

Schlüsselwörter

Antimikrobielles Kupfer
Nosokomiale Infektionen
Contact killing
Oberflächenkontamination
Krankenhaushygiene

Keywords

Antimicrobial copper
Nosocomial infections
Contact killing
Surface contamination
Hospital hygiene

*Korrespondierender Autor

Prof. Christopher Rensing
Universität Kopenhagen
Department of Plant
and Environmental Sciences
Thorvaldsensvej 40
1871 Frederiksberg C
Dänemark
Email: chres@plen.ku.dk

Gregor Grass¹, Michael Hans², Frank Mücklich², Marc Solioz³,
Christopher Rensing^{4*}

1 Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, DZIF – Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Neuherbergstrasse 11, 80937 München

2 Lehrstuhl Funktionswerkstoffe, Materialwissenschaft und Werkstofftechnik, Universität des Saarlandes, 66123 Saarbrücken

3 Department of Plant Physiology and Biotechnology, Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

4 Faculty of Science, University of Kopenhagen, Thorvaldsensvej 40, 1871 Frederiksberg C, Dänemark

Massive Kupferwerkstoffe in der Hygiene und Infektionsprävention

Bulk copper materials for hygiene and infection prevention

Zusammenfassung

Das strikte Einhalten geeigneter Regime zur Dekontamination von Oberflächen sowie von Händen bildet die Grundvoraussetzung für eine funktionierende Krankenhaushygiene. Dort wo diese unabdingbaren Maßnahmen ungewollt versagen, können jedoch weitere Kontaminationsbarrieren dem Schutz des Patienten dienen. Eine Vielzahl von neueren Labor- und Krankenhausstudien hat gezeigt, dass massives metallisches Kupfer hochwirksame antimikrobielle Eigenschaften besitzt. Kupferbasierte Materialien können daher als Teil eines Multi-Barrieren-Systems bestehende Hygienemaßnahmen im Krankenhaus ergänzen. Aufgrund der starken Interdisziplinarität der Thematik – sowohl Mikrobiologen als auch Hygieniker und Materialwissenschaftler leisten hier ihren Beitrag – ist es von besonderer Wichtigkeit, die Erkenntnisse zu diesem Thema aufzuarbeiten und zu kommunizieren. Ziel dieses Beitrags ist es, eine interdisziplinäre Übersicht des Forschungsstands auf dem Gebiet antimikrobieller Kupferwerkstoffe zu liefern. Hierzu werden Fortschritte in der Aufklärung der Mechanismen zur Inaktivierung von Krankheitserregern durch Kupfer, dem sogenannten „contact killing“, betrachtet. Zudem werden Ergebnisse aus Krankenhausversuchen in verschiedenen Ländern vorgestellt und kritisch diskutiert. Es werden im Kontext der Krankenhaushygiene und Infektionsprävention sowohl relevante Materialaspekte zusammengefasst

als auch die Frage diskutiert, ob solche Materialien die Ausbreitung von Krankheitserregern verringern und die Inzidenz von nosokomialen Infektionen reduzieren können. Hyg Med 2015; 40 [11]: 458–463

Summary

Strict adherence to protocols for the decontamination of surfaces and hands are a pivotal to functioning hospital hygiene. However, when standard hygiene measures fail inadvertently, additional contamination barriers could provide added protection of patients. Many recent studies have documented that metallic copper possesses antimicrobial properties. Copper-based materials could thus be employed as an added means of an infection prevention multi-barrier strategy. Based on the interdisciplinarity of the topic – microbiologists as well as material scientists contribute to the field – it is of special importance to summarize and put into perspective the various findings. It is the goal of this contribution to provide an interdisciplinary account of the state of basic research as well as field studies on antimicrobial copper. Progress in the elucidation of the mechanism by which metallic copper inactivates germs, the so called 'contact killing' process, will be discussed. Also considered will be aspects of material properties and engineering. In addition, the results of recent studies with copper surfaces in hospitals in different countries will be presented and evaluated.

The question will be discussed to what extent copper could contribute to hospital hygiene and eventually the prevention of hospital acquired infections.

