T J Clasen. When the Fish Gives the Thrust – Granulation Tissue in Case of Poor Circulation. *Wound Management* **11**, 183–186.
90. Patel, M. & Lantis II, J. C. Fish skin acellular dermal matrix: potential in the treatment of chronic wounds. *DFJ* **6**, 59–70 (2019).
91. Woodrow, T., Chant, T. & Chant, H. Treatment of diabetic foot wounds with acellular fish skin graft rich in omega-3: a prospective evaluation. *J Wound Care* **28**, 76–80 (2019).
92. Winters, C. L. Fish Skin to Heal Wounds. *Podiatry Management* (2018).
93. Sitje, T. S., Grøndahl, E. C. & Sørensen, J. A. Clinical innovation: fish-derived wound product for cutaneous wounds. *Wounds International* 2018 | **9**, 44–50 (2018).
94. Trinh, T. T., Dünschede, F., Vahl, C.-F. & Dorweiler, B. Marine Omega3 wound matrix for the treatment of complicated wounds. *Phlebologie* **45**, 93–98 (2016).
95. Michael, S., Winters, C. & Khan, M. Acellular Fish Skin Graft Use for Diabetic Lower Extremity Wound Healing: A Retrospective Study of 58 Ulcerations and a Literature Review. *Wounds* **31**, 262–268 (2019).

96. Stone, R. *et al.* Comparison of Omega-3 Rich Fish Skin Dermis and Fetal Bovine Dermis on Deep Partial Thickness Burns. *J Burn Care Res* **39**, S156–S156 (2018).
97. Badois, N. *et al.* Acellular fish skin matrix on thin-skin graft donor sites: a preliminary study. *J Wound Care* **28**, 624–628 (2019).
98. Alam, K. & Jeffery, S. L. A. Acellular Fish Skin Grafts for Management of Split Thickness Donor Sites and Partial Thickness Burns: A Case Series. *Mil Med* **184**, 16–20 (2019).
99. Winters, C., Kirsner, R. S., Margolis, D. J. & Lantis, J. C. Cost Effectiveness of Fish Skin Grafts Versus Standard of Care on Wound Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Retrospective Comparative Cohort Study. *Wounds* **32**, 11 (2020).
100. Hodde J, Janis A, Ernst D, Zopf D, Sherman D, Johnson C. Effects of sterilization on an extracellular matrix scaffold: Part I. Composition and matrix architecture. *J Mater Sci Mater Med*. 2007;18(4):537-543.
101. Nihsen ES, Johnson CE, Hiles MC. Bioactivity of small intestinal submucosa and oxidized regenerated cellulose/collagen. *Adv Skin Wound Care*. 2008;21(10):479-486.
102. An extracellular matrix graft (Oasis® wound matrix) for treating full thickness pressure ulcers: A randomized clinical trial. Marie Brown-Etrisa, Catherine T. Milneb, Jason P. Hoddec; *Journal of Tissue Viability* 28 (2019) 21-26)
103. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: A randomized clinical trial. Eliot N. Mostow, MD, MPH, G. Davin Haraway, DO, CWS, Michael Dalsing, MD, Jason P. Hodde, MS, Dennis King, PhD, and the OASIS Venus Ulcer Study Group; *J Vasc Surg* 2005;41:837-43)
104. O'Donnell TF Jr; American Venous Forum *J Vasc Surg*. 2014; 60(2Suppl): 3S-59S
105. Lun S, Irvine SM, Johnson KD, Fisher NJ, Floden EW, Negron L, et al. A functional extracellular matrix biomaterial derived from ovine forestomach. *Biomaterials*. 2010;31(16):4517-29.
106. Dempsey SG, Miller CH, Hill RC, Hansen KC, May BCH. Functional Insights from the Proteomic Inventory of Ovine Forestomach Matrix. *J Proteome Res*. 2019;18(4):1657-68.
107. Sizeland KH, Wells HC, Kelly SJR, Nesdale KE, May BCH, Dempsey SG, et al. Collagen Fibril Response to Strain in Scaffolds from Ovine Forestomach for Tissue Engineering. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017;3(10):2550–8.
108. Irvine SM, Cayzer J, Todd EM, Lun S, Floden EW, Negron L, et al. Quantification of in vitro and in vivo angiogenesis stimulated by ovine forestomach matrix biomaterial. *Biomaterials*. 2011;32(27):6351-61.
109. Negron L, Lun S, May BCH. Ovine forestomach matrix biomaterial is a broad spectrum inhibitor of matrix metalloproteinases and neutrophil elastase. *Int Wound J*. 2012;11(4):392-7.
110. Street M, Thambyah A, Dray M, Amirapu S, Tuari D, Callon KE, et al. Augmentation with an ovine forestomach matrix scaffold improves histological outcomes of rotator cuff repair in a rat model. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2015;10:165.
111. Smith MJ, Dempsey SG, Veale RWF, Duston-Fursman CG, Rayner CAF, Javanapong C, et al. Further Structural Characterization of Ovine Forestomach Matrix and Multi-Layered Extracellular Matrix Composites for Soft Tissue Repair. *J Biomater Appl*. 2021.
