



plasma intensive care[®]

Neue Wege in der Intensivmedizin
bei beatmeten COVID-19 Patienten –
mit kaltem Plasma



SICHER UND
ZUVERLÄSSIG



GEEIGNET FÜR
PATIENTEN MIT
SCHRITTMACHER



MOBIL EINSETZBAR
UND LEICHT ZU
BEDIENEN



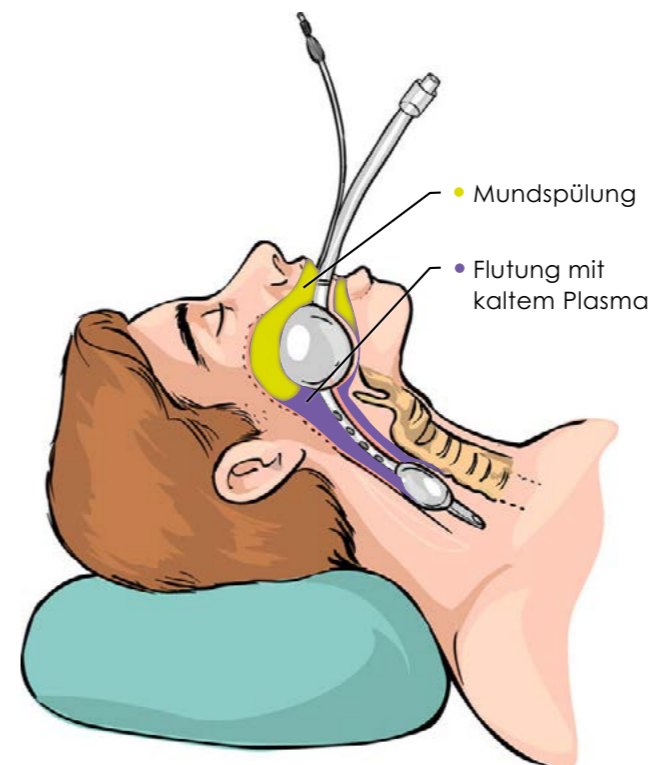
PRÄVENTION VON
PNEUMONIEN BEI
BEATMETEN PATIENTEN

Beatmungsassoziierte Pneumonien – Der Killer in der Intensivmedizin

Beatmungsassoziierten Pneumonien (Ventilator-associated pneumonia – VAP) sind Infektionen der Atemwege, die frühestens 48h nach dem Beginn einer maschinellen Beatmung auftreten. Sie sind eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen der maschinellen Beatmung.



VAP kann eine Autoinfektion mit Keimen aus dem Gastrointestinaltrakt des Patienten oder eine exogene Infektion mit Keimen aus der unmittelbaren Patientenumgebung sein. Das Erregerspektrum ist breit und umfasst vor allem gram-negative Bakterien. Mit der Zeit können die Keime in die unteren Atemwege gelangen und können bei entsprechender Menge und Virulenz zu einer VAP führen. Gerade im Rahmen der COVID-19 Pandemie ist die Indikation für eine maschinelle Beatmung und somit auch die Prävalenz von beatmungsassoziierten Pneumonien bei den Intensivpatienten stark angestiegen.¹



Konzeptdarstellung

In einer am Uniklinikum Regensburg durchgeführten Studie an verstorbenen COVID-19 Patienten wurde festgestellt, dass bei 90% eine Sekundär-Infektion vorlag.

In großangelegten Studien ist man zu dem Ergebnis gekommen, dass etwa 10% der beatmeten Patienten eine VAP entwickeln.² Der Krankenhausaufenthalt wird dabei um⁶⁻⁹ Tage verlängert³, was wiederum das Risiko für weitere nosokomiale Infektionen insbesondere mit multiresistenten Erregern (MRE) steigen lässt. Die Mortalität im Zusammenhang mit VAP wird auf 13% geschätzt und ist somit höher als bei den chirurgischen Intensivpatienten.⁴⁻⁶

Für mich ist die Therapie von intensive-beatmeten Patienten mit kaltem Plasma eine äußerst vielversprechende Therapie zur Vermeidung von Beatmungsassoziierten Pneumonien. Insbesondere bei langzeit beatmeten COVID-19 Patienten bei denen dies oft eine potenzielle letale Komplikation darstellt.