Einleitung

In der Krankenhaushygiene sind die Herausforderungen durch nosokomiale Infektionen ein zentrales Thema und erfahren hohe Aufmerksamkeit [1]. Daher ist der aufeinander abgestimmte Einsatz infektionspräventiver Maßnahmen im Sinne der Multi-Barriere-Strategie die wichtigste Stütze für Gesundheitssysteme, um sich der Problematik zu stellen. Im Folgenden sollen nicht Methoden und Durchführung der etablierten Primärprävention diskutiert werden, sondern eine mögliche zusätzliche Strategie, der Einsatz von massiven Kupferwerkstoffen zur Verringerung von Flächenkontamination, vorgestellt werden. Aktuelle Forschungsarbeiten legen nahe, dass metallische Kupferflächen zu einer Verringerung der Inzidenz von Krankenhausinfektionen führen können.

Etablierung des „contact killing“ durch metallisches Kupfer

Dass Kupfer in den verschiedensten Formen zur Bekämpfung von Mikroorganismen und Infektionskrankheiten eingesetzt werden kann, ist seit langem bekannt. Es gibt Belege, dass Kupfer bereits ca. 2500 v. Chr. zur Wunddesinfektion und zum Frischhalten von Trinkwasser benutzt wurde. Später haben Griechen, Römer und Azteken Kupfer zur Behandlung von Krankheiten und zur Verbesserung der Hygiene verwendet [2]. Wenn man von eher anekdotischen Berichten über die Wirksamkeit von Kupfer und seinen Salzen aus der Antike bis in das Zeitalter der Industrialisierung absieht, stammt der wahrscheinlich erste wissenschaftliche Beitrag zu den antimikrobiellen Eigenschaften von metallischen, massiven Kupferwerkstoffen aus den USA. Dr. Phyllis J. Kuhn, Bakteriologin am Hamot Medical Center (Erie, Pennsylvania), beobachtete in den 80er Jahren im Rahmen ihrer Krankenschwesterausbildung, dass Abklatschproben von neu installierten Edelstahl-Türknaufen und Drückplatten (push plates) eine höhere An-

zahl von Bakterien aufwiesen als Proben von alten Messingbeschlägen [3]. Signifikante Unterschiede wurden für *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und Pseudomonaden gefunden. Leider konnten anschließend keine weiterführenden Untersuchungen durchgeführt werden, da alle Messingbeschläge durch Edelstahl ausgetauscht wurden. Die Beobachtung von Kuhn ist gerade deshalb von so wichtiger Bedeutung, weil sie erstmals die antimikrobielle Wirkung für einen Vollmaterial-Werkstoff beschreibt. Dies steht im Kontrast zu den häufig kritisierten, antimikrobiellen Beschichtungen jedweder Art. Das Kuhnsche Bewusstsein dafür, dass nicht nur Kupfersalze oder andere kupferhaltige Chemikalien, sondern tatsächlich auch die massiven Kupferlegierungen antimikrobielle Eigenschaften besitzen, ging jedoch zunächst verloren. Es gelangte erst durch die von Prof. C. William Keevil, University of Southampton, initiierten Studien vor knapp zehn Jahren wieder in den Blickpunkt. Keevil konnte quantitativ zeigen, dass der pathogene *E. coli*-Stamm O157 auf metallischem Kupfer effektiv abgetötet wurde [4]. Als Vergleich: bei den zwar optisch sauber erscheinenden Edelstahlflächen wurden über die Zeitdauer der Versuche nur marginale Absterberaten beobachtet. Es ist leicht, Edelstahl so zu reinigen, dass er sauber erscheint. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Bakterien in mikroskopischen Kratzspuren zurückbleiben und tage- bis wochenlang überleben können, da Edelstahl keine antimikrobiellen Eigenschaften aufweist [5].

Viele weitere Studien zu den antimikrobiellen Eigenschaften metallischen Kupfers folgten in den letzten Jahren aus verschiedenen Arbeitsgruppen und unter Verwendung einer Vielzahl von Bakterienarten, Viren und Pilzen. Es wurde kritisiert, dass diese Studien durchwegs sogenannte „feuchte“ Inocula verwendeten [6]. Hierbei werden die zu testenden Mikroorganismen als Suspension auf die Metalloberfläche aufgebracht und mehr oder weniger verteilt, aber nicht getrocknet. Nach festgelegten Zeiträumen wird Flüssigkeit von den Oberflächen abgenommen und die Anzahl überlebender Mikroorganismen durch Kultivierung bestimmt. Es wurden Zweifel geäußert, ob diese Methode die Wirklichkeit der Verunreinigung von Kontaktflächen im Krankenhausalltag hinreichend genau widerspiegelt. Die größte Rolle spielt dort zweifellos die Übertragung

