

## Basisdaten

Das Produkt Xenoderm ist ein Produkt für Fachanwender, wie Krankenschwestern, Pfleger und andere Arbeitsgruppen, die in der medizinischen Versorgung von Brandwunden bzw. Wundbehandlung ausgebildet sind. Das Produkt ist seit 1996 CE-zertifiziert. Es existieren keine früheren Generationen oder Varianten des Produkts. Es handelt sich um ein Klasse III Produkt, nach den Regeln 7, 18 und 21. Das im Produkt enthaltene Kollagen ist tierischen Ursprungs, Quelle des Kollagens ist Schweinehaut.

Xenoderm wird in den Größen 5\*5, 10\*10, 10\*20, 10\*30 und 10\*40 cm angeboten.

Hersteller des Produkts ist die Firma:

MBP-Medical Biomaterial Products GmbH, Lederstraße 7, D-19306 Neustadt-Glewe.

Kontakt:

E-Mail: [info@mbp-gmbh.de](mailto:info@mbp-gmbh.de);

Tel: +49 38757-5090

Die SRN (Registrierungsnummer des Unternehmens in der Datenbank EUDAMED) ist: DE-MF-000004939.

Benannte Stelle, Kennnummer: mdc medical device certification GmbH, CE 0483

Das Produkt wird in Verkaufseinheiten von 1, 5 oder 10 Stück pro Box verkauft.

Produktname	Größe in cm	REF	Produkte/Box	UDI-DI
Xenoderm	5*5	0505X	10	426023090301
	10*10	1010X	5	426023090302
	10*20	1020X	5	426023090303
	10*30	1030X	5	426023090304
	10*40	1040X	5	426023090305
	5*5	Z0505X	1	426023090301
	10*10	Z1010X	1	426023090302
	10*20	Z1020X	1	426023090303
	10*30	Z1030X	1	426023090304
	10*40	Z1040X	1	426023090305

GMDN: 45023; EMDN: M04041001; UMDNS: 17-670.

## Bestimmungsgemäße Verwendung des Produkts

*Zusammensetzung: sterile porcine Kollagenmatrix, hergestellt aus Haut vom Schwein.*

Xenoderm dient als temporärer Hautersatz im Rahmen der Funktion der eigenen Haut des Patienten, um Flüssigkeits- und Wärmeverlust zu verringern, das Wachstum von Epithelzellen und Granulationsgewebe zu fördern und granulierende Wunden zu schützen. Xenoderm bietet die folgenden Vorteile:

- einfache Anwendung nach Rehydratation in steriler isotonischer Kochsalzlösung
- schmiegt sich der Wundoberfläche gut haftend an
- Verminderung der Schmerzen; freiliegende Nervenenden werden bedeckt
- keine Vaskularisation vor sieben Tagen
- wirkt klinisch nicht antigen
- schützt darunterliegendes Gewebe gegen das Eindringen von Bakterien
- schützt gegen Austrocknung
- Verbandswechsel verlaufen meist ohne Schmerzen und Blutverlust.
- erlaubt durch seine Transparenz die Beobachtung des Wundgrundes
- Xenoderm erleichtert Bewegung, frühe Mobilisation und Rehabilitation

	<b>Kurzbericht über</b> <b>Sicherheit und Klinische Leistung (SSCP)</b>	<b>TD0316-DE</b> <b>Seite 2 von 13</b>
---	--	---

### Indikationen

Xenoderm ist ein temporärer biologischer Hautersatz, indiziert für

- die Abdeckung von Hautverlusten zweiten und dritten Grades aufgrund von Verbrennungen oder Traumata
- die Abdeckung chronischer nichtheilender Wunden, etwa von venösen, diabetischen oder Druck-Geschwüren
- die Abdeckung autologer Transplantate
- die Abdeckung von Spenderstellen

### Gegenanzeigen, Kontraindikationen

- Verbrennungen dritten Grades vor der Entfernung des Schorfes
- Massiv infizierte Wunden vor entsprechender Reinigung (Debridement)
- Patienten mit Sensibilisierung für Materialien porcinen Ursprungs
- Xenoderm sollte nicht in Verbindung mit Antiseptika, die Chlor freisetzen, verwendet werden. Eiweißschädigende Substanzen (Gerbsäure, Silbernitrat) sollen ebenfalls nicht eingesetzt werden.

### Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen

- Xenoderm ist durch Gammabestrahlung sterilisiert und darf nicht erneut sterilisiert werden,
- befindet sich einzeln in steriler Verpackung,
- muss, wenn die Packung beschädigt ist, als nicht-steril betrachtet und entsorgt werden,
- hat eine Haltbarkeit von fünf (5) Jahren bei Lagerung bei Raumtemperatur ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ),
- darf nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwendet werden,
- muss vor Feuchtigkeit geschützt werden,
- ist ein Medizinprodukt und darf nicht in die Hände von Kindern gelangen.
- Die chirurgische Matrix Xenoderm darf nicht wieder verwendet werden, wenn sie einmal der Verpackung entnommen worden ist und/oder mit einem Patienten in Berührung gekommen ist, da dann ein erhöhtes Kontaminationsrisiko mit anschließendem Infektionsrisiko besteht.

### Verwendung Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Untersuchungen zur Verwendung von Xenoderm in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie über den Einfluss auf die menschliche Fortpflanzungsfähigkeit vor. Vor Anwendung von Xenoderm muss daher durch den behandelnden Arzt eine individuelle Abwägung des Nutzens für die Mutter und der möglichen Risiken für das Kind erfolgen.

### Anwendung bei Kindern und älteren Patienten

Es liegen keine Erkenntnisse vor, die besondere Vorsichtsmaßnahmen in Abhängigkeit vom Alter der zu behandelnden Patienten notwendig erscheinen lassen.

### Anwendungshinweise

Xenoderm ist für die Anwendung durch medizinisch ausgebildetes Personal bestimmt.

- (1) Nach steriler Entnahme aus der Verpackung erfolgt die Rehydratation bei Raumtemperatur in steriler isotonischer Kochsalzlösung. Der Verband sollte mindestens für 2 min eingeweicht werden bzw. bis der Verband durchsichtig wird.
- (2) Zum Zeitpunkt der erstmaligen oder erneuten Anwendung von Xenoderm, sollte der Wundbereich gründlich debridiert und sanft gereinigt werden, beispielsweise mit einem Antiseptikum; auf Wunden zweiten Grades kann Xenoderm, einmal haftend, belassen werden, bis es sich beim Eintritt der Reepithelisierung ablöst.
- (3) Drücken Sie Xenoderm fest auf die Wunde und glätten Sie es, um Blasenbildung zu vermeiden; passen Sie es an die Wundgrenzen an.
- (4) Vorsorglich sollte Xenoderm nicht auf Gewicht tragenden Bereichen des Körpers (Mazerationsrisiko) angewendet werden.
- (5) Xenoderm kann durch Mullbinden oder andere geeignete Verbandsmaterialien fixiert werden.

	<b>Kurzbericht über</b> <b>Sicherheit und Klinische Leistung (SSCP)</b>	<b>TD0316-DE</b> <b>Seite 3 von 13</b>
---	--	---

- (6) Eine Erneuerung der Xenoderm-Auflage sollte entsprechend der üblichen Stationsroutine für Verbandswechsel erfolgen.
- (7) Xenoderm-Verbandswechsel sind praktisch schmerzfrei. Befeuchten Sie den Verband vor dem Entfernen immer mit steriler isotonischer Kochsalzlösung.
- (8) Die Dauer des Verbleibs von Xenoderm auf der Wunde ist variabel und wird vom Wundheilungsverlauf bestimmt.
- (9) Infizierte, stark sekretierende Wunden erfordern anfangs einen häufigeren Verbandswechsel.
- (10) Xenoderm-Verbandswechsel können bei den oben genannten Wunden täglich notwendig sein.
- (11) Auf allen aseptischen Wunden – einschließlich granulierenden Wunden – sollte Xenoderm nach spätestens 10 Tagen entfernt werden, um einer zu starken Anhaftung vorzubeugen.

### Haltbarkeit

Das Verfallsdatum (EXP) ist auf der Faltschachtel und der sterilen Innenverpackung aufgedruckt. Nach Ablauf des angegebenen Datums darf Xenoderm nicht mehr verwendet werden.