Prof. Dr. Andreas Link

Leiter Intensivstation ICU & IMC Universitätsklinikum des Saarlandes

Aktuelle Maßnahmen zur Vorbeugung von beatmungsassoziierten Pneumonien sind nur bedingt wirksam; es fehlen effektive und nachhaltig wirksame Methoden, welche das Risiko für das Auftreten einer VAP für die Intensivpatienten senken. Als neue Innovation in der Intensivmedizin, soll mit dem **plasma intensive care** die in der Wundbehandlung etablierte Plasma-Technologie, für diesen Anwendungsbereich eröffnet und so die effektive Prävention von VAP durch eine Verbesserung der Mund-/Rachenhygiene erreicht werden.



NUR 60 SEKUNDEN
PRO ANWENDUNG



EINFACHE
ANWENDUNG



KEINE RESISTENZEN UND
ALLERGIEN BEKANNT



BAKTERIEN-
REDUKTION



SICHER UND
ZUVERLÄSSIG



GEEIGNET FÜR
PATIENTEN MIT
SCHRITTMACHER



MOBIL EINSETZBAR
UND LEICHT ZU
BEDIENEN



PRÄVENTION VON
PNEUMONIEN BEI
BEATMETEN PATIENTEN

Unsere Lösung: Kaltplasmatherapie

Plasma ist ein ionisiertes Gas – der sogenannte vierte Aggregatzustand der Materie (nach fest, flüssig und gasförmig) und wird im Allgemeinen durch Erhitzung der Materie, üblicherweise auf 100.000 Grad oder mehr, erzeugt. Natürliche Beispiele für Plasmen sind die Sonne – ein riesiger Plasmaball, oder Blitze auf der Erde – kurzzeitige elektrische Entladungen.

Mit dem **plasma intensive care** wird eine Therapie zur Verbesserung der Mund-/Rachenhygiene sowie zur Vorbeugung von beatmungsassoziierten Pneumonien, bei maschinell invasiv beatmeten Patienten mit Hilfe von kaltem atmosphärischem Plasma vorgeschlagen. Grundlage ist eine Plasma-Technologie, welche sich bereits bei der Behandlung von chronischen und akuten Wunden bewährt hat.

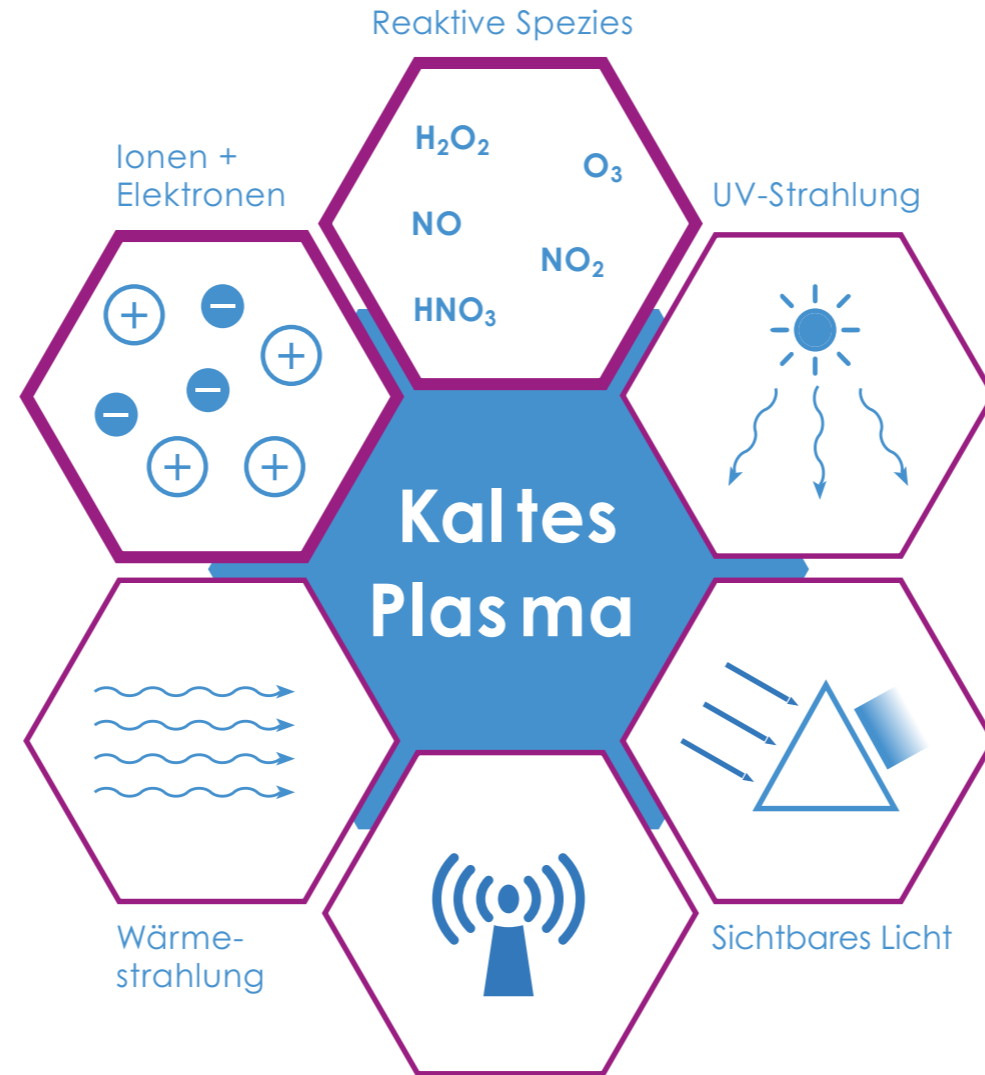
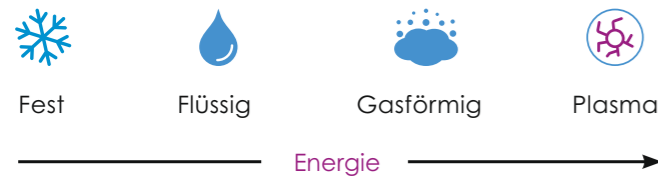


