

BETTINA VON DESSAUER, JEFA DE PROYECTOS Y DOCENCIA DE LA UNIDAD DE PACIENTE CRÍTICO DEL HOSPITAL DR. ROBERTO DEL RÍO / *HEAD PROJECTS AND TEACHING, CRITICAL CARE UNIT, DR. ROBERTO DEL RIO HOSPITAL*

Cobre bactericida: Aplicación en una unidad pediátrica

Bactericidal copper: application in a pediatric Unit

FOTOGRAFÍAS_PHOTOS: ARCHIVO CODELCO

LA UNIDAD DE PACIENTE CRÍTICO DEL HOSPITAL PEDIÁTRICO DR. ROBERTO DEL RÍO FUE EL ESCENARIO DONDE UN GRUPO DE INVESTIGADORES —LIDERADOS POR LA DOCTORA BETTINA VON DESSAUER— REALIZÓ UN ENSAYO CLÍNICO PARA COMPROBAR SI EL COBRE DISMINUÍA LA PRESENCIA DE BACTERIAS EN SUS INSTALACIONES Y LA INCIDENCIA DE INFECCIONES ASOCIADAS A ATENCIÓN EN SALUD.

THE CRITICAL CARE UNIT OF THE HOSPITAL PEDIÁTRICO DR. ROBERTO DEL RIO, A CHILDREN'S HOSPITAL, WAS THE SETTING WHERE A GROUP OF RESEARCHERS, LED BY DR. BETTINA VON DESSAUER, CONDUCTED A CLINICAL TRIAL TO TEST WHETHER COPPER ACTUALLY DECREASED THE PRESENCE OF BACTERIA AND THE INCIDENCE OF HEALTHCARE- ASSOCIATED INFECTIONS (HAI) IN THE FACILITIES.



Aplicación de Cu+ en una sala de la Unidad de Paciente Crítico del Hospital Dr. Roberto del Río. Diseño Duam CopperBioHealth

BETTINA VON DESSAUER

Médico cirujano de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Pediatra intensivista, diplomada en Infecciones Asociadas a Atención en Salud y en Bioética Clínica de la Universidad de Chile. Magíster en Administración de Salud de la Universidad de Los Andes.

Profesora adjunta, jefa del Programa de Posgrado de Formación en Cuidados Críticos Pediátricos de la Universidad de Chile y jefa de Proyectos y Docencia de la Unidad de Paciente Crítico (UPC) del Hospital Dr. Roberto del Río.

Medical Doctor of the Pontificia Universidad Católica de Chile. Pediatric intensivist, Diploma in Control of Healthcare Associated Infections and in Clinical Ethics at the University of Chile. Master's Degree in Health Administration from the Universidad de Los Andes. Adjunct Professor, head of the Graduate Program of Training in Critical Pediatric Care at the University of Chile and head of Projects and Teaching at the Critical Patient Unit (UPC) of the Dr. Roberto del Río Hospital.



↕ ↗
Arriba, diseño de ficheros con aplicación de Cu+
Al lado, aplicación de Cu+ en superficies de trabajo de enfermería



← Cobre Bactericida UPC Hospital
Roberto del Río. Rediseño
de barandas de cuna. Duam
CopperBioHealth



Dado que la medicina es un arte y no una ciencia exacta, la incerteza es una constante. De ello se desprende que, éticamente y como obligación moral, debe haber un esfuerzo permanente por el mejoramiento de la calidad de la atención, basándose en evidencia.

Por otra parte, los cambios en la sociedad y el estilo de vida, el control de algunas enfermedades y emergencia de otras nuevas, una creciente disponibilidad de gran cantidad de información y conocimiento en múltiples campos transdisciplinarios, obligan a una constante innovación en los métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento en el ámbito de la salud.

El problema sanitario de mayor impacto en el mundo es la infección, en general, y de la sepsis (que es una infección con respuesta sistémica), en particular. El descubrimiento de la penicilina por Fleming en 1928 generó un vuelco en el pronóstico del manejo de las infecciones bacterianas. Sin embargo, menos de 100 años después nuevamente el mundo está en un dilema: diversos factores, incluido el uso y abuso de los antibióticos, han dado origen a bacterias multiresistentes debido a lo que volvió a aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad.