durch Hände. Um diesen Einwänden Rechnung zu tragen, wurde eine neue, „trockene“ Methode entwickelt [7]. Hierbei wird eine Suspension von Mikroorganismen mit Hilfe eines Wattestäbchens auf die Metalloberfläche aufgerieben; verbleibende Restfeuchte verdunstet innerhalb von wenigen Sekunden. Unter diesen Bedingungen erfolgt die Inaktivierung der getesteten Mikroorganismen sogar noch viel schneller als bei der feuchten Methode. Nur fünf Minuten reichten aus, um über eine Million Bakterien auf weniger als einem Quadratzentimeter abzutöten, im Gegensatz zu ca. einer Stunde mit der feuchten Methode [8].

Warum wird die feuchte Methode dennoch weiterhin für Untersuchungen verwendet? Dies liegt unter anderem darin begründet, dass eine feuchte Methode von der US Environmental Protection Agency als Standardmethode proklamiert wird. Interessanterweise wurde in verschiedenen Forschungslaboratorien unabhängig von der Testmethode beobachtet, dass auch Bakterien mit erhöhter Kupfertoleranz, welche in mit Kupferionen belasteten Medien überleben können, empfindlich auf Kupferoberflächen reagierten und dem sog. contact killing erlagen. Einige Bakterienarten sind sogar in der Lage, unter Stressbedingungen in einen inaktiven Zustand zu verfallen, in dem sie lebendig aber nicht kultivierbar sind (viable but not culturable, VBNC-Zustand). Zu einem späteren Zeitpunkt können sie jedoch resusziert („wiederbelebt“) werden [9]. Dies stellt einen allgemeinen Kritikpunkt bei rekultivierenden Prüfmethode zur antimikrobiellen Wirkung von Materialien dar, da letztere diesen Zustand nicht abbilden. Das Auftreten des VBNC-Zustands wurde bisher nur im wässrigen Umfeld über längere Zeiträume oder in Verbindung mit Biofilmbildung beobachtet und nur unter relativ milden Stressbedingungen [10, 11]. Beim contact killing auf trockenen Oberflächen hingegen findet bei den Zellen fast gleichzeitig eine Schädigung der Zellmembran, der DNA, sowie intrazellulären Komponenten statt. Jeder dieser Prozesse ist in sich letal und verhindert daher wahrscheinlich eine VBNC-Bildung, welche eine weitgehende Zellintegrität erfordert.

Heute umfassen die Einsatzgebiete von antimikrobiellem Kupfer neben dem zentralen medizinisch-klinischen Sektor weitere Sparten wie beispielsweise die Lebensmittel-, Textil- oder Kosmetikindustrie [12, 13]. In mehreren Studien in Kran-

kenhäusern wurde die antimikrobielle Wirkung des Kupfers dokumentiert [14–16]; weitere Untersuchungen sind in verschiedenen Ländern noch im Gange. Trotz der positiven Befunde und des unbestreitbaren Einsatzpotentials von Kupfer ist der Mechanismus, wie Kupfer Mikroorganismen abtötet, in manchen Details noch nicht vollständig aufgedeckt. Besonders im Hinblick auf verschiedene Werkstoffe und Materialformen wie Kupferlösungen, -Textilien, -Lacke oder Kupfer-Nanopartikel ist es wichtig, den Wirkungsmechanismus zu verstehen. Bei verschiedenen Materialformen können durchaus unterschiedliche Wirkmechanismen zum Tragen kommen. Massives metallisches Kupfer oder stark kupferhaltige Legierungen sind jedoch in der Robustheit ihrer antimikrobiellen Eigenschaften überlegen: sie bleiben dauerhaft antimikrobiell, weil es sich nicht um eine Beschichtung handelt, die abgenutzt werden kann.

Grundlagen der antimikrobiellen Wirkung von metallischem Kupfer

Metalle, deren Ionen bereits bei geringen Konzentrationen eine giftige Wirkung auf Mikroorganismen ausüben, wurden 1893 von Karl Wilhelm von Nägeli mit dem Begriff der Oligodynamie beschrieben (oligos“ = klein, wenig; „dynamis“ = Kraft) [17]. Auch die charakteristische, antimikrobielle Wirkung von Kupferoberflächen scheint sich auf die aus dem Metall gelösten Kupferionen und ihre Interaktion mit Mikroorganismen zurückführen zu lassen [18]. Mehrere unabhängige Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass metallisches Kupfer bei Kontakt mit Bakterien große Mengen gelöster Kupferionen auch an die aufliegenden Zellen abgeben [19–21]. Nach Jahren des wissenschaftlichen Wettstreits unterschiedlicher Vorstellungen über das Wirkprinzip von Kupferoberflächen besteht mittlerweile ein allgemeiner Konsens: nach Kontakt mit metallischem Kupfer führen die gelösten Kupferionen und der dadurch ausgelöste oxidative Stress zu letalen Schäden an den Mikroben, da deren zelleigene Schutz- und Reparaturfähigkeiten schnell überfordert werden. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass verschiedene Erreger, die Kupferoberflächen ausgesetzt wurden, ähnlich niedrige Mutati-

