

Diabetes Stoffwechsel und Herz

4

Diabetes, Metabolism, and the Heart

ZEITSCHRIFT FÜR KARDIODIABETOLOGIE UND ASSOZIIERTE FACHGEBIETE
Wissenschaft · Versorgung · Management

Aktuelle Presseveröffentlichung



EDITORIAL

O. Schnell, D. Tschöpe, C. Schneider, A. Pfützner:
Liebe Leserinnen und Leser 215

ORIGINALIEN

J. Reinert et al.: Kaltplasmatherapie mit mobilem Gerät verbessert die Abheilungstendenz bei Problemwunden – 10 Fallbeispiele aus der diabetologischen Praxis 221
B. Varughese et al.: The Value of Optional Alarms in Continuous Glucose Monitoring Devices: A Survey on Patients and their Physicians 231

ÜBERSICHT

A. Thomas et al.: Wie valide ist für Patienten mit Typ-2-Diabetes der Einsatz von Diabetestechnologie? 244

STANDPUNKT

M. Hanefeld: Die Rolle der postprandialen (Hyper-)Glykämie bei Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen 254

DHD

D. Tschöpe: Risikofaktoren-Kontrolle bei Diabetes mellitus – aktuelle Daten aus der NHANES-Studie (USA) 260

CEDA/FID

A. Körei: Report on the Virtual CEDA Congress 2021 262
Abstracts of the Virtual CEDA Congress 2021, 10–12 June, Budapest, Hungary 264

CME

T. Forst: 100 Jahre Insulinentwicklung und kein Ende in Sicht 272

100 JAHRE INSULIN

A. Thomas: 100 Jahre Insulin – welche Rolle spielt dabei die Glukosediagnostik? 282

MELDUNGEN

Aktuelles aus der Diabetologie 285

AUS DER INDUSTRIE

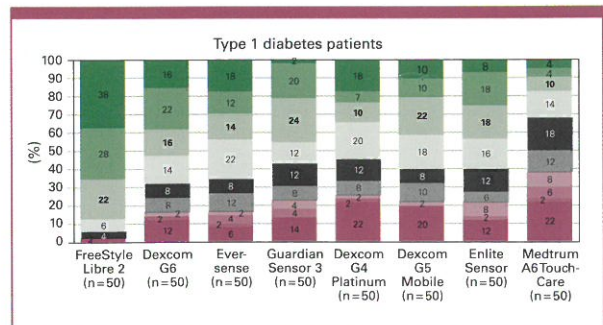
Kampfansage gegen Diabetes und Übergewicht 288
Diagnostik auf chronische Nierenerkrankung: Luft nach oben 288
Finerenon – renaler und kardiovaskulärer Schutz 289

TERMINE

Für Ihren Terminkalender 290

FÜR IHRE PRAXIS

Kardiale Ruheperfusion komplex reguliert 291



Kaltplasmatherapie mit mobilem Gerät verbessert die Abheilungstendenz bei Problemwunden – 10 Fallbeispiele aus der diabetologischen Praxis

J. Reinert¹, C.C. Roskopf², S. Ascher², N. Scheper¹

Diabetes Stoffw Herz 2021; 30: 221 – 228

Einleitung

Das Diabetische Fußsyndrom (DFS) stellt die mit am meisten gefürchtete Komplikation des Diabetes mellitus dar. Die hohe Prävalenz und Inzidenz von Fußkomplikationen bei Typ-2-Diabetikern zeigt die Notwendigkeit und Wichtigkeit für abgestimmte Prävention, Diagnostik und Therapie des Diabetischen Fußsyndroms.

Als Diabetisches Fußsyndrom werden verschiedene Komplikationen einhergehend mit Veränderungen der Fußanatomie und Druckgeschwüren mit meist verzögerter Wundheilung, Infektendenz und einem hohen Risiko für Amputation zusammengefasst [diabetesDE 2020, Reike 1999].

Als Ursachen für die gefürchtete Fußkomplikation sind die fortschreitende Schädigung der Nerven (Neuropathie) und die Schädigung der Blutgefäße (Angiopathie) des Fußes zu nennen. Oft liegen beide Ursachen in Kombination vor [Reike 1999, Schaper 2020].

Den neuropathischen Fuß mit Osteoarthropathie bis zum Charcot-Fuß zeichnet eine Schädigung der peripheren Nerven durch jahrelang zu hohe Blutzuckerwerte aus. Dies führt zu Veränderungen des Spannungszustands der Fußmuskulatur, Bänder und Sehnen können das Fußgewölbe nicht mehr halten, es sackt in sich zusammen. Druckstellen an den Zehen und vor allem an der Fußsohle entstehen und werden von den Betroffenen aufgrund der vorhandenen Taubheit erst spät oder gar nicht wahrgenommen.

Zusammenfassung

Einleitung: Das Diabetische Fußsyndrom ist eine der gefürchtetsten Komplikationen des Diabetes mellitus. Bei diabetischen Ulzera sowie bei anderen chronischen Wunden aus der allgemeinärztlichen/diabetologischen Praxis sind interdisziplinäre Behandlungskonzepte zum Vermeiden von Infektionen und von fortschreitenden Komplikationen primäres Behandlungsziel. Die Kaltplasmatherapie kann hier einen wertvollen Beitrag leisten.

Methodik: Ein kleines, batteriebetriebenes Kaltplasmagerät wurde bei zehn Patienten (elf Wunden) mit chronischen Problemwunden aus der diabetologischen Schwerpunktpraxis einmal wöchentlich zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt.

Ergebnisse: Bei sieben von elf Wunden kam es zu einer Verbesserung der Wund-

verhältnisse. In vier Fällen reduzierte sich die Wundfläche deutlich, in drei Fällen kam es zu einem nahezu vollständigen Wundverschluss innerhalb von wenigen Wochen. Eine Wunde stagnierte. Drei Wunden profitierten nicht von der Kaltplasmatherapie, wobei in einem Fall die Allergie des Patienten auf das Verbandsmaterial Grund für das vorzeitige Ende der Behandlung war.

