

# Anwendung massiver Kupferlegierungen in der Krankenhaushygiene

Ockenfeld, K.; Klassert, A. (1)

*Die Auswirkungen bakterieller Infektionen bis hin zur Todesfolge nehmen in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen seit zwei Jahrzehnten dramatisch zu und stellen das Gesundheitswesen industrialisierter Staaten vor enorme epidemiologische und wirtschaftliche Herausforderungen. Die komplexen Zusammenhänge erlauben nicht, sich im Kampf gegen die Ursachen auf eine oder wenige Maßnahmen zu beschränken. Im Rahmen interdisziplinären Fachaustausches müssen alle Register gezogen und neue Wege beschritten werden. Für den direkten Health Care Bereich (Hospitäler, Altenpflegeheime) zählt hierzu auch die Ausstattung der als einem wichtigen Übertragungspfad bekannten hoch frequentierten Kontaktflächen mit dauerhaft antimikrobiellem Material. Kupfer und viele seiner Legierungen können mit ihren keimreduzierenden Eigenschaften einen erheblichen Beitrag zur Gesundheitsfürsorge leisten. Als massives Material erreichen bestimmte Materialzusammensetzungen eine Inaktivierung pathogener Keime innerhalb kurzer Zeit und können somit deren weitere Streuung deutlich reduzieren.*

## Nosokomiale Infektionen und Antibiotika Resistenz

Unter nosokomialen Infektionen (NI) werden durch Erreger verursachte Erkrankungen verstanden, die erst im Zusammenhang mit stationären oder ambulanten medizinischen Maßnahmen auftreten. Die Krankenhausumgebung fördert die Ausbreitung entsprechender Keime durch hohe Kontaktraten von Patienten, Bediens-

teten und Besuchern untereinander sowie mit kontaminierten Geräten und Flächen. Offene Wunden und der Einsatz invasiver Medizintechnik fördern den Transport oftmals zunächst harmloser körpereigener oder übertragener Bakterien zu normalerweise keimfreien Bereichen des menschlichen Körpers. Hier können diese ihr pathogenes Potential in Form von Wundinfektionen, Lungenentzündungen, Harnwegsinfektionen oder Septikämien (Streuung der Infektion via Blutkreislauf) entfalten [13]. Als häufigster Übertragungsweg eines Erregers von

einem Patienten auf den nächsten gilt die indirekte Kontaktübertragung [12], wie sie schematisch in Bild 1 dargestellt ist.

Die oben geschilderten Zusammenhänge sind nicht neu und krankenhausbürtige Infektionen hat es schon immer gegeben. Als gravierend verschärfendes Problem und bedeutendste Schwierigkeit für Prävention und Therapie gilt aber die seit geraumer Zeit zunehmende Resistenz

von Bakterien gegenüber Antibiotika. Die enorme Anpassungsfähigkeit von Bakterien an Veränderungen ihrer biochemischen Umwelt beruht auf dem hohen Mutationspotential ihrer Gene. Neu errungene Unempfindlichkeiten gegenüber einem Antibiotikum stellen eine für den Mikroorganismus positive Selektion dar und können schnell an gleichartige Bakterien derselben und künftiger Generationen, über Gentransfer aber auch an andere Spezies und Gattungen weitergereicht werden. Auf diese Weise entstehen zügig auch multiresistente Varianten, ein Prozess, der durch die oftmals zu schnelle, zu wenig hoch dosierte oder vorzeitig abgebrochene Verabreichung gängiger Präparate sowie den Einsatz in der Tiermedizin beschleunigt wird [1, 2, 3]. Als direkte Konsequenz können Infektionen oftmals nur noch mit erheblichem Aufwand, teilweise gar nicht mehr vermieden oder erfolgreich behandelt werden. Es kommt zu erheblich verlängerten Klinik-Aufenthalten und einer steigenden Anzahl schwerer Operations-Folgeschäden bis hin zu Todesfällen. Einer Schätzung des ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) zufolge ist in Europa mit einer Zahl von ca. 3.000.000 NI bei ca. 50.000 Todesfällen jährlich zu rechnen [21]. Für Deutschland wird von 500.000 bis 800.000 NI ausgegangen [22]. Entgegen oftmals medial ausgeschlachteter fiktiver Pandemien (z. B. H5N1-Hysterie, BSE-Panik) stellt das voranschreitende Resistenzphänomen auch durch kaum zu überschauende Kosten-Mehrbelastungen eine real existierende Bedrohung für das gesamte Gesundheitssystem dar. Bisherige Maßnahmen zur Infektionsvermeidung reichen vor diesem Hintergrund nicht mehr aus und müssen um nachweislich durchführbare effektive und nachhaltige Strategien ergänzt werden.

