Behandlung chronischer Wunden mit kaltem Plasma: eine randomisierte, einfach-verblindete, placebokontrollierte klinische Studie

Die Autoren:

Strohal Robert[(1) *], Mittlböck Martina[2], Lisa Gebhardt[4] Hämmerle Gilbert[3]

Zugehörigkeiten:

1 Abteilung für Dermatologie, Akademisches Bundeslehrkrankenhaus Feldkirch, Carinagasse 45-47, 6800 Feldkirch, Österreich, Robert.strohal@aon.at, Tel: 0043 664 1142 140

2 Zentrum für Medizinische Datenwissenschaft, Institut für Klinische Biometrie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich, martina.mittlboeck@meduniwien.ac.at ,tel: 0043 (0) 1 40400 22760

3 Zentrale Ambulanz für Wundversorgung, Abteilung für Krankenpflege, Akademisches Lehrkrankenhaus Bregenz, Bregenz, Österreich. gilbert.haemmerle@lkhb.at, Tel:0043 676 3426 136

4 terraplasma medical GmbH, Parkring 32, 85748 Garching b. München, lisa.gebhardt@terraplasma-medical.com Tel:+49 1512 9706501

Haftungsausschluss

Diese Studie wurde im Journal of Wound Care am tt.mm.jjjj veröffentlicht. Urheberrecht: JoWC, Zitat:Treatment of chronic wounds with cold plasma: a randomised, single-blind, placebo-controlled clinical study

Robert Strohal, Martina Mittlböck, Lisa Gebhardt, and Gilbert Hämmerle

Journal of Wound Care 0 0:0, 1-13

Interessenskonflikt:

Die Studie wurde mit einer Forschungsförderung der terraplasma medical GmbH, München, Deutschland, durchgeführt.

Das Kaltplasma-Gerät (plasma care; terraplasma medical GmbH, Deutschland), das Placebo-Gerät (Placebo-Gerät; terraplasma medical GmbH, Deutschland) und die Spacer wurden von der terraplasma medical GmbH finanziert. Lisa Gebhardt ist Mitarbeiterin der terraplasma medical. Die anderen Autoren haben keine Interessenkonflikte anzugeben.

Zusammenfassung

Ziel dieser prospektiven, multizentrischen, randomisierten, einfach verblindeten Studie war es, die wundheilende Wirkung von kaltem Plasma (CAP) bei Patienten mit chronischen Wunden zu untersuchen. Insgesamt 70 Patienten wurden eingeschlossen und erhielten entweder kaltes Plasma zusätzlich zur Standardbehandlung oder Placebo neben der Standardbehandlung. Zur Kaltplasmabehandlung wurde das Gerät plasma care® von terraplasma medical verwendet, das Placebo-Gerät ist ein optisch und akustisch nicht zu unterscheidendes Gerät derselben Firma. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verringerung der Wundgröße und eine beschleunigte Heilung in der mit dem plasma care behandelten Gruppe. Diese Ergebnisse legen nahe, dass kaltes Plasma (CAP) eine wirksame und gut verträgliche Therapie zur Verbesserung der Wundheilung bei Patienten mit chronischen Wunden ist.

Einleitung

Chronische Wunden stellen eine große Herausforderung für die Gesundheit der Gesellschaft dar, da sie die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen, Schmerzen, Mobilitätsprobleme und psychischen Stress verursachen und gleichzeitig hohe Behandlungskosten verursachen.[1,2] Trotz Fortschritten bei

Wundauflagen und spezialisierter Pflegebleibt die Behandlung chronischer Wunden schwierig, was den Bedarf an neuen Ansätzen verdeutlicht, die die Komplexität der Wunde und die zugrunde liegende Krankheit berücksichtigen.