Schlussfolgerung: Die Kaltplasmatherapie ist eine heilungsfördernde Ergänzung zur leitlinien- und stadiengerechten Wundbehandlung von Problemwunden. Sie kann mithilfe eines mobilen Geräts gut in die ambulante Therapie und Pflege integriert werden.

Schlüsselwörter

kaltes atmosphärisches Plasma, Kaltplasmamedizin, Diabetisches Fußsyndrom, chronische Wunden, plasma care®

Improved Healing in Problem Wounds with Cold Plasma Therapy Using a Handheld Device: Ten Clinical Case Studies in Diabetology

Summary

Background: Diabetic foot syndrome is one of the most dreaded complications in diabetes mellitus. Diabetic ulcers and other chronic wounds in general medical practice require interdisciplinary treatment approaches to prevent infection and further complications. Cold plasma therapy as an adjunct to standard-of-care may provide a health benefit in these cases.

Method: We report on the use of a portable battery-operated cold atmospheric plasma medical device once weekly on ten patients (eleven wounds) with problematic chronic wounds at a diabetes clinic.

Results: Wound condition improved in seven of eleven wounds. The wound surface area decreased significantly

in four cases, and wound closure was almost complete within a few weeks in three cases. One wound stagnated. Three wounds (two patients) did not benefit from cold plasma therapy; in one case the therapy stopped prematurely because of the allergy of the patient to the dressing material.

Conclusion: Cold plasma therapy supports wound healing as an adjunct to guideline and stage-specific wound therapy of problematic wounds, and portable devices make for easy integration in outpatient care.

Key words

cold atmospheric plasma, plasma medicine, diabetic foot syndrome, hard-to-heal wounds, plasma care®

1) Praxis Dr. Scheper & Schneider & Veit, Marl
2) terraplasma medical GmbH, Garching

Beim angiopathischen Fuß kommt es aufgrund arterieller Durchblutungsstörungen zur Ischämie in den betroffenen Arealen. Gewebnekrosen und Gangrän sind die Folge. Dieses zeigt sich oftmals zuerst im Bereich der Zehen.

Bei beiden Faktoren, ob einzeln oder in Kombination, ist jedoch die Verletzung das ausschlaggebende Moment. Liegt eine offene Wunde vor, beginnt in der Regel ein oft jahrelanges Ringen um Wundheilung [Reike 1999, Schaper 2020]. Rezidivierende Ulzera mit Wundinfektionen führen häufig zum Verlust von Zehen bis hin zur Amputation ganzer Gliedmaßen [Heller 2004, Kröger 2017]. Dass in Deutschland jährlich ca. 40 000 Amputationen bei dieser Patientengruppe durchgeführt werden, zeigt, wie hoch die Gefahr einer Amputation als unwiderrufliche Therapie für Patienten mit DFS ist. Die Konsequenz einer Amputation ist neben lebenslanger Pflegebedürftigkeit die Gefahr, den Eingriff nicht zu überleben. Die Mortalität nach einer Amputation ist dabei direkt abhängig von der Amputationshöhe [Narres 2019].

Patientenorientiertes Handeln mit definierten Therapiezielen sowie die Prävention des DFS sollten daher bei der Behandlung von Diabetikern oberstes Ziel sein [Braunwarth 2020, Reike 1999, Schaper 2020]. Bei Patienten mit vorhandenen Fußulzera sind interdisziplinäre Behandlungskonzepte zum Vermeiden von Infektionen und fortschreitenden Komplikationen das primäre Therapieziel. Neben einer leitlinien- und stadiengerechten Wundtherapie mit ausreichendem Débridement, Druckentlastung und engmaschiger Kontrolle leistet die Kalt-

Nr.	w/m	Alter (Jahre)	Diabetes mellitus (Jahre)	Insulintherapie (Jahre)	letztes HbA _{1c} (%)	diabetische Folgeerkrankungen
01	w	63	Typ 2 (10)	ja (4)	8,5	keine
02	m	60	Typ 2 (1,5)	ja (1,5)	8,1	periphere Polyneuropathie, Diabetisches Fußsyndrom
03	m	55	Typ 2 (15)	ja (5,5)	6,0	periphere Polyneuropathie, Diabetisches Fußsyndrom, diabetische Nephropathie
04	m	62	Typ 2 (14)	ja (14)	6,2	periphere Polyneuropathie, Diabetisches Fußsyndrom, diabetische Nephropathie, diabetische Makroangiopathie
05	m	74	kein	n/a	n/a	n/a
06	m	65	Typ 2 (22)	ja (18)	9,7	periphere Polyneuropathie, diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP, Charcot-Fuß), Diabetisches Fußsyndrom, diabetische Nephropathie
07	w	86	Typ 2 (18)	ja (5)	7,5	periphere Polyneuropathie, Diabetisches Fußsyndrom, diabetische Nephropathie (Grad 2)
08	w	45	kein	n/a	n/a	n/a
09	m	58	Typ 2 (23)	ja (0,5)	7,2	periphere Polyneuropathie, Diabetisches Fußsyndrom
10	w	63	Typ 1 (LADA) (3)	ja (3)	6,7	diabetische Nephropathie (Grad 1)

n/a: nicht zutreffend, w/m: weiblich/männlich

Tab. 1: Patientenübersicht.

plasmatherapie hier einen wertvollen Beitrag.

Als Plasma wird in der Physik ein ionisiertes Gas bezeichnet. Dabei handelt es sich um den vierten Aggregatzustand nach fest, flüssig und gasförmig. Natürliche Plasmen wie die Sonne und Blitze sind viele Tausend Grad heiß und sind somit für medizinische Applikationen ungeeignet. Jedoch ist es auch möglich, ein nicht thermisches „kaltes“ Plasma zu erzeugen. Dabei werden nur einzelne Gasteilchen (ca. 1 pro 10⁹) durch Energiezufuhr ionisiert, sodass nur wenig Hitze ohne Schädigungspotenzial entsteht [Gerling 2016].

