SANITÄTSDIENST

63. Jahrgang – Heft 9 – 1. September 2019

WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT

Fachzeitschrift des Sanitätsdienstes der Bundeswehr

Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e.V.

BUNDESWEHR

Wehrmedizinhistorische Publikationen

Jetzt auch erhältlich über den neuen Buchshop des Beta Verlages

Bestellen Sie hier:

www.wehrmed.de/buch-shop

beta verlag
Beta Verlag und Marketinggesellschaft mbH
Celsiusstraße 43 • 53125 Bonn
Telefon: 0228 91937-10 • Fax: 0228 91937-23
info@beta-publishing.com • www.beta-publishing.com

Editorial

Sehr geehrte Leserin,
sehr geehrter Leser,

Infektionen und daraus resultierende schwere Krankheitsbilder sind eine tägliche Herausforderung für ärztliches und Pflegepersonal auf Intensivstationen. Die zunehmende Resistenzentwicklung führt dabei dazu, dass sich aus einer vor einigen Jahren noch gut mit Antibiotika behandelbaren bakteriellen Infektion möglicherweise foudroyant eine lebensbedrohliche Sepsis entwickeln kann. Für betroffene Patientinnen und Patienten entscheiden dabei häufig die in den ersten Stunden getroffenen bzw. unterlassenen medizinischen Maßnahmen über Leben und Tod. In kompakter Form und mit hochaktuellem Bearbeitungsstand widmen sich Carsten Veit und Maja Florentine Iversen aus dem Bundeswehrkrankenhaus Hamburg deshalb den Themen „Sepsistherapie“ und „Antiinfektiva“ in der Intensivmedizin. Zugleich wird mit diesen Beiträgen eine Artikelserie „Refresher Intensivmedizin“ gestartet, die ab der Dezemberausgabe mit weiteren Übersichten aus der Intensivmedizin Fortsetzung finden wird.

Bernhard Sorhage aus dem Bundeswehrzentralkrankenhaus Koblenz stellt den außergewöhnlichen Fall eines extramammären Morbus Paget im Skrotalbereich vor. Dabei ist es nicht nur die ungewöhnliche Lokalisation der Erkrankung, sondern vor allem das große Risiko der Verwechslung mit einer ekzematösen Dermatose, die dem Autor als Botschaft für die truppenärztliche Sprechstunde am Herzen liegt.

In der truppenärztlichen Praxis ist der funktionelle Schulterschmerz ein häufiges Krankheitsbild. Christoph Schulze vom Zentrum für Sportmedizin der Bundeswehr in Warendorf behandelt in einem Übersichtsbeitrag relevante Differenzialdiagnosen der „schmerzhaften Schulter“, gibt Empfehlungen zur diagnostischen Abklärung und zur differenzierten Physiotherapie.

Im Mai 2019 hat der Deutsche Ethikrat seine Stellungnahme zu Eingriffen in die menschliche Keimbahn in einer vorläufigen Fassung veröffentlicht. Hierauf wird in einem Beitrag von Nina Passoth, Berlin, unter perspektivisch denkbaren technologischen und ethischen Implikationen eines genetischen Enhancements für die Wehrmedizin Bezug genommen. Im Mittelpunkt steht dabei die CRISPR/Cas-Technologie, welche auch bei der 16th Medical Biodefense Conference, die im Oktober 2018 an der Sanitätsakademie der Bundeswehr in München stattfand, kontrovers diskutiert wurde. Die damaligen Referenten Samuel H. Sternberg, Ph.D., USA, und Prof. Dr. Ursula Klingmüller aus Heidelberg, Mitglied im Deutschen Ethikrat, stellen sich im Rahmen dieses Beitrags einem Interview zu den Chancen und Risiken der neuen Methode des Genome Editing. Dieser Beitrag ist der erste in der neuen Rubrik „Biomedizin“, womit die Wehrmedizinische Monatsschrift der Bedeutung dieses sich rasant entwickelnden Fachgebiets auch für den Sanitätsdienst der Bundeswehr Rechnung trägt.

Tagungsberichte und Nachrichten aus dem Sanitätsdienst runden dieses Ausgabe ab, für deren Lektüre ich Ihnen viel Freude wünsche.

Ihr
Oberstarzt a. D. Dr. Peter Mees
Schriftleiter der Wehrmedizinischen Monatsschrift

Inhaltsverzeichnis

Heft 9/63. Jahrgang – September 2019

Editorial

Mees P 297

Intensivmedizin

Veit C, Iversen MF
Refresher Intensivmedizin: Sepsistherapie 298

Veit C, Iversen MF
Refresher Intensivmedizin: Antiinfektiva 305

Dermatologie und Venerologie

Sorhage B
Extramammärer Morbus Paget (EMMP) – eine Kasuistik 313

Truppenärztliche Praxis

Schulze C, Köhler HC, Lison A
Funktioneller Schulterschmerz in der truppenärztlichen Sprechstunde – relevante Differenzialdiagnosen, Abklärung und Therapie 317

Biomedizin

Passoth N
CRISPR/Cas: Technologische und ethische Implikationen des genetischen Enhancements für die Wehrmedizin 322

