

Ursprünglicher Artikel

Verwendung von Plasma zur Behandlung chronischer Fußgeschwüre

Yuta Terabe, MD, PhD, Nobuhito Kaneko, MD, Keisuke Nakabayashi, MD, PhD, und Hiroshi Ando, MD, PhD*Zentrum für die Wiederherstellung von Gliedmaßen, Kasukabe Chuo General Hospital, Japan***ABSTRACT**

Einleitung: Kaltes atmosphärisches Plasma (CAP) ist ein wirksames Mittel zur Desinfektion und Wundpflege. Wir haben die erste klinische Studie durchgeführt

für die Plasmapflege® in Japan, um die Reduzierung der bakteriellen Belastung zu bewerten.

Methoden: Sieben Patienten mit chronischen Fußgeschwüren wurden eine Woche lang mit Plasmapflege® behandelt. Die Plasmapflege® wurde einmal täglich während des Verbandwechsels angewendet. Die bakterielle Belastung wurde vor und nach der Behandlung gemessen.

Ergebnisse: Die Behandlung mit Plasmapflege® führte bei fünf Patienten zu einer Verringerung der bakteriellen Belastung, während zwei Patienten keine Veränderungen zeigten. Die Behandlung war sicher und es traten keine unerwünschten Ereignisse auf. Obwohl CAP eine antibakterielle Wirkung hatte, konnten wir während des Beobachtungszeitraums keine deutliche Verringerung der Wundgröße feststellen.

Schlussfolgerung: Die Plasmapflege® ist sicher und wirksam bei der Reduzierung der Keimbelastung bei Patienten mit chronischen Fußgeschwüren.

Schlüsselwörter : Bakterienreduktion, Bioburden, chronisches Fußgeschwür, kaltes atmosphärisches Plasma

Einführung

Nichtthermische physikalische Plasmen werden seit langem zur Oberflächenveränderung sowie zur Reinigung und Desinfektion von Gegenständen wie mikroelektronischen Komponenten und Implantaten eingesetzt. In den letzten Jahren wurde kaltes nichtthermisches Plasma (Temperatur unter 313,5 K/40°C) für therapeutische Zwecke entwickelt. Mehrere potenzielle medizinische Anwendungen für kaltes atmosphärisches Plasma (CAP) wurden erfolgreich untersucht.

CAP weist antibakterielle, antivirale und antitumorale Eigenschaften auf. Insbesondere über die antibakterielle Wirkung wurde weltweit berichtet, und es liegen zahlreiche Studien zur Plasmatherapie bei diabetischen Fußgeschwüren (DFU) vor¹⁾.

CAP

Plasma, einer der vier Aggregatzustände der Materie, ist ein (teilweise) ionisiertes Gas, das Elektrizität leiten kann, da es aus Ionen, freien Elektronen, freien Radikalen, angeregten Molekülen, Photonen und anderen Komponenten besteht. Durch die Zufuhr von Energie wird das Gas in ein Plasma umgewandelt; es handelt sich also um einen hochenergetischen Aggregatzustand. Plasma wird als kalt definiert, wenn die Temperatur während der Bildung nur geringfügig ansteigt und

wenn normale Druckbedingungen für seine Erzeugung ausreichen.

Durch Energiezufuhr kann die Umgebungsluft in eine

CAP, das unter anderem reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (RONS) enthält. Daher kann es in verschiedenen medizinischen Bereichen eingesetzt werden.

Die Wirkung von CAP wird durch mehrere Faktoren vermittelt, darunter RONS und reaktive Stickstoffspezies (RNS), freie Radikale, Ionen, elektrische Felder, Elektronen und ultraviolette Photonen ^{2,3)}. Diese CAP-vermittelten Faktoren erfordern keine hohe Energiedosierung und ermöglichen eine sichere klinische Behandlung. Darüber hinaus vermitteln diese Faktoren die antimikrobiellen Anwendungen von CAP-induzierten bakterioziden Effekten, die auf die Membranoxidation und den Zellwand- und DNA-Aufbau zurückgeführt werden können⁴⁾.

