



IQWiG-Berichte – Nr. 1552

# **Kaltplasma zur Wundbehandlung**

## **2. Addendum zum Auftrag E21-03**

### **Addendum**

Auftrag: E22-04  
Version: 1.0  
Stand: 05.07.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Kaltplasma zur Wundbehandlung – 2. Addendum zum Auftrag E21-03

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

14.04.2022

## **Interne Auftragsnummer**

E22-04

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Roland Büchter
- Ulrich Grouven
- Julia Kreis
- Ulrike Lampert
- Stefan Sauerland

**Schlagwörter**

Plasmagase, Wundheilung, Potenzialbewertung

**Keywords**

Plasma Gases, Wound Healing, Assessment of Potential

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>3</b>
<b>3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>3</b>
<b>3.2 Fokussierte Informationsbeschaffung</b> .....	<b>4</b>
3.2.1 Bibliografische Datenbanken .....	4
3.2.2 Studienregister.....	4
3.2.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	4
3.2.4 Selektion relevanter Studien.....	4
<b>3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>5</b>
4.1.1 Bibliografische Datenbanken .....	5
4.1.2 Studienregister.....	6
4.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	6
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
<b>4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung         oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien</b> .....	<b>7</b>
<b>4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien mit         Ergebnissen</b> .....	<b>8</b>
<b>4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien bzw.         abgeschlossenen Studien ohne Ergebnisse</b> .....	<b>12</b>
<b>4.5 Zusammenfassung</b> .....	<b>14</b>
<b>5 Fazit</b> .....	<b>16</b>
<b>6 Literatur</b> .....	<b>17</b>
<b>Anhang A Suchstrategien</b> .....	<b>20</b>
<b>A.1 Bibliografische Datenbanken</b> .....	<b>20</b>
<b>A.2 Suche in Studienregistern</b> .....	<b>22</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung und des 1. Addendums herangezogene abgeschlossene 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 Studien bzw. Dokumente .....	7
Tabelle 5: Ergebnisse zu etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten – binäre Daten .....	11
Tabelle 6: Ergebnisse zu etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten – stetige Daten (mehreseitige Tabelle).....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	5

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 14.04.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung der Aufträge E21-03 und E21-04 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137e Sozialgesetzbuch [SGB] V) der Methode Kaltplasma zur Wundbehandlung zu überprüfen.

## **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die Methode Kaltplasma bei chronischen Wunden festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E21-03 und im 1. Addendum E21-04 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 und im 1. Addendum berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern. Dies schloss 2 vom G-BA mit der Beauftragung übermittelte Dokumente ein.

## **Methoden**

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die die Methode Kaltplasma zur Wundbehandlung im Hinblick auf relevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung oder des 1. Addendums herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und International HTA Database. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 07.04.2022 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Personen 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 wurde zu der bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studie KPWTRIAL eine zusätzliche Publikation identifiziert. Diese liefert keine über die in der Potenzialbewertung E21-03 hinausgehenden und zur Einschätzung des Potenzials relevanten Informationen.

Es wurden 2 zusätzlich relevante abgeschlossene Studien mit Ergebnissen identifiziert. Die Ergebnisse dieser Studien führen nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

Ferner wurden 3 zusätzliche Registereinträge zu laufenden Studien bzw. abgeschlossenen Studien ohne Ergebnisse identifiziert. Diese sind jedoch wahrscheinlich nicht geeignet, um den Nutzen der Methode zu belegen.

Alle 5 zusätzlich identifizierten, laufenden oder abgeschlossenen Studien weisen geringe Fallzahlen beziehungsweise kurze Laufzeiten auf. Hinzu kommt das Problem, dass der zentrale patientenrelevante Endpunkt, die vollständige Wundheilung, in 4 der 5 Studien nicht erhoben wurde bzw. nicht erhoben wird.

### ***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 und dem 1. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden 2 zusätzlich relevante, abgeschlossene Studien identifiziert. Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten Studien führen nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials. Die identifizierten laufenden bzw. abgeschlossenen Studien ohne Ergebnisse sind mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht geeignet, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern. Die verfügbaren Studien deuten jedoch darauf hin, dass im Vergleich zur initialen Studienkonzeption eine wesentlich kleinere Erprobungsstudie für einen Nutznachweis ausreichen dürfte. Hierfür spricht insbesondere der deutliche Effekt der Kaltplasmabehandlung auf die vollständige Wundgranulation in der bislang größten Studie Strohal 2022.



## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 14.04.2022 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen E21-03 (Bewertung des Potenzials der Methode Kaltplasma zur Wundbehandlung) und E21-04 (1. Addendum) beauftragt.

In der Potenzialbewertung E21-03 [1] wurde für die Kaltplasmatherapie bei chronischen Wunden auf Basis der randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) Mirpour 2020 [2] und KPWTRIAL (Stratmann 2020) [3] das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet.

Im Rahmen des 1. Addendum E21-04 [4] erfolgte die Überprüfung des Potenzials auf Basis einer systematischen Recherche. Es wurden 5 weitere abgeschlossene RCTs identifiziert [5-9]. Darüber hinaus wurden 5 Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert: 2 zu laufenden Studien [10,11], 2 zu Studien mit unklarem Status [12,13] und 1 zu einer abgebrochenen Studie [14]. Die laufenden Studien wurden als sehr wahrscheinlich nicht geeignet angesehen, um einen Nutzen der Methode zu belegen. Das 1. Addendum führte nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials der Methode.

