



IQWiG-Berichte – Nr. 1551

Kaltplasma zur Wundbehandlung

Addendum zum Auftrag E21-03

Addendum

Auftrag: E21-04
Version: 1.0
Stand: 07.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Kaltplasma zur Wundbehandlung – Addendum zum Auftrag E21-03

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.07.2021

Interne Auftragsnummer

E21-04

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gunnar Plinke
- Thomas Jakubeit
- Julia Kreis
- Ulrike Lampert
- Ulrich Grouven

Schlagwörter

Plasmagase, Wundheilung, Potenzialbewertung

Keywords

Plasma Gases, Wound Healing, Assessment of Potential

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
3.2 Informationsbeschaffung	4
3.2.1 Bibliografische Datenbanken	4
3.2.2 Studienregister.....	4
3.2.3 Systematische Übersichten.....	4
3.2.4 Selektion relevanter Studien.....	4
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	4
4 Ergebnisse	5
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	5
4.1.1 Bibliografische Datenbanken	5
4.1.2 Studienregister.....	5
4.1.3 Systematische Übersichten.....	6
4.1.4 Zusätzliche Dokumente	6
4.1.5 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien	7
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien	8
4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	13
4.5 Zusammenfassung	15
5 Fazit	16
6 Literatur	17
Anhang A Studienlisten	19
A.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten	19
A.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	19
Anhang B Suchstrategien	20
B.1 Bibliografische Recherche	20
B.2 Suche in Studienregistern	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogene Studien.....	1
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	3
Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente.....	6
Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Dokumente	6
Tabelle 5: Zusätzlich identifizierte Studien	7
Tabelle 6: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten – binäre Daten	9
Tabelle 7: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten – stetige Daten.....	10
Tabelle 8: Ergebnisse zu etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten – binäre Daten	11
Tabelle 9: Ergebnisse zu etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten – stetige Daten.....	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselktion.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
CAP	Cold atmospheric Plasma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 16.07.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags E21-03 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137e SGB V) der Methode Kaltplasma zur Wundbehandlung zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E21-03 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die die Methode der Kaltplasma zur Wundbehandlung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 21.06.2021 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden zu den bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studien Mirpour 2020 und Stratmann 2020 die dazugehörigen Registereinträge zusätzlich identifiziert. Diese lieferten keine über die in der vorangegangenen Potenzialbewertung bereits beschriebenen Informationen hinaus.

Es wurden zudem 5 zusätzliche relevante abgeschlossene Studien identifiziert. Die Ergebnisse dieser Studien führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

Ferner wurden 1 Registereintrag zu einer abgebrochenen Studie und 2 Registereinträge zu Studien mit unklarem Status identifiziert.

Darüber hinaus wurden 2 Registereinträge zu laufenden Studien zusätzlich identifiziert. Diese laufenden Studien sind jedoch sehr wahrscheinlich nicht geeignet, in naher Zukunft einen Nutzen der Methode zu belegen.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien besitzt die Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden weiterhin Potenzial. Über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden 5 zusätzliche relevante abgeschlossene Studie identifiziert. Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten Studien führen nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials. Es wurden keine laufenden Studien gefunden, die mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 16.07.2021 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag E21-03 (Bewertung des Potenzials der Kaltplasma zur Wundbehandlung) beauftragt.

Gegenstand der Beauftragung war, die Aussagen zum Potenzial des gemäß § 137e SGB V positiv beschiedenen Antragsgegenstands

- Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

zu überprüfen.

Die im Rahmen der zugrunde liegenden Potenzialbewertung herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp
Mirpour 2020	[1]	RCT
Stratmann 2020	[2]	RCT

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E21-03 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Methoden

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien oder zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregister-einträge) zu den bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Da die Ableitung des Potenzials im Rahmen der Potenzialbewertung E21-03 auf Basis von RCTs erfolgte (Evidenzstufe Ib gemäß VerFO [3]), sollte auf dieser Evidenzstufe geprüft werden, ob neben den vom Antragsteller (AS) eingereichten weitere RCTs identifiziert werden, die die in der Potenzialbewertung E21-03 getroffenen Einschätzungen infrage stellen.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung, die primär weiter konservativ behandelt werden.
E2	Prüfintervention: Kaltplasma (zusätzlich zur Standard-Wundversorgung)
E3	Vergleichsintervention: Standard-Wundversorgung
E4	<p>patientenrelevante Endpunkte, insbesondere</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vollständige Wundheilung ▪ Krankenhausaufenthaltsdauer sowie (erneute) Hospitalisierung ▪ Schmerz ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ unerwünschte Ereignisse, insbesondere Wundkomplikationen und Komplikationen der Therapie <p>Surrogatendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wundflächenveränderung ▪ Wundgrundbeschaffenheit
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen
E7	Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [4] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [5] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials</p>	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Studien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden [6] des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt B.1.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang A.

