

## EHK meditsiiniseadmete loetelu muutmise ettepaneku kriteeriumitele vastavuse hinnang

<b>Taotluse nimetus</b>	Iodosorb haavapulber Iodosorb haavasalv Iodosorb haavaside
<b>MSA kood</b>	11933 11934 11935
<b>Aasta</b>	2018

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Ortolink Invest OÜ taotleb alljärgnevate SERAG-WIESSNER GmbH & Co. KG toodetud haavaravitoodete lisamist haigekassa meditsiiniseadmete loetellu:

- Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavapulber 3 g;
- Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavapulber 50 g;
- Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavasalv 2 × 20 g;
- Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavasalv 40 g;
- Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavaside 4 cm × 6 cm (5 g);
- Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavaside 6 cm × 8 cm (10 g);
- Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavaside 8 cm × 10 cm (17 g).

Meditiinilise tõendus põhise hinnangu järgi sisaldab Iodosorb salv kadeksomeeri, polüetüleeni ja joodi. Iodosorb haavaside on marli, mis on mõlemalt poolt kaetud Iodosorb salviga<sup>1</sup>. Iodosorb pulber koosneb mikrokuulikestest, mis sisaldavad kadeksomeeri ja joodi<sup>2</sup>.

Kadeksomeerjodiin eritab haavasekreediga kokkupuutel vaba joodi, millel on lai antibakteriaalne spekter. Seda soovitatakse kasutada vähe eksudeerival haavanditel, kuna puudub absorptsioonivõime, samas seob 1 g Iodosorbi 6 g haavaeksudaati. Iodosorb alandab pH taset haavas. Seda ei tohi kasutada joodi allergia korral, liitiumi tarvitamise ja kilpnäärme haiguste korral, raseduse ja rinnaga toitmise ajal ega lastel<sup>3,4</sup>. Risk süsteemseks imendumiseks on laialdaste ja sügavate haavade korral ning pikal kasutamisel. Kadeksomeerjodiini ei tohiks kasutada üle 3 kuu järjest<sup>5</sup>, kuigi see on väiksema toksilisusega kui teised joodi sisaldavad haavaravitooted.

Joodi kasutatakse lõhna ja haavapõhja biofilmi eemaldamiseks infitseeritud haavadel ja haavanditel. Jood mõjub destruktiivselt paljudele patogeenidele. Joodi toimemehhanism ei ole lõplikult tõestatud, kuid see lõhustab bakterite membraani, toimides rasvhapete süsiniku kaksiksidemetele. Raku sees toimib jood raku proteiinidele, ensüümidele ja nukleotiididele, põhjustades bakteriraku surma.

Olenemata joodi toimest bakteritesse, võib ta olla tsütotoksiline, kuid alates 1950.-ndatest kasutusel olevad jodofoorid vähendavad joodi tsütotoksilisust inimese rakkudele<sup>4</sup>. Kadeksomeerjodiinil on sarnane antibakteriaalne toime PVP-joodiga, hävitades enamuse haavainfektsiooni põhjustavaid baktereid, sealhulgas nii MRSA kui ka *Pseudomonas aeruginosa*. On kliiniline tõendus, et joodi preparaadid stimuleerivad haava paranemist ja ei ole *in vitro* tsütotoksilised inimese fibroplastide suhtes ega *in vivo* kroonilistele haavanditele<sup>6</sup>.

Uuringutes, mis võrdlesid venoosete haavade ravis kadeksomeerjodiini kasutamist hüdrokolloid- ja parafiinsidemetega, dekstranomeeri ja hübedat sisaldavate haavasidemetega, ei leitud erinevust haavade paranemises<sup>7</sup>.

Põletushaavade ravis ei ole Iodosorb siiski lokaalse antiseptikumina erilist kasutust leidnud, kuna selle puuduseks loetakse süsteemset imendumist haavade pinnalt ja toksilisust – laialdaste põletuste korral on joodi preparaatide lokaalne kasutamine vastunäidustatud<sup>8,9</sup>.

