

Transplantation av odlad hud (Apligraf®) vid venösa bensår

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 03-10-08
Version 1:0

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Svårläkta ben- och fotsår nedanför knäet är vanliga i befolkningen. Sår av denna typ är tecken på bakomliggande sjukdom. Den största undergruppen, venösa bensår, beror på bristande funktion i det venösa blodåterflödet (venös insufficiens) och utgör cirka 50 procent av alla bensår. Kännetecknande för denna typ av bensår är att såren brukar återkomma under lång tid. Den dominerande behandlingsmetoden är kompressionsbehandling. Vid svårläkta sår förekommer transplantation av vävnad från patienten (autolog transplantation). Under senare år har även olika metoder med odlad hud utvecklats, där annan human vävnad än patientens egen utnyttjas. Den stora fördelen, jämfört med autologa transplantationer, är att man undviker en besvärande och behandlingskrävande sårskada på det ställe som huden tas ifrån. En typ av odlad hudsubstitut är Apligraf®. Utgångsmaterialet är förhud från nyfödda pojkar, vilken avlägsnats i samband med omskärelse (circumcision). Den industriella framställningsprocessen som krävs innebär att metoden klassificeras som läkemedel. Den färdiga produkten levereras i specialförpackning och hållbarheten är 5 dygn. Behandlingen, som i regel upprepas flera gånger, utförs i öppen vård. Den potentiella målgruppen för hudtransplantation pga svårläkta ben- och fotsår i Sverige beräknas till cirka 2 000 patienter per år. Apligraf® är i dagsläget inte godkänt för användning i Sverige.

Patientnytta och biverkningar: Effekten av behandling med Apligraf® har studerats i en randomiserad öppen studie där 293 patienter ingick. Apligraf® i kombination med kompressionsbehandling jämfördes med enbart kompressionsbehandling. Studien visade att tillägget av Apligraf® medförde både en större andel läkta sår och kortare mediantid till läkning hos patienter som hade stora sår och/eller haft sina sår under lång tid. Ingen signifikant skillnad mellan behandlingsalternativen kunde påvisas hos patienter som haft sina sår under kortare tid än 6 månader. Inga tecken på immunologiska reaktioner eller andra biverkningar av transplantationen har rapporterats. Vad gäller övriga biverkningar såsom infektion, smärta, nekrosutveckling och inflammation sågs ingen skillnad mot patienter i kontrollgruppen. Det finns dock vissa oklarheter vad gäller tolkningen av studiernas resultat eftersom det förelåg skillnader i sårstorlek i studie- respektive kontrollgrupp (större sår var mindre frekventa i gruppen som behandlades med Apligraf®).

Kostnader och kostnadseffektivitet: Kostnaden för att utföra en behandling av venöst bensår med Apligraf® (kostnaden för produkten samt kostnaden för sjukvårdspersonal) har beräknats till cirka 12 000 SEK. Vanligtvis krävs 2–4 behandlingar. Kostnadseffektivitet har skattats i tre modellstudier med olika jämförelsealternativ. Resultaten varierade från kostnadsbesparingar till extrakostnader på cirka 85 000 SEK. Studierna bygger på data från kliniska studier med kort uppföljningstid. På grund av den korta uppföljningstiden i studierna kan styrkan i det vetenskapliga underlaget anses begränsad. Studiernas relevans för svenska förhållanden är oklar.

Kunskapsläge: Det finns i dagsläget ringa* dokumentation om metodens effekter på kort sikt. Det finns ringa* dokumentation om metodens kostnadseffektivitet. Det krävs ytterligare randomiserade och kontrollerade studier med längre uppföljningstid, enhetlig definition av svårläkta venösa bensår samt att jämförelse görs med en alternativ metod, exempelvis pinch graft, om man ska kunna ta ställning till om Apligraf® utgör en mer kostnadseffektiv metod än de alternativa metoderna.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering".

