

Richtlinien zum Einsatz von Hautersatzverfahren bei schwer heilenden Wunden (vom 1. April 2018, Revision geplant am 31. März 2021)

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

Der Swissmedic folgend werden folgende Hautersatzverfahren unterschieden:

- Lebende zelluläre Produkte (Transplantatprodukte)
- Nicht-lebende biologisch aktive Materialien (Medizinalprodukte)
 - a. Zelluläre
 - b. Azelluläre

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.¹⁻⁶

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:⁷

- a) Bei Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit muss die Möglichkeit einer Revaskularisation geprüft werden.⁸⁻¹⁰ 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.¹¹
- 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.¹²⁻¹⁸

- c) Bei Vorliegen eines diabetischen Fussyndroms 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.¹⁹⁻²² Unerlässlich ist eine gute Patientenschulung.²³⁻²⁵
- d) Bei nicht vaskulärer- oder diabetischer Ursache bedarf es einer bioptisch gesicherten Diagnose.^{26,27} 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 auffindig 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»):²⁸

- a) Débridement zur Entfernung von avitalem Gewebe und Fibrinbelägen.
- b) Infektionsbehandlung bzw. -prävention
- c) Erhaltung einer ausgewogenen Feuchtigkeitsbalance.

3. Dokumentation:

Abklärungen, Therapien und Heilungsverläufe müssen in geeigneter Form dokumentiert sein.^{29,30}

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



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

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). 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.³⁶ 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, -2.³⁷⁻⁴⁰ Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Apligraf® das genetische 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.⁴¹ Die Studie zeigte, dass Apligraf drei unterschiedliche transkribierte Muster aufzeigt: Keratinozyten Aktivierung, Veränderung des Entzündungsprozesses, Modulierung der Wachstumsfaktorensignale und die Schwächung des Wnt/B-Catenin Signalpfades.



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

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.^{34,35}

1 RCT widmet sich akuten Exzisionswunden (v.a. Hautkrebs) gefolgt von primärer Deckung mit Apligraf. Hierauf wird hier nicht näher eingegangen.⁴²

Über 1'300 Patienten in Vergleichsstudien (comparative effectiveness studies) zeigten ebenfalls eine sehr gute Wirkung bei venösen und diabetischen Bein- und Fussulzera.⁴³⁻⁴⁵ In der grössten publizierten Effektivitäts-Vergleichsstudie (comparative effectiveness study) wurde die Effektivität von Apligraf® und Epifix® in der Behandlung von diabetischen Fussulzera in 99 Zentren in den USA verglichen.⁴³ Bei insgesamt 218 Patienten mit 226 Wunden zeigten sich in diesem «Real World Setting» Heilungsraten von 48% für Apligraf® und 28% für Epifix® innerhalb von 12 Wochen und von 72% respektive 47% innerhalb von 24 Wochen (p=0.01). Die Zeit zur vollständigen Abheilung betrug für Apligraf® 13.3 Wochen und für Epifix® 26 Wochen.

Zu Verbrennungen,^{46,47} Epidermiolysis bullosa,⁴⁸⁻⁵¹ Pyoderma gangraenosum,⁵² Ulkus Cruris Mixtum^{53,54} und vielen weiteren Wundtypen gibt es Fallserien sowie Einzelfallbeschreibungen, die die Sicherheit und Effektivität von Apligraf aufzeigen.



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

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.^{45,55}

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 CH 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.

Besucher Zertifizierungskurs gemäss Richtlinien der SAfW Dachgesellschaft und SGDV und Eintrag des Zertifikats in die Datenbank der SAfW Dachgesellschaft.



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

II. Zelluläre, nicht-lebende biologisch aktive Materialien

Produkt: Epifix® (Herstellung: MiMedX Inc.)

Kategorie: zelluläres, nicht-lebendes biologisch aktives Hautersatzverfahren

Eigenschaften:

Epifix® ist ein aus humaner Amnion/Chorion Membran hergestelltes allogenes Hautersatzprodukt. Die Amnion/Chorion-Membran wird bei Epifix® durch einen speziellen Prozess (Purion™) dehydriert und sterilisiert, was in einem einfach anzuwendenden Hautersatz resultiert, welcher bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden kann.