Abbildung 1:
Komponenten des „Plasma-Cocktails“

Bei der Mikroplasmaerzeugung wird eine Nichtgleichgewichts-Chemie in Gang gesetzt, die einen reaktiven „Plasmacocktail“ bestehend aus Elektronen, Ionen, angeregten Atomen und Molekülen, reaktiven Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies (wie z.B. O_3 , NO , NO_2 , etc.) und UV-Strahlung entstehen lässt (vgl. Abbildung 1).

Das **plasma intensive care** produziert durch kontrolliert ausgelöste Mikroentladungen aus der umgebenden Luft lokal ionisiertes kaltes atmosphärisches Plasma. Dabei handelt es sich um teilweise ionisierte Gase, d. h. nur ein Teilchen aus $1 \cdot 10^9$ ist ionisiert. Der Vorteil dieser kalten atmosphärischen Plasmen ist, dass sie einerseits „kalt“ sind, also Zimmertemperatur besitzen und andererseits bei Atmosphärendruck auf der Erde produziert werden können.

Wirkungsweise von kaltem Plasma

Kaltes atmosphärisches Plasma ist eine Art von Plasma, welches aufgrund seiner geringen Temperatur keine unspezifischen Zellschädigungen durch Hitze auslöst und daher prinzipiell für medizinische Anwendungen geeignet ist.

Die von kaltem atmosphärischem Plasma erzeugten Wirkstoffe (reaktive Spezies) können auf verschiedene Arten mit Zellen wechselwirken. Die Effekte sind physikalisch (z. B. Rekombination oder Abregung angeregter Moleküle/Atome an der Oberfläche) oder chemisch (z. B. Wasserstoff-Denaturierung durch Wechselwirkung von Hydroxyl-Radikalen).

Das Plasma hat eine stark antimikrobielle und antivirale Wirkung, wobei menschliches Gewebe und Zellen geschont werden. Bei prokaryotischen Zellen erfolgt direkt eine Zerstörung zellulärer Makromoleküle einschließlich der DNA und das Bakterium wird inaktiviert.

Diese Wirkung besteht auch bei Bakterien mit Antibiotika-Resistenzen.⁷⁻⁹ Des Weiteren konnte auch eine antivirale Wirkung der von kaltem atmosphärischem Plasma produzierten reaktiven Sauerstoffspezies gezeigt werden.¹⁰ Diese basiert vermutlich auf einer Modifikation

von viralen Proteinen und führt in der Folge zur Inaktivierung der Viren.

Bei menschlichen (eukaryotischen) Zellen ist die DNA im Zellkern und durch zelluläre Reparaturmechanismen und durch den bestehenden Zellverband zusätzlich geschützt; es kommt zu keiner Schädigung durch die Plasmaspezies.