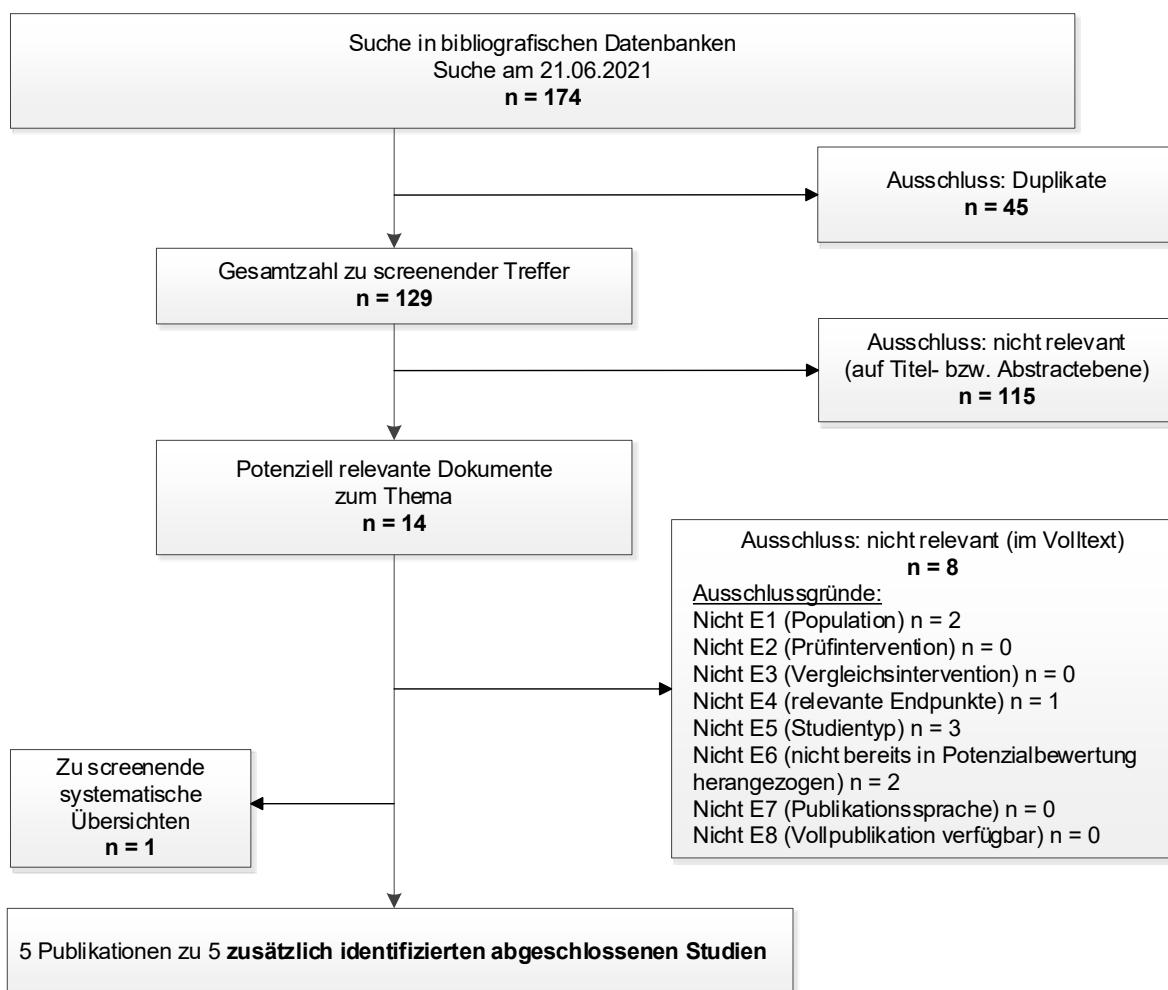


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienelektion

4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Zusätzliche Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studien			
Irct20080904001199n2	Mirpour 2020	Iranian Registry of Clinical Trials [7]	nein
NCT04205942	Stratmann 2020	ClinicalTrials.gov [8]	nein
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien			
NCT01415622	Brehmer 2015	ClinicalTrials.gov [9]	nein
Zusätzlich identifizierte laufende Studien			
NCT04922463	PETH	ClinicalTrials.gov [10]	nein
NCT04828304	PULSE	ClinicalTrials.gov [11]	nein
Zusätzlich identifizierte abgebrochene Studie und Studien mit unklarem Status			
ISRCTN98384076 ^a		ISRCTN [12]	nein
ChiCTR1800014794 ^b		Chinese Clinical Trial Registry [13]	nein
Irct20181012041317n1 ^c		Iranian Registry of Clinical Trials [14]	nein
a. Abbruch der Rekrutierung in 2020 b. letzte Aktualisierung des Eintrags liegt mehr als 3 Jahre zurück c. letzte Aktualisierung des Eintrags liegt mehr als 2 Jahre zurück			

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt B.2. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 21.06.2021 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

4.1.4 Zusätzliche Dokumente

Es wurde folgendes Dokument zu 1 laufenden Studie identifiziert, das nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnte (Tabelle 4):

Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
PETH	Projektbeschreibung [15]

Nach der Recherche in Studienregistern wurden im Rahmen einer orientierenden Recherche zur laufenden Studie PETH ergänzende Informationen auf der Seite der Europäischen Union gefunden.