onsraten zeigten wie auf inerten Oberflächen. Dies legt nahe, dass Kupfer nicht zu Mutationen führt, welche die Erzeugung von resistenten Mikroorganismen begünstigen würden. Daraus folgt auch, dass das genetische Material nicht der primäre molekulare Angriffspunkt in der Zelle während des contact killing darstellt [21]. Statt dessen erlaubten der Einsatz von mikroskopischen Beobachtungen und Fettsäureanalysen die Formulierung eines alternativen Modells, wonach die Zytoplasmamembran den entscheidenden Schwachpunkt der Bakterien darstellt, wenn sie Kupferoberflächen ausgesetzt sind. Wahrscheinlich wird das schnelle contact killing letztlich durch die massive Peroxidation der Membranlipide verursacht, was zum Zusammenbrechen des zellulären Energiehaushalts (z. B. Atmungskette), des Stoffwechsels und der strukturellen Integrität der Bakterien führt [21–23].

Aus Sicht der Materialwissenschaft sind die entscheidenden Fragestellungen zur antimikrobiellen Funktion von Kupfer direkt mit den biochemischen Wechselwirkungen sowie den Oxidations- und anderen Oberflächeneigenschaften verknüpft. Ein Kupfertürgriff beispielsweise muss neben diesen und ästhetischen Faktoren jedoch auch eine Reihe mechanisch notwendiger Kriterien wie einfache Bearbeitbarkeit und ausreichende Festigkeit und Härte erfüllen, die nicht auf die antimikrobielle Wirkung fokussiert sind. Ein zentrales Ziel der Materialwissenschaft ist daher zu verstehen, wie die antimikrobielle Wirkung durch mikrostrukturelle und chemische Materialparameter beeinflusst wird, um die biologischen sowie technischen Anforderungen daraufhin optimal in Einklang zu bringen.

Maßgeblich ist hierbei die durch Flüssigkeiten und Mikroorganismen veränderte Umgebung des Materials zu betrachten, die die Oxidation und die Abgabe von Kupferionen erheblich beeinflusst. Obwohl Kupferoxid ebenfalls als antimikrobieller Werkstoff eingesetzt wird, etwa in Form von Nanopartikeln oder als Beschichtung für Textilfasern, scheint es neben toxischen Effekten und der Frage der Nachhaltigkeit jedoch einigen Studien zufolge eine im Vergleich zu metallischem Kupfer verringerte Abtötungsrate aufzuweisen [13, 24, 25].

Die beiden möglichen Arten von Kupferoxid scheinen hierbei jedoch überraschenderweise verschiedene Rollen zu spielen. Während Cu_2O (Kupfer(I)-oxid)

eine relativ hohe, mit reinem Kupfer vergleichbare Abtötungsrate zeigt, weist CuO (Kupfer(II)-oxid) ein deutlich verringertes Abtötungsverhalten auf [26]. Für eine effektive, antimikrobielle Kupferoberfläche, wie z.B. eine Türklinke, scheint die kontrollierte Bildung von Cu_2O daher einen entscheidenden Beitrag zu leisten. In diesem Sinne kann man davon ausgehen, dass auch das Anlaufen von Kupfer, welches subjektiv oft als schmutzig empfunden wird, die antimikrobielle Wirkung nicht hemmt, da sich unter atmosphärischen Bedingungen auf Kupfer vorwiegend das braune Cu_2O ausbildet.