Kaltes atmosphärisches Plasma (CAP) hat sich in den letzten Jahren als vielversprechende Behandlungsmethode etabliert.[3–6] Es wird durch die Ionisierung von Gasen mittels elektrischer Felder erzeugt und produziert Ionen, Radikale und Moleküle, die zelluläre Prozesse stimulieren und Infektionen bekämpfen können. Die antibakterielle Wirkung von CAP ist besonders wertvoll gegen Bakterien, sogar gegen antibiotikaresistente Stämme,[7–14] und Pilze, die bei chronischen Wunden häufig auftreten.[15,16]

Auf zellulärer Ebene induziert CAP oxidativen Stress, aktiviert Wege zur Zellregeneration und zum Zellwachstum und inaktiviert gleichzeitig Krankheitserreger.[15,17–19] Diese doppelte Wirkung beschleunigt die Heilung, reduziert Rötungen, Juckreiz und hat positive Effekte bei der Wundheilung sowie der Inaktivierung von Bakterien. CAP senkt weiter den pH-Wert der Wunde, indem es ihn von alkalisch (was Bakterien begünstigt) in einen saureren Bereich verschiebt, was das Bakterienwachstum hemmt und die Heilung fördert.[20–23]

Angesichts ihres vielversprechenden Potenzials soll in dieser Studie untersucht werden, ob die Kaltplasmabehandlung die Wundheilung im Vergleich zu Placebo bei verschiedenen Wundtypen und -stadien signifikant verbessert. Außerdem werden Parameter wie Infektionskontrolle, pH-Senkung, Exsudatmanagement, Schmerzen, Empfindung und Verträglichkeit bewertet, um die Vorteile von CAP bei der Behandlung chronischer Wunden besser zu verstehen.

Methoden

Studiendesign und Patienten

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, einfach verblindete Studie in Österreich, die in Feldkirch und Bregenz durchgeführt wurde. Sie lief von April 2023 bis Oktober 2024 und umfasste 70 Patienten im Alter von 18 bis 95 Jahren mit chronischen Wunden, die eine Größe von bis zu 20 x 10 cm hatten.

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, Antibiotikatherapie, akute Wunden, Nekrosen über 30 % und Allergien gegen kaltes Plasma. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag bei 68 Jahren. In der Studie waren etwa 39 % der Patienten in der Kaltplasmagruppe Männer. Die Wunden hatten unterschiedliche Ursachen, wobei etwa 50 % venöse Wunden und etwa 40 bis 60 % Mixtum waren. Außerdem hatten etwa 83 % der Patienten in der Kaltplasmagruppe Diabetes.

Untersucht wurden die Wundfläche, der Wund-pH-Wert, Schmerzen, lokale Infektionen, Exsudatmenge, Verträglichkeit und subjektives Empfinden an den Tagen (d) 0 (V0), 3 (V1), 7 ± 2 (V2), 10 ± 2 (V3), 14 ± 2 (V4), 21 ± 2 (V5), 28 ± 2 (V6), 35 ± 2 (V7) und 42 ± 2 (V8).

Behandlung.

Beide Gruppen wenden die gleichen Verfahren an: die Reinigung der Wunde mit Kochsalzlösung oder, bei Infektion, mit einem Antiseptikum, sowie, falls notwendig, das Débridement und die Verwendung eines sterilen Abstandshalters, der an visuell identischen Geräten befestigt ist. Die Wundbehandlung erfolgt Phasen- und Leitliniengerecht (Standard of care,) wobei der Verband alle 2-3 Tage oder bei einer Infektion täglich gewechselt wird. Initial werden die Wunden vermessen und der Gefäßstatus beurteilt; die Wundlokalisation wird nicht dokumentiert, außer bei ausgeschlossenen Druckgeschwüren.