Die im Rahmen der zugrunde liegenden Potenzialbewertung sowie des 1. Addendums herangezogenen abgeschlossenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung und des 1. Addendums herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp
Brehmer 2015 <sup>a</sup>	[5]	RCT
Chuangsuwanich 2016 <sup>a</sup>	[6]	RCT
Isbary 2010 <sup>a</sup>	[8]	RCT
Isbary 2012 <sup>a</sup>	[7]	RCT
Mirpour 2020 <sup>b</sup>	[2]	RCT
Moelleken 2020 <sup>a</sup>	[9]	RCT
KPWTRIAL <sup>b, c</sup>	[3]	RCT
a. im Rahmen des Addendums E21-04 herangezogen b. im Rahmen der Potenzialbewertung E21-03 herangezogen c. publiziert als Stratmann 2020 RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Gegenstand der Beauftragung für das 2. Addendum war, die Aussagen zum Potenzial des gemäß § 137e SGB V positiv beschiedenen Antragsgegenstands

- Kaltplasma bei chronischen Wunden

mittels systematischer Evidenzrecherche erneut zu überprüfen.

## **2 Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die Methode Kaltplasma bei chronischen Wunden festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E21-03 und im 1. Addendum E21-04 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 und im 1. Addendum berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern. Dies schloss 2 vom G-BA mit der Beauftragung übermittelte Dokumente ein.

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 Studienregistereinträge) zu den bereits in der Potenzialbewertung und im 1. Addendum 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 Verfahrensordnung des G-BA [15]), sollte auf dieser Evidenzstufe geprüft werden, ob weitere RCTs identifiziert werden, die die in der Potenzialbewertung E21-03 und im 1. Addendum E21-04 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"> <li>▪ vollständige Wundheilung</li> <li>▪ Krankenhausaufenthaltsdauer sowie (erneute) Hospitalisierung</li> <li>▪ Schmerz</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ unerwünschte Ereignisse, insbesondere Wundkomplikationen und Komplikationen der Therapie</li> </ul> <p>Surrogatendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wundflächenveränderung</li> <li>▪ Wundgrundbeschaffenheit</li> </ul>
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup> oder laufende Studie
E8	Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung oder dem 1. Addendum herangezogen
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [16] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [17] 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 Fokussierte Informationsbeschaffung**

### **3.2.1 Bibliografische Datenbanken**

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (parallel zur Suche nach relevanten Studien) sowie der Cochrane Database of Systematic Reviews und der International 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 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Es wurden folgende weitere Informationsquellen und Suchtechniken hinzugezogen:

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

### **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. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Die identifizierten systematischen Übersichten und die vom G-BA übermittelten Dokumente 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.

## **3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse**

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18] 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 A.1. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 07.04.2022 statt.