Krooniliste haavandite ravis võib kadeksomeerjodiini kasutada kroonilise venoosse haavandi, diabeetilise haavandi ja sügavate haavandite korral. Sidemevahetus peab toimuma 2-3 korda nädalas. Kui haavandil tekib 1 nädalaga positiivne dünaamika, võib kadeksomeerjodiini edasi kasutada 2 nädalat. Kui 1 nädalaga positiivset dünaamikat ei teki, peaks lokaalselt Iodosorbi kasutamise lõpetama<sup>10</sup>. Cochrane'i ülevaates leiti, et joodi preparaatidel on haava paranemisele mõõdukas efekt, kuna väheneb haavandi infektsioon ja lõhustatakse biofilmi. Siiski on hoiatatud ülitundlikkuse eest preparaadi suhtes ning oluline on vastunäidustuste arvestamine ravis joodiga. Hoiatatakse ka süsteemse imendumise ja toksilisuse eest. Preparaate ei tohi kasutada ulatuslike nahakahjustuste korral<sup>11</sup>.

Käesoleval ajal kehtivas lamatiste ravijuhendis on märgitud, et puudub tõendus ühe haavahooldusvahendi eelistamiseks teisele. Soovitatakse eelistada haavahooldusvahendeid, mille puhul ei ole vaja kasutada lisaks paikseid haavahooldusvahendeid (salv, kreem, pulber jms), sest need ei mõjuta lamatiste paranemist enam kui haavasidemed, kuid suurenevad kulud, kuna toopiline vahend tuleb katta sidemega<sup>12</sup>.

Ekspert ütleb kokkuvõtteks, et Iodosorb tooteid võib kasutada lühiajaliselt krooniliste venoosete haavandite, diabeetiliste haavandite, lamatishaavandite ja väiksemete põletushaavade ambulatoorses ravis, kui on tekkinud haavandi kriitiline kolonisatsioon või haavainfektsioon. Siiski peaks patsienti teavitama võimalikest kõrvaltoimetest ning vastunäidustustest toodete kasutamisel.

## 2. Meditsiiniseadme kulutõhususe hinnang

### 2.1 Meditsiiniseadme kulud (hind)

Loetellu taotletavate Iodosorb toodete hinnad ja 1 g hinnad on järgmised:

Meditsiiniseadme pakendi nimetus	Kogus pakendis	Grammid pakendis	Jaemüügi-hind	1 g maksumus (€/g)	10 × 10 cm haavale kuluva koguse (20 g) maksumus
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavapulber 3 g	7	21	■	■	■
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavapulber 50 g	1	50	■	■	■
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavasalv 2 × 20 g	2	40	■	■	■
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavasalv 40 g	1	40	■	■	■
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavaside 4 cm × 6 cm (5 g)	5	25	■	■	■
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavaside 6 cm × 8 cm (10 g)	5	50	■	■	■
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavaside 8 cm × 10 cm (17 g)	2	34	■	■	■

Ekspert hinnangu järgi kulub olenevalt haavandi suurusest ja sügavusest 10 × 10 cm haavale 10 × 10 cm haavaside, salvi 20 g (1 tuub) ja pulbrit 20 g. Iodosorb toodete kasutamisel maksab 10 × 10 cm suuruse haava ühekordne hooldus ■■■ eurot.

Taotlusele lisatud materjalide järgi tuleb ühest Iodosorb pakendist järelejäänud pulber või salv steriilsuse kadumise tõttu ära visata. Seetõttu võib ühekordne haavasideme vahetus olla ka kallim, kui kasutatakse ühes pakendi ühikus olevast kogusest väiksem kogus haavaravitoodeid. Iodosorbi maksumusele lisandub ka sekundaarse sidemena kasutatava marlisideme või nõ tavalise haavaplaastri maksumus.

