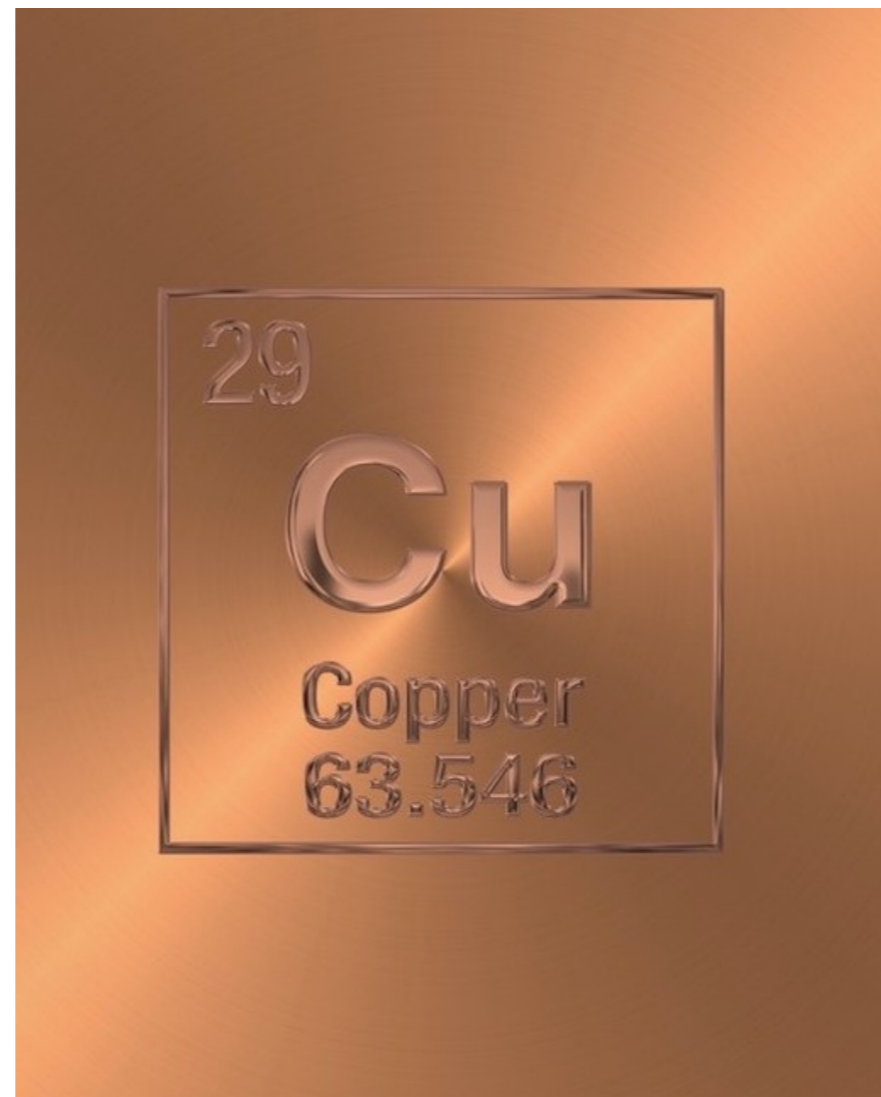


# Kupferbasierte, lokale Infekttherapie in der septischen Revisionsendoprothetik

**7. Amplitude-Anwendertreffen**  
**Höhr-Grenzhausen, 27/28.09.2019**

Anton Suriyakumar  
Oberarzt  
Abteilung Unfallchirurgie & Endoprothetik  
am St. Marienwörth Krankenhaus Bad Kreuznach

# Was ist Kupfer?



# Kupfer (lat. Cuprum)



## Kupfer in der medizinischen Anwendung

- Metallisches Kupfer ist zu **innerlichen Anwendung** zugelassen (z.B. Intrauterinpessar)
- Kupfersulfat ist ein zur **äußerlichen und innerlichen** Anwendung zugelassenes Arzneimittel (in Human- und Veterinärmedizin) und über jede Apotheke zu beziehen.
- (Historische) **Anwendung als** Brechmittel, Hämostyptikum, Adstringens, Ätzmittel, Desinfektionsmittel (Veterinärmedizin)
- **Lebensnotwendiges Spurenelement** im Enzymstoffwechsel
- Gilt als Schwermetall mit entspr. **Entsorgungsrichtlinien**