Außer für Anwendungen, die eine hohe elektrische oder thermische Leitfähigkeit erfordern, wird Kupfer meist nicht in Reinform, sondern als Legierung (Gemische anderer Metalle mit Kupfer) eingesetzt. Klassische Kupferlegierungen sind Messing (Kupfer und Zink) und Bronze (Kupfer und Zinn), die früher oft als massive Werkstoffe für Türgriffe und Badarmaturen dienten. Als erster, grober Anhaltspunkt für die antimikrobielle Effizienz einer Kupferlegierung kann ihr Kupfergehalt dienen. Ab einem Kupfergehalt von etwa 65% tritt die antimikrobielle Aktivität ein und erhöht sich mit zunehmendem Kupfergehalt [27]. Der genaue Einfluss der einzelnen Legierungselemente auf die Abtötung ist bisher jedoch nicht vollständig aufgeklärt.

Ein Mechanismus, der beispielsweise zum Erhöhen der Korrosionsresistenz von Legierungen ausgenutzt wird, ist die gezielte Ausbildung von Oxidschichten an der Oberfläche. Bei ausreichender Dicke schützen diese den metallischen Grundwerkstoff als eine Art inerte Schutzschicht. Ein Ansatz, um eine weiter optimierte antimikrobielle Kupferoberfläche zu schaffen, wäre daher, den Aufbau dieser schützenden Schicht so zu steuern, dass sich hauptsächlich das im Vergleich zu CuO stärker wirksame Cu_2O bildet.

Diese Erkenntnisse machen deutlich, dass neben den mikrobiologischen Versuchsbedingungen wie der Feuchtigkeit auch die Präparation von Material und Oberfläche einen entscheidenden Faktor für die ermittelte, antimikrobielle Wirksamkeit darstellt. Variierende Probenpräparation und eine unterschiedliche, spontane Oxidation erschweren bisher einen direkten Vergleich verschiedener Studien zu antimikrobiellen Werkstoffen.

Anforderungen an Kupferwerkstoffe im klinischen Einsatz

Für Kontaktflächen aus Kupfer als antimikrobieller Werkstoff im klinischen Bereich ergibt sich aus materialwissenschaftlicher Sicht ein spezielles Belastungsprofil. Neben unregelmäßigen mechanischen Belastungen wie Kratzern oder Stößen, sind für den antimikrobiellen Effekt in erster Linie die konstanten und wiederkehrenden Umgebungsbedingungen von Interesse. Während Abtötungstests in Labors zu meist entweder unter trockenen oder feuchten Bedingungen durchgeführt werden, erlebt eine Kontaktfläche im Krankenhaus eine stark wechselnde Umgebung. Den Großteil der Zeit ist sie relativ trockenen, atmosphärischen Bedingungen ausgesetzt. Zwischendurch kommt sie jedoch mit Haut in Berührung, wobei sowohl Bakterien als auch Schweiß und Hautfette übertragen werden, welche in ihrer Zusammensetzung von Person zu Person variieren. Dabei erhöhen organische Säuren im Schweiß die Oxidationsrate und damit die antibakterielle Aktivität des Kupfers (Grass, unveröffentlichte Beobachtung). Zusätzlich erfahren Oberflächen einen zyklischen, feuchten Reinigungsvorgang mit Desinfektionsmitteln, die, je nach Wirkstoff, ein spezifisches Milieu vorgeben. Speziell angepasste Labortests befassen sich mit diesem Thema [28] und Feldstudien belegen, dass die antimikrobielle Wirkung von Kupferwerkstoffen auch unter diesen wechselnden Bedingungen erhalten bleibt [15, 16]. In trockener Atmosphäre und auch bei wiederholtem Kontakt mit Haut und Handschweiß wird die Bildung des stark abtötenden Cu_2O bei den wichtigsten Kupferlegierungen begünstigt [29]. Der Einfluss wiederkehrender Desinfektionszyklen auf die Oberflächenbeschaffenheit von Kupferlegierungen ist nicht abschließend untersucht.

Bei Messing ist bekannt, dass sich unter zyklischem Feuchtigkeitsauftrag ebenfalls Cu_2O oder eine Mischung aus Zinkoxid und Cu_2O ausbildet [30, 31]. Diese Erkenntnisse sprechen dafür, dass entsprechend gestaltete Kupferwerkstoffe mit einer stabilen Cu_2O -Schicht langfristig als antimikrobielle Kontaktflächen dienen können, deren Wirkung nicht maßgeblich durch äußere Faktoren beeinträchtigt wird.