Beide Gruppen folgen dem gleichen Anwendungsschema: In der ersten Woche am Montag, Mittwoch und Freitag, in den folgenden Wochen am Montag und Donnerstag, ab Woche 4 erfolgt die Kaltplasma Behandlung mit dem plasma care (terraplasma medical GmbH, Garching bei München, Deutschland) oder Placebo Behandlung wöchentlich. Nach der Behandlung werden die Verbände nach der Einschätzung des Arztes angelegt, inklusive Kompressionstherapie bei venösen Ulzera. Die Patienten werden randomisiert und erhalten entweder die Behandlung mit dem plasma care oder mit einem identisch aussehenden Placebogerät. Eine doppelte Verblindung ist aufgrund des charakteristischen Ozongeruchs des plasma care nicht möglich, da dieser von erfahrenen Anwendern wahrgenommen werden kann, den Patienten jedoch unbekannt ist.

Das plasma care () gibt während 60-sekündiger Anwendungen kaltes Plasma ab; die Placebogruppe verwendet ein identisches Gerät ohne Plasma.. Das Anwendungsschema ist ebenfalls identisch. In der Plasmagruppe werden keine zusätzlichen Antiseptika oder antimikrobielle Wundauflagen verwendet. In der Placebogruppe können bei Bedarf, insbesondere bei infizierten Wunden, Antiseptika (z. B. Octenidin) sowie antimikrobielle Wundauflagen eingesetzt werden.

Ethische Genehmigung und Patienteneinwilligung

Die Studie wurde von der Vorarlberger Ethikkommission nach dem österreichischen Medizinproduktegesetz (Ethikkommission EK-2-3/2023) in Übereinstimmung mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki (1975) genehmigt. Von allen Teilnehmern wurde vor Beginn der Studie eine informierte Zustimmung eingeholt. Die Studie ist registriert unter der Nummer NCT07050667.

Ergebnisse

Die Studienergebnisse zeigten, dass die Verwendung des plasma care die Wundheilung im Vergleich zu Placebo deutlich verbesserte. Insbesondere war die Wundfläche am Tag 42 in der Plasmagruppe mit einem geometrischen Mittelwert von 0,012 cm² deutlich kleiner als in der Placebogruppe mit 0,805 cm² (p<0,0001). Während der gesamten Studie heilten die mit dem plasma care behandelten Wunden schneller ab, mit einer größeren durchschnittlichen Abnahme der Wundgröße pro Besuch (0,70 cm² in der Plasmagruppe gegenüber 0,36 cm² in der Placebo Gruppe) (Abbildung1). Auch die prozentuale Verringerung der Wundgröße im Vergleich zum Ausgangswert war in der Plasmagruppe signifikant höher (p<0,0001).

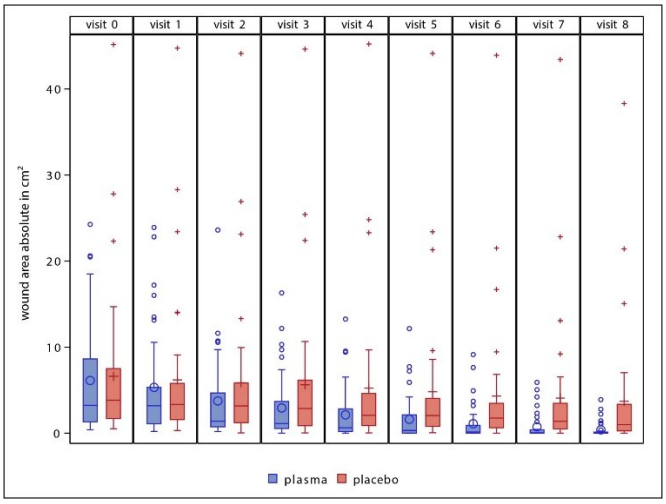


Abbildung1 : Absolute Wundgröße (cm²) im Zeitverlauf in beiden Studienarmen. Das plasma care reduzierte die Wundfläche im Vergleich zum Placebo-Gerät am Tag 42 signifikant (geometrisches Mittel: 0,012 cm², 95% CI 0,004-0,034 vs. 0,805 cm², 95% CI 0,362-1,787; p < 0,0001).

