

## S2k-Leitlinie

# Rationaler therapeutischer Einsatz von kaltem physikalischem Plasma

AWMF-Register-Nr.: 007 – 107

Schlagworte: Wundbehandlung, Kaltplasma

### Zitation der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

Rationaler therapeutischer Einsatz von kaltem physikalischem Plasma

Version 1.0 vom 23. Februar 2022

Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-054.html>

Zugriff am (Datum)

Stand: 23/Feb/2022

Gültig bis: 23/Feb/2025

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Dr. Hans-Robert Metelmann

## Inhalt

Leitlinienempfehlung.....	4
Präambel .....	4
1. Grundlagen der Anwendung von kaltem physikalischem Plasma.....	5
Generierung von kaltem Plasma .....	5
Wirkprinzip.....	7
Klinische Wirksamkeit .....	9
2. Beurteilung der Therapieoptionen .....	10
Plasmageräte.....	10
Indikationsgebiet.....	10
Klinische Anwendung .....	11
Durchführung.....	12
Unerwünschte Wirkungen .....	13
Hinweise .....	14
Sonstiges .....	16
3. Zusammenfassung und Empfehlungen .....	16
4. Zur Entwicklung der Leitlinie .....	17
Vorgeschichte.....	17
Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas .....	18
Zielorientierung der Leitlinie.....	19
Patientenzielgruppe .....	19
Anwenderzielgruppe und Versorgungsbereich .....	19
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen.....	20
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patientinnen und Patienten .....	21
Schlüssel Fragen .....	21
Strategie zur Literaturrecherche.....	21
Textentwicklung.....	22
Konsensfindung.....	22
Redaktionelle Unabhängigkeit und Interessenerklärung sowie Umgang mit Interessenkonflikten .....	23
Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften.....	24
Gültigkeit und Aktualisierung.....	24
5. Literatur .....	25
Anhänge .....	35
Anhang 1: Patienteninformation .....	35
Anhang 2: Patienteninformation ( <i>in englischer Sprache</i> ) .....	41
Anhang 3: Erklärungen zum Interessenkonflikt.....	47
Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	47

## Abbildungsverzeichnis

*Abbildung 1.* Unterschiedliches Angebot des nutzbaren Kaltplasmas, erzeugt als Düsenstrahl im Handstück (links), als Plasma-Torch am Handstück (mittig) oder Teppich-artig zwischen Handstück und Hautoberfläche (rechts).....6

*Abbildung 2.* Kaltes physikalisches Plasma in der Komplexität seiner Zusammensetzung ("Plasmacocktail") ..... 8

*Abbildung 3.* Chronische und infizierte Wunde. Ausgangssituation (links) und Ergebnis einer rationalen Behandlung mit kaltem physikalischem Plasma und Wundtoilette (rechts). Der Fall zeigt eine Anwendungsbeobachtung: Mit der Applikation von Plasma als ergänzende Maßnahme zur Standardwundbehandlung kam der Abheilungsprozess in Gang. .... 9

*Abbildung 4.* Ulzerierte und anaerob kontaminierte Halslymphknoten-Metastase eines Mundhöhlenkarzinoms. Ausgangssituation (links) und Ergebnis einer palliativ intendierten Applikation von kaltem physikalischem Plasma (rechts). Der Fall zeigt eine Anwendungsbeobachtung: Mit der Applikation von Plasma als ergänzende Maßnahme zur palliativen Standardbehandlung kam es zur Dekontamination, Beseitigung der Geruchsentwicklung, Schmerzreduktion und zu einer passageren Tumorremission. .... 10

## Leitlinienempfehlung

Zum rationalen therapeutischen Einsatz von kaltem physikalischem Plasma als Ergänzung zur leitliniengerechten jeweiligen Standardtherapie gibt es folgende Empfehlungen:

1. Es kann die kurative Behandlung von chronischen und infizierten Wunden durch Applikation von physikalischem Kaltplasma und entsprechende Wundtoilette empfohlen werden.<sup>1</sup> Wo erforderlich, sollte sie ergänzt werden durch fachärztliche Therapie relevanter Co-Morbiditäten.
2. Es kann vorgeschlagen werden, die palliative Behandlung von ulzerierten, offenen, anaerob kontaminierten Tumormetastasen mit physikalischem Kaltplasma als Maßnahme zur Keimreduktion und damit Bekämpfung der Geruchsentwicklung und Schmerzhaftigkeit durchzuführen.
3. Wo es die Umstände erlauben und sinnvoll machen, kann die Applikation von physikalischem Kaltplasma nach erfolgter Qualifikation durch Fachpflegekräfte in delegierter Tätigkeit empfohlen werden.

Die Empfehlungen beruhen auf einem starken Expertenkonsens.

## Präambel

Die vorliegende Leitlinie soll zu einem rationalen therapeutischen Einsatz von kaltem physikalischem Plasma in Praxis und Klinik beitragen, um das Potenzial dieser neuen Technologie zum Nutzen der Patientinnen und Patienten voll auszuschöpfen und dabei Behandlungsfehler oder eine Überextension der Indikationsstellung zu vermeiden.

---

<sup>1</sup> Isbary et al. 2010, Isbary et al. 2012, Isbary et al. 2013, Brehmer et al. 2015, Ulrich et al. 2015, Chuangsuwanich et al. 2016, Moelleken et al. 2020, Stratmann et al. 2020, Mirpour et al. 2020, Strohal et al. 2022 [1-10]

## 1. Grundlagen der Anwendung von kaltem physikalischem Plasma

Bei *kaltem physikalischem Plasma* im Sinne der Leitlinie handelt es sich um ionisiertes Gas im Temperaturbereich der Körpertemperatur, das mit als Medizinprodukt zugelassenen Geräten unmittelbar während der Behandlung generiert und appliziert werden kann. In der wissenschaftlichen Literatur und bei der medizinischen Anwendung sind weitere Bezeichnungen in Gebrauch, u. a. *Cold Atmospheric Pressure Plasma*, *CAP*, *kaltes Atmosphärendruckplasma*, *kaltes Plasma*, *Kaltplasma*, *physikalisches Plasma*, *Tissue Tolerable Plasma*, *Nonthermal Plasma*, *Niedertemperaturplasma*, *NTP*. Ein gebräuchlicher klinischer Terminus lautet *Plasma*.

### Generierung von kaltem Plasma

Die Erzeugung kalter Atmosphärendruckplasmen für medizinische Anwendungen kann vereinfacht in drei Schritten zusammengefasst werden:

1. Mittels Zufuhr elektrischer Energie (z. B. hochfrequente Wechselspannung im Kilovoltbereich) zu Gasen (Argon, Helium, Sauerstoff, Stickstoff, Luft oder Mischungen daraus) kommt es zur Anregung/Ionisierung der Gasatome bzw. -moleküle, und es entsteht ein Plasma, das in seiner thermischen Wirkung bei Kontakt mit dem lebendem Gewebe 40°C nicht überschreiten sollte.
2. Durch weitere Wechselwirkungen dieser angeregten (und ionisierten) Atome bzw. Moleküle miteinander sowie mit angrenzenden Medien (vor allem atmosphärische Luft, aber auch Flüssigkeiten und Oberflächen) werden reaktive Spezies mit biologischem Wirkpotential gebildet.
3. Im Zusammenhang mit der Anregung von Gasatomen bzw. -molekülen kommt es zur Emission von elektromagnetischer Strahlung, insbesondere UV-Strahlung und sichtbarem Licht, und zum Aufbau von elektrischen Feldern.

Die Medizingeräte, die für einen rationalen therapeutischen Einsatz von kaltem physikalischem Plasma zugelassen sind, verwenden unterschiedliche Methoden der Plasmagenerierung. [11-14]

Geräte nach dem Jet-Konzept arbeiten überwiegend mit Edelgasen als zugeführtes Arbeitsgas, das in einem Handstück durch ein elektrisches Feld strömt, dort durch Elektronenstöße ionisiert wird und als Plasma das Handstück in der Form eines Düsenstrahles verlässt. Der Plasma-Effluent ruft in der Raumluft weitere Teilchenanregung, -dissoziation, und -ionisation hervor. [15-18] Jetplasma-Technologie kann ein pinselartig fokussiertes Plasma aufbauen.

Geräte, die mit dem Prinzip einer dielektrisch behinderten Entladung (DBD, Dielectric-barrier-discharge) oder mit Oberflächenmikroentladungstechnologie (SMD, Surface-micro-discharge) arbeiten, generieren Plasma direkt aus der Raumluft. Das elektrische Feld wird hier zwischen einer Hochspannungselektrode am Gerät und der zu behandelnden Körperoberfläche aufgebaut, und ionisiert wird die im Spalt zwischen Elektrode und Körperoberfläche befindliche Luft, oder das Plasma wird direkt auf der Oberfläche einer Elektrodenstruktur erzeugt. DBD- und SMD-Technologie können ein flächiges, Teppich-artiges Plasma aufbauen. [19-23] Abbildung 1 zeigt die verschiedenen Plasmaquellen [24-30] im klinischen Einsatz.



Abbildung 1. Unterschiedliches Angebot des nutzbaren Kaltplasmas, erzeugt als Düsenstrahl im Handstück (links), als Plasma-Torch am Handstück (mittig) oder Teppich-artig zwischen Handstück und Hautoberfläche (rechts).

*(©Fotos: Mit freundlicher Genehmigung der Gerätehersteller)*

Die unterschiedliche Generierung, die variablen Einflussgrößen wie Raumluft, Feuchtigkeit und Hautoberfläche sowie das Quellen-Design führen dazu, dass Plasmen nicht immer gleichgeartet sind. Die als Medizinprodukte zugelassenen Kaltplasmaquellen generieren jedoch ein aus klinischer

Perspektive ausreichend zuverlässiges und therapeutisch nutzbares Plasma, dessen Qualität ausgewiesen ist durch eine umfassende physikalische und biologische Charakterisierung mit detaillierten präklinischen und klinischen Untersuchungen. [31-44]

### Wirkprinzip

Die wesentlichen Wirkkomponenten von kalten Atmosphärendruckplasmen sind nach dem derzeitigen Stand der Forschung reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies (RNS, ROS), UV-Strahlung und elektrische Felder (Abb. 2). Diese Komponenten werden in verschiedenen Plasmaquellen in unterschiedlichem Maß wirksam. [45-50]

Reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies (RNS, ROS) werden durch Einkopplung von elektrischer Energie in an sich biologisch nicht-wirksame Gase (Argon, Helium, Stickstoff, Sauerstoff, Luft und Gemische daraus), d.h. durch einen primär physikalischen Vorgang, sowie durch anschließende Wechselwirkung des generierten Plasmas mit angrenzenden Medien (atmosphärische Luft, Flüssigkeiten, Oberflächen) kurzzeitig und lokal gebildet. Grundsätzlich werden dieselben reaktiven Spezies auch im menschlichen Körper im Rahmen des normalen Stoffwechsels produziert und haben teilweise wichtige Funktionen zur Steuerung und Vermittlung physiologischer und pathologischer Prozesse. Aufgrund ihres physiologischen Vorkommens ist der Organismus in der Lage, gegen erhöhte Konzentrationen reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies Schutzmaßnahmen zur Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der zellulären Redoxbalance einzuleiten. In diese Prozesse sind zahlreiche Antioxidantien, Redoxsensoren, Redoxenzyme, aber auch verschiedene Reparaturmechanismen involviert. [51] Lediglich dauerhaft erhöhte Konzentrationen führen zum sogenannten chronischen oxidativen Stress, der gesundheitliche Konsequenzen auslösen kann. Da Plasmabehandlungen lokal und zeitlich begrenzt sind, ist unter normalen Bedingungen davon auszugehen, dass das mit einem Eintrag dieser ROS und RNS in das Gewebe einhergehende Nebenwirkungsrisiko außerordentlich gering ist. Dementsprechend konnte in verschiedenen experimentellen Ansätzen unter Verwendung etablierter Standardtestverfahren zur Untersuchung der Mutagenität chemischer Substanzen nachgewiesen werden, dass eine Plasmabehandlung keinerlei mutagene Effekte auf Säugetierzellen hat [52-56]. Dies konnte in einer tierexperimentellen Langzeitstudie [57] sowie in klinischen Langzeit-Nachbeobachtungen [58, 59] bestätigt werden.

UV-Strahlung wird medizinisch u. a. in der Phototherapie, Photochemotherapie und wegen seiner keimabtötenden Wirksamkeit vielen Anwendungsbereichen der Hygiene eingesetzt [60]. In diesem Zusammenhang sowie unter dem Aspekt des allgemeinen Personen- und Arbeitsschutzes auch

außerhalb des medizinischen Umfeldes sind für UV-Belastungen Grenzwerte festgelegt worden, die im Zusammenhang mit der Anwendung von kaltem Atmosphärendruckplasma deutlich unterschritten werden [40, 61-63].

Elektrische Felder und durch sie hervorgerufene Signale spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation von körpereigenen Heilungsvorgängen. Bei Verletzungen gehören diese Signale zu den ersten Signalen, die der Körper über eine Verletzung empfängt. So ist beispielweise die Elektrostimulation von Wunden als Reizstromtherapie zur Reaktivierung und Aufrechterhaltung körpereigener und physiologischer Reparaturvorgänge bekannt. Viele Geräte auf dieser Basis sind seit Jahren als Medizinprodukte weltweit im Einsatz [64-67].

Für die orientierende physikalische und biologische Charakterisierung medizinischer Plasmaquellen wurde 2014 eine DIN-Spezifikation veröffentlicht. [68, 69]

Damit liegt ein „Cocktail“ wirksamer Bestandteile vor, der grundsätzlich in seiner Gesamtheit die medizinisch nutzbare biologische Wirksamkeit von kaltem Atmosphärendruckplasma ausmacht, wenn auch einzelnen Komponenten eine besondere und potentiell variierbare Dominanz zuzuschreiben ist. [70-74]

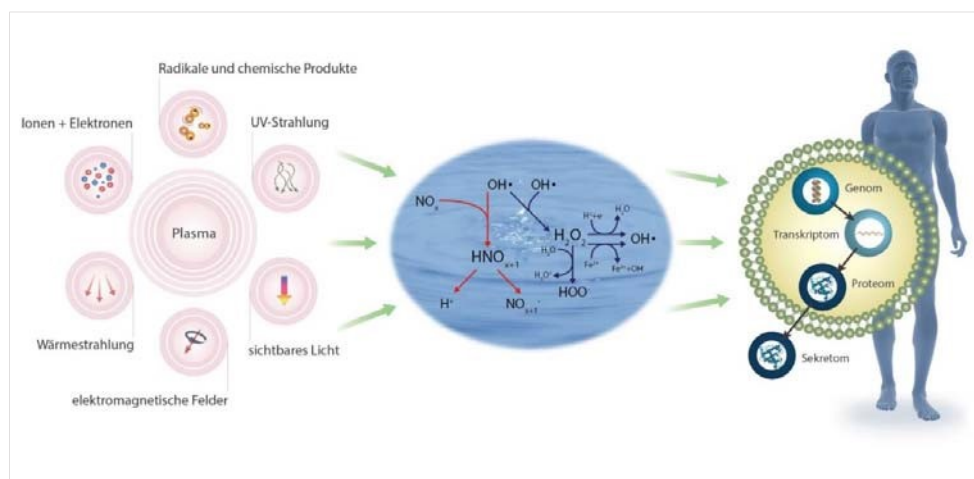


Abbildung 2. Kaltes physikalisches Plasma in der Komplexität seiner Zusammensetzung ("Plasmacocktail")

©Foto: Mit freundlicher Genehmigung des Leibniz-Institutes für Plasmaforschung und Technologie e.V. Greifswald

Kaltes physikalisches Plasma hat keine klinisch erkennbare thermische Wirksamkeit, weil es bei sachgerechter Applikation die Hauttemperatur im Zielgebiet kaum übersteigt.



