

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage Va (Verbandmittel und sonstige Produkte zur
Wundbehandlung) – Sucrose-Octasulfathaltige Produkte

Vom 6. Februar 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf.....	5
4.	Bewertungsgrundlage.....	8

1. Rechtsgrundlage

Nach § 31 Absatz 1 Satz 1 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) haben Versicherte Anspruch auf Versorgung mit Verbandmitteln. Nach § 31 Absatz 1a SGB V sind Verbandmittel Gegenstände einschließlich Fixiermaterial, deren Hauptwirkung darin besteht, oberflächengeschädigte Körperteile zu bedecken, Körperflüssigkeiten von oberflächengeschädigten Körperteilen aufzusaugen oder beides zu erfüllen. Die Eigenschaft als Verbandmittel entfällt nicht, wenn ein Gegenstand ergänzend weitere Wirkungen entfaltet, die ohne pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungsweise im menschlichen Körper der Wundheilung dienen, beispielsweise, indem er eine Wunde feucht hält, reinigt, geruchsbindend, antimikrobiell oder metallbeschichtet ist. Erfasst sind auch Gegenstände, die zur individuellen Erstellung von einmaligen Verbänden an Körperteilen, die nicht oberflächengeschädigt sind, gegebenenfalls mehrfach verwendet werden, um Körperteile zu stabilisieren, zu immobilisieren oder zu komprimieren.

§ 31 Absatz 1a Satz 4, 1. Halbsatz SGB V enthält den Auftrag an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), das Nähere zur Abgrenzung von Verbandmitteln zu sonstigen Produkten zur Wundbehandlung in der Arzneimittel-Richtlinie zu regeln. Für die sonstigen Produkte zur Wundbehandlung gilt § 31 Absatz 1 Satz 2 SGB V entsprechend, d. h. der G-BA hat festzulegen, in welchen medizinisch notwendigen Fällen diese Produkte ausnahmsweise in die Arzneimittelversorgung einbezogen werden. Medizinproduktehersteller können beim G-BA die Aufnahme eines sonstigen Produktes zur Wundbehandlung in die Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) beantragen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Beschluss vom 20. August 2020 ist der G-BA durch Einfügen eines neuen Abschnittes P in die AM-RL und der dazugehörigen Anlage Va seinem gesetzlichen Regelungsauftrag nachgekommen. Der Regelungssystematik des Abschnitt P der AM-RL folgend, geben insbesondere die in Anlage Va Teil 2 und Teil 3 beispielhaft aufgeführten Produktgruppen näheren Aufschluss über die Abgrenzung von Verbandmitteln mit lediglich ergänzenden Eigenschaften zu sonstigen Produkten zur Wundbehandlung.

Den G-BA haben Anfragen zur Verordnungsfähigkeit, unter Beachtung des Abschnitt P und der Anlage Va der AM-RL, von Sucrose-Octasulfathaltigen Produkten respektive Produkten mit einer sogenannten (TCL)-NOSF-Matrix ((Lipido-ColloidTechnology)-Nano-Oligo-Saccharide-Factor) zur Wundbehandlung erreicht, die sich als Medizinprodukt im Verkehr befindenden. Aufgrund dieser Anfragen zur Einordnung solcher Sucrose-Octasulfathaltigen Produkte als Verbandmittel oder sonstige Produkte zur Wundbehandlung sieht der G-BA weitergehenden Konkretisierungsbedarf in Anlage Va, was die Einordnung von Sucrose-Octasulfathaltigen Produkten im Allgemeinen angeht.

Das entscheidende Kriterium für die Abgrenzung von Verbandmitteln und sonstigen Produkten zur Wundbehandlung ist dabei die therapeutische Wirkung nach § 54 Absatz 2 AM-RL. Produkte die eine solche Wirkung aufweisen, sind als sonstige Produkte zur Wundbehandlung einzustufen.

Eine therapeutische Wirkung liegt nach § 54 Absatz 2 Satz 2 AM-RL vor, wenn

- über die ergänzenden Eigenschaften nach § 53 Absatz 3 hinausgehende Eigenschaften durch einen oder mehrere Bestandteile erreicht werden, die entweder isoliert als Produkt ausbezogen werden oder mit einem Verbandmittel nach § 53 verbunden oder kombiniert sind,

- der oder die Bestandteile bei isolierter Verwendung geeignet sind, auf die natürliche Wundheilung mit einem eigenständigen Beitrag einzuwirken und
- dieser eigenständige Beitrag aktiven Einfluss auf physiologische und pathophysiologische Abläufe der Wundheilung durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen nehmen kann.