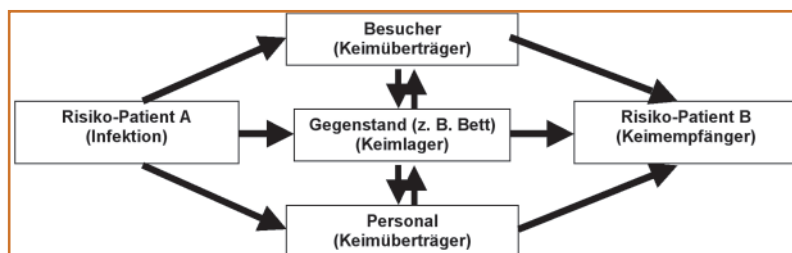


Bild 1: Schema zur indirekten Keimübertragung im Klinikbereich

## MRSA – Prävalenz

Im Spektrum resistent gewordener Bakterienarten gilt das Haut, Nase und Leisten bewohnende Bakterium *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) mit seinen gegen das Antibiotikum Methicillin unempfindlichen Varianten (MRSA) als das am häufigsten identifizierte Antibiotika resistente Pathogen [4]. Das Kürzel MRSA wird heute vielfach gleichbedeutend mit Multiresistenter *S. aureus* verwendet und gilt als Inbegriff der „Hospitalkeime“. Methicillin war im Oktober 1960 auf den Markt gekommen und galt als Erfolgsrezept gegen viele schon seit den 1940er Jahren Penicillin-resistent gewordener *S. aureus*-Stämme [5]. Ähnlich der Antwort auf den damals neuen Wirkstoff Methicillin, erste MRSA Fälle waren schon im Frühjahr 1961 aufgetreten, reagiert *S. aureus* auf alle Präparate recht zeitnah. Mittlerweile wird auch die Ausbreitung von c-MRSA (community acquired MRSA)-Populationen beschrieben, deren Entstehung sich nicht mit einem Klinikaufenthalt in Verbindung bringen lassen [5, 6]. Das Auftreten resistenter und nicht resistenter pathogener Erreger wird durch die Hygieneabteilungen der Kliniken erfasst, Umfang der Datenerhebung und deren Weitergabe an übergreifende Netzwerke werden auf nationaler und internationaler Ebene jedoch sehr unterschiedlich gehandhabt. In Deutschland sind die Leiter von Krankenhäusern und Einrichtungen für ambulantes Operieren nach § 23 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) zur fortlaufenden Aufzeichnung und Bewertung bestimmter nosokomialer Infektionen und multiresistenter Erreger verpflichtet

[13]. Manche Krankenhäuser führen darüber hinaus ein Screening all jener Patienten durch, die mit Verdacht auf Besiedlung oder Infektion mit resistenten Keimen eingeliefert werden (immungeschwächte Patienten, Verlegungen aus anderen Häusern). Für eine übergreifende Surveillance sind allein in Deutschland vier Institutionen bedeutsam (PEG [Paul Ehrlich Gesellschaft], GENARS [German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance], SARI [Surveillance der Antibiotika Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensiv-Stationen], KISS [Krankenhaus Infektions Surveillance System]), die entsprechende Klinikdaten sammeln und hinsichtlich jeweils anderer Fragestellungen analysieren. Die Statistiken kommen daher zu unterschiedlichen Aussagen, generell gilt aber, dass ein hoher Anteil resistenter Varianten an der Gesamtheit aller Isolate mit höheren Gesundheits- und Kostenrisiken verbunden ist. Tabelle 1 zeigt exemplarisch Ergebnisse aus einer Studie, in welcher *S. aureus* Isolate (Nicht-MRSA und MRSA) aus 20 deutschen Intensivstationen parallel mit dem KISS System (Isolate aus tatsächlichen Infektionen) und dem SARI System (Summe der Isolate aus tatsächlichen Infektionen und einfachen Patienten-Kolonisation) analysiert wurden [11]. Die gezeigten Mittelwerte für das Verhältnis MRSA/*S. aureus* differieren deutlich, bestätigen mit 28,2 % (KISS) bzw. 23,0 % (SARI) aber umso mehr eine hohe MRSA Prävalenz in Deutschland. Die gegenwärtig umfangreichste Datenbank zur Resistenzausbreitung in Europa stellt das EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) dar. EARSS wird