Metoden

Ben- och fotsår, dvs sår nedanför knäet som inte läkt inom 6 veckor, är vanliga i befolkningen. En undersökning av punktprevalensen, dvs förekomsten vid ett specifikt tillfälle, visade att mellan 0,12–0,3 procent av den svenska befolkningen har ben- och fotsår som behandlas inom hälso- och sjukvården [11,16]. Detta motsvarar mellan 10 000 och 27 000 personer. En annan svensk studie har visat att det därtill finns ungefär lika många personer som har ben- och fotsår som inte är kända av sjukvården [18]. Ben- och fotsår har en tydlig påverkan på patientens livskvalitet pga smärta och nedsatt rörlighet [9,12,22].

Ben- och fotsår är inte en sjukdom i sig utan är ett tecken på en sjukdom som vanligtvis är av cirkulatorisk natur. Venösa bensår, som utgör den största undergruppen, orsakas av bristande venöst blodåterflöde från benet (venös insufficiens) och utgör orsak till cirka 50 procent av såren [2]. Kännetecknande för venösa ben- och fotsår är att de brukar återkomma under lång tid om den bakomliggande orsaken inte kan elimineras [19].

Fram till nyligen var den allmänna uppfattningen bland hudspecialister att djup venös insufficiens var en förutsättning för att utveckla venöst sår. I flera studier har man dock visat att ytlig venös insufficiens beroende på varicer (åderbråck), som tidigare främst uppfattats som ett kosmetiskt problem för patienten, spelar en större roll för uppkomsten av bensår än vad man tidigare trott [15,17]. Den venösa insufficiensen uppkommer till följd av varicersjukdomen eller som ett resttillstånd efter djup venös trombos (DVT). I en studie, omfattande över 700 patienter som undersöktes på en specialiserad bensårsmottagning på en hudklinik, framkom att 44 procent av patienterna med venösa sår hade en isolerad ytlig insufficiens [2]. Denna kunskap har inneburit en förändring i behandlingsstrategin. Cirka hälften av de patienter som har venösa sår kan behandlas med varicerkirurgi och därmed kan framtida sår undvikas [4,21]. För varje patient med venöst sår ska därför den bakomliggande venösa insufficiensen klassificeras (något som i dag görs på specialiserade sårsmottagningar). Eftersom den venösa kirurgin framför allt utnyttjas för att förebygga nya sår, genomförs den av praktiska skäl oftast först efter uppnådd sårkläkning. Det är därför viktigt att såret läker så snabbt som möjligt så att den bakomliggande orsaken kan undanröjas.

Kompressionsbehandling är en effektiv och väldokumenterad behandling av venösa bensår [14]. Lindor med invävda elastiska fibrer används, vilka medför ett konstant tryck som leder till att den skadliga vätskeansamlingen i vävnaden (ödemet) försvinner. Oftast används så kallad kvarliggande kompression, vilket innebär att lindan är preparerad med häftande material. Detta medför att bandaget stannar på plats och endast behöver bytas en gång per vecka. Bandaget ska täcka hela underbenet inklusive foten. Över själva såret kompletteras med ett lämpligt sårförband som absorberar vätska. För svårbehandlade sår, som inte läkt efter kompressionsbehandling, har olika typer av odlade hudsubstitut utvecklats, där annan human vävnad än patientens egen utnyttjas. Ett exempel på detta är Apligraf® [5]. Utgångsmaterialet är förhud från nyfödda pojkar, vilken avlägsnats i samband med omskärelse (circumcision). Apligraf® är en syntetisk hud med dermis (läderhud) och epidermis (överhud) men utan de övriga beståndsdelarna i normal hud såsom blodkärl, svettkörtlar, hårfolliklar, nerver m m. Preparatet genomgår en industriell framställningsprocess, vilket medför att Apligraf® klassificeras som läkemedel. Den färdiga produkten levereras i specialförpackning och förvaras i värmeskåp under 37°C fram till användning. Hållbarheten är 5 dygn. Den odlade huden anpassas till såret och täcks med en plastfilm varefter benet lindas med en elastisk binda. Om anslaget (andelen av sårytan med levande Apligraf®) understiger 50 procent upprepas transplantationen, som mest fem gånger under en period på 3 veckor. Behandlingen ges i öppen vård.

