

Wirkung und Gebrauch von antimikrobiellem Kupfer

Marc Solioz

Departement Klinische Forschung, Universität Bern, Schweiz, solioz@ikp.unibe.ch

Zusammenfassung— Bakterien, Hefepilze und Viren werden auf Kupferoberflächen innert Minuten getötet. Dieses Phänomen, das man heute "contact-killing" nennt, war schon im Mittelalter bekannt, erhält aber gegenwärtig erneute Aufmerksamkeit. Kupfer und kupferhaltige Legierungen finden zunehmend Verwendung in Spitälern und anderen aseptischen Bereichen um die Übertragung von Keimen zu verhindern. In mehreren klinischen Studien wurde der Gebrauch von Kupfer für oft berührte Oberflächen wie Türgriffe, Wasserhähnen, Bettgestelle, etc. getestet um Spitalinfektionen einzudämmen. In Verbindung mit diesen neuen Anwendungen wird es auch wichtig, den Mechanismus der toxischen Wirkung von Kupferoberflächen zu verstehen, da er Einfluss hat auf Einsatz, Reinigung, und die Möglichkeit des Entstehens von resistenten Keimen.

Schlagwörter— Kupferoberflächen, contact-killing, antibakteriell, Spitalinfektionen, Tötungsmechanismus.

Kupfer als antibakterieller Stoff in der Geschichte

Der Gebrauch des Kupfers durch den Menschen geht zurück ins 5. und 6. Jahrhundert. Es war das erste Metall das gebraucht wurde, da es in metallischer Form in der Natur vorkommt und keinen Schmelzprozess erforderte. Der Gebrauch von Kupfers blieb beschränkt auf Enklaven in Europa und im nahem Osten und es existiert nur wenig archäologische Beweismaterial aus dieser Epoche. Mit der Erfindung des Schmelzofens begannen die Bronze- und später die Eisenzeit. Die ältesten Bronzegegenstände stammen aus dem nahen Osten und wurden schon 3000 Jahre vor Christus geschaffen. Um 2000 vor Christus wurde Bronze in ganz Europa verwendet und wurde erst ca. 1000 vor Christus durch Eisen abgelöst.

Der Gebrauch von Kupfer in der Medizin wird bereits im Smith Papyrus erwähnt, einem der ältesten bekannten Bücher [1]. Dieser medizinische Text aus Ägypten wurde ca. 1500 vor Christus geschrieben und beschreibt die Applikation von Kupfer zur Desinfektion von Brustwunden oder um Trinkwasser keimfrei zu machen. Griechen, Römer, Azteken und andere Kulturen, Würmer, Ohrinfektionen, etc. zu behandeln, sowie für die Hygiene im Allgemeinen. Im 19. Jahrhundert lebte das Interesse an der medizinischen Wirkung von Kupfer wieder auf durch die Beobachtung dass die Arbeiter von kupferverarbeitenden Betrieben

von der 1832 Choleraepidemie in Paris verschont blieben [1]. Der Gebrauch von Kupfer in der Medizin verbreitete sich stark im 19. und frühen 20. Jahrhundert und viele anorganische Kupferpräparate wurden zur Behandlung von Ekzemen, Hautinfektionen, geschwollene Lymphdrüsen, Lupus, Anämie, Syphilis, und Neuralgie angewandt [1]. Die Verwendung von Kupfer in der Medizin verschwand mit der Massenproduktion von Penizillin in den frühen Vierzigerjahren. Die Verbreitung von Antibiotikaresistenz begann, und ist bis heute eine Herausforderung geblieben. Keime mit verschiedenen Antibiotikaresistenzen sind heute allgegenwärtig. Es besteht daher ein dringendes Bedürfnis nach alternativen Methoden um infektiöse Keime unter Kontrolle zu halten. Eine solche Alternative ist der Einsatz von Kupferoberflächen mit ihrer antibakteriellen Wirkung. Diese Lösung ist allerdings nicht neu [2], hat aber in neuerer Zeit keine Akzeptanz gewonnen. Ein 1983-Bericht, der die Vorteile von Bronze- oder Messingtürklinken im Spital belegt, blieb weitgehend unbeachtet [3]. Auch der Gebrauch von Kupferkessel als billige Alternative um Wasser trinkbar zu machen wurde erst kürzlich wieder entdeckt [4]. Heute trifft Kupfer als selbst-sterilisierendes Material wieder auf reges Interesse und viele neuere Publikationen beschäftigen sich mit dem Mechanismus durch welchen Keime auf Kupferoberflächen getötet werden.