In der Plasmagruppe kam es bei 54,3 % der Patienten zu einem vollständigen Wundverschluss, bis zum 8. Besuch, wobei schon beim 3. Besuch vollständig abgeheilte Wunden auftraten. In der Placebogruppe hingegen kam es nur bei 5,7 % der Patienten zu einem vollständigen Wundverschluss bis zum 8. Besuch. Die Tage bis zur vollständigen Heilung variierten, wobei einige mit Plasma behandelte Wunden bereits am Tag 10 heilten, während die Heilung in der Placebogruppe viel langsamer und seltener erfolgte.

Der pH-Wert der mit dem plasma care behandelten Wunden sank im Laufe der Zeit signifikant und erreichte am Tag 42 einen Durchschnittswert von 7,73, verglichen mit 9,11 in der Placebogruppe (p<0,0001). Die pH-Senkung war in der Plasmagruppe schneller, mit einer durchschnittlichen Abnahme von -0,26 pro Besuch gegenüber -0,13 in der Placebogruppe (Abbildung2).

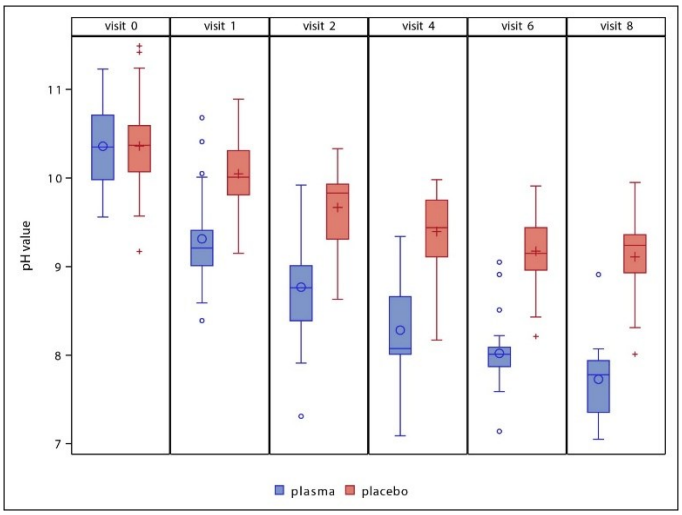


Abbildung2 : Durchschnittlicher pH-Wert: Der Boxplot zeigt den pH-Wert der Wunden über die Besuche bis zu V8. Mit CAP behandelte Wunden hatten einen signifikant niedrigeren pH-Wert bei V8 (7,73 ± 0,45) im Vergleich zu Placebo (9,11 ± 0,49, p < 0,0001). Der pH-Wert sank mit dem plasma care signifikant schneller (durchschnittlich -0,26 pro Besuch) als mit Placebo (-0,13, p < 0,0001).

In der Plasmagruppe berichteten die Patienten früher über eine Schmerzlinderung, die bereits zu dem 3. Besuch signifikant war, während in der Placebogruppe bis zum 42. Tag keine nennenswerte Schmerzlinderung eintrat. Dies spiegelte sich auch in den Ergebnissen der Visuellen Analogskala (VAS) wider, die auf eine bessere Schmerzbehandlung durch die Plasmabehandlung hinweist (Abbildung3).

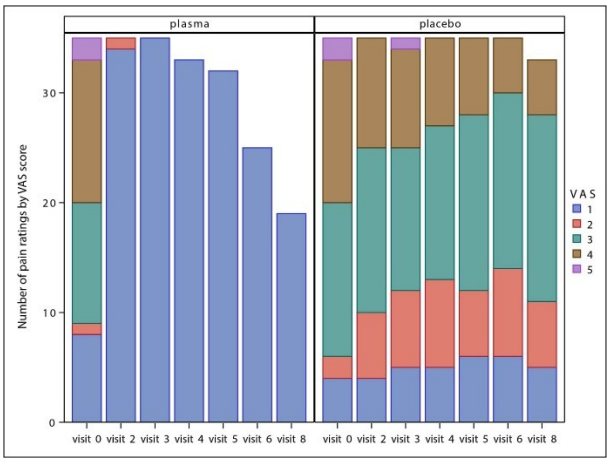


Abbildung3 : Schmerzen - VAS-Score: Die Patienten bewerteten die Schmerzlinderung anhand der VAS-Skala. Das plasma care zeigte eine Schmerzreduzierung bis zum 7. Tag (Besuch 2), während die Placebogruppe nicht einmal bis zum 42. Ein VAS-Score von 1 bedeutet klinisch unbedeutende Schmerzen.