Infektionskontrolle

Die Häufigkeit chronischer Fußgeschwüre wie DFU und chronische Ischämie der Gliedmaßen (CLTI) nimmt weltweit zu ^{5,6)}. Die Behandlung kann für die meisten Kliniker eine Herausforderung darstellen, da mehrere Faktoren den Heilungsprozess behindern. Die Infektion ist eines der schwierigsten Probleme bei der Wundbehandlung. Multiresistente Bakterien und die hohen Kosten der Antibiotikatherapie stellen nach wie vor erhebliche Hindernisse dar. Die Plasmabehandlung könnte diese Probleme lösen⁷⁾; daher haben wir die kalte Plasmatherapie zur Behandlung chronischer Fußgeschwüre einbezogen. Ziel war es dabei, die kritische Besiedlung zu verbessern.

Korrespondierender Autor: Yuta Terae, MD, PhD

Limb Salvage Center, Kasukabe Chuo General Hospital, 5-9-4 Midori, Kasukabe, Saitama 344-0063, Japan

Angenommen: 2, November 2021 / Angenommen: 3, März 2022

E-Mail: k.sk.tera@gmail.com

©Japanische Gesellschaft für chirurgische Wundversorgung 2022

Tabelle 1. Ergebnisse der Plasmapflege® Behandlung für eine Woche

Fall	Bereich der Wunde	Vor-Behandlung	Nach der Behandlung
1	Mediale Ferse	<i>Escherichia coli</i> (ESBL) 1+	keine
2	Post-Chopart-Amputation	<i>Corynebacterium</i> spp 1+	keine
3	Post-Lisfranc-Amputation	MRSA 1+ <i>Corynebacterium</i> spp 1+ <i>Escherichia coli</i> 1+ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1+	MRSA 1+ <i>Corynebacterium</i> spp 1+ <i>Escherichia coli</i> 1+ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1+
4	II-IV Zehenamputation	CNS1+ <i>Streptokokkus constellatus</i> 1+	keine
5	Plantar	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1+ <i>Citrobacter freundii</i> 1+ <i>Proteus mirabilis</i> (ESBL) 1+	keine
6	Posttransmetatarsal Amputation	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 1+	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 1+
7	Knöchel	<i>Proteus mirabilis</i> 1+ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2+ <i>Corynebacterium</i> spp 1+ Streptokokken der Gruppe G 2+	keine

*Nein: Es gibt kein Bakterienwachstum in der Kulturplatte.

**CNS: Koagulase-negativer *Staphylococcus*, ESBL: Extended-spectrum beta-lactamases, MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

identifizierten Bakterien aufgeführt. Die Bioburden der Wunden vor und nach der Plasmabehandlung wurden miteinander verglichen.

Methoden

Aufbau der Studie

In diesem Bericht stellen wir den ersten Bericht vor, der die Anwendung von Plasmapflege® in Japan untersucht. Wir haben eine einarmige, offene Fallstudie durchgeführt. Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Forschungsethikkommission unseres Krankenhauses genehmigt (Genehmigung Nr. 2007-4). Die Studiendauer betrug eine Woche pro Patient. Alle Teilnehmer gaben vor Beginn der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Patienten

Wir nahmen sieben Patienten auf, die CLTI-bedingte Fußgeschwüre hatten. Die Mindestgröße betrug 4 cm². Die Patienten unterzogen sich nach der endovaskulären Behandlung einem Débridement. Nach dem Débridement wurde Granulationsgewebe entnommen, und nach der Plasmabehandlung wurde eine Wundprobe entnommen, um die Bioburden zu beurteilen. Die Patienten erhielten eine Woche lang neben der Standardbehandlung eine tägliche Plasmabehandlung®.