Kupfer als notwendiges wie auch giftiges Spurenelement

Kupfer ist in allen lebenden Organismen ein notwendiges Spurenelement. Im Menschen verwenden über 30 Enzyme Kupfer als Kofaktor. Ein herausragendes Beispiel eines kupferabhängigen Enzyms ist die Zytochromoxidase, die den eingeatmeten Sauerstoff in Wasser umwandelt. Kupfer kann aber auch toxische Reaktionen katalysieren die zu Zellschädigungen führen können. Dies wurde beim Menschen und bei Tieren allerdings nur bei Kupfer-Stoffwechselkrankheiten beobachtet. Im Gegensatz zu höheren Organismen sind Einzeller sehr empfindlich gegen Kupfer, eine Tatsache die in der Landwirtschaft seit alters her zur Bekämpfung von Schädlingen ausgenutzt wird [5]. So wird schon seit Tausend Jahren im Rebbau die Bordeauxbrühe eingesetzt, eine Mischung aus Kalkmilch und Kupfersulfat.

Contact-killing im Labor

Das Absterben von Keimen auf Kupfer oder kupferhaltigen Metalloberflächen, das contact-killing, wird erst seit wenigen Jahren systematisch untersucht [6-10]. Stimuliert wurden solche Studien durch die Registrierung von Kupfer als antimikrobielles Material bei der US Environmental Protection Agency (<http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/copper-alloy-products.htm>). Im Allgemeinen werden Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, aber auch Viren) innerhalb von Stunden oder sogar Minuten abgetötet. Dies geschieht am Effizientesten auf reinem Kupfer, aber auch Legierungen die mindestens 60% Kupfer enthalten, wie Bronze oder Messing, zeigen effizientes contact-killing [10]. Allerdings muss das Metall blank sein. Wachs, Öl, oder dicke Oxidschichten beeinträchtigen die antimikrobielle Eigenschaft von Kupfer oder kupferhaltigen Legierungen [11]. Gewisse Bakterien wie Bacilli oder Clostridiae, zu denen auch pathogene Keime gehören, bilden Sporen die sehr widerstandsfähig sind gegen Austrocknung, Hitze, Chemikalien, und andere Umwelteinflüsse. Es wurde gezeigt, dass auch Sporen auf Kupferoberflächen inaktiviert werden, allerdings bedeutend langsamer als Bakterien [12,13].

Wie funktioniert das contact-killing? Diese Frage kann noch nicht schlüssig beantwortet werden, aber es scheint klar, dass mehrere Mechanismen eine Rolle spielen. Basierend auf verschiedenen Studien wird zur Zeit folgendes Szenario angenommen: Kupferionen werden von der Metalloberfläche freigesetzt [14] und schädigen die Zellwand sowie die Zellmembran (Abb. 1) [15,16]. Das Zellinnere wird von Kupferionen überflutet und Zellsaft läuft durch die geschädigte Membran nach aussen. Die Kupferionen in der Zelle katalysieren toxische Reaktionen, die zur Degradierung der DNA führen und DNA-Fragmente diffundieren schlussendlich aus der Zelle [17]. Wann genau der Zelltod eintritt ist nicht klar, aber jeder einzelne dieser Mechanismen ist geeignet eine Zelle zu töten.

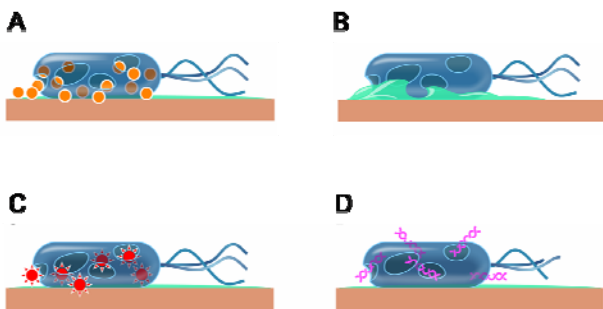


Abbildung 1

Schematische Darstellung möglicher Schritte im contact-killing eines Bakteriums. A, Kupferionen werden von der Oberfläche gelöst und schädigen die Zellwand und -membran; B, die Zellmembran wird massiv geschädigt und Zellsaft fließt aus; C, Kupferionen katalysieren toxische Reaktionen im Zellinnern; D, die zelluläre DNA wird degradiert und DNA-Fragmente verlassen die Zelle (von Referenz [18]).