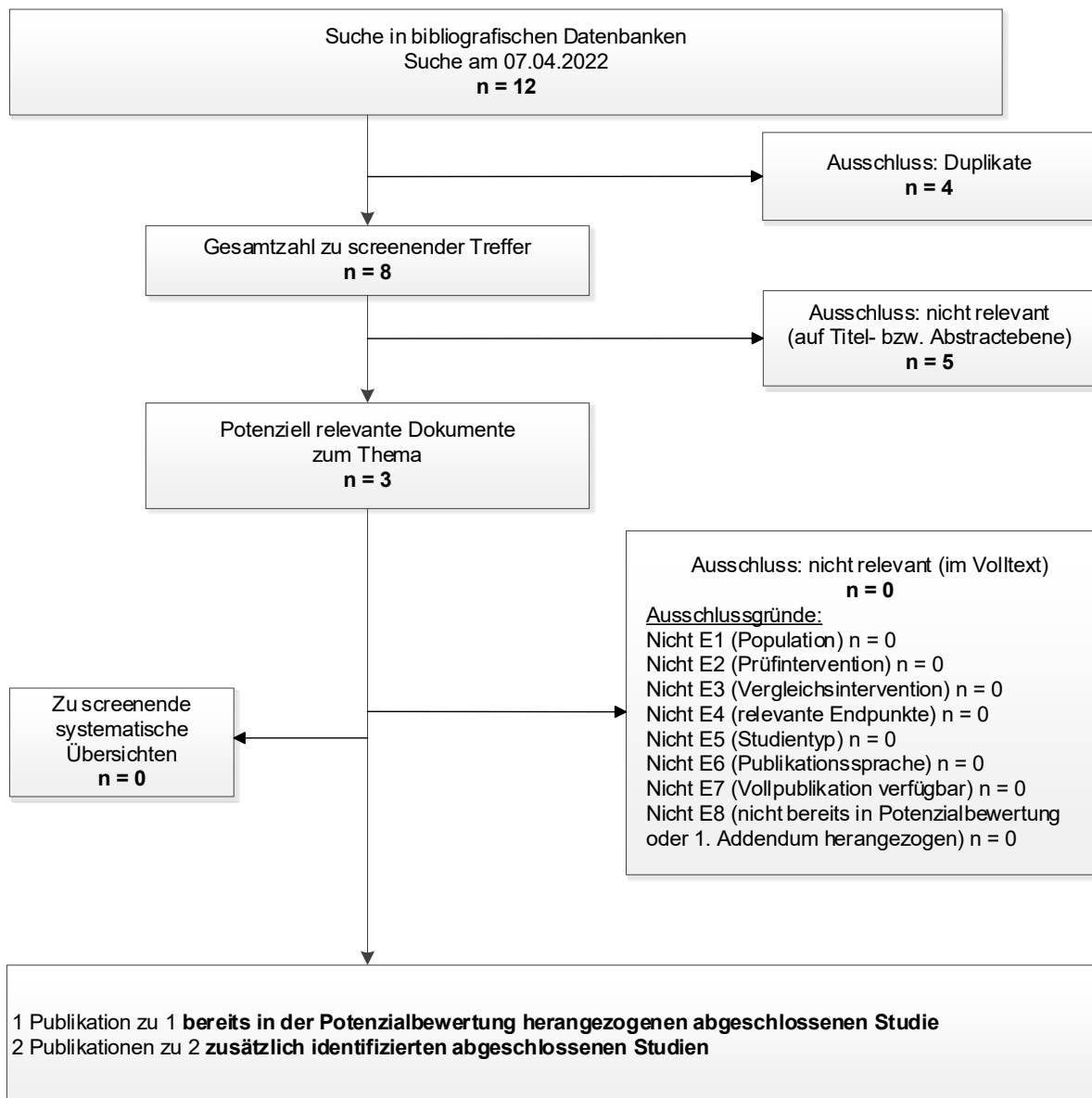


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienelektion

#### 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
<b>Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien mit Ergebnissen</b>			
NCT04965805	Strohal 2022	ClinicalTrials.gov [19]	nein
<b>Zusätzlich identifizierte laufende Studien bzw. abgeschlossene Studien ohne Ergebnisse</b>			
DRKS00025767	„Die Anwendung von physikalischem Plasma zu therapeutischen Zwecken in der modernen Wundversorgung“	Deutsches Register Klinischer Studien [20]	nein
DRKS00019943	POWER	Deutsches Register Klinischer Studien [21]	nein
ISRCTN17491903	„Efficacy of non-thermal gas plasma on sub-clinical wound infection (biofilm) in patients with diabetic ulcers“	ISRCTN [22]	nein

Zu allen weiteren aus E21-04 bekannten laufenden Studien wurden die Registereinträge auf relevante Aktualisierungen überprüft.

Die in E21-04 identifizierte Studie Irct20181012041317n1 [12] mit damals unklarem Status wurde inzwischen veröffentlicht (siehe dazu Abschnitt 4.3).

Zudem wurde der Eintrag zu der im 1. Addendum E21-04 über die Suche in Studienregistern identifizierten PETH-Studie aktualisiert [10]. Die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für diese Studie wurde demnach begonnen.

An den anderen in E21-04 identifizierten Registereinträgen (vgl. dort Tabelle 5) gab es keine Änderungen [11,13,14,23-25].

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A.2. In Erwartung des Auftrags fand die Suche in Studienregistern am 07.04.2022 statt.

#### 4.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Mit der Beauftragung des 2. Addendums wurden durch den G-BA eine kürzlich veröffentlichte S2k-Leitlinie zur Kaltplasmatherapie [26] und eine kürzlich veröffentlichte klinische Studie zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden [27] übermittelt.

Die vom G-BA übermittelte Studie Strohal 2022 [27] wurde durch die systematische Recherche für dieses Addendum identifiziert und wird zusammen mit den anderen zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien dargestellt (s. Abschnitt 4.3).

Bei der S2k-Leitlinie zum therapeutischen Einsatz von Kaltplasma [26] handelt es sich um eine konsensbasierte Leitlinie ohne systematische Aufbereitung der Evidenz. Über die Leitlinie wurden keine weiteren zusätzlich relevanten Studien identifiziert.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine systematischen Übersichten identifiziert.

#### 4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien bzw. Dokumente sind in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt wurden 8 Dokumente zu 6 Studien herangezogen. Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Studien bzw. Dokumente folgt in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4.

Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien bzw. Dokumente

Studie	Dokumente	Studientyp
<b>Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossene Studien</b>		
KPWTRIAL <sup>a</sup>	Vollpublikation [28]	RCT
<b>Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien</b>		
Samsavar 2021	Vollpublikation [29] Registereintrag <sup>b</sup> [12]	RCT
Strohal 2022	Vollpublikation [27] Registereintrag [19]	RCT
<b>Zusätzlich identifizierte laufende Studien bzw. abgeschlossene Studien ohne Ergebnisse</b>		
DRKS00025767	Registereintrag [20]	RCT
DRKS00019943	Registereintrag [21]	RCT
ISRCTN17491903	Registereintrag [22]	RCT
a. publiziert als Stratmann 2020 b. Der Registereintrag wurde bereits in E21-04 identifiziert und ist hier der Vollständigkeit halber aufgeführt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

#### 4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien

Zu der bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studie **KPWTRIAL** wurde eine weitere Publikation identifiziert [28]. Dort wurden an einer Subgruppe der Studienpopulation verschiedene Wachstumsfaktoren, Zytokine und Proteasen gemessen. Zudem enthielt die Publikation für diese Subgruppe eine Abbildung mit Daten zur Wundflächenveränderung. Die Publikation liefert keine neuen Daten zu bewertungsrelevanten Endpunkten.

Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten Publikation lieferten keine relevanten neuen Erkenntnisse und führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

### **4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien mit Ergebnissen**

Die zusätzlich identifizierten relevanten abgeschlossenen Studien mit Ergebnissen werden im Folgenden dargestellt.

#### **Studiendesign und Studienpopulationen**

In der 2-armigen, unverblindeten RCT **Strohal 2022** wurde die Kaltplasmatherapie mittels Jet-System untersucht. In der Interventions- und der Kontrollgruppe wurde jeweils eine Standard-Wundversorgung durchgeführt, die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich eine Kaltplasmatherapie. Die Standard-Wundversorgung in den beiden Armen war allerdings unterschiedlich ausgestaltet (s. u.). Es wurden 78 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 1:1 zu den Behandlungsarmen randomisiert.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit chronischen, bis zu 10 x 20 cm großen Wunden jedweder Ätiologie eingeschlossen. Rund 70 % der Teilnehmenden waren Männer, das Alter lag im Mittel bei 69 Jahren. Mehr als die Hälfte der Wunden hatten eine venöse Ursache. Die mediane Wundfläche betrug bei großer Spannweite 3,7 cm<sup>2</sup>. Die Wundentstehung lag im Durchschnitt etwa 4 Monate zurück, 40 % der Wunden wiesen klinische Zeichen einer Infektion auf. Informationen zu Grunderkrankungen, Komorbiditäten, Begleittherapien und Risikofaktoren fehlen weitgehend.