Bewertung der Bioburden

Das Granulationsgewebe wurde im Labor kultiviert. Anschließend wurde ein bakterieller Identifizierungstest durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als n, +1, +2 und +3 angegeben (n, +1, +2 und +3 bedeutet, dass keine, weniger als ein Drittel, ein Drittel bis zwei Drittel bzw. mehr als zwei Drittel Bakterien im Nährmedium vorhanden waren). Die bakterielle Identifizierung wurde vor und nach der Plasmabehandlung bestätigt. In Tabelle 1 sind alle

Standardpflege

Die Standardpflege basierte auf dem Konzept der Wundhygiene. Dieses Konzept umfasst die tägliche Reinigung, das Debridement, die Umgestaltung und den Verband. Zum Verbinden der Wunden wurden Gaze und Salbe (Petrolatum) verwendet. Die Patienten erhielten während der Kaltplasmatherapie weder eine lokale noch eine systematische Antibiotikatherapie.

Plasmabehandlungsgerät (Abb. 1)

Plasma care[®] ist ein medizinisches Gerät für die Behandlung mit kaltem Plasma, das ungefähr die Größe und das Gewicht eines alten Telefonhörers hat. Plasma care[®] wird in Kombination mit einem einzeln verpackten, sterilen Aufsatz (plasma care[®] spacer) verwendet, um Kreuzkontaminationen zu vermeiden.

CAP wurde aus der Luft innerhalb des Spacers gebildet. Plasma care[®] ist mit einer Oberflächen-Mikroentladungstechnologie ausgestattet, die sicherstellt, dass kein elektrischer Strom durch den Patienten fließt. Die Haut und die Wundoberfläche kommen nur mit therapeutisch aktiven, langlebigen Plasmakomponenten in Kontakt, so dass gesundes Gewebe unbeschädigt bleibt.

Die Behandlungsfläche des plasma care[®] beträgt 13 cm². Der plasma care[®] Spacer kann mehrmals (bis zu sechs Anwendungen pro Spacer) bei einem einzelnen Patienten innerhalb einer Behandlungssitzung verwendet werden. Die Behandlungszeit betrug 60 s pro Wundbereich.

Ergebnisse

Patientenübersicht (Tabelle 2)

Insgesamt wurden 7 Patienten in die vorliegende Studie aufgenommen, darunter 3 Männer und 4 Frauen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 75 Jahre (Standardabweichung: 4,69). Die durchschnittliche Ulkusfläche betrug 48,4 cm² (4,84-113,46 cm²). Alle Komorbiditäten waren