Wie effektiv eine aktive Desinfektion ist, wird unter Anderem durch die verblei-

bende Anzahl lebender, adhätierender Bakterien bestimmt [28]. Die Desinfektionswirkung auf eine Oberfläche ist direkt mit den Benetzungseigenschaften und dem bakteriellen Adhäsionsvermögen verknüpft [32]. Auch während des Inaktivierungsprozesses durch Kupfer könnte die bakterielle Adhäsion eine wesentlich größere Rolle spielen als bisher angenommen. Oft wird die eingesetzte Legierung lediglich als Ionenlieferant betrachtet und durch die Anzahl an abgegebenen, toxischen Kupferionen charakterisiert, was in den meisten Fällen gut mit dem antimikrobiellen Verhalten korreliert [24]. Es wurde jedoch gezeigt, dass auch der direkte Kontakt zwischen den Bakterien und der Materialoberfläche (keine Beschichtung, sondern die obere Fläche des verwendeten Vollmaterials) ein begünstigender Faktor für den antimikrobiellen Effekt sein kann [25]. Durch ein netzartiges Oberflächengitter mit Maschen kleiner als Bakterien wurde der direkte Kontakt zwischen Bakterien und metallischem Kupfer unterbunden, die Menge gelöster Ionen jedoch nicht verändert. Dennoch starben die Bakterien, die am Kontakt mit der Materialoberfläche gehindert wurden, wesentlich langsamer als die, die ungehinderten Zugang zur Kupferoberfläche hatten. Dies ist ein Hinweis darauf, dass auch die Gestaltung der Oberflächenrauheit, die die Bakterienadhäsion und damit den Kontakt im contact killing direkt beeinflusst, eine wichtige Rolle für die antimikrobielle Funktion spielen könnte.

Kupferwerkstoffe als zusätzliche Maßnahme für eine verbesserte Hygiene

Ein wünschenswertes Ergebnis der Anwendung von Kupferwerkstoffen in Kliniken wäre natürlich eine drastisch verringerte Inzidenz von Krankenhausinfektionen. Deshalb wurden weltweit Untersuchungen in verschiedenen Kliniken durchgeführt. So wurde im Sally Oaks Hospital in Birmingham eine 90 bis 100 % Reduktion von Mikroorganismen auf Kupferflächen gemessen [33]. Diese Ergebnisse konnten dort später wiederholt werden. In anderen Kliniken, wie der Asklepios Klinik in Hamburg-Wandsbek oder auf den Intensivstationen von drei verschiedenen amerikanischen Kliniken, konnte ein substantieller

Rückgang von Mikroorganismen beobachtet werden. Auf den Kupferflächen fanden sich im Vergleich zu den Kontrollflächen, also den herkömmlichen Türgriffen, Türplatten und Lichtschaltern, nur 63 % der Mikroorganismen in der Hamburger Studie und 17 % in der Studie der drei Intensivstationen [14, 16]. Allerdings wurden in diesen Versuchen unterschiedliche Kupferlegierungen benutzt: in der Studie der Asklepios Klinik z. B. nebst Messing auch eine neu entwickelte Kupfer-Zink-Legierung (76 % Kupfer, 21 % Zink, 3 % Silizium, 0,05 % Phosphor) [16]. In den anderen Studien wurden unterschiedliche Kupferlegierungen mit Kupferanteilen von 60 bis nahe 100% an unterschiedlichen Orten wie Türklinken, Lichtschaltern und seitlichen Bettgittern verwendet [14, 15]. Reines Kupfer war wie in den Laborversuchen am effektivsten; hier konnte die größte Reduktion von Mikroorganismen z. B. direkt an seitlichen Bettgittern erzielt werden [14]. Die Reduktion auf anderen Kontaktflächen war immer noch signifikant, aber aufgrund des verminderten Kupfergehalts geringer. Durch Optimierung der Kupferwerkstoffe können in Zukunft sicher noch bessere Resultate erzielt werden.

In einer vielbeachteten Studie konnte auch ein Rückgang der Anzahl von Infektionen von über 50 % auf drei Intensivstationen beobachtet werden [34]. Dabei wurde jedoch die Effektivität der routinemäßigen Desinfektion der Oberflächen dieser Räume nach Verlegung der Patienten nicht gemessen. Auch die Frequenz der Händedesinfektion wurde nicht aufgezeichnet. Diese Kritikpunkte müssen natürlich in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Zurzeit läuft eine ähnliche Studie mit rigorosem Hygieneregime an der University of California, Los Angeles. Unbestritten ist der direkte oder indirekte Anteil von Oberflächen bei der Übertragung von Krankheitserregern in Kliniken [35]. Daher ist der positive Einfluss von Kupferoberflächen auf die Verringerung von Infektionen nicht überraschend.