4.1.5 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien sind in Tabelle 5 dargestellt. Insgesamt wurden 14 Dokumente zu 12 Studien herangezogen. Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Studien folgt in Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4.

Tabelle 5: Zusätzlich identifizierte Studien

Studie	Dokumente	Studientyp
Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studien		
Mirpour 2020	Registereintrag [7]	RCT
Stratmann 2020	Registereintrag [8]	RCT
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien		
Brehmer 2015	Vollpublikation [16] Registereintrag [9]	RCT
Chuangsuwanisch 2016	Vollpublikation [17]	RCT
Isbary 2010	Vollpublikation [18]	RCT
Isbary 2012	Vollpublikation [19]	RCT
Moelleken 2020	Vollpublikation [20]	RCT
Zusätzlich identifizierte laufende Studien		
NCT04922463	Registereintrag [10] Projektbeschreibung [15]	RCT
NCT04828304	Registereintrag [11]	RCT
Zusätzlich identifizierte abgebrochen Studie und Studien mit unklarem Status		
Isrctn98384076	Registereintrag [12]	RCT
ChiCTR1800014794	Registereintrag [13]	RCT
Irct20181012041317n1	Registereintrag [14]	RCT

4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien

Die zusätzlich identifizierten Dokumente zu abgeschlossenen Studien werden im Folgenden dargestellt.

Die Studienregistereinträge [7,8] zu den bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studien Mirpour 2020 und Stratmann 2020 lieferten keine neuen Erkenntnisse und führten nicht zu einer Änderung des Potenzials.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Die Angaben zu Studiendesign und Studienpopulation der zusätzlich identifizierten relevanten abgeschlossenen Studien werden im Folgenden dargestellt.

Studiendesign und Studienpopulationen

In der unverblindeten RCT **Brehmer 2015** [9,16] wurde die Kaltplasmatherapie zusätzlich zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung untersucht. Durchgeführt wurde die Studie zwischen April 2011 und April 2012 an 1 Studienzentrum in Deutschland. Insgesamt wurden 14 Patientinnen und Patienten (14 Wunden) älter als 50 Jahre mit Ulcus cruris randomisiert, das bereits für 12 Wochen bestehen musste. In der Interventionsgruppe wurde die Kaltplasmatherapie 3-mal wöchentlich für 8 Wochen angewandt und die Patientinnen und Patienten anschließend 4 Wochen nachbeobachtet. Für die vorliegende Bewertung relevante Endpunkte, zu denen Ergebnisse aus dieser Studie vorliegen, waren vollständige Wundheilung, Wundflächenveränderung, Schmerz und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

In der unverblindeten RCT **Chuangsuwanisch 2016** [17] wurde die Kaltplasmatherapie zusätzlich zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung untersucht. Durchgeführt wurde die Studie zwischen Oktober 2013 und Oktober 2014 in Thailand. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem mittleren Alter von 72 Jahren mit chronischen Wunden im Zusammenhang mit Dekubitus, die trotz adäquater Standardbehandlung seit 3 Wochen keine Heilungstendenz zeigten. Insgesamt wurden 50 Patientinnen und Patienten randomisiert, 42 Patientinnen und Patienten beendeten die Studie. Die Kaltplasmatherapie wurde 1-mal wöchentlich für 8 Wochen angewendet. Relevante Endpunkte waren Wundflächenveränderung, Wundgrundbeschaffenheit und unerwünschte Ereignisse.

In der 3-armigen randomisierten Pilotstudie **Moelleken 2020** [20] wurde die Kaltplasmatherapie im Vergleich zu einer Sham-Behandlung untersucht. Die Interventionsgruppen unterschieden sich hinsichtlich der Häufigkeit der Anwendung der Methode (1-malige vs. 3-malige Anwendung pro Woche). Die Behandlung erfolgte jeweils über einen Zeitraum von maximal 12 Wochen. Durchgeführt wurde die Studie in Deutschland. Es wurden Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden unterschiedlicher Ursachen eingeschlossen, die seit mindestens 8 Wochen bestanden und keine Heilungstendenz bei Standard-Wundbehandlung zeigten. Insgesamt wurden 37 Patientinnen und Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 68 Jahren randomisiert. Relevante Endpunkte waren Wundflächenveränderung, Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In den Studien **Isbary 2010** [18] und **Isbary 2012** [19] wurde jeweils in der gleichen Klinik in Deutschland die Kaltplasmatherapie zusätzlich zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung untersucht; eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden verschiedener Ätiologien $> 3 \text{ cm}^2$. In die Studie Isbary 2010 wurden