In der Gastroenterologie ist bereits seit vielen Jahren die Argon-Plasma-Koagulation (APC) etabliert. Dabei handelt es sich um eine elektrochirurgische ther-

moablative Methode (ca. 100–110 °C) zum endoskopischen Management von Erkrankungen wie der hämorrhagischen Proktitis, dem GAVE (Gastric Antral Vascular Ectasia)-Syndrom, blutenden Magengeschwüren und Darmvarizen [Canady 2006, Zenker 2008]. In den letzten 15 Jahren hat sich aber auch ein weiteres medizinisches Anwendungsgebiet etabliert: das Wundmanagement mithilfe von kaltem Atmosphärendruck-Plasma (KAP) [Heinlin 2010, von Woedtk 2019]. Im Gegensatz zur APC haben kalte Plasmen für die Wundbehandlung Temperaturen von unter 40 °C, sodass keine Gewebeschädigung durch Hitze erfolgt. Stattdessen basiert die therapeutische Wirkung bei der Kaltplasmabehandlung unter anderem auf der Interaktion von reaktiven Sauerstoff- und

Abkürzungen

APC	Argon-Plasma-Koagulation
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
GAVE	Gastric Antral Vascular Ectasia
KAP	kaltes Atmosphärendruck-Plasma
LADA	late autoimmune diabetes in adults
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
ZAFE	zertifizierte ambulante Fußbehandlungseinrichtung

Komorbiditäten	Wundgenese	Lokalisation	Wundfläche initial (cm ²)	Wundbehandlung	Kaltplasmatherapie
Adipositas Grad 3, Metabolisches Syndrom, Hypertonie	Ulcus cruris	Unterschenkel rechts	4,6	leitliniengerecht, Kompressionstherapie	1 x wöchentlich 9 Wochen
Adipositas Grad 1, Hypertonie	Diabetisches Fußsyndrom	Amputation des linken Fußes auf Höhe des oberen Sprunggelenks	11,0	leitliniengerecht, Vollentlastung	1 x wöchentlich 11 Wochen
Adipositas Grad 2, Metabolisches Syndrom, Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, dilatative Kardiomyopathie, chronische Herzinsuffizienz	Diabetisches Fußsyndrom	Teilamputation des linken Vorfußes	7,8	leitliniengerecht, Vollentlastung	1 x wöchentlich 7 Wochen
Adipositas Grad 2, Metabolisches Syndrom, Hypertonie, Fettstoffwechselstörung	Diabetisches Fußsyndrom an beiden Füßen	Teilamputation beider Vorfüße (04a: links, 04b: rechts)	2,1 2,6	leitliniengerecht, Vollentlastung	1 x wöchentlich 11 Wochen
Fettstoffwechselstörung, pAVK	Ulcus cruris	prätibial rechts	1,7	leitliniengerecht	1 x wöchentlich 5 Wochen
Adipositas Grad 2, Metabolisches Syndrom, Hypertonie	Charcot-Fuß, Diabetisches Fußsyndrom	plantar rechts	6,3	leitliniengerecht, Vollentlastung	1 x wöchentlich 5 Wochen
Adipositas Grad 1, Metabolisches Syndrom, Hypertonie, Fettstoffwechselstörung	Diabetisches Fußsyndrom	Ferse rechts	3,9	leitliniengerecht, Kompressionstherapie	1 x wöchentlich 10 Wochen
keine	Ulcus cruris nach Trauma mit Erysipel	Schienbein rechts	2,1	leitliniengerecht, Kompressionstherapie	1 x wöchentlich 13 Wochen
keine	Diabetisches Fußsyndrom	plantar rechts	10,3	leitliniengerecht, Kompressionstherapie	1 x wöchentlich 11 Wochen
keine	posttraumatisches Hämatom mit Wundhöhle	oberhalb des Sprunggelenks am Unterschenkel	n/a	leitliniengerecht, Kompressionstherapie	1 x wöchentlich 11 Wochen

Stickstoffspezies – langlebigen Komponenten des Kaltplasmas – mit Wundpathogenen und dem Gewebe [Schmidt 2018, von Woedtke 2019].

Kaltes Plasma verursacht lokal und temporär oxidativen Stress [Graves 2014]. Das führt zur Bildung von Mikroporen von wenigen Mikrometer Durchmesser in der Zellmembran. Durch diese Poren dringen die hochreaktiven Plasmaspezies in die Zellen ein [Leduc 2009]. Während die Plasmaspezies in Mikroorganismen einschließlich multiresistenter Erreger die Zerstörung von intrazellulären Strukturen wie Proteinen, Lipiden und der freiliegenden DNA verursachen [Morfill 2009] und Pathogene auf diese Weise inaktivieren, zeigt menschliches Gewebe eine mitohormetische Reaktion auf die Kalt-

plasmaapplikation [Ristow 2014]: Der oxidative Stress stimuliert in eukaryotischen Zellen Stress-Response-Mechanismen, wie den Nrf2-Signalweg [Schmidt 2018]. Bis zu einer gewissen Konzentration führt das zu einer Steigerung der Zell- und Gewebefitness, bevor es bei höheren Stressdosen zur Einleitung des programmierten Zelltods, der Apoptose, kommt [Graves 2014]. Insgesamt kann die Veränderung der Mikroumgebung in der Wunde durch die vorübergehende Applikation von kaltem Plasma daher bei Patienten mit unterschiedlichen Wundgenesen zur Stimulation des Heilungsprozesses führen.

In zahlreichen präklinischen Untersuchungen [Becker 2018, Ermolaeva 2011, Klämpfl 2012, Maisch 2012 (a), Maisch 2012 (b), Maisch 2012 (c),

Maisch 2017, Theinkom 2019, Zimmermann 2012] und klinischen Prüfungen [Al Shakaki 2019, Daeschlein 2012, Daeschlein 2015, Heinlin 2013, Hilker 2017, Isbary 2012, Klebes 2015, Roterig 2020] wurde bereits die antimikrobielle Wirkung von kalten Atmosphärendruck-Plasmen belegt, ohne dass es zu Nebenwirkungen oder Resistenzbildung bei Bakterien kam. Zudem verdichteten sich die Hinweise auf eine verbesserte Wundheilung bei akuten und chronischen Wunden durch die Anwendung von KAP [Brehmer 2015, Heinlin 2013, Isbary 2012, Isbary 2013, Kisch 2016, Ulrich 2015]. Dies wurde in einer kürzlich veröffentlichten randomisierten und kontrollierten Studie bei Patienten mit diabetischen Fußulzera auch erstmals mit statistischer Signifikanz belegt