Die Bewertung der Infektionen anhand des PGA-Scores lieferte aufgrund der geringen Anzahl von Infektionen in beiden Gruppen keine eindeutigen Ergebnisse. Die Abheilung der Infektionen erfolgte jedoch in der Plasmagruppe schneller, in der Regel innerhalb von 10 Tagen, im Vergleich zu 28 Tagen in der Placebogruppe.

Die Exsudatmenge war in der Plasmagruppe am 42. Tag signifikant besser, wobei 82,9 % ein "geheiltes oder schwaches" Exsudat aufwiesen, verglichen mit nur 17,1 % in der Placebogruppe (p<0,0001) (Abbildung4). Sowohl das plasma care als auch das Placebo wurden gut vertragen, es traten keine nennenswerten unerwünschten Ereignisse auf; nur je ein Fall von Rötung wurde in pro Gruppe beobachtet. Die Patienten berichteten über keine besonderen Empfindungen während der Behandlung, was auf eine gute Verträglichkeit hindeutet.

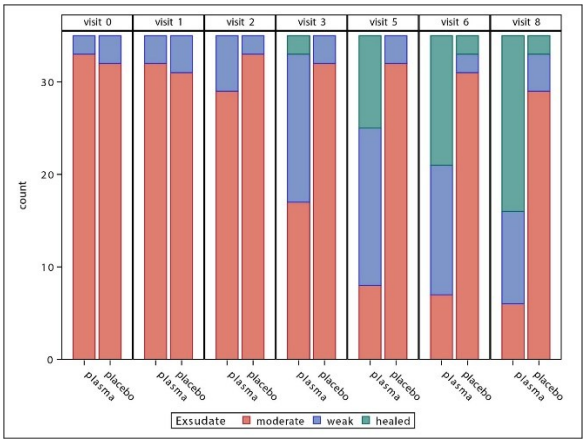


Abbildung4 : Exsudat: Bei Visite 8 (Tag 42) wiesen 82,9 % der mit dem plasma care behandelten Patienten "geheilte oder schwache" Exsudat Werte auf, verglichen mit nur 17,1 % in der Placebogruppe (p<0,0001).

Insgesamt war die Kaltplasmatherapie sicher, gut verträglich und zeigte im Vergleich zu Placebo eine überlegene Wirksamkeit bei der Reduzierung der Wundgröße, der Beschleunigung der Heilung, der Senkung des pH-Werts, der Schmerzlinderung und der Verbesserung des Exsudatmanagements.

Diskussion

Diese Studie zeigt, dass kaltes atmosphärisches Plasma (CAP) die Heilung chronischer Wunden im Vergleich zu Placebo deutlich verbessert. Die mit CAP behandelten Wunden wiesen eine stärkere Wundgrößenreduzierung, eine schnellere Heilung und eine Normalisierung des pH-Werts auf, was die Wirksamkeit der Therapie unterstützt. Der erste vollständige Wundverschluss erfolgte in der plasma care-Gruppe innerhalb von 10 Tagen mit insgesamt 19 geheilten Wunden bis zum Ende der Studie, während es in der Placebo-Gruppe 28 Tage dauerte und nur 2 Wunden vollständig abheilten. Zudem verringerte sich die Wundgröße in der Plasmagruppe um durchschnittlich 0,7cm² pro Besuch, während in der Placebo Gruppe mit 0,36cm² lediglich eine etwa halb so schnelle Reduktion erreicht wurde.