zwischen Juli 2007 und Oktober 2008 36 Patientinnen und Patienten (mittleres Alter 70,8 Jahre) mit insgesamt 38 Wunden eingeschlossen. Die Kaltplasmabehandlung erfolgte täglich für jeweils 5 Minuten. In der Studie Isbary 2012 wurden zwischen Februar 2009 und Mai 2011 insgesamt 24 Patientinnen und Patienten mit 2 verschiedenen Kaltplasmageräten (mittleres Alter 72,4 bzw. 76 Jahre) behandelt. Die Kaltplasmabehandlung erfolgte täglich für jeweils 2 Minuten. Von den berichteten Endpunkten waren für die vorliegende Bewertung jeweils lediglich die unerwünschten Ereignisse relevant. In beiden Studien bleibt die Randomisierungseinheit und das konkrete Vorgehen bei der Randomisierung unklar; zudem ist in beiden Studien die Studiendauer unklar.

Einschätzung der Ergebnissicherheit

Die Ergebnissicherheit der 5 Studien (jeweils Evidenzstufe 1b) wird schon aufgrund fehlender Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung als höchstens mäßig eingeschätzt.

Ergebnisse zu relevanten Endpunkten

Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sowie zu etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 6 bis Tabelle 9) dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten – binäre Daten

Endpunkt Studie Zeitpunkt	CAP		Standardbehandlung			Intervention vs. Vergleich		
	N (Anzahl Wunden)	Ereignisse n %	N (Anzahl Wunden)	Ereignisse n %	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert	
vollständige Wundheilung								
Brehmer 2016								
12 Wochen	7 (7)	1 14,3 ^a	7 (7)	0 0	k. A.	k. A.	k. A.	

a. eigene Berechnung
CAP: Cold atmospheric Plasma; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

Tabelle 7: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten – stetige Daten (mehrsseitige Tabelle)

Endpunkt Studie Instrument	N (Anzahl Wunden)	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		Median	[Q1; Q3]	Median	[Q1; Q3]	Median	[Q1; Q3]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Moelleken 2020										
Wound-QoL ^a										
12 Wochen										
Gruppe 1 (Behandlung 1-mal wöchentlich)	14 (14)	27,00	[17,25; 48,00]	19,00	[5,00; 54,75]	28,4 ^b	k. A.			
Gruppe 2 (Behandlung 3-mal wöchentlich)	13 (13)	24,00	[12,00; 32,50]	9,00	[3,50; 28,50]	36,6 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Standard- behandlung	10 (10)	29,50	[10,00; 49,00]	19,50	[4,00; 50,00]	29,6 ^b	k. A.			
Schmerz										
Moelleken 2020										
VAS ^c										
12 Wochen										
Gruppe 1 (Behandlung 1-mal wöchentlich)	14 (14)	0,50	[0; 3,50] ^c	0	[0; 0,25] ^c	44,9 ^b	k. A.			
Gruppe 2 (Behandlung 3-mal wöchentlich)	13 (13)	1,00	[0; 4,00]	0	[0; 0,75]	65,2 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Standard- behandlung	10 (10)	5,00	[0; 6,25]	1,00	[0; 5,00]	44,2 ^b	k. A.			
Brehmer 2016										
VAS ^d										
12 Wochen (bei Behandlung)										
CAP	7 (7)	k. A.	k. A.	16,0	k. A.	k. A.	k. A.			
Standard- behandlung	7 (7)	k. A.	k. A.	4,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,505 ^e
12 Wochen (zwischen Behandlung)										
CAP	7 (7)	44,0	k. A.	23,0	k. A.	k. A.	k. A.			
Standard- behandlung	7 (7)	8,0	k. A.	6,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,475 ^e

Tabelle 7: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten – stetige Daten (mehrsseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	N (Anzahl Wunden)	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		Median	[Q1; Q3]	Median	[Q1; Q3]	Median	[Q1; Q3]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Instrument										
Zeitpunkt										
Intervention										
Kontrolle										
a. Basiert auf 17 Items mit jeweils einem Wertebereich von 0 bis 4: Höhere Werte bedeuten geringere Lebensqualität b. prozentuale Reduktion c. Wertebereich 0 bis 10: Höhere Werte bedeuten mehr Schmerzen d. Wertebereich 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten mehr Schmerzen e. Wert für die gesamte Behandlungsdauer (nicht-parametrische ANOVA) ANOVA: Varianzanalyse-Modell; CAP: Cold atmospheric Plasma; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil										

Tabelle 8: Ergebnisse zu etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten – binäre Daten