Sucrose-Octasulfat kann in Form einer Matrix (**N**ano-**O**ligosaccharid-**F**aktor=**NOSF**), welche mit einem Verbandmittel verbunden ist, Bestandteil eines Produktes sein.

Die Zuordnung Sucrose-Octasulfathaltiger Produkte zu Verbandmitteln oder sonstigen Produkten zu Wundbehandlung ist danach zu bewerten, ob Sucrose-Octasulfat geeignet ist, auf die natürliche Wundheilung mit einem eigenständigen Beitrag einzuwirken und dieser eigenständige Beitrag aktiven Einfluss auf physiologische und pathophysiologische Abläufe der Wundheilung durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen nehmen kann.

Zur Erfassung von relevanten Arbeiten zur Bewertung des Wirkmechanismus der NOSF-Matrix beziehungsweise von Sucrose-Octasulfat selbst in der Wundbehandlung wurde eine systematische Literaturrecherche zur Ermittlung des allgemeinen Standes der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt.

Die systematische Literaturrecherche zum Wirkmechanismus von Sucrose-Octasulfat beziehungsweise der NOSF-Matrix in der Wundbehandlung ergab keine Treffer.

Durch eine weiterreichende Handrecherche wurden Artikel zum Wirkmechanismus von Sucrose-Octasulfat respektive der (TCL)-NOSF-Matrix identifiziert, in denen folgende Wirkweisen beschrieben werden:

a) Stimulierende Wirkung auf Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Fibroblast growth factor, FGF)

In der Literatur wird darauf verwiesen, dass Sucrose-Octasulfat (**SOS**) unter anderem als sulfatiertes Saccharid ähnlich wie Heparin die FGF-Aktivität potenzieren kann. Laut mehreren Studien unterstützt SOS in vitro die von FGF-induzierte Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) und Zellproliferation (Folkman et al. 1991; Loughnan et al. 1996; Masuelli et al. 2010; Yeh et al. 2002). Der molekulare Mechanismus, durch den Sucrose-Octasulfat die FGF-Signalgebung stimuliert, ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Jedoch konnte in mehreren Studien beobachtet werden, dass Sucrose-Octasulfat die Dimerisierung von FGF und dem FGF-Rezeptor (FGFR) in vitro induziert (Yeh et al. 2002; Kulahin et al. 2008). Ein Interagieren von Sucrose-Octasulfat mit FGF sowie dem FGF-Rezeptor zeigt sich auch durch die Veröffentlichung der Kristallstruktur des humanen dimeren FGF-FGFR-SOS-Komplexes (Yeh et al. 2002). Die Bindung von Sucrose-Octasulfat und FGFs scheint gegen hohe Temperaturen und niedrige pH-Werte zu schützen (Folkman et al. 1991; Arakawa et al. 1993; Volkin et al. 1993; Arunkumar et al. 2002), weshalb von den Autoren vermutet wird, dass Sucrose-Octasulfat die FGF-Signalgebung verstärkt, indem es die Halbwertszeit/Bioverfügbarkeit von FGF verlängert. Auch in Tierversuchen konnte beobachtet werden, dass Sucrose-Octasulfat die Wundheilung durch Verstärkung der FGF-induzierten Angiogenese und Granulationsgewebe fördert (Burch et al. 1991, Rashid et al. 1999).

Die Angaben in der Literatur sprechen mehr dafür, dass eine stimulierende Wirkung auf die FGF Aktivität durch Sucrose-Octasulfat hervorgerufen wird.

b) Matrix-Metalloproteinasen (MMP) modulierende Eigenschaften

In dem Review von Dissemond et al. 2020 wird darauf verwiesen, dass Sucrose-Octasulfat aufgrund seiner speziellen Struktur MMPs bindet und neutralisiert. Auch in weiteren Arbeiten wird über die MMP modulierenden Eigenschaften der Sucrose-Octasulfathaltigen NOSF bzw. TLC-NOSF Technologie in Wundauflagen berichtet (White et al. 2015; Schmutz et al. 2008). Laut dem Review von White et al. 2015 wurde in in vitro Experimenten gezeigt, dass NOSF Gelatinase (MMP-2 und MMP-9) und Kollagenase-Aktivitäten (MMP-1 and MMP-8) hemmt. Zudem ist ebenfalls in einem in vitro Experiment beobachtet worden, dass NOSF die Proliferation und Migration von Endothelzellen stimuliert. Bei den in der Arbeit von White et al. 2015 angegebenen Quellen bezüglich der angeführten Experimente handelt es sich jedoch teilweise nur um Posterpräsentationen, weshalb eine weitergehende Bewertung der MMP modulierenden Eigenschaften nur sehr eingeschränkt möglich ist.