## Vorteile von Kupfer

- Verbesserung der Wundheilung über Stimulierung der Angiogeneogenese (**Borkow 2010**)
- Vermeidung der Biofilmbildung auf Cu- beschichteten Implantaten (**Heidenau 2005**)
- Direkte bakterizide / viruzide Wirkung von Kupfer (-legierungen) (**Michels 2015**)
- TiCuN-Spacer als lokale Infekttherapie in der septischen Hüftrevisionsendoprothetik (**Ellenrieder 2011**)

# 1. Weltkrieg

„Aus Untersuchungen ist bekannt, dass Verletzungen durch kupferummantelte Geschosse weniger Tote durch Sepsis forderten als Verletzungen durch Geschosse, die nicht mit kupferhaltigen Metallen ummantelt waren.“

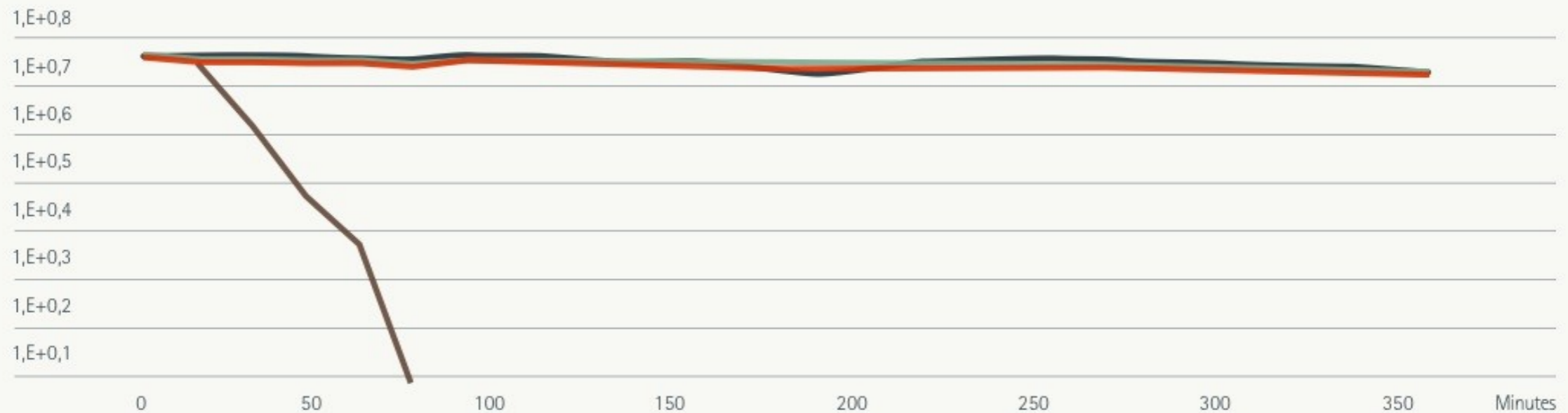
*Quelle: Mößlang, U.: Der 1. Weltkrieg im Westen, Verdun, die Verletzungen im ersten Weltkrieg, 2006*



# Antimikrobielle Oberfläche von Kupfer auf MRSA

Antimicrobial Copper      Silver-containing coating A  
Stainless Steel              Silver-containing coating B

CFU per Coupon



MRSA viability at 20°C on copper, two silver-ion containing materials, stainless steel.

# Antimikrobielle Oberfläche von Kupfer auf E. Coli



E.coli Viability on Plastic, Antimicrobial Copper, Stainless Steel, and Stainless Steel with a Silver-Containing Coating at 20 °C



## Antimikrobielle Wirkung von Kupfer

Kupfer eliminiert **mehr als 99,9 %** der Bakterien innerhalb von 2 Stunden nach der Exposition

# Kupfer eliminiert nachweislich

Acinetobacter baumannii

Adenovirus

Aspergillus niger

Candida albicans

Campylobacter jejuni

**Carbapenem-resistent Enterobacteriaceae (CRE)**

Clostridium difficile

Coronavirus (Human 229E)

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli O157:H7

Helicobacter pylori

Influenza A (H1N1)