## 2.2 Võrdlus Eestis kasutatavate alternatiivsete raviviiside, sealhulgas meditsiiniseadmete, ravimite ja tervishoiuteenuste kuludega

Käesoleval ajal hüvitab haigekassa haavasidemeid ja –plaastreid erinevate haavandite ja haavade raviks 50% soodusmääraga lähtuvalt meditsiiniseadme pakendi piirhinnast. Kehtiv meditsiiniseadmete loetelu koos hüvitamistingimustega on leitav <https://www.riigiteataja.ee/akt/123122017023>

Käesoleval ajal joodi sisaldavaid haavaravitoodeid loetelu kaudu ei hüvitata. Eesti turul on pikka aega olnud kadeksomeerjodiinile sarnase toimega PVP-joodi tooted (Braunol ja Braunovidon), mis on müügil apteegi käsimüügis ja mida on edukalt kasutatud samadel näidustustel.

Ekspert hinnangu järgi sobib Iodosorb haavaravitoodete kasutamisel sekundaarseks haavasidemeks tavaline marliside ja muude loetelus olevate haavasidemete kasutamine ei ole vajalik. Sidemevahetus peab toimuma 2-3 korda nädalas. Taotluse järgi võib üks haavaside haaval olla kuni 72 tundi.

Ekspert hinnangu järgi on kadeksomeerjodiini sisaldavatele toodetele alternatiiviks meditsiiniseadmete loetelu kaudu hüvitatavate hõbedat sisaldavate haavaravitoodete kasutamine. Enamus hõbedat sisaldavaid haavaravitoodeid võib haavale jääda kuni 7 päevaks, kuid suurema haavaeksudatsiooni korral võib olla vajalik tihedam sidemevahetus.

*In vitro* uuringus on leitud, et kadeksomeerjodiin on efektiivsem kui hõbedat sisaldavad haavasidemed *S. aureuse*, metitsilliinresistentse *S. aureuse* (MRSA) ja *P. aeruginosa* biofilmi vastu ning ka MRSA biofilmi hiire mudelis oli kadeksomeerjodiin efektiivsem kui hõbedat sisaldavad haavasidemed<sup>13</sup>. Paraku ei saa neid *in vitro* ja *in vivo* katsetes saadud tulemusi üheselt üle kanda krooniliste haavandite ravile inimestel. Süstemaatilises ülevaates järeldati, et erinevat tüüpi kontamineeritud haavade ravis ei ole joodi sisaldavate haavaravitoodete antiseptiline toime halvem kui teistel antiseptilistel haavaravitoodetel<sup>5</sup>. Randomiseeritud kontrollitud uuringus on leitud, et nanokristallilise hõbedat vs kadeksomeerjodiini kasutamisel venoosete haavade ravis ei ole erinevust haavade paranemise kiiruses ja paranenud haavade arvus. Lisaks leiti, et hõbedatoodete kasutamine on seotud kiirema paranemisega esimese kahe nädala jooksul ning suurematel, vanematel ja enama eksudaadiga haavadel<sup>14</sup>. Kuna puuduvad andmed kadeksomeerjodiini sisaldavate haavaravitoodete parema efektiivsuse kohta krooniliste haavandite ravis võrreldes hõbedat või mõnda muud antiseptikumi sisaldavate haavaravisidemetega, on haigekassa seisukohal, et kadeksomeerjodiini sisaldavad haavaravitoodeid on efektiivselt võrdväärset meditsiiniseadmete loetelu kaudu käesoleval ajal hüvitatavate alternatiivsete antiseptiliste haavasidemetega. Eelnevast tulenevalt viib haigekassa läbi kuluminimeerimise analüüsi.

Haigekassa meditsiiniseadmete loetelu kaudu käesoleval ajal hüvitatavate 10 × 10 cm suuruste hõbedat sisaldavate haavaravisidemete maksumus on vahemikus 1,70-8,41

eurot. Iodosorb haavaravitoote kasutamise ühekordne maksumus on ■ eurot, mis on kuni ■ korda kallim kui alternatiivse hõbedat sisaldava haavaravideme kasutamine.