Stattdessen wird in menschlichen Zellen eine lokale Immunantwort induziert und das Wachstum sowie die Zellteilung angeregt, was die Regeneration der Haut oder Schleimhaut fördert.¹¹⁻¹³ Diese Wirkung ist dabei lokal auf die oberste Zellschicht begrenzt, unter anderem durch die sehr kurze Halbwertszeit der reaktiven Spezies welche eine Wirkung in tieferen Gewebeschichten nicht möglich macht, da diese bei Auftreffen mit den oberen Zellen oder der umgebenden Flüssigkeit abreagieren.^{14,15}

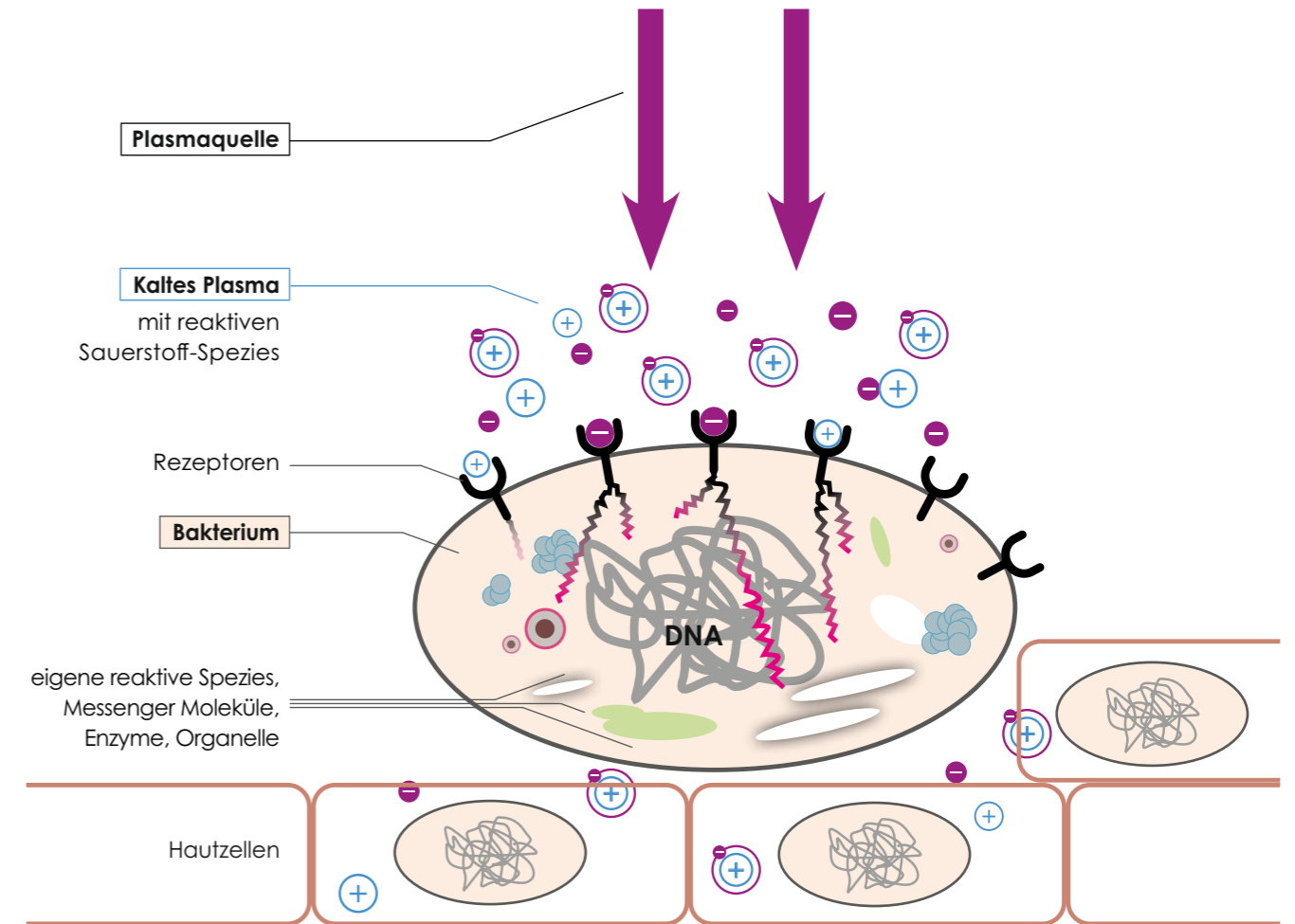


Abbildung 2: Biologische Plasmawirkung



NUR 60 SEKUNDEN
PRO ANWENDUNG



EINFACHE
ANWENDUNG



KEINE RESISTENZEN UND
ALLERGIEN BEKANNT



BAKTERIEN-
REDUKTION



SICHER UND
ZUVERLÄSSIG



GEEIGNET FÜR
PATIENTEN MIT
SCHRITTMACHER



MOBIL EINSETZBAR
UND LEICHT ZU
BEDIENEN



PRÄVENTION VON
PNEUMONIEN BEI
BEATMETEN PATIENTEN

Prävention von Pneumonien mit kaltem Plasma

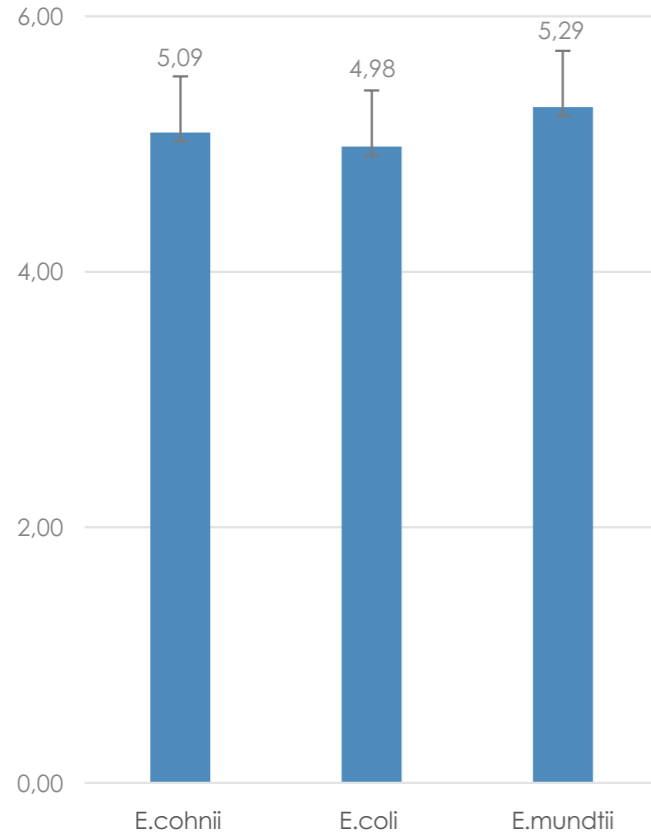


Abbildung 3: log-Reduktion bei der Behandlung verschiedener Bakterienstämme im Modellversuch

Das **plasma intensive care** ist ein mobil einsetzbares Medizingerät zur Prävention von beatmungsassoziierten Pneumonien mit Hilfe von kaltem Plasma.

In Abbildung 4 ist die Anwendung des Gerätes schematisch dargestellt. Es wird kaltes Plasma erzeugt und mit Hilfe von medizinischer Druckluft über den Mund sanft in die oberen Atemwege des beatmeten Patienten geleitet. Das Plasma wirkt stark antibakteriell, antiviral und antimykotisch und ist somit in der Lage die mikrobielle Besiedlung der oberen Atemwege um bis zu 5-log₁₀ Stufen zu verringern, ohne dabei die Schleimhaut des Patienten zu schädigen (vgl. Abbildung 3). Das Gerät wird ausschließlich bei intubierten bzw. tracheotomierten Patienten eingesetzt und der gesamte Respirationstrakt oberhalb des Cuffs behandelt. Das **plasma intensive care** kann so maßgeblich zur Prävention von beatmungsassoziierten Pneumonien beigetragen.