In der Kontrollgruppe wurden phasenadaptierte Wundauflagen eingesetzt, im Falle infizierter Wunden auch antimikrobielle Wundauflagen. Die Wahl der Wundauflagen richtete sich nach der klinischen Erfahrung der Behandelnden. In der Kaltplasma-Gruppe wurden herkömmliche, inaktive Wundauflagen eingesetzt. Die Behandlungsdauer betrug jeweils 6 Wochen. Das Kaltplasma wurde laut Publikation in der 1. Woche 3-mal, in der 2. Woche 2-mal und in den restlichen Wochen 1-mal appliziert. Laut Studienregistereintrag allerdings erhielten Patientinnen und Patienten mit infizierten Wunden in der 1. Woche täglich Kaltplasma. Die Wunden wurden je Sitzung mit einer Dauer von 30 Sekunden pro cm<sup>2</sup> Wundfläche behandelt.

Die für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkte aus der Studie sind Wundgrundbeschaffenheit, Wundflächenveränderung und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse. In der Studie werden außerdem Daten zur „vollständigen Wundheilung“ („complete healing“) berichtet. Die Definition der Wundheilung erfolgte in der Studie allerdings über die Summe des Granulationsgewebes: Wunden wurden als geheilt gewertet, sobald der Wundgrund zu 100 % granuliert war („100% granulation tissue, equaling complete healing“). Dies ist nicht sachgerecht, da noch keine Epithelialisierung stattgefunden hat und diese Definition daher keiner vollständigen Wundheilung entspricht [30,31]. Die hierzu berichteten Daten wurden deshalb dem Endpunkt Wundgrundbeschaffenheit zugeordnet. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte zu 8 Erhebungszeitpunkten über einen Zeitraum von 6 Wochen.



Die Studie wurde als Nichtunterlegenheitsstudie geplant. Die Studienhypothese war, dass eine Kaltplasmabehandlung unter Basis-Wundversorgung einer Wundversorgung mit Spezial-Wundauflagen (sog. „Advanced Wound Care Therapy“) nicht unterlegen ist. Als Nichtunterlegenheitsgrenze wurde eine um höchstens 15 % geringere Summe des Granulationsgewebes angegeben. Dem Vergleich liegt die Annahme zugrunde, dass die Verwendung von Spezial-Wundauflagen gegenüber herkömmlichen Wundauflagen Vorteile für die Wundheilung hat und Spezial-Wundauflagen durch den Einsatz einer Kaltplasmatherapie obsolet werden könnten. Verschiedene Leitlinien zur Wundbehandlung weisen jedoch auf fehlende bzw. unzureichende Evidenz für die Überlegenheit von Spezial-Wundauflagen hin, einschließlich wirkstoffhaltiger Wundauflagen [32,33]. In dem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die Wahl der Wundauflagen nur eine von vielen Komponenten einer adäquaten leitliniengerechten Wundversorgung darstellt. Hinzukommen u. a. die Kausaltherapie der Grunderkrankung, die symptomatische Behandlung, Wundpflegemaßnahmen, der Schutz von Wundrand und Wundumgebung sowie eine gute Versorgungscoordination und Patientenedukation. Demnach können unter einer Standard-Wundversorgung diverse Methoden subsumiert werden und ein Verzicht auf bestimmte Formen der „Advanced Wound Care“ ist nicht unbedingt als Substandard-Therapie anzusehen. Daher wird diese Studie für den Vergleich Kaltplasma zusätzlich zur Standard-Wundversorgung gegenüber alleiniger Standard-Wundversorgung herangezogen. Allerdings erschwert die fehlende Gleichbehandlung in den Gruppen die Interpretation der Studienergebnisse.

In der RCT **Samsavar 2021** wurde ebenfalls eine Kaltplasmatherapie mittels Jet-System untersucht. Es wurden 20 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 1:1 zu den Behandlungsarmen randomisiert. Im Prüfarm erfolgte zusätzlich zu einer Standard-Wundversorgung eine Kaltplasmatherapie mit einer Behandlungsdauer von 1 Minute pro cm<sup>2</sup> Wundfläche. Das Kaltplasma wurde 2-mal pro Woche appliziert. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten lediglich die Standard-Wundversorgung. Die Ausgestaltung der Standard-Wundversorgung wurde nicht genau beschrieben. Die Behandlungsdauer betrug jeweils 6 Wochen.

In die Studie wurden Patienten mit diabetischem Fußsyndrom eingeschlossen, die chronische Wunden mit einer Wundfläche von 1 bis 30 cm<sup>2</sup> hatten. An der Studie nahmen ausschließlich männliche Patienten teil; ihr Durchschnittsalter lag bei 61 Jahren, die Wundfläche betrug im Mittel circa 7 cm<sup>2</sup>. Zum Studieneinschluss bestanden die Wunden im Durchschnitt seit etwa 8 Monaten; 85 % der Patienten erhielten systemische Antibiotika zur Behandlung einer klinischen Infektion. Informationen zu Komorbiditäten, Begleittherapien und Risikofaktoren fehlten weitgehend.

Die bewertungsrelevanten Endpunkte aus der Studie sind Wundgrundbeschaffenheit, Wundflächenveränderung und unerwünschte Ereignisse. Laut Studienregister war auch eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geplant. Hierzu werden jedoch keine

Ergebnisse berichtet. Eine Begründung dafür wird nicht gegeben. Die Erhebung der Endpunkte fand 3 und 6 Wochen nach Therapiebeginn statt.

### **Einschätzung der Ergebnissicherheit**

Die Ergebnissicherheit der beiden Studien (jeweils Evidenzstufe 1b) wird schon aufgrund fehlender Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung als höchstens mäßig eingeschätzt. In der Studie **Strohal 2020** erfolgte die Endpunkterhebung unverblindet, in der Studie **Samsavar 2020** ist die Verblindung der Endpunkterhebung unklar. In der Studie **Strohal 2020** fehlt zudem eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Patientinnen und Patienten, deren Wunden vollständig granuliert waren, wurden entlassen und nicht weiter nachbeobachtet. Der Verlauf der Wundheilung bei diesen Patientinnen und Patienten ist daher nur unvollständig erfasst.

### **Ergebnisse zu relevanten Endpunkten**

In keiner der beiden identifizierten Studien wurden auf der Nutzenseite patientenrelevante Endpunkte erhoben. Die Ergebnisse zu den etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten Wundflächenveränderung und Wundgrundbeschaffenheit werden im Folgenden zusammengefasst. Die detaillierten Ergebnisse finden sich in Tabelle 5 und Tabelle 6.

Für die Surrogatendpunkte **Wundflächenveränderung** und **Wundgrundbeschaffenheit** lagen aus beiden Studien Ergebnisse vor. Sowohl Samsavar 2021 als auch Strohal 2022 zeigten für diese Surrogatendpunkte in verschiedenen Operationalisierungen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Kaltplasma-Gruppe.

Zum patientenrelevanten Endpunkt (**schwerwiegende**) **unerwünschte Ereignisse** wurden folgende Ergebnisse berichtet: In der Studie Samsavar 2021 traten laut Publikation keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Ein Patient berichtete von Schmerzen im Anschluss an die Kaltplasmabehandlung. Diese waren laut Autorengruppe jedoch erträglich und ohne Einfluss auf den Heilungsprozess.

In der Studie Strohal 2022 wird berichtet, dass im Studienzeitraum keine (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind. In der Gruppe der Standard-Wundversorgung wurde von 3 Patientinnen und Patienten berichtet, die ein Erythem entwickelten und von 3 Patientinnen und Patienten, die Zeichen einer Mazeration zeigten. Bei 2 weiteren wurden andere, nicht genauer bezeichnete Ereignisse berichtet. Die Patientenrelevanz dieser Ereignisse lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht einschätzen.

Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien mit Ergebnissen führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie Strohal 2022 folgen in Abschnitt 4.5 Überlegungen zu einer möglichen Anpassung der Fallzahlschätzung der Erprobungsstudie.

Tabelle 5: Ergebnisse zu etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten – binäre Daten

Endpunkt Studie Zeitpunkt	CAP		Standardbehandlung			Intervention vs. Vergleich			
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Wundgrundbeschaffenheit<sup>b</sup></b>									
Strohal 2022									
Baseline	39	0	0	39	0	0	-	-	< 0,001 <sup>c</sup>
1 Woche	39	0	0	39	0	0	-	-	
2 Wochen	39	3 <sup>d, e</sup>	7,7 <sup>e</sup>	39	0	0	7,58 <sup>e</sup>	[0,38; 151,72] <sup>e</sup>	
3 Wochen	39	11 <sup>d, e</sup>	28,2 <sup>e</sup>	39	0	0	31,88 <sup>e</sup>	[1,80; 563,40] <sup>e</sup>	
4 Wochen	39	16 <sup>d, e</sup>	41,0 <sup>e</sup>	39	2 <sup>d, e</sup>	5,1 <sup>e</sup>	12,87 <sup>e</sup>	[2,71; 61,21] <sup>e</sup>	
5 Wochen	39	19 <sup>d, e</sup>	48,7 <sup>e</sup>	38	2 <sup>d, e</sup>	5,1 <sup>e</sup>	17,10 <sup>e</sup>	[3,61; 81,07] <sup>e</sup>	
6 Wochen	39	23 <sup>d</sup>	59,0	38	2	5,1	25,88 <sup>e</sup>	[5,44; 123,17] <sup>e</sup>	
<p>a. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Wundgranulation wurden aus der Studie entlassen und nicht weiter nachbeobachtet; für diese Patientinnen und Patienten wurde anschließend eine vollständige Wundgranulation und eine Wundfläche von 0 cm<sup>2</sup> angenommen. Es wurde jeweils 1 Wunde pro Person ausgewertet.</p> <p>b. operationalisiert als vollständige Wundgranulation (100 % Granulationsgewebe)</p> <p>c. p-Wert aus Ereigniszeitanalyse (Log-Rank-Test)</p> <p>d. kumulative Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis einschließlich Zeitpunkt</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>CAP: Cold atmospheric Plasma; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio</p>									

Tabelle 6: Ergebnisse zu etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten – stetige Daten (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Studie Zeitpunkt Intervention Kontrolle	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Intervention vs. Vergleich		
		Lagemaß	Streuungsmaß	Lagemaß	Streuungsmaß	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Wundflächenveränderung (in cm<sup>2</sup>)<sup>b</sup></b>								
Samsavar 2021								
6 Wochen								
CAP	10	3,37	k. A.	0,1	k. A.			
Standardbehandlung	10	2,25	k. A.	0,6	k. A.	k. A.	k. A.	0,007 <sup>c</sup>
Strohal 2022								
6 Wochen								
CAP	39	3,52	[0,26; 24,26]	0	[0; 3,99]			
Standardbehandlung	38	3,84	[0,48; 45,15]	1,01	[0; 38,33]	k. A.	k. A.	< 0,001 <sup>d</sup>