Endpunkt Studie	CAP			Standardbehandlung			Intervention vs. Vergleich		
	N (Anzahl Wunden)	Ereignisse n	%	N (Anzahl Wunden)	Ereignisse n	%	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
Wundfläche									
Chuangsuwanisch 2016									
8 Wochen ^a	23 (26)	23 ^b	88,5	19 (23)	12 ^b	52,2	k. A.	k. A.	< 0,001 ^c
Brehmer 2016									
12 Wochen ^d	7 (7)	4 ^e	57,1	7 (7)	5 ^e	71,4	k. A.	k. A.	0,42 ^f
Wundgrundbeschaffenheit									
Chuangsuwanisch 2016									
8 Wochen ^g	23 (26)	20 ^h	76,9	19 (23)	7 ^h	30,4	k. A.	k. A.	< 0,007 ^c
a. Reduktion der Wundfläche: Subskala des PUSH-Scores (Scorewert zu Baseline – Scorewert zu Woche 8 ≥ 1). Wertebereich 0 bis 5: Höhere Werte bedeuten größere Wundfläche. b. Wunden mit Ereignis (d. h. Wunden, bei denen eine Reduktion der Wundfläche im Vergleich zur initialen Erfassung stattgefunden hat) c. Testverfahren unklar d. mehr als 50 %ige Reduktion der Wundfläche e. Patientinnen und Patienten mit Ereignis f. Log-Rank-Test g. Verbesserung der Beschaffenheit des Wundgrunds: Subskala des PUSH-Scores (Scorewert zu Baseline – Scorewert zu Woche 8 ≥ 1). Wertebereich 0 bis 4 (0 = verschlossen; 1 = epithelialisiert; 2 = granuliert; 3 = schmierig belegt; 4 = nekrotisch) Höhere Werte bedeuten schlechtere Wundgrundbeschaffenheit. h. Wunden mit Ereignis (d. h. Wunden, bei denen eine Verbesserung der Wundgrundbeschaffenheit im Vergleich zur initialen Erfassung stattgefunden hat) CAP: Cold atmospheric Plasma; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten									

Tabelle 9: Ergebnisse zu etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten – stetige Daten

Endpunkt Studie Zeitpunkt Intervention Kontrolle	N (Anzahl Wunden)	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		Median ^a	[Q1; Q3]	Median ^a	[Q1; Q3]	Median	[Q1; Q3]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Wundfläche										
Moelleken 2020										
12 Wochen										
CAP (Behandlung 1-mal wöchentlich)	14 (14)	3,85	[2,00; 20,43]	1,20	[0; 10,60]	63,0 ^b	k. A.			
CAP (Behandlung 3-mal wöchentlich)	13 (13)	12,20	[2,60; 20,70]	4,20	[0,60; 12,45]	46,8 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Standard- behandlung	10 (10)	1,65	[1,00; 3,93]	1,75	[0,53; 6,08]	-17,5 ^b	k. A.			
Brehmer 2016										
12 Wochen										
CAP	7 (7)	10,9	k. A.	5,5	k. A.	-3,4 ^a	k. A.			
Standard- behandlung	7 (7)	6,9	k. A.	3,1	k. A.	-5,3 ^a	k. A.	0,7 ^c	[-4,0; 3,9] ^d	k. A.
a. Angaben in cm ² b. prozentuale Reduktion c. Hodges-Lehmann-Schätzer d. 80 %-KI CAP: Cold atmospheric Plasma; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil										

Für den patientenrelevanten Endpunkt vollständige Wundheilung lagen ausschließlich Ergebnisse der Studie Brehmer 2015 vor. Eine vollständige Wundheilung konnte nur bei 1 Person in der CAP-Gruppe festgestellt werden.

Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen Ergebnisse der Studie Moelleken 2020 vor, jedoch wurden in der Studie keine Auswertungen zu Gruppenunterschieden berichtet. Eine nachträgliche Berechnung der Gruppenunterschiede war aufgrund von fehlenden Angaben zu Streuungsmaßen nicht möglich.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schmerz lagen Ergebnisse der Studien Brehmer 2016 und Moelleken 2020 vor. In der Studie Brehmer 2016 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der Studie Moelleken 2020 wurden keine Auswertungen

der Gruppenunterschiede berichtet. Eine nachträgliche Berechnung der Gruppenunterschiede war aufgrund von fehlenden Angaben zu Streuungsmaßen nicht möglich.

Für den Surrogatendpunkt Wundflächenveränderung lagen Ergebnisse der Studien Brehmer 2016, Chuangsuwanisch 2016 und Moelleken 2020 und vor. Dabei zeigte sich in der Studie Brehmer 2016 kein Vorteil für die CAP-Gruppe. In der Studie Chuangsuwanisch 2016 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kaltplasmabehandlung. In der Studie Moelleken 2020 wurden keine Auswertungen zu Gruppenunterschieden berichtet. Eine nachträgliche Berechnung der Gruppenunterschiede war aufgrund von fehlenden Angaben zu Streuungsmaßen nicht möglich.