Tagungen und Kongresse

Frickmann H
Second Symposium on Tropical Medicine and Infectious Diseases 2019 332

Aus dem Sanitätsdienst 334

Mitteilungen der DGWMP e. V. 336

Titelbild

Resistenzentwicklung und Zunahme des Risikos nosokomialer Infektionen erfordern enge multidisiziplinäre Zusammenarbeit, um Diagnostik und Therapie sowie insbesondere die Infektionsprävention voranzutreiben. Dieses gilt für den Klinikbetrieb, die ambulante Gesundheitsversorgungen und ebenso für die Behandlung von Verletzten, Verwundeten und Kranken in gleicher Weise.
(Bild: © Bundeswehr/Jonas Weber)

REFRESHER INTENSIVMEDIZIN

Sepsistherapie

Carsten Veit[a], Maja Florentine Iversen[a]

Zusammenfassung

Die Sepsis ist ein komplexes Krankheitsbild, definiert als lebensbedrohliche Organdysfunktion durch die fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion. Die Mortalität ist mit 10-20 % für die Sepsis und 40-60 % im Falle der Entwicklung eines septischen Schocks sehr hoch.
Nach erneuter Überarbeitung der Sepsisleitlinien 2016 durch die Surviving Sepsis Campain (SSC) wurden in der Folge strukturierte Behandlungsbündel herausgehoben, die – in der ersten Stunde umgesetzt – nachweislich das Outcome dieser schwer kranken Patienten positiv beeinflussen.
Der Artikel beschreibt grundsätzliche und supportive Therapieansätze und beleuchtet die Hintergründe. Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen stehen Kontrolle der Infektion und zügige hämodynamische Stabilisierung der Patienten.

Schlüsselwörter: Sepsis, septischer Schock, SSC, hämodynamische Stabilisierung, Überlebensrate, Infektion, Behandlungsbündel
Keywords: sepsis, septic shock, SSC, hemodynamic stabilization, survival rate, infectious disease, treatment bundle

[a] Bundeswehrkrankenhaus Hamburg – Klinik für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin, Schmerztherapie

Einleitung

Dieser Beitrag soll einen Überblick über die gegenwärtige Studienlage und den aktuellen Stand der Therapie des komplexen Krankheitsbildes „Sepsis“ – einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild und einer Herausforderung für alle Behandelnden, besonders unter Einsatzbedingungen – geben.

Die Diagnose „Sepsis“ wurde erstmalig im Jahre 1992 mit der Sepsis-1-Definiton fixiert [3]; 2003 folgte eine Revision und die Sepsis-2-Definition wurde formuliert. Für beide Definitionen galt:

- **Sepsis:** Erfüllung von 2 oder mehr SIRS[1]-Kriterien und Vorliegen einer Infektion über die
- **schwere Sepsis** mit zusätzlichem Organversagen, gefolgt vom
- **septischen Schock** mit begleitender Hypotension trotz adäquater Volumengabe.

Anhaltend kritisch diskutiert wurde die Tatsache, dass ein Großteil der Patienten auf Normalstationen 2 und

[1] SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Tab 1: SOFA-Score

Organsystem	Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Atmung	PaO_2/FiO_2	< 400 mmHg	< 300 mmHg	< 200 mmHg und künstliche Beatmung	< 100 mmHg und künstliche Beatmung
Nervensystem	Glasgow Coma Scale (GCS)	13-14	10-12	6-9	< 6
Herz-Kreislauf-System	(Dosierungen in µg/kg/min)	MAP < 70 mm/Hg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (Dosis beliebig)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0.1 oder Noradrenalin ≤ 0.1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0.1 oder Noradrenalin > 0.1
Leber	Bilirubin	1,2-1,9 mg/dl	2,0-5,9 mg/dl	6,0-11,9 mg/dl	> 12,0 mg/dl
Gerinnung	Thrombozyten	< 150 000 /µl	< 100 000 /µl	< 50 000 /µl	< 20 000 /µl
Niere	Kreatinin	1,2-1,9 mg/dl	2,0-3,4 mg/dl	3,5-4,9 mg/dl oder Urin < 500 ml/d	> 5,0 mg/dl oder Urin < 200 ml/d

SOFA = Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score

mehr SIRS-Kriterien erfüllten, ohne eine Sepsis zu haben. Eine Abschätzung der Prognose gestaltete sich ebenfalls schwierig. 2014 wurde die nunmehr gültige, dritte internationale Konsensus-Definition für Sepsis und septischen Schock (Sepsis-3-Definition) erarbeitet [22]:

Sepsis ...
... ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion durch fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion.

Die Organdysfunktion ist als Erhöhung um ≥ 2 Punkte im SOFA-Score (siehe Tabelle 1) beschrieben. Sofern keine Organdysfunktionen vorbekannt sind, kann von einem SOFA-Score = 0 ausgegangen werden. Bei schweren Verläufen kann es zur Ausbildung eines septischen Schocks kommen.

Septischer Schock ...
... ist ein Zustand, bei dem trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution Vasopressoren zum Erhalt eines mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) von ≥ 6 mