

## Wundbehandlung

# Mit Hautersatz nicht zu lange warten

Für die Behandlung von Wunden aller Art stehen mittlerweile eine ganze Reihe unterschiedlicher Hautersatzprodukte bereit. Am 19. Luzerner Wundtag stellte der Spezialist für komplexe Wunden, PD Dr. Dieter Mayer, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, die verfügbaren Optionen und ihre Eigenschaften vor. So unterschiedlich die Verfahren in ihrer Herstellung auch sein mögen, eines gilt für alle: Je früher mit der Verwendung von Hautersatz bei schwer heilenden («hard-to-heal») Wunden begonnen wird, desto besser sind die Ergebnisse.



PD Dr. Dieter Mayer

(Foto: KD)

Ob Ödem, Biofilminfektion, Inflammationen, Nekrosen oder Komorbiditäten wie Gefässerkrankungen, Diabetes oder Niereninsuffizienz – ohne die Ursachen von Wunden zu behandeln, können auch die besten Hautersatzverfahren nichts ausrichten.

Auch mechanische Belastungen wie Druck oder Friktion sowie externe Faktoren wie Medikamente sollten berücksichtigt werden. «Zu mir ist eine Patientin gekommen, die seit sieben Jahren an chronischen Unterschenkelwunden litt – und nie wurde jemals geschaut, ob es ein Gefässproblem geben könnte», berichtete am 19. Luzerner Wundtag PD Dr. Dieter Mayer. «Nachdem wir den Gefässverschluss diagnostiziert und behoben hatten, begann die chronische Wunde umgehend zu heilen.»

### Verschiedene Verfahren

Hautersatzverfahren werden heute hauptsächlich mit dem Begriff «CAMP» (Cellular, Acellular and Matrix-like Products) umschrieben. Für diese Ersatzverfahren können autologe,

allogene oder xenogene Hautersatzprodukte verwendet werden (siehe auch *Abbildung*). Zudem existieren synthetische Produkte. Ein Vorteil dieser Produkte sei, dass es keine Entnahmestellen- bzw. Transplantatmorbidity gebe, sagte Dr. Mayer. Denn, obwohl nicht sehr häufig, komme es doch immer wieder zu Randnekrosen der applizierten Spalthaut (Thiersch) und zu teilweise langwierigen Wundheilungsstörungen der Entnahmestelle, zumeist am Oberschenkel. Deshalb müsse man differenzieren: «Es gibt Wunden wie grossflächige Verbrennungen oder sehr grosse Ulzera, die mit Spalthaut bedeckt werden müssen. Bei den meisten chronischen Wunden würde ich mir jedoch keine Haut entnehmen lassen, sondern mich mit einem geeigneten Hautersatzverfahren behandeln lassen.»

### 4-Wochenfrist bis zum Hautersatz

In der Schweiz sind eine ganze Reihe Hautersatzprodukte zugelassen: Unter den Lebend- oder Transplantatprodukten Apligraf®, unter den Nicht-lebend-Produkten die Medizinprodukte Epifix®, NuShield®, OASIS® sowie Kerecis® Omega3 Wound und unter den synthetischen Produkten die Medizinprodukte Integra® und Matriderm®. Prinzipiell gelte: Je komplexer und chronischer eine Wunde ist, desto mehr braucht es aktive Wachstumsfaktoren und lebende Zellen. «Das sollte man bei der Behandlung mit Hautersatzverfahren immer im Kopf behalten», erklärte der Experte. Voraussetzung für eine unkomplizierte Vergütung von Hautersatzverfahren sind eine dokumentierte verzögerte Heilungstendenz respektive eine zu geringe Flächenreduktion (< 40–50% innerhalb von vier Wochen) nach adäquater Therapie der Wundursache (z. B. Revascularisation, Blutzuckerkontrolle, Infektionskontrolle), eine lokale Wundtherapie nach internationalen Standards und die Wunddokumentation. Letztere wird am einfachsten fotografisch und planimetrisch durchgeführt. Ebenfalls gefordert wird eine gesicherte Diagnose, gegebenenfalls ist eine Biopsie erforderlich. Schliesslich ist auch eine vollständige Zertifizierung und Registrierung der ausführenden Ärzte notwendig. Unabhängig von diesen Vorgaben sollten auch alle anderen an der Wundversorgung Beteiligten unbedingt geschult sein, so der Spezialist für komplexe Wun-