Für den Surrogatendpunkt Wundgrundbeschaffenheit lagen ausschließlich Ergebnisse der Studie Chuangsuwanisch 2016 vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CAP-Gruppe.

In folgenden Studien wurden Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (SUEs) berichtet: In den Studien Chuangsuwanisch 2016, Isbary 2010 und 2012 wurde angegeben, dass keine (schwerwiegenden) UEs auftraten. In der Studie Brehmer 2016 trat in beiden Studienarmen jeweils 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Weitere 77 nicht schwerwiegende UEs verteilten sich wie folgt auf die Behandlungsarme: CAP: 35; Standardbehandlung: 42. Laut Publikation ließ sich bei 2 der UEs nicht ausschließen, dass sie mit der Kaltplasmatherapie zusammenhingen. Keine dieser UEs führte zu einer Änderung der Behandlung oder zum Studienabbruch.

Insgesamt führten die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten Studien nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Die zusätzlich identifizierten laufenden Studien werden im Folgenden dargestellt.

In der laufenden offenen RCT **PULSE** („PLASOMA Ultimate Safety & Efficacy Study“) [11] wird die Kaltplasmatherapie in Verbindung mit Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standard-Wundbehandlung untersucht.

Die Studie wurde im Mai 2021 begonnen und soll laut Planung im April 2023 abgeschlossen sein. Sie wird an mindestens 3 Zentren in den Niederlanden durchgeführt.

Es sollen insgesamt 100 erwachsene Patientinnen und Patienten randomisiert werden, die bis zum Zeitpunkt von 12 Monaten nach Therapiebeginn beobachtet werden. Es werden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die langsam oder nicht heilende Wunden verschiedener Ursache haben, insbesondere diabetisches Fußsyndrom, Ulcus cruris, Dekubitus, Verbrennungen, Hauttransplantationen oder Operationswunden, bei denen die Standard-Wundbehandlung nach mindestens 2 Wochen nicht zu einer ausreichenden Wundheilung geführt hat und deswegen zusätzliche Maßnahmen zur Wundversorgung erforderlich sind.

Zur Kaltplasmatherapie wird ein Medizinprodukt mit Pad eingesetzt. Dessen Größe limitiert die Größe der behandelbaren Wunden. Es werden deswegen nur solche Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, deren Wunde im maximalen Durchmesser nicht größer als 3 cm ist.

Die Behandlung erfolgt mindestens 1 Mal wöchentlich und maximal 1 Mal täglich jeweils über 12 Wochen bzw. bis zur Wundheilung, je nachdem, was zuerst eintritt.

Laut Registereintrag werden u. a. die patientenrelevanten Endpunkte Wundheilung (ohne nähere Angaben zur Definition), Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

In der offenen 3-armigen RCT **PETH** („PLASOMA Efficacy & Technology Health“) [10,15] wird die Kaltplasmatherapie in Verbindung mit Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standard-Wundbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ulcera cruris untersucht.

Laut Studienregistereintrag wurde die Studie im Juni 2021 begonnen und soll im Dezember 2022 abgeschlossen sein. Sie wird in 1 Zentrum in den Niederlanden durchgeführt.

Es sollen insgesamt 150 Patientinnen und Patienten randomisiert werden, die bis 12 Wochen nach Behandlungsende beobachtet werden.

Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit Ulcera cruris (d. h. Wunden, die seit mindestens 3 Wochen bestehen und unter mindestens 2 Wochen Standard-Wundbehandlung keine ausreichende Heilung gezeigt haben).

Auch hier wird zur Kaltplasmatherapie ein Medizinprodukt mit Pad eingesetzt, weswegen nur solche Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, deren Wunde im maximalen Durchmesser nicht größer als 3 cm ist.

Die beiden Interventionsgruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Häufigkeit der Anwendung der Kaltplasmatherapie (1-malige vs. 2-malige wöchentliche Anwendung). Die Behandlung läuft jeweils über einen Zeitraum von 20 Wochen bzw. bis zur Wundheilung, je nachdem, was zuerst eintritt.

Als primärer Endpunkt wird die vollständige Wundheilung angegeben (ohne nähere Angaben zur Definition). Es ist zudem unklar, ob der primäre Endpunkt 12 Wochen nach Ende der Behandlungsphase oder 12 Wochen nach Behandlungsbeginn erhoben wird. Laut Registereintrag werden darüber hinaus u. a. die patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs erhoben.

Auf Basis der vorliegenden Informationen bleiben für beide Studien die der Fallzahlplanung zugrundeliegenden Annahmen (z. B. zur Größe des erwarteten Effekts) unklar. Auch weil in

der Potenzialbewertung E21-03 eine Fallzahl von 1150 Probandinnen und Probanden geschätzt wurde, scheint es fraglich, dass die Studien ausreichend groß sind, um einen Effekt der Kaltplasmabehandlung nachweisen zu können.