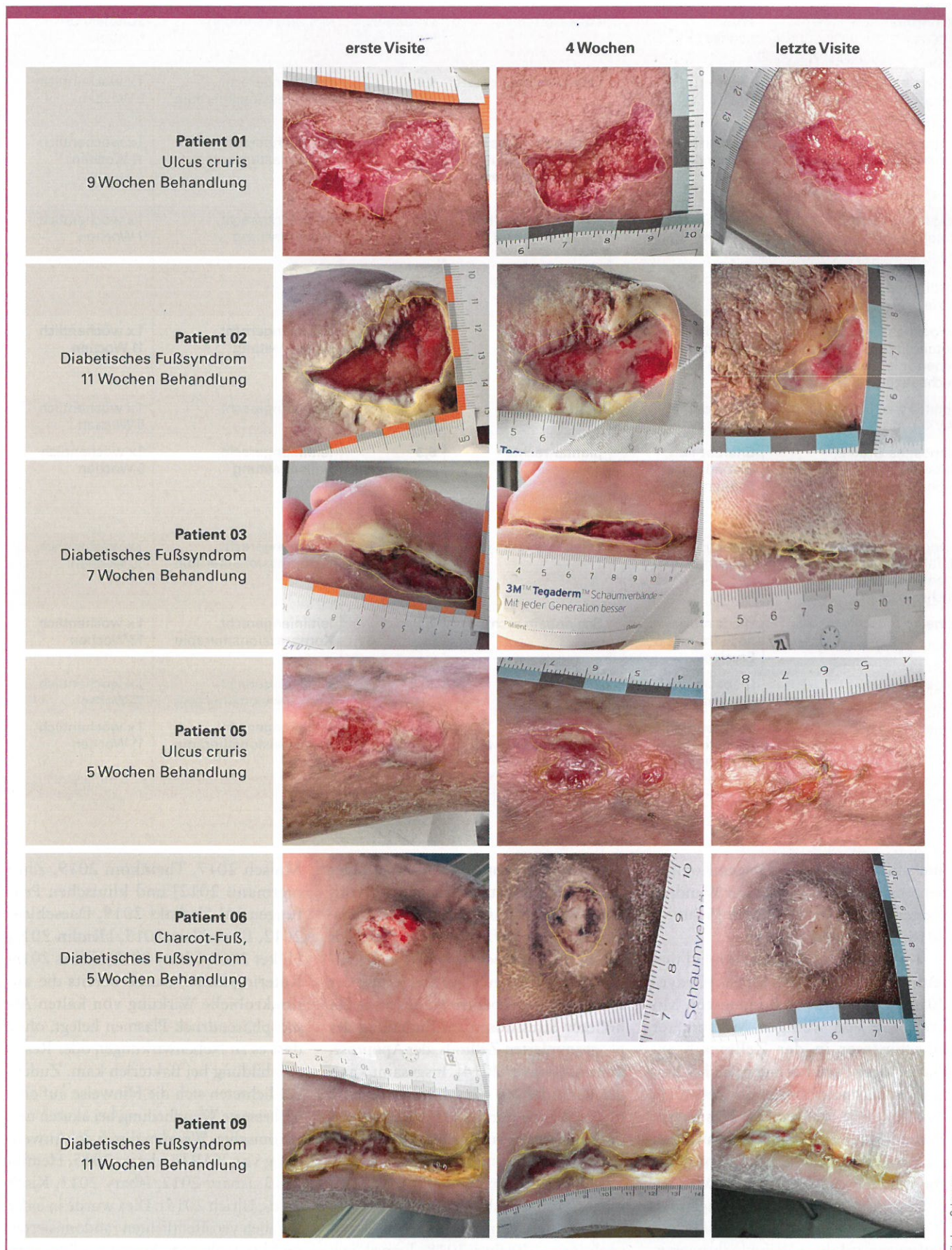


Abb. 1: Heilungsverlauf unter Kaltplasmatherapie einmal wöchentlich als Add-on zur leitliniengerechten Wundbehandlung bei sechs Patienten mit komplizierten Wundverhältnissen und unterschiedlichen Wundgenesen.

[Stratmann 2020]. Stratmann und Kollegen zeigten, dass die Kaltplasmabehandlung mit einem Plasmajet unabhängig vom Vorliegen einer Infektion zu einer Verbesserung der Wundheilung im Hinblick auf Wundflächenreduktion und die Zeit bis zum Wundverschluss führte.

Hier berichten wir nun von dem Einsatz eines neuen, für die Ambulanz geeigneten, batteriebetriebenen Kaltplasmageräts bei zehn Patienten mit problematischen Wundverhältnissen in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis mit zertifizierter ambulanter Fußbehandlungseinrichtung (Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß der Deutschen Diabetes Gesellschaft).

Methodik

Patienten

Im Zeitraum März bis August 2020 wurden zehn Patienten (elf Wunden) mit Diabetischem Fußsyndrom, Ulcus cruris oder traumatischem Hämatom und problematischen Wundverhältnissen aus einer diabetologischen Schwerpunktpraxis mit zertifizierter ambulanter Fußbehandlungseinrichtung (ZAFE) für eine Anwendungsbeobachtung von der Kaltplasmatherapie als Add-on zur leitliniengerechten Wundbehandlung ausgewählt. Die Patienten wurden vom behandelnden Arzt aufgeklärt. Die Behandlung mit Anwendungsbeobachtung erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki.