Arvestades lisaks, et Iodosorb toote kasutamisel võib olla ühe sidemevahetuse korral suurem toote kulu tulenevalt vajadusest pakendist järelejäänud pulber või salv steriilsuse kadumise tõttu ära visata, Iodosorb toote maksumusele lisandub veel marlisideme/haavasideme maksumus ning samuti on Iodosorb kasutamise ühekordne maksimaalne aeg 72 tundi, kuid enamuse hõbedat sisaldavaid haavasidemeid võib kasutada kuni 7 päeva, on haavaravi maksumus Iodosorb toodete kasutamisel märkimisväärselt kallim kui hõbedat sisaldavate haavaravitoodete kasutamisel.

Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu kohaselt moodustaksid taotletavad haavasidemed uue piirhinnarühma – „Joodi sisaldavad haavaravitooted“.

### 2.3 Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Haavaravitoodete korral on patsiendi omaosalus 50% meditsiiniseadmete loetellu kantud toote pakendile rakenduvast piirhinnast.

### 2.4 Tervishoiuteenuste ja soodusravimite kulud

Ei muutu taotletavate meditsiiniseadmete lisandumisest.

### 2.5 Ajutise töövõimetuse hüvitiste kulud

Ei muutu taotletavate meditsiiniseadmete lisandumisest.

### 2.6 Võimaliku sotsiaalabi vajaduse kulud

Ei muutu taotletavate meditsiiniseadmete lisandumisest.

### 2.7 Patsiendi töövõime taastamise kulud ning mõju tema sissetulekutele

Ei muutu taotletavate meditsiiniseadmete lisandumisest.

## **3. Meditsiiniseadme vastavus ravikindlustuse rahalistele võimalustele, sealhulgas muu avaliku rahastamisallika olemasolu**

3.1 Meditsiiniseadme lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele, sealhulgas asendav või täiendav mõju meditsiiniseadmete, tervishoiuteenuste, soodusravimite ja töövõimetushüvitiste kuludele lähtudes meditsiiniseadet vajavate patsientide arvu prognoosist Eestis diagnoosi või muu näidustuse, haiguse raskusastme või muu ravi kulgu mõjutavate asjaolu kaupa ning arvestades optimaalset raviks vajalikku meditsiiniseadme kogust patsiendi kohta

Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete kasutusstatistika kohaselt hüvitati erinevate haavandite ja haavade raviks haavasidemeid ja -plaastreid 2017. aastal alljärgnevalt:

	Isikuid	Pakendeid	Summa (€)	EHK tasutud (€)
Venoossed haavad	745	3 575,8	80 870,31	32 736,12
Diabeetilised haavandid	223	686,3	17 980,14	7 196,38
Lamatishaavandid	690	2 194,2	51 584,18	20 017,40
Põletushaavad	57	133,6	2 526,18	957,13

Kiiritusjärgsed haavad	21	51,6	885,58	311,04
Epidermolysis bullosa	4	251,0	5000,03	3919,36

2017. aasta jooksul kompenseeris haigekassa antibakteriaalse toimega haavasidemeid kokku 10 345 tükki, mille kulu haigekassale oli kokku 35 528 eurot. Kui antibakteriaalse toimega haavasidemete asemel kasutataks ainult Iodosorb tooteid, oleks lisakulu ravikindlustuse eelarvele ca [redacted] eurot. Konkreetne eelarvemõju sõltub Iodosorb toodete kasutamise mahust ja haavandi suuruselt, suuremate kui 10 x 10 cm haavandite korral on toote kulu ja seega ka eelarvemõju suurem.

Arvestades alternatiivsete ravivõimaluste olemasolu, on katmata ravivajadust raske näha. Vältimaks lisakulu haigekassa eelarvele, on läbirääkimistel taotlejaga oluline märkimisväärse hinnalanguse saavutamine.