### Entsorgung

Nach dem Gebrauch alle nicht verwendeten Produkte und Verpackungsmaterialien entsprechend den anerkannten medizinischen Praktiken und den geltenden nationalen und regionalen Umweltschutzgesetzen zur Entsorgung von Verpackungsmaterial und biologischen Materialien behandeln und entsorgen.

### Produktbeschreibung, Funktionsmechanismus

Xenoderm ist ein biologischer, temporärer Hautersatz für Verbrennungswunden zweiten und dritten Grades sowie für traumatische Wunde. Xenoderm verhindert den Verlust von Flüssigkeit, Elektrolyten, Wärme und Energie. Außerdem sichert Xenoderm das physiologische Wundmilieu.

Werden Kollagenmembranen als temporärer biologischer Hautersatz (Xenoderm) zur Abdeckung von akuten, chronischen und Verbrennungswunden eingesetzt, unterstützen sie durch Bewahrung eines feuchten Wundmilieus die Wundheilung durch Granulation, Angiogenese und Reepithelisierung, ohne in das Granulationsgewebe durch zelluläre und vaskuläre Infiltration integriert zu werden. Sie lösen sich entweder bei erfolgter Reepithelisierung von der Wunde ab oder werden nach ausreichender Konditionierung des Wundbettes durch ein Autograft-Transplantat ersetzt.

Xenoderm besteht aus nativen Kollagenfasern. Diese Kollagenfasern werden aus Schweinehaut gewonnen, wo sie in den verschiedenen Hautschichten reichlich und gut separierbar vorliegen. In den Produkten bilden die erhaltenen Kollagenfasern ein unverändertes Geflecht mit wechselnder Porengröße zwischen 35 und 100 µm, die sich aus den Lücken zwischen den Faserbündeln ergibt. Die Produkte haben einen Hydroxyprolinegehalt von mehr als 10 % (Kollagengehalt in % Trockenmasse Faktor: 7,46 - entsprechend mindestens 74,6 %). Kollagenhaltige Wundabdeckungen zeigen eine hämostyptische Wirkung, indem sie zur Adhäsion, Aggregation und Aktivierung von Thrombozyten und der folgenden Freisetzung von Gerinnungsfaktoren führen. Ihre Degradationsprodukte sowie von Thrombozyten freigesetzte Zytokine leiten durch Chemotaxis von Zellen des Immunsystems und Fibroblasten die Wundheilung ein. Damit werden die Voraussetzungen für eine geordnete Regeneration des Wundgewebes geschaffen.

Zunächst führt der Kontakt der Thrombozyten mit den Kollagenfasern der zerstörten Gefäßwände und der ECM des verletzten Gewebes zu ihrer Aggregation und Aktivierung, die über die kaskadenartige Freisetzung verschiedener extrinsischer und intrinsischer Gerinnungsfaktoren die Hämostase herbeiführt. Der Effekt der Hämostase wird durch Wundaufgaben, die native Kollagenfasern enthalten, unterstützt. Deren tripelhelikale Struktur ist Voraussetzung für die Aktivierung der Thrombozyten [46]. Im Ergebnis der Hämostase entsteht ein Fibringerüst, das eine erste Matrix für die Einwanderung von Zellen bildet (Fibroblasten und Leukozyten), die durch chemotaktisch wirksame und von den Thrombozyten gebildete Zytokine in das Wundgebiet dirigiert werden (z.B. platelet derived growth factor PDGF und transforming growth factor TGFβ). Es erfolgt der Übergang in die Entzündungsphase. Neben den von Thrombozyten gebildeten Zytokinen sorgen auch durch Zerstörung oder Nekrose freigesetzte Zellinhaltsstoffe (z.B. ATP, DANN, Hitzeschickproteine), Endotoxine (Lipopolysaccharide der Bakterienzellwand Gram-negativer Bakterien) und Fragmente von Komponenten der ECM (z.B. Kollagen, Hyaluronsäure, Elastin, Fibronectin, Laminin) als Alarmfaktoren für die sofortige Aktivierung des Immunsystems (damage- oder pathogen-associated molecular patterns – DAMPs oder PAMPs). Neutrophile Granulozyten treten als erste Leukozyten im

Wundgebiet auf und phagozytieren Fremdmaterial, zerstörtes Zellmaterial und eingedrungene Bakterien unter Freisetzung kataboler Enzyme (Serin-Protease, Elastase, Collagenase, MMPs). Mastzellen sorgen mit der Freisetzung der Inhaltsstoffe ihrer Granules für Veränderungen der Blutgefäßwände, die den Durchtritt von Monozyten erleichtern, sowie für das Eintreten der sichtbaren Entzündungszeichen (Rötung, Wärme, Schwellung, Schmerz). Ziel dieser Phase ist es, das Wundgebiet von zerstörten Gewebestrukturen zu reinigen und eingedrungene Keime zu beseitigen. Hierbei übernehmen in der Folge die Monozyten und aus ihnen hervorgehende Makrophagen eine wesentliche Rolle. Sie verdauen die Neutrophilen und sorgen mit der Bildung einer Vielzahl von proinflammatorischen Mediatoren für die Intensivierung der Entzündungsreaktion. Die Abnahme der Alarmfaktoren und der nekrotischen Neutrophilen durch Makrophagen-Phagozytose gehört neben einem veränderten Zytokin-Profil zu den Stimuli, die eine Wandlung des Phänotyps hin zum antiinflammatorischen profibrotischen Makrophagen (M2a, IL-4 beeinflusst) bewirken und den Übergang zur Proliferationsphase einleiten. Damit werden verstärkt Zytokine gebildet wie FGF, VEGF, EGF und TGF $\beta$ , die als Wachstumsfaktoren die Proliferation von Fibroblasten, vaskulären Endothelzellen und Epithelzellen beschleunigen und so den Aufbau eines Granulationsgewebes, die Angiogenese und die Reepithelisierung fördern. Durch die Kollagensynthese der Fibroblasten wird ein Kollagengerüst aufgebaut, dessen Turnover u.a. durch Matrix-Metalloproteasen – MMPs – und ihre Inhibitoren, tissue inhibitors of metalloproteinases-TIMPs, die ausgebildete Struktur und damit das Ergebnis der Wundheilung steuert. Die Regenerationsphase kann entweder zu einem fibrotischen Wundverschluss führen oder zur Regeneration eines funktionell weitgehend intakten Ersatzgewebes. Die Balance entsprechender Bildungsmechanismen wird durch das Zusammenspiel von antiinflammatorischen und antifibrotischen Makrophagen (M2c, IL-10 beeinflusst) und T-Zellen (T2h, Treg) gesteuert, die durch Freisetzung von Wachstumsfaktoren die gewebetypische Differenzierung von Stammzellen auslösen. Die Regenerationsphase findet mit der Epithelisierung ihren Abschluss. Diese geht aus von Keratinozyten der Basalmembran aus dem Wundrandbereich und Stammzellen der Hautanhangsgebilde, wenn entsprechende Dermisbereiche noch vorhanden sind, die sich über dem gebildeten Granulationsgewebe ausbreiten.

Hautwunden schließen sich durch Reepithelisierung und Kontraktion, in Abhängigkeit von der Lage der Wunde, der Tiefe, Größe, mikrobieller Kontamination, Gesundheitsstatus des Patienten, genetischer und epigenetischer Faktoren. Bei nicht infizierten, kleinflächigen Wunden, die nur die Epidermis und Teile der Dermis umfassen, erfolgt die Wundheilung primär und kann mit einer geringfügigen Narbenbildung zu einem schnellen Wundverschluss führen. Auch oberflächige Hautwunden mit einer weitgehend intakten Dermis können primär verheilen (z.B. Spalthautentnahmestellen). Hautanhangsgebilde wie Haare, Talg- und Schweißdrüsen bleiben erhalten.

Tiefe Wunden, die die Dermis und darunter liegende Schichten umfassen und durch Gewebeverluste gekennzeichnet sind, heilen sekundär. Der Wiederaufbau des geschädigten Gewebes wird durch Bildung von Granulationsgewebe eingeleitet, anschließend erfolgt die Epithelisierung. Hautanhangsgebilde wie Haare, Talg- und Schweißdrüsen bleiben nicht erhalten. Der Einsatz von Hautersatzverfahren unterstützt die Granulation und schafft die Voraussetzung für die Transplantation eines Autografts zur Reepithelisierung, falls es die Größe der Wunde erforderlich macht. Tertiäre Wundheilung umfasst komplexe Fälle, bei denen eine Wunde im offenen Zustand gehalten wird, bis z.B. eine Infektion erfolgreich bekämpft wurde. Im Anschluss wird die Wundheilung durch plastische chirurgische Rekonstruktion oder Nahtverschluss unterstützt. Bei oberflächlichen, kleinen und sauberen Wunden erstrecken sich die Phasen der Hämostase und Entzündung über einen kürzeren Zeitraum, da nur geringe Mengen Exudat erforderlich sind, um die Wunde zu reinigen und das Blutkoagel einen schnellen Wundverschluss herbeiführt. Bei größeren Wunden nehmen diese Phasen einen längeren Zeitraum in Anspruch.