Die Angaben in der Literatur sprechen jedoch mehr dafür, dass eine pharmakologische Wirkweise durch Einfluss auf MMPs besteht.

Auch in Gebrauchsinformationen Sucrose-Octasulfathaltiger Produkte¹ mit einer NOSF bzw. TLC-NOSF Matrix wird ausgeführt, dass in Kontakt mit dem Wundexsudat die Matrix ein Gel bildet und ein physiologisches Wundmilieu schafft, so dass die in den Reparaturprozess involvierten Schlüsselzellen [Fibroblasten, Keratinozyten, Makrophagen] ihre Wirkung entfalten können. Die TLC-NOSF-Matrix tritt mit dem Mikromilieu der Wunde in Wechselwirkung und unterbindet die abbauende Wirkung der Matrix-Metalloproteasen [MMP] [...].

c) c) Fazit

Insbesondere mit Blick auf die stimulierende Wirkung des Sucrose-Octasulfats auf die FGF Aktivität liegen hinreichende Hinweise auf eine pharmakologische Wirkung vor, sodass in der Gesamtschau davon auszugehen ist, dass es bei Kontakt von Sucrose-Octasulfat mit zellulären Bestandteilen des Körpers des Anwenders zu einer Wechselwirkung kommt wie von der EuGH-Rechtsprechung für das Vorliegen einer pharmakologischen Wirkung gefordert (EuGH, Urteil vom 6.9.2012 – C-308/11). Es wird somit vom Vorliegen einer therapeutischen Wirkung gemäß § 54 Absatz 2 AM-RL ausgegangen.

Dem Leitkriterium zur Abgrenzung von Verbandmitteln zu sonstigen Produkten gemäß § 31 Absatz 1a SGB V „ohne pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungsweise im menschlichen Körper“ folgend und in Spiegelung zu § 53 Absatz 3 Satz 3 AM-RL sieht der G-BA vor, folgende Produktgruppe in der Tabelle in Teil 3 der Anlage Va der AM-RL aufzunehmen:

„Sucrose-Octasulfathaltige Produkte“

Des Weiteren sieht der G-BA vor, als Beschreibung der Produktgruppe „Produkte, mit dem Bestandteil Sucrose-Octasulfat, soweit nach der Anwendung direkter Wundkontakt mit Sucrose-Octasulfat oder die Abgabe von Sucrose-Octasulfat in die Wunde möglich ist“ in die Tabelle Anlage Va Teil 3 aufzunehmen.

Entsprechend sind der Wundheilung dienende Sucrose-Octasulfathaltige Produkte den sonstigen Produkten zur Wundbehandlung gemäß § 54 AM-RL zuzuordnen, soweit ein direkter Wundkontakt des Sucrose-Octasulfats bzw. zumindest eine Abgabe von Sucrose-Octasulfat in die Wunde möglich ist.

¹ Gebrauchsinformation „UrgoStart-Border – selbsthaftender Schaumstoffwundverband mit mikroadhäsiver TLC-NOSF-Matrix“ (Stand:06.2014)

3. **Verfahrensablauf**

Mit der Vorbereitung seiner Beschlüsse hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertreterinnen und Vertretern der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat über die Aktualisierung der Anlage Va der AM-RL beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 6. Februar 2024 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 6. Februar 2024 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Medizinprodukte	21. Januar 2021 20. Mai 2021 15. Juli 2021 19. August 2021 16. September 2021 21. Oktober 2021 18. November 2021 17. Februar 2022 19. Mai 2022 16. November 2023 14. Dezember 2023 18. Januar 2024	Beratung zur Bildung einer Produktgruppe in Anlage Va
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung von Anlage Va der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Absatz 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im

Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu gegeben.

Gemäß dem vierten Kapitel § 55 Absatz 4 Satz 3 der Verfo hat der Gemeinsame Bundesausschuss mit Beschluss vom 17. Februar 2022 (BANz AT 07.03.2022 B2) den Kreis der Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Absatz 3a SGB V bezogen auf den Regelungsgegenstand in Abschnitt P in Verbindung mit Anlage Va der AM-RL ermittelt und festgelegt.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) e. V.	Robert-Koch-Platz 7	10115 Berlin
Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA)	Schiffbauerdamm 40	10117 Berlin
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. (DGG)	Robert-Koch-Platz 9	10115 Berlin
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)	Chausseestr. 128/129	10115 Berlin
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V.	Aachener Str. 5	10713 Berlin
Deutsche Gesellschaft für Phlebologie e. V.	Gebäude 11 – Venusberg Campus I	53105 Bonn - Venusberg
Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. (DGfW)	Glaubrechtstraße 7	35392 Gießen
Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß in der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) e. V.	Albrechtstr. 9	10117 Berlin
Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW e. V.)	Wipertihof 1a	06484 Quedlinburg
FgSKW (Fachgesellschaft Stoma, Kontinenz und Wunde) e. V.	Nikolaus-Groß-Weg 6	59379 Selm