Die humane Amnion/Chorion-Membran, auf der das Produkt basiert, besteht aus mehreren Lagen: Einer einzelnen Schicht von epithelialen Zellen, einer Basalmembran und einer avaskulären Bindegewebematrix. Letztere besteht aus einer strukturellen extrazellulären Matrix, welche Kollagene der Typen 4, 5 und 7 enthält, sowie spezialisierte Proteine wie Fibronectin, Laminin, Proteoglykane und Glykosaminoglykane. Die Membran enthält zudem verschiedene Wachstumsfaktoren wie Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor β (TGF- β), Fibroblast Growth Factor (FGF) und Platelet Derived Growth Factor (PDGF).⁵⁶⁻⁶³ Die getrocknete Membran ist zum einmaligen Gebrauch an einem einzigen Patienten bestimmt.

Indikationen (Literaturübersicht):

Die getrocknete allogene Amnion/Chorion-Membran kann zur Heilungsbeschleunigung bei einer grossen Anzahl verschiedener Wunden eingesetzt werden. In der Literatur gut dokumentiert sind bisher Anwendungen bei diabetischen Fusswunden sowie beim Ulcus cruris venosum. Publierte Fallberichte zeigen auch wundheilungsfördernde Eigenschaften bei Ulcera anderer Genese sowie Dekubital-Ulcera und postoperativen Wunden. Die Heilungsbeschleunigung scheint

insbesondere bei schwer heilenden Wunden, welche auf eine zuvor durchgeführte Standardbehandlung ungenügend angesprochen haben, ausgeprägt.

Die klinischen Charakteristika von Amnion Membranprodukten wurden in einer grossen Anzahl in-vitro Studien gut beschrieben. Die wissenschaftliche Evidenz beinhaltet Studien, welche die Präsenz einer grossen Menge von Wachstumsfaktoren wie PDGF-AA & BB, bFGF, TGF-B1 und EGF nachwiesen.⁵⁹ Zudem wurde gut gezeigt, dass diese Wachstumsfaktoren über eine genügend lange Zeitperiode abgegeben werden.⁵⁶ Weitere in Vitro Studien bestätigten, dass Amnion Membrangewebe die Zellproliferation und Zellmigration unterstützt.^{61,62}

In der klinischen Anwendung zeigen mehrere randomisierte, kontrollierte Studien erfolgreiche Beschleunigung der Wundheilung bei diabetischen Fuss-Ulcera sowie venösen Bein-Ulcera. In einer randomisierten kontrollierten prospektiven klinischen Studie mit 25 Patienten mit diabetischen Fuss-Ulcera wurde die zweiwöchentliche Applikation von Epifix® mit einer Standardwundbehandlung verglichen. Die Wundflächenreduktion nach vier Wochen betrug für die Amnion Membran 97.1% versus 32% für die Standardwundbehandlung. Die Anzahl abgeheilte Ulcera nach vier und sechs Wochen Behandlung war 77% respektive 92% für die Amnion Membran versus 0% und 8% für die Standardwundbehandlung.⁶⁴ In einer Follow-Up Studie wurden 18 Patienten bei denen mit Amnion Membran eine vollständige Wundheilung des diabetischen Fuss-Ulcus erzielt wurde nach 9-12 Monaten nachkontrolliert. 17 von 18 Patienten zeigten einen persistierenden Heilungserfolg nach dieser Zeitdauer.⁶⁵ Ein Vergleich zwischen wöchentlicher und zweiwöchentlicher Applikation von Epifix® bei Patienten mit diabetischen Fuss-Ulcera zeigte bei 92.5% der Patienten vollständige Abheilung nach der 12-wöchigen Studienperiode. Die Abheilungszeit mit wöchentlicher Applikation betrug 2.4 Wochen versus 4.1 Wochen mit zweiwöchentlicher Applikation. Dabei wurden für die Patienten mit wöchentlicher Applikation im Durchschnitt 2.4 Membranen benötigt versus 2.3 bei der Gruppe mit zweiwöchentlicher Applikation.³³