Die Anwendung reiner Kollagenwundauflagen auf kontaminierten Wundarealen und nekrotischen Geweberesten ist kontraindiziert. Reine Kollagenwundauflagen haben keine antimikrobielle Wirkung, Kontaminationen könnten sich unter der Abdeckung zu Infektionen entwickeln. Mikrobielle Erreger und bei ihrer immunologischen Abwehr freigesetzte Endotoxine sowie nekrotische Gewebereste stellen PAMPs und DAMPs dar (pathogen or damage associated molecular patterns), die den Übergang der Entzündungsphase in die regenerative Wundheilungsphase verhindern. Die beste Wirkung erzielen sie daher auf Wunden nach chirurgischem Debridement, beginnend mit der ersten Phase der Wundheilung, der Hämostase. Der temporärere Hautersatz Xenoderm ist für primär und sekundär heilende Wunden indiziert. Bei Wunden Grad IIa (superficial partial thickness wounds) verbleiben die Materialien auf der Wunde bis zur Heilung und lösen sich mit vollzogener Reepithelisierung von der Wunde ab. Bei Wunden Grad IIb (deep partial thickness wounds) und Grad III (full thickness wounds) verbleiben sie auf der Wunde bis zur Abdeckung mit einem autologen Split-thickness-skin-Graft, können aber mehrfach gewechselt werden, wenn Exsudatbildung und notwendige Reinigung des Wundbettes es erfordern. Temporäre Hautersatzmaterialien unterstützen ebenfalls die Ausbildung eines Granulationsgewebes, werden aber nicht in dieses integriert. Sie finden ebenfalls Verwendung zur Abdeckung von Autografts und Autograft-Entnahmestellen.

## Biologische Bewertung

Ergebnisse der Biokompatibilitätstests bestätigen nach DIN EN ISO 10993 die hohe Biokompatibilität des Produktes. Umfangreiche biologische Studien mithilfe von Tierversuchen wurden durchgeführt und belegen die klinische Sicherheit des Produkts. Die langjährigen Erfahrungen der MBP Medical Biomaterial Products GmbH mit dem Verkauf von Xenoderm sowie die kontinuierliche Überwachung nach dem Inverkehrbringen zeigen, dass die Produkte im Rahmen ihrer bestimmungsgemäßen Verwendung biokompatibel sind.

## Alternative Behandlungsmethoden

Hautersatzverfahren stellen eine etablierte Methode in der Behandlung von Wunden verschiedener Ätiologie dar. Sie übernehmen teilweise die Funktion der Haut, unterstützen den Heilungsprozess und den Verschluss von Wunden und kommen, je nach ihrer Beschaffenheit, als temporäre oder permanente Ersatzmaterialien zum Einsatz. Die möglichst schnelle Restoration der Schutzfunktion der Haut ist für den Behandlungserfolg von Verbrennungsopfern entscheidend<sup>1</sup>.

Ein idealer Hautersatz würde sich durch folgende Eigenschaften auszeichnen<sup>2 3</sup>:

- Verhindern von Infektionen
- Schmerzlindernd
- nicht immunogen
- kostengünstig, unbegrenzte Verfügbarkeit, unter einfachen Bedingungen längerfristig lagerbar
- verhindert den Verlust von Flüssigkeit und damit von Elektrolyten und Eiweißen
- einsetzbar für alle Wunden, unabhängig von der Lokalisierung, Tiefe, Topologie, Ätiologie und dem Infektionsrisiko.

Unter der Vielzahl von existierenden Hautersatzmaterialien mit ihren verschiedenen Vor- und Nachteilen gibt es keines, das alle diese Anforderungen erfüllt.

Verschiedenste Kombinationen kollagenbasierter Matrices mit Struktur- und Funktionselementen der extrazellulären Matrix der Dermis und anderer Gewebemembranen (z.B. Dünndarm-Submukosa, Amnion) sowie mit lebenden Zellen (Fibroblasten, Keratinozyten) wurden mit dem Ziel entwickelt, verschiedene Aspekte der Wundheilung zu unterstützen<sup>4</sup> [23], sodass sich die Palette der Eigenschaften wie folgt darstellt:

- Unterstützung der Hämostase als erster Phase der Wundheilung durch Aktivierung der Thrombozyten zur Auslösung der Gerinnungskaskade
- die Bindung der proteolytischen Aktivität – exogenes Kollagen als konkurrierendes Substrat für MMPs, bei vliesartigen Wundauflagen mit Gelbildung stärker ausgeprägt als bei membranartigen Hautersatzmaterialien
- Abdeckung frisch debridiertter Wundflächen schützt vor Verlust von Flüssigkeit, Elektrolyten, Eiweiß und Wärme und reduziert die Schmerzen durch Abdecken freier Nervenendigungen (Verbrennungen 2. Grades)
- Gleichzeitig Aufrechterhaltung eines feuchten Wundmilieus, das die Mobilität der an den Prozessen der Wundheilung beteiligten Zellen ermöglicht
- Anbieten einer dreidimensionalen Struktur nativer, tripelhelikaler Kollagenfibrillen, die durch chemotaktische Wirkung auf Fibroblasten den Aufbau eines Granulationsgewebes unterstützen – Matrices aus nativen Kollagenfibrillen der ECM z.B. humaner, boviner, porciner Ausgangsgewebe wie z.B. Dermis, SIS (small intestine submucosa), Pericardium, Amnion/Chorion der Plazenta<sup>5 6</sup>
- Unterstützung der Wundgeweberegeneration durch aktive Beeinflussung anaboler Prozesse – Kollagenmatrices, die z.B. Proteoglycane, Glycoproteine, Hyaluronsäure oder Wachstumsfaktoren enthalten oder lebende Zellen (Fibroblasten, Keratinozyten), die diese Substanzen der ECM produzieren

<sup>1</sup> Halim AS et al.; (2010): Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. Indian J Plast Surg. 2010 Sep; 43 (Suppl): S. 23–S.28

<sup>2</sup> Nathoo R et al.; (2014): Skin Substitutes An Overview of the Key Players in Wound Management. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(10):44–48.

<sup>3</sup> Varkey M et al.; (2015): Advances in Skin Substitutes—Potential of Tissue Engineered Skin for Facilitating Anti-Fibrotic Healing. J. Funct. Biomater. 2015, 6, 547-563

<sup>4</sup> Dreifke MB et al.; (2015): Current wound healing procedures and potential care. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2015 March; 48: 651–662.

<sup>5</sup> Frykberg RG et al.; (2017): A prospective, multicentre, open-label, single-arm clinical trial for treatment of chronic complex diabetic foot wounds with exposed tendon and/or bone: positive clinical outcomes of viable cryopreserved human placental membrane. Int Wound J. 2017 Jun;14(3):569-577

<sup>6</sup> Koob TJ et al.; (2013): Properties of dehydrated human amnion/chorion composite grafts: Implications for wound repair and soft tissue regeneration. J Biomed Mater Res Part B 2014;102B:1353–1362

- ➔ Beseitigung der Keimbelastung/Biofilme bzw. Verhindern ihrer Rekonstitution nach Debridement durch antibakterielle und/oder fungizide Inhaltsstoffe, was sowohl dem Risiko einer systemischen Infektion begegnet als auch einen Reiz zur Aufrechterhaltung des chronischen Entzündungszustandes beseitigt – z.B. Zusätze von Ag, Polyhexanid oder Cu.