Klebsiella pneumoniae

Legionella pneumophila

Listeria monocytogenes

Mycobacterium tuberculosis

Norovirus or Norwalk-like virus

Poliovirus

Pseudomonas aeruginosa

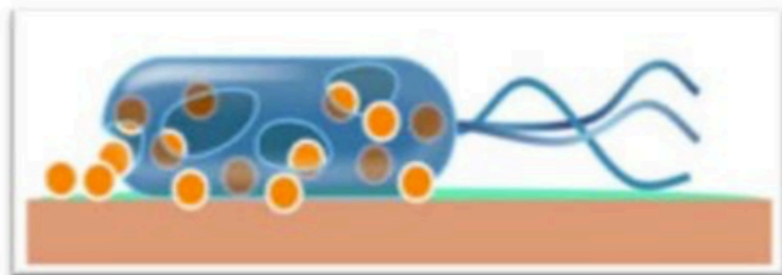
Salmonella enteritidis

**Staphylococcus aureus (MRSA, E-MRSA und MSSA)**

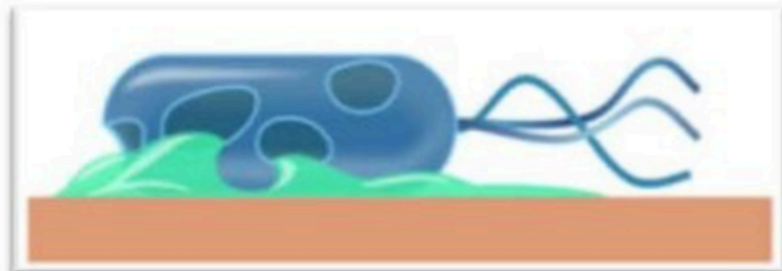
Tubercle bacillus

**Vancomycin-resistent enterococcus (VRE)**

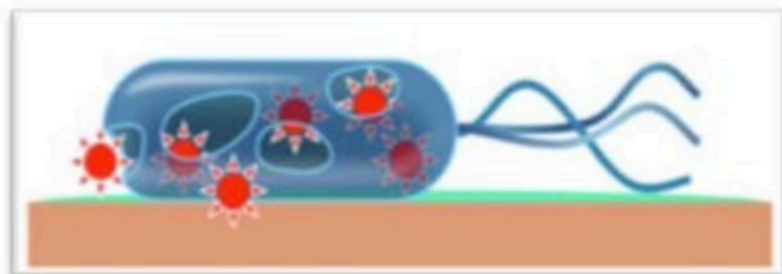
## How does copper kill bacteria?



1) Copper ions on the surface are recognized as an essential nutrient, and enter the cell



2) A lethal dose of copper ions interferes with normal cell functions and membrane integrity



3) Copper ions impede cell respiration/metabolism, sometimes causing DNA damage

Grass, G, Rensing C, Solioz M. (2011). Metallic copper as an antimicrobial surface. Appl. Environ. Microbiol. 77(5): 1541 -1547.

## Keine Toxizität von Kupfer beim Menschen?

- Kupfer ist für Menschen – im Gegensatz zu Mikroben - ein essentielles Spurenelement (Metalloenzymstoffwechsel) **(Siegenthaler & Blum 2006)**
- Toxische Wirkungen von Kupfer am Menschen werden nur im Zusammenhang mit entsprechenden hereditären Stoffwechselerkrankungen beobachtet (*Morbus Wilson, Menkes-Syndrom*).
- Kupfer hat zudem in der orthomolekularen Medizin eine wichtige flankierende Rolle in der Therapie entzündlich-rheumatischer und neurodegenerativer Erkrankungen. **(Thilo-Körner 2005)**
- Silber ist im Gegensatz zu Kupfer ohne Verwendung im humanen Stoffwechsel (nicht essentielles Metall), so dass Toxizitätsgrenzen deutlich niedriger liegen. Silber hebt zudem die Aktivität von Kupfer und Selen auf, die für die Ernährung und den Stoffwechsel lebensnotwendig sind. **(Hill 1964; Bunyan 1968)**

## Anwendungsmöglichkeiten

- **Wundspülung** mit PBS-Puffer 30mg/l zur nachhaltigen Gewebedesinfektion (Einwirkzeit!)\*
- **Wundbeladung** mit Kupfersulfat-Kollagenvlies (20mg Cu / 1g Kollagen)\*
- Verwendung von TiCuN-beschichteten **Spacern**
- **Prothesenbeschichtung** mit Cu-Bonit (nach 6-8 Wochen verbraucht!) und /oder TiCuN (Langzeitschutz gegen Biofilm)
- **Beimischen von Kupfersulfat** in den Knochenzement zusätzlich zum Antibiotikum