Zudem war die Exsudatmenge am Tag 42 signifikant besser in der plasma care-Gruppe: 82,9 % der Patienten zeigten ein „geheiltes oder schwaches“ Exsudat, verglichen mit nur 17,1 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$). Auch die signifikante Schmerzreduktion mit Plasma ab dem dritten Besuch wurde von der Placebo-Gruppe nicht einmal am Ende des Beobachtungszeitraums erreicht.
Die digitale Messung der Wundparameter gewährleistete eine objektive und unverfälschte Bewertung der Ergebnisse. Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, was auf eine gute Sicherheit und Verträglichkeit hindeutet. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, in denen die wundheilende Wirkung von CAP dokumentiert wurde[7,15,16,18,23,24] .

Die therapeutischen Wirkungen des plasma care sind teilweise auf reaktive Spezies wie reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS und RNS) zurückzuführen. Diese Spezies lösen zelluläre Prozesse aus, die an Entzündungen, Geweberegeneration und pH-Regulierung beteiligt sind. Die beobachtete Senkung des Wund-pH-Wertes fördert ein weniger bakterienfreundliches Milieu und unterstützt die Heilung[25,26] . Die Verbesserung des pH-Werts, zusammen mit dem verbesserten Exsudat Management und der Schmerzlinderung, trägt zu einem schnelleren Wundverschluss sowie zur besseren Lebensqualität des Patienten bei.[20,23,27]

Zu den Einschränkungen dieser Studie gehören die nur einfache Verblindung und die geringe Anzahl infizierter Wunden. Trotzdem sprechen die primären Ergebnisse für den klinischen Nutzen von CAP.

Andere Studien und Übersichten, wie z. B. die EWMA-Publikation, bestätigen das Potenzial von CAP als sicheres, wirksames Hilfsmittel bei der Wundversorgung.[6]

Schlussfolgerung

Die Kaltplasmatherapie mit dem plasma care beschleunigt die Heilung, verringert die Wundgröße und verbessert Parameter wie pH-Wert, Schmerzen und Exsudat. Es handelt sich um eine sichere, gut

verträgliche und vielversprechende Behandlungsoption, die die Gesundheitskosten senken und die Lebensqualität der Patienten verbessern kann.