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband privater Anbieter sozialer Dienste e. V. (bpa)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Versorgungsqualität Homecare e. V. (VVHC e. V.)	Airport-Center Haus C Flughafenstr. 52a	22335 Hamburg

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de bekanntgemacht, wodurch den betroffenen Herstellern von Medizinprodukten wie auch den Einzelsachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wird.

Berlin, den 6. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. **Bewertungsgrundlage**

Zur Beurteilung der Wirkweise von Sucrose-Octasulfat in der Behandlung von Wunden wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Zudem wurden zugängliche Gebrauchsinformationen Sucrose-Octasulfathaltiger Produkte berücksichtigt.

Methodisches Vorgehen

Literaturrecherche

Es wurde eine fokussierte Literaturrecherche ohne Einschränkungen nach Publikationstyp zum Wirkprinzip Sucrose-Octasulfathaltiger Produkte zur Wundbehandlung sowie der (TLC-)NOSF-haltigen Wundaufgaben durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt und die Recherche am 30.04.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in MEDLINE (PubMed) und wurde ergänzt durch eine freie Internetsuche mit der Suchmaschine Startpage.

Suchstrategie in Medline (PubMed) am 25.02.2021, 30.04.2021 und 02.11.2023

- 1 NOSF[tiab] OR "nano-oligosaccharide factor"[tiab] OR "nanooligosaccharide*"[tiab] OR "Lipido-Colloid*"[tiab] OR TLC[tiab] OR TLC-NOSF[tiab] OR Sucrose-Octasulfate*[tiab] OR "sucrose octasulfate"[nm]
- 2 "Mode of Action" [tiab] OR "Duration of Action"[tiab] OR "Operating Principle*"[tiab] OR "Functional principle*"[tiab] OR "mechanism of action*"[tiab] OR "Product structure*"[tiab] OR "biomechanical principle*"[tiab] OR "Proof of Concept*"[tiab] OR pathophysiology*[tiab] OR physiological*[tiab] OR remodelling[tiab] OR dressing[tiab] OR effect[tiab] OR protease*[tiab] OR Metalloprotease*[tiab] OR metalloproteinase*[tiab] OR matrixmetalloprotease*[tiab] OR mmp[tiab] OR pharmacology*[tiab] OR pharmacodynamic*[tiab] OR pharmacokinetic*[tiab]
- 3 "wound healing"[mh] OR ("Woundhealing"[tiab] OR "wound healing"[tiab] OR "wound closure"[tiab] OR ("complication*"[tiab] AND "wound*"[tiab]) OR ("wound*"[tiab] AND ("chronic"[tiab] OR "healing"[tiab] OR "treat*"[tiab] OR "therap*"[tiab] OR "manag*"[tiab] OR "care"[tiab] OR "area"[tiab])))
- 4 #1 AND #2 AND #3

Ergebnis des Titel- und Abstractscreenings

Die Recherche am 25.02.2021 und 30.04.2021 ergab insgesamt 66 Quellen. Nach Durchführung des Titel- und Abstractscreenings wurden keine Arbeiten zum Wirkprinzip Sucrose-Octasulfathaltiger Produkte zur Wundbehandlung sowie der NOSF Technologie identifiziert.

Die Recherche am 02.11.2023 ergab 18 neue Referenzen. Nach Durchführung des Titel- und Abstractscreenings wurden keine Arbeiten zum Wirkprinzip der NOSF Technologie identifiziert.

Handrecherche

Ergänzend zur fokussierten Literaturrecherche in Medline wurde eine Handrecherche durchgeführt. Hierbei lag der Fokus auch der Identifikation von Primärliteratur hinsichtlich Aussagen zur Wirkweise NOSF-haltiger Produkte in Übersichtsarbeiten.