## Klinische Erfahrung

- Seit 2015 **19 dokumentierte Fälle** infizierter Prothesen an Hüfte, Knie und Schulter, i.d.R. mit Mehrfach-Revisionen in der Vorgeschichte
- In allen Fällen wurde **Kupferspüllösung** und **Kupfer-Kollagen- Vlies** verwendet, in zwei Fällen wurden spezielle **Cu- beschichtete Prothesen** verwendet; bei Zementspacern und zementiertem Wiedereinbau wurde **Kupfersulfat** zugesetzt
- Der **TiCuN-Spacer** wurde bisher nur an der Uni Rostock verwendet
- Nach Ausheilung (abgeschlossene Wundheilung + negative Bakteriologie, Normalisierung der humoralen Entzündungsaktivität) kam es zu **zwei Rezidiven**, eine Patientin darunter verstarb im weiteren Verlauf.

## Take-home message

- Die lokale Kupfer-Anwendung **ergänzt** die bisherigen therapeutischen Optionen und versteht sich nicht als alternative Therapiemaßnahme
- Insbesondere bei multiresistenter Mehrfachbesiedlung und / oder limitierter Antibiotika- Option bietet sich hier einen **hilfreichen therapeutischen Ansatz**
- Die Beschichtung von Revisionsimplantaten mit TiNCuN und Cu-Bonit bietet zudem nachhaltigen **Biofilmschutz und osseointegrativen Nutzen** (Bonit)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