Haigekassa meditsiiniseadmete kasutamise statistika alusel on enim kasutatud hõbedat sisaldavad haavaravitooted Aquacel Ag+ Extra hõbedaga hüdrofiiber haavasidemed. Haigekassa hinnangul ei tohiks Iodosorb kasutamise maksumus ületada nimetatud enim kasutatud alternatiivsete haavasidemete maksumust. Ühe Aquacel Ag+ Extra 10 x 10 cm suuruse haavasideme hind on 4,528 eurot. Eksperdi hinnangul kulub 10 x 10 cm suurusele haavale 20 g Iodosorb pulbrit/salvi/haavasidet, mis teeb võrreldavaks 1 g maksumuseks  $4,528/20=0,2264$  eurot. Eelnevast tulenevalt on hinnatase, mida haigekassa Iodosorb toodete puhul aktsepteerib, järgmine:

Meditsiiniseadme pakendi nimetus	Kogus pakendis (g)	Jaemüügi hind (€)	1 g maksumus (€/g)	Haigekassa soovitatav 1 g maksumus (€/g)	Haigekassa soovitatav hinnatase (€)	Hinnalangus (€)	Hinnalangus (%)
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavapulber 3 g	21	[redacted]	[redacted]	0,2264	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavapulber 50 g	50	[redacted]	[redacted]	0,2264	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavasalv 2 x 20 g	40	[redacted]	[redacted]	0,2264	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavasalv 40 g	40	[redacted]	[redacted]	0,2264	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavaside 4 cm x 6 cm (5 g)	25	[redacted]	[redacted]	0,2264	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga haavaside 6 cm x 8 cm (10 g)	50	[redacted]	[redacted]	0,2264	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Iodosorb kadeksomeerjodiiniga	34	[redacted]	[redacted]	0,2264	[redacted]	[redacted]	[redacted]

haavaside 8 cm × 10 cm (17 g)						
----------------------------------	--	--	--	--	--	--

### 3.2 Meditsiiniseadme kasutamise mõju tervishoiuteenuste kättesaadavusele

Meditsiiniseadme kasutamine ei mõjuta tervishoiuteenuste kättesaadavust.

### 3.3 Meditsiiniseadme hüvitamine muudest avalikest vahenditest

Haavasidemete hüvitamine ei muutu võrreldes eelmise aastaga.

### 3.4 Meditsiiniseadme optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Meditsiiniseadme optimaalne kasutamine on tagatud läbi kohaldamise tingimuste.

### 3.5 Meditsiiniseadme väär- ja liigkasutamise võimalikkus ja majanduslikud tagajärjed, arvestades seejuures patsiendi isikupära ja eluviisi võimalikku mõju ravi tulemustele

Meditsiiniseadme väär- ja liigkasutamise vältimiseks on korraldatud haavaravikoolitusi.

## 4. Kokkuvõte

Ortolink Invest OÜ taotleb kadeksomeerjodiini sisaldavate Iodosorb pulbrite, salvide ja haavasidemete lisamist haigekassa meditsiiniseadmete loetellu. Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu järgi eritab kadeksomeerjodiin haavasekreediga kokkupuutel vaba joodi, millel on lai antibakteriaalne spekter. Joodi kasutatakse haava lõhna eemaldamiseks ja haavapõhja biofilmi eemaldamiseks infitseeritud haavadel ja haavanditel. Kadeksomeerjodiini kasutamisel venoossete haavandite ravis ei ole eelist võrreldes hüdrokolloid- ja parafiinsidemete ning dekstranomeeri ja hõbedat sisaldavate haavasidemetega. Eksperti hinnangul võib Iodosorb tooteid kasutada lühiajaliselt krooniliste venoossete haavandite, diabeetiliste haavandite, lamatishaavandite ja väiksemete põletushaavade ambulatoorses ravis, kui on tekkinud haavandi kriitiline kolonisatsioon või haavainfektsioon.