**Allein durch das Kollagen werden bereits folgende Wirkungen erzielt:**

- Kollagen beschleunigt und unterstützt die Wundheilung durch seine hämostatische Wirkung und stimuliert durch die Aktivierung von Thrombozyten die Freisetzung verschiedener Wachstumsfaktoren wie PDGF und TGFβ.
  - Schonauer und Mitarbeiter geben z.B. eine Übersicht über verschiedene lokale Präparate für die Blutstillung, wie zum Beispiel Knochenwachs, Gelatine, Kollagen und oxidierte Zellulose. Die Untersucher kommen zu dem Schluss, dass fibrilläres Kollagen am wirksamsten ist und dass dieses Material empfehlenswert ist, weil es schnell resorbiert wird und eine geringe lokale Gewebereaktion bewirkt. Alle weiteren Vergleichssubstanzen waren sowohl in ihrer Verträglichkeit als auch in ihrer Wirksamkeit dem Kollagen unterlegen<sup>7</sup>.
  - Die Bindung von Thrombozyten an Kollagenfibrillen wurde eingehend von Hovig untersucht. Er konnte nachweisen, dass nur fibrilläres Kollagen, nicht aber gelöstes zur Thrombozytenaggregation führte und dass die an Kollagenfibrillen adhärennten Thrombozyten selbst ADP freisetzen, das zur weiteren Aggregation führte. Auch Calciumionen verstärken die Kollagen- und ADP-induzierte Aggregation mit Thrombozyten.
- Kollagen führt zur chemotaktischen Migration und Proliferation von Fibroblasten und anderen, für die Wundheilung benötigten Zellen<sup>8 9 10 11 12 13</sup> und beschleunigt dadurch die Wundheilung (Granulation, Angiogenese und Reepithelisierung).
  - Smith et al. untersuchten histologische und immunhistologische Reaktionen von Patienten auf eine bovine Kollagenmatrix, die vorwiegend zur Blutstillung eingesetzt wird. Sie füllten die Kollagenmatrix in 24 Stanzbiopsien und entnahmen erneut Untersuchungsmaterial nach verschiedenen Zeitintervallen, um die histologischen und immun-histochemischen Veränderungen zu untersuchen. Die Proben mit der Kollagenmatrix zeigten nach 2 Tagen entlang der Kollagenoberfläche die Migration von Stroma- und Epithelzellen, die bis zum 4. Tag noch deutlich zunahm. Hyaluronsäure wurde in der Matrix während der ersten 8 – 10 Tage nachgewiesen. Stromazellen und Retikulumfasern waren am 8. – 10. Tag ebenfalls erkennbar. Biopsiedefekte, die ohne Matriximplantation heilten, zeigten einen verzögerten und ungleichmäßigen Anstieg von Hyaluronsäure, außerdem war entzündliches Infiltrat länger nachweisbar und es kam zur Narbenbildung. Die Autoren ziehen den Schluss, dass bovines Kollagen, das für die Hämostase geeignet ist, ebenfalls eine gute Grundlage für das Einwandern von Zellen und die Migration von Epithelzellen entlang der Implantatoberfläche bildet und so die Organisation der Wundheilung beschleunigt<sup>14</sup> [80].

<sup>7</sup> Schonauer C, Tessitore E, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A: The use of local agents: bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose; Eur Spine J 2004; 13 (Suppl. 1):89-96

<sup>8</sup> Diegelmann RF et al.; (2004): WOUND HEALING: AN OVERVIEW OF ACUTE, FIBROTIC AND DELAYED HEALING. Frontiers in Bioscience 9, 283-289, January 1, 2004

<sup>9</sup> Broughton G, Janis JE, Attinger CE: The basic science of wound healing; Plastic and reconstructive surgery 2006; 117(7 Suppl):12-34

<sup>10</sup> Postlethwait AE et al.; (1978): Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 75, No. 2, pp. 871-875, February 1978 Cell Biology

<sup>11</sup> Albini A et al.; (1985): Fibroblast chemotaxis. Collagen Rel. Res. Vol. 5/1985, pp. 283-296

<sup>12</sup> Brett D (2008): A review of collagen and collagen-based wound dressings: Wounds 2008; 20(12):347-356

<sup>13</sup> Zhang Z et al.; (2014): Xenogenic (porcine) acellular dermal matrix is useful for the wound heal-ing of severely damaged extremities. EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 7: 621-624, 2014

<sup>14</sup> Smith KJ et al.; (1996): Histologic and immunohistochemical features in biopsy sites in which bovine collagen matrix was used for hemostasis. J AM ACAD-DERMATOL1996;34:434-8.)

Kollagen bindet als konkurrierendes Substrat die Aktivität von Proteasen, die den Aufbau einer extrazellulären Matrix als Voraussetzung für die freie Beweglichkeit von Zellen, die an diesem Prozess beteiligt sind, und den Aufbau eines Granulationsgewebes verhindern. Voraussetzung ist die freie Zugänglichkeit der Kollagenfasern für Proteasen. Diese ist in einem Kollagenvlies, das sich mit dem Wundexsudat in ein Gel umwandelt, eher gegeben als bei Kollagenmembranen, in denen die Kollagenfasern wesentlich dichter gepackt sind. Neben den hochkomplexen und sehr kostenintensiven Bioengineering-Produkten haben sich daher auch wesentlich kostengünstigere temporäre Hautersatzprodukte aus reinem Kollagen xenogenen Ursprungs wie Xenoderm auf dem Markt bewährt.

**Anwenderkreis**

Xenoderm darf ausschließlich von professionellem medizinischem Personal verwendet werden.

**Zusammenfassung der klinischen Bewertung und der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (PMCF)**

Veröffentlichte klinische Ergebnisberichte Xenoderm:

- (1) Kiene S et al.; (1976): Lyophilisierte Schweinespalthaut als biologischer Wundverband. Zentralbl Chirurgie 101: 1481-1494
- (2) Hartmann B; (2007): Xenoderm - Anwendung bei Brandwunden Auswertung von 10 Behandlungsprotokollen aus dem Jahre 2006. Unfallkrankenhaus Berlin, Zentrum für Schwerbrandverletzte mit Plastischer Chirurgie
- (3) Hosseini SN et al.; (2007): Xenoderm dressing in the treatment of second degree burns. burns 33 (2007) 776 – 781
- (4) Hosseini SN et al.; (2008): Xenoderm Versus 'Conventional' Treatment in Pediatrics Burns. International Journal of Pharmacology 4(1):46- 50, 2008
- (5) Hosseini SN et al.; (2009): A biological dressing versus 'conventional' treatment in patients with massive burns: a clinical trial. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2009 Mar;15(2):135-40.
- (6) Hosseini SN et al.; (2009): Xenoderm Versus 1% Silver Sulfadiazine in Partial-thickness Burns. Asian J Surg 2009;32(4):234–9
- (7) Kasaraneni S et al.; (2016): Outcomes of Xenoderm Versus Conventional Dressing in Case of Second Degree Burns. International Journal of Contemporary Medical Research 2016;3(6):1811-1815

Studie	Jahr	Anzahl Patienten	Krankheitsbild	Klinisches Ergebnis
1	1976	26	Verbrennungen Grad IIa und IIb	Bei superfiziellen partiellen dermalen Verbrennungen verblieb die Wundabdeckung von der frühen Nekrotomie bis zur Heilung durch neue Epithelbildung auf der Wunde, bei tiefen partiellen dermalen Verbrennungen bis zur Abdeckung mit einem Autotransplantat. Bei totalem Hautdefekt bilden sich unter dem Verbandmaterial (Xenoderm) frische Granulationen, auf denen später Autotransplantate gut angehen.
			dermale Vollschichtverbrennung Grad III	Verbandswechsel mit Xenoderm, bis die Wunde für eine Autotransplantataufnahme geeignet war.
			Abdeckung von Maschentransplantaten und Entnahmestellen	Eventuelle Sekretansammlungen unter der Auflage gut zu erkennen und konnten durch kleine Einschnitte drainiert werden. Verbandswechsel konnten nach Einweichen problemlos und schmerzfrei durchgeführt werden.
			ausgedehnte infizierte Vollschichtschäden	Stabilisierung des Wundbettes (8 Wochen), ohne dass Anzeichen von Unverträglichkeitsreaktionen zu erkennen waren, Eitersekretion und Fieber gingen zurück, die Wunden konnten schrittweise durch Autotransplantate geschlossen werden.
			frische traumatische Hautdefekte nach Ablederungsverletzungen und begleitenden Muskelzerreißen	In ≤ 12 Tagen wurden saubere Granulationen gebildet, auf denen eine autogene Hautplastik gut anheilte.
			Abdeckung von chronischen Unterschenkelgeschwüren (Ulcus cruris)	Der Wundgrund bildete frisch rote Granulationen und die teilweise mehrere Jahre alten Defekte verschlossen sich durch Epithelisierung von den Seiten her. Nur bei 4 von 11 Patienten wurde der verbliebene Restdefekt mit einem Autotransplantat zur Heilung gebracht.