Schlussbetrachtung

Betrachtet man die weltweit durchgeführten Studien in Kliniken und öffentlichen Einrichtungen, so lässt sich ein Anwendungspotential antimikrobieller Kupferwerkstoffe zur Verringerung der Mikrobenzahlbelastung und möglicherweise

auch zur Infektionsprävention generell erwarten. Es besteht jedoch Bedarf, die grundlegenden biologischen und materialbezogenen Mechanismen des contact killing weiter zu entschlüsseln und das wissenschaftliche Verständnis zu vertiefen. Ein direkter Vergleich verschiedener Wirksamkeitsstudien ist bisher aufgrund der variierenden Test- und Präparationsverfahren schwer durchführbar. Diese Umstände führen teils zu einer sehr subjektiven, emotionalen Diskussion des Themas, die den wissenschaftlichen Diskurs erschwert.

Schließlich wird man nicht umhin kommen, auch die Gefahr einer möglichen Resistenzentwicklung von Bakterien bei langjährigem und weitverbreitetem Einsatz von Kupferoberflächen im klinischen Umfeld zu betrachten. Diese Möglichkeit stufen Experten als gering ein. Zum einen wird Kupfer seit tausenden von Jahren vom Menschen verwendet, aber wir kennen bis heute keine Mikroorganismen aus dem Labor oder Krankenhaus die gegen contact killing resistent sind. Zudem wurde vor kurzem gezeigt, dass Bakterien auf Kupferoberflächen untereinander keine Antibiotikaresistenzen auszutauschen vermögen [36]. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Bakterien durch contact killing schnell abgetötet werden und so keine Gelegenheit erhalten, Gene mit anderen Bakterien auszutauschen. Zudem tötet contact killing, anders als zum Beispiel Antibiotika, Bakterien durch mindestens drei Mechanismen: Schädigung der Zellwand/Zellmembran, Hemmung des Metabolismus, und am Ende dieses Prozesses die Zerstörung der DNA.

Es sollte klar sein, dass durch den Einsatz antimikrobieller Kontaktwerkstoffe keine Hygienemaßnahmen, wie etwa die regelmäßige Flächendesinfektion, eingespart werden können. Der Einsatz von kupferhaltigen Werkstoffen muss immer als eine zusätzliche Maßnahme betrachtet werden. Die Stärke von antimikrobiellen Kupferoberflächen liegt in deren dauerhaftem, ergänzenden Schutz vor Mikroorganismen ohne wiederkehrenden Mehraufwand. Die enge Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Fachdisziplinen wie Hygiene, Mikrobiologie, und Materialwissenschaft ermöglicht wertvolle Erkenntnisse, um dieses Ziel effektiv und nachhaltig zu erfüllen. Dadurch sollte es möglich sein, noch offene Fragen, wie die Möglichkeit der Resistenzentwicklung gegen Kupfer-

feroberflächen bei Erregern, die Untersuchung und gegebenenfalls Weiterentwicklung des Materials hinsichtlich seiner Nachhaltigkeit über größere Zeiträume hinweg zu beantworten.

Danksagung

Wir danken der Wieland-Werke AG (Gruppen Mücklich und Grass) und der KME Germany GmbH & Co. KG (Gruppe Mücklich) für die freundliche Bereitstellung von Probematerialien. Arbeiten der Gruppen Mücklich und Solioz wurden gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MU 959/26-1 & -2) und einem Russian Federation Government grant to leading scientists. Ein weiterer Dank geht an Nina Passoth für die Betreuung und Überarbeitung des Manuskripts.

Interessenkonflikt

Arbeiten zu antimikrobiellem Kupfer durch GG und CR wurden durch Drittmittelprojekte der International Copper Association/Copper Development Association/dem Deutschen Kupferinstitut e.V. gefördert.