### Klinische Wirksamkeit

Gegenwärtig werden für medizinische Anwendungen vor allem zwei Plasmaeffekte genutzt, zum einen die effektive Inaktivierung von Mikroorganismen, die auch multiresistente Krankheitserreger einschließt, und zum anderen die Stimulation der Zellproliferation und Mikrozirkulation, aus der die Regeneration zerstörter Gewebeverbände resultiert. [67, 75-89]

Dementsprechend werden kalte Atmosphärendruckplasmen bisher vor allem erfolgreich in der Therapie schlecht heilender und chronischer Wunden, zur Behandlung erregerbedingter Hauterkrankungen sowie zur Behandlung mikrobiell infizierter Haut-, Schleimhaut-, Wund- und Tumoroberflächen eingesetzt. [1-10, 90-117]

Eine weitere Eigenschaft kalter Atmosphärendruckplasmen, Krebszellen abzutöten, ist Gegenstand intensiver internationaler Forschung, die aber gegenwärtig noch nicht als kurative Therapieoption verfügbar ist [72, 74, 118, 119].

Abbildung 3 zeigt eine großflächige, mit resistenten Erregern besiedelte Wundfläche, die aus einer Verletzung und als Folge einer postoperativen Heilungskomplikation entstanden ist. Die Wundheilung unter leitliniengerechter Wundbehandlung sistierte. Die Aufnahme einer ergänzenden Kaltplasmaapplikation in Kombination mit strukturierter Wundtoilette hat innerhalb von 2 Monaten zu Dekontamination, Desinfektion, Regeneration des Weichgewebes und Reepithelialisation geführt.

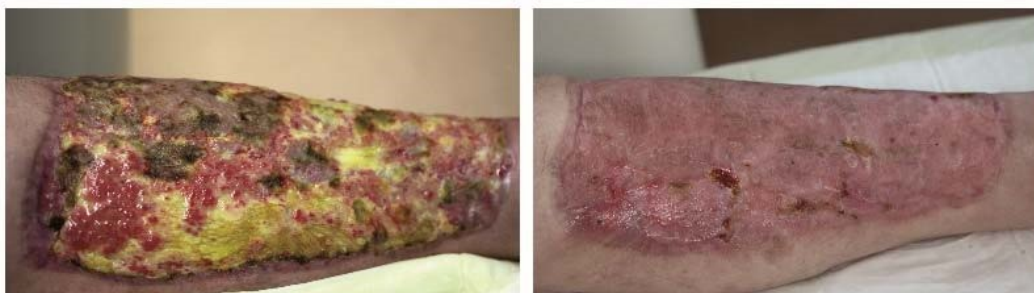


Abbildung 3. Chronische und infizierte Wunde. Ausgangssituation (links) und Ergebnis einer rationalen Behandlung mit kaltem physikalischem Plasma und Wundtoilette (rechts). Der Fall zeigt eine Anwendungsbeobachtung: Mit der Applikation von Plasma als ergänzende Maßnahme zur Standardwundbehandlung kam der Abheilungsprozess in Gang.

©Foto: Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsmedizin Greifswald

Abbildung 4 zeigt die ulzerierte Lymphknotenmetastase eines Patienten mit einem inkurablen Mundhöhlenkarzinom, der zusammen mit seinen Angehörigen unter dem strengen Geruch der Anaerobier-Besiedlung des nekrotischen Gewebes leiden musste. Die Aufnahme einer planmäßigen Applikation von Kaltplasma als ergänzende Maßnahme der palliativen Standardtherapie erreichte eine Dekontamination, konnte für mehrere Monate den belastenden Geruch beseitigen, und bewirkte zusätzlich eine passagere Tumorremission für 4 Monate.



Abbildung 4. Ulzerierte und anaerob kontaminierte Halslymphknoten-Metastase eines Mundhöhlenkarzinoms. Ausgangssituation (links) und Ergebnis einer palliativ intendierten Applikation von kaltem physikalischem Plasma (rechts). Der Fall zeigt eine Anwendungsbeobachtung: Mit der Applikation von Plasma als ergänzende Maßnahme zur palliativen Standardbehandlung kam es zur Dekontamination, Beseitigung der Geruchsentwicklung, Schmerzreduktion und einer passageren Tumorremission.

*©Foto: Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsmedizin Greifswald*

## 2. Beurteilung der Therapieoptionen

### Plasmageräte

Plasmageräte, die in der Wundbehandlung zum Einsatz kommen, tragen eine CE-Zertifizierung als Medizinprodukte der Klasse IIa gemäß der Richtlinie 93/42/EWG (bis maximal zum Ende der Übergangsfrist am 26.05.2025) / gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 (Medical Device Regulation, MDR) des Europäischen Rates. Sie besitzen eine umfassende physikalische und biologische Charakterisierung der jeweiligen Plasmaquelle mit detaillierten präklinischen und klinischen Untersuchungen.

### Indikationsgebiet

Die Plasmageräte sind zugelassen für die Behandlung von Wunden mit gestörter oder verzögerter Heilung, zur Behandlung von Hauterkrankungen, die u. a. durch multiresistente Erreger bedingt sind,

und zur Behandlung mikrobiell kontaminierter und infizierter Haut-, Schleimhaut-, Wund- und Tumoroberflächen. Die randomisierten klinischen Studien aus den Arbeitsgruppen von Isbary, Brehmer, Ulrich, Chuangsuwanich, Moelleken, Stratmann und Mirpour, in denen die Plasmageräte MicroPlaSter<sup>®</sup> (Adtec Plasma Technology, London, Großbritannien) [2, 3], PlasmaDerm<sup>®</sup> (Cinogy, Duderstadt, Deutschland) [4], SteriPlas<sup>®</sup> (Adtec, Hounslow, Großbritannien) [8] und kINPen Med<sup>®</sup> (neoplas-med, Greifswald, Deutschland) [7, 10] zum Einsatz kamen, erfüllen in der Zusammenschau über den Expertenkonsens hinaus bereits viele Evidenzkriterien hinsichtlich Studienziel und -design, Fallzahlen und statistischer Auswertung, die einen Nutzen der Plasmaapplikation in der Wundbehandlung zeigen [1-10]: Kaltplasmaanwendung senkt klinisch relevant die Bakterienlast von infizierten Wunden [1, 2, 4, 9], ist dabei nicht von Nebenwirkungen begleitet [1, 2, 4, 5, 7, 10] kann bei chronischen, therapierefraktären Wunden die Geschwindigkeit der Wundflächen- und Wundtiefenreduktion im Placebo-Vergleich klinisch relevant steigern [3-4, 6-10] und in diesem Zusammenhang die Lebensqualität verbessern [8, 10]. Als Behandlungsoption ist Plasma auch in den Übersichtsarbeiten aus den Arbeitsgruppen von Sorg, Kramer und Bernhardt enthalten. [60, 120,121]

Bei Anwendungen in der periokulären Region ist das Sehorgan durch Abdeckung zu schützen. Spezielle Anwendungen am Sehorgan sollten im Hinblick auf das Emissionsspektrum und den Gasfluss der Kaltplasma-Applikation angepasst oder erprobt sein.

Von der Plasmamedizin mit kaltem physikalischem Plasma zu unterscheiden und deshalb nicht zu diesem Indikationsgebiet zu zählen sind die plasmabasierten Verfahren in der Elektro- oder Hochfrequenz-Chirurgie. Dazu gehört beispielsweise die Argon-Plasmakoagulation. Hierbei handelt es sich um thermische Hochfrequenzverfahren, die eine Koagulation von Gewebe verursachen und zur Versiegelung und Abtragung sowie zum Schneiden von Gewebe (Kauterisation) eingesetzt werden, was mit Kaltplasma nicht möglich ist.

Ebenfalls von der Plasmamedizin im Sinne dieser Leitlinie abzugrenzen sind Plasmaanwendungen in der Kosmetik, z. B. zur Faltenbehandlung oder Hautregeneration (skin resurfacing). Sie beruhen auf Plasmen mit thermischen Effekten und sind deshalb nicht den kalten Atmosphärendruckplasmen und ihrem oben genannten Indikationsgebiet zuzuordnen.

### Klinische Anwendung

Besonders auf dem Gebiet der Dermatologie, MKG-Chirurgie und bei speziellen chirurgischen Indikationen sind in der klinischen Plasmamedizin umfangreiche Anwendungserfahrungen in Praxis, Klinik und Pflege dokumentiert worden. [121-125]

Das genaue Verständnis der klinischen Effekte in ihren naturwissenschaftlichen Zusammenhängen ist allerdings weiterhin Gegenstand der Grundlagenforschung in der Plasmamedizin.

### Durchführung

Bei einem innovativen Behandlungsverfahren wie der Therapie mit kaltem Plasma ist eine besonders sorgfältige und ausführliche Patienteninformation erforderlich. (Im Anhang der Leitlinie ist eine Musteraufklärung beigelegt.)

Zur Vorbereitung einer Plasmabehandlung gehört, wo es möglich ist, die Befunddokumentation nach den Regeln der medizinisch-wissenschaftlichen Fotografie.

Die Applikation von kaltem Plasma verursacht im Behandlungsgebiet weitgehend keine Schmerzen. Sie erfolgt insbesondere bei Geräten, die ihr Plasma der Behandlungsfläche anpassen können, berührungslos. Eine Lokalanästhesie ist nicht notwendig und eine Kühlung des Behandlungsgebietes während der Applikation auch nicht.

Zur Vorbereitung der Applikation kann es sinnvoll sein, Wundsekret und einen Biofilm auf dem Behandlungsgebiet zu entfernen. Eine Trocknung ist hier nicht sinnvoll, weil Plasma feuchtigkeitsvermittelt wirkungsvoller ist. [106, 126]

Zum klinisch technischen Vorgehen der Plasmaapplikation selbst gibt es noch keine evidenzbasierten Standards, aber Ergebnisse randomisierter klinischer Studien, die allerdings nicht ohne weiteres übertragbar sind auf alle Geräte: Für die Wundbehandlung mit einem DBD-Gerät sind gute Ergebnisse dokumentiert worden, wenn für insgesamt acht Wochen dreimal wöchentlich Plasma appliziert worden war (45 Sekunden/ cm<sup>2</sup> Wundfläche). [4] Mit einem Jetplasma-Gerät sind gute Ergebnisse erreicht worden durch insgesamt achtmalige Applikation (30 Sekunden/cm<sup>2</sup> Wundfläche) im Verlauf von 14 Tagen. [7] In der Wundbehandlung mit einem SMD-Gerät hat sich eine einmalige zweiminütige Plasmaapplikation pro Woche ähnlich wirksam gezeigt wie eine dreimalige. [8] Es wird empfohlen den jeweiligen Herstellerangaben der Plasmageräte zu folgen.

Laboruntersuchungen legen das Prinzip der Hormesis nahe, des dosisabhängigen Umkehreffektes, nach dem kürzere Applikationen eher stimulierend, längere eher inhibitorisch wirksam sind. [127]

Demzufolge sollte der Therapieplan einer Wundbehandlung grundsätzlich eher wenige Applikationen pro Woche (2-3) mit einer längeren Pause (2-3 Wochen) beinhalten, eine reine Antisepsis- und Dekontaminationsbehandlung dagegen mehrere Applikationen hintereinander (täglich für 1 Woche). Die Stimulation der Geweberegeneration ist unabhängig von der Antisepsis. [4]

Medizingeräte, die einen Plasmateppich erzeugen, sind gut geeignet für die Behandlung großflächiger, ebener Areale. Medizingeräte, die Plasma als Jet oder Torch erzeugen, eignen sich besonders für die Behandlung von tiefen Wundkratern, Fistelgängen, unter-sich-gehenden Arealen und in Höhlen.

Bei Wundbehandlungen tragen eine sorgfältige Wundtoilette, z. B. durch eine als Wundschwester qualifizierte Fachpflegekraft, und ggfs. die fachärztliche Therapie relevanter Komorbiditäten wesentlich zum Behandlungserfolg bei.

Die Applikation von kaltem physikalischem Plasma ist delegierbar an qualifizierte Assistenz. Fortbildungsveranstaltungen für Fachpflegekräfte bietet z.B. das Nationale Zentrum für Plasmamedizin an.

Eine besondere Nachbehandlung im Areal der Kaltplasmaanwendung, z. B. mit speziellen Verbänden, ist über die typischen abschließenden Maßnahmen der Wundtoilette hinaus nicht erforderlich.

Zwischenzeitlich und in jedem Falle zum Abschluss der Behandlung ist eine Fotodokumentation des erreichten Ergebnisses geboten. In der Wundbehandlung kann die Behandlung beendet werden, wenn die Epitheldecke als geschlossen zu bewerten ist. Eine Erhaltungstherapie ist nach klinischer Erfahrung nicht sinnvoll. In der palliativen Medizin bestimmt das Maß der u. a. olfaktorischen Linderung den Erfolg.

### Unerwünschte Wirkungen

Bei intraoraler Applikation verspüren einige Patienten eine Schmerzreaktion, wenn die Zahnoberfläche berührt wird. Mehr als bei Anwendung auf der Haut wird ein Ozongeruch wahrgenommen, der manchen Patienten unangenehm ist. Bei intraoraler Anwendung empfiehlt sich eine Absaugung wie aus zahnärztlichen Behandlungen bekannt. Bei Anwendung auf der Haut bzw. zur Wundbehandlung auf der Körperoberfläche empfiehlt sich je nach Dauer der Einzelanwendung ein zwischenzeitliches Lüften. In der Mundhöhle kann es gelegentlich auch zu leichten Schmerzreizen kommen, wenn

unbeabsichtigt empfindliche Zahnhäse berührt werden. Eine Behandlungsassistentin, die mit einem Stieltupfer die gefährdeten Stellen abdeckt, ist hilfreich.

Außerhalb der Mundhöhle verursacht eine Behandlung mit Kaltplasma auf empfindlichen Wundflächen gelegentlich einen Berührungsschmerz und eine vermehrte Wundsekretion. Bei Anwendungen in der periokulären Region ist das Sehorgan durch Abdeckung zu schützen.

Gravierende unerwünschte Wirkungen wie Krebsentstehung oder genotoxische und mutagene Wirkungen im Zusammenhang mit Kaltplasma-Anwendungen sind aus den wissenschaftlich publizierten Untersuchungen von in-vitro-Tests über Tierversuche bis zu langfristigen klinischen Untersuchungen im Beobachtungszeitraum von 7 Jahren bisher nicht bekannt. [52-59, 126, 128-140]

### Hinweise

Die Anwendung von Kaltplasma in der Mundhöhle und an einem Tracheostoma wirft die Frage auf, ob das Gas eingeatmet werden darf:

Die Erfassung der Emission potentiell toxischer Gase (insbesondere Ozon und Stickoxide), die beim Betrieb von kalten Atmosphärendruckplasmaquellen entstehen können, ist Teil der Empfehlungen „Allgemeine Anforderungen an medizinische Plasmaquellen“ in DIN SPEC 91315:2014-06 [141]. Im Hinblick auf gegenwärtig in klinischer Anwendung befindliche kalte Atmosphärendruckplasmaquellen sind Untersuchungen dazu für den kalten Atmosphärendruck-Plasmajet kINPen MED publiziert. In unmittelbarer Nähe des sichtbaren Plasma-Effluenten wurden relativ hohe Ozonkonzentrationen um 0,2 ppm gemessen. Die Geruchsschwelle für Ozon wird in der Literatur mit 0,02 ppm oder 40 µg/m<sup>3</sup> angegeben. Nach EU-Richtlinie 2002/3/EG sollte die tägliche (8 h) Ozonexposition 0,055 ppm bzw. 120 mg/m<sup>3</sup> nicht überschreiten, um Gesundheitsrisiken zu vermeiden. Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>) konnte im Umfeld des Plasma-Effluenten nicht gemessen werden [142, 143]. Eine empirische Untersuchung in einem 39,1 m<sup>3</sup> großen unbelüfteten Untersuchungsraum ergab, dass in einer Entfernung von 40 cm vom Plasma-Effluenten über einen Zeitraum von 5,5 h eine Ozonkonzentration von 0,03 ppm nicht überschritten wurde [144, 145].

In einer tierexperimentellen Studie zur oralen Anwendung des kalten Atmosphärendruckplasmajets kINPen 09, einem baugleichen Vorgängermodell des kINPen MED, und eines weiteren, nicht als Medizinprodukt zertifizierten Plasmajets, wurden keine expliziten Untersuchungen zur Atemwegtoxizität durchgeführt, da die Schleimhautverträglichkeit im Fokus der Untersuchungen stand. Die Dokumentation des Allgemeinzustandes der untersuchten Mäuse anhand des

Körpergewichtes ergab jedoch innerhalb einer einwöchigen Beobachtungszeit keine Hinweise auf eine negative Beeinflussung durch die orale Plasmaanwendung [146].

Für andere derzeit im klinischen Einsatz befindliche Kaltplasmageräte sind entsprechende Untersuchungsdaten nicht verfügbar und müssten im Zweifelsfall von den Herstellern erfragt werden. Folglich sollte – zumindest im Hinblick auf den kalten Atmosphärendruck-Plasmajet kINPen MED - eine Plasma-Anwendung beispielsweise zur Behandlung chronischer Wunden an den Extremitäten oder anderen von den Atemwegen ausreichend weit entfernten Körperstellen unproblematisch sein. Bei Anwendung in unmittelbarer Nähe zu den Atemwegen sind zusätzliche Maßnahmen zur aktiven Entfernung insbesondere von Ozon zu empfehlen, wie sie in Form von Absaugungen bei zahnärztlichen Behandlungen oder im Zusammenhang mit der Anwendung medizinische Laser ohnehin üblich sind. Ein entsprechender Hinweis sollte in den Gebrauchsanleitungen zu den jeweiligen Kaltplasmageräten enthalten sein.

Eine weitere Frage ist, ob man bei Plasmaanwendung Interaktionen mit elektronischen implantierten Geräten (Herzschrittmacher, Cochlea Implantaten, diverse Stimulatoren) fürchten muss:

Da es sich bei Plasma um einen angeregten Gaszustand handelt, der u.a. dadurch gekennzeichnet ist, dass er den elektrischen Strom leitet, kann Plasma als eine Art Elektrode wirken. Bei Kontakt mit der menschlichen Haut ist daher eine Übertragung elektrischer Felder grundsätzlich möglich. Die ist unterschiedlich ausgeprägt in Abhängigkeit von der Art der Plasmaquelle und der sich daraus ergebenden Art der Plasmaerzeugung. Im Falle einer dielektrisch behinderten Entladung (DBE), wo das elektrische Feld zwischen einer Hochspannungselektrode im Gerät und der zu behandelnden Körperoberfläche aufgebaut wird, wird dies stärker ausgeprägt sein als bei einer Oberflächenentladung oder einem Plasma-Jet, wo die Körperoberfläche nicht unmittelbarer Teil der Entladungskonfiguration ist (siehe Kap. 1 der Leitlinie). Grundsätzlich sind alle als Medizinprodukte im Einsatz befindlichen Kaltplasmaquellen im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens entsprechend EU-Richtlinie 93/42/EWG auch im Hinblick auf den sogenannten Patientenableitstrom nach DIN EN 60601-1-6 für medizinische elektrische Geräte zu prüfen, der normalerweise 100 µA nicht überschreiten sollte [147].

Klinische Auffälligkeiten im Rahmen einer Plasmabehandlung von Trägern anderer medizinischer elektrischer Geräte wie z.B. Herzschrittmacher oder Defibrillatoren sind aus bisherigen Anwendungserfahrungen nicht bekannt geworden, es sind jedoch detaillierte Untersuchungen dazu nicht dokumentiert. Daher sollten Anwendungen an den betreffenden Patienten mit entsprechender Vorsicht und unter Risikoabwägung vorgenommen werden. Hinweise dazu sollten in den Gebrauchsanweisungen der Plasmagerätehersteller enthalten sein.

## Sonstiges

Die großen Fortschritte in der Plasmamedizin bewirken eine zunehmende Sichtbarkeit auch in den Medien und rufen eine Reihe von Anbietern auf den Plan, die für Plasmageräte und entsprechende Therapien unter der Bezeichnung Plasmamedizin werben. Für plasmamedizinische Therapien sollten selbstverständlich nur Plasmaquellen verwendet werden, die als Medizinprodukte (üblicherweise der Klasse IIa) für definierte Indikationsgebiete zertifiziert sind und deren Wirksamkeit durch wissenschaftliche Untersuchungen und Expertenkonsens bestätigt ist.

Ob kaltes physikalisches Plasma sich eignet zur Behandlung von stark aufgeworfenen, sehr störenden Narben ist derzeit noch unklar. In der S2k-Leitlinie Therapie pathologischer Narben (hypertrophe Narben und Keloide), AWMF-Register-Nr. 013-030, 2020, heißt es: „Eine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Plasma zur Prophylaxe oder Therapie von hypertrophen Narben oder Keloiden kann aufgrund der geringen Datenlage nicht gegeben werden.“ Weitere Indikationsgebiete werden geprüft. [148-151]

Behandlungsprotokolle sind bislang in unterschiedlichem Umfang standardisiert. Auch deshalb bedarf die Therapie mit kaltem physikalischem Plasma als neue Therapieform einer besonders sorgfältigen Patienteninformation.

## 3.Zusammenfassung und Empfehlungen

Für den rationalen therapeutischen Einsatz von kaltem physikalischem Plasma als Ergänzung zur leitliniengerechten jeweiligen Standardtherapie in Praxis und Klinik gibt es folgende starke Empfehlungen:

1. Es kann die kurative Behandlung von chronischen und infizierten Wunden durch Applikation von physikalischem Kaltplasma und entsprechende Wundtoilette empfohlen werden. Wo erforderlich, sollte sie ergänzt werden durch fachärztliche Therapie relevanter Co-Morbiditäten.
2. Es kann vorgeschlagen werden, die palliative Behandlung von ulzerierten, offenen, anaerob kontaminierten Tumormetastasen mit physikalischem Kaltplasma als Maßnahme zur Keimreduktion und damit Bekämpfung der Geruchsentwicklung und Schmerzhaftigkeit durchzuführen.
3. Wo es die Umstände erlauben und sinnvoll machen, kann die Applikation von physikalischem



Kaltplasma nach erfolgter Qualifikation durch Fachpflegekräfte in delegierter Tätigkeit empfohlen werden.

Im Zusammenhang mit Satz 1 wird auf eingeführte und weitverbreitete Verfahren wie die Vakuumversiegelungstherapie hingewiesen, und zum Satz 3 gilt, dass die Behandlung durch Fachpflegekräfte an ärztliche Beauftragung und Supervision gebunden ist und dass zur plasmamedizinischen Qualifikation strukturierte und modularisierte Fortbildungsprogramme angeboten werden. [152]

#### 4. Zur Entwicklung der Leitlinie

##### Vorgeschichte

Die Vorgeschichte der Leitlinie beginnt mit dem Konsenspapier "Clinical Plasma Medicine - Position and Perspectives in 2012", erarbeitet von einer interdisziplinären Clinical Plasma Medicine Core Group mit Vertretern aus Medizin, den weiteren Lebenswissenschaften und der Physik aus ganz Deutschland, die auf Einladung der Universitätsmedizin Greifswald und des Leibniz-Instituts für Plasmaforschung und Technologie e.V. in Greifswald am 28. April 2012 zu einem Workshop zusammengekommen waren. [153]

Aus der Clinical Plasma Medicine Core Group ist das Nationale Zentrum für Plasmamedizin (NZPM) e.V. hervorgegangen, gegründet am 3. Juni 2013 in Berlin im Haus der "Kaiserin Friedrich-Stiftung für das ärztliche Fortbildungswesen". Das NZPM als wissenschaftliche Fachgesellschaft der Plasmamedizin hat 2014 sein erstes Konsenspapier veröffentlicht, "Positionspapier zum Risikopotenzial und zu Anwendungsperspektiven von kaltem Atmosphärendruckplasma in der Medizin" [154] und zuletzt 2018 seine „Stellungnahme zu Möglichkeiten und Grenzen der Plasmamedizin“ [155].

Die vorliegende Leitlinie ist die erste, in deren Mittelpunkt die ärztliche und zahnärztliche Anwendung von kaltem physikalischem Plasma steht, kurz als Plasmamedizin bezeichnet. Ihre Erarbeitung wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Zusammenwirken mit dem Nationalen Zentrum für Plasmamedizin am 05.09.2018 eingeleitet mit ihrer Anmeldung bei der AWMF. Bei der Erarbeitung von Empfehlungen für einen rationalen therapeutischen Einsatz von kaltem physikalischem Plasma Empfehlungen haben die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, die Deutsche Gesellschaft für

Parodontologie, die Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen, die Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, die Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin, die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Lasermedizin, Plasma Germany und das Leibniz Institut für Plasmaforschung und Technologie durch ihre benannten Vertreter in der Leitliniengruppe mitgewirkt.

### Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Medizinprodukte, die heißes physikalisches Atmosphärendruckplasma (d.h. meist bogenartige Entladungen) erzeugen, sind seit Jahrzehnten eingeführt und haben z. B. als Argon-Plasmakoagulator einen festen Platz in den operativ tätigen Disziplinen der Medizin, wo sie wegen ihrer thermischen Effekte zur gezielten Blutstillung, Gefäßverödung, Gewebeschrumpfung und Gewebeabtragung eingesetzt werden.

Medizinprodukte, die ein sog. kaltetes physikalisches Atmosphärendruckplasma erzeugen, also ein Plasma mit Körpertemperatur und geringen thermischen Effekten, sind relativ neu und sie eröffnen ein ergänzendes, anderes Spektrum von rationalen Therapieoptionen. Sie führen eine Sprunginnovation in die Behandlungsstrategie von chronischen und infizierten Wunden ein. Mit gezielten physiko-chemischen Einwirkungen kann kaltes Plasma die Redoxbalance und die Signalkaskaden in pathogenen und erkrankten Zellen therapeutisch verwertbar beeinflussen und im Falle von Fehlfunktionen sogar sanieren. Das Spektrum der Zielzellen reicht von multiresistenten Erregern bis zu funktionsgestörten Zellen der Wundheilung.

Seit 2013 sind Kaltplasmaquellen als Medizingeräte (Klasse IIa) zugelassen zur Behandlung schlecht heilender Wunden und Hautinfektionen und sie wurden zunächst insbesondere in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und bei plastischen Operationen sowie in der Dermatologie eingesetzt.

Inzwischen findet Kaltplasma Anwendung in vielen weiteren Disziplinen, die sich mit Wundheilungsstörungen befassen. Als Vorteil wird hier gegenüber den Standard-of-Care-Verfahren die berührungslose, nicht-medikamentöse, nicht-mechanische, auf einem physikalischen Verfahren basierende, apparativ einfache und schmerzfreie Anwendung geschätzt, die auch multiresistente Erreger beseitigen kann und von der bei korrekter Anwendung keine unerwünschten Nebenwirkungen bekannt sind.

### Zielorientierung der Leitlinie

Die Leitlinie soll zu einem rationalen therapeutischen Einsatz von kaltem physikalischem Plasma beitragen, der sich am aktuellen Expertenkonsens und dem Stand der Grundlagenforschung orientiert, um einerseits das derzeit bereits anerkannte Potenzial dieser neuen Methode voll auszuschöpfen und andererseits Behandlungsfehler oder eine Überextension der Indikationsstellung zu vermeiden.

Im Übrigen soll die Leitlinie der weiteren Entwicklung der Plasmamedizin eine wissenschaftliche Struktur geben und zur prospektiven Qualitätssicherung der klinischen Intervention beitragen.

### Patientenzielgruppe

Die Leitlinie soll zum Nutzen für Menschen sein, die an Wunden leiden, und sie soll Organisationen unterstützen, in denen diese Menschen zu ihren Behandlungsmöglichkeiten mit kaltem physikalischem Plasma Rat und Hilfe finden können. Zu diesen Organisationen trägt das Nationale Zentrum für Plasmamedizin bei.

Wichtig ist dabei die sprachlich angemessene Information. Da viele Patientinnen und Patienten nicht Deutsch sprechen oder aus anderen Ländern zur plasmamedizinischen Behandlung nach Deutschland kommen, soll die Patienteninformation zur Aufklärung und Behandlungseinwilligung auch in Englisch angeboten werden.

### Anwenderzielgruppe und Versorgungsbereich

Die Leitlinie wendet sich an Ärztinnen und Ärzte, Zahnärztinnen und Zahnärzte, die in Krankenhäusern, Tageskliniken, Ambulanzen, Praxen sowie pflegerischen Einrichtungen und Hospizen tätig sind, welche Menschen mit chronischen und infizierten Wunden behandeln. Die Anwenderzielgruppe wird insbesondere von den Fachgesellschaften für Dermatologie, für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, für Chirurgie, für Allgemein- und Viszeralchirurgie, für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, für Verbrennungsmedizin, für Augenheilkunde, für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, für Parodontologie, für Photonik und Lasermedizin, für Plasmamedizin und für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie vertreten. Die Leitlinie dient auch zur Information von Allgemein- und Familienmediziner\*innen, für ärztliches Fachpersonal in der Gerontologie und Geriatrie, für Wundheilung und Wundbehandlung, für Palliativmedizin, für Adipositas, für Gefäßchirurgie und

Gefäßmedizin, für Pflegewissenschaft, für Plastische und Wiederherstellungschirurgie, aus der Deutschen AIDS-Gesellschaft, Diabetes Gesellschaft, Krebsgesellschaft und für Fachpflegekräfte im Bereich Wundmedizin mit Schwerpunkt Wundmedizin.

### Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Diese in der Wundmedizin therapeutisch und grundlagenwissenschaftlich beteiligten Berufsgruppen und Fachgebiete werden durch Mandat vertreten:

- das Nationale Zentrum für Plasmamedizin e.V., in persona Prof. Dr. Thomas von Woedtke
- die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, in persona Prof. Dr. Steffen Emmert,
- die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, in persona Priv.-Doz. Dr. Lars Ivo Partecke,
- die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie, in persona Prof. Dr. Moritz Kebschull,
- die Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen, in persona Prof. Dr. Frank Siemers,
- die Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, in persona Priv.-Doz. Dr. Denis Gümbel,
- die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, in persona Priv.-Doz. Dr. Lars Ivo Partecke,
- die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, in persona Prof. Dr. Ulrich Harréus,
- die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, in persona Prof. Dr. Thomas Kocher,
- die Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin, in persona Prof. Frank Siemers,
- die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, in persona Prof. Dr. Frank Tost,
- die Deutsche Gesellschaft für Photonik und Lasermedizin, Dr. Carsten Philipp,
- Plasma Germany, in persona Prof. Dr. Holger Kersten,

und als Anmelder bei der AWMF:

- die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, in persona Prof. Dr. Dr. Hans-Robert Metelmann

Als wissenschaftliches Institut und mit Beraterfunktion ohne Beteiligung an der Konsensfindung ist das Leibniz Institut für Plasmaforschung und Technologie beteiligt, das INP, vertreten durch Prof. Dr. Klaus-Dieter Weltmann.

Die Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, der Deutschen AIDS-Gesellschaft, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie, der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung, der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Adipositas, der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Pflegewissenschaft, der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie wurde angefragt, aber diese Fachgesellschaften konnten aus Ressourcengründen nicht teilnehmen. Die Deutsche Dermatologische Lasergesellschaft ließ sich durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft vertreten, die Deutsche Physikalische Gesellschaft durch Plasma Germany.

### Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patientinnen und Patienten

Die Interessen von Patientinnen und Patienten wurden in besonderer Weise vertreten durch das Nationale Zentrum für Plasmamedizin e.V. (NZPM) als einer etablierten Anlaufstelle für Menschen, die Rat suchen zum Thema Plasmamedizin, die informiert werden möchten über Behandlungsmöglichkeiten mit Kaltplasma in ihrer Nähe oder die sich mit anderen Patienten über ihre Erfahrungen austauschen möchten.

### Schlüsselfragen

Die Leitliniengruppe hat im strukturierten Konsensfindungsprozess nach den Vorgaben der AWMF zu 3 Fragen eine Positionierung erarbeitet:

Kann eine kurative Behandlung von chronischen und infizierten Wunden durch Applikation von physikalischem Kaltplasma empfohlen werden, auch unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko?

Kann die Behandlung von ulzerierten, offenen Metastasen mit physikalischem Kaltplasma zur Keimreduktion und damit zur palliativen Tumorbehandlung beitragen?

Kann, wo es die Umstände erlauben, die Therapie mit physikalischem Kaltplasma nach ärztlicher Anordnung und Supervision auch an geschulte Fachpflegekräfte delegiert werden?

### Strategie zur Literaturrecherche

Das Suchprotokoll für die Literaturrecherche wurde gemäss MEDDEV 2.7/1 Rev.4 "Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies" durchgeführt. Embase, PubMed und die Cochrane Library wurden als die primären Datenbanken für die Suche identifiziert, da sie die gesamte

biomedizinische Literatur aus MEDLINE, relevanten medizinischen und wissenschaftlichen Fachzeitschriften, einschließlich von Experten begutachteter Fachzeitschriften und wissenschaftlichen Gesellschaften (europäische und amerikanische) umfassen.

Suche nach unerwünschten Ereignissen wurde auch in den folgenden Datenbanken der Gesundheitsbehörden durchgeführt: BfArM (Deutschland), SwissMedic (Schweiz) und AGES/BASG (Österreich).

Die Literatur musste umfassend und aktuell sein, vorzugsweise aus anerkannten, wissenschaftlichen Fachzeitschriften stammen, und die Reihenfolge des Gewichtes lautete: Unabhängige Übersichtsarbeiten vor veröffentlichten, kontrollierten klinische Untersuchungen vor Berichten über bedeutende Erfahrungen vor unveröffentlichten klinischen Daten. Die letzte Abfrage vor der Abstimmung zur Konsensfindung erfolgte zum Stichwort Clinical Plasma Medicine am 01.11.2020.

### Textentwicklung

Der Text der Leitlinie wurde grundsätzlich im fortlaufenden, schriftlichen Austausch der Gruppenmitglieder zur wissenschaftlichen Literatur, zu leitlinienrelevanten Interpretationen und zu geeigneten Formulierungen von Empfehlungen erarbeitet. Wesentliche Grundlage der auf Expertenkonsens basierenden Empfehlungen waren die Ergebnisse von randomisierten, klinischen Studien (Isbary et al. 2010, Isbary et al. 2012, Isbary et al. 2013, Brehmer et al. 2015, Ulrich et al. 2015, Chuangsuwanich et al. 2016, Moelleken et al. 2020, Stratmann et al. 2020, Mirpour et al. 2020). [1-9]

### Konsensfindung

Als Termin für die Konsensus-Konferenz wurde mit Schreiben vom 19.08.2020 der 18.11.2020 reserviert.

Aufgrund der kleinen Anzahl von drei Empfehlungen wurde mit Schreiben vom 30.10.2020 und auf Anraten der AWMF ein schriftliches DELPHI-Verfahren zur Abstimmung vorgeschlagen und von allen Mitgliedern angenommen. Die drei Empfehlungen wurden an alle Beteiligten gesendet. Nach der ersten Runde gab es Zustimmung zu zwei Empfehlungen und einen Änderungsvorschlag für eine Empfehlung. Der Änderungsvorschlag für diese Empfehlung wurde anonymisiert aufgenommen. In einer zweiten Runde erreichten jetzt alle drei Empfehlungen (siehe unten) eine Zustimmung von 100%, so dass sie in starkem Konsens der Leitliniengruppe verabschiedet wurden. (Die Konsensstärke war wie folgt definiert: > 95% starkem Konsens, > 75% Konsens.)

---

O Ich stimme der aktuellen Empfehlung 1 vom 16.11.20 in dieser aus dem Konsensfindungsprozess entwickelten Formulierung zu:

*„Es wird die kurative Behandlung von chronischen und infizierten Wunden durch Applikation von physikalischem Kaltplasma und entsprechende Wundtoilette empfohlen. Wo erforderlich, sollte sie ergänzt werden durch fachärztliche Therapie relevanter Co-Morbiditäten.“*

O Ich stimme der aktuellen Empfehlung 1 vom 16.11.20 in dieser aus dem Konsensfindungsprozess entwickelten Formulierung nicht zu und schlage folgende Änderung vor:

---

O Ich stimme der aktuellen Empfehlung 2 vom 16.11.20 in dieser aus dem Konsensfindungsprozess entwickelten Formulierung zu:

*„Es wird empfohlen, die palliative Behandlung von ulzerierten, offenen, anaerob kontaminierten Tumormetastasen mit physikalischem Kaltplasma als Maßnahme zur Keimreduktion und damit Bekämpfung der Geruchsentwicklung und Schmerzhaftigkeit durchzuführen.“*

O Ich stimme der aktuellen Empfehlung 2 vom 16.11.20 in dieser aus dem Konsensfindungsprozess entwickelten Formulierung nicht zu und schlage folgende Änderung vor:

---

O Ich stimme der aktuellen Empfehlung 3 vom 16.11.20 in dieser aus dem Konsensfindungsprozess entwickelten Formulierung zu:

*„Wo es die Umstände erlauben und sinnvoll machen, kann die Applikation von physikalischem Kaltplasma nach erfolgter Qualifikation durch Fachpflegekräfte durchgeführt werden.“*

O Ich stimme der aktuellen Empfehlung 3 vom 16.11.20 in dieser aus dem Konsensfindungsprozess entwickelten Formulierung nicht zu und schlage folgende Änderung vor:

---

Der finalen Fassung wurde von allen Mandatsträgern zugestimmt.

### Redaktionelle Unabhängigkeit und Interessenerklärung sowie Umgang mit Interessenkonflikten

Die Leitlinie wurde ehrenamtlich und in redaktioneller Unabhängigkeit ohne Drittmittel und Honorare erstellt.

Alle Mitglieder der LL-Gruppe legten ihre Interessen mit dem AWMF Formular dar. Die Bewertung fand durch den Koordinator statt. Er selbst wurde von Frau Prof. Dr. Andrea Rau bewertet. Nach Durchsicht gab es keinen Interessenkonflikt, der eine Maßnahme wie Stimmenthaltung erforderlich gemacht hätte. (Als geringer Interessenkonflikt wären Vortragstätigkeit, als moderater Interessenkonflikt Ad-Board/Berater Tätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position und als hoher Interessenkonflikt Eigentümerinteresse gewertet worden.)

### Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften

Die Leitlinie ist, nachdem sie in ihren konsensbasierten Empfehlungen insbesondere mit der in Aktualisierung befindlichen S3-Leitlinie „Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patient\*innen mit den Risiken pAVK, Diabetes, CVI“ abgestimmt worden war, den beteiligten Fachgesellschaften vorgelegt worden. Sie wurde im Zeitraum von November 2021 bis Februar 2022 von den Vorständen der Fachgesellschaften verabschiedet. Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie stimmte der Leitlinie final nicht zu.

### Gültigkeit und Aktualisierung

Stand der Leitlinie ist 23.02.2022. Die Leitlinie ist 3 Jahre gültig. Verantwortlicher Ansprechpartner für die Aktualisierung ist Prof. Dr. Dr. Hans-Robert Metelmann, <metelmann@uni-greifswald.de>



## 5. Literatur

- [1] Isbary G, Morfill G, Schmidt HU, Georgi M, Ramrath K, Heinlin J, Karrer S, Landthaler M, Shimizu T, Steffes B, Bunk W, Monetti R, Zimmermann JL, Pompei R, Stolz W. A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br J Dermatol* (2010) 163:78-82
- [2] Isbary G, Heinlin J, Shimizu T, Zimmermann JL, Morfill G, Schmidt HU, Monetti R, Steffes B, Bunk W, Li Y, Klaempfl T, Karrer S, Landthaler M, Stolz W. Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomised controlled trial. *Br J Dermatol* (2012) 167:404-410
- [3] Isbary G, Stolz W, Shimizu T, Monetti R, Bunk W, Schmidt HU, Morfill G, Klaempfl T, Steffes B, Thomas HM, Heinlin J, Karrer S, Landthaler M, Zimmermann JL. Cold atmospheric argon plasma treatment may accelerate wound healing in chronic wounds. Results of an open retrospective randomized controlled study in vivo. *Clin Plasma Med* (2013) 1: 25-30
- [4] Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G, Ahmed R, Pfeiffer S, Görlitz A, Simon D, Schön MP, Wandke D, Emmert S. Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm® VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). *Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) 29:148-155
- [5] Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A, Vandersee S, Czaika VA, Richter H, Bob A, Hutten J, Painsi C, Hüge R, Kramer A, Assadian O, Lademann J, Lange-Aschenfeldt B. Clinical use of cold atmospheric pressure argon plasma in chronic leg ulcers: a pilot study. *J Wound Care* (2015) 24:198-200 2015
- [6] Chuangsuwanich A, Assadamongkul T, Boonyawan D. et al.) 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] Stratmann B, Costea TC, Nolte C, Hiller J, Schmidt J, Reindel J, Masur K, Motz W, Timm J, Kerner W, Tschöpe D. 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:e2010411
- [8] Moelleken M, Jockenhöfer F, Wiegand C, Buer J, Benson S, Dissemond J. Pilot study on the influence of cold atmospheric plasma on bacterial contamination and healing tendency of chronic wounds. *Dt Dermatol Gesell* (2020) doi 10.1111/ddg.14294
- [9] Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P, Larijani B, Ghoranneviss M, Therani MM, Amini MR. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2020 Jun 26;10(1):10440. doi: 10.1038/s41598-020-67232-x
- [10] 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* (2022) doi: 10.1038/s41598-022-07333-x
- [11] Kogelschatz U. Atmospheric-pressure plasma technology. *Plasma Phys Control Fusion* (2004) 46:B63-B75
- [12] Tendero C, Tixier C, Tristant P, Desmaison J, Leprince P. Atmospheric pressure plasmas: A review. *Spectrochimica Acta Part B* (2006) 61:2-30

- [13] Fridman A, Chirokov A, Gutsol A. Non-thermal atmospheric pressure discharges. J Phys D: Appl Phys (2005) 38:R1-R24
- [14] Bruggeman PJ, Iza F, Brandenburg R. Foundations of atmospheric pressure non-equilibrium plasmas. Plasma Sources Sci Technol 26 (2017) 123002
- [15] Laroussi M, Akan T. Arc-Free Atmospheric Pressure Cold Plasma Jets: A Review. Plasma Process Polym (2007) 4:777-788
- [16] Winter J, Brandenburg R, Weltmann KD. Atmospheric pressure plasma jets: an overview of devices and new directions. Plasma Sources Sci Technol (2015) 24:064001
- [17] Reuter S, von Woedtke T, Weltmann KD. The kINPen - a review on physics and chemistry of the atmospheric pressure plasma jet and its applications. J Phys D Appl Phys (2018) 51:233001
- [18] Bornholdt S, Wolter M, Kersten H. Characterization of an atmospheric pressure plasma jet for surface modification and thin film deposition. Eur Phys J D (2010) 60:653-660
- [19] Wagner HE, Brandenburg R, Kozlov KV, Sonnenfeld A, Michel P, Behnke JF. The barrier discharge: basic properties and applications to surface treatment. Vacuum (2003) 71:417-436
- [20] Brandenburg R. Dielectric barrier discharges: progress on plasma sources and on the understanding of regimes and single filaments. Plasma Sources Sci Technol (2017) 26:053001
- [21] Tiede R, Helmke A, Wandke D, Viöl W, Emmert S. PlasmaDerm®: kaltes Atmosphärendruckplasma als Spitzeninnovation. in: Spitzenforschung in der Dermatologie. Innovationen und Auszeichnungen 2015, hrsg. von der ALPHA Informations-GmbH, Lampertheim (2015) 70-80
- [22] Emmert S, Brehmer F, Hänßle H, Helmke A, Mertens N, Ahmed R, Simon D, Wandke W, Schön MP, Maus-Friedrichs W, Viöl W, Däschlein G. Treatment of chronic venous leg ulcers with a handheld DBD plasma generator. Plasma Medicine (2012) 2:19-32
- [23] Emmert S. Kasuistiken: Wundversorgung mit kaltem atmosphärischen Plasma Beispiele und Handlungsanweisungen aus der klinischen Praxis. Springer Medizin Verlag GmbH (2019) 1-9.
- [24] Weltmann KD, Kindel E, von Woedtke T, Hähnel M, Stieber M, Brandenburg R. Atmospheric pressure plasma sources: Prospective tools for plasma medicine. Pure Appl Chem (2010) 82:1223-1237
- [25] Park GY, Park SJ, Choi MY, Koo IG, Byun JH, Hong JW, Sim JY, Collins GJ, Lee JK. Atmospheric pressure plasma sources for biomedical applications. Plasma Sources Sci Technol (2012) 21:043001
- [26] von Woedtke T, Reuter S, Masur K, Weltmann KD. Plasmas for medicine. Physics Reports (2013) 530:291-320
- [27] Isbary G, Shimizu T, Li YF, Stolz W, Thomas HM, Morfill GE, Zimmermann JL. Cold atmospheric plasma devices for medical issues. Expert Rev Med Devices (2013) 10:367-377
- [28] von Woedtke T, Metelmann HR, Weltmann KD. Clinical Plasma Medicine: State and Perspectives of in Vivo Application of Cold Atmospheric Plasma. Contrib Plasma Phys (2014) 54:104-117
- [29] Tanaka H, Ishikawa K, Mizuno M, Toyokuni S, Kajiyama H, Kikkawa F, Metelmann HR, Hori M. State of the art in medical applications using non-thermal atmospheric pressure plasma. Rev Mod Plasma Phys (2017) 1:3
- [30] Weltmann KD, von Woedtke T. Plasma Medicine – current state of research and medical application. Plasma Phys Control Fusion (2017) 59:014031

- [31] Emmert S, Boeckmm L, Fischer T, Bernhardt T, Borchardt T, Viöl W, Wahl P, Wandke D, Metelmann HR, Masur K, Bekeschus S, von Woedtke T, Weltmann KD. Plasmamedizin für Hauterkrankungen: Wunden und Tumoren. in: Horn K. (ed.) Jubiläumsausgabe AKADP 2019, MEOX Projektmanagement GbR, Jena (2019) 213-22.
- [32] Tiede R, Hirschberg J, Daeschlein G, von Woedtke T, Vioel W, Emmert S. Plasma applications: a dermatological view. *Contrib Plasma Physics* (2014) 54:118-130
- [33] Tiede R, Mann MS, Viöl W, Däschlein G, Welz C, Wolff H, von Woedtke T, Lademann J, Emmert S. Plasmamedizin in der Dermatologie. *HAUT* (2014) 6:283-289
- [34] Weishaupt C, Emmert S. Connecting basic cold plasma technology to dermato-oncology. *Clin Plasma Med* (2018) 10:16-19
- [35] Bernhardt T, Semmler ML, Schäfer M, Bekeschus S, Emmert S, Boeckmann L. Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology. *Oxid Med Cell Longev* (2019) 3873928, 1-10
- [36] Emmert S, Fischer T, Bernhardt T, Borchardt T, Viöl W, Wahl P, Wandke D, Metelmann HR, Masur K, Bekeschus S, von Woedtke T, Weltmann KD, Boeckmann L. Plasmamedizin für chronische und akute Wunden: sicher und effektiv. *Chir Allgem Z* (2019) 20:521-526
- [37] Schönebeck R. kINPen MED®, In: *Comprehensive Clinical Plasma Medicine - Cold Physical Plasma for Medical Application*. Hrsg. Metelmann HR, Von Woedtke T und Weltmann KD. Springer Verlag (2018) 485-494
- [38] Wandke D. PlasmaDerm® - Based on die\_CAP Technology. In: *Comprehensive Clinical Plasma Medicine - Cold Physical Plasma for Medical Application*. Hrsg. Metelmann HR, Von Woedtke T und Weltmann KD. Springer Verlag (2018) 495-502
- [39] Herbst F, van Schalkwyk J, Mc Govern M. MicroPlaSter and SteriPlas; In: *Comprehensive Clinical Plasma Medicine - Cold Physical Plasma for Medical Application*. Hrsg. H.-R. Metelmann, Thomas von Woedtke und Klaus-Dieter Weltmann. Springer Verlag (2018) 495-502
- [40] Bekeschus S, Schmidt A, Weltmann KD, von Woedtke T. The plasma jet kINPen - A powerful tool for wound healing. *Clin Plasma Med* (2016) 4:19-28
- [41] Reuter S, von Woedtke T, Weltmann KD. The kINPen - a review on physics and chemistry of the atmospheric pressure plasma jet and its applications. *J Phys D Appl Phys* (2018) 51:233001
- [42] Mann MS, Tiede R, Gavenis K, Daeschlein G, Bussiahn R, Weltmann KD, Emmert S, von Woedtke T, Ahmed R. Introduction to DIN-Specification 91315 based on the characterization of the plasma jet kINPen® MED. *Clin Plasma Med* (2016) 4:35-45
- [43] Kuchenbecker M, Bibinov N, Kaemling A, Wandke D, Awakowicz P, Viöl W. Characterization of DBD plasma source for biomedical applications. *J Phys D Appl Phys* (2009) 42:045212
- [44] Tiede R, Hirschberg J, Viöl W, Emmert S. A  $\mu$ s-Pulsed Dielectric Barrier Discharge Source: Physical Characterization and Biological Effects on Human Skin Fibroblasts. *Plasma Process Polym* (2016) 13:775-787
- [45] Kong MG, Kroesen G, Morfill G, Nosenko T, Shimizu T, van Dijk J, Zimmermann JL. Plasma medicine: an introductory review. *New J of Physics* (2009) 11:115012
- [46] Laroussi M. Low-Temperature Plasmas for Medicine? *IEEE Trans. Plasma Sci* 37 (2009) 714-725
- [47] Karrer S, Arndt S. Plasmamedizin in der Dermatologie. Wirkmechanismen und Anwendungsmöglichkeiten. *Hautarzt* (2015) 66:819-828

- [48] Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Morfill G, Landthaler M, Shimizu T, Steffes B, Nosenko T, Zimmermann JL, Karrer S. Plasma applications in medicine with a special focus on dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) 25:1-11
- [49] von Woedtke T, Reuter S, Masur K, Weltmann KD. Plasmas for medicine. *Physics Reports* (2013) 530:291-320
- [50] von Woedtke T, Weltmann KD. Grundlagen der Plasmamedizin. *MKG-Chirurg* 9 (2016) 246-254
- [51] Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82 (2002) 47-95
- [52] Boxhammer V, Li YF, Köritzer J, Shimizu T, Maisch T, Thomas HM, Schlegel J, Morfill GE, Zimmermann JL. Investigation of the mutagenic potential of cold atmospheric plasma at bactericidal dosages. *Mutation Research* (2013) 753:23-28
- [53] Wende K, Bekeschus S, Schmidt A, Jatsch L, Hasse S, Masur K, von Woedtke T. Risk assessment of a cold argon plasma jet in respect to its mutagenicity. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* (2016) 798:48-54
- [54] Kluge S, Bekeschus S, Bender C, Benkhail H, Sckell A, Below H, Stope MB, Kramer A. Investigating the Mutagenicity of a Cold Argon-Plasma Jet in an HET-MN Model. *PLoS ONE* (2016) 11:e0160667
- [55] Maisch T, Bosserhoff AK, Unger P, Heider J, Shimizu T, Zimmermann JL, Morfill GE, Landthaler M, Karrer S. Investigation of Toxicity and Mutagenicity of Cold Atmospheric Argon Plasma. *Environ Mol Mutagen* (2017) 58:172-177
- [56] Bekeschus S, Schmidt A, Kramer A, Metelmann HR, Adler F, von Woedtke T, Niessner F, Weltmann KD, Wende K. High throughput image cytometry micronucleus assay to investigate the presence or absence of mutagenic effects of cold physical plasma. *Environ Mol Mutagen* (2018) 59:268-277
- [57] Schmidt A, von Woedtke T, Stenzel J, Lindner T, Polei S, Vollmar B, Bekeschus S. One year follow up risk assessment in SKH-1 mice and wounds treated with an argon plasma jet. *Int J Mol Sci* (2017) 18:868
- [58] Metelmann HR, Vu TT, Do HT, Le TNB, Hoang THA, Phi TTT, Luong TML, Doan VT, Nguyen TTH, Nguyen THM, Le DQ, Le TKX, von Woedtke T, Bussiahn R, Weltmann KD, Khalili R, Podmelle F. Scar formation of laser skin lesions after cold atmospheric pressure plasma (CAP) treatment: A clinical long term observation. *Clin Plasma Med* (2013) 1:30-35
- [59] Rutkowski R, Daeschlein G, von Woedtke T, Smeets R, Gosau M, Metelmann HR. Long-term risk assessment for medical application of cold atmospheric pressure plasma. *Diagnostics* (2020) 10:210
- [60] Kramer A, Dissemond J, Willy C, Kim S, Mayer D, Papke R, Tuchmann R, Daeschlein G, Assadian O. Auswahl von Wundantiseptika – Aktualisierung des Expertenkonsensus 2018. *WUNDmanagement* (2019) 13:5-22
- [61] Rajasekaran P, Opländer C, Hoffmeister D, Bibinov N, Suschek CV, Wandke D, Awakowicz P. Characterization of Dielectric Barrier Discharge (DBD) on Mouse and Histological Evaluation of the Plasma-Treated Tissue. *Plasma Process Polym* (2011) 8:246-255
- [62] Bussiahn R, Lembke N, Gesche R, von Woedtke T, Weltmann KD. Plasmaquellen für biomedizinische Applikationen. *Hyg Med* (2013) 38:212-216

- [63] Lehmann A, Pietag F, Arnold T. Human health risk evaluation of a microwave-driven atmospheric plasma jet as medical device. *Clinical Plasma Medicine* (2017) 7-8:16-23
- [64] Sebastian A, Syed F, Perry D, Balamurugan V, Colthurst J, Chaudhry IH, Bayat A. Acceleration of cutaneous healing by electrical stimulation: Degenerate electrical waveform down-regulates inflammation, up-regulates angiogenesis and advances remodeling in temporal punch biopsies in a human volunteer study. *Wound Rep Reg* (2011) 19:693-708
- [65] Ud-Din S, Bayat A. Electrical Stimulation and Cutaneous Wound Healing: A Review of Clinical Evidence. *Healthcare* (2014) 2:445-467
- [66] Kloth LC. Electrical Stimulation Technologies for Wound Healing. *Advances in Wound Care* (2014) 3:81-90
- [67] Ashrafi M, Alonso-Rasgado T, Baguneid M, Bayat A. The efficacy of electrical stimulation in lower extremity cutaneous wound healing: A systematic review. *Experim Dermatol* (2017) 26:171–178.
- [68] DIN SPEC 91315:2014-06 Allgemeine Anforderungen an medizinische Plasmaquellen. DIN e.V., Beuth Verlag, Berlin 2014
- [69] Mann MS, Tiede R, Gavenis K, Daeschlein G, Bussiahn R, Weltmann KD, Emmert S, von Woedtke T, Ahmed R. Introduction to DIN-specification 91315 based on the characterization of the plasma jet kINPen MED. *Clin Plasma Med* (2016) 4:35-45.
- [70] Graves DB. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *J Phys D Appl Phys* (2012) 45:263001.
- [71] von Woedtke T, Schmidt A, Bekeschus S, Wende K, Weltmann KD. Plasma medicine: a field of applied redox biology. *In Vivo* (2019) 33:1011-1026.
- [72] Privat-Maldonado A, Schmidt A, Lin A, Weltmann KD, Wende K, Bogaerts A, Bekeschus S. ROS from Physical Plasmas: Redox Chemistry for Biomedical Therapy. *Ox Med Cell Longev* (2019) 9062098.
- [73] Mitra S, Nguyen LN, Akter M, Park G, Choi EH, Kaushik NK. Impact of ROS Generated by Chemical, Physical, and Plasma Techniques on Cancer Attenuation. *Cancers* (2019) 11:1030.
- [74] Semmler ML, Bekeschus S, Schäfer M, Bernhardt T, Fischer T, Witzke K, Seebauer C, Rebl H, Grambow E, Vollmar B, Nebe JB, Metelmann HR, von Woedtke T, Emmert S, Boeckmann L. Molecular Mechanisms of the Efficacy of Cold Atmospheric Pressure Plasma (CAP) in Cancer Treatment. *Cancers* (2020) 12:269.
- [75] Isbary G, Zimmermann JL, Shimizu T, Li YF, Morfill GE, Thomas HM, Steffes B, Heinlin J, Karrer S, Stolz W. Non-thermal plasma — More than five years of clinical experience. *Clin Plasma Med* (2013) 1:19-23.
- [76] Tiede R, Hirschberg J, Daeschlein G, von Woedtke T, Vioel W, Emmert S. Plasma Applications: A Dermatological View. *Contrib Plasma Phys* (2014) 54:118-130.
- [77] Emmert S, Brehmer F, Hänßle H, Helmke A, Mertens N, Ahmed R, Simon D, Wandke D, MausFriedrichs W, Däschlein G, Schön MP, Viöl W. Atmospheric pressure plasma in dermatology: Ulcus treatment and much more. *Clin Plasma Med* (2013) 1:24-29.
- [78] Karrer S, Arndt S. Plasmamedizin in der Dermatologie. Wirkmechanismen und Anwendungsmöglichkeiten. *Hautarzt* (2015) 66:819-828.
- [79] Izadjoo M, Sullivan Z, Kim H, Skiba J. Medical applications of cold atmospheric plasma: state of the science. *Wound Care* (2018) 27:S4-S10.

- [80] Opländer C. Physikalisches Plasma: Science Fiction oder eine neue Option in der Wundbehandlung? WUNDmanagement (2018) 12:247-252.
- [81] Assadian O, Ousey KJ, Daeschlein G, Kramer A, Parker C, Tanner J, Leaper DJ. 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) 16:103-111.
- [82] Boeckmann L, Bernhardt T, Schäfer M, Semmler ML, Kordt M, Waldner AC, Wendt F, Sagwal S, Bekeschus S, Berner J, Kwiatek E, Frey A, Fischer T, Emmert S. Aktuelle Indikationen der Plasmatherapie in der Dermatologie. Hautarzt (2020) 71:109-113.
- [83] Metelmann HR, von Woedtke T, Bussiahn R, Weltmann KD, Rieck M, Khalili R, Podmelle F, Waite PD. Experimental Recovery of CO<sub>2</sub>-Laser Skin Lesions by Plasma Stimulation. Am J Cosmetic Surg (2012) 29:52-56.
- [84] Nishijima A, Fujimoto T, Hirata T, Nishijima J. A New Energy Device for Skin Activation to Acute Wound Using Cold Atmospheric Pressure Plasma: A Randomized Controlled Clinical Trial. Biomed Sci Tech Res (2019) 21:15494-15501.
- [85] Nishijima A, Fujimoto T, Hirata T, Nishijima J. Effects of Cold Atmospheric Pressure Plasma on Accelerating Acute Wound Healing: A Comparative Study among 4 Different Treatment Groups. Modern Plastic Surg (2019) 9:18-31.
- [86] Vandersee S, H. Richter, J. Lademann, M. Beyer, Kramer A, F. Knorr, B. Lange-Asschenfeldt. Laser scanning microscopy as a means to assess the augmentation of tissue repair by exposition of wounds to tissue tolerable plasma. Laser Phys Lett (2014) 11:115701.
- [87] Kisch T, Schleusser S, Helmke A, Mauss KL, Wenzel ET, Hasemann B, Mailaender P, Kraemer R. The repetitive use of non-thermal dielectric barrier discharge plasma boosts cutaneous microcirculatory effects. Microvasc Res (2016) 106:8-13.
- [88] Kisch T, Helmke A, Schleusser S, Song J, Liodaki E, Stang FH, Mailaender P, Kraemer R. Improvement of cutaneous microcirculation by cold atmospheric plasma (CAP): Results of a controlled, prospective cohort study. Microvasc Res (2016) 104:55-62.
- [89] Borchardt T, Ernst J, Helmke A, Tanyeli M, Schilling AF, Felmerer G, Viöl W. Effect of direct cold atmospheric plasma (diCAP) on microcirculation of intact skin in a controlled mechanical environment. Microcircul (2017) 24:e12399.
- [90] Isbary G, Morfill G, Schmidt HU, Georgi M, Ramrath K, Heinlin J, Karrer S, Landthaler M, Shimizu T, Steffes B, Bunk W, Monetti R, Zimmermann JL, Pompl R, Stolz W. A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. Brit J Dermatol (2010) 163:78-82.
- [91] Isbary G, Heinlin J, Shimizu T, Zimmermann JL, Morfill G, Schmidt HU, Monetti R, Steffes B, Bunk W, Li Y, Klaempfl T, Karrer S, Landthaler M, Stolz W. Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. Brit J Dermatol (2012) 167:404-410.
- [92] Isbary G, Stolz W, Shimizu T, Monetti R, Bunk W, Schmidt HU, Morfill GE, Klämpfl TG, Steffes B, Thomas HM, Heinlin J, Karrer S, Landthaler M, Zimmermann JL. Cold atmospheric argon plasma treatment may accelerate wound healing in chronic wounds: Results of an open retrospective Randomized controlled study in vivo. Clin Plasma Med (2013) 1:25-30.
- [93] Klebes M, Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A, Vandersee S, Richter H, Bob A, von Hutten J, Krediet JT, Kramer A, Lademann J, Lange-Asschenfeld B. Combined antibacterial effects of tissue-tolerable

- plasma and a modern conventional liquid antiseptic on chronic wound treatment. *Biophotonics* (2015) 8:382-391.
- [94] Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A, Vandersee S, Czaika VA, Richter H, Bob A, von Hutten J, Painsi C, Hügel R, Kramer A, Assadian O, Lademann J, Lange-Asschenfeldt B. Clinical use of cold atmospheric pressure argon plasma in chronic leg ulcers: A pilot study. *Wound Care* (2015) 24:196-203.
  - [95] Heinlin J, Zimmermann JL, Zeman F, Bunk W, Isbary G, Landthaler M, Maisch T, Monetti R, Morfill G, Shimizu T, Steinbauer J, Stolz W, Karrer S. Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Rep Regen* (2013) 21:800807.
  - [96] Daeschlein G, Napp M, Lutze S, Arnold A, von Podewils S, Guembel D, Jünger M. Haut- und Wunddekontamination bei multiresistenten bakteriellen Erregern durch Koagulation mit kaltem Atmosphärendruck-Plasma. *J German Soc Dermatol* (2015) 13:143-149.
  - [97] 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) 15:313-319.
  - [98] Dang CN, Anwar R, Thomas G, Prasad YDM, Boulton AJM, Malik RA. The Biogun. A novel way of eradicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in diabetic foot ulcers. *Diabet Care* (2006) 29:1176.
  - [99] Hartwig S, Doll C, Voss JO, Hertel M, Preissner S, Raguse JD. Treatment of Wound Healing Disorders of Radial Forearm Free Flap Donor Sites Using Cold Atmospheric Plasma: A Proof of Concept. *J Oral Maxillofac Surg* (2017) 75:429-435.
  - [100] González-Mendoza B, López-Callejas R, Rodríguez-Méndez BG, Peña Eguiluz R, Mercado-Cabrera A, Valencia-Alvarado R, Betancourt-Ángeles M, de Lourdes Reyes-Frías M, Reboyo-Barrios D, Chávez-Aguilar E. Healing of wounds in lower extremities employing a non-thermal plasma. *Clinical Plasma Medicine* (2019) 16:100094.
  - [101] Hilker L, von Woedtke T, Weltmann KD, Wollert HG. Cold atmospheric plasma: a new tool for the treatment of superficial driveline infections. *Eur J Cardiothorac Surg* (2017) 51:186-187.
  - [102] Rotering H, Hansen U, Welp H, Dell'Aquila AM. Kaltes atmosphärisches Plasma und „advanced negative pressure wound therapy“. Behandlungskonzept für komplexe Wunden in der Herzchirurgie. *Herz-Thorax-Gefäßchir* (2020) 34:52-61.
  - [103] Rotering H, Al Shakaki M, Welp H, Dell'Aquila AM. Preliminary Results of a New Treatment Strategy for Relapsed Left Ventricular Assist Device–Specific Infections. *Ann Thorac Surg* (2020) 4:1302-1307.
  - [104] Metelmann HR, Nedrelov DS, Seebauer C, Schuster M, von Woedtke T, Weltmann KD, Kindler S, Metelmann PH, Finkelstein SE, Von Hoff DD, Podmelle F. Head and neck cancer treatment and physical plasma. *Clin Plasma Med* (2015) 3:17-23.
  - [105] Metelmann HR, Seebauer C, Miller V, Fridman A, Bauer G, Graves DB, Pouvesle JM, Rutkowski R, Schuster M, Bekeschus S, Wende K, Masur K, Hasse S, Gerling T, Hori M, Tanaka H, Choi EH, Weltmann KD, Metelmann PH, Von Hoff DD, von Woedtke T. Clinical experience with cold plasma in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *Clin Plasma Med* (2018) 9:6-13.
  - [106] Schuster M, Seebauer C, Rutkowski R, Hauschild A, Podmelle F, Metelmann C, Metelmann B, von Woedtke T, Hasse S, Weltmann KD, Metelmann HR. Visible Tumor Surface Response to Physical

- Plasma and Apoptotic Cell Kill in Head and Neck Cancer. *J Cranio-Maxillofac Surg* (2016) 44:1445-1452.
- [107] Klebes M, Lademann J, Philipp S, Ulrich C, Patzelt A, Ulmer M, Kluschke F, Kramer A, Weltmann KD, Sterry W, Lange-Asschenfeldt B. Effects of tissue-tolerable plasma on psoriasis vulgaris treatment compared to conventional local treatment: A pilot study. *Clin Plasma Med* (2014) 2:22-27.
- [108] Li YF, Taylor D, Zimmermann JL, Bunk W, Monetti R, Isbary G, Boxhammer V, Schmidt HU, Shimizu T, Thomas HM, Morfill GE. In vivo skin treatment using two portable plasma devices: Comparison of adirect and an indirect cold atmospheric plasma treatment. *Clin Plasma Med* (2013) 1:35-39.
- [109] Daeschlein G, Napp M, Lutze S, Arnold A, von Podewils S, Guembel D, Jünger M. Haut- und Wunddekontamination bei multiresistenten bakteriellen Erregern durch Koagulation mit kaltem Atmosphärendruck-Plasma. *J German Soc Dermatol* (2015) 13:143-149.
- [110] Daeschlein G, Scholz S, Ahmed R, von Woedtke T, Haase H, Niggemeier M, Kindel E, Brandenburg R, Weltmann KD, Jünger M. Skin decontamination by low-temperature atmospheric pressure plasma jet and dielectric barrier discharge plasma. *Hosp Infect* (2012) 81:177-183.
- [111] Preissner S, Kastner I, Schütte E, Hartwig S, Schmidt-Westhausen AM, Paris S, Preissner R, Hertel M. Adjuvant antifungal therapy using tissue tolerable plasma on oral mucosa and removable dentures in oral candidiasis patients: a randomised double-blinded split-mouth pilot study. *Mycoses* (2016) 59:467-475.
- [112] Reitberger HH, Czugala M, Chow C, Mohr A, Burkovski A, Gruenert AK, Schoenebeck R, Fuchsluger TA. Argon Cold Plasma - A Novel Tool to Treat Therapy-resistant Corneal Infections. *Am J Ophthalmol* (2018) 190:150-163.
- [113] Isbary G, Shimizu T, Zimmermann JL, Thomas HM, Morfill GE, Stolz W. Cold atmospheric plasma for local infection control and subsequent pain reduction in a patient with chronic postoperative ear infection. *New Microbe New Infect* (2013) 1:41-43.
- [114] Isbary G, Morfill G, Zimmermann J, Shimizu T, Stolz W. Cold Atmospheric Plasma. A Successful Treatment of Lesions in Hailey-Hailey Disease. *Arch Dermatol* (2011) 147:388-390.
- [115] Chutsirimongkol C, Boonyawan D, Polnikorn N, Techawatthanawisan W, Kundilokchaie T. NonThermal Plasma for Acne Treatment and Aesthetic Skin Improvement. *Plasma Med* (2014) 4:79-88.
- [116] Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Zeman F, Landthaler M, Morfill G, Shimizu T, Zimmermann JL, Karrer S. A randomized two-sided placebo-controlled study on the efficacy and safety of atmospheric non-thermal argon plasma for pruritus. *JEADV* (2013) 27:324-331.
- [117] Chutsirimongkol C, Boonyawan D, Polnikorn N, Techawatthanawisan W, Kundilokchai T, Bunsaisup C, Rummaneethorn P, Kirdwichai W, Chuangsuwanich A, Powthong P. Non-Thermal Atmospheric Dielectric Barrier Discharge Plasma, Medical Application Studies in Thailand. *Plasma Med* (2016) 6:429-446.
- [118] Dai X, Bazaka K, Richard DJ, Thompson EW, Ostrikov K. The emerging role of gas plasma in oncotherapy. *Trends in Biotech* (2018) 26: 1183-1198.
- [119] Dubuc A, Monsarrat P, Virard F, Merbahi N, Sarrette JP, Laurencin-Dalichieux S, Cousty S. Use of cold-atmospheric plasma in oncology: a concise systematic review. *Ther Adv Med Oncol* (2018) 10: 1-12.



- [120] Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res* (2017) 58:81-94.
- [121] Bernhardt AM, Schlöglhofer T, Lauenroth V, Mueller F, Mueller M, Schoede A, Klopsch C et al. Prevention and early treatment of driveline infections in ventricular assist device patients – The DESTINE staging proposal and the first standard of care protocol. *Crit Care* (2020) 56:106-112.
- [122] Schwetlick B. Kaltplasmatherapie – ein vielversprechender Therapieansatz für die Behandlung peripherer Ulcerationen und multiresistenter Erreger. *Spitzenforschung in der Dermatologie - Innovationen und Auszeichnungen 2017/2018. Lebendige Wissenschaft, APHA InformationsgmbH, Lampertsheim* (2018) 52-53.
- [123] Masur K, Schmidt J, Stürmer E, von Woedtke T. Kaltes Plasma zur Heilung chronischer Wunden. *WUNDmanagement* (2018) 12:253-259.
- [124] Hilker L, von Woedtke T, Masur K, Weltmann KD, Wollert HG. Kaltplasma-Anwendungen bei Wundinfektionen mit Fremdkörperbeteiligung in der Herzchirurgie. *WUNDmanagement* (2018) 12:260-267.
- [125] Strohal R, Hämmerle G. Kaltplasma als neue Behandlungsoption bei häufig auftretenden Wundsituationen im klinischen Alltag: eine Pilot-Fallserie. *WUNDmanagement* (2018) 12:275282.
- [126] von Woedtke T, Schmidt A, Bekeschus S, Wende K. Wissenschaftliche Grundlagen, Stand und Perspektiven der Plasmamedizin. In: *Plasmamedizin – Kaltplasma in der medizinischen Anwendung*. HR Metelmann, T von Woedtke, KD Weltmann (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2016) 17-32.
- [127] Saadati F, Moritz J, Berner J, Freund E, Miebach L, Helfrich I, Stoffels I, Emmert S, Bekeschus S. Patient-derived human basal and cutaneous squamous cell carcinoma tissues display apoptosis and immunomodulation following gas plasma exposure with a certified argon jet. *Int J Mol Sci* (2021) doi:10.3390/ijms222111446
- [128] Wende K, Schmidt A, Bekeschus S. Safety aspects of non-thermal plasmas. In: *Comprehensive Clinical Plasma Medicine*. HR Metelmann, T von Woedtke, KD Weltmann (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2018) 83-109.
- [129] Lademann J, Ulrich C, Patzelt A, Richter H, Kluschke F, Klebes M, Lademann O, Kramer A, Weltmann KD, Lange-Asschenfeldt B. Risk assessment of the application of tissue-tolerable plasma on human skin. *Clin Plasma Med* (2013) 1:5-10.
- [130] Boehm D, Bourke P. Safety implications of plasma-induced effects in living cells – a review of in vitro and in vivo findings. *Biol Chem* (2019) 400:3-17.
- [131] Lademann J, Richter H, Alborova A, Humme D, Patzelt A, Kramer A, Weltmann KD, Hartmann B, Ottomann C, Fluhr JW, Hinz P, Hübner G, Lademann O. Risk assessment of the application of a plasma jet in dermatology. *Biomed Optics* (2009) 14:054025.
- [132] Zhang JJ, Jo JO, Huynh DL, Ghosh M, Kim N, Lee SB, Lee HK, Mok YS, Kwon T, Jeong DK. Lethality of inappropriate plasma exposure on chicken embryonic development. *Oncotarget* (2017) 8:85642-85654.
- [133] Isbary G, Köritzer J, Mitra A, Li YF, Shimizu T, Schroeder J, Schlegel J, Morfill GE, Stolz W, Zimmermann JL. Ex vivo human skin experiments for the evaluation of safety of new cold atmospheric plasma devices. *Clin Plasma Med* (2013) 1(2):36-44.
- [134] Hasse S, Hahn O, Kindler S, von Woedtke T, Metelmann HR, Masur K. Atmospheric Pressure

- Plasma Jet Application on Human Oral Mucosa Modulates Tissue Regeneration. *Plasma Med* (2014) 4:117-129.
- [135] Becker S, Zimmermann JL, Baumeister P, Brunner TF, Shimizu T, Li YF, Morfill GE, Harréus U, Welz C. Effects of cold atmospheric plasma (CAP) on bacteria and mucosa of the upper aerodigestive tract. *Auris Nasus Larynx* (2019) 46:294-301.
  - [136] Hasse S, Tran T, Hahn O, Kindler S, Metelmann HR, von Woedtke T, Masur K. Induction of proliferation of basal epidermal keratinocytes by cold atmospheric pressure plasma. *Clin Exp Dermatol* (2016) 41:202-209.
  - [137] van der Linde J, Liedtke KR, Matthes R, Kramer A, Heidecke CD, Partecke LI. Repeated Cold Atmospheric Plasma Application to Intact Skin Does Not Cause Sensitization in a Standardized Murine Model. *Plasma Med* (2017) 7:383-393.
  - [138] Jablonowski L, Kocher T, Schindler A, Müller K, Dombrowski F, von Woedtke T, Arnold T, Lehmann A, Rupf S, Evert M, Evert K. Side effects by oral application of atmospheric pressure plasma on the mucosa in mice. *PLoS ONE* (2019) 14:e0215099.
  - [139] Kos S, Blagus T, Cemazar M, Filipic G, Sersa G, Cvelbar U. Safety aspects of atmospheric pressure helium plasma jet operation on skin: In vivo study on mouse skin. *PLoS ONE* (2017) 12:e0174966.
  - [140] Daeschlein G, Scholz S, Ahmed R, Majumdar A, von Woedtke T, Haase H, Niggemeier M, Kindel E, Brandenburg R, Weltmann KD, Jünger M. Cold plasma is well-tolerated and does not disturb skin barrier or reduce skin moisture. *J Dtsch Dermatol Ges* (2012) 10:509-15.
  - [141] DIN SPEC 91315:2014-06 „Allgemeine Anforderungen an medizinische Plasmaquellen“, DIN e.V./ Beuth Verlag, Berlin 2014
  - [142] Mann MS, Tiede R, Gavenis K, Daeschlein G, Bussiahn R, Weltmann KD, Emmer S, von Woedtke T, Ahmed R. Introduction to DIN-specification 91315 based on the characterization of the plasma jet kINPen MED. *Clin. Plasma Med.* 4 (2016) 35-45; DOI: 10.1016/j.cpme.2016.06.001
  - [143] Bekeschus S, Schmidt A, Weltmann KD, von Woedtke T. The plasma jet kINPen – A powerful tool for wound healing. *Clin. Plasma Med.* 4 (2016) 19-28; DOI: 10.1016/j.cpme.2016.01.001
  - [144] Hilker L, von Woedtke T, Titze R, Weltmann KD, Motz W, Wollert W. Plasmaanwendung in der Herzchirurgie. In: H.-R. Metelmann, T. von Woedtke, K.-D. Weltmann (Hrsg.), *Plasmamedizin. Kaltplasma in der medizinischen Anwendung*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016, S. 111-120
  - [145] Hilker L, von Woedtke T, Titze R, Weltmann KD, Motz W, Wollert HG. The Use of Cold Atmospheric Pressure Plasma (CAP) in Cardiac Surgery. In: H.-R. Metelmann, T. von Woedtke, K.-D. Weltmann (eds.), *Comprehensive Clinical Plasma Medicine. Cold Physical Plasma for Medical Application*. Springer 2018, pp. 201-211
  - [146] Jablonowski L, Kocher T, Schindler A, Müller K, Dombrowski F, von Woedtke T, Arnold A, Lehmann A, Rupf S, Evert M, Evert. Side effects by oral application of atmospheric pressure plasma on the mucosa in mice. *PLoS ONE* 14 (2019) e0215099; DOI:10.1371/journal.pone.0215099
  - [147] <https://medtech-ingenieur.de/ableitstroeme-in-medizinischen-geraeten/> (Zugriff am 04.10.2021)
  - [148] Metelmann (vh. Doberschütz) PH, Krey KF. Perspectives in Orthodontics. In: *Comprehensive Clinical Plasma Medicine*. HR Metelmann, T von Woedtke, KD Weltmann (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2018) 331-338.