## KURZ UND BÜNDIG

- Die Therapie mit Hautersatzverfahren (CAMP) sollte eingeleitet werden, wenn eine Wunde nicht innerhalb von vier Wochen auf die Standardbehandlung anspricht.
- Die Wahl der CAMP sollte sich nach der wissenschaftlichen und klinischen Evidenz richten.
- In künftigen Studien sind folgende Aspekte wichtig:
  - Prüfung der frühzeitigen Anwendung verschiedener Hautersatzverfahren (< 4 Wochen), um das Potenzial für eine schnellere Heilung und Kosteneinsparung zu klären.
  - Vergleichende Studien verschiedener CAMP, um deren Stärken und Schwächen zu verstehen.

den, «denn sonst wird das Resultat nicht gut. Im schlimmsten Fall wird das Produkt von der Wunde entfernt und es gehen mehrere Hunderte von Franken verloren.» Was häufig noch unbekannt ist: Ein Hautersatzverfahren kann vor Ablauf der erwähnten 4-Wochenfrist vergütet werden, wenn dadurch eine Hospitalisation, eine Operation oder eine andere Komplikation mit hoher Wahrscheinlichkeit verhindert werden kann. So oder so, man sollte keine Zeit vergeuden und möglichst bald solche Produkte verwenden, so der Rat von Dr. Mayer. «Wenn bei einem venösen oder diabetischen Ulkus eine Wunde nach vier Wochen konventioneller Behandlung nicht eine 40–50%ige Flächenreduktion aufweist, wird sie wahrscheinlich gar nicht oder nur extrem langsam heilen.» Immer noch würden Hautersatzprodukte viel zu wenig genutzt.

### Synthetische Produkte

Unter den synthetischen Produkten stehen derzeit «Integra» und «Matriderm» zur Verfügung. Integra besteht aus einer äusseren Schicht mit einer temporären Epidermis zum Schutz und zur sofortigen Wundabdeckung sowie einer inneren Schicht aus extrazellulärer Matrix, Kollagen und Glykosaminoglykanen (GAG). Diese innere Schicht dient der Erleichterung der Zellmigration und Förderung der dermalen Regeneration. Angewendet wird Integra unter anderem bei Verbrennungen, sodass dort weniger umfangreiche Hauttransplantationen erforderlich werden, und in der plastischen Chirurgie. Durch die Förderung des Wachstums von neuem Hautgewebe werde die Bildung tiefer und komplexer Narben reduziert, sagte Dr. Mayer. Da Integra schon lange auf dem Markt ist, erweise sich auch die Studienlage als sehr gut. So wurden in einer randomisierten multizentrischen Untersuchung 545 Patienten mit diabetischem Fussulkus eingeschlossen (1). Diejenigen, die nach einer 14-tägigen Standardtherapie weniger als 30% Reepithelisierung aufwiesen, erhielten entweder weiterhin die Standardbehandlung (Kontrolle: n = 154) oder Integra (n = 153). Nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase und einer 12-wöchigen Nachbeobachtung zeigten unter Standardbehandlung 32% und unter Integra 51% einen vollständigen Wundverschluss ( $p = 0,001$ ). Während Erstere im Median 78 Tage zur Abheilung benötigten, waren es unter dem synthetischen Produkt 43 Tage. «Die Heilungszeit wird um über einen Monat verkürzt», resümierte Dr. Mayer. Zudem traten weniger Komplikationen auf. Das zweite Produkt, Matriderm, zeichnet sich durch eine Elastinmatrix aus, die eine gewisse Flexibilität erlaubt und deshalb gern in der Handchirurgie verwendet wird. Neben der Elastizität sorgt das Matriderm-Gerüst für eine geringere Narbenbildung. Sowohl Matriderm als auch Integra erlauben eine einstufige Anwendung, bei der in einem Eingriff das Produkt plus eine Spalthaut zum Einsatz kommen. Auch für Matriderm ist die Studienlage gut. In einem Systematic Review mit Patienten mit unterschiedlichen Wundtypen (darunter Verletzungswunden und chronische Wunden) zeigte sich bei 86% der inkludierten Studien ein klinischer Gesamterfolg bei guter Narbenqualität und niedrigen Infektionsra-