Tabelle 6: Ergebnisse zu etablierten und plausiblen Surrogatendpunkten – stetige Daten (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Studie Zeitpunkt Intervention Kontrolle	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Intervention vs. Vergleich		
		Lagemaß	Streuungsmaß	Lagemaß	Streuungsmaß	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Wundflächenveränderung (Summe des Granulationsgewebes in %)°</b>								
Strohal 2022								
6 Wochen								
CAP	39	63,08	35,48	98,97	3,84			
Standardbehandlung	38	45,90	36,40	77,76	27,67	21,21	[12,04; 30,38]	0,001 <sup>f</sup>
<b>Wundflächenveränderung (Anteil vom Ausgangswert in %)°</b>								
Strohal 2022								
6 Wochen								
CAP	39	-	-	5,32	8,70			
Standardbehandlung	38	-	-	43,72	43,05	-38,40	[-52,80; -24,01]	< 0,001 <sup>f</sup>
<b>Wundgrundbeschaffenheit<sup>g, h</sup></b>								
Samsavar 2021								
6 Wochen								
CAP	10	2,5	k. A.	0,5	k. A.			
Standardbehandlung	10	3	k. A.	2	k. A.	k. A.	k. A.	0,019 <sup>c</sup>
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. Es wurde jeweils 1 Wunde pro Person ausgewertet.</p> <p>b. angegeben als Median [Minimum; Maximum]</p> <p>c. Mann-Whitney-U-Test</p> <p>d. Wilcoxon-Rangsummentest</p> <p>e. angegeben als Mittelwert (Standardabweichung)</p> <p>f. t-Test für unabhängige Stichproben</p> <p>g. Subskala des PUSH-Scores. Wertebereich 0 bis 4 (0 = verschlossen; 1 = epithelialisiert; 2 = granuliert; 3 = schmierig belegt; 4 = nekrotisch). Niedrigere Werte bedeuten bessere Wundgrundbeschaffenheit.</p> <p>h. angegeben als Median</p> <p>CAP: Cold atmospheric plasma; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Min: Minimalwert; Max: Maximalwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung</p>								

#### 4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien bzw. abgeschlossenen Studien ohne Ergebnisse

Die zusätzlich identifizierten laufenden bzw. abgeschlossenen Studien ohne Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

In der RCT **DRKS00025767** (Die Anwendung von physikalischem Plasma zu therapeutischen Zwecken in der modernen Wundversorgung) wird laut Registertrag die

Kaltplasmabehandlung mit einer Sham-Behandlung randomisiert verglichen. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden unterschiedlicher Ätiologie, einschließlich venöser, arterieller und diabetisch-neuropathischer Genese. In den Einschlusskriterien werden keine Einschränkungen hinsichtlich der Wundbeschaffenheit – etwa bezüglich ihrer Größe – angegeben. Das Kaltplasma soll 2-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 3 Wochen angewendet werden.

Als primäre Endpunkte werden die Durchblutung, Sauerstoffversorgung, Ödembildung sowie der Wundschmerz genannt. Als sekundäre Endpunkte werden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Reduktion der Wundfläche angegeben.

Insgesamt sollen 20 Patientinnen und Patienten randomisiert werden. Die Studiendauer ist mit insgesamt 4 Wochen angegeben (3 Wochen Behandlung, 1 Woche Nachbeobachtung).

Als Datum für den Einschluss des 1. Studienteilnehmenden ist im Studienregister der 12.07.2021 angegeben; gleichzeitig wird der Status der Rekrutierung als „geplant“ beschrieben. Die Studie wird in 1 Zentrum in Deutschland durchgeführt.

In der RCT **DRKS00019943** (Plasma On chronic Wounds for Epidermal Regeneration; POWER) wird die Kaltplasmabehandlung zusätzlich zu einer Wundversorgung gemäß S3-Leitlinie mit einer alleinigen leitliniengerechten Wundversorgung randomisiert verglichen. Eingesetzt wird ein Medizinprodukt, bei dem das Plasma über eine aktive Wundauflage großflächig appliziert wird.

Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit chronischen Unterschenkelwunden arterieller oder venöser Ursache. Die Wundfläche soll zum Studieneinschluss zwischen 5 und 100 cm<sup>2</sup> liegen. Das Kaltplasma soll 3-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 4 Wochen angewendet werden.

Als primärer Endpunkt wird die Reduktion der Wundfläche nach 4 Wochen angegeben. Die sekundären Endpunkte werden im Studienregistereintrag nicht explizit benannt. Es wird jedoch beschrieben, dass Veränderungen des Wundzustandes und Sicherheitsaspekte erhoben werden. Dem Eintrag ist zu entnehmen, dass dies die patientenrelevanten Endpunkte Wundverschluss, Schmerzen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen umfasst. Angaben zu einer geplanten Nachbeobachtung finden sich im Studienregister nicht.

Laut Studienregistereintrag wurde der erste Teilnehmende am 01.10.2021 in die Studie eingeschlossen; der Status der Rekrutierung wird als laufend beschrieben. Insgesamt sollen 167 Patientinnen und Patienten randomisiert werden. Die Studie wird multizentrisch in Deutschland durchgeführt.