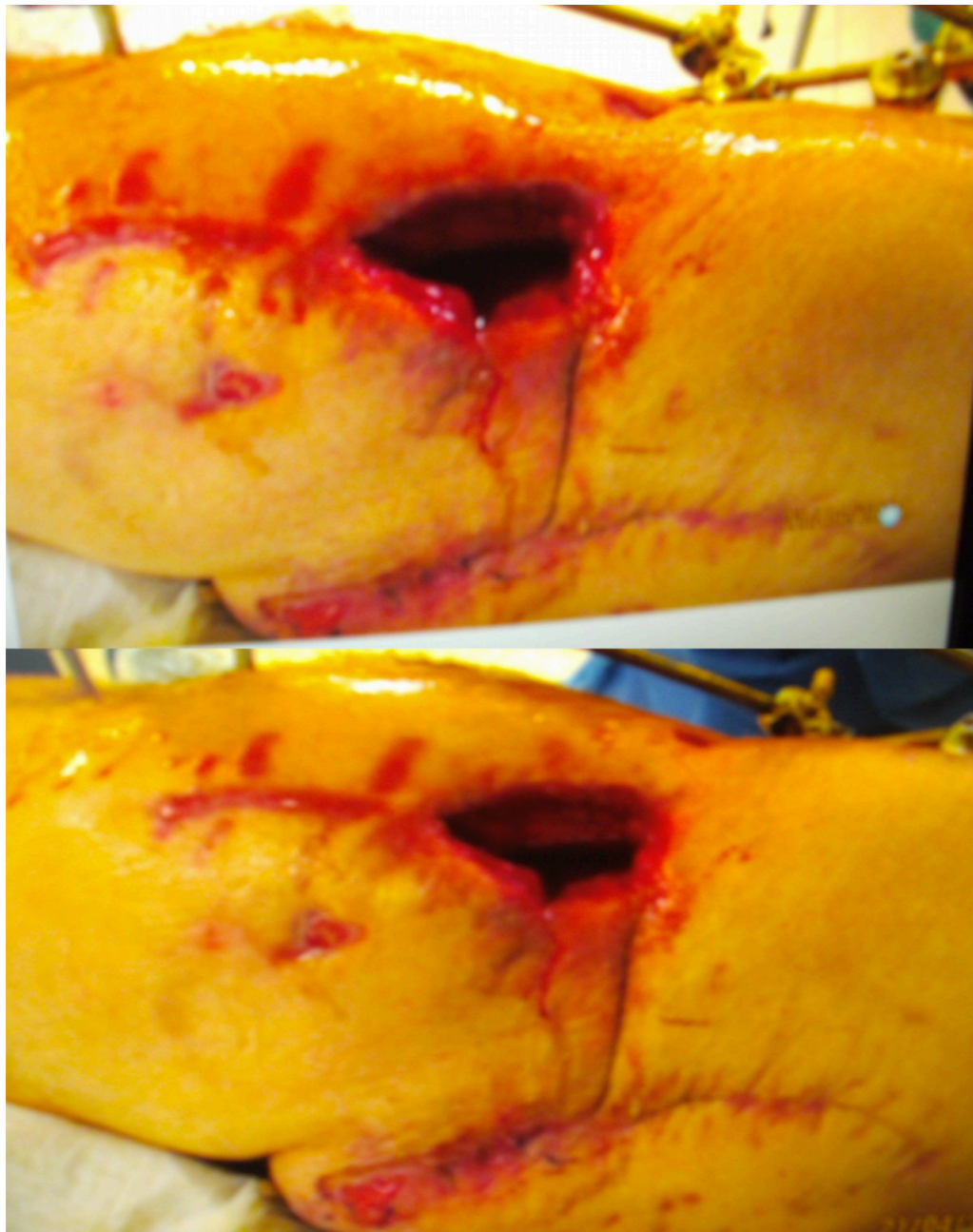




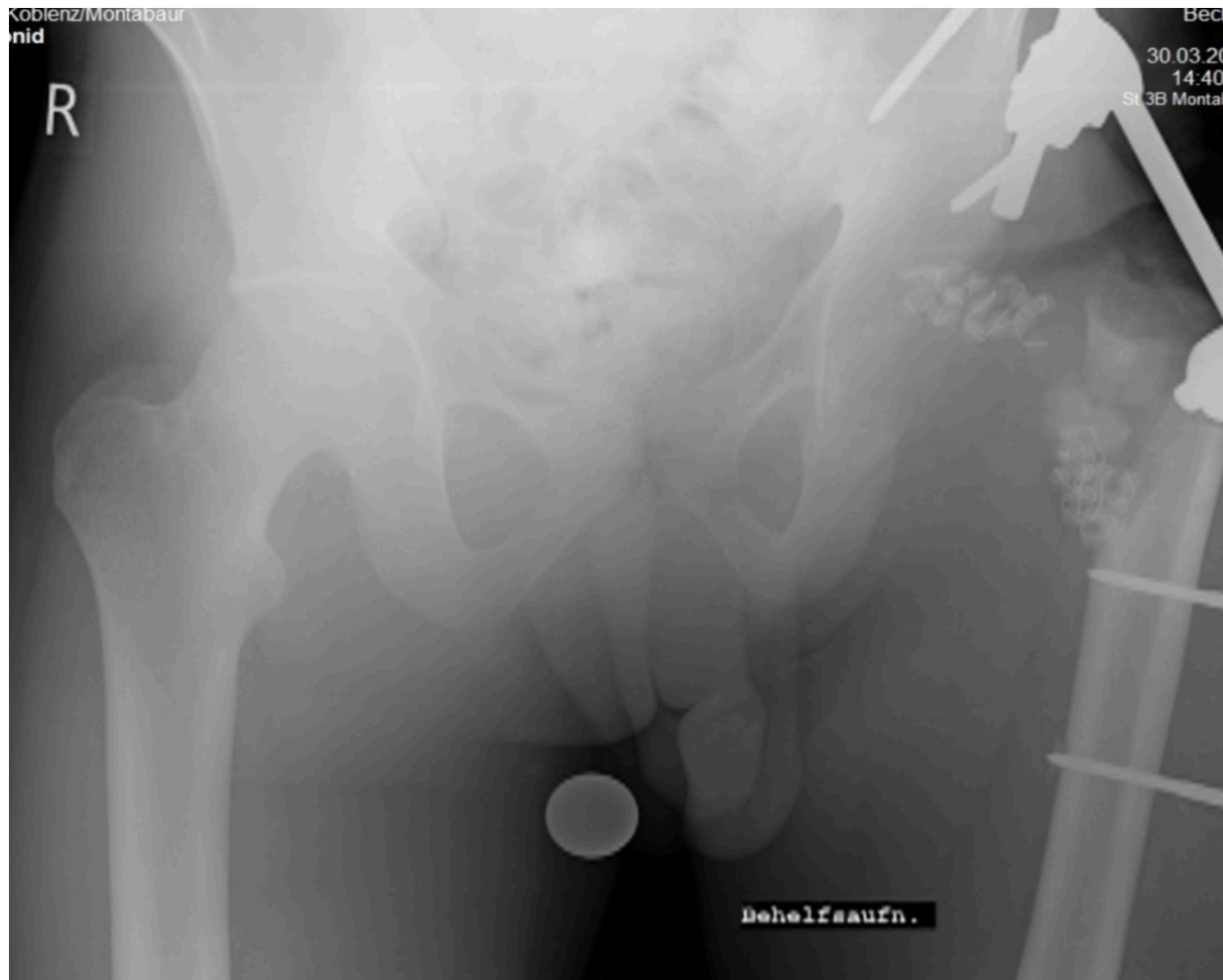
## Falldemonstration

- Patient: L.K., männlich, 26 Jahre alt
- Kriegsverletzung mit Zerstörung des proximalen Femur li., ausgedehnte Weichteilzerstörung, Ischiadicus-Schaden, Infekt mit 4MRGN-Keim ohne sinnvolle systemische Antibiotikatherapie Option
- Verlegung aus erstversorgendem Krankenhaus in der Ukraine mit offener Wunde

## Lokal- und Röntgenbefund



## Erstversorgung und Keimstatus



Titel		Abstrich / Hüftgelenk	14.07.2015	15:19
Geb.: 30.04.1990		ii.		
Geschlecht: männlich		Diagnose: MRSA high risk		
Duplikat an KH der Barmherzigen Brüder, Frau Petry / Hygiene		<b>END-BEFUND</b>	Seite 1/3	
		Freigegeben durch: Dr. Dörbecker am 18.07.2015 um 12:59		

Gewünschte Untersuchung: Erreger und Resistenz

Erregernachweis / aerobe Kultur  
reichlich  
**PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

4MRGN: Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien, die nach KRINKO-Definition resistent oder intermediär gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen sind:  
Acylureidopenicilline (z.B. Piperacillin), Cephalosporine der 3-ten/4-ten Generation, Carbapeneme, Fluorchinolone.  
Hygienemaßnahmen (gemäß Bundesgesundheitsblatt 2012, 55:1311-1354) sind zu beachten.