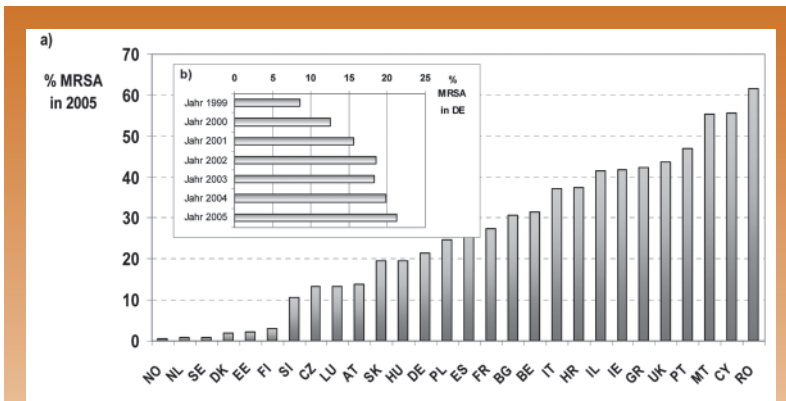
von DG-Sanco (Directorate General for Health and Consumer Protection) der Europäischen Kommission sowie dem niederländischen Gesundheitsministerium (Koordinatorfunktion) finanziert und erhält gegenwärtig Daten zu invasiven Bakterienisolaten von ca. 1.400 Krankenhäusern aus 32 Ländern. Bild 2 a) gibt einen staatenbezogenen Überblick über den Anteil von MRSA an der Gesamtheit aller gewonnenen *S. aureus* Isolate, die für das Jahr 2005 gemeldet wurden. Bild 2 b) zeigt exemplarisch die Veränderung dieses Anteils in Deutschland für die Jahre 1999 bis 2005. Ähnlich des aus dieser Graphik ersichtlichen Trends nimmt laut EARSS die Verbreitung von MRSA im sechsten Jahr in Folge in ganz Europa kontinuierlich zu. Großbritannien steht dabei nach Malta, Zypern, Rumänien und Portugal an fünfter Stelle der in Europa am schlimmsten betroffenen Länder.

## Maßnahmen in Europa und Deutschland

Aus Bild 2 ist deutlich die sehr geringe MRSA Prävalenz in den Niederlanden, Dänemark und anderen skandinavischen Ländern zu erkennen. Das sich ergebende Nord-Süd-Gefälle in Europa gilt auch für andere Erreger und ist zurückzuführen auf aggressive und nachhaltige Präventionsmaßnahmen, die seitens oben genannter Staaten schon sehr frühzeitig umgesetzt wurden [7]. Hierzu zählen neben strenger Hygiene und Einschränkungen zum Antibiotika Einsatz vor allem das konsequente Eingangsscreening aller Risikopatienten sowie deren Kontaktisolierung bis zum MRSA-negativ Nachweis

	Nosokomiale Infektionen durch alle <i>S. aureus</i> Stämme (nach KISS)	Nosokomiale Infektionen durch MRSA (nach KISS)	Isolate (Kolonisation und Infektion) durch alle <i>S. aureus</i> Stämme (nach SARI)	Isolate (Kolonisation und Infektion) durch MRSA (nach SARI)	MRSA/ <i>S. aureus</i> (%) (nach KISS)	MRSA/ <i>S. aureus</i> (%) (nach SARI)
Summe	529	149	5047	1162		
Mittelwert					28,2	23,0

Tab. 1: KISS- und SARI-Daten (Summendaten aus 20 ausgewählten Intensivstationen. Beobachtungszeitraum: Februar bis Dezember 2000. Quelle: [11])



**Bild 2 a) + b):** a): Anteil von MRSA an der Gesamtheit dem EARSS gemeldeter *S. aureus* Isolate aus Krankenhäusern Europas. In die Statistik flossen nur Daten jener Länder ein, die mindestens 20 Isolate pro Jahr für mindestens drei Jahre gemeldet hatten. b) Anteil von MRSA an der Gesamtheit dem EARSS System gemeldeter *S. aureus* Isolate in Deutschland für die Jahre 1999 bis 2005 (Quelle: EARSS Jahresbericht 2005).