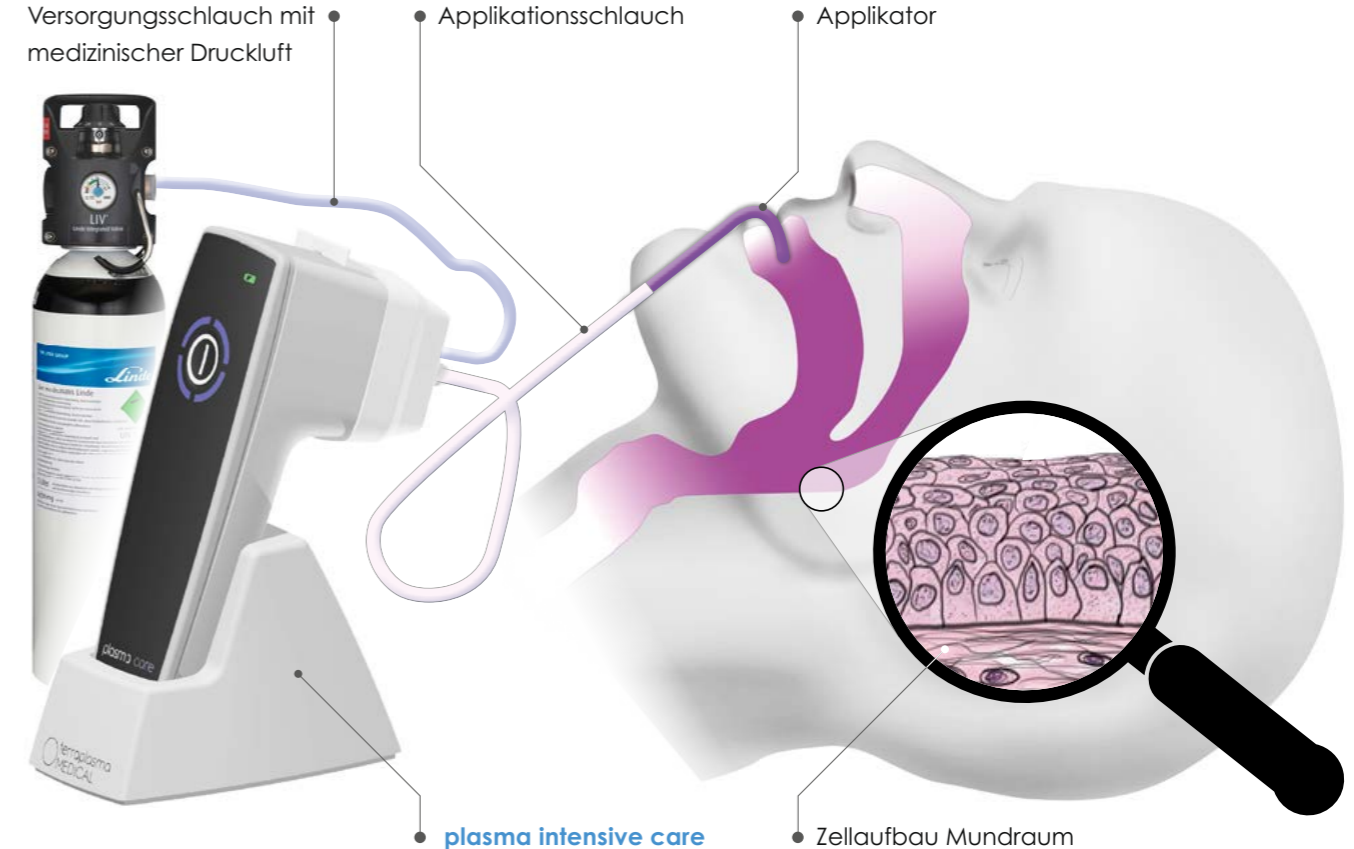


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Behandlung von invasiv beatmeten Patienten mit dem **plasma intensive care**

Die Anwendung – einfach, effektiv und schmerzfrei*

Die Anwendung des **plasma intensive care** benötigt nur wenige Minuten und ist sehr einfach durchführbar.

Vor der Anwendung wird der Patient in Rückenposition gelagert und der Cuff-Druck (20-30cm H₂O) kontrolliert. Es wird medizinische Druckluft sowie ein Durchflussregler (Teil der üblichen Krankenhausinfrastruktur) benötigt, an den der Versorgungsschlauch des Patientensets

angeschlossen werden kann. In der häuslichen Pflege kann eine 5l Gasflasche mit medizinischer Druckluft zum Einsatz kommen.) Der Applikator (nebenstehende Abbildung) wird leicht gebogen und seitlich in den Mund des Patienten gehalten. Der Applikator ist nur für eine Anwendung vorgesehen und muss anschließend ordnungsgemäß entsorgt werden.