- [149] Martines E, Reitberger H, Chow C, Brun P, Zuin M, Fuchsluger TA. Perspectives in Ophthalmology. In: Comprehensive Clinical Plasma Medicine. HR Metelmann, T von Woedtke, KD Weltmann (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2018) 421-430.
- [150] Podmelle F, Alnebaari R, Khallil Shojaei R, Rana A, Rutkowski R. Perspectives in Aesthetic Medicine. In: Comprehensive Clinical Plasma Medicine. HR Metelmann, T von Woedtke, KD Weltmann (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2018) 355-362.
- [151] Adhikari M; Ali A, Kaushik NK, Choi EH. Perspectives in Pigmentation Disorders. In: Comprehensive Clinical Plasma Medicine. HR Metelmann, T von Woedtke, KD Weltmann (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2018) 363-400.
- [152] Kirschner S, Bethke B, Kirschner A, Brückner S, Gostomski B. Training Wound Nurses in Plasma Medicine. In: Comprehensive Clinical Plasma Medicine. HR Metelmann, T von Woedtke, KD Weltmann (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2018) 473-481.
- [153] Emmert S, Isbary G, Kluschke F, Lademann J, Podmelle F, Westermann U, Metelmann HR, Daeschlein G, Masur K, von Woedtke T, Weltmann KD. Clinical plasma medicine – position and perspectives in 2012. Paper of consent, result of the workshop „Clinical Concepts in Plasma Medicine“, Greifswald April 28th, 2012. Clin Plasma Med (2013) 1:3-4.
- [154] Positionspapier zum Risikopotenzial und zu Anwendungsperspektiven von kaltem Atmosphärendruckplasma in der Medizin. Nationales Zentrum für Plasmamedizin, 11.06.2014, [http://www.plasma-medizin.de/downloads/plasma\\_positionspapier.pdf](http://www.plasma-medizin.de/downloads/plasma_positionspapier.pdf)
- [155] Stellungnahme des Vorstandes des Nationalen Zentrums für Plasmamedizin e.V. (NZPM) zu Möglichkeiten und Grenzen der Plasmamedizin, Nationales Zentrum für Plasmamedizin, 09.04.2018 ([http://www.plasma-medizin.de/downloads/stellungnahme\\_nzpm\\_2018-04-09.pdf](http://www.plasma-medizin.de/downloads/stellungnahme_nzpm_2018-04-09.pdf)).

## Anhänge

---

Die Patienteninformationen wurden unter Beteiligung des Patientenvertreters und Frau Dr. Philine Doberschütz erstellt. Sie beziehen sich auf die S2k Leitlinie 007-107 „Rationaler therapeutischer Einsatz von kaltem physikalischem Plasma“. Die Leitliniengruppe stimmte der Patienteninformation zu. Die Interessenerklärung ist in der zusammenfassenden Tabelle dargelegt.

### Anhang 1: Patienteninformation

---

#### ***Muster einer Patienteninformation zur Einwilligungserklärung***

Die Textbausteine beanspruchen nicht, alle Aspekte einer Patienteninformation aufzugreifen, die im individuellen Behandlungsfall notwendig wären. Sie sollen lediglich eine Orientierung und Unterstützung geben für die Formulierung und Strukturierung eines Aufklärungs- und

Einwilligungsblattes in der Plasmamedizin.

*„Sehr geehrte Patientin / Sehr geehrter Patient,*

*Sie suchen Ihre Ärztin oder Ihren Arzt auf mit einem medizinischen oder ästhetischen Problem, und im Gespräch ist das Stichwort Plasmamedizin gefallen. Es ist Ihnen bewusst geworden, dass kaltes physikalisches Plasma in diesem Falle nichts zu tun hat mit biologischem Zell- oder Blutplasma. Jetzt sind Sie daran interessiert, mehr zu erfahren über Plasmamedizin, und warum es Sinn macht, über eine plasmagestützte Behandlung Ihrer Beschwerden nachzudenken.*

*Die Absicht dieses Informationsschreibens ist es, Sie vertraut zu machen, mit den Grundlagen und Prinzipien der Plasmamedizin. Bitte lesen Sie dieses Informationsblatt sorgfältig. Ihre Ärztin oder Ihr Arzt wird Sie informieren über Behandlungsoptionen mit kaltem physikalischem Plasma, über typische Risiken und mögliche Folgen und insbesondere über Einzelheiten Ihres individuellen Behandlungsfalles. Wenn Sie sich ausreichend informiert fühlen und eindeutig eine plasmamedizinische Behandlung wünschen, bestätigen Sie bitte dies mit Ihrer Unterschrift.*

#### *Plasmamedizin ganz allgemein*

*Ganz allgemein hört man den Ausdruck Plasmamedizin oft im Zusammenhang mit Geräten aller Art, die ein physikalisches Plasma erzeugen oder mit Produkten und Zubereitungen, die durch Plasmaeinwirkung aktiviert werden. Sie werden häufig eingesetzt für kosmetische Zwecke und durch Laienhand. Ihre Ärztin oder Ihr Arzt sprechen aber nicht von diesem Plasma ganz allgemein, sondern von einem sogenannten kalten physikalischen Atmosphärendruckplasma, kurz formuliert Kaltplasma, das von in Deutschland zugelassenen Medizingeräten erzeugt und eingesetzt wird im Zusammenhang mit der medizinischen Behandlung von chronischen Wunden und infizierter Haut.*

*Wenn Sie an einer schweren Hautentzündung leiden oder an einer Wunde, die nicht heilt, dann kennen Sie die Belastung Ihrer Gesundheit oder Ihres Wohlbefindens. Diese Probleme sind manchmal schwer zu behandeln mit den etablierten Behandlungsverfahren, und in diesem Falle wird auch eine innovative Behandlung wie die Kaltplasmatherapie erwogen.*

*Eine Wunde ist für sich keine Erkrankung, und Wundheilung ist ein ganz natürlicher Prozess, der keine gezielte Behandlung benötigt. Allerdings können Probleme entstehen,*

- wenn offene Wunden mit Krankheitserregern infiziert wurden,*
- wenn die Wundheilung verzögert ist und damit das Risiko für eine Infektion schnell zunimmt,*
- wenn Wunden nicht heilen können, wegen einer schweren Grunderkrankung und auch deshalb eine deutliche Infektion zeigen,*
- wenn Schmerzen oder allgemeine Wundheilungsrisiken eine schnelle Abheilung offener und infizierter Hautverletzung erfordern,*
- wenn Wunden und Hautentzündungen zu einem gesundheitsbedrohlichen Eiterherd geworden sind, oder*
- wenn Wunden kontaminiert sind mit speziellen Bakterien, die einen üblen Geruch entwickeln oder die auf Standard-Antibiotika nicht reagieren.*

*Kaltplasmamedizin ist für alle diese Indikationen geeignet.*

*Es mag Sie interessieren, dass Kaltplasma ein ionisiertes Gas ist, das durch elektrische Energie entsteht. Kaltplasma, das auf Zellen gelenkt wird, löst dort biochemische Reaktionen aus, die Wundzellen anregen und Krankheitserreger abtöten können. Kaltplasma kann deshalb die Wundheilung mit zwei unterschiedlichen Prozessen beeinflussen und fördern, einmal durch das Abtöten der Erreger auf der Wundoberfläche (Antisepsis) und dann durch Stimulierung der Wundheilungszellen (Geweberegeneration und Mikrozirkulation). Dieser Doppeleffekt ist ein einzigartiger Vorteil der Kaltplasmabehandlung im Vergleich mit konventionellen Standardverfahren der Wundbehandlung.*

*Kaltplasma sieht aus wie eine kleine blaue Flamme, aber die Temperatur übersteigt nicht die Körpertemperatur, und deshalb werden die Zellen ohne thermische Einwirkung behandelt - also schmerzlos für Sie.*

*Bei einer Reihe von Geräten findet die Kaltplasmabehandlung berührungsfrei statt, wodurch der unangenehme Kontakt des Medizingerätes mit Ihrer Wunde oder Ihrer infizierten Haut vermieden wird, und es kann auch nicht zu unbeabsichtigten Verletzungen von Wundflächen kommen, in denen ein Taubheitsgefühl besteht.*

### *Die geeignete Indikation*

*Sie haben erfahren, dass die Behandlung mit Kaltplasma nützlich sein kann für Sie, wenn Sie an Wunden mit Heilungsproblemen oder an Haut- und Schleimhautentzündungen leiden. Die Plasmabehandlung ist also angezeigt für Patientinnen und Patienten mit*

- chronischen und infizierten Wunden,*
- Wunden, bei denen es mit der Heilung nicht vorangeht, auch ohne Infektion,*
- Haut- und Schleimhautläsionen, bei denen das Risiko einer gestörten Heilung besteht,*
- nicht heilenden Wunden aus anderen Gründen,*
- lokalen Haut- und Schleimhautinfektionen und Eiterherden.*

*Sie gehören vielleicht auch zu der Gruppe von Patientinnen und Patienten, bei denen man ohnehin mit Wundheilungsstörungen rechnen muss, und die deshalb von einer vorbeugenden Kaltplasmabehandlung profitieren. Dazu gehören Patientinnen und Patienten*

- ☐ *mit Wunden, die auch nach 28 Tagen noch nicht geschlossen sind,*
- ☐ *die älter als 60 Jahre sind,*
- ☐ *nach der Menopause,*
- ☐ *die unter einer systemischen Behandlung mit Glucocorticoiden stehen,*
- ☐ *die überhaupt Medikamente einnehmen, die die Wundheilung behindern (z. B. Glucocorticoide, immunsuppressive Medikamente, Zytostatika) oder*
- ☐ *die unter einer Krebserkrankung leiden und in der Anamnese häufiger mit Wundheilungsstörungen zu tun hatten.*

*Sie sehen, dass die Kaltplasmaanwendung die Wundheilung unterstützen kann in Fällen, bei denen ein geschwächter Allgemeinzustand, bestimmte Vorerkrankungen oder gewisse Medikamente das Risiko*

von Heilungskomplikationen erhöhen. Die Beschleunigung der Wundheilung kann sich günstig auswirken auf die Narbenentwicklung und ist damit eine gute Präventionsmaßnahme, wo Narben durch gestörte Wundheilung als Misserfolg der Gesamtbehandlung zu betrachten sind.

### *Das richtige Plasmamedizingerät*

*Ihr individuelles medizinisches oder ästhetisches Problem erfordert eine individuelle Behandlung, und Ihre Ärztin oder Ihr Arzt wird Ihnen das Gerät vorschlagen, das am besten geeignet ist für Ihre Behandlung.*

*Ein Gerätetyp wird Jetplasma-Gerät genannt: Plasma entsteht hier in einem Edelgas, das durch ein elektrisches Feld innerhalb eines schlanken Handstückes strömt. Das ionisierte Gas tritt an der Spitze des Gerätes wie ein Düsenstrahl aus und ähnelt einer ganz kleinen Flamme. Diese Flamme besteht aus einem sogenannten Plasmacocktail, der aus Umgebungsluft und dem im Handstück erzeugten ionisierten Gas besteht und alle Wirkkomponenten des Kaltplasmas enthält.*

*Der andere Gerätetyp erzeugt das Plasma nicht in Form eines kleinen Strahles, sondern als Teppich zwischen Handstück und Hautoberfläche. Hier ist das Handstück in seinem Arbeitsfeld flach, und es wird die Luft ionisiert. Die spezielle Technik der Gaserzeugung wird als Oberflächen DBD (dielectric barrier discharge) oder Oberflächenmikroentladungstechnologie (SMD = surface micro discharge) bezeichnet.*

*Das Jetplasma-Gerät ist durch seine feine pinselartige Flamme sehr gut geeignet für punktgenaue systematische Behandlungen unter ständiger Sichtkontrolle. Man verwendet es in Wundkratern und in tiefen Gewebespalten, in unter sich gehenden Regionen oder in Höhlen. Das DBD- oder SMD-Gerät ist sehr gut geeignet für die Behandlung großer und sehr flächiger Wunden und für ausgedehnte Hautinfektionen.*

*Ihre Ärztin oder Ihr Arzt wird nur Kaltplasmageräte mit einer CE-Zertifizierung anwenden, also Medizingeräte, deren Anwendung den Richtlinien der Europäischen Union folgt. Diese Plasmageräte sind auf der Grundlage umfangreicher klinischer Studien zugelassen worden und ihre biologischen und physikalischen Eigenschaften sind wissenschaftlich erforscht und definiert worden.*

### *Einschränkungen*

*Sie haben möglicherweise die Erfahrung gemacht, dass eine Standardbehandlung von Wunden und Hautinfektionen nicht zum Erfolg geführt hat. Dies kann auch eintreten bei der Kaltplasmabehandlung. Auch wenn die Wirksamkeit von kaltem Plasma wissenschaftlich erwiesen ist, gibt es immer wieder Patientinnen und Patienten, bei denen das Behandlungsergebnis nicht zufriedenstellend ist. Gerade bei der Behandlung von chronischen Wunden spielt Plasmamedizin eine große Rolle, aber die Kaltplasmaanwendung ist nicht der einzige Bestandteil des Behandlungskonzeptes. Regelmäßige Abtragung von totem Gewebe, gute Versorgung mit geeigneten Verbänden und eine Beherrschung der relevanten Nebenerkrankungen sind ebenfalls wichtig für eine gute Wundheilung.*

*Die ersten Kaltplasmageräte sind 2013 zugelassen worden, und seitdem sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen und Komplikationen der Behandlung bekanntgeworden. Insbesondere sind keine*

*Hinweise gefunden, dass Kaltplasma die Entstehung von Krebserkrankungen fördert oder die Keimbahn schädigt.*