bzw. der erfolgreichen Dekolonisation. Teilweise erfolgt auch die vorübergehende Schließung ganzer Stationen für Neuaufnahmen [12]. Bis auf die letztgenannte Maßnahme wird ein ähnliches Vorgehen auch vom Robert-Koch-Institut empfohlen [10], die logistische und finanzielle Umsetzbarkeit der entsprechenden Vier-Säulen-Strategie wird aber auch auf Grund der viel höheren MRSA Prävalenz in Deutschland kontrovers diskutiert. Zwar sind Erfolge durch Kontaktisolation bei Ausbrüchen mit multiresistenten Erregern belegt, die Relevanz und das Kosten-Nutzen-Verhältnis solcher Handlungen bei Einzel-Nachweisen von MRSA ist bislang jedoch unklar [12].

### Antimikrobielle Kupferoberflächen als fünfte Säule

Insbesondere die Desinfektion von Oberflächen als eine unverzichtbar wichtige Hygienemaßnahme muss regelmäßig, kann aufgrund des hohen personellen Aufwandes aber nicht beliebig häufig am Tage durchgeführt werden. Die Zwischenzeiten ermöglichen aber die Neukontamination insbesondere häufig berührter Oberflächen und halten somit die Gefahr der Übertragung infektiöser Erreger aufrecht. Ergänzend zu den von Haus zu Haus unterschiedlich

stark umgesetzten Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes sollten hoch frequentierte Kontaktoberflächen daher mit langfristig antimikrobiellen Materialien ausgestattet und als fünfte Säule im Kampf gegen die MRSA Ausbreitung herangezogen werden. Die Keim reduzierende Wirksamkeit von Kupfer ist keine Neuentdeckung, wurde von nahezu allen antiken Kulturen der Welt als Heil- und Desinfektionsmittel wahrgenommen und findet heute noch seine Anwendung in der Trinkwasseraufbereitung und der Medizin [14, 15, 16]. Die ausschlaggebende Wirkung kommt hierbei durch eine Überversorgung der Zielorganismen mit den ansonsten lebensnotwendigen Kupferionen zustande, in deren Folge die Erreger

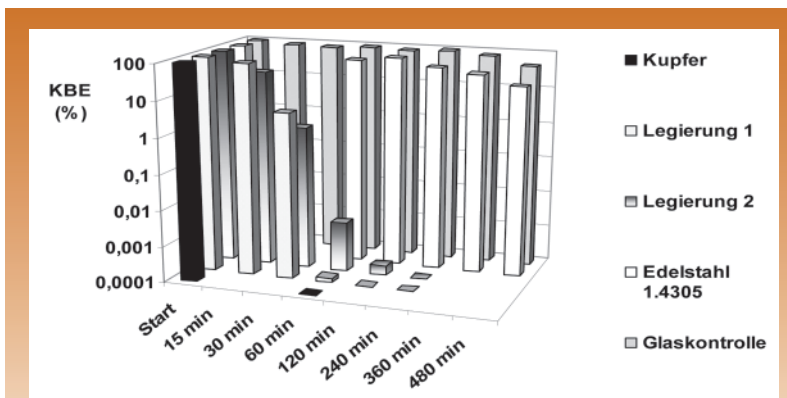
meist irreversibel inhibiert werden. [18, 19].

In Untersuchungen des Hygieneinstitutes der Universität Bonn in Kooperation mit dem Deutschen Kupferinstitut wurden Kupfer und zwei Kupferlegierungen (Kupferanteil > 70 %) hinsichtlich ihrer antimikrobiellen Wirksamkeit im Vergleich zu Edelstahl getestet. Grundlage der Vorgehensweise war der in Europa weit verbreitete und sich im ISO-Aufnahmeverfahren befindliche Japanische Test-Standard JIS Z 2801 zur Evaluierung der antimikrobiellen Aktivität und Wirksamkeit fester Materialien [20]. Hierbei werden Testkörper des zu begutachtenden Materials mit Testorganismen beimpft und die Keimreduktion nach Ablauf einer definierten Zeit bestimmt. Die wichtigsten Randbedingungen des Testverfahrens finden sich in Tabelle 2.