Målgrupp

Apligraf® är tänkt att användas på patienter med svårläkta venösa sår [6]. Hit räknas sår som inte läkt efter 6 månaders kompressionsbehandling eller stora sår med en yta överstigande 10 cm². Preliminära data från en svensk undersökning (vid hudklinik) har visat att 25 procent av venösa bensår tillhör gruppen som inte läkt efter 6 månader och 15 procent är venösa bensår större än 10 cm². Om man utgår från att det finns 27 000 personer med ben- och fotsår i befolkningen, varav cirka 13 500 har en venös sjukdomsorsak, skulle målgruppen för Apligraf® uppgå till cirka 4 725 enligt amerikanska uppskattningar. Samtidigt ska beaktas att i en studie vid en svensk hudklinik hade 50 procent av såren läkt inom 119 dagar och 75 procent inom 273 dagar med sedvanlig kompressionsbehandling. Ett grovt överslag pekar mot att ett par tusen patienter per år skulle kunna utgöra potentiell målgrupp för Apligraf®.

Relation till andra metoder

Kompressionsbehandling är den mest använda metoden vid behandling av venösa sår. I de allra flesta fall är behandlingen effektiv. Kvarliggande bandage ger en kontrollerad kompression och är minst tidskrävande. Under senare år har alternativet *fyralagersbandage* (*Profore*®) tillkommit, som är en kombination av mellanelastisk och lågelastisk kompression [14]. På själva såret används ofta polyuretanskumförband. I de fall läkning inte uppnås görs ibland hudtransplantation med patientens egen vävnad (autolog vävnad).

Vid *autolog transplantation* brukar man dela upp transplantaten i två typer, nämligen delhuds- och fullhudstransplantat. Delhudstransplantat består av överhud (epidermis) och en varierande portion av underliggande läderhud (dermis). Transplantatet, som kan justeras till önskad tjocklek, tas som ett stort hudsjok från låret med specialkniv. Fullhudstransplantat innefattar förutom epidermis även dermis i sin fulla tjocklek och en teknik kallad "pinch graft" används. Flera 4–5 millimeter stora transplantat tas genom att huden lyfts med en nål och skärs av med skalpell parallellt med hudytan. *Pinch graft* är för närvarande det vanligaste alternativet vid svårläkta venösa bensår. Läkningens frekvensen är cirka 40 procent inom 3 månader [1]. Det bör poängteras att det saknas kontrollerade studier av metoden. Pinch graft utfördes tidigare i slutna vård men har visat sig kunna användas i öppen vård med likvärdiga resultat [25].

Den stora fördelen med Apligraf® , jämfört med pinch graft och andra autologa transplantationer, är att man undviker en besvärande och behandlingskrävande sårskada på det ställe som huden tas ifrån. Ibland kan dessutom detta tagställe uppvisa långsam läkning. Man undviker även det användande av lokalbedövning som tagstället kräver.

Patientnytta

I en amerikansk randomiserad öppen studie jämfördes Apligraf® i kombination med kompression med ett alternativ där enbart kompressionsbehandling gavs [6]. Totalt inkluderades 293 patienter med venöst sår. Behandling med Apligraf® medförde större andel läkta sår inom 6 månader (63 procent respektive 49 procent; $p=0,02$) och kortare mediantid till läkning (61 dagar respektive 181 dagar; $p=0,003$). Subgruppsanalyser visade att Apligraf® hade bättre effekt än enbart kompressionsbehandling vid behandling av stora sår ($>10 \text{ cm}^2$; $p=0,02$) samt vid sår med lång duration (>6 månader; $p=0,001$). Ingen signifikant skillnad kunde påvisas vid behandling av patienter med sårduration kortare än 6 månader.

I en annan rapportering från samma studie som ovan redovisades resultatet från en undergrupp av 120 patienter med speciellt långvariga sår (varaktighet över 12 månader) [7]. Apligraf® medförde större andel läkta sår inom 6 månader (47 procent jämfört med 19 procent; $p<0,005$) och kortare mediantid till läkning (181 dagar jämfört med ej uppnådd läkning; $p<0,005$).

En omständighet som gör att det är svårt att dra klara slutsatser av den ovan refererade studien är att det förekom skillnader i sårstorlek mellan studie- och kontrollgrupp (större sår var mindre frekventa i gruppen som behandlades med Apligraf®).