Wie sich Verunreinigung der Metalloberfläche, Reinigung, Oxidation und andere Umwelteinflüsse auf das contact-killing auswirken wurde noch nicht im Detail untersucht. Klar scheint, dass die Bildung einer sichtbaren Schmutzschicht die Effizienz des contact-killings reduziert [19]. Auf der anderen Seite wurde gezeigt, dass mässige Verschmutzung der Oberfläche die antimikrobiellen Eigenschaften nur unwesentlich beeinträchtigte [12]. Beim gegenwärtigen Stand des Wissens scheint klar, dass eine saubere Kupferoberfläche, die frei ist von Wachs, Öl, oder anderen Mitteln, immer antimikrobiell wirkt. In Zukunft wird es wichtig sein, einfache, zuverlässige Reinigungsprotokolle zur Pflege von antimikrobiellen Kupferoberflächen zur Verfügung zu haben.

Contact-killing im Spital

Es wurde gezeigt, dass oft berührte Oberflächen im Spital, wie Türklinken, Wasserhahnen, Bettrahmen, Armlehnen, Toilettensitze, etc. überdurchschnittlich mit Mikroorganismen kontaminiert sind und dass diese Keime zum Teil monatelang verbleiben [20]. Häufiges Reinigen, kombiniert mit konsequenter Handhygiene, kann die Keimzahlen zwar reduzieren, aber die völlige Elimination der Keime erscheint unmöglich [21]. Spitalinfektionen mit antibiotikaresistenten Keimen ist heute eines der grössten, ungelösten Probleme im Spitalwesen. In Europa gab es im Jahre 2007 ca. 3 Millionen Spitalinfektionen, wovon ca. 50'000 zum Tode führten [22]. Diese Zahlen belegen die Notwendigkeit von neuen Strategien in der Spitalhygiene.

Die Verwendung von antimikrobiellen Kupferoberflächen könnte eine solche neue Massnahme sein. Heute wird praktisch in allen Bereichen wo Metall verwendet wird Chromstahl oder verchromtes Metall eingesetzt. Diese Metalle sind zwar pflegeleicht und sehen sauber aus, aber Bakterien können auf solchen Oberflächen tagelang überleben, sofern sie nicht mit keimtötenden Mitteln inaktiviert werden [23]. Kupferoberflächen mit ihrer keimtötenden Wirkung könnten also einen wichtigen Beitrag zur Infektionskontrolle leisten, indem sich auf diesen Oberflächen viel weniger Keime ansammeln.

Gegenwärtig werden an Spitälern in verschiedenen Ländern Versuche mit Kupferoberflächen in sensiblen Bereichen durchgeführt. Dazu werden häufig berührte Gegenstände wie Wasserhahnen, Türklinken und -beschläge, Toilettenbrillen, Servierboys, Lichtschalter, etc. gegen entsprechend Objekte aus Kupfer oder hochkupferhaltigen Legierungen ausgetauscht. Identische Spitalräume werden als Kontrolle in ihrem Originalzustand belassen. Erste Resultate dieser Studien wurden bereits publiziert und sind allesamt sehr erfolgversprechend [24-26]. Die Oberflächen aus kupferhaltigen Materialien waren durchwegs weniger mit Keimen belastet als vergleichbare Oberflächen aus Chromstahl, Aluminium oder Plastik. Allerdings sind nun Langzeitstudien erforderlich, die auch zeigen können, ob unter diesen Bedingungen die Anzahl der Spitalinfektionen zurückgeht.

Ausblick

Die zunehmende Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien ist heute eine der grössten Herausforderungen im Infektionsbereich. Es stellt sich daher die Frage, ob nicht schon bald Bakterien, die gegen Kupferoberflächen resistent sind, auftreten werden. Dies scheint beim gegenwärtigen Wissensstand jedoch unwahrscheinlich, und zwar aus folgenden Gründen: (i) DNA wird beim contact-killing total degradiert, was die Übertragung von Resistenz zwischen Keimen verhindert, (ii) contact-killing ist sehr schnell und Bakterien können sich auf Kupferoberflächen nicht vermehren, was die Entstehung von Resistenz verhindert, und (iii) Kupfer und Kupferlegierungen werden vom Menschen schon seit Tausenden von Jahren verwendet; trotzdem konnten Bakterien, die dem contact-killing widerstehen können, bis heute nicht identifiziert werden.