Der JIS Z 2801 schreibt eine Versuchsdauer von 24 Stunden vor, da das Verfahren auch zur Überprüfung nur schwach toxischer Materialien herangezogen wird, deren entsprechende Eigenschaften sich erst nach längerer Kontaktzeit nachweisen lässt. Für unsere Untersuchungen wurden kürzere Zeiten (für Kupfer 1 h, für die Legierungen je 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, für Edelstahl 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h) gewählt, um dem Anspruch der potentiellen Applikation in Krankenhäusern gerecht zu werden. Getestet wurde mit *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, einem nicht resistenten, aber MRSA adäquaten Stamm der American Type Culture Collection.

Kultur-Medium, Nährstoff Agar	Rindfleischextrakt, Pepton, NaCl, pH: 7 -7,2
Vorinkubation der Bakterien	35 °C für 16 bis 24 Stunden
Test Inokulum	2,5 bis 10x 10 <sup>5</sup> Zellen/ml
Bestückung Testmaterial	* Aufgabe von 0,4 ml des Test Inokulums, * Bedeckung mit Film (bestmöglicher Direktkontakt Zellen-Material), * 35 °C, (physiologisches Optimum, Vermeidung Stoffwechsel limitierender Temperaturen) * relative Luftfeuchte nicht geringer als 90 % (Vermeidung des Zelltod durch Austrocknung)

**Tab 3: wichtigste Randbedingungen des JIS Z 2801**



**Bild 3: Ergebnisse zur Einwirkung unterschiedlicher Werkstoffe auf die Zahl koloniebildender Einheiten (CBU) nach dem JIS Z 2801-Verfahren**

Die Ergebnisse in Bild 3 zeigen deutlich, dass der Kontakt der verwendeten Keime mit kupferhaltigen Werkstoffen innerhalb kurzer Zeit zur vollständigen Reduktion Kolonie bildender Einheiten (KBE) führt.

### Diskussion und Ausblick

Die sehr starke antimikrobielle Wirkung des Kupfers gilt als seit der Antike bekannt [23, 24, 25]. Da dieser Werkstoff in seiner Reinform für die angestrebten Applikationen jedoch zu weich ist, erfolgte die Berücksichtigung im Testprofil von unserer Seite daher nur zur Bestätigung der Wirksamkeit und nur für eine Kontrollzeit (1 h).

In massiver Form verarbeitet, stellen bestimmte Kupferlegierungen hingegen die geeignete Lösung für die Ausstattung von Kontaktoberflächen mit antimikrobiellem Material in Krankenhäusern und Pflegeheimen dar. Voraussetzung für effektive bakteriostatische Eigenschaften ist gemäß vorangegangener Untersuchungen der Copper Development Association USA ein Kupfergehalt von mindestens 65 %.

Im Gegensatz zu einfachen Beschichtungen mit bioziden Inhaltstoffen bilden sie ein unerschöpfliches Reservoir für die hochwirksamen Cu-Ionen und weisen einen entsprechend nachhaltigen Charakter auf. Dieser geht auch im Falle nutzungsbedingter Verletzungen der Oberflächenschicht nicht verloren, welche bei in Kli-

niken häufig verwendeten anderen metallischen oder nichtmetallischen Materialien als effektive Rückzugsmöglichkeit für Bakterien fungieren. Aufgetragene antibakterielle Schichten sind im besten Falle also nur vorübergehend wirksam und bergen ein hohes zusätzliches Risiko.

Neben Türdrückern, Lichtschaltern, Wandverkleidungen und anderem Interieur stellen auch einige Medizinprodukte häufig frequentierte Kontaktoberflächen dar, die von Klinikpersonal und Besuchern berührt werden. Ebenso gelten Waschräume und Toiletten als mögliche Keimlager- und Übertragungsquellen.

Die Verarbeitung kupferhaltiger Werkstoffe in solchen Ausrüstungsgegenständen kann einen wesentlichen Beitrag zur Unterbindung der MRSA Streuung leisten.