Referenzen

1. Folkman, J., S. Szabo, M. Stovroff, P. McNeil, W. Li, and Y. Shing. 1991. Duodenal ulcer. Discovery of a new mechanism and development of angiogenic therapy that accelerates healing. *Ann. Surg.* 214:414–425.
2. Loughman MS, Chatzistefanou K, Gonzalez EM, Flynn E, Adamis AP, Shing Y, D'Amato RJ, Folkman J. Experimental corneal neovascularisation using sucralfate and basic fibroblast growth factor. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1996 Aug;24(3):289-95. doi: 10.1111/j.1442-9071.1996.tb01596.x. PMID: 8913136.
4. Masuelli L, Tumino G, Turriziani M, Modesti A, Bei R. Topical use of sucralfate in epithelial wound healing: clinical evidences and molecular mechanisms of action. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010 Jan;4(1):25-36. doi: 10.2174/187221310789895649. PMID: 19832693. Yeh BK, Eliseenkova AV, Plotnikov AN, Green D, Pinnell J, Polat T, Gritli-Linde A, Linhardt RJ, Mohammadi M. Structural basis for activation of fibroblast growth factor signaling by sucrose octasulfate. *Mol Cell Biol.* 2002 Oct;22(20):7184-92. doi: 10.1128/MCB.22.20.7184-7192.2002. PMID: 12242295; PMCID: PMC139814.
5. Kulahin N, Kiselyov V, Kochoyan A, Kristensen O, Kastrup JS, Berezin V, Bock E, Gajhede M. Dimerization effect of sucrose octasulfate on rat FGF1. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.* 2008 Jun 1;64(Pt 6):448-52. doi: 10.1107/S174430910801066X. Epub 2008 May 16. PMID: 18540049; PMCID: PMC2496850.
6. Arakawa T, Wen J, Philo JS. Densitometric determination of equilibrium binding of sucrose octasulfate with basic fibroblast growth factor. *J Protein Chem.* 1993 Dec;12(6):689-93. doi: 10.1007/BF01024927. PMID: 8136019.
7. Volkin DB, Verticelli AM, Marfia KE, Burke CJ, Mach H, Middaugh CR. Sucralfate and soluble sucrose octasulfate bind and stabilize acidic fibroblast growth factor. *Biochim Biophys Acta.* 1993 Nov 10;1203(1):18-26. doi: 10.1016/0167-4838(93)90031-I. PMID: 7692970.
8. Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J, Szlachcic A, Bielanski W, Stachura J, Otto W. Fibroblast growth factor in gastroprotection and ulcer healing: interaction with sucralfate. *Gut.* 1993 Jul;34(7):881-7. doi: 10.1136/gut.34.7.881. PMID: 8344573; PMCID: PMC1374219.
9. Arunkumar AI, Srisailam S, Kumar TK, Kathir KM, Chi YH, Wang HM, Chang GG, Chiu I, Yu C. Structure and stability of an acidic fibroblast growth factor from *Notophthalmus viridescens*. *J Biol Chem.* 2002 Nov 29;277(48):46424-32. doi: 10.1074/jbc.M207814200. Epub 2002 Aug 29. PMID: 12205097.
10. Rashid MA, Akita S, Razzaque MS, Yoshimoto H, Ishihara H, Fujii T, Tanaka K, Taguchi T. Coadministration of basic fibroblast growth factor and sucrose octasulfate (sucralfate) facilitates the rat dorsal flap survival and viability. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Mar;103(3):941-8. doi: 10.1097/00006534-199903000-00026. PMID: 10077085.

11. Burch RM, McMillan BA. Sucralfate induces proliferation of dermal fibroblasts and keratinocytes in culture and granulation tissue formation in full-thickness skin wounds. *Agents Actions*. 1991 Sep;34(1-2):229-31. doi: 10.1007/BF01993288. PMID: 1793036.
12. Dissemond, J., Augustin, M., Dietlein, M. et al. Sucrose Octasulfat – Evidenz in der Behandlung chronischer Wunden. *Hautarzt* 71, 791–801 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00105-020-04637-9>
13. White R, Cowan T, Glover D (2015) Supporting evidence-based practice: a clinical review of TLC healing matrix (2nd edition). *J Wound CareSuppl.*:4–35
14. Schmutz JL, Meaume S, Fays S, Ourabah Z, Guillot B, Thirion V, Collier M, Barrett S, Smith J, Bohbot S, Dompmartin A. Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. *Int Wound J*. 2008 Jun;5(2):172-82. doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00453.x. PMID: 18494623; PMCID: PMC7951532.
15. Coulomb, B., Couty, L., Fournier, B. et al. Evaluation of the matrix impregnated with NOSF (Nano Oligo Saccharide Factor) in an in vitro dermal reconstruction model. *JPC* 2008; 63: 8, 54-57