Problematisch ist jedoch insbesondere die Tatsache, dass in die Studien jeweils nur Patientinnen und Patienten mit Wunden bis zu einer Größe von 3 cm im Durchmesser eingeschlossen werden, denn die Feststellung des Potenzials ist nicht auf kleine Wunden begrenzt und die Daten aus einer Studie mit kleinen Wunden können nicht ohne Weiteres auf Wunden jeglicher Größe übertragen werden im Sinne eines Nutzens. Eine Übertragung von Effekten im Sinne eines Nutzens wäre lediglich dann denkbar, wenn die Effekte ausgesprochen groß wären oder sich aus den vorhandenen Ergebnissen ein Zusammenhang zwischen Wundgröße und Therapieeffekt widerlegen lässt.

Deswegen sind die Studien sehr wahrscheinlich nicht geeignet, einen Nutznachweis für die gesamte relevante Indikation zu liefern.

Die Ergebnisse dieser Studien könnten jedoch für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudie herangezogen werden.

4.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden zu den bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studien Mirpour 2020 und Stratmann 2020 die dazugehörigen Register- einträge zusätzlich identifiziert [7,8]. Diese lieferten keine über die in der vorangegangenen Potenzialbewertung bereits beschriebenen Informationen hinaus.

Es wurden zudem 5 zusätzliche relevante abgeschlossene Studien [16-20] identifiziert. Die Ergebnisse dieser Studien führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

Ferner wurden 1 Registereintrag zu einer abgebrochenen Studie [12] und 2 Registereinträge zu Studien mit unklarem Status [13,14] identifiziert.

Darüber hinaus wurden 2 Registereinträge zu laufenden Studien [10,11] zusätzlich identifiziert. Diese laufenden Studien sind jedoch sehr wahrscheinlich nicht geeignet, in naher Zukunft einen Nutzen der Methode zu belegen.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien besitzt die Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden weiterhin Potenzial. Über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden 5 zusätzliche relevante abgeschlossene Studie identifiziert. Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten Studien führen nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials. Es wurden keine laufenden Studien gefunden, die mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

6 Literatur

1. Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Sci Rep* 2020; 10(1).
<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.
2. Stratmann B, Costea TC, Nolte C et al. Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(7): e2010411.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10411>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
5. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
7. Endocrinology Metabolism Research Institute. Evaluation of the effectiveness of cold plasma radiation in the treatment of infected wounds diabetic foot and molecular mechanisms related [online]. 2018 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <http://en.irct.ir/trial/412>.
8. Ruhr University of Bochum. Cold Plasma Therapy for Acceleration of Wound Healing in Diabetic Foot [online]. 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205942>.
9. Cinogy. Feasibility, Efficacy, and Safety of Venous Ulcer Treatment Using a Hand Plasma Generator (PlasmaDerm) Chronisch venöser Ulzerationen (PlasmaDerm) [online]. 2012 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415622>.
10. Plasmacure. PLASOMA Efficacy & Technology Health (PETH) Study [online]. 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04922463>.
11. Plasmacure. PLASOMA Ultimate Safety & Efficacy Study [online]. 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04828304>.
12. Terraplasma medical. Cold atmospheric plasma (CAP) for reduction of bacteria in chronic skin wounds [online]. 2020. URL: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN98384076>.
13. Shanghai Sixth People's Hospital. Therapeutic Effect and Safety Evaluation of Cold Atmospheric Plasma on Type 2 Diabetic Foot ulcer [online]. 2018 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25247>.

14. Shahid beheshti university. Comparison of the efficacy of atmospheric pressure plasma and common treatment in diabetic patients with foot ulcer [online]. 2018 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <http://en.irct.ir/trial/34479>.
15. PLASMACURE BV. Cold plasma cures chronic wounds: a sparkling solution [online]. 2021 [Zugriff: 27.09.2021]. URL: <https://cordis.europa.eu/project/id/953462/de>.
16. Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G et al. Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm(R) VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(1): 148-155.
17. Chuangsuwanich A, Assadamongkol T, Boonyawan D. The Healing Effect of Low-Temperature Atmospheric-Pressure Plasma in Pressure Ulcer: A Randomized Controlled Trial. *Int J Low Extrem Wounds* 2016; 15(4): 313-319.
18. Isbary G, Morfill G, Schmidt HU et al. A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br J Dermatol* 2010; 163(1): 78-82.
19. Isbary G, Heinlin J, Shimizu T et al. Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2012; 167(2): 404-410.
20. Moelleken M, Jockenhofer F, Wiegand C et al. Pilot study on the influence of cold atmospheric plasma on bacterial contamination and healing tendency of chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18(10): 1094-1101. <https://dx.doi.org/10.1111/ddg.14294>.
21. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Studienlisten

A.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Assadian O, Ousey KJ, Daeschlein G et al. Effects and safety of atmospheric low-temperature plasma on bacterial reduction in chronic wounds and wound size reduction: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2019; 16(1): 103-111.