Kaltplasmagerät

Das plasma care® ist ein kleines, batteriebetriebenes Kaltplasmagerät mit einer Zulassung für den europäischen Wirtschaftsraum als Medizinprodukt der Klasse IIa. Es nutzt die Oberflächenmikroentladungstechnologie zur Produktion von kaltem atmosphärischem Plasma direkt aus der Umgebungsluft. Das plasma care® hat folgende Betriebsparameter: Spannung 3,5kVpp, Wechselstromfrequenz 4kHz, Plasmaleistung 0,4–1,5W. Es wird in Kombination mit einem sterilen Einmalauflauf, dem plasma-care®-Abstandhalter, benutzt. Die zulässige Gesamtbehand-

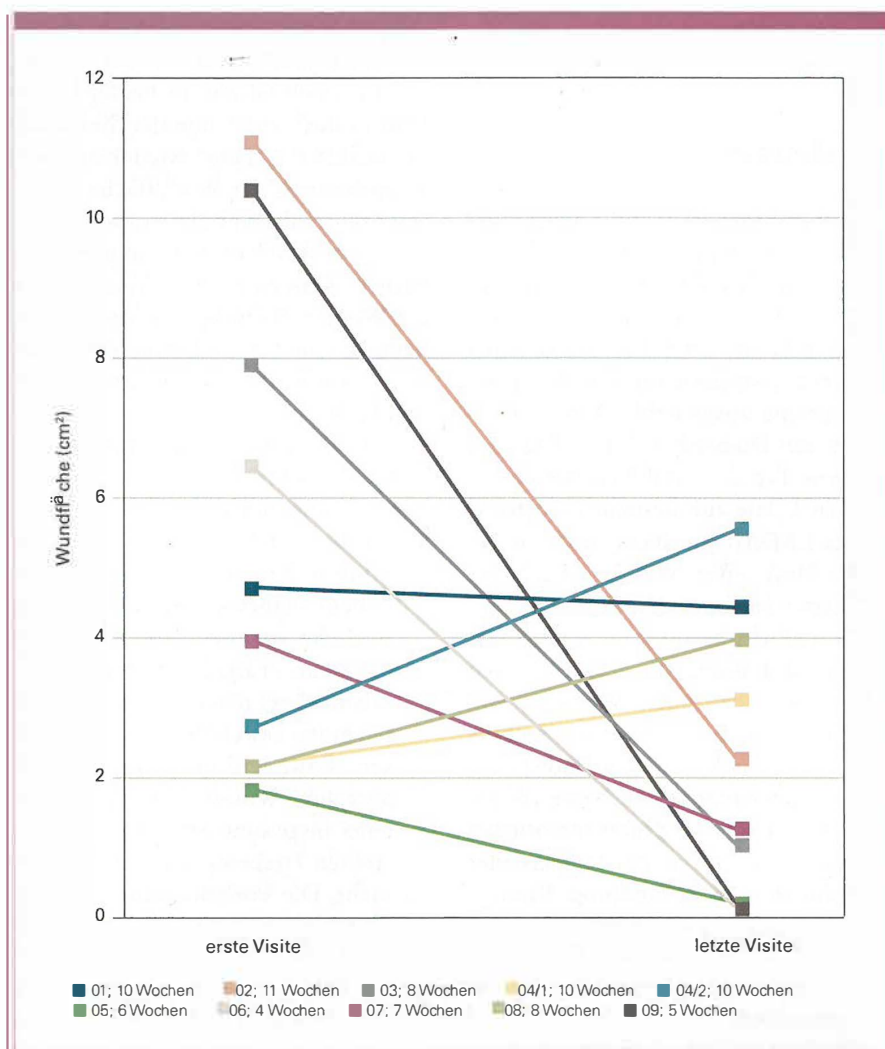


Abb. 2: Veränderung der Wundfläche der vorgestellten Fallberichte in cm² zwischen erster und letzter Visite. Die Flächeninformationen wurden mithilfe von ImageJ aus der Fotodokumentation der Wunden ermittelt. Die Fotodokumentation war zum Beispiel hinsichtlich Winkel, Distanz zur Wunde und Belichtung nicht standardisiert. Die Behandlungsdauer mit kaltem Atmosphärendruck-Plasma (KAP) ist in Wochen in der Legende angegeben.

lungsdauer für ein einzelnes Behandlungsareal von 13 cm² beträgt 1 bis 3 Minuten. Eine Kaltplasmabehandlung ist alle 24 Stunden möglich. Das plasma care® wurde im Rahmen seiner Zweckbestimmung benutzt.

Wundbehandlung

Nach Aufklärung durch den behandelnden Arzt erhielten die Patienten eine leitlinien- und stadiengerechte Wundbehandlung mit Kompressions- oder Entlastungstherapie, wenn indiziert, und zusätzlich einmal wöchentlich Kaltplasma für unterschiedlich lange Zeiträume (siehe Tab. 1). Eine Fotodokumentation der Wunden erfolgte bei jedem Praxisbesuch.

Bestimmung der Wundgröße

Die Wundfläche wurde anhand der Fotografien mithilfe von ImageJ (ImageJ 1.53e, Wayne Rasband and contributors, NIH, USA) bestimmt; in jedem Bild mit Lineal wurde zunächst anhand des fotografierten Lineals und der „Straight“-Funktion das Pixelpro-Zentimeter-Verhältnis bestimmt und über die „Set Scale“-Funktion von ImageJ für das jeweilige Bild festgelegt. Anschließend wurde mithilfe der „Freehand Selection“-Funktion der Wundrand markiert. Zuletzt wurde die umrandete Wundfläche mithilfe der „Measure“-Funktion bestimmt. Da die Fotografien nicht standardisiert wurden (z. B. hinsichtlich Winkel, Distanz zur Wunde, Belichtung), ist aus diesen

Informationen lediglich ein Trend ersichtlich.

Ergebnisse

Zwischen März 2020 und August 2020 wurden zehn Patienten mit elf chronischen Wunden, davon sechs Männer und vier Frauen im Alter von 45 bis 86 Jahren, aus einer diabetologischen Schwerpunktpraxis für eine Kaltplasmatherapie ausgewählt. Acht Patienten waren Diabetiker (7-mal Diabetes mellitus Typ 2, 1-mal Diabetes mellitus Typ 1 [late autoimmune diabetes in adults, LADA]) mit einem durchschnittlichen HbA_{1c}-Wert von $7,5 \pm 1,2$ % bei der letzten Messung. Die Diagnose Diabetes mellitus bestand im Schnitt seit $14,6 \pm 8,1$ Jahren. Alle acht Patienten waren insulinbehandelt. Abgesehen von einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wiesen alle Patienten diabetische Folgeerkrankungen auf. Beide Nichtdiabetiker waren aufgrund von offenen Beinen (Ulcus cruris) mit stagnierender Wundheilung in Behandlung. Komorbiditäten waren bei sieben von zehn Patienten bekannt. Weitere Details zu den einzelnen Patienten sind in Tabelle 1 angegeben.