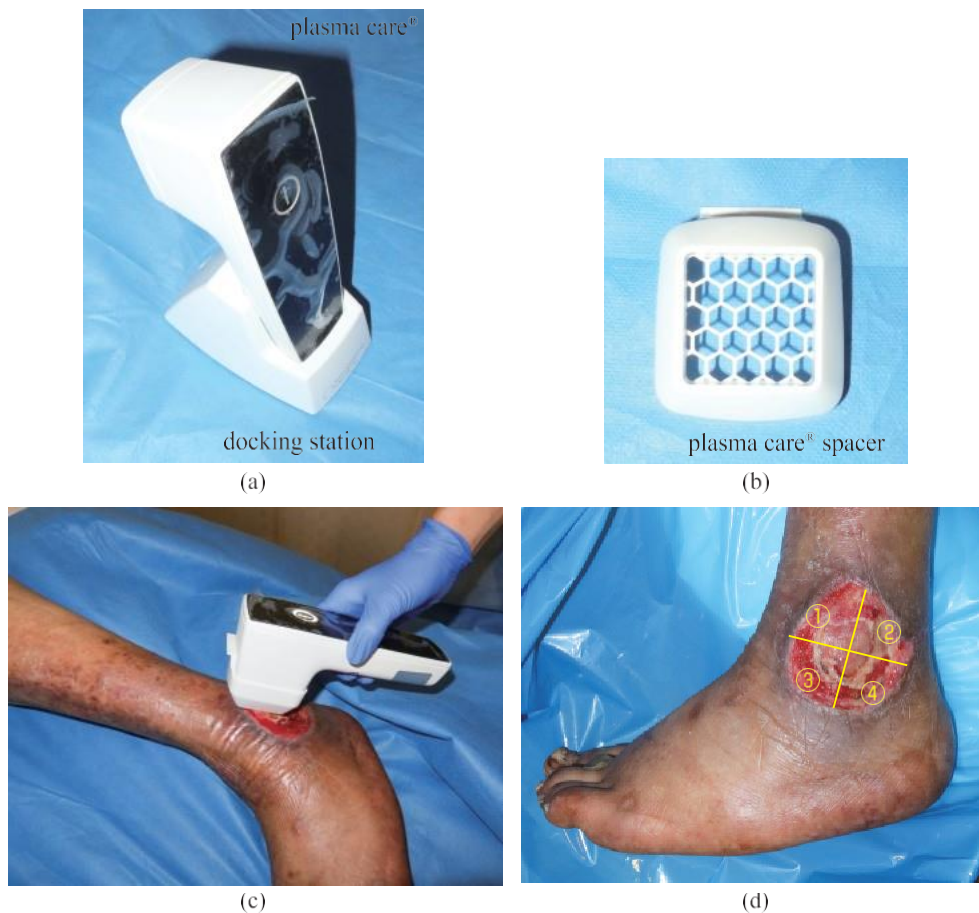


Abb. 1. Verwendung der Plasmapflege® .
 (a) Die Angaben sind in der Tabelle aufgeführt. Der Ladevorgang des plasma care® erfolgt induktiv an einer Dockingstation.
 (b) Plasma care® wird in Kombination mit dem plasma care® Spacer verwendet.
 (c) Der Spacer wird sanft auf die Wunde gelegt, ohne zusätzliche Druckschmerzen zu verursachen.
 (d) Die Behandlungszeit beträgt nur 60 Sekunden pro Wunde. Oberhalb der Abbildung ist 4 Bereich. Insgesamt 240 Sekunden (60 × 4).

Tabelle 2. Patientencharakteristik, Labordaten und Komorbiditäten

Fall (Nummer)	1	2	3	4	5	6	7	Durchschnitt
Alter (Jahre)	73	76	67	75	80	79	80	72.75 (4.69)
Geschlecht (Männer: Frauen)	M	F	M	M	F	F	F	3 : 4
weiße Blutkörperchen (10 ² /µL)	100	57	46	99	80	85	48	73.57 (23.1)
Hämoglobin (g/dL)	12.3	9.6	9.5	10.1	9.3	10.4	10.7	10.27 (1.03)
Albumin (g/dL)	3.5	3.2	3.5	3.3	2.4	3.3	2.8	3.14 (0.4)
C-Reaktionsprotein (mg/dL)	1.13	1.53	0.27	1.4	4.59	1.94	0.34	1.6 (1.45)
ABI	1.13	0.8	1.18	1.57	0.83	0.99	1.35	1.12 (0.28)
DM (n)	+	+	+	+	+	+	-	6
CKD (G5d) (n)	-	-	-	+	+	+	-	3
CVD (n)	+	+	-	-	-	-	-	2
CAD (n)	-	+	-	+	+	+	+	5

*ABI: Knöchel-Brachial-Index, DM: Diabetischer Mellitus, CKD: Chronische Nierenerkrankung, CVD: Zerebrovaskuläre Erkrankung, CAD: Koronare Herzkrankheit
 **Durchschnitt (Standardabweichung)

dokumentiert. Die Laborwerte (Anzahl der weißen Blutkörperchen, Hämoglobin, Albumin und C-reaktives Protein) und der Knöchel-Brachial-Index wurden bestimmt.

Kultivierung von Wundpathogenen

Tabelle 1 zeigt die vor der Plasmabehandlung identifizierten Bakterien. Bei den Patienten 1, 2, 4, 5 und 7 wurden nach der Plasmabehandlung keine Bakterien nachgewiesen.

Sicherheit der Plasmabehandlung

Die Plasmabehandlung wurde täglich durchgeführt und führte zu keinen unerwünschten Ereignissen.