Kategorie	Unterkategorie	Donor (Spender)
zellulär	Autograft	Eigen
	Allograft	Mensch
	Xenograft	Tier
azellulär	Allograft	Mensch
	Xenograft	Tier
matrixartig	synthetisch	–

Wu S et al.: Best practice for wound repair and regeneration use of cellular, acellular and matrix-like products (CAMPs). J Wound Care. 2023;32(Sup4b):S1-S31.

CAMP: Cellular, Acellular und Matrix-like Products

Abbildung: Übersicht über die verschiedenen Produkte zur Unterstützung der Wundheilung.

Quelle: PD Dr. Dieter Mayer

ten (2). Zudem verbesserten sich die Graftüberlebensraten im Laufe der Zeit, sodass in einigen Studien Einheilungsraten von bis zu 96,8% beobachtet wurden.

### Tierische Produkte: Schweinedünndarm, Fischhaut und Schafsvormagen

«OASIS» ist ein schon lange auf dem Markt befindliches tierisches Produkt. Es besteht aus einer natürlichen intakten Matrix aus der Dünndarmsubmukosa von Schweinen. Die extrazelluläre Matrix wird in die Wunde absorbiert (3). Vor allem chronische venöse Ulzera besserten sich damit signifikant besser als unter herkömmlicher konventioneller Behandlung inklusive Kompressionsbehandlung. Ebenfalls signifikante Vorteile zeigte OASIS gegenüber einer Behandlung mit Hyalosekin oder Tulle bei gemischt arterio-venösen Ulzera (4,5). Auch Dekubitalulzera verkleinerten sich in 90% der Fälle signifikant stärker als unter alleiniger Standardtherapie.

Ein xenologisches Hautersatzprodukt aus Fischhaut ist «Kerecis Omega3 Wound». Diese extrazelluläre Matrix besitzt spezielle Eigenschaften, die das Einwachsen des Gewebes fördern. Interessanterweise ist die Zusammensetzung der Fischhaut fast identisch mit der Zusammensetzung der menschlichen Haut. Nach dem Entfernen der Zellen aus der Fischhaut liegt ein azelluläres Transplantat vor, das Omega-3-Fettsäuren mit anti-inflammatorischen Eigenschaften enthält. Nach der Applikation dringen menschliche Zellen in das Kerecis-Gerüst ein und wandeln es in ein neues Gewebe um. Omega-3-Fettsäuren können überdies Gelenkschmerzen vermindern und den Bedarf an nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) senken (6). Anders als bei Rinder- oder Schweineprodukten gibt es kaum religiöse Einwände gegen die Verwendung von Fischhaut. In einer Vergleichsstudie konnte gezeigt werden, dass Vollhaut-Biopsiewunden mit Kerecis Omega3 Wound mindestens ebenso gut heilen wie mit den auf Schweinehaut basierenden OASIS-Produkten (vollständige Epithelisierung nach 28 Tagen; 96,3% vs. 95%) (7). Zudem wurde in einer internationalen randomisiert kontrol-

lierten Studie nachgewiesen, dass nach 16 Wochen 2,5-mal mehr diabetische Fussulzera geheilt wurden als unter Standardtherapie (8). Dieser Vorsprung wurde unter Standardtherapie zwar mit der Zeit geringer, doch eine um 8 Wochen frühere Heilung würde nicht nur das Leid der Patienten vermindern, sondern auch Kosten einsparen, so Dr. Mayer.