El elevado costo del desarrollo de nuevos productos antimicrobianos y conflictos en el resguardo de la propiedad

intelectual y comercial, han reducido a cifras insignificantes la aparición de nuevos antibióticos durante la última década.

Analizado desde otra perspectiva, los avances en la medicina permiten hoy tratar ambulatoriamente a muchos pacientes, concentrándose las hospitalizaciones en aquellos más complejos, graves, inmunodeprimidos o con otras condiciones que aumentan el riesgo de adquirir una infección asociada a atención en salud (IAAS). Simultáneamente, se ha implementado una racionalización en la gestión de los servicios sanitarios para cumplir con acceso y oportunidad. La organización es por complejidad progresiva, en red regional y nacional. Si bien esto es loable desde el punto de vista del uso racional de recursos y concentración de experticia clínico-técnica, se ha detectado que junto a los pacientes se transportan gérmenes¹ interinstitucionalmente, de diferente sensibilidad a la local, agregando un nuevo riesgo.

Se sabe que en Estados Unidos los costos asociados a IAAS superan los 30 mil millones de dólares anuales. En Chile también es un gran problema, aunque a la fecha menos cuantificado.

En este escenario, el énfasis se ha trasladado hacia la prevención, buscando alternativas para aumentar la calidad y seguridad en la atención del paciente hospitalizado, pero también para reducir los costos. En cuanto a ello, las medidas

Because medicine is an art and not an exact science, uncertainty is a constant. Thus, ethically and as a moral obligation, a continuous effort must be made to improve the quality of health-care based on evidence.

On the other hand, the changes in society and lifestyle, the control of certain diseases and the emergence of new ones, a growing availability of large amount of information and knowledge in multiple transdisciplinary fields, oblige us to be constantly innovating in the methods used in health-care prevention, diagnosis and treatment.

The health problem with the greatest impact globally is infection, in general, and sepsis (which is an infection with a systemic response), in particular. The discovery of penicillin by Fleming

in 1928 marked a turning point in the prognosis of the management of bacterial infections. However, less than 100 years later, the world is again facing a dilemma: various factors, including the use and abuse of antibiotics, have given rise to multi-resistant bacteria and the risk of morbidity and mortality caused by infection has again risen.

The high cost of the development of new antimicrobials and conflicts in the protection of intellectual and commercial property have significantly reduced the emergence of new antibiotics during the past decade.

Viewed from another perspective, advances in medicine today allow treating many patients in outpatient clinics, leaving hospitalization to more complex, serious, or immunosuppressed

¹Benadof et al, 2010.





habituales incluyen acortar estancias, aislamientos, seguimiento estricto de pacientes de mayor riesgo, lavado de manos, protocolos para procedimientos, antibióticos controlados por comités de especialistas, entre otras. Dado que muchas disposiciones dependen de la voluntad humana, no han sido tan exitosas como sería deseable. Al menos, se puede constatar que han sido insuficientes para controlar el problema persistente de IAAS.

La investigación traslacional —que une la investigación básica con la clínica— ha sido una ayuda al agregar transversalidad e interdisciplinariedad a la procedencia del conocimiento y oportunidad para crear e innovar en este campo.

EL MARCO PARA EL TRABAJO INNOVADOR

Lo anteriormente descrito era la realidad en el año 2008, cuando buscando optimizar resultados en el contexto de una gestión de calidad en el paciente crítico pediátrico, profundizamos en el tema del cobre (Cu) como agente antimicrobiano.

Ya los egipcios sabían (miles de años atrás) que el Cu tenía alguna propiedad que reducía el riesgo

de que las personas enfermaran. Lo utilizaban en objetos de cocina y en la conducción del agua para consumo humano. Nuestra cultura popular usa recipientes de cobre para las mermeladas, entre otras propuestas.

La actividad bactericida del Cu está demostrada. En 2008, luego de acuciosas investigaciones en diferentes lugares del mundo, la Environmental Protection Agency (EPA) a instancias de la International Copper Association (ICA) acepta al Cu⁺ como primer metal bactericida en superficies de objetos, para cinco bacterias, en 275 aleaciones y concentraciones de al menos 60–65% de Cu. La efectividad demostrada fue de más de un 90% de eliminación bacteriana en dos horas de las superficies estudiadas.