### Literatur

[1] R. Alexy: Antibiotika in der aquatischen Umwelt: Eintrag, Elimination und Wirkung auf Bakterien. Dissertation. Albert-Universität Freiburg, 2003  
 [2] C. Wegener: Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Curr Opin Microbiol.*; 6(5):439-45, 2003  
 [3] GSF-Forschungszentrum(2006): Gestresste Bakterien - zu viel Antibiotika in der Umwelt. Mensch und Umwelt, Heft 2  
 [4] European Antimicrobial Resistance Surveillance System: EARSS Annual Report 2005. 147 pp  
 [5] H. Grundmann, M. Aires-de-Sousa, J. Boyce, E. Tiemersma: Emergence and reurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 368: 874-885, 2006  
 [6] F. Kipp, A. W. Friedrich, K. Becker, C. v. Eiff, C.v.: Bedrohliche Zunahme Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus* Stämme: Strategien zur Kontrolle und

Prävention in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt* 101, Ausgabe 28-2.; Seite A-2045 / B-1708 / C-1640, 2004  
 [7] US Centers for Disease Control (CDC) MDRO guidelines  
 [8] G. Werner, S. Bronzwaer: Ensuring Prudent use of antimicrobials in human medicine in the EU 2005. *Eurosurveillance*, Jan 2007.  
 [9] National Audit Office: Improving Patient Care by reducing the risk of hospital acquired infection: a Progress Report. HC876 Session 2003-2004, 2004  
 [10] Robert Koch Institut: Epidemiologisches Bulletin Nr. 5, 2005  
 [11] P. Gastmeier, I. Chaberney, D. Sohr, F. Schwab, E. Meyer, F. Daschner, H. Rüden: Welche Indikatoren eignen sich zur Beurteilung der MRSA-Situation? – *Klinikerarzt* 33 (1 + 2): 10-14, 2004  
 [12] R. Schulze-Röbbecke: Isolierung infektiöser Patienten . auf die Übertragungswege kommt es an. *Krankenhaushygiene up2date* 2: 97-116, 2006  
 [13] I. Kappstein: Surveillance nosokomialer Infektionen. *Krankenhaushygiene up2date* 2: 117-132, 2006  
 [14] G. Borkow, J. Gabbay: Putting copper into action: copper-impregnated products with potent biocidal activities. *The FASEB Journal* express article 10-1096. Published online September 2, 2004.  
 [15] DK1 Informationsdruck: Kupfer und Kupferwerkstoffe – ein Beitrag zur öffentlichen Gesundheitsfürsorge. HRSG: Deutsches Kupferinstitut, Düsseldorf, 1997  
 [16] H. T. Michels, S. A. Wilks, J. O. Noyce, C. W. Keevil: Copper Alloys for Human Infectious Disease Control. Presented at Materials Sciences and Technology Conference, September 25-28, Pittsburgh, PA, Copper for the 21st Century Symposium, 2005  
 [17] J. O. Noyce, C. W. Keevil: The Antimicrobial Effect of Copper and Copper-based Alloys on the Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. Poster presented at the American Society for Microbiology General Meeting, New Orleans, LA, May 24, 2004  
 [18] R. B. Thurmman, C. P. Gerba: Molecular Mechanisms of Copper and Silver Ion Disinfection of Bacteria and Viruses. *CRC Critical review in Environmental Control*, 18 (4), 295-315, 1989  
 [19] C. Manzl, J. Enrich, H. Ebner, R. Dallinger, G. Krumschnabel: Copper-induced Formation of Reactive Oxygen Species. H. Sigel, Ed., Marcel Decker, N.Y., 20, 165, 1984  
 [20] JIS Japanese Industrial Standard: JIS Z 2801 Antimicrobial products – Test for antimicrobial activity and efficacy, 2000  
 [21] European Centre for Disease Prevention and Control (Hrsg): The First European Communicable Disease Epidemiological Report, Stockholm 2007  
 [22] Robert Koch Institut (Hrsg). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 8 – Nosokomiale Infektionen, 2002  
 [23] J. H. Breasted: The Edwin Smith Surgical Papyrus. The University of Chicago Press, Chicago, 1930  
 [24] H. H. A. Dollwet, J. R. J. Sorenson: Historic uses of copper compounds in medicine. *Trade elements in medicine*, Vol. 2, No. 2: 80-87, 1985  
 [25] E. W. Emmart: The Badanius Manuscript (Codex Barberini, Latin 241). The Johns Hopkins Press, Baltimore, 1940

(1) Dr. Klaus Ockenfeld & Dr. Anton Klassert, Deutsches Kupferinstitut Berufsverband e. V., Am Bonnhof 5, 40474 Düsseldorf