Auch aus den Häuten des Schafsvormagens werden zwei Hautersatzprodukte hergestellt. Das einschichtige «AROA Endoform» bietet einen Rahmen für die zelluläre Regeneration und unterstützt so die Heilung bei chronischen Wunden wie diabetischen Ulzera oder chirurgischen Wunden. Dagegen ist «AROA Myriad» mehrschichtig und damit etwas robuster. «Gerade für grössere Defekte, für Leistenbrüche, komplexere Wunden oder in der plastischen Chirurgie ist etwas Stabileres von Vorteil», so Dr. Mayer. In einer retrospektiven Real-World-Studie wurde an über 2000 Wunden AROA Endoform mit Collagen/ORC verglichen (9). Dabei war die Abheilung unter dem Schafsmagenprodukt gegenüber Collagen/ORC im Mittel knapp 6 Wochen schneller und bis zu 38% effektiver. In einer ebenfalls retrospektiven Studie wurde auch mehrschichtiges AROA Myriad an komplexen diabetischen Fusswunden mit nekrotisierenden Weichteilinfektionen untersucht (10). Die mediane Zeit bis zum Vorhandensein von 100% Granulationsgewebe betrug 17 Tage, die mittlere Zeit bis zum Verschluss dieser komplizierten Wunden 14 Wochen. Die Konklusion der Autoren: AROA Myriad hat sich in dieser Studie als eine sichere und kostengünstige Alternative zu Lappenplastiken erwiesen.

### Menschliche Plazentamembran

Eine neue Schweizer Studie beschäftigte sich mit dem Einsatz von menschlicher Plazentamembran bei nicht heilenden und komplexen Wunden. Dabei wurden bei 32 Patienten 53 Wunden verschiedenster Lokalisationen mit dem nicht lebenden, aber biologisch aktiven «NuShield» behandelt (11). NuShield gehört zu den wenigen Ersatzprodukten aus Plazentamembran, die alle Schichten vorweisen, inklusive der «Spongy Layer». Letztere entspreche einer extrazellulären Matrix, die guten strukturellen Halt bietet, erklärte der Wundexperte. Sie ist reich an Wachstumsfaktoren, Zytokinen und dehydrierten mesenchymalen Stammzellen (12). Die in der Spongy Layer enthaltenden Proteoglykane, Glykoproteine und Hyaluronsäuren fördern die Wundheilung zusätzlich. Die Wunden der Studienteilnehmer waren zuvor über 6 Monate (60%) oder sogar mehr als 12 Monate (26%) erfolglos behandelt worden (11). Nach einer medianen Behandlungsdauer von 77 Tagen erreichten 66% der Patienten einen kompletten Wundverschluss und 6% einen nahezu vollständigen Wundverschluss. Für alle Hautersatzprodukte gelte, dass die Heilungsraten bei einem frühen Einsatz signifikant besser ausfielen, sagte Dr. Mayer. In der Schweizer Studie zeigte sich: Wunden, die weniger als 12 Monate alt waren, konnten zu 82% geheilt werden, bei älteren Wunden lag die Heilungsrate nur noch bei rund 43% ( $p = 0,005$ ). Daher sein Rat: «Warten Sie nicht, bis eine Wunde völlig ausgebrannt ist. Setzen Sie Hautersatzprodukte nach 4 Wochen ein.»