### Resistenzlage nach § 23 IfSG

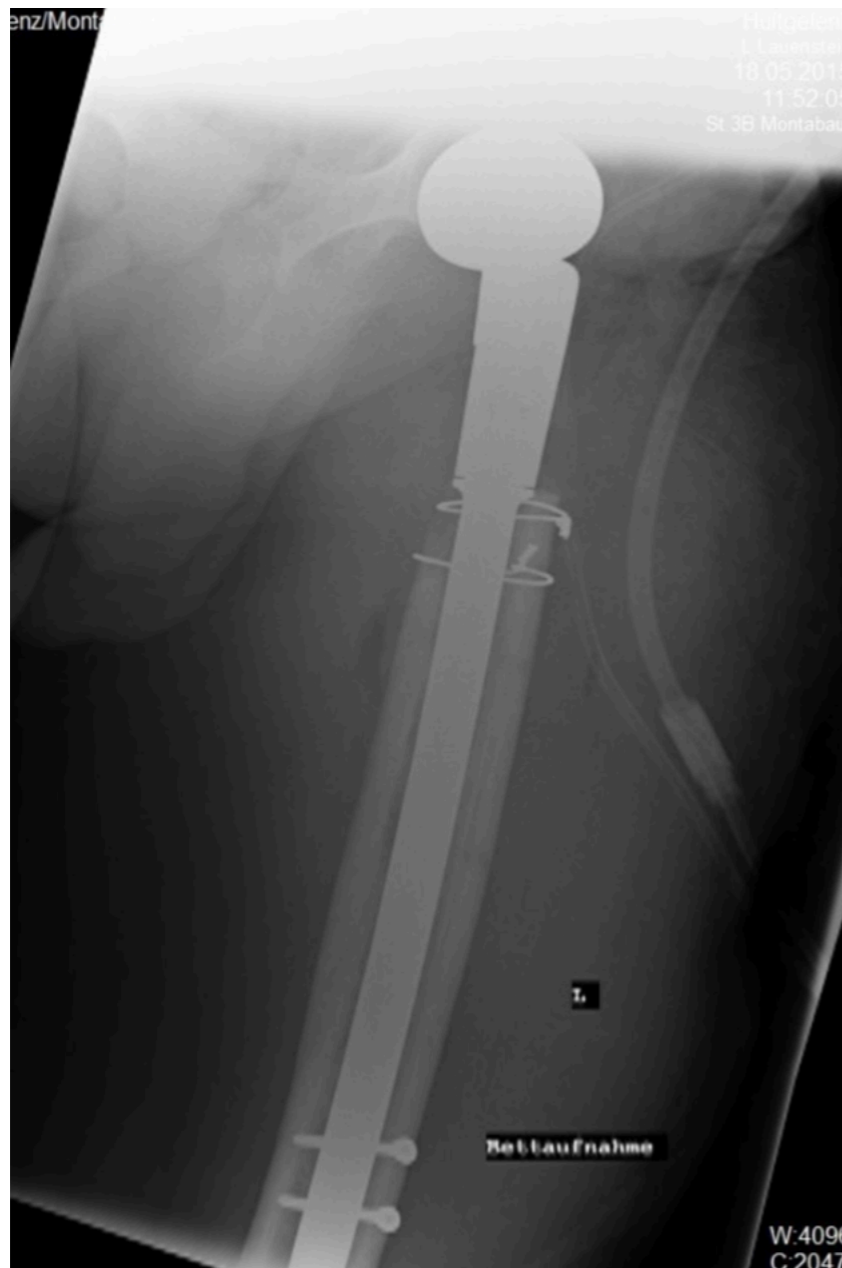
reichlich  
**ENTEROCOCCUS FAECALIS**

Kulturelle Untersuchung  
Anaer. Kultur / Langzeitbebrütung

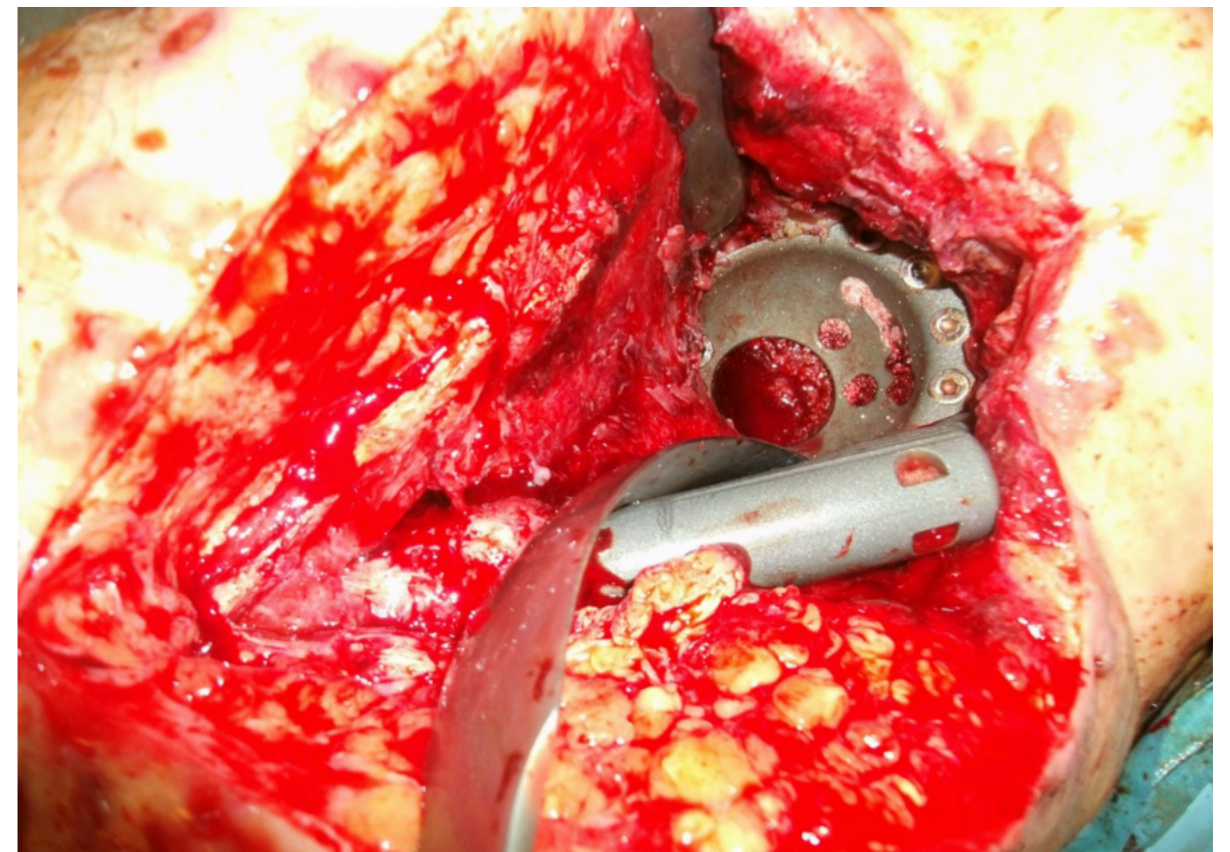
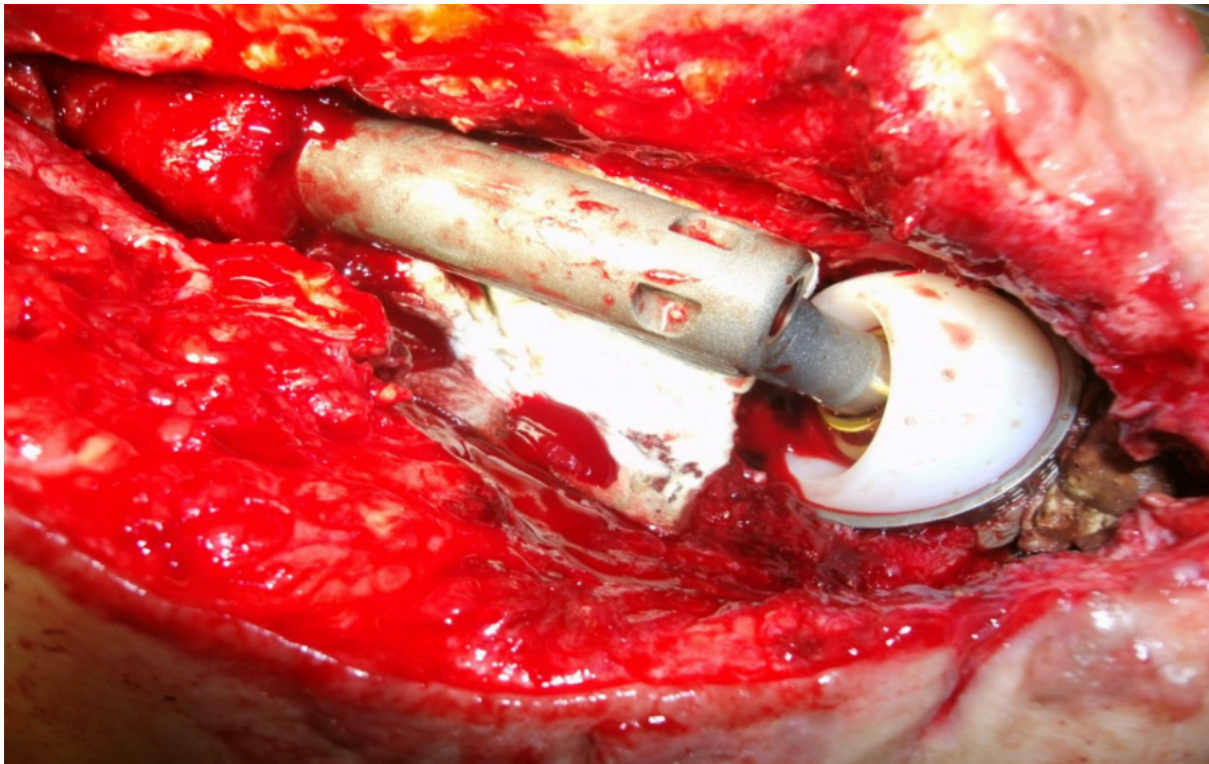
Kein Nachweis obligat anaerober Bakterien.

	P. aeruginosa	E. faecalis		P. aeruginosa	E. faecalis		P. aeruginosa	E. faecalis
Ampicillin		S	Cefuroxim		R	High level Gentamicin		R
Piperacillin	R	S	Cefotaxim		R	High level Streptomycin		R
Ampi./Sulbactam		S	Ceftazidim		R	Ciprofloxacin		R
Pip./Tazobactam	R	S	Cefepime		R	Levofloxacin		R
Imipenem		R S	Gentamicin		R	Moxifloxacin		R
Meropenem		R	Amikacin		R	Tigecyclin		R S
Aztreonam		R	Tobramycin		R	Cotrimoxazol		R R

## Interimsprothese / Lokalbefund



## Definitive Prothesenversorgung



**Kupfer-Bonit** beschichtetes Spezialimplantat zur zementfreien Implantation **bei bestehender Infektsituation.**

Zusätzlich wurde eine lokale Kupferapplikation (Spülung und Vlies) durchgeführt.

# Abschlussbefund