Los mecanismos de acción aún están bajo análisis, pero el Cu sería tóxico para la célula, llevando a la muerte de la bacteria. A diferencia del acero inoxidable (clásica cobertura en instalaciones hospitalarias, sin efecto bactericida alguno), el eventual deterioro por alto tráfico y golpes, aumenta su efectividad.

conditions increased risk of acquiring a healthcare-associated infection (HAI). At the same time, management of health services has been rationalized to comply with the requirements of access and timeliness. Health services are organized by progressive complexity, in a regional and national network. While this is commendable from the point of view of the rational use of resources and the concentration of clinical-technical expertise, it has been found that germs are transported along with the patients (Benadof et al) among institutions, with different sensitivity than the place of origin, adding a new risk.

It is known that in the United States HAI-associated costs exceed US\$ 30 billion per year. This is also a

major problem in Chile, although that information is less quantified.

In this setting, emphasis has moved toward prevention, seeking alternatives to increase the quality and safety in the care of the hospitalized patient, but also to reduce costs. The usual measures include shortening hospital stays, isolation, close monitoring of higher-risk patients, hand washing, procedure protocols, antibiotics controlled by specialist committees, among others. Given that many of these measures depend on the human will, they have not been as successful as it would be desired. At least, we can see that they have been insufficient to control the persistent problem of HAI.



Ya los egipcios sabían (miles de años atrás) que el cobre tenía alguna propiedad que reducía el riesgo de que las personas enfermaran. Lo utilizaban en objetos de cocina y en la conducción del agua para consumo humano.

Thousands of years ago, the Egyptians already knew that copper had a property that reduced the risk of people to become sick. They used copper in cooking items and kitchen utensils, and to conduct water for human consumption.

📌 Rediseño de camas y barandas, superficies de mayor riesgo de contaminación de enfermedades

Aún se hace necesario un cambio cultural para los equipos de salud acostumbrados al brillante (y engañoso) aspecto limpio del acero inoxidable. El Cu+ requiere de un cuidado diferente para evitar el cambio de color en las aleaciones definidas como útiles: que den la dureza y actividad bactericida requerida, pero al menor costo razonable, de modo de permitir a futuro incorporarlo en los estándares de construcción de instituciones, entre las que se cuentan las de salud.

Cuando planificamos nuestra investigación, no había estudios que avalaran la experiencia en el terreno de una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico (UPCP). Sí existía una experiencia en Estados Unidos² y en el Hospital de Calama, de la mano del mismo grupo e investigadores de la Universidad de Chile, que mostraban el efecto bactericida en superficies sanitarias.

La Unidad de Paciente Crítico del Hospital Pediátrico Dr. Roberto del Río es una institución

pública docente asistencial, campo clínico prioritario de la Universidad de Chile. Está catalogada a la fecha como de alta complejidad y es centro de derivación para trauma, quemados, neurocirugía, entre otras patologías, y la más grande del país con 35 cupos. Además, tiene indicadores de calidad que la hacen competitiva con cualquier UPC comparable.

EL TRABAJO

El año 2008 comenzamos a trabajar con Codelco y DUAM. Antes del diseño de la investigación propiamente tal, buscamos crear el marco adecuado de trabajo con pequeños estudios para afinar el diagnóstico local: era necesario identificar las superficies de mayor riesgo de contaminación en nuestro escenario. Debíamos establecer si había diferencias culturales en los procesos de atención y en el movimiento del equipo de salud. También investigamos, con un laboratorio independiente,

Translational research—which links basic science to clinical research—has been helpful because it has added transversality and interdisciplinarity to the source of knowledge and has offered an opportunity to create and innovate in this field.

THE FRAMEWORK FOR INNOVATIVE WORK

The foregoing was the situation in 2008, when looking to optimize results in the context of quality management in the critical pediatric patient unit, we studied

the subject of copper (Cu) as an antimicrobial agent in greater depth.

Thousands of years ago, the Egyptians already knew that copper had a property that reduced the risk of people to become sick. They used copper in cooking items and kitchen utensils, and to conduct water for human consumption. Our popular culture uses copper pots for marmalades, among other purposes.