Diskussion

In der vorliegenden Studie hatten alle Patienten kritisch kolonisierte (nicht infizierte) Wunden. Das Plasmapflegegerät® wurde wirksam gegen Wundpathogene eingesetzt, darunter *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), was die präklinischen Ergebnisse bestätigte. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der bakteriellen Empfindlichkeit gegenüber CAP beobachtet, und es wurde keine Resistenz festgestellt. Die Wunden waren mit multiresistenten Bakterien, wie MRSA und β -Laktamase-Bakterien mit erweitertem Spektrum, besiedelt. Die Plasmabehandlung hat eine gewisse Wirksamkeit gegen diese Bakterien gezeigt^{8,9)}.

Frühere Fallberichte haben gezeigt, dass die Plasmapflege® die Behandlung von kritisch kolonisierten Geschwüren möglicherweise verbessern könnte. Wir konnten jedoch während des kurzen einwöchigen Beobachtungszeitraums keine Verbesserung der Ulkusgröße feststellen. Es wurde berichtet, dass sich die Plasmabehandlung positiv auf die Verringerung der Ulkusgröße auswirken kann¹⁰⁾. Daher könnte eine Verlängerung der Studiendauer die Ulkusgröße verringern. Frühere Studien haben berichtet, dass CAP die Sekretion von Wachstumsfaktoren stimuliert¹¹⁾. Folglich könnte sich die Wundheilung durch die Plasmatherapie verbessern¹²⁾. Die langfristigen Behandlungseffekte müssen in künftigen Studien untersucht werden.

Schlussfolgerung

Die Plasmapflege® ist einfach durchzuführen und kann von den meisten Patienten sofort angewendet werden, um die Behandlung einzuleiten. Da die vorliegende Studie durch die geringe Stichprobengröße begrenzt ist, planen wir, die Anwendung der Plasmapflege® auszuweiten und eingehende Bewertungen vorzunehmen.

Danksagungen

Die Autoren bedanken sich bei Enago (www.enago.jp) für das englische Review.

Diese Forschung erhielt keine speziellen Zuschüsse von

Fördereinrichtungen im öffentlichen, kommerziellen oder gemeinnützigen Bereich
Sektoren.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Manuskript.

Referenzen

- 1) Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P, et al: Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Sci Rep* 2020; 10: 10440.
- 2) Leduc M, Guay D, Leask RL, Coulombe S: Zellpermeabilisierung mittels eines nicht-thermischen Plasmas. *New J Phys* 2009; 11: 115021.
- 3) Yonson S, Coulombe S, Léveillé V, Leask RL: Cell treatment and surface functionalization using a miniature atmospheric pressure glow discharge plasma torch. *J Phys D: Appl Phys* 2006; 39: 3508-13.
- 4) Arndt S, Landthaler M, Zimmermann JL, 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* 2015; 10: e0120041.
- 5) Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y: Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2017; 49: 106-16.
- 6) Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al: Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: S1-109.e33.
- 7) Daeschlein G, Napp M, Lutze S, et al: Skin and wound decontamination of multidrug-resistant bacteria by cold atmospheric plasma coagulation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 143-50.
- 8) Maisch T, Shimizu T, Isbary G, et al: Contact-free inactivation of *Candida albicans* biofilms by cold atmospheric air plasma. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 4242-7.
- 9) Maisch T, Shimizu T, Li YF, et al: Decolonisation of MRSA, *S. aureus* and *E. coli* by cold-atmospheric plasma using a porcine skin model *in vitro*. *PLoS One* 2012; 7: e34610.
- 10) Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G, et al: Linderung von chronischen venösen Beingeschwüren mit einem handgehaltenen dielektrischen Barriereentladungsplasmagenerator (PlasmaDerm® VU-2010): Ergebnisse einer monozentrischen, zweiarmigen, offenen, prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie (NCT01415622). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 148-55.
- 11) Kalghatgi SU, Fridman G, Fridman A, Friedman G, Clyne AM: Nichtthermische dielektrische Barriereentladungsplasmabehandlung von Endothelzellen. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2008; 2008: 3578-81.
- 12) Helmke A, Hoffmeister D, Mertens N, Emmert S, Schuette J, Viöl W: The acidification of lipid film surfaces by non-thermal DBD at atmospheric pressure in air. *New J Phys* 2009; 11: 115025.