*Grundsätzlich muss man Komplikationen unter der Kaltplasmaanwendung deshalb in Verbindung bringen mit dem Wundgeschehen selbst, dem Allgemeinzustand oder der Gabe von Medikamenten. Bitte helfen Sie Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, entsprechende Risikofaktoren zu erkennen, indem Sie Auskunft über alle wichtigen Informationen über Ihren Allgemeinzustand sowie über Ihre Krankengeschichte geben.*

### *Häufig gestellte Fragen*

*Sehr geehrte Patientin / Sehr geehrter Patient,*

*um diese Informationen zusammenzufassen, möchten wir hier einige Fragen beantworten, die häufig gestellt werden:*

#### *Ist die klinische Wirksamkeit der Kaltplasmabehandlung nachgewiesen?*

*Ja, die Geräte, die Ihre Ärztin oder Ihr Arzt anwenden, sind in ihrer physikalischen und biologischen Effekten wissenschaftlich erforscht, und ihre Zulassung beruht auf umfangreichen vorklinischen und klinischen Untersuchungen, in denen die medizinische Wirksamkeit nachgewiesen worden ist. Die Zulassung der Geräte ist an ihrer CE-Zertifizierung als Medizingeräte der Klasse-IIa, entsprechend den Richtlinien der Europäischen Union 93/42/EEC, zu erkennen. Diese Geräte sind zugelassen für die Behandlung von chronischen Wunden und erregerbedingten Hauterkrankungen.*

*Diese Feststellung trifft allerdings nicht zu für eine ganze Reihe von Plasmageräten, die auf dem internationalen Markt angeboten werden, und die für sich beanspruchen, wirksame Plasmamedizingeräte zu sein. Hier fehlen die adäquaten wissenschaftlichen Nachweise für ihre Wirksamkeit und damit die amtliche Zulassung durch die beauftragten Behörden.*

#### *Wie hoch ist das Risiko lokaler oder systemischer Nebenwirkungen und Komplikationen?*

*Zugelassene Plasmamedizingeräte befinden sich in klinischer Anwendung seit 2013. Es sind keine Fallberichte oder klinische Studien in der Literatur zu finden, die schwere Nebenwirkungen jeder Art dokumentieren, insbesondere Krebsentstehung oder genetische Schädigung. Leichte örtliche Reaktionen sind bekannt, dazu gehören bei Jetplasma-Geräten leichte Missempfindungen, wenn die Spitze der kleinen Plasmaflamme für längere Zeit der Wundfläche oder der entzündeten Haut unbeweglich zu nahe kommt. In sehr seltenen Fällen kommt es zu einer kurzzeitigen milden Hautrötung nach Plasmaeinwirkung. Störend ist gelegentlich ein Ozongeruch, der vom Kaltplasma herrührt.*

#### *Kann kaltes Plasma Krebs auslösen?*

*In vielen Labor- und Tierversuchen ist kaltes Plasma geprüft worden auf mögliche Auslösung von Krebserkrankungen. Auch wenn die Einwirkung auf die DNA in den Zellkernen bekannt ist, konnte in diesen Geweben weder in Tierexperimenten noch bei Nachkontrollen von Plasma-Behandelten eine Krebsentstehung festgestellt werden.*

#### Ist die medizinische Wirksamkeit in meinem Fall zuverlässig?

Die klinische Wirksamkeit von kaltem Plasma in der Wundbehandlung und zur Beherrschung von Hautinfektionen ist gut untersucht und bestätigt worden. Trotzdem gibt es immer wieder einige Patientinnen und Patienten, bei denen das gute Ergebnis aus unbekannten Gründen ausbleibt. Plasmamedizin spielt eine große Rolle für die Wundheilung, aber es müssen weitere Maßnahmen dazukommen. Dazu gehören die regelmäßige Befreiung der Wunde von kleinen Nekrosen, die angemessene Anwendung von geeigneten Wundverbänden, eine Sicherstellung der ausreichenden Blutversorgung und lymphatischen Drainage, die Beherrschung relevanter Nebenerkrankungen und Grunderkrankungen. Dies gilt insbesondere für chronische Wunden.

#### Lässt sich der medizinische Effekt kontrollieren?

Bei der Wundheilung lässt sich der Effekt der Behandlung leicht kontrollieren, indem man die Wiederherstellung der Hautdecke und das Schrumpfen der Wundoberfläche beobachtet. Eine fortlaufende Fotodokumentation ist in diesem Zusammenhang wichtig. Die Aufnahmen sollten einen Maßstab enthalten, die Datumsangabe und sie sollten den Grunderfordernissen der wissenschaftlichen medizinischen Fotografie entsprechen.

#### Wird man einen schnellen medizinischen Effekt erleben?

Wundheilung ist niemals ein schneller Prozess. Sowohl Patienten als auch Behandler müssen sich häufig in Geduld üben, denn gelegentlich ist eine wiederholte Behandlung über viele Wochen notwendig, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erzielen.

#### Können Bakterien durch Kaltplasmabehandlung resistent werden?

Eine der wichtigsten Vorteile der Kaltplasmaanwendung im Vergleich mit anderen antimikrobiellen Behandlungen ist die Wirksamkeit gegen vielfach resistente Haut- und Wundkeime. Umgekehrt betrachtet gibt es keinen Fall, in dem die Plasmabehandlung selbst Resistenzen ausgelöst hat.

#### Gibt es einfachere Verfahren, gibt es alternative Lösungen?

Patientinnen und Patienten, die unter Problemwunden leiden, haben zumeist eine umfangreiche Erfahrung mit alternativen aber fruchtlosen Behandlungsbemühungen. Die entscheidende Frage lautet nicht, ob es einfachere Methoden gibt, sondern ob es eine wirksamere Behandlung gibt.

#### Wie wird die Plasmabehandlung akzeptiert?

Nach klinischer Erfahrung wird die Plasmatherapie von den meisten Patientinnen und Patienten sehr geschätzt als innovatives und kaum belastendes Verfahren. Die Mitarbeit der Betroffenen ist für gewöhnlich außerordentlich hoch, weil auch der Behandlungsdruck der Problemwunde sehr hoch ist. Allerdings gibt es noch keine wissenschaftlichen Studien, die sich mit der Akzeptanz der Kaltplasmabehandlung aus sozialmedizinischer oder gesundheitsökonomischer Perspektive beschäftigen.



## **TEMPLATE FOR MEDICAL BRIEFING OF PATIENTS AND INFORMED CONSENT DOCUMENT**

The text modules proposed make no claim to provide all the information that might be necessary for the patient to reach a decision. This text does not provide a legally guaranteed information sheet but aims to serve as orientation and support as to how the patient's information can be structured.

*“Dear Patient,*

*You are consulting your doctor because of a medical or aesthetical problem, and the key term plasma medicine has been mentioned. It became obvious to you, that plasma medicine has nothing to do with blood plasma. Now, you are interested to learn about plasma medicine, and why it makes sense to consider it for treating your problem.*

*The purpose of this document is to make you familiar with the basic clinical principles of plasma medicine. Please read this information carefully. Your doctor will inform you about treatment options with plasma medicine, typical risks and possible consequences, and the details of the medical intervention regarding your case. When you feel adequately informed and expressly wish to undergo plasma medicine treatment, please confirm your consent with your signature.*

### *General aspects of plasma medicine*

*Colloquially, the term “plasma medicine” often refers to tools that generate physical plasma or to products activated by physical plasma, mainly used for cosmetic purposes and by laypersons. Your doctor, on the other hand, is talking about cold physical atmospheric pressure plasma, abbreviated to cold plasma or CAP, generated by officially approved medical devices, and indicated with particular relevance for the medical therapy of chronic wounds and infected skin.*

*If you suffer from a severe skin infection or wound that is not healing, you have experienced the heavy burden on your health and well-being. These problems can sometimes be difficult to handle by established therapeutic procedures, calling for innovative treatment like CAP medicine.*

*A wound by itself is not a disease, and wound healing is just a natural process that does not require a targeted treatment. However, problems may arise*

- when open wounds become severely infected by pathogens,*
- when wound healing is retarded and the risk of infection is rapidly increasing,*
- when wounds cannot heal because of consuming illness and show massive infection,*
- when pain or general risk prevention require rapid healing of open wounds and infected skin,*
- when wounds and skin infections are health-threatening suppurative focuses, or*
- when infected wounds contaminated with certain bacteria are causing smell and odor. CAP*

*medicine is covering all of these indications.*

*You might be interested to learn that CAP is ionized gas, generated by physical energy. CAP induces biochemical reactions and releases molecules that interact with human wound cells and with microbial cells, such as infectious bacteria and viruses. CAP therefore accelerates wound healing in two ways: by killing harmful germs at the wound surface (antisepsis) and by promoting the growth of healing cells (tissue regeneration and microcirculation). This double effect is a unique advantage of CAP treatment compared to conventional and established wound care measures.*

*CAP may look like bluish little flames, but with a temperature not higher than 40°C, it works on the cells without causing thermal damage, ensuring a painless treatment.*

*Moreover, CAP application is a touch-free treatment that avoids unpleasant contact of the device with your wound or irritated skin and prevents the risk of unintentionally injuring numb wounds.*

### *Selection of patients*

*You have learned that CAP treatment is useful for you, in case you are suffering from problematic wounds or infected skin and mucosa. This includes patients with - chronic and infected wounds,*

- wounds with standstill of healing but without infection,*
- skin and mucosa lesions at risk of serious progression,*
- non-healing wounds by other reasons,*
- skin and mucosa with certain local infections and purulent focuses.*

*Patients suffering from infective and inflammatory skin and mucosa diseases like herpes zoster, atopic eczema, (oral) lichen planus or acne also benefit from CAP application.*

*You may also belong to a group of patients considered at risk of poor wound healing, who benefit from CAP treatment as preventive measure. This includes patients*

- with wounds that are not closing within 28 days,*
- aged 60 years or older,*
- after the menopause,*
- under systemic glucocorticoid medication*
- are taking medications that inhibit wound healing (e.g. glucocorticoids, immunosuppressants, NSAID)*
- with cancer or a history of previous impaired wound healing.*

*You see that cold plasma application can be used to support the healing of lesions and acute surgical wounds in cases, where the patient's difficult health-status, biographic condition or medication push the risk of problematic wounds. Accelerating the wound healing can also help to reduce scar formation. Together with the potential to prevent wound infection, CAP treatment is a promising option to control the risk of surgical site infections in the field of plastic surgery and aesthetic medicine.*

## *Choice of plasma device*

*Your individual medical problem calls for individual treatment, and your doctor will propose and choose the most appropriate cold plasma device for your treatment task. You might be interested to learn that there are two types of medical devices in use, approved by the competent authorities since 2013.*

*One type is called jet plasma device: CAP is generated by electrical tension within a slim tubular handpiece. The resulting ionized gas is driven out by a propellant gas and looks like a jet flame. This “plasma cocktail” consists of atmospheric air, noble gases (argon, helium) and gas mixtures of the working gases.*

*The other type of medical device is based upon dielectric barrier discharges (DBD) or surface micro discharge (SMD): CAP is generated within an electric field forming between the large surface of a flat handpiece and the surface of the skin. This “plasma cocktail” looks like a carpet and consists of atmospheric air.*

*Jet plasma devices with plasma flames shaped like the tip of a lancet are very suitable for precise interventional procedures under visual inspection. They are used on wound craters and rugged tissue, on regions with undercut, and for intraoral application. DBD/SMD plasma devices with plasma carpets are very convenient for the quick treatment of large and flat wounds and infected skin areas.*

*Rest assured that your doctor is only using CAP devices with CE certification as medical devices class IIa according to the European Council Directive 93/42/EEC. These devices work with plasma sources that have been extensively examined for their biological and physical properties and have been tested in detailed preclinical and clinical investigations.*

## *Handling of complications*

*You might have experienced that standard treatment of wounds and skin infections does not succeed in some cases. This is also true for cold plasma therapy. Even with well proven healing effectiveness of CAP medicine, there are some patients with insufficient treatment results. Especially in chronic wounds, plasma medicine plays an important role – but it is not the only player. Continuous debridement, proper wound dressings, and keeping relevant co-morbidities and current medication under control are important as well.*

*First CAP medical devices have been approved in 2013 and still there are no known serious side effects or complications of therapy. Any enhanced risk of genotoxic and mutagenic effects of CAP treatment has been excluded by well-established in vitro tests as well as by a long-term animal trial and long-term clinical observations.*

*In principle, complications in medical procedures are due to the general health and medical condition of the patient. Please help your doctor to identify any risk of complications by carefully reporting your health status and medical history.*

## *Frequently asked questions*

*Dear Patient,*

*To sum up this information, we would like to answer some of the frequently asked questions:*

### *Is the clinical efficacy of cold plasma treatment proven?*

*Yes, there is a number of plasma sources with comprehensive physical and biological characterization and detailed preclinical and clinical investigations to prove efficacy. The application for treatment purposes is authorized by CE certification as medical devices class-IIa according to the European Council Directive 93/42/EEC. These devices are approved for the treatment of chronic wounds and pathogenassociated skin diseases.*

*This statement does not include several other plasma tools on the market that claim to be suitable for “plasma medicine” but have no or very inadequate physical, technical, biological, or clinical references to prove this.*

### *How is the risk of local or systemic side effects and complications?*

*Approved plasma devices are in clinical use since 2013. There are no case observations or clinical studies in the literature that report severe side effects of any kind, including carcinogenesis or genetic damage. Slight local effects have to be considered, such as minor pinprick or irritation related to the tip of the plasma plume when using plasma jets. In very rare cases and unclear connection, a brief and mild redness of the skin following unintended touch might occur.*

### *Can cold plasma cause cancer?*

*In many laboratory and animal experiments, physical plasma was examined for a possible induction of cancer. Although damage to the DNA could be shown in some cell experiments, cancer induction could not be demonstrated neither in animal experiments nor in long-term clinical observations.*

### *Is the medical effect in my case reliable?*

*The effectiveness of cold plasma in wound healing and treatment of infected skin is well documented. However, there are always a couple of patients without positive treatment results for unknown reasons. Plasma medicine plays an important role in wound healing – but it is not the only player. Steady debridement, proper wound dressings, restoration and perfusion of vessels, lymphatic drainage, and keeping relevant co-morbidities under control are important as well. This is especially true for chronic wounds.*

### *Is the medical effect well controllable?*

*In wound healing the medical effect can easily be controlled by measuring the regain of skin cover and the shrinking of the wound surface. On-going photo documentation is important. Documents will include scale and date and follow the very basic requirements of scientific medical photography.*

### *Will I see a quick medical effect?*

*Wound healing is never quick. You have to know that it takes stamina by all persons involved and sometimes many weeks of repeated treatment to reach a reasonable result.*

Can bacteria become resistant when treated by plasma?

*One of the significant advantages of plasma medicine compared to other anti-microbial therapies is its effectiveness against multi-resistant skin and wound germs. From the opposite point of view, the development of new resistances when treating germs with plasma has never been described – neither in clinical cases and studies, nor in pre-clinical and basic research.*

Could it be done easier? Are there no alternative solutions?

*Patients suffering from problematic wounds usually have experience with many alternative but fruitless solutions. The crucial point should therefore not be whether there is a simpler option, but which option is the most effective.*

How is the acceptance of plasma therapy and compliance?

*By common clinical experience, most patients are appreciative for plasma medicine as an innovative and pleasant treatment procedure. The compliance usually is extraordinarily high because of the burden of suffering that problematic wounds pose. However, there are no studies available in present literature that investigate the acceptance of cold plasma therapy from a socio-medical and health-economic perspective."*