Studie	Jahr	Anzahl Patienten	Krankheitsbild	Klinisches Ergebnis
2	2007	10	temporärer Hautersatz für zweit- und drittgradige Verbrennungen, Abdeckung von Hauttransplantaten, Schutz von nekrosektomierten Wundflächen und für flächenhafte traumatische Wunden. (4 Verbrennungswunden Grad IIa, 8 von Grad IIb und eine Wunde dritten Grades)	Bei 6 Patienten kam es zur Abheilung der Wundareale unter dem Xenoderm (Im Mittel innerhalb von 9,16 Tagen). In 3 Fällen diente das Xenoderm zur temporären Abdeckung bis zur Spalthauttransplantation. Hier kam es in einem Fall zum Xenodermverlust und einer vertiefenden Nekrose. In den anderen 2 Fällen konnte das Xenoderm bis zur Spalthauttransplantation auf der Wunde verbleiben. Es wurden keine klinisch relevanten Infektionen, die über eine nachgewiesene Kolonisation hinausgingen, festgestellt. Unerwünschte Ereignisse oder Nebenwirkungen traten nicht auf. die Verwendung von Xenoderm für die beschriebenen Wundtypen nach gründlichem und radikalem Debridement ist erfolgreich möglich und eine unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten sinnvolle Alternative zu allogener Spenderhaut oder Polyaktidmembranen.
3	2007	96	Nicht infizierte und nicht verunreinigte Verbrennungswunden, entstanden durch Flammeneinwirkung oder Verbürhungen, (Grad: IIa, IIb und III)	Aus der geringen Anzahl von Verbänden, verbrauchten Analgetika und aufgetretenen Infektionen schließen die Autoren auf eine positive Auswirkung auf die Behandlungskosten. Darüber hinaus trug Xenoderm durch eine geringe Narbenbildung zur Zufriedenheit der Patienten bei. Zur Absicherung der Ergebnisse werden vergleichende klinische Studien empfohlen.
4	2008	86 (Kinder)	86 Kinder mit Verbrennungen (Grad und Grad II mit III-gradigem Anteil unter 5 % TBSA) und nicht infizierten Wunden	<b>Vergleichsstudie:</b> Xenoderm mit konventioneller Behandlung von Verbrennungen (tägliche Waschungen und anschließende topische Behandlung mit Silbersulfadiazin-Verbänden), die Wunden nach gründlichem Debridement mit in Kochsalzlösung gewässerter Xenoderm-Membran abgedeckt, die mit Nähten oder Sekundärverband fixiert wurde, die Gliedmaßen wurden durch Schienen stillgelegt. Nach 24 h wurde der Sekundärverband entfernt. Nach 2-6 Wochen hob sich die Xenoderm-Wundauflage von der Wunde ab. Bei Wunden dritten Grades wurde Xenoderm nach 2-4 Wochen entfernt und die Wunden mit einem Spalthaut-Autograft versorgt. Die Autoren fanden signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalitätsrate (konventionell-14,3% / Xenoderm-0%), der medianen Hospitalisationsdauer (20 / 7,5 Tage) und der medianen Anzahl von Verbandswechseln (10 / 3), die besonders in der Gruppe mit 20%-39% betroffener Körperoberfläche (TBSA) zu beobachten waren. Konventionelle Verbandswechsel sind in der Regel sehr schmerzhaft. Eine Verringerung der Anzahl und der Schmerzen, die durch die Xenoderm-Anwendung erzielt wird, ist vor allem bei pädiatrischen Patienten eine willkommene Erleichterung. Xenoderm kann zur Abdeckung von Verbrennungen Grad II bei Kindern verwendet werden und führt zur Rekonstruktion der Wunde bei verringerter Narbenbildung durch Unterdrückung von Infektionen und Erhaltung von Resten des Epithels. Wunden können Schritt für Schritt rekonstruiert werden. Xenoderm erhöht in Extremfällen die Überlebenschance, reduziert die Hospitalisationsdauer, Verbandswechsel und Behandlungskosten.
5	2009	78	Verbrennungen Grad II und 10-60%TBSA durch Verbürhungen oder Flammeneinwirkung.	<b>Vergleichsstudie:</b> Silbersulfadiazin (SSD) und Xenoderm, an einer Kohorte erwachsener Patienten. Wunden in der Gruppe 1 (38 Patientent) wurden durch tägliche Waschungen und anschließende topische Behandlung mit Silbersulfadiazin-Verbänden versorgt. In Gruppe 2 (38 Patienten) wurde in Kochsalzlösung rehydriertes Xenoderm nach gründlichem Debridement durch tangentielle Exzision oder Dermabrasion auf die mit Kochsalzlösung gespülte Wunde aufgelegt und mit Nähten oder Sekundärverband fixiert. In weniger als einer Woche konnten aus der SSD-Gruppe 38,4% der Patienten mit durchschnittlich 14,7% TBSA, aus der Xenoderm-Gruppe 83,7% der Patienten mit durchschnittlich 17,2% TBSA entlassen werden. Die Reduktion der Infektionsrate ist nach Meinung der Autoren auf die Barrierewirkung durch die Wundabdeckung mit Xenoderm zurückzuführen. Dadurch verringert sich der „nekrotische Raum“, Hämatome und Serombildungen mit dem Risiko nachfolgender Infektionen werden vermieden. Basierend auf den klinischen Erfahrungen der Autoren ist Xenoderm einer SSD-Anwendung bezüglich der Schmerzkontrolle, Wundinfektion, Anzahl der Verbandswechsel und erforderlichen Länge des Krankenhausaufenthaltes überlegen und für die Behandlung von Verbrennungswunden 2. Grades geeignet.
6	2009	118	Verbrennungen (Grad II und III) von 30%-75% TBSA.	<b>Vergleichsstudie:</b> Behandlung von Verbrennungen durch Xenoderm (65 Patienten) und durch konventionelle Anwendung Kochsalzlösung-getränk-

Studie	Jahr	Anzahl Patienten	Krankheitsbild	Klinisches Ergebnis
				ter Wundverbände (53 Patienten). Die signifikanten Unterschiede von Mortalitätsrate (35% / 10,8%), Krankenhausaufenthaltstagen (31,3 / 18,2 Tage) und Anzahl der Verbandswechsel (22,1 / 9,9) unterstreichen die Vorteilhaftigkeit der Xenoderm-Anwendung, dem steht das theoretische Risiko der Übertragung von Zoonosen gegenüber und ethische/religiöse Schranken. Es ist ersichtlich, dass Xenoderm das Mortalitätsrisiko besonders in den kritischen, schweren Verbrennungen (>40% TBSA) reduziert. Die Mortalität beider Gruppen stand in einem Verhältnis von 3:1. Bei 30-39%TBSA war bei Xenoderm-Anwendung der Krankenhausaufenthalt signifikant kürzer. Die geringere intravenöse Serungabe zeigt, dass Xenoderm den Verlust von Flüssigkeit, Elektrolyten und Proteinen wesentlich reduziert. Nach Meinung der Autoren befördern reduzierte Verbandswechsel die Erhaltung intakter Epidermis-reste und ermöglichen dadurch einen Wundverschluss mit geringerer Narbenbildung, was wiederum zu größerer Patientenzufriedenheit führt.
7	2014-2015	60 (< 48 Jahre)	Verbrennungen Grad II (TBSA 10 – 50 %)	Retrospektive Kontroll- und Vergleichsstudie der Jahre 2014-2015, in der die Wirksamkeit einer Xenoderm-Behandlung von Verbrennungen 2. Grades mit einer konventionellen Behandlung durch Silbersulfadiazin, Povidon-Iod und Paraffinwachs verglichen wird. Xenoderm wurde bis zur Abheilung auf den Wunden belassen, anfänglich auftretender Exudatüberschuss wurde mit Wechsel der Sekundärverbände entfernt. Damit entfiel ein wesentlicher schmerz-verursachender und heilungsverzögernder Faktor, was zur Überlegenheit der Xenoderm-Behandlung gegenüber der konventionellen Verfahrensweise beitrug. Vorteile der Xenoderm-Behandlung kommen in den signifikanten Unterschieden in der Reepithelisierungszeit, der Anzahl der benötigten Verbände, der Schmerzdauer und der Infektionsrate zum Ausdruck, was sich in einer signifikant geringeren Krankenhausaufenthaltszeit und geringeren Behandlungskosten widerspiegelt. Gerade die geringere Schmerzbelastung resultiert in einer größeren Compliance der Patienten. Die Behandlungskosten mit Xenoderm machten die Hälfte der Kosten der konventionellen Behandlung aus