The bactericidal activity of copper has been demonstrated. In 2008, after diligent investigations in different

²Schmidt M., Salgado et al., 2012.

Ante la inexistencia en el mercado de algunos objetos elegidos para cobrizar, ingenieros y diseñadores del equipo los crearon en un esfuerzo mancomunado. Algunos ejemplos fueron las barandas de las camas de alta complejidad, los porta sueros, la superficie de trabajo de enfermería, los lavamanos y el velador individual.

Due to the absence in the market of some items that were chosen for copper addition, the engineers and designers of the team created them in a collaborative effort. Some examples were the railings of high-complexity beds, IV poles, the surface of nursing workstation, washbasins and individual night tables.

la carga bacteriana existente en las unidades clínicas, a pesar del teóricamente prolijo aseo de las superficies (por protocolo). Estos análisis confirmaron e identificaron la relevante presencia de bacterias y su tipo, sobre todo en las camas, cunas y objetos cercanos que las rodean.

Ante la inexistencia en el mercado de algunos objetos elegidos para cobrizar, ingenieros y diseñadores del equipo los crearon en un esfuerzo mancomunado. Algunos ejemplos fueron las barandas de las camas de alta complejidad, los porta sueros, la superficie de trabajo de enfermería, los lavamanos y el velador individual.

El trabajo se llamó en Chile: “Evaluación de la efectividad del uso de cobre en la reducción del riesgo de adquirir Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) y de su actividad antimicrobiana sobre las superficies de contacto de los enseres hospitalarios, en la Unidad de Pacientes Críticos

(UPC) de un hospital pediátrico en Chile. Ensayo clínico controlado”. La que suscribe como investigadora principal.

La metodología fue un ensayo clínico controlado, no aleatorizado, abierto, de ramas paralelas, con 12 meses de vigilancia de la incidencia de IAAS. Junto a ello, se realizó un estudio comparativo longitudinal de mediciones repetidas a intervalos regulares de la carga bacteriana aerobia en las superficies de alto riesgo elegidas.

Para el estudio, se cobrizaron superficies en el 50% de las habitaciones de la UPC (postestudio se realizó el mismo trabajo en el 50% restante). Se reclutaron 1.012 pacientes entre noviembre de 2012 y noviembre de 2013, en dos grupos comparables.

Los resultados confirmaron la efectividad del cobre en una significativa reducción de la carga bacteriana en los objetos estudiados cobrizados comparados con los no cobrizados (un

parts of the world, the Environmental Protection Agency (EPA) at the behest of the International Copper Association (ICA) accepted Cu+ as the first bactericidal metal in surfaces of objects, for five bacteria, in 275 alloys and concentrations of at least 60-65% of Cu. The demonstrated effectiveness was more than 90% of bacterial elimination in two hours in contact with the surfaces studied.

The mechanisms of action are still under study, but apparently copper is toxic to the bacterial cell, leading to the bacterium's death. Unlike stainless steel (classic coverage in hospital facilities, without any bactericidal effect), copper's eventual deterioration due to high traffic and blows, increases its effectiveness.

A cultural change in the health teams is still necessary as they are used to the clean-looking, shining brightness (misleading) of stainless steel. Copper requires a different kind of care to prevent the change in color in the alloys defined as useful: that give

the hardness and bactericidal activity required, but at the lowest reasonable cost, so as to allow incorporating it in the future to the standards for the construction of institutions, including health institutions.

When we planned our trial, there were no studies to support the field experience of a Pediatric Critical Patient Care Unit (PCPCU). There was trial in the United States (M. Schmidt, Salgado et al, University of South Carolina) and at the Calama Hospital in Chile, together with the same group and researchers from the University of Chile, which showed the bactericidal effect on healthcare surfaces.

The Critical Patient Care Unit of Dr. Roberto del Rio pediatric hospital is a clinical and teaching public institution, and the principal clinical setting for healthcare training of the University of Chile. It is currently classified as high complexity and is a referral



📍
📍 Zonas de mayor riesgo de contaminación: manillas, lavamanos y mesas auxiliares

exigente punto de corte de 250UFC/cm²). En el 50% de los objetos investigados cobrizados la carga bacteriana era indetectable, comparado con un 1-5% de los objetos no cobrizados.