Zwei grosse multizentrische randomisierte kontrollierte prospektive Studien zeigen die Überlegenheit der Behandlung mit Epifix® im Vergleich zu einer Standardbehandlung bei Patienten mit venösen Bein-Ulcera. Eine Studie mit 84 Patienten mit venösen Bein-Ulcera verglich die Anwendung von Epifix® mit Mehrlagenkompressionsbinden versus Mehrlagenkompressionsbinden alleine während vier Wochen. Der Studienendpunkt einer mehr als 40%igen Reduktion der Wundfläche nach der vierwöchigen Studienperiode wurde bei 62% der Patienten die Epifix® erhielten erreicht, im Vergleich zu 32% der Patienten die einen Mehrlagenkompressionsverband alleine erhielten ($p=0.005$).⁶⁶ Eine zweite Studie mit 109 Patienten in 15 Zentren zeigte vollständige Abheilung nach 16 Wochen mit Mehrlagenkompression und Epifix vs. Mehrlagenkompression alleine bei 71% vs. 44%.⁶⁷

Eine multizentrische prospektive randomisierte kontrollierte Studie verglich bei 60 Patienten mit diabetischem Fuss-Ulcus die Applikation von Epifix mit der Applikation eines zweischichtigen Hautersatzverfahrens (Apligraf®) und einer Standardbehandlung. Nach einer vierwöchigen Studienperiode zeigte sich eine vollständige Abheilung bei 85% der mit Epifix® behandelten versus 35% der mit Apligraf® behandelten und 30% der Kontrollgruppe mit Standardbehandlung. Nach 12 Wochen zeigte sich eine vollständige Abheilung bei 97% der mit Epifix® behandelten Patienten versus 73% der mit Apligraf® behandelten und 51% bei der Kontrollgruppe mit Standardbehandlung.⁶⁸ Eine retrospektive Studie mit 218 Patienten mit diabetischen Fuss-Ulcera, die in 99 Zentren behandelt wurden, zeigten eine vollständige Abheilung nach 12 Wochen bei 28% der mit Epifix® behandelten Wunden versus 48% der mit Apligraf® behandelten Wunden bzw. nach 24 Wochen 47% der mit Epifix® behandelten versus 72% der mit Apligraf® behandelten Wunden. Die letzteren beiden Studien zeigen im randomisierten kontrollierten prospektiven Setting eine stärkere Beschleunigung der Wundheilung für Epifix® im Vergleich zu Apligraf®, in der retrospektiven Analyse dann aber eine überlegene Wirksamkeit für Apligraf®.⁴³ In beiden Studien konnte eine sehr gute Wirksamkeit



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

der eingesetzten Hautersatzverfahren im Vergleich zu einer Standardbehandlung nachgewiesen werden.

Nebst diesen randomisiert kontrollierten Studien wurden zahlreiche weitere Anwendungen für Epifix® dokumentiert in kleineren Fallserien. Nebst diabetischen Fuss-Ulcera und venösen Bein-Ulcera wurden hier erfolgreiche Behandlungen von zahlreichen Arten von chronischen Wunden und von postoperativen Wunden, welche vorgängig auf Standardbehandlungen refraktär waren, demonstriert.⁶⁹

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen:

In den bisherigen dokumentierten Anwendungen und in der Literatur sind keine unerwünschten Wirkungen dokumentiert. Die Anwendung ist kontraindiziert für Tumorwunden. Die Amnion/Chorion-Membran hat keine antiinfektiösen Eigenschaften und ist somit kontraindiziert bei infizierten 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.¹⁻⁶

Besucher Zertifizierungskurs gemäss Richtlinien der SAfW Dachgesellschaft und SGDV und Eintrag des Zertifikats in die Datenbank der SAfW Dachgesellschaft.