### Lebendprodukte

«Apligraf» ist ein biotechnologisch hergestelltes, zweischichtiges Lebendprodukt aus vitalen menschlichen Zellen und einer der menschlichen Haut fast identischen Struktur mit den entsprechenden Komponenten der Epidermis sowie der Dermis. Es enthält Wachstumsfaktoren, Proteine, humane Keratinozyten-Stammzellen, humane Fibroblasten und eine extrazelluläre Matrix aus bovinem und humanem Kollagen. Die lebenden Fibroblasten und Keratinozyten setzen eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Mediatoren frei, die wiederum die körpereigenen Fibroblasten und Keratinozyten am Wundrand stimulieren. Die lebenden Zellen von Apligraf stimulieren aktiv den Heilungsprozess und transformieren chronische in akute Wunden. «Es kehrt die Wundphase in eine akute Entzündung um. Und akute Wunden können im Gegensatz zu chronischen heilen», so Dr. Mayer. Eine ganze Reihe von Studien bestätigen diese Eigenschaften. Bei Patienten mit venösem Ulkus erhöhte Apligraf im Vergleich zur Standardtherapie nicht nur die Heilungsraten insgesamt signifikant, sondern verkürzte auch die Heilungszeit (kompletter Wundverschluss) von median 184 auf 99 Tage ( $p = 0,0074$ ) (13). Bei Patienten mit diabetischem Fussulkus, welche mit Apligraf behandelt wurden, konnte man nach 6 Monaten im Vergleich zur konventionellen Therapie eine Halbierung der Anzahl Amputationen und eine fast Vierfache Verringerung einer Osteomyelitis feststellen (14). Als Grund hierfür wird die um fast 4 Wochen verkürzte Heilungszeit im Vergleich mit der Standardbehandlung gesehen. Durch die geringere Anzahl von Amputationen (-28%), Notfallbesuchen (-32%) und kürzere Krankenhausaufenthalte (-33%) konnte in einer weiteren Untersuchung beim diabetischen Fussulkus eine Kostenreduktion von 5200 US-Dollar pro Patient berechnet werden (15). In einer vergleichenden Studie bei Patienten mit venösem Ulkus heilten die Wunden unter Apligraf ( $n = 1489$ ) 19 Wochen schneller als unter OASIS ( $n=350$ ; 24 vs. 43 Wochen) (16). Dies führe zu einer Einsparung von 10000 Dollar pro Patient, erklärte der Spezialist für komplexe Wunden. □

### Klaus Duffner

Quelle: 19. Luzerner Wundtag, Vortrag PD Dr. med. Dieter Mayer, «Hautersatzverfahren im Vergleich: Ein biologischer Denkansatz für die gezieltere Anwendung». Dienstag, 29. April 2025

### Referenzen:

1. Driver VR et al.: A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment. *Wound Repair Regen.* 2015; 23(6):891-900.
2. Hill DM: A systematic review of the clinical use of a single-layer bovine collagen-elastin acellular dermal matrix. *Burns Open* 2025; Vol 9, p100380.
3. Brown-Etris M et al.: A new biomaterial derived from small intestine submucosa and developed into a wound matrix device *Wounds.* 2002; 14:150-166
4. Romanelli M et al.: OASIS wound matrix versus Hyaloskin in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous aetiology. *Int Wound J.* 2007; 4(1):3-7.
5. Romanelli M et al.: Randomized comparison of OASIS wound matrix versus moist wound dressing in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous etiology. *Adv Skin Wound Care.* 2010; 23(1): 34-8.
6. Goldberg RJ, Katz J: A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain.* 2007; 129(1-2): 210-23.
7. Baldursson BT et al.: 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.
8. Dardari D et al.: Intact Fish Skin Graft to Treat Deep Diabetic Foot Ulcers. *NEJM Evid*. 2024; 3(12): EVIDoa2400171. doi: 10.1056/EVIDoa2400171.
  9. Bosque BA: Retrospective real-world comparative effectiveness of ovine forestomach matrix and collagen/ORC in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2022; 19(4):741-753.
  10. Bosque BA et al.: Ovine Forestomach Matrix in the Surgical Management of Complex Lower-Extremity Soft-Tissue Defects. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2023;113(3): 22-081.
  11. Psathas E et al.: Dehydrated human amnion/chorion membrane allograft with spongy layer to significantly improve the outcome of chronic non-healing wounds. *Int Wound J*. 2024; 21(1):e14356.
  12. Brantley JN et al.: Use of Placental Membranes for the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(9):545-559.
  13. Falanga V 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.
  14. Veves A et al.: Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. 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):290-5.
  15. Rice JB et al.: Economic outcomes among Medicare patients receiving bioengineered cellular technologies for treatment of diabetic foot ulcers. *J Med Econ*. 2015; 18(8):586-95.
  16. Marston WA et al.: 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):334-40.