Die Ergebnisse der 7 klinischen Studien mit Xenoderm lassen sich wie folgt zusammenfassen:  
Xenoderm

- ist als temporäre Wundauflage geeignet für die Behandlung von Verbrennungen 2. und 3. Grades bzw. Wunden gleicher Beschaffenheit aber unterschiedlicher Ätiologie
  - bei Verbrennungen/Wunden Grad IIa erfolgt die Wundheilung mit Reepithelisierung unter dem Xenoderm, dass sich mit fortschreitendem Wundverschluss von den Wundrändern her ablöst.
  - bei Verbrennungen/Wunden Grad IIb und III erfolgt unter dem Xenoderm die Entwicklung eines Granulationsgewebes, dass nach Entfernung der Xenoderm-Auflage das erfolgreiche Anwachsen eines Splitthickness-skin-autografts ermöglicht.
- haftet gut auf dem Wundgrund
- wirkt sich vorteilhaft auf die Narbenbildung aus
- erhält vitale Dermisreste, verkürzt dadurch die Reepithelisierung
- reduziert den Verlust von Flüssigkeit, Elektrolyten, Eiweißen und dementsprechende intravenöse Gaben von Serum, Albumin und Plasma,
- vermindert die Schmerzen und den Verbrauch von Analgetika
- vermindert das Infektionsrisiko durch Kontaktschluss mit dem Wundgrund
- erhöht die Überlebenschance bei großflächigen Verbrennungen
- ermöglicht frühzeitige Mobilisierung
- reduziert die Hospitalisationsdauer und die Behandlungskosten

Gute Ergebnisse werden erzielt, wenn Xenoderm nach Rehydrierung in physiologischer Kochsalzlösung auf die frisch debridierten Wundareale aufgelegt wird. In Abhängigkeit vom Exsudationsgrad kann Xenoderm bis zu 10 Tagen auf der Wunde verbleiben, erforderliche Verbandswechsel führen bei tiefen partiellen und Vollschichtwunden (Grad IIb und III) zur Reinigung des Wundbettes und unterstützen die Granulation. Verbandswechsel sind nach Einweichen in physiologischer Kochsalzlösung weitestgehend schmerzfrei.

Aus den Informationen in der aktuellen Literatur, den Daten aus öffentlichen Meldedatenbanken, abgeschlossenen Studien, Kundenrückmeldungen und den eingegangenen Beschwerden konnten keine Rückschlüsse auf zusätzliche, bisher unbekannte Risiken für Xenoderm gezogen werden. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch keine neuen Risiken mit der Anwendung von Xenoderm verbunden sind.

In der vorliegenden Klinischen Bewertung war der Nachweis zu erbringen, dass das Produkt Xenoderm als Wundauflage zur temporären Abdeckung von Verbrennungs- und traumatischen/chronischen Wunden den grundlegenden Anforderungen entspricht. Dazu konnten umfangreiche klinische Studien, wie Kiene et al. [52], auf deren Grundlage die Erstzulassung des Produktes in 1981 erfolgte, 4 Studien von Hosseini [42-45] aus den Jahren 2007-2009 sowie eine Studie von Kasaraneni et al. [97], veröffentlicht im Jahr 2016, herangezogen werden.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse der Überwachung nach dem Inverkehrbringen entsprechend PMCF-Plan.**

Aus den Informationen der aktuellen Literatur, den Daten aus öffentlichen Datenbanken (MAUDE der FDA und Korrekturmaßnahmen des BfArM) und den von MBP GmbH erhaltenen Reklamationen konnten keine Rückschlüsse zu zusätzlichen, bisher unbekanntenen Risiken für die oben genannten Produkte erhoben werden.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass es in Übereinstimmung mit den Angaben in den Gebrauchsanweisungen zu keinen zusätzlichen Risiken bei der Nutzung der Kollagenvlies-Wundauflage MB-Collagen der MBP GmbH kommt. Auf der Grundlage der verfügbaren Informationen über Produktsicherheit und Wirksamkeit sind keine Korrekturmaßnahmen, z.B. Aktualisierung des Risikomanagements oder Änderung/Ergänzung der IFU erforderlich.

Es gab eine sehr niedrige Reklamationsrate, d.h. das Verhältnis von Reklamationen zu verkauften Produkten liegt unter 0,00 %.

Während der Zeit, in der das Produkt auf dem Markt war, wurden keine Rückrufe, Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld, schwerwiegende Zwischenfälle oder unerwünschte Ereignisse für Xenoderm gemeldet.

Das PMS-System der MBP GmbH ist auf dem neuesten Stand und sammelt und analysiert aktiv und systematisch Informationen und Daten zur Qualität, Leistung und Sicherheit von Produkten über deren gesamte Lebensdauer. Im Rahmen dieser klinischen Bewertung wurden relevante sicherheitsrelevante Datenbanken nach Ereignissen im Zusammenhang mit dem Produkt durchsucht. Darüber hinaus berichteten alle PMCF-Studien über neutrale oder positive Ergebnisse nach der Behandlung mit Xenoderm. Daher sind keine präventiven oder korrigierenden Maßnahmen erforderlich. Aus diesen Gründen wird keine zusätzliche Maßnahme im Rahmen der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen empfohlen.

Es gibt keine Hinweise auf eine erhöhte Rate von Komplikationen im Zusammenhang mit der Anwendung des Produkts.

### **Restrisiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Produkts**

Die folgenden Restrisiken wurden festgestellt:

- Allergische Reaktionen auf die Kollagenmembran können in seltenen Fällen nicht ausgeschlossen werden.
- In sehr seltenen Einzelfällen kann es zu Unverträglichkeitserscheinungen mit Kollagen kommen.

Alle mit der klinischen Anwendung verbundenen Restrisiken liegen in der Natur des Produkts oder werden durch seine Indikation bestimmt. Das Risiko der Verwendung von tierischem Material ist aufgrund des medizinischen Nutzens gerechtfertigt. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der zu bewertenden Produkte entspricht somit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen. Der klinische Nutzen ist nachgewiesen. Darüber hinaus haben Produkte porcinen Ursprungs, wie Xenoderm, gegenüber bovinen Kollagenprodukten den Vorteil, dass das sehr geringe Restrisiko von BSE/TSE ausgeschlossen ist.

	<b>Kurzbericht über</b> <b>Sicherheit und Klinische Leistung (SSCP)</b>	<b>TD0316-DE</b> <b>Seite 11 von 13</b>
---	--	--

Die Risikoüberwachung der Produktion der nachgelagerten Phasen erfolgt durch die Auswertung der Marktüberwachung (PMS und PMCF), die Bearbeitung von Beschwerden (nach Auswertung des Systems für Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen) durch das PRRC der MBP GmbH. Die Marktüberwachung wird durchgeführt. Im Ergebnis sind keine Risiken aus der Marktüberwachung bekannt: Es gab keine meldepflichtigen Vorkommnisse mit Medizinprodukten der Firma MBP GmbH. Recherchen zu auf dem Markt befindlichen Vergleichsprodukten wurden im Rahmen des PMS-Prozesses durchgeführt und ausgewertet. Die Reklamationsdaten führten zu keinen negativen Ergebnissen. Die klinischen Bewertungen lassen keine Risiken erkennen, die nicht im Rahmen des Risikomanagementprozesses berücksichtigt wurden.

## Patientenkreis, Anwender, Schulungsangebot

Personen bzw. Patientenkreis: keine Einschränkungen. Die Anwendung der Produkte erfolgt durch medizinisch ausgebildetes Personal. Auf Anfrage werden Schulungen durch die Medizinprodukteberater der MBP GmbH durchgeführt. Kontakt: [info@mbp-gmbh.de](mailto:info@mbp-gmbh.de), + 49 38757 5090.