Literatur

- Schmidt H. Disarming a silent killer: Copper surfaces take out superbugs. Staff Report, Medical University South Carolina 2013 Verfügbar unter: <http://academicdepartments.musc.edu/pr/newscenter/2013/copper.html#U80ATEBNzlc>
- Dollwet H, Sorenson J. Historic uses of copper compounds in medicine. *Trace Elem Med* 1985;2:2.
- Kuhn P. Doorknobs: a source of nosocomial infection. *Diagn Med* 1983.
- Wilks SA, Michels H, Keevil CW. The survival of *Escherichia coli* O157 on a range of metal surfaces. *Int J Food Microbiol* 2005;105:445–54.
- Kusumaningrum HD, Riboldi G, Hazeleger WC, Beumer RR. Survival of foodborne pathogens on stainless steel surfaces and cross-contamination to foods. *Int J Food Microbiol*. 2003. 85:227–36.
- Wille B. Antibakterielle Ausrüstungen von Oberflächen. *Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung* 2013;35(5):155–60.
- Espírito Santo C, Taudte N, Nies DH, Grass G. Contribution of copper ion resistance to survival of *Escherichia coli* on metallic copper surfaces. *Appl Environ Microbiol* 2008;74(4):977–86.
- Grass G, Rensing C, Solioz M. Metallic copper as an antimicrobial surface. *Appl Environ Microbiol* 2011;77(5):1541–7.
- Aurass P, Prager R, Flieger A. EHEC/EAEC O104:H4 strain linked with the 2011 German out-

break of haemolytic uremic syndrome enters into the viable but non-culturable state in response to various stresses and resuscitates upon stress relief. *Environ Microbiol* 2011;13(12):3139–48.

- Jungfer C, Friedrich F, Villareal JV, Brändle K, Gross HJ, Obst U, Schwartz T. Drinking water biofilms on copper and stainless steel exhibit specific molecular responses towards different disinfection regimes at waterworks. *J Bioadh Biofilm Res* 2013;29(8)
- Dwidjosiswojo Z, Richard J, Moritz MM, Dopp E, Flemming HC, Wingeder J. Influence of copper ions on the viability and cytotoxicity of *Pseudomonas aeruginosa* under conditions relevant to drinking water environments. *Int J Hyg Environ Health* 2011;214:485–492.
- Zhu L, Elguindi J, Rensing C, Ravishankar S. Antimicrobial activity of different copper alloy surfaces against copper resistant and sensitive *Salmonella enterica*. *Food Microbiol* 2012;30(1):303–10.
- Anita S, Ramachandran T, Rajendran R, Koushik C, Mahalakshmi M. A study of the antimicrobial property of encapsulated copper oxide nanoparticles on cotton fabric. *Textile Res J* 2011;81(10):1081–8.
- Schmidt MG, Attaway HH, Sharpe PA, John J, Sepkowitz KA, Morgan A, et al. Sustained reduction of microbial burden on common hospital surfaces through introduction of copper. *J Clin Microbiol* 2012;50(7):2217–23.
- Karpanen T, Casey A. The antimicrobial efficacy of copper alloy furnishing in the clinical environment: a crossover study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(1):3–9.
- Mikolay A, Huggett S, Tikana L. Survival of bacteria on metallic copper surfaces in a hospital trial. *Appl Microbiol* 2010;87(5):1875–9.
- von Nägeli K. Über die oligodynamischen Erscheinungen in lebenden Zellen. *Neue Denkschr Allg Schweiz ges Naturwiss* 1893;174–82.
- Borkow G. Copper as a biocidal tool. *Curr Med Chem* 2005;12:2163–75.
- Molteni C, Abicht HK, Solioz M. Killing of bacteria by copper surfaces involves dissolved copper. *Appl Environ Microbiol* 2010;76:4099–101.
- Mathews S, Hans M, Mücklich F, Solioz M. Contact Killing of Bacteria on Copper Is Suppressed if Bacterial-Metal Contact Is Prevented and Is Induced on Iron by Copper Ions. *Appl Environ Microbiol* 2013;79(8):2605–11.
- Espirito Santo C, Lam EW, Elowsky CG, Quaranta D, Dornaille DW, Chang CJ, Grass G. Bacterial killing by dry metallic copper surfaces. *Appl Environ Microbiol* 2011;77(3):794–802.
- Hong R, Kang, TY, Michels CA, Gadura N. Membrane lipid peroxidation in copper alloy-mediated contact killing of *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* 2012;78(6):1776–84.
- Weaver L, Noyce J, Michels H, Keevil C. Potential action of copper surfaces on metacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Appl Microbiol* 2010;109(6):2200–5.
- Elguindi J, Wagner J, Rensing C. Genes involved in copper resistance influence survival of *Pseudomonas aeruginosa* on copper surfaces. *J Appl Microbiol* 2009;106(5):1448–55.
- Vargas-Reus MA, Memarzadeh K, Huang J, Ren GG, Allaker RP. Antimicrobial activity of nanoparticulate metal oxides against peri-implantitis pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(2):135–9.