I en okontrollerad amerikansk studie undersöktes hur två olika typer av förbehandling av venösa sår med minst 12 månaders duration påverkade resultatet av behandling med Apligraf® [3]. Den ena gruppen, bestående av 16 patienter med 32 sår, förbehandlades med sårexcision med 2–3 millimeters marginal och därefter inom en vecka med Apligraf®. Den andra gruppen, 17 patienter med 18 sår, förbehandlades under 2–4 veckor med ett långsamt utsöndrande jodpreparat innan Apligraf® applicerades. I bägge grupperna erhöles fullständig sårläkning hos över 70 procent av såren inom 6 månader. Man drog slutsatsen att resultatet av Apligraf® kan förbättras med aggressiv förbehandling, antingen kirurgisk eller antibakteriell för att uppnå en optimal sårbedd före applikation.

I en pilotstudie från USA undersöktes hälsorelaterad livskvalitet före respektive efter behandling med Apligraf® hos 14 patienter med venösa sår av minst 1 månads duration och som ej hade svarat på konventionell behandling [13]. Av dessa patienter upplevde 79 procent en mycket förbättrad hälsorelaterad livskvalitet. Störst förbättring rapporterades för parametern smärta.

Det saknas studier där Apligraf® jämförts med ett annat behandlingsalternativ vid svårläkta bensår, exempelvis pinch graft.

Komplikationer och biverkningar

I den amerikanska randomiserade studien fanns varken kliniska eller laboriemässiga tecken på bortstöttningsreaktioner [6]. Antikroppar mot HLA-antigen kunde inte påvisas mot vare sig de humana keratinocyterna eller fibroblasterna, ej heller mot bovin kollagen. Inte heller kunde T-cellsproliferation påvisas. Frånvaro av immunologiska reaktioner ansågs bero på frånvaro av antigenpresenterande celler (Langerhans celler) i Apligraf®. Vad gäller övriga biverkningar såsom infektion, smärta, nekrosutveckling (lokal cell- eller vävnadsdöd) och inflammation, sågs ingen skillnad mot kontrollerna.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Hög förekomst i kombination med tidskrävande omläggningar och långa sjukdomsepisoder gör att den totala kostnaden för behandling av venösa sår blir hög [20]. Kostnaden för att utföra en behandling av venösa bensår med Apligraf® (kostnaden för produkten samt kostnaden för sjukvårdspersonal) har i USA beräknats till motsvarande cirka 12 000 SEK [23]. Varje patient genomgick i genomsnitt drygt tre behandlingar, vilket motsvarar en behandlingskostnad på cirka 40 000 SEK.

Det finns fyra hälsoekonomiska studier där Apligraf® har jämförts med andra metoder för behandling av venösa bensår. Som jämförelsealternativ till Apligraf® förekommer kompressionsbehandlingar, antibiotika samt behandling med tillväxtfaktorer. Det finns emellertid ingen studie där man jämfört Apligraf® med transplantation av patientens egen hud, "pinch graft". Tre av de ekonomiska studierna bygger på kliniska studier med kort uppföljningstid i kombination med att en expertpanel har uppskattat sådana data som saknas. Uppföljningstiden i de kliniska studierna är 3–6 månader. På grundval av dessa har man gjort prognoser upp till 1 år.

I en amerikansk modellstudie jämfördes Apligraf® med kompressionsbehandling (Unna´s Boot) [23]. Effektdata hämtades från en klinisk studie inkluderande 240 patienter med venösa bensår av minst 1 månads varaktighet. Resultatet visade att Apligraf® medförde 3 månader extra tid i läkt tillstånd per patient och år i studien och dessutom var billigare. I en engelsk modellstudie från Storbritannien analyserades behandling av venösa bensår med olika metoder [8]. Som underlag användes tillgängliga data från 12 kliniska studier inkluderande 843 sår samt uppgifter från en expertpanel. Bland annat beräknades kostnaderna för behandling med Apligraf® jämfört med en hydrokolloidplatta (Granuflex®), i bägge fallen kompletterat med sedvanlig kompressionsbehandling. Kostnaden per läkt sår var för Apligraf® cirka 92 000 SEK och för Granuflex® 4 700 SEK. Det måste betonas att denna beräkning gäller alla typer av venösa sår och inte exklusivt de av lång duration och stor yta.