## Angewandte Normen, Gesetze und Standards

Im Rahmen der Herstellung, Inverkehrbringung und Überwachung des Produkts der MB-Collagen werden die Anforderungen folgender Normen angewendet (13.02.2024). Die Normen werden in regelmäßigen Abständen auf Aktualisierungsbedarf geprüft. Die folgenden Normen werden zum heutigen Tag von der MBP Medical Biomaterial Products GmbH angewendet. Eine Aktualisierung erfolgt im Rahmen der Aktualisierung dieses SSCP.

Im Rahmen der Herstellung, Inverkehrbringung und Überwachung von mucoderm werden die Anforderungen folgender Normen angewendet (Stand: 13.02.2024). Die Normen werden in regelmäßigen Abständen auf Aktualisierungsbedarf geprüft. Die folgenden Normen werden zum heutigen Tag von der MBP Medical Biomaterial Products GmbH angewendet. Eine Aktualisierung erfolgt im Rahmen der Aktualisierung des SSCP.

- ❖ Medizinproduktegesetz – MPG:2002-08, zuletzt geändert am 26.05.2021
- ❖ Gesetz zur Anpassung des Medizinprodukterechts an die Verordnung (EU) 2017/745 und die Verordnung (EU) 2017/746 (Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz – MPEUAnpG), 19.05.2020, (MPDG), zuletzt geändert 28.6.2022.
- ❖ VERORDNUNG (EU) 2023/607 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES 15. März 2023
- ❖ VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES, 05.04.2017 (MDR)
- ❖ Medizinprodukte-Betreiber-Verordnung (Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten) – MPBetreibV:1998-06, zuletzt geändert am 26.05.2021
- ❖ Verordnung zur Anpassung des Medizinprodukterechts an die Verordnung (EU) 2017/745 und die Verordnung (EU) 2017/746 (Medizinprodukte-EU-Anpassungsverordnung-MPEUAnpV), zuletzt geändert am 21.04.2021
- ❖ Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung – MPAMIV), zuletzt geändert am 21.04.2021
- ❖ European Medical Device Nomenclature (EMDN), [https://webgate.ec.europa.eu/dyna2/emdn/?utm\\_source=CleverReach&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=19-11-2021+Instituts-Journal+39%2F21%3A+Verordnungen+-+von+Unverst%C3%A4ndnis+bis+Umsetzung&utm\\_content=Mailing\\_13164833](https://webgate.ec.europa.eu/dyna2/emdn/?utm_source=CleverReach&utm_medium=email&utm_campaign=19-11-2021+Instituts-Journal+39%2F21%3A+Verordnungen+-+von+Unverst%C3%A4ndnis+bis+Umsetzung&utm_content=Mailing_13164833)
- ❖ Heilmittel-Werbe-Gesetz – HWG:1965-07, zuletzt geändert am 19.7.2023
- ❖ EMDN V1.1 European Medical Device Nomenclature (EMDN), [https://webgate.ec.europa.eu/dyna2/emdn/?utm\\_source=CleverReach&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=19-11-2021+Instituts-Journal+39%2F21%3A+Verordnungen+-+von+Unverst%C3%A4ndnis+bis+Umsetzung&utm\\_content=Mailing\\_13164833](https://webgate.ec.europa.eu/dyna2/emdn/?utm_source=CleverReach&utm_medium=email&utm_campaign=19-11-2021+Instituts-Journal+39%2F21%3A+Verordnungen+-+von+Unverst%C3%A4ndnis+bis+Umsetzung&utm_content=Mailing_13164833)
- ❖ MEDDEV 2.1/1:1994-04 Guidelines for manufacturers and Notified Bodies concerning the Medical Device Directives - concerning Definitions of "medical devices", "accessory" and "manufacturer"
- ❖ MEDDEV 2.7.1, Rev. 4: 2016-06 – concerning clinical investigation/ clinical evaluation (Leitfaden für klinische Bewertungen)
- ❖ **Informativ:** Struktur Dokumentation zur Klinischen Bewertung (Medizinprodukte), MDC-Dokument: „Struktur Dokumentation zur Klinischen Bewertung (Medizinprodukte)“ 001/11\_2023, ID: 11959. Link: <https://www.mdc-ce.de/news/detailansicht/news/detail/News/struktur-dokumentation-zur-klinischen-bewertung-medizinprodukte.html>
- ❖ MEDDEV 2.12/1 Rev. 8: 2013-01 – concerning market surveillance (Anforderungen an Vigilanz-Systeme)
- ❖ MDCG 2022-21 - Guidance on Periodic Safety Update Report (PSUR) according to Regulation (EU) 2017/745 - Dezember 2022
- ❖ MDCG 2022-4 rev.1 - Guidance on appropriate surveillance regarding MDR Art.120 transitional provisions - devices covered by MDD or AIMDD certificates - Dezember 2022
- ❖ MDCG 2022-18 - Position Paper - application of Art.97 MDR to legacy devices for which an MDD/AIMDD certificate expires before the issuance of a MDR certificate, Dezember 2022
- ❖ MDCG 2021-22 rev.1 - Clarification on "first certification for that type of device" and corresponding procedures to be followed by notified bodies, September 2022
- ❖ MDCG 2022-11, Rev. 1 - MDCG Position Paper: Notice to manufacturers to ensure timely compliance with MDR requirements, November 2023
- ❖ MDCG 2022-7 – Questions and Answers on the Unique Device Identification system under Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746, Mai 2022
- ❖ MDCG 2019-9 - Rev.1 - Summary of safety and clinical performance, Aktualisierung März 2022.
- ❖ MDCG 2021-27 - Questions and Answers on Articles 13 & 14 of Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746, Dezember 2021
- ❖ MDCG 2021-24 - Guidance on classification of medical devices, Oktober 2021
- ❖ MDCG 2021-19 - Guidance note integration of the UDI within an organisation's quality management system, Juli 2021
- ❖ MDCG 2021-11 - Guidance on Implant Card – Device types, Juni 2021
- ❖ Guidance - Clinical evaluation assessment report template, Juli 2020
- ❖ MDCG 2020-5 - Clinical Evaluation – Equivalence, A guide for manufacturers and notified bodies, April 2020
- ❖ MDCG 2020-6 - Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC, April 2020
- ❖ MDCG 2020-1 - Guidance on Clinical Evaluation (MDR) / Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software, März 2020
- ❖ MDCG 2023-7 - Guidance on exemptions from the requirements to perform clinical investigations pursuant to Article 61(4)-(6) MDR and on 'sufficient levels of access' to data needed to justify claims of equivalence, Dezember 2023