Ein Patient (Patient 10) wies subjektiv bei der Beurteilung der Wundbilder eine Besserung der Wundverhältnisse sowie eine Reduktion der Wundfläche auf. Aufgrund technischer Probleme war eine quantitative Auswertung der Wunde nicht möglich, weshalb der Patient aus der weiteren Beurteilung herausgenommen wurde.

Der Großteil der Patienten (8/9) wies jeweils eine Wunde an einer unteren Extremität auf. Bei einem Patienten (Patient 04) wurden Teilamputationen an beiden Vorfüßen vorgenommen, in deren Folge sich an beiden Lokalisationen chronische Ulzera entwickelten. Alle Wunden wurden über unterschiedliche Zeiträume von 5 bis 13 Wochen mit Kaltplasma behandelt. Die Behandlung erfolgte jeweils einmal pro Woche in der Praxis zusätzlich zur leitlinien- und stadiengerechten Wundversorgung.

Bei zwei Patienten verschlechterten sich die Wundverhältnisse leicht während der Kaltplasmatherapie. Dieses betraf Patient 04 mit der beidseitigen Vor-

fußamputation sowie Patientin 08 mit einem Ulcus cruris nach einem Trauma mit Erysipelbildung. In beiden Fällen kam es nach einer initialen Besserung im weiteren Verlauf wieder zu einer Vergrößerung der Wundfläche. Insgesamt führte die Kaltplasmatherapie bei sechs von neun Patienten mit problematischen Wunden zu einer Verbesserung der Wundverhältnisse mit besserer Abheilungstendenz bis hin zu einem nahezu vollständigen Wundverschluss in drei Fällen.

Im Folgenden werden anhand von sechs Beispielen Behandlungsverläufe aus der Patientenkohorte beschrieben:

- Fallbericht Patient 01: Der stark adipöse Patient mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 entwickelte vor mehr als fünf Jahren ein Ulcus cruris am rechten Unterschenkel bei diagnostisch abgeklärten guten Durchblutungsverhältnissen. Trotz leitlinien- und stadiengerechter Wundbehandlung sowie eines insgesamt befriedigend eingestellten Diabetes heilte die Wunde nicht. Die Vorbehandlung erfolgte sowohl durch den Hausarzt als auch durch einen Dermatologen/Phlebologen. Zusätzlich zur stadiengerechten Wundbehandlung und Kompressionstherapie wurde Ende März 2020 eine Therapie mit Kaltplasma initiiert. Die Wunde wurde unter der Kaltplasmabehandlung zunächst optisch sauberer. Nach neun Wochen musste die Therapie mit CAP aufgrund der allergischen Reaktionen des Patienten auf das Verbandmaterial beendet werden. Eine allergische Reaktion auf CAP selbst liegt nicht vor. Die Wunde zeigt daher nur eine geringe Verkleinerung der Wundfläche von 6 % (siehe Abb. 1, erste Reihe). Dieser Verlauf ist beispielhaft für einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung mit CAP aufgrund äußerer Umstände, welche nicht immer ausgeschlossen werden können.
- Fallbericht Patient 02: Ein leicht adipöser, 60-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie entwickelte ein Diabetisches Fußsyndrom auf dem Boden einer diabetischen peripheren Neuropathie. Im September 2019 musste der linke Fuß auf Höhe des oberen

Sprunggelenks amputiert werden. Seitdem erfolgte eine leitlinien- und stadiengerechte Wundbehandlung bei gleichzeitiger Vollentlastung im Gehapparat. Jedoch kam es zu einem protrahierten Verlauf in der Wundheilung. Ende März 2020 wurde die Kaltplasmatherapie initiiert, woraufhin sich eine sehr gute Abheilungstendenz einstellte. Die Wundfläche verringerte sich innerhalb des Behandlungszeitraums von 11 Wochen um ca. 85 % (siehe Abb. 1, zweite Reihe).

- Fallbericht Patient 03: Ein adipöser, 55-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie diversen Komorbiditäten einschließlich Bluthochdrucks, einer Fettstoffwechselstörung, Metabolischen Syndroms und einer dilatativen Kardiomyopathie mit chronischer Herzinsuffizienz entwickelte ein Diabetisches Fußsyndrom auf dem Boden einer diabetischen peripheren Neuropathie, sodass der linke Vorfuß Anfang 2020 teilweise amputiert werden musste. Trotz leitlinien- und stadiengerechter Wundbehandlung und gleichzeitiger Vollentlastung im Entlastungsschuh blieben die Wundverhältnisse problematisch. Ende März 2020 wurde die Kaltplasmatherapie initiiert und über einen Behandlungszeitraum von 7 Wochen stellte sich eine gute Abheilungstendenz bis zu einem nahezu vollständigen Wundverschluss ein (siehe Abb. 1, dritte Reihe). Die Wundfläche reduzierte sich um mehr als 90 % (siehe Abb. 2).
- Fallbericht Patient 05: Ein 74-jähriger Patient mit Fettstoffwechselstörung und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) stellte sich mit einem bereits seit mehreren Monaten bestehenden prätibialen Ulcus cruris rechts in der Praxis vor. Die Vorbehandlung erfolgte durch den Hausarzt. Nach Revaskularisation wurde bei dem Patienten Ende März 2020 die Kaltplasmatherapie zusätzlich zur leitlinien- und stadiengerechten Wundbehandlung initiiert. Innerhalb von einem Behandlungszeitraum von 5 Wochen kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Wundverhältnisse bis hin zur fast

vollständigen Abheilung. Die Wundgröße reduzierte sich unter der Therapie um 94 % (siehe Abb. 1, vierte Reihe).