A.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1 – Studienpopulation

1. Heinlin J, Zimmermann JL, Zeman F et al. Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Repair Regen* 2013; 21(6): 800-807.

2. Lademann J, Richter H, Schanzer S et al. Comparison of the antiseptic efficacy of tissue-tolerable plasma and an octenidine hydrochloride-based wound antiseptic on human skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25(2): 100-106.

Nicht E4 – Endpunkte

1. Amini MR, Sheikh Hosseini M, Fatollah S et al. Beneficial effects of cold atmospheric plasma on inflammatory phase of diabetic foot ulcers; a randomized clinical trial. *J Diabetes Metab Disord* 2020; 19(2): 895-905. <https://dx.doi.org/10.1007/s40200-020-00577-2>.

Nicht E5 – Studientyp

1. Emmert S, van Welzen A, Masur K et al. [Cold atmospheric pressure plasma for the treatment of acute and chronic wounds]. *Hautarzt* 2020; 71(11): 855-862.

2. Erratum: Effect of cold atmospheric plasma therapy vs standard therapy placebo on wound healing in patients with diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial (*JAMA Netw Open*. (2020) 3:7 (e2010411) DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10411). *JAMA Network Open* 2020; 3(10). <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.24427>.

3. Gan L, Jiang J, Duan JW et al. Cold atmospheric plasma applications in dermatology: A systematic review. *J Biophotonics* 2021; 14(3): e202000415. <https://dx.doi.org/10.1002/jbio.202000415>.

Nicht E6 – Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen

1. Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Sci Rep* 2020; 10(1): 10440.

2. Stratmann B, Costea TC, Nolte C et al. Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2020; 3(7): e2010411.

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Recherche

Suche nach systematischen Übersichten und Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June 18, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Cochrane HSSS: sensitivity-maximizing version (2008 revision)
- Wong: high specificity strategy

#	Searches
1	Wound Healing/
2	wound*.ti,ab.
3	((leg or foot or pressure) adj1 ulcer*).ti,ab.
4	or/1-3
5	Plasma Gases/
6	Plasma/
7	((atmospheric* or tissue-tolerable) adj3 plasma).ti,ab.
8	or/5-7
9	4 and 8
10	randomized controlled trial.pt.
11	controlled clinical trial.pt.
12	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
13	drug therapy.fs.
14	or/10-13
15	exp animals/ not humans.sh.
16	14 not 15
17	Cochrane database of systematic reviews.jn.
18	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
19	meta analysis.pt.
20	or/17-19
21	or/16,20
22	9 and 21
23	22 not (comment or editorial).pt.
24	23 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations June 18, 2021

#	Searches
1	wound*.ti,ab.
2	((leg or foot or pressure) adj1 ulcer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	((atmospheric* or tissue-tolerable) adj3 plasma).ti,ab.
5	3 and 4

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2021 June 18

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [21] – High specificity strategy
- Wong: high specificity strategy

#	Searches
1	wound healing/
2	wound care/
3	wound*.ti,ab.
4	((leg or foot or pressure) adj1 ulcer*).ti,ab.
5	or/1-4
6	plasma gas/
7	plasma/
8	((atmospheric* or tissue-tolerable) adj3 plasma).ti,ab.
9	or/6-8
10	5 and 9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	or/11-12
14	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
15	or/13-14
16	10 and 15
17	16 not medline.cr.
18	17 not (exp animal/ not exp human/)
19	18 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
20	19 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 6 of 12, June 2021

#	Searches
#1	[mh ^"Wound Healing"]
#2	wound*:ti,ab
#3	(leg or foot or pressure) NEAR/1 ulcer*:ti,ab
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	[mh ^"Plasma Gases"]
#6	[mh ^"Plasma"]
#7	(atmospheric* or tissue-tolerable) NEAR/3 plasma:ti,ab
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	#4 AND #8 in Trials

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Wound Healing"[mh]
2	wound*
3	(leg OR foot OR pressure) AND ulcer*
4	#3 OR #2 OR #1
5	"Plasma Gases"[mh]
6	"Plasma"[mh]
7	(atmospheric* OR tissue-tolerable) AND plasma
8	#7 OR #6 OR #5
9	#8 AND #4

B.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
cold atmospheric plasma OR Plasma Jet OR Kinped OR Neoplas OR dielectric barrier discharge OR PlasmaDerm OR MicroPlaSter OR SteriPlas OR (cold plasma OR atmospheric plasma) AND (wound healing OR wound treatment OR chronic wound)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
cold atmospheric plasma OR Plasma Jet OR Kinped OR Neoplas OR dielectric barrier discharge OR PlasmaDerm OR MicroPlaSter OR SteriPlas OR cold plasma AND wound OR atmospheric plasma AND wound