Die RCT **ISRCTN17491903** (Efficacy of non-thermal gas plasma on sub-clinical wound infection (biofilm) in patients with diabetic ulcers) wurde 2016 gestartet. Das Ziel war, 60 Patientinnen und Patienten einzuschließen (30 pro Gruppe). Die Studie wurde 2021 vor

Erreichen der geplanten Fallzahl ohne Angabe von Gründen beendet: Laut Studienregister wurden letztlich 21 Patienten randomisiert. Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht. Beide Gruppen erhielten eine Standard-Wundversorgung. Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich eine Kaltplasmabehandlung mit einem Medizingerät, das einen Plasma-Torch erzeugt. Die Kaltplasmabehandlung erfolgte 2-mal pro Woche für einen Zeitraum von 4 Wochen mit einer Applikationszeit von 2 Minuten.

An der Studie nahmen Patientinnen und Patienten mit diabetischen Fußgeschwüren teil, die entzündete Wunden mit einer Wundfläche von 1 bis 30 cm<sup>2</sup> hatten. Als primärer Endpunkt sind das Wundvolumen, die Wundgrundbeschaffenheit und die Wundfläche angegeben. Für die Erhebung der sekundären Endpunkte wurden Wundbiopsien genommen, um die Wundflora und Keimlast zu bestimmen. Die Studie wurde an 1 Zentrum in Großbritannien durchgeführt.

Diese Studien sind wahrscheinlich nicht geeignet, einen Nutznachweis für die Kaltplasmatherapie zu erbringen. Bei den Studien DRKS00025767 und ISRCTN17491903 ist schon allein aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht zu erwarten, dass ein Nutzen gezeigt werden kann. Hinzu kommt, dass der zentrale patientenrelevante Endpunkt Wundheilung in diesen Studien laut Studienregistereinträgen nicht erhoben wird. Die POWER-Studie (DRKS00019943) hat zwar eine größere Fallzahl und scheint auch Wundverschlüsse zu erheben. Die Fallzahl liegt jedoch immer noch weit unter der geschätzten Fallzahl für die Erprobungsstudie (s. Abschnitt 4.5). Auch vor dem Hintergrund der kurzen angegebenen Beobachtungszeit von 4 Wochen ist nicht zu erwarten, dass in dieser Studie ausreichend Ereignisse (Wundverschlüsse) auftreten, um einen möglichen Nutzen der Kaltplasmatherapie nachweisen zu können.

#### **4.5 Zusammenfassung**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde zu der bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studie KPWTrial eine zusätzliche Publikation identifiziert. Diese liefert keine über die in der Potenzialbewertung E21-03 hinausgehenden und zur Einschätzung des Potenzials relevanten Informationen.

Es wurden 2 zusätzlich relevante abgeschlossene Studien mit Ergebnissen identifiziert. Die Ergebnisse dieser Studien führen nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

Ferner wurden 3 zusätzliche Registereinträge zu laufenden Studien bzw. abgeschlossenen Studien ohne Ergebnisse identifiziert. Diese sind jedoch wahrscheinlich nicht geeignet, um den Nutzen der Methode zu belegen.

Alle 5 zusätzlich identifizierten, laufenden oder abgeschlossenen Studien weisen geringe Fallzahlen beziehungsweise kurze Laufzeiten auf. Hinzu kommt das Problem, dass der zentrale patientenrelevante Endpunkt, die vollständige Wundheilung, in 4 der 5 Studien nicht erhoben wurde bzw. nicht erhoben wird.

### **Weiterführende Überlegungen zur Erprobungsstudie**

In der Potenzialbewertung E21-03 wurde in den Eckpunkten der Erprobungsstudie unter Zugrundelegung der vom Antragsteller genannten Effektstärke von 10 % (bei Annahme einer Wundheilungsrate von 25 % innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe) als grobe Approximation eine Fallzahl von 1150 Patientinnen und Patienten geschätzt. Vor dem Hintergrund des großen Effekts der Kaltplasmatherapie auf die vollständige Wundgranulation in der Studie Strohal 2022 [27] erscheint es plausibel, in der Studienplanung für die Erprobungsstudie eine optimistischere Effektstärke bezüglich der Wundheilungsrate anzunehmen. Unter ansonsten identischen Annahmen würde eine Effektstärke von 15 % anstatt der initial angenommenen 10 % die benötigte Fallzahl beispielsweise von etwa 1150 auf etwa 550 Patientinnen und Patienten verringern.

Für diese exemplarische Angabe gilt, dass sie orientierenden Charakter hat und eine genaue Kalkulationen der Fallzahl im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen muss. Wie in der Erprobungsstudie in E21-03 bereits vorgeschlagen, ist weiterhin ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung empfehlenswert, die bei Bedarf eine Anpassung der Fallzahl erlaubt.

Für Studien mit großer Fallzahl (im oben skizzierten Szenario 550 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Mehraufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer annehmen. Auf Basis dieser Annahmen ließen sich geschätzte Studienkosten von etwa 1,6 Millionen € statt etwa 3,5 Millionen € gemäß initialer Planung berechnen. Da die geschätzte Fallzahl am unteren Ende der Kategorie groß liegt, ist dies eine eher konservative Annahme. Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

## 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 und dem 1. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden 2 zusätzlich relevante, abgeschlossene Studien identifiziert. Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten Studien führen nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials. Die identifizierten laufenden bzw. abgeschlossenen Studien ohne Ergebnisse sind mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht geeignet, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern. Die verfügbaren Studien deuten jedoch darauf hin, dass im Vergleich zur initialen Studienkonzeption eine wesentlich kleinere Erprobungsstudie für einen Nutznachweis ausreichen dürfte. Hierfür spricht insbesondere der deutliche Effekt der Kaltplasmabehandlung auf die vollständige Wundgranulation in der bislang größten Studie Strohal 2022.