- Fallbericht Patient 06: Ein adipöser, 65-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2, Metabolischem Syndrom und Hypertonie entwickelte ein Diabetisches Fußsyndrom auf dem Boden einer diabetischen peripheren Neuropathie und einer diabetischen Neuroosteoarthropathie. Der Patient war bereits seit mehreren Monaten wegen plantarer Druckulzerationen in Behandlung und erhielt neben der leitlinien- und stadiengerechten Wundbehandlung eine weitgehende Vollentlastung der betroffenen Stellen in Entlastungsschuhen. Ende März 2020 wurde auch bei diesem Patienten die Kaltplasmatherapie initiiert und führte zu einer vollständigen Abheilung der Wunde innerhalb von 5 Wochen (siehe Abb. 1, fünfte Reihe).
- Fallbericht Patient 09: Ein normalgewichtiger, 58-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 und Diabetischem Fußsyndrom auf dem Boden einer diabetischen peripheren Neuropathie stellte sich im Februar 2020 in der Praxis vor. Nach einem Krankenhausaufenthalt mit Exazerbation eines Fußulkus und operativer plantarer Versorgung zeigte die Wunde eine zunächst schlechte Abheilungstendenz. Im Mai 2020 wurde zusätzlich zur leitlinien- und stadiengerechten Wundbehandlung und Kompressionstherapie einmal wöchentlich die Kaltplasmabehand-

lung initiiert. Dadurch kam es zu einem deutlichen Fortschritt in der Abheilung des Ulkus, sodass sich die Wundfläche schon nach 5 Wochen um ca. 40 % reduziert hatte (siehe Abb. 2). Nach einem Behandlungszeitraum vom 11 Wochen war die Wunde nahezu vollständig verschlossen (siehe Abb. 1, sechste Reihe).

Folgerungen

In der vorliegenden Fallserie wurde bei sechs von zehn Wunden eine Verbesserung der Wundverhältnisse erreicht, bei drei davon konnte sogar ein nahezu vollständiger Wundverschluss innerhalb von wenigen Wochen erreicht werden. Drei Wunden vergrößerten sich leicht unter der Kaltplasmatherapie. Eine Wunde stagnierte.

Heilungs- und Therapieerfolg hängen von einer Vielzahl von Faktoren ab. So müssen lokale Einflüsse wie kritische bakterielle Kolonisation, das Vorhandensein eines Biofilms und andere mögliche lokale Ursachen sowie ggf. weitere Differenzialdiagnosen erwogen und immer wieder neu beurteilt werden. Weitere Faktoren, die eine Wundheilung trotz leitliniengerechter Versorgung verhindern, sind häufig eine geschwächte Immunabwehr, unzureichende Blutversorgung, die Stoffwechsellage, nicht ausreichende Kausaltherapie und Medikamente. Aber auch Umstände wie mangelnde Körperhygiene und eine ungesunde Lebensweise haben Einfluss auf die Wundheilung. Außerdem gehört das Evaluieren von begleitenden Maßnah-

men, wie der Kompressionstherapie und Entlastungsmaßnahmen, zu einer notwendigen Ursachenforschung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Fallserie bestätigen, dass die Kaltplasmatherapie eine heilungsfördernde Ergänzung zur leitlinien- und stadiengerechten Wundbehandlung von Problemwunden aus der diabetologischen Schwerpunktpraxis mit Fußambulanz ist. Zudem kann sie mithilfe eines mobilen Geräts gut in die ambulante Versorgung integriert werden. Weitere kontrollierte Studien sind notwendig, um die Effektivität der Kaltplasmatherapie bei der Behandlung von Problemwunden zu validieren.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Jens Kirsch für wertvolle Diskussionen und Review.

Literatur

1. Al Shakaki M, Rotering H, Mastrobuoni S, Welp H, Dell'Aquila AM: Current management and perspectives in the treatment of ventricular assist device-specific infections. *J Thorac Dis* 2019; 11: 2111-2116
2. 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* 2018; 46: 294-301
3. Braunwarth A: So lassen sich Amputationen bei Diabetikern vermeiden. *Med Trib Med Forsch* 17.03.2020. <https://www.medical-tribune.de/medizin-und-forschung/artikel/so-lassen-sich-amputationen-bei-diabetikern-vermeiden/> (Zugriff: 10.05.2020)
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). *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29: 148-155
5. Canady J, Wiley K, Ravo B: Argon plasma coagulation and the future applications for dual-mode endoscopic probes. *Rev Gastroenterol Disord* 2006; 6: 1-12
6. Daeschlein G, Napp M, Lutze S, Arnold A, von Podewils S, Guembel D, Jünger M: Skin and wound decontamination of multidrug-resistant bacteria by cold atmospheric plasma coagulation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 143-150
7. Daeschlein G, Scholz S, Ahmed R, von Woedtke T, Haase H, Niggemeier M, Kindel E, Brandenburg R, Weltmann KD, Juenger M: Skin decontamination by low-temperature atmospheric pressure plasma jet and

FÜR DIE PRAXIS

Wir berichten von dem Einsatz eines neuen, für die Ambulanz geeigneten, batteriebetriebenen Kaltplasmageräts bei zehn Patienten, davon acht Diabetiker, mit problematischen Wundverhältnissen:

- Bei sechs von zehn Wunden wurde eine Verbesserung der Wundverhältnisse erreicht, bei drei davon konnte ein nahezu vollständiger Wundverschluss innerhalb von wenigen Wochen erreicht werden.
- Drei Wunden vergrößerten sich leicht unter der Kaltplasmatherapie.
- Eine Wunde stagnierte.

Schlussfolgerung: Die Kaltplasmatherapie ist eine heilungsfördernde Ergänzung zur leitlinien- und stadiengerechten Wundbehandlung von Problemwunden aus der diabetologischen Schwerpunktpraxis mit Fußambulanz.