Iodosorb toodete kasutamisel maksab 10 × 10 cm suuruse haava ühekordne hooldus ■■■■■ eurot, millele lisandub sekundaarse sideme maksumus. Ühekordne sidemevahetus on Iodosorb toodete kasutamisel kuni ■■■ korda kallim kui alternatiivsete haigekassa meditsiiniseadmete loetelu kaudu hüvitatavate hõbedat sisaldavate 10 × 10 cm suuruste haavaravisidemete kasutamisel. Arvestades lisaks, et Iodosorb toote kasutamisel võib olla ühe sidemevahetuse korral suurem toote kulu tulenevalt vajadusest pakendist järelejäänud pulber või salv steriilsuse kadumise tõttu ära visata, Iodosorb toote maksumusele lisandub veel sekundaarse sideme maksumus ning samuti on Iodosorb kasutamise ühekordne maksimaalne aeg 72 tundi, kuid enamus hõbedat sisaldavaid haavasidemeid võib kasutada kuni 7 päeva, on haavaravi maksumus Iodosorb toodete kasutamisel märkimisväärselt kallim kui hõbedat sisaldavate haavaravitoodete kasutamisel.

Kui antibakteriaalse toimega haavasidemete asemel kasutatakse ainult Iodosorb tooteid, oleks lisakulu ravikindlustuse eelarvele ca ■■■■■ eurot. Konkreetne eelarvemõju sõltub Iodosorb toodete kasutamise mahust ja haavandi suurusest, suuremate kui 10 x 10 cm haavandite korral on toote kulu ja seega ka eelarvemõju suurem.

Arvestades alternatiivsete toodete olemasolu haigekassa meditsiiniseadmete loetelus ja haavaravi oluliselt kallimat maksumust Iodosorb toodetega, ei ole haigekassa hinnangul põhjendatud Iodosorb haavaravitoodete lisamine haigekassa meditsiiniseadmete loetellu nende praegusel hinnatasemel. Toodete lisamine loetellu on põhjendatud vaid siis, kui läbirääkimistel taotlejaga saavutatakse analoogne hinnatase haigekassa meditsiiniseadmete loetelu kaudu hüvitatavate kõige enam kasutatavate alternatiivsete hõbedat sisaldavate haavaravisidemetega.

## 5. Kasutatud kirjandus

---

<sup>1</sup> Wound care handbook 2018-2019.

<sup>2</sup> Taotlused ja sellele lisatud materjalid

<sup>3</sup> Tate, S., Price, A. & Harding, K. Dressings for venous leg ulcer. *The British Medical Journal*. 2018; 361:k1604.

<sup>4</sup> [Akhmetova, A. et al. \(2016\)](#). A Comprehensive Review of Topical Odor-Controlling Treatment Options for Chronic Wounds. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*, 43(6): 598–609.

<sup>5</sup> Vermeulen, H., Westerbos, S. J. & Ubbink, D. T. (2010). Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review. *Journal of Hospital Infection*, 76(3), 191-199.

<sup>6</sup> Cooper, R. (2004). A review of the evidence for the use of topical antimicrobial agents in wound care. *World wide wounds*, 58, 46-48.

<sup>7</sup> O'Meara, S. et al. (2014). Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD003557.

<sup>8</sup> Cambiaso-Daniel, J. et al. (2018). Topical Antimicrobials in Burn Care. *Annals of Plastic Surgery*. Epub ahead of print.

<sup>9</sup> Bowler, P. (2002). Wound pathophysiology, infection and therapeutic options: *Annals of Medicine*, 34 (6), 419-427.

<sup>10</sup> Swanson, T., Grothier, L. & Schult, G. (2015). Wound Infection Made easy. *Wounds International*.

<sup>11</sup> Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for prevention and management of venous leg Ulcers 2016, 39-40.

<sup>12</sup> Lamatiste ennetamine ja konservatiivne ravi. RJ-L/6.1-2016.

<sup>13</sup> Fitzgerald, D. J. et al. (2017). Cadexomer iodine provides superior efficacy against bacterial wound biofilms in vitro and in vivo. *Wound Repair and Regeneration*, 25(1), 13-24.

<sup>14</sup> Miller, C. N. Et al. (2010). A randomized-controlled trial comparing cadexomer iodine and nanocrystalline silver on the healing of leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 18(4), 359-67.