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

Produkt: NuShield (Herstellung: Organogenesis Inc.)

Kategorie: zelluläres, nicht-lebendes biologisch aktives Hautersatzverfahren

Eigenschaften:

NuShield® ist eine komplette Plazentamembrane, welche dank des patentierten BioLoc® Verfahrens alle Schichten der Plazenta enthält: das Chorion und das Amnion und speziell die Intermediärschicht, auch Spongy Layer (SL) genannt,⁵⁶ die besonders reich an Hyaluronsäure, Proteoglykanen und Glykoproteinen ist.⁷⁰⁻⁷² Die SL als Intermediärschicht grenzt das Chorion und Amnion gegeneinander ab, somit sind die mütterlichen Zellen (Chorion) getrennt von den kindlichen Zellen (Amnion). Das schonende BioLoc® Verfahren stellt sicher, dass alle natürlich vorhandenen Schichten erhalten bleiben und verleiht dem Gewebe hervorragende Festigkeit und Flexibilität. Es hat sehr gute Handhabungseigenschaften und bewahrt den nativen Proteingehalt. NuShield® 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.^{40,73} Die wichtigsten angiogenetischen Faktoren sind aFGF, ANG, ANGPTL4, bFGF, EG-VEGF, PIGF, 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-β1.⁷³

Indikationen (Literaturübersicht):

NuShield® kann als Wundabdeckung bei einer Vielzahl von akuten und chronischen oberflächlichen und tiefen Wunden, zum Beispiel bei Wunden mit exponierten Knochen und Sehnen, diabetischen Fussulzera, venösen Ulzera, traumatischen Wunden, Dekubitalgeschwüren und Operationswunden (Dehiscenz), angewendet werden.



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

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.⁷⁴ NuShield hat für die Zulassung keine klinischen Studien machen müssen, Organogenesis Inc. ist aber daran, prospektive-Beobachtungsdaten zu sammeln.

Die bisher gesammelten Erfahrungen in unterschiedlichen Ätiologien (Druckulkus, Weichteilnekrose, VLU und traumatische Wunden) haben gezeigt, dass der Einsatz einfach und die Resultate vielversprechend sind mit einem guten kosmetischen Outcome.

In einer in-vitro Studie konnte die Präsenz von Zytokinen und Wachstumsfaktoren bis zu 7 Tagen nachgewiesen werden.⁷⁵ 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.⁷⁶

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.⁷⁷ 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-β3 hoch reguliert.

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen:

Bis dato sind keine unerwünschten Wirkungen erfasst worden.



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegenüber den für die Gewebeerarbeitung benutzten Hilfsstoffe (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.¹⁻⁶

Besucher Zertifizierungskurs gemäss Richtlinien der SAfW Dachgesellschaft und SGDV und Eintrag des Zertifikats in die Datenbank der SAfW Dachgesellschaft.



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

III. Azelluläre, nicht-lebende biologisch aktive Materialien

Produkt: Kerecis™ Omega3 Wound (Herstellung: Kerecis Ltd.)

Kategorie: azelluläres, nicht-lebendes biologisch aktives 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).⁷⁸ Ihre wundheilungsfördernden Eigenschaften werden unter anderem auf die entzündungshemmenden und antimikrobiellen Eigenschaften der PUFAs zurückgeführt.⁷⁹⁻⁸¹ Aber auch spezielle antimikrobielle Peptide in der Fischhaut sind für die breite mikrobielle Abwehr verantwortlich.⁸² 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.^{32,81} 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.^{32,82,83} 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.^{81,84} Die ADM aus Fischhaut wird graduell über die Zeit resorbiert und in der Wunde remodelliert, so dass eine Entfernung von Restmaterial entfällt.^{32,81}

Indikationen (Literaturübersicht):

Kerecis™ Omega3 Wound wurde in verschiedenen klinischen Studien bei einer Vielzahl von komplexen und chronischen Wunden verschiedener Aetiologie getestet und angewendet.^{32,85}



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

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.⁷⁸ 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.⁸⁵ 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.