- dielectric barrier discharge plasma. *J Hosp Infect* 2012; 81: 177-183
8. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe: Diabetisches Fußsyndrom. https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/begleiterkrankungen_bei_diabetes/diabetisches_fussyndrom (Zugriff: 10.05.2020)
 9. Ermolaeva SA, Varfolomeev AF, Chernukha MY, Yurov DS, Vasiliev MM, Kaminskaya AA, Moi-Senovich MM, Romanova JM, Murashev AN, Selezneva II, Shimizu T, Sysolyatina EV, Shaginyan IA, Petrov OF, Mayevsky EI, Fortov VE, Morfill GE, Naroditsky BS, Gintsburg AL: Bactericidal effects of non-thermal argon plasma in vitro, in biofilms and in the animal model of infected wounds. *J Med Microbiol* 2011; 60: 75-83
 10. Gerling T, Weltmann KD: Einführung in Atmosphärendruck-Plasmaquellen für plasmamedizinische Anwendungen. In: Metelmann HR, von Woedtke T, Weltmann KD (Hrsg.): *Plasmamedizin*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016
 11. Graves DB: Oxynitroso shielding burst model of cold atmospheric plasma therapeutics. *Clin Plasma Med* 2014; 2: 38-49
 12. Heinlin J, Morfill G, Landthaler M, Stolz W, Isbary G, Zimmermann JL, Shimizu T, Karrer S: Plasma medicine: possible applications in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 968-976
 13. 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 Repair Regen* 2013; 21: 800-807
 14. Heller G, Günster C, Schellschmidt H: Wie häufig sind Diabetes-bedingte Amputationen unterer Extremitäten in Deutschland? Eine Analyse auf Basis von Routinedaten. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 429-433
 15. 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
 16. Isbary G, Heinlin J, Shimizu T, Zimmermann JL, Morfill G, Schmidt HU, Monetti R, Steffes B, Bunk W, Li Y, Klämpfl 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. *Br J Dermatol* 2012; 167: 404-410
 17. 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
 18. 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
 19. Klämpfl TG, Isbary G, Shimizu T, Li YF, Zimmermann JL, Stolz W, Schlegel J, Morfill GE, Schmidt HU: Cold atmospheric air plasma sterilization against spores and other microorganisms of clinical interest. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 5077-5082
 20. Klebes M, Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A, Vandersee S, Richter H, Bob A, von Hutten J, Krediet JT, Kramer A, Lademann J, Lange-Asschenfeldt B: Combined antibacterial effects of tissue-tolerable plasma and a modern conventional liquid antiseptic on chronic wound treatment: antiseptic effects of TTP and liquid antiseptic. *J Biophotonics* 2015; 8: 382-391
 21. Kröger K, Berg C, Santosa F, Malyar N, Reinecke H: Lower limb amputation in Germany: an analysis of data from the German Federal Statistical Office between 2005 and 2014. *Dtsch Arzteblatt Int* 2017; 114: 130-136
 22. Leduc M, Guay D, Leask RL, Coulombe S: Cell permeabilization using a non-thermal plasma. *New J Phys* 2009; 11: 115021
 23. 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
 24. Maisch T, Shimizu T, Isbary G, Heinlin J, Karrer S, Klämpfl TG, Li YF, Morfill G, Zimmermann JL: Contact-free inactivation of *Candida albicans* biofilms by cold atmospheric air plasma. *Appl Environ Microbiol* 2012 (a); 78: 4242-4247
 25. Maisch T, Shimizu T, Li YF, Heinlin J, Karrer S, Morfill G, Zimmermann JL: Decolonisation of MRSA, *S. aureus* and *E. coli* by cold-atmospheric plasma using a porcine skin model in vitro. *PloS One* 2012 (b); 7: e34610
 26. Maisch T, Shimizu T, Mitra A, Heinlin J, Karrer S, Li YF, Morfill G, Zimmermann JL: Contact-free cold atmospheric plasma treatment of *Deinococcus radiodurans*. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2012 (c); 39: 1367-1375
 27. Morfill GE, Shimizu T, Steffes B, Schmidt HU: Nosocomial infections – a new approach towards preventive medicine using plasmas. *New J Phys* 2009; 11: 115019
 28. Narres M, Kvitkina T, Claessen H, Morbach S, Rümenapf G, Jcks A: Studien zu Inzidenzen von Amputationen bei Personen mit Diabetes. *Diabetologie* 2019; 15: 217-222
 29. Reike H, Fährenkemper T (Hrsg.): *Diabetisches Fuß-Syndrom: Diagnostik und Therapie der Grunderkrankungen und Komplikationen*. de Gruyter, Berlin, 1999
 30. Ristow M: Unraveling the truth about antioxidants: mitohormesis explains ROS-induced health benefits. *Nat Med* 2014; 20: 709-711
 31. 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; 110: 1302-1307
 32. Schaper NC, Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, IWGDF Editorial Board: Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36: e3266
 33. Schmidt A, Bekeschus S: Redox for repair: cold physical plasmas and Nrf2 signaling promoting wound healing. *Antioxidants* 2018; 7: 146
 34. 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 Netw Open* 2020; 3: e2010411
 35. Stücker M: Wunden – Behandlung, Heilung und Komplikationen. *Karger Kompass Dermatol* 2018; 6: 8
 36. Theinkom F, Singer L, Cieplik F, Cantzler S, Weilemann H, Cantzler M, Hiller KA, Maisch T, Zimmermann JL: Antibacterial efficacy of cold atmospheric plasma against *Enterococcus faecalis* planktonic cultures and biofilms in vitro. *PLoS One* 2019; 14: e0223925
 37. Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A, Vandersee S, Czaika VA, Richter H, Bob A, von Hutten J, Painsi C, Hüge 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. *J Wound Care* 2015; 24: 196-203
 38. 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
 39. Zenker M: Argon plasma coagulation. *GMS Krankenhhyg Interdisziplinär* 2008; 3: Doc15
 40. Zimmermann JL, Shimizu T, Schmidt HU, Li YF, Morfill GE, Isbary G: Test for bacterial resistance build-up against plasma treatment. *New J Phys* 2012; 14: 073037



Korrespondenzadresse

Dr. Nikolaus Scheper
Praxis Dr. Scheper & Schneider & Veit
Bergstraße 167
45770 Marl
E-Mail: n-scheper@gmx.de

Manuskript eingegangen: 10. Dezember 2020
Manuskript angenommen: 11. Mai 2021

Interessenkonflikte

Jasmin Reinert gibt keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die Inhalte des Artikels an.
Claudia C. Roskopf und Stefanie Ascher geben an, dass sie Angestellte sind bei der terraplama medical GmbH.
Nikolaus Scheper gibt an, dass er Mitglied in der DiaMed e.G. (Genossenschaft der Diabetologen) ist.