Referenzen

1. Vos, T. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* **388**, 1545–1602 (2016).
2. Martinengo, L. *et al.* Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology* **29**, 8–15 (2019).
3. Arndt, S., Unger, P., Berneburg, M., Bosserhoff, A.-K. & Karrer, S. Cold atmospheric plasma (CAP) activates angiogenesis-related molecules in skin keratinocytes, fibroblasts and endothelial cells and improves wound angiogenesis in an autocrine and paracrine mode. *J Dermatol Sci* **89**, 181–190 (2018).
4. Hasse, S. *et al.* Induction of proliferation of basal epidermal keratinocytes by cold atmospheric-pressure plasma. *Clinical and Experimental Dermatology* **41**, 202–209 (2016).
5. Bolgeo, T. *et al.* The Role of Cold Atmospheric Plasma in Wound Healing Processes in Critically Ill Patients. *J Pers Med* **13**, 736 (2023).
6. Cold Plasma An emerging technology for clinical use in wound healing :: Cambridge Media Journals. https://journals.cambridgemedia.com.au/jwm/volume-25-number-3/cold-plasma-emerging-technology-clinical-use-wound-healing.
7. Isbary, G. *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.* **163**, 78–82 (2010).
8. Zimmermann, J. L. *et al.* Test for bacterial resistance build-up against plasma treatment. *New Journal of Physics* **14**, 073037 (2012).
9. Becker, S. *et al.* Effects of cold atmospheric plasma (CAP) on bacteria and mucosa of the upper aerodigestive tract. *Auris Nasus Larynx* **46**, 294–301 (2019).
10. Daeschlein, G. *et al.* In Vitro Susceptibility of Important Skin and Wound Pathogens Against Low Temperature Atmospheric Pressure Plasma Jet (APPJ) and Dielectric Barrier Discharge Plasma (DBD). *Plasma Processes and Polymers* **9**, 380–389 (2012).
11. Daeschlein, G. *et al.* In Vitro Killing of Clinical Fungal Strains by Low-Temperature Atmospheric-Pressure Plasma Jet. *IEEE Transactions on Plasma Science* **39**, 815–821 (2011).
12. Daeschlein, G. *et al.* Antimicrobial Efficacy of a Historical High-Frequency Plasma Apparatus in Comparison With 2 Modern, Cold Atmospheric Pressure Plasma Devices. *Surg Innov* **22**, 394–400 (2015).
13. Daeschlein, G. *et al.* Skin and wound decontamination of multidrug-resistant bacteria by cold atmospheric plasma coagulation. *J Dtsch Dermatol Ges* **13**, 143–150 (2015).
14. Heinlin, J. *et al.* Contact-free inactivation of Trichophyton rubrum and Microsporum canis by cold atmospheric plasma treatment. *Future Microbiol* **8**, 1097–1106 (2013).
15. Isbary, G. *et al.* Cold atmospheric argon plasma treatment may accelerate wound healing in chronic wounds: Results of an open retrospective randomized controlled study in vivo. *Clinical Plasma Medicine* **1**, 25–30 (2013).
16. Heinlin, J. *et al.* Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Repair Regen* **21**, 800–807 (2013).
17. Arndt, S. *et al.* Cold atmospheric plasma (CAP) changes gene expression of key molecules of the wound healing machinery and improves wound healing in vitro and in vivo. *PLoS ONE* **8**, e79325 (2013).
18. Stratmann, B. *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* **3**, e2010411 (2020).
19. Friedman, P. C., Miller, V., Fridman, G., Lin, A. & Fridman, A. Successful treatment of actinic keratoses using nonthermal atmospheric pressure plasma: A case series. *Journal of the American Academy of Dermatology* **76**, 349–350 (2017).
20. Schneider, L. A., Korber, A., Grabbe, S. & Dissemond, J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Arch Dermatol Res* **298**, 413–420 (2007).
21. Rumbaugh, K., Watters, C. & Yuan, T. Beneficial and deleterious bacterial–host interactions in chronic wound pathophysiology. *Chronic Wound Care Management and Research* **2015**, (2015).

22. McArdle, C., Coyle, S. & Santos, D. The impact of wound pH on the antibacterial properties of Medical Grade Honey when applied to bacterial isolates present in common foot and ankle wounds. An in vitro study. *Journal of Foot and Ankle Research* **16**, 66 (2023).
23. Strohal, R., Dietrich, S., Mittlböck, M. & Hämmerle, G. Chronic wounds treated with cold atmospheric plasmajet versus best practice wound dressings: a multicenter, randomized, non-inferiority trial. *Sci Rep* **12**, 3645 (2022).
24. Heinlin, J. *et al.* A randomized two-sided placebo-controlled study on the efficacy and safety of atmospheric non-thermal argon plasma for pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **27**, 324–331 (2013).
25. Braný, D., Dvorská, D., Halašová, E. & Škovierová, H. Cold Atmospheric Plasma: A Powerful Tool for Modern Medicine. *Int J Mol Sci* **21**, 2932 (2020).
26. Kazemi, A., Nicol, M. J., Bilén, S. G., Kirimanjeswara, G. S. & Knecht, S. D. Cold Atmospheric Plasma Medicine: Applications, Challenges, and Opportunities for Predictive Control. *Plasma* **7**, 233–257 (2024).
27. Sim, P., Strudwick, X. L., Song, Y., Cowin, A. J. & Garg, S. Influence of Acidic pH on Wound Healing In Vivo: A Novel Perspective for Wound Treatment. *Int J Mol Sci* **23**, 13655 (2022).