In weiteren einzelzentrischen Fallserien und -studien wurden anekdotisch die Wirksamkeit an einer Reihe von weiteren Studien für komplexe Wunden verschiedener Aetiologien wie venösen, gemischt arteriell-venösen, diabetischen, posttraumatischen und -operativen sowie Druckulzera verschiedener Tiefe dokumentiert und publiziert.^{32,86}

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.⁷⁸

Kontraindikationen sind das Vorhandensein einer Fischallergie und klinisch infizierte Wunden.



Schweizerische Gesellschaft
für Dermatologie und Venerologie
Société suisse
de dermatologie et vénéréologie

Società svizzera
di dermatologia e venerologia
Swiss Society
of Dermatology and Venereology

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.¹⁻⁶

Besuchter Zertifizierungskurs gemäss Richtlinien der SAfW Dachgesellschaft und SGDV und Eintrag des Zertifikats in die Datenbank der SAfW Dachgesellschaft.

Für den Vorstand der SAfW Dachgesellschaft:

Dr. med. Maria Iakova, FMH Innere Medizin

Dr. med. Dieter Mayer, FMH Chirurgie und Gefässchirurgie

Für den Vorstand der SGDV:

Prof. Dr. med. Jürg Hafner, FMH Dermatologie und Venerologie

Prof. Dr. med. Peter Itin, FMH Dermatologie und Venerologie

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 Care For 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. Dissemond J, Protz K, Hug J, Reich-Schupke S, Kroger K. [Compression therapy of chronic leg ulcers : Practical aspects]. *Z Gerontol Geriatr*. 2017.
14. Dissemond 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. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Koob TJ, Lim JJ, Masee M, Zabek N, Denozieri 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.
57. 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.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Serena TE, Carter MJ, Le LT, Sabo MJ, DiMarco DT, EpiFix VLUSG. A multicenter, randomized, controlled clinical trial evaluating the use of dehydrated human amnion/chorion membrane allografts and multilayer compression therapy vs. multilayer compression therapy alone in the treatment of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 2014;22(6):688-693.
67. Bianchi C, Cazzell S, Vayser D, Reyzelman AM, Dosluoglu H, Tovmassian G. A multicentre randomised controlled trial evaluating the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane (EpiFix((R))) allograft for the treatment of venous leg ulcers. *Int Wound J.* 2018;15(1):114-122.
68. 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.
69. Selected Case Studies of PURION (R) Processed Dehydrated Human Amnion/Chorion Allografts (dHACM). In: MiMedx, ed. *EpiFix(R) Clinical Case Book 2014*:1-20.
70. 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.
71. Vo A, Diller R, Kellar R. Characterization and Clinical Applications of Amniotic Membranes. *J of Pharmacol & Clin Res.* 2017;4(4):555645.
72. Parry S, Strauss JF, 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998;338(10):663-670.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. McQuilling J, Mowry KC. Assessment of Composition and Specificity of Extracellular Matrix and Growth Factor Targets Within Dehydrated Amnion/Chorion. *Grafts.* 2018;(in Print).
77. 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).

78. 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.
79. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92-101.
80. McDaniel JC, Belury M, Ahijevych K, Blakely W. Omega-3 fatty acids effect on wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(3):337-345.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Magnusson S, Baldursson BT, Kjartansson H, et al. [Decellularized fish skin: characteristics that support tissue repair]. *Laeknabladid*. 2015;101(12):567-573.
85. Dorweiler B, Trinh TT, Dünschede F, al. e. Die marine Omega-3-Wundmatrix zur Behandlung komplizierter Wunden. *Gefässchirurgie*. 2017;22:558-567.
86. Baldursson BT, Magnusson S, Kjartansson H, Sigurjonsson GF, al e. 87% of Wounds Improved or Healed after 4 Weeks of Treatment with AcellularFish Skin -A Retrospective Study on 68 Wounds. Paper presented at: SAWC Spring2016.