## 6 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kaltplasma zur Wundbehandlung; Potenzialbewertung; Auftrag E21-03 [unveröffentlicht]. 2021.
2. 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>.
3. 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>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kaltplasma zur Wundbehandlung; Addendum zum Auftrag E21-03; Auftrag E21-04 [unveröffentlicht]. 2021.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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>.
10. Plasmacure. PLASOMA Efficacy & Technology Health (PETH) Study [online]. 2021 [Zugriff: 05.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04922463>.
11. Plasmacure. PLASOMA Ultimate Safety & Efficacy Study [online]. 2021 [Zugriff: 05.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04828304>.
12. Shahid Beheshti University. Comparison of the efficacy of atmospheric pressure plasma and common treatment in diabetic patients with foot ulcer [online]. 2018 [Zugriff: 05.07.2022]. URL: <http://en.irct.ir/trial/34479>.

13. Shanghai Sixth People's Hospital. Therapeutic Effect and Safety Evaluation of Cold Atmospheric Plasma on Type 2 Diabetic Foot ulcer [online]. 2018 [Zugriff: 05.07.2022]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25247>.
14. Terraplasma medical. Cold atmospheric plasma (CAP) for reduction of bacteria in chronic skin wounds [online]. 2020 [Zugriff: 05.07.2022]. URL: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN98384076>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
16. 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](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
17. 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>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
19. Federal University Teaching Hospital Feldkirch Austria. Cold Plasma Jet kINPen Med Versus Best Practice Wound Dressings [online]. 2021 [Zugriff: 28.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965805>.
20. Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München. Die Anwendung von physikalischem Plasma zu therapeutischen Zwecken in der modernen Wundversorgung [online]. 2021 [Zugriff: 28.04.2022]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00025767>.
21. Coldplasmatech. Plasma On chronic Wounds for Epidermal Regeneration - Randomized, controlled clinical trial to investigate the efficacy of plasma therapy for the treatment of chronic, non-healing wounds in comparison to standard wound therapy [online]. 2021 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00019943>.
22. Adtec Europe. Efficacy of non-thermal gas plasma on sub-clinical wound infection (biofilm) in patients with diabetic ulcers [online]. 2021 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN17491903>.
23. Cinogy. Feasibility, Efficacy, and Safety of Venous Ulcer Treatment Using a Hand Plasma Generator (PlasmaDerm) Chronisch venöser Ulzerationen (PlasmaDerm) [online]. 2012 [Zugriff: 05.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415622>.
24. 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: 05.07.2022]. URL: <http://en.irct.ir/trial/412>.

25. Ruhr University of Bochum. Cold Plasma Therapy for Acceleration of Wound Healing in Diabetic Foot [online]. 2021 [Zugriff: 05.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205942>.
26. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Rationaler therapeutischer Einsatz von kaltem physikalischem Plasma; AWMF-Register-Nr.: 007 – 107 [online]. 2022 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-1071\\_Rationaler-therapeutischer-Einsatz-von-kaltem-physikalischem-Plasma\\_2022-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-1071_Rationaler-therapeutischer-Einsatz-von-kaltem-physikalischem-Plasma_2022-02.pdf).
27. Strohal R, Dietrich S, Mittlbock M et al. Chronic wounds treated with cold atmospheric plasmajet versus best practice wound dressings: a multicenter, randomized, non-inferiority trial. *Sci Rep* 2022; 12(1): 3645. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-07333-x>.
28. Hiller J, Stratmann B, Timm J et al. Enhanced growth factor expression in chronic diabetic wounds treated by cold atmospheric plasma. *Diabet Med* 2022: e14787. <https://dx.doi.org/10.1111/dme.14787>.
29. Samsavar S, Mahmoudi H, Shakouri R et al. The evaluation of efficacy of atmospheric pressure plasma in diabetic ulcers healing: A randomized clinical trial. *Dermatol Ther* 2021; 34(6): e15169. <https://dx.doi.org/10.1111/dth.15169>.
30. Gould L, Li WW. Defining complete wound closure: Closing the gap in clinical trials and practice. *Wound Repair Regen* 2019; 27(3): 201-224. <https://dx.doi.org/10.1111/wrr.12707>.
31. Cullum N, Buckley H, Dumville J et al. Wounds research for patient benefit: a 5-year programme of research. *Programme Grants for Applied Research* 2016; 4(13). <https://dx.doi.org/10.3310/pgfar04130>.
32. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung. Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz [online]. 2012 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/091-0011\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-0011_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).
33. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic wounds: advanced wound dressings and antimicrobial dressings [online]. 2016 [Zugriff: 11.05.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/esmpb2/resources/chronic-wounds-advanced-wound-dressings-and-antimicrobial-dressings-pdf-1502609570376901>.
34. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.
35. 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 Suchstrategien

### A.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach systematischen Übersichten und Primärstudien

##### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 06, 2022>

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [34]
- Systematische Übersicht: Wong [35]

#	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.
25	24 and 20210616:3000.(dt).

## 2. The Cochrane Library

*Suchoberfläche: Wiley*

Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2022

#	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
#10	#9 with Cochrane Library publication date from Jun 15th 2021 to present, in Trials

## 3. International HTA Database

*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	"Wound Healing"[mh]
2	wound* [Title] OR wound* [abs]
3	((leg OR foot OR pressure) AND ulcer*)[Title] OR ((leg OR foot OR pressure) AND ulcer*)[abs]
4	#3 OR #2 OR #1
5	"Plasma Gases"[mh]
6	"Plasma"[mh]
7	((atmospheric* OR tissue-tolerable) AND plasma)[Title] OR ((atmospheric* OR tissue-tolerable) AND plasma)[abs]
8	#7 OR #6 OR #5
9	#8 AND #4 [From 2021 to current]

## A.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 Kinpen 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://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

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