Fue relevante la observación (debiendo inducir a un cambio en el proceso de cuidado y aseo de una cama desocupada) de que, en las unidades cobrizadas, la eliminación bacteriana se mantenía en el tiempo, mientras que las camas no cobrizadas, limpiadas postuso, se repoblaron con agentes microbianos, a pesar de su aparente disponibilidad protegida (*ready to use*) para un nuevo paciente entrante.

Para la reducción de la tasa de IAAS los resultados no fueron tan concluyentes, pero se observó una tendencia a la disminución de un 11%, con 95% CI. Ello se debe a que la tasa de IAAS atribuibles a causas ambientales en esta UPC de hospital público ya era baja, como también a que las IAAS se deben a causas exógenas (ambiente) en gran parte controlables, pero también a otras endógenas (propias del paciente de alto riesgo), que hacen imposible su erradicación total.

center for trauma, burns, neurosurgery, among other conditions, and the largest in the country with capacity for 35 children. In addition, it has quality indicators that permit it to be competitive with any comparable PCPCU.

THE TRIAL

In 2008 we began working with Codelco and DUAM. Before designing the trial, we sought to create the appropriate work framework with small studies to fine-tune the local diagnostic: we had to identify the surfaces with greater risk of contamination in our clinical setting. We had to establish whether there were cultural differences in the healthcare processes and health team movements. We also studied, with the collaboration of an independent laboratory, the existing bacterial burden in the clinical units, despite the supposedly careful cleaning of the surfaces (according to the protocol). These tests confirmed and identified the significant presence of bacteria and their types, especially on beds, cribs, and nearby objects surrounding them.

Due to the absence in the market of some items that were chosen for copper addition, the engineers and designers of the team created them in a collaborative effort. Some examples were the railings of high-complexity beds, IV poles, the surface of nursing workstation, washbasins and individual night tables.

The name of the trial in Chile was: "Assessment of the effectiveness of the use of copper in reducing the risk of acquiring Healthcare Associated Infections (HAI) and its antimicrobial activity on touch surfaces of hospital items in the Critical Patient Unit (CCU) of a pediatric hospital in Chile, a controlled clinical trial." Dr. Bettina von Dessauer was the principal researcher.

The methodology was an open, non-randomized, controlled, parallel arm, clinical trial, with 12 months of surveillance of the incidence of HAI. In addition, we conducted a longitudinal comparative study of measurements repeated at regular intervals of the aerobic bacterial burden on the high-risk surfaces chosen.

For the study, copper was added to the touch surfaces in 50% of the rooms of the CPU (After the trial the same study was conducted in the remaining 50%). A total of 1,012 patients were

En todo caso, es esperable que una menor carga microbiana circulante incida en una mayor seguridad infectológica del paciente, al menos en cuanto a contaminación cruzada ambiental se refiere.

Los estudios han sido enviados a publicación en el extranjero, a la fecha en espera de aceptación.

Estos estudios traslacionales, con profesionales provenientes de ámbitos diversos, han abierto fructíferos campos de cooperación e innovación potencial entre disciplinas que antes no "conversaban". Puede reducir la compartimentalización del conocimiento emergente (gran problema en diferentes disciplinas y en medicina hoy), aportando sinergia para crear nuevos procesos y soluciones, y así mejorar la calidad y seguridad de atención en la salud.

Para nuestro país, estas investigaciones agregan valor a un producto primario de exportación que ha sido trascendental para el desarrollo de Chile: el cobre.

enrolled between November 2012 and November 2013, in two comparable groups.

The results confirmed the effectiveness of copper in significantly reducing the bacterial burden in the studied objects to which copper was added, compared with those without copper (a stringent cut-off point of 250CFU/cm²). In 50% of the objects with copper studied, the bacterial burden was undetectable, compared with 1-5% of the objects without copper.

The trial's result was relevant and it should lead to a change in the process of care and cleaning of an unoccupied bed. In the units which copper had been added to, bacterial elimination continued over time, whereas beds without copper, cleaned after use, were rapidly repopulated with microbial agents, despite their condition apparently clean and ready to be used by a new patient.