- ❖ MDCG 2021-6 - Rev.1 - Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation, Dezember 2023
- ❖ MDCG 2024-2 - Procedures for the updates of the EMDN, Februar 2024
- ❖ MDCG 2021-27 - Rev.1 - Questions and Answers on Articles 13 & 14 of Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746, Dezember 2023
- ❖ MDCG 2024-3, Guidance on content of the Clinical Investigation Plan for clinical investigations of medical devices; Appendix A: Clinical Investigation Plan Synopsis Template, April 2024
- ❖ MDCG 2021-28, Substantial modification of clinical investigation under Medical Device Regulation, Dezember 2021
- ❖ MDCG 2020-13, Clinical evaluation assessment report template, Juli 2020
- ❖ MDCG 2020-8, Guidance on PMCF Evaluation Report Template, April 2020
- ❖ MDCG 2020-7, Guidance on PMCF Plan Template, Juli 2020
- ❖ MDCG 2020-6, Guidance on Sufficient Clinical Evidence for Legacy Devices Background note on the relationship between MDCG 2020-6 and MEDDEV 2.7/1 rev.4 on clinical evaluation, Juni 2020
- ❖ MDCG 2021-13 Rev. 1, Questions and answers on obligations and related rules for the registration in EUDAMED of actors other than manufacturers, authorised representatives and importers subject to the obligations of Article 31 MDR and Article 28 IVDR, Juli 2021
- ❖ MDCG 2021-1 Rev. 1, Guidance on harmonised administrative practices and alternative technical solutions until EUDAMED is fully functional, Mai 2021
- ❖ MDCG 2020-15, MDCG Position Paper on the use of the EUDAMED actor registration module and of the Single Registration Number (SRN) in the Member States, August 2020
- ❖ MDCG 2019-5, Registration of legacy devices in EUDAMED, April 2019
- ❖ MDCG 2019-4, Timelines for registration of device data elements in EUDAMED, April 2019
- ❖ MDCG 2020-3 Rev. 1, Guidance on significant changes regarding the transitional provision under Article 120 of the MDR with regard to devices covered by certificates according to MDD or AIMDD, Mai 2023
- ❖ MDCG 2022-4 Rev.2, Guidance on appropriate surveillance regarding the transitional provisions under Article 120 of the MDR with regard to devices covered by certificates according to the MDD or the AIMDD, Mai 2024
- ❖ MDCG 2019-07, Rev. 1 Guidance on Article 15 of the medical device regulation (MDR) and in vitro diagnostic device regulation (IVDR) on a 'person responsible for regulatory compliance' (PRRC), Dezember 2023
- ❖ MDCG 2023-3, Questions and Answers on vigilance terms and concepts as outlined in the Regulation (EU) 2017/745 on medical devices, Februar 2023
- ❖ MDCG 2018-1 Rev. 4 Guidance on BASIC UDI-DI and changes to UDI-DI, April 2021
- ❖ GENERAL PUBLICATIONS EUROPEAN COMMISSION, MDR - language requirements for manufacturers Rev. 1, März 2024
- ❖ VDI 2519:2001-12 - [Vorgehensweise bei der Erstellung von Lasten/Pflichtenheften](#) (Richtlinie)
- ❖ ASTM F 2212:2020 - Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products (TEMPS)
- ❖ ASTM F 1929:2023- Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
- ❖ DIN EN ISO 13485:2021-12 (EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021) Medizinprodukte - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke
- ❖ DIN EN ISO 14971:2022-04 Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte
- ❖ DIN EN 62366-1:2021-08, Medizinprodukte - Teil 1: Anwendung der Gebrauchstauglichkeit auf Medizinprodukte
- ❖ DIN EN ISO 10012:2004-03, Messmanagementsysteme - Anforderungen an Messprozesse und Messmittel
- ❖ DIN EN ISO 10993-1:2021-05, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems
- ❖ DIN EN ISO 10993-3:2015-02, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 3: Prüfungen auf Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität
- ❖ DIN EN ISO 10993-4:2017-12, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut
- ❖ DIN EN ISO 10993-5:2009-10, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 5: Prüfungen auf in-vitro-Zytotoxizität
- ❖ DIN EN ISO 10993-6:2017-09, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantation
- ❖ DIN EN ISO 10993-9:2022-03, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten
- ❖ DIN EN ISO 10993-10:2023-04, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 10: Prüfungen auf Hautsensibilisierung
- ❖ DIN EN ISO 10993-11:2018-09, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität
- ❖ DIN EN ISO 10993-12:2021-08, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien
- ❖ DIN EN ISO 10993-18:2023-11 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems
- ❖ ISO/TS 10993-19:2020-03, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 19: Physikalisch/chemische, morphologische und topographische Charakterisierung
- ❖ DIN EN 556-1:2002-03, Sterilisation von Medizinprodukten - Anforderungen an Medizinprodukte, die als „STERIL“ gekennzeichnet werden - Teil 1: Anforderungen an Medizinprodukte, die in der Endverpackung sterilisiert wurden
- ❖ DIN EN 556-1 Berichtigung 1:2006-12
- ❖ DIN EN ISO 11137-1:2020-04 Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Strahlen - Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte (ISO 11137-1:2006, einschließlich Amd.1:2013 + Amd.2:2018); Deutsche Fassung EN ISO 11137-1:2015 + A2:2019
- ❖ DIN EN ISO 11137-2:2023-08, Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Strahlen - Teil 2: Festlegung der Sterilisationsdosis
- ❖ DIN EN ISO 11137-3:2017-11, Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Strahlen - Teil 3: Anleitung zu dosimetrischen Aspekten
- ❖ DIN EN ISO 11737-1:2021-10 (EN ISO 11737-1:2018 + A1:2021), Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Mikrobiologische Verfahren - Teil 1: Bestimmung der Population von Mikroorganismen auf Produkten
- ❖ DIN EN ISO 11737-2:2020-07 Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Mikrobiologische Verfahren - Teil 2: Prüfungen der Sterilität bei der Definition, Validierung und Aufrechterhaltung eines Sterilisationsverfahrens
- ❖ DIN EN 868-2:2017-05, Verpackungen für die in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte - Teil 2: Sterilisierverpackung - Anforderungen und Prüfverfahren
- ❖ DIN EN 868-5:2019-03, Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte - Teil 5: Siegfähige Klarsichtbeutel und -schläuche aus porösen Materialien und Kunststoff-Verbundfolie - Anforderungen und Prüfverfahren
- ❖ DIN EN ISO 11607-1:2024-02, Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte - Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarriersysteme und Verpackungssysteme
- ❖ DIN EN ISO 11607-2:2024-02 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte - Teil 2: Validierungsanforderungen an Prozesse der Formgebung, Siegelung und des Zusammenstellens
- ❖ DIN EN ISO 14644-1:2016-06, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration
- ❖ DIN EN ISO 14644-2:2016-05, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 2: Festlegungen zur Prüfung und Überwachung zum Nachweis der Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bezüglich Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration
- ❖ DIN EN ISO 14644-3:2020-08, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 3: Prüfverfahren
- ❖ DIN EN ISO 14644-4:2023-04, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme
- ❖ DIN EN ISO 14644-5:2005-03, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 5: Betrieb
- ❖ DIN EN ISO 14644-7:2005-01, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 7: SD-Module
- ❖ DIN EN ISO 14644-8:2022-10, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 8: Bewertung der chemischen Luftreinheit (ACC)

- ❖ [DIN EN 17141:2021-02](#), Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Biokontaminationskontrolle
- ❖ DIN EN ISO 22442-1:2021-08, Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden - Teil 1: Anwendung des Risikomanagements
- ❖ DIN EN ISO 22442-2:2021-04, Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden - Teil 2: Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung
- ❖ DIN EN ISO 22442-3:2008-03, Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden - Teil 3: Validierung der Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongösen Enzephalopathie
- ❖ DIN EN 13726:2023-12 Prüfverfahren für Verbandstoffe (Wundauflagen) - Aspekte des Saugverhaltens, der Feuchtigkeitsdurchdringung, Wasserdichtheit und Anpassungsfähigkeit
- ❖ DIN EN ISO 15223-1:2022-02 Medizinprodukte - Symbole zur Verwendung im Rahmen der vom Hersteller bereitzustellenden Informationen - Teil 1: Allgemeine Anforderungen

## Ergebnis des Risikomanagements, Restrisiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Produkts

Die Risikoanalyse ist abgeschlossen. Alle aufgeführten Risiken auch die Verwendung von Material tierischen Ursprungs (Schweinehaut) sind so weit wie möglich und entsprechend dem Stand der Technik reduziert. Alle Restrisiken, die mit der klinischen Anwendung oder dem tierischen Material verbunden sind, liegen in der Natur des Produktes oder sind durch dessen Indikation bestimmt. Behandlungsalternativen synthetischen Ursprungs wurden in die Bewertung mit einbezogen und kommen im Vergleich zu keinem besseren Risiko-Nutzen Verhältnis, sodass der Nutzen tierisches Material zu verwenden das von tierischem Material ausgehende Risiko überwiegt. Die Produkte werden von Fachpersonal angewendet, sodass die klinischen Restrisiken akzeptabel sind. Demnach ist das Gesamtrisiko der Produkte entsprechend dem Risikomanagementplan akzeptabel, die Produkte erfüllen ihre Zweckbestimmung und können bei zweckbestimmungsgemäßigem Gebrauch sicher zum Wohle des Patienten angewendet werden. Es wurden keine unbeherrschten Risiken beim praktischen Gebrauch der Produkte identifiziert. Die möglichen Restrisiken und unerwünschten Wirkungen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen sind vollständig in der Gebrauchsanweisung enthalten.

## Sprachen, Rückfragen

Der SSCP wird von der MBP Medical Biomaterial Products GmbH in Deutsch und Englisch erstellt. Übersetzungen in andere Sprachen können beim Hersteller angefordert werden.

Sollten für den Anwender oder Patienten Rückfragen zu unserem Produkt Xenoderm oder dessen Anwendung notwendig sein kontaktieren Sie uns gerne.

MBP-Medical Biomaterial Products GmbH, Lederstraße 7, D-19306 Neustadt-Glewe.

Kontakt:

E-Mail: [info@mbp-gmbh.de](mailto:info@mbp-gmbh.de)

Tel: +49 38757-5090

## Revisionshistorie

Version	Änderung	Datum
C	Korrektur, Liste der ang. Normen	22.07.2024
B	Review	17.06.2024
A	Ersterstellung	22.02.2023