I en kanadensisk modellstudie studerades både direkta och indirekta kostnader för Apligraf® i kombination med traditionell bandagering jämfört med enbart traditionell bandagering [24]. Uppgifter om kostnader och effekter hämtades från litteraturen. Apligraf® i kombination med traditionell bandagering resulterade i genomsnitt i 22 färre dagar med sår per patient till en extra kostnad av cirka 2 600 SEK under en 3-månadersperiod. Behandling i mer än 6 månader resulterade i 31–35 färre dagar med sår till en extra kostnad av 300–950 SEK beroende på olika antaganden om hur effektiv behandlingen är.

I en retrospektiv analys av läkning och behandlingskostnader för Apligraf® i USA studerades 16 konsekutiva patienter med 24 svårbehandlade venösa sår med en varaktighet av i genomsnitt 42 månader. Patienterna hade följts upp minst 3 månader [10]. Av 24 sår läkte 13 under en genomsnittlig observationsperiod på 13 veckor. I genomsnitt gjordes 2,25 transplantationer. Mediankostnaderna före respektive efter transplantation uppgick till 142 000 SEK respektive 202 000 SEK. Behandlingskostnaderna kan dock inte jämföras på ett rättvisande sätt eftersom tiden, såväl före som efter påbörjad behandling med Apligraf®, är olika lång.

I de olika hälsoekonomiska studierna har man använt sig av olika jämförelsealternativ till Apligraf®. Likaså används olika effektmått och kostnadsdata vilket medför att resultaten inte är jämförbara. Man har även inkluderat olika patientgrupper i analysen. I en av studierna ingår även patienter som inte har venösa bensår av den svårläkta typen [8]. Ingen av analyserna inkluderar resultat i termer av påverkan på livskvalitet med minskad smärta, förbättrad rörlighet, minskad lukt eller varbildning vilket också borde beaktas i en hälsoekonomisk analys.

Sjukvårdens struktur och organisation

För att utnyttja Apligraf® optimalt krävs att användningen sker på specialiserade bensårsmottagningar med expertis inom det diagnostiska och terapeutiska området. Sådana finns tillgängliga i stora delar av landet, framför allt inom hudklinikerna. Själva transplantationen kräver ingen sofistikerad utrustning. Eftersom Apligraf® har en hållbarhet på endast 5 dygn krävs emellertid en god logistik för behandling och uppföljning, dvs god samordning av leverans av transplantat och patientbesök samt möjlighet till täta uppföljningar under de inledande veckorna.

Erfarenheter av långa transporter av Apligraf® har inte dokumenterats.

Etiska aspekter

Vid framställning av Apligraf® utnyttjas den förhud som avlägsnas vid omskärelse av små pojkar, vilken annars destrueras. Olika etiska frågeställningar uppkommer med tanke på den nya Biobankslagen inom EU. Denna kräver patientens (i detta fall föräldrarnas) medgivande vid användande av biologisk vävnad. Vad som gäller vid insamlande av vävnad i produktionslandet (USA), ligger utanför ämnet för denna rapport. I Sverige har omskärelse av små pojkar varit föremål för diskussion under de senaste åren. Det som framför allt har lyfts fram är behovet av fullgod smärtlindring samt att ingreppet ska utföras av medicinskt skolad personal. Dessa aspekter har numera reglerats i lag (Lag (2001:499) om omskärelse av pojkar). Om läkemedlet blir godkänt av den europeiska läkemedelsorganisationen, EMEA, är det förmodligen viktigt att de etiska aspekterna, ur ett svenskt perspektiv, noggrant belyses innan spridning av metoden sker i Sverige. Inför behandling med Apligraf® måste patienten informeras om den odlade hudens ursprung.

Utbredning i Sverige

Metoden används ännu inte i Sverige.

Pågående utvärderingar

Den sakkunnige äger inte kunskap om pågående utvärderingar utanför de ovan relaterade.

Sakkunnig

Mats Bjellerup, docent, Enheten för Hudsjukdomar, Helsingborgs lasarett, Helsingborg.

Granskare

Gunilla Sjölin-Forsberg, enhetschef, Biverkningsenheten, Läkemedelsverket.