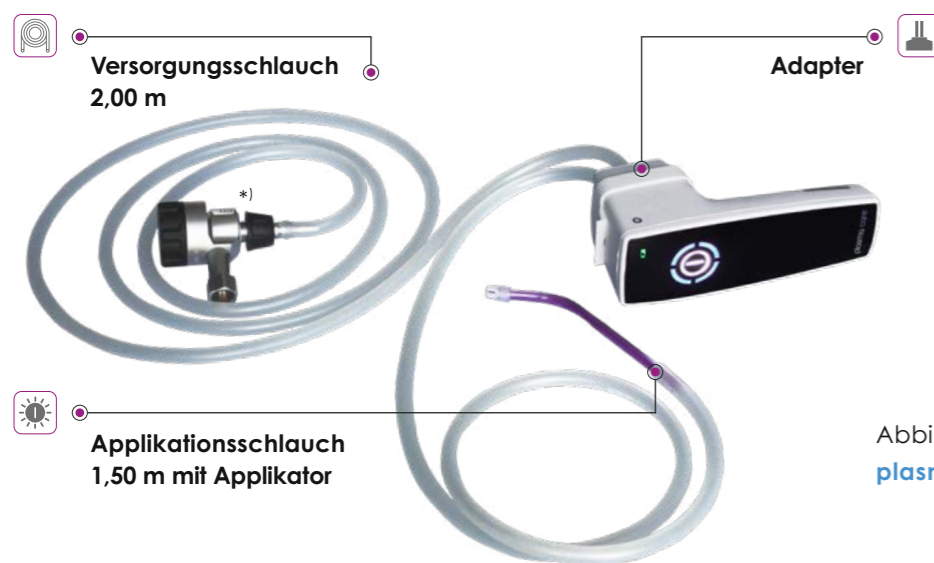


Abbildung 5:
plasma intensive care mit Patientenset

Durch die Behandlung mit dem **plasma intensive care** unter Verwendung von kaltem atmosphärischem Plasma können Mikroorganismen einschließlich multiresistenter Erreger im Bereich oberhalb des Cuffs inaktiviert werden, so dass sie nicht mehr für die Verursachung von beatmungsassoziierten Pneumonien zur Verfügung stehen.

Die Anwendung des **plasma intensive care** ist schnell und einfach durchführbar, schmerzlos, kosteneffizient sowie wirtschaftlich und stellt somit eine ausgezeichnete Ergänzung zu den herkömmlichen Präventionsmaßnahmen dar.

Die Vorteile auf einen Blick

- **Hygienische Behandlung** des gesamten Respirationstraktes oberhalb des Cuffs ohne signifikanten Arbeitsmehraufwand
- **Keine Resistenzbildung**⁹ oder Entwicklung von Allergien bekannt
- **Effektivität** der Plasmabehandlung gegenüber Bakterien ist unabhängig vom Resistenzlevel gegenüber Antibiotika bzw. Speziesart¹⁶⁻¹⁸
- Hocheffektive **antiseptische Wirksamkeit**, die der von herkömmlich angewendeten Antiseptika signifikant überlegen ist¹⁹
- **Keine unerwünschten Wirkungen**, Gewebeunverträglichkeiten, sowie Langzeitrisiken bekannt²⁰
- **Keine Inkompatibilitäten** mit anderen Substanzen aus der intensivmedizinischen Mundpflege bekannt
- **Auch schwer zugänglichen Stellen** im Mund-Nasen-Rachenraum sind für das gasförmige kalte Plasma gut erreichbar
- **Einfache Handhabung**: Kein Einsatz von Lösungen, kein Absaugen, keine Zahnverfärbungen