112. Dempsey SG, Miller CH, Schueler J, Veale RWF, Day DJ, May BCH. A novel chemotactic factor derived from the extracellular matrix protein decorin recruits mesenchymal stromal cells in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235784.
113. Ayala-Cuellar AP, Kang JH, Jeung EB, Choi KC. Roles of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration and Immunomodulation. *Biomol Ther (Seoul)*. 2019;27(1):25-33.
114. Overbeck N, Nagvajara GM, Ferzoco S, May BCH, Beierschmitt A, Qi S. In-vivo evaluation of a reinforced ovine biologic: a comparative study to available hernia mesh repair materials. *Hernia*. 2020;24(6):1293-306.

115. Bohn GA, Gass K. Leg ulcer treatment outcomes with new ovine collagen extracellular matrix dressing: a retrospective case series. *Adv Skin Wound Care*. 2014;27(10):448-54.
116. Liden BA, May BC. Clinical outcomes following the use of ovine forestomach matrix (endoform dermal template) to treat chronic wounds. *Adv Skin Wound Care*. 2013;26(4):164-7.
117. Lullove EJ. Use of ovine-based collagen extracellular matrix and gentian violet/methylene blue antibacterial foam dressings to help improve clinical outcomes in lower extremity wounds: a retrospective cohort study. *Wounds*. 2017;29(4):107-14.
118. Gonzalez A. Use of collagen extracellular matrix dressing for the treatment of a recurrent venous ulcer in a 52-year-old patient. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2016;43(3):310-2.
119. Raizman R, Hill R, Woo K. Prospective Multicenter Evaluation of an Advanced Extracellular Matrix for Wound Management. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33(8):437-44.
120. Simcock JW, Than M, Ward BR, May BC. Treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica with ovine forestomach matrix. *J Wound Care*. 2013;22(7):383-4.
121. Ferreras DT, Craig S, Malcomb R. Use of an ovine collagen dressing with intact extracellular matrix to improve wound closure times and reduce expenditures in a US military veteran hospital outpatient wound center. *Surg Technol Int*. 2017;30:61-9.
122. Bosque BA, Frampton C, Chaffin AE, Bohn GA, Woo K, DeLeonardis C, et al. Retrospective real-world comparative effectiveness of ovine forestomach matrix and collagen/ORC in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2021:741-53.
123. Cormican MT, Creel NJ, Bosque BA, Dowling SG, Rideout PP, Vassy WM. Ovine Forestomach Matrix in the Surgical Management of Complex Volumetric Soft Tissue Defects: A retrospective Pilot Case Series. *ePlasty*.2023;23:e66.
124. Bosque BA, Dowling SG, May BCH, Kaufman R, Zilberman I, Zolfaghari N, et al. Ovine Forestomach Matrix in the Surgical Management of Complex Lower-Extremity Soft-Tissue Defects: A Retrospective Multi-Center Case Series. *J Am Podiatr Med Assoc*.2023;113(3):22-081.
125. Simcock J, May BC. Ovine forestomach matrix as a substrate for single-stage split-thickness graft reconstruction. *Eplasty*. 2013;13:e58.
126. Bohn, G. A. (2020). "Using Ovine Extracellular Matrix in Difficult to Close Excisions of Common Skin Cancer: an Evolving New Technique." *Surg Technol Int* 37: 49-53.
127. Chaffin, A. E. and M. C. Buckley (2020). "Extracellular matrix graft for the surgical management of Hurley stage III hidradenitis suppurativa: a pilot case series." *J Wound Care* 29(11): 624-630.
128. Hamaguchi, R., T. L. Wearda, A. S. Volk, K. M. Kramer, A. B. Kimball, A. E. Chaffin and D. P. Orgill (2022). "Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A Two-Center Retrospective Study." *Plast Reconstr Surg* 150(5): 1115-1127.
129. Chaffin, A. E., S. G. Dowling, M. S. Kosyk and B. A. Bosque (2021). "Surgical reconstruction of pilonidal sinus disease with concomitant extracellular matrix graft placement: a case series." *J Wound Care* 30(Sup7): S28-S34.
130. Bohn, G. A. and A. E. Chaffin (2020). "Extracellular matrix graft for reconstruction over exposed structures: a pilot case series." *J Wound Care* 29(12): 742-749.
131. Hsu, A., K. Schlidt, C. R. D'Adamo, B. A. Bosque, S. G. Dowling and J. H. Wolf (2023). "Surgical management of perianal fistula using an ovine forestomach matrix implant." *Techniques in Coloproctology*.
132. Desvigne, M. N., K. Bauer, K. Holifield, K. Day, D. Gilmore and A. L. Wardman (2020). "Case Report: Surgical Closure of Chronic Soft Tissue Defects Using Extracellular Matrix Graft Augmented Tissue Flaps." *Frontiers in Surgery* 7(173).