Danksagungen

Unterstützt durch den Schweizerischen Nationalfonds, die International Copper Association, und das Schweizerische Staatssekretariat für Bildung und Forschung.

Literatur

- [1] Dollwet, H. H. A. and Sorenson, J. R. J. (1985) *Trace Elements in Medicine* 2, 80-87.
- [2] Dick, R. J., Wray, J. A., and Johnston, H. N. A literature and technology search on the bacteriostatic and sanitizing properties of copper and copper alloy surfaces. Columbus, OH: Battelle Columbus Laboratories, 1973.
- [3] Kuhn, P. J. (1983) <http://www.copperinfo.co.uk/antimicrobial/downloads/kuhn-doorknob.pdf>
- [4] Sudha, V. B. P., Singh, K. O., Prasad, S. R. and Venkatasubramanian, P. (2009) *Transact. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* 103, 819-822.
- [5] Cha, J. S. and Cooksey, D. A. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 8915-8919.
- [6] Faundez, G., Troncoso, M., Navarrete, P. and Figueroa, G. (2004) *BMC Microbiol.* 4, 1-7.
- [7] Noyce, J. O., Michels, H. and Keevil, C. W. (2006) *J. Hosp. Infect.* 63, 289-297.
- [8] Noyce, J. O., Michels, H. and Keevil, C. W. (2006) *Appl. Environ. Microbiol.* 72, 4239-4244.
- [9] Wilks, S. A., Michels, H. T. and Keevil, C. W. (2006) *Int. J. Food Microbiol.* 111, 93-98.
- [10] Wilks, S. A., Michels, H. and Keevil, C. W. (2005) *Int. J. Food Microbiol.* 105, 445-454.
- [11] Elguindi, J., Moffit, S., Hasman, H., Andrade, C., Raghavan, S. and Rensing, C. (2011) *Appl. Microbiol. Biotechnol.* -in press.
- [12] Wheeldon, L. J., Worthington, T., Lambert, P. A., Hilton, A. C., Lowden, C. J. and Elliott, T. S. (2008) *J. Antimicrob. Chemother.* 62, 522-525.
- [13] Weaver, L., Michels, H. T. and Keevil, C. W. (2008) *J. Hosp. Infect.* 68, 145-151.
- [14] Molteni, C., Abicht, H. K. and Solioz, M. (2010) *Appl. Environ. Microbiol.* 76, 4099-4101.
- [15] Quaranta, D., Krans, T., Espirito Santo, C., Elowsky, C. G., Domaille, D. W., Chang, C. J. and Grass, G. (2011) *Appl. Environ. Microbiol.* 77, 416-426.
- [16] Espirito Santo, C. E., Lam, E. W., Elowsky, C. G., Quaranta, D., Domaille, D. W., Chang, C. J. and Grass, G. (2011) *Appl. Environ. Microbiol.* 77, 794-802.
- [17] Warnes, S. L., Green, S. M., Michels, H. T. and Keevil, C. W. (2010) *Appl. Environ. Microbiol.* 76, 5390-5401.
- [18] Grass, G., Rensing, C. and Solioz, M. (2011) *Appl. Environ. Microbiol.*, in press.
- [19] Airey, P. and Verran, J. (2007) *J. Hosp. Infect.* 67, 272-278.
- [20] Kramer, A., Schwebke, I. and Kampf, G. (2006) *BMC Infect. Dis.* 6, 130-138.
- [21] Dancer, S. J. (2008) *Lancet Infect. Dis.* 8, 101-113.
- [22] Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2010.
- [23] Kusumaningrum, H. D., Riboldi, G., Hazeleger, W. C. and Beumer, R. R. (2003) *Int. J. Food Microbiol.* 85, 227-236.
- [24] Casey, A. L., Adams, D., Karpanen, T. J., Lambert, P. A., Cookson, B. D., Nightingale, P., Miruszenko, L., Shillam, R., Christian, P. and Elliott, T. S. (2010) *J. Hosp. Infect.* 74, 72-77.
- [25] Marais, F., Mehtar, S. and Chalkley, L. (2010) *J. Hosp. Infect.* 74, 80-82.
- [26] Mikolay, A., Huggett, S., Tikana, L., Grass, G., Braun, J. and Nies, D. H. (2010) *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 87, 1875-1879.