In terms of the reduction in the rate of HAI, the results were not as conclusive, but 11% reduction trend was observed with 95% CI. This is due to the fact that the HAI rate attributable to environmental causes in this public hospital CCU was already low, as well as to the fact that HAI are due to exogenous causes (environment) that to a great extent can be controlled, but also to other endogenous causes (characteristic of the high-risk patient), which make their total eradication impossible.

In any case, it is likely that a lower circulating microbial burden may result in a lower risk for the patient of acquiring infections, at least in terms of environmental cross-contamination.

The studies have been sent for publication abroad and are currently waiting to be accepted.

These translational studies, with professionals from various fields, have opened fruitful areas of potential cooperation and innovation among disciplines that previously had no communication at all. It may reduce the compartmentalization of the emerging knowledge (a big problem in different disciplines and in medicine today), providing synergy to create new processes and solutions, thereby improving the quality and safety of healthcare.

These studies add value to copper, one of the Chile's primary export products that has been of paramount importance in the development of the country.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS / BIBLIOGRAPHY REFERENCES

- Benadof D., Acuña M., Elgueta A., Cifuentes P., Guajardo P., 2010. "Impacto de la derivación de pacientes de otras instituciones de salud y portación de microorganismos multiresistentes", afiche Congreso Chileno de Infectología XXVII, Valdivia.
- Burke J., 2003. "Infection control-a problem for patient safety", *The New England Journal of Medicine*.
- Carlet J., Collignon P., Goldmann D., Goossens H. et al., 2011. "Society's failure to protect a precious resource: antibiotics", *The Lancet*.
- Casey A.L., Adams D., Karpanen T.J. et al., 2010. "Role of copper in reducing hospital environment contamination", *Journal of Hospital Infection*.
- Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in US Hospitals, 2002. http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/hai/infections_deaths.pdf
- Grass G., Rensing C., Solioz M., 2011. "Metallic copper as an antimicrobial surface", *Applied and Environmental Microbiology*.
- Huslage K., Rutala W.A., Sickbert-Bennett E., Weber D.J., 2010. "A quantitative approach to defining "high touch" surfaces in hospitals", *Infection Control and Hospital Epidemiology*.
- Jarvis W., 1994. "Handwashing- the Semmelweis lesson forgotten?", *The Lancet*.
- Kramer A., Schwebke I., Kampf G., 2006. "How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review", *BMC Infectious Diseases*.
- Martínez J.A., Ruthazer R., Hansjosten K., Barefoot L., Snyderman D.R., 2003. "Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit", *Archives of Internal Medicine*.
- Noyce J., Michels H., 2006. "Potential use of copper surfaces to reduce survival of epidemic methicillin-resistant staphylococcus aureus in the healthcare environment", *Journal of Hospital Infection*.
- OMS 2002. *Prevention of Hospital-acquired infections. A practical guide*. Department of Communicable Disease 2002, 2nd edition.
- Otter J.A., Yezli S., French G.L., 2011. "The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens", *Infection Control and Hospital Epidemiology*.
- Salgado C., Sepkowitz K., John J. et al., 2011. "Copper surfaces (CuS) significantly lower rate of Hospital Acquired Infections (HAIs) in the Medical Intensive Unit (MICU)", IDSA 49th Annual Meeting.
- Schmidt M.G., Attaway H.H., Sharpe P.A., John J.Jr., Sepkowitz K.A., Morgan A., Fairey S.E., Singh S., Steed L.L., Cantey J.R., Freeman K.D., Michels H.T., Salgado C.D., 2012. "Sustained Reduction of Microbial Burden on Common Hospital Surfaces Through The Introduction of Copper", *Journal of Clinical Microbiology*.
- Simpos I., Kopetrides P., 2009. "Impact of catheter related bloodstream infections on the mortality of critically ill patients: a metaanalysis", *Critical Care Medicine*.
- United States Environmental Protection Agency. 2008. EPA registers copper-containing alloy products. <http://www.epa.gov/opp00001/factsheets/copper-alloy-products.htm>
- Weaver L., Noyce J.O., Michels H.T., Keevil C.W., 2010. "Potential action of copper surfaces on methicillin-resistant Staphylococcus aureus", *Journal of Applied Microbiology*.