NUR 60 SEKUNDEN
PRO ANWENDUNG



EINFACHE
ANWENDUNG



KEINE RESISTENZEN UND
ALLERGIEN BEKANNT



BAKTERIEN-
REDUKTION



SICHER UND
ZUVERLÄSSIG



GEEIGNET FÜR
PATIENTEN MIT
SCHRITTMACHER



MOBIL EINSETZBAR
UND LEICHT ZU
BEDIENEN



PRÄVENTION VON
PNEUMONIEN BEI
BEATMETEN PATIENTEN

Literaturverzeichnis

1. Simonnet, A. et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity* 28, 1195–1199 (2020).
2. K. Dalhoff et al. S3-Leitlinie - Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten. (2017).
3. Beyersmann, J. et al. Use of Multistate Models to Assess Prolongation of Intensive Care Unit Stay Due to Nosocomial Infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 27, 493–499 (2006).
4. Melsen, W. G. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet Infectious Diseases* 13, 665–671 (2013).
5. Ferrer, M. & Torres, A. Epidemiology of ICU-acquired pneumonia: Current Opinion in Critical Care 24, 325–331 (2018).
6. Papazian, L., Klompas, M. & Luyt, C.-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 46, 888–906 (2020).
7. Nicol, M. J. et al. Antibacterial effects of low-temperature plasma generated by atmospheric-pressure plasma jet are mediated by reactive oxygen species. *Scientific Reports* 10, 3066 (2020).
8. Hoon Park, J. et al. A comparative study for the inactivation of multidrug resistance bacteria using dielectric barrier discharge and nano-second pulsed plasma. *Scientific Reports* 5, 13849 (2015).
9. Zimmermann, J. L. et al. Test for bacterial resistance build-up against plasma treatment. *New Journal of Physics* 14, 073037 (2012).
10. Filipić, A., Gutierrez-Aguirre, I., Primc, G., Mozetič, M. & Dobnik, D. Cold Plasma, a New Hope in the Field of Virus Inactivation. *Trends in Biotechnology* 38, 1278–1291 (2020).
11. Arndt, S. et al. Effects of cold atmospheric plasma (CAP) on β -defensins, inflammatory cytokines, and apoptosis-related molecules in keratinocytes in vitro and in vivo. *PLoS ONE* 10, e0120041 (2015).
12. Arndt, S. et al. Cold atmospheric plasma (CAP) changes gene expression of key molecules of the wound healing machinery and improves wound healing in vitro and in vivo. *PLoS ONE* 8, e79325 (2013).
13. Schmidt, A., Bekeschus, S., Wende, K., Vollmar, B. & von Woedtke, T. A cold plasma jet accelerates wound healing in a murine model of full-thickness skin wounds. *Experimental Dermatology* 26, 156–162 (2017).
14. Leduc, M., Guay, D., Leask, R. L. & Coulombe, S. Cell permeabilization using a non-thermal plasma. *New Journal of Physics* 11, 115021 (2009).
15. Von Woedtke, T., Schmidt, A., Bekeschus, S., Wende, K. & Weltmann, K.-D. Plasma Medicine: A Field of Applied Redox Biology. *In Vivo* 33, 1011–1026 (2019).
16. Zimmermann, J. L. et al. Test for bacterial resistance build-up against plasma treatment. *New Journal of Physics* 14, 073037 (2012).
17. Heinlin, J. et al. Plasma applications in medicine with a special focus on dermatology: Plasma medicine. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 25, 1–11 (2011).
18. Maisch, T. et al. Contact-free cold atmospheric plasma treatment of *Deinococcus radiodurans*. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 39, 1367–1375 (2012).
19. Hammann, A. et al. Antiseptic Efficacy and Tolerance of Tissue-Tolerable Plasma Compared with Two Wound Antiseptics on Artificially Bacterially Contaminated Eyes from Commercially Slaughtered Pigs. *Skin Pharmacology and Physiology* 23, 328–332 (2010).
20. Kramer, A. et al. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacology and Physiology* 31, 28–58 (2018).



NUR 60 SEKUNDEN
PRO ANWENDUNG



EINFACHE
ANWENDUNG



KEINE RESISTENZEN UND
ALLERGIEN BEKANNT



BAKTERIEN-
REDUKTION



SICHER UND
ZUVERLÄSSIG



GEEIGNET FÜR
PATIENTEN MIT
SCHRITTMACHER



MOBIL EINSETZBAR
UND LEICHT ZU
BEDIENEN



PRÄVENTION VON
PNEUMONIEN BEI
BEATMETEN PATIENTEN



terraplasma
MEDICAL

terraplasma medical GmbH

Parking 32

85748 Garching bei München

Tel.: + 49 89 588 055 30

eFax: + 49 89 588 055 99

info@terraplasma-medical.com

www.terraplasma-medical.com

Jens Kirsch | Chief Executive Officer (CEO)

Petra Speidel | Chief Financial Officer (CFO)

PD Dr. rer. nat. habil. med. Julia Zimmermann | Chief Medical Officer (CMO)

Prof. Dr. Dr. h.c. Gregor Morfill | Wissenschaftlicher Beirat



NUR 60 SEKUNDEN
PRO ANWENDUNG



EINFACHE
ANWENDUNG



KEINE RESISTENZEN UND
ALLERGIEN BEKANNT



BAKTERIEN-
REDUKTION