Referenser

1. Ahnlike I, Bjellerup M. Efficacy of pinch grafting in leg ulcers of different aetiologies. *Acta Derm Venereol* 1997;77(2):144-5.
2. Bjellerup M. Report from a specialised leg ulcer clinic: Venous leg ulcer - Classification is important. Submitted 2001.
3. Brem H, Balledux J, Sukkarieh T, Carson P, Falanga V. Healing of venous ulcers of long duration with a bilayered living skin substitute: results from a general surgery and dermatology department. *Dermatol Surg* 2001;27(11):915-9.
4. Darke SG, Penfold C. Venous ulceration and saphenous ligation. *Eur J Vasc Surg* 1992;6(1):4-9.
5. Eaglstein WH, Falanga V. Tissue engineering and the development of Apligraf, a human skin equivalent. *Clin Ther* 1997;19(5):894-905. Review.
6. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, Auletta M, Maggiasomo F, Altman M 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.
7. Falanga V, Sabolinski M. A bilayered living skin construct (APLIGRAF) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound Repair Regen* 1999;7(4):201-7.
8. Harding K, Cutting K, Price P. The cost-effectiveness of wound management protocols of care. *Br J Nurs* 2000;9(19 Suppl):S6-S24.
9. Hofman D, Ryan TJ, Arnold F, Cherry GW, Lindholm C, Bjellerup M et al. Pain in venous leg ulcers. *J Wound Care* 1997;6(5):222-4.
10. Kirsner RS, Fastenau J, Falabella A, Valencia I, Long R, Eaglstein WH. Clinical and economic outcomes with graftskin for hard-to-heal venous leg ulcers: a single-center experience. *Dermatol Surg* 2002;28(1):81-2.
11. Lindholm C, Bjellerup M, Christensen OB, Zederfeldt B. A demographic survey of leg and foot ulcer patients in a defined population. *Acta Derm Venereol* 1992;72(3):227-30.
12. Lindholm C, Bjellerup M, Christensen OB, Zederfeldt B. Quality of life in chronic leg ulcer patients. An assessment according to the Nottingham Health Profile. *Acta Derm Venereol* 1993;73(6):440-3.
13. Mathias SD, Prebil LA, Boyko WL, Fastenau J. Health-related quality of life in venous leg ulcer patients successfully treated with Apligraf: a pilot study. *Adv Skin Wound Care* 2000;13(2):76-8.
14. Moffatt CJ, Oldroyd MI. A pioneering service to the community. The Riverside Community Leg Ulcer Project. *Prof Nurse* 1994;9(7):486, 488, 490 passim.
15. Myers KA, Ziegenbein RW, Zeng GH, Matthews PG. Duplex ultrasonography scanning for chronic venous disease: patterns of venous reflux. *J Vasc Surg* 1995;21(4):605-12.
16. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A, Hallböök T. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Community Health* 1991;45(3):184-7.
17. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Leg ulcer etiology--a cross sectional population study. *J Vasc Surg* 1991;14(4):557-64.
18. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. The prevalence of chronic lower-limb ulceration has been underestimated: results of a validated population questionnaire. *Br J Surg* 1996;83(2):255-8.
19. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13(5):500-8.
20. Nelzén O. Leg ulcers: Economic aspects. *Phlebology* 2000;15:110-4.
21. Nelzén O. Prospective study of safety, patient satisfaction and leg ulcer healing following saphenous and subfascial endoscopic perforator surgery. *Br J Surg* 2000;87(1):86-91.
22. Phillips T, Stanton B, Provan A, Lew R. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social, and psychologic implications. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(1):49-53.
23. Schonfeld WH, Villa KF, Fastenau JM, Mazonson PD, Falanga V. An economic assessment of Apligraf (Graftskin) for the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000;8(4):251-7.
24. Sibbald RG, Torrance GW, Walker V, Attard C, MacNeil P. Cost-effectiveness of Apligraf in the treatment of venous leg ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2001;47(8):36-46.
25. Öien RF, Håkansson A, Ahnlike I, Bjellerup M, Hansen BU, Borgquist L. Pinch grafting in hospital and primary care: a cost analysis. *Journal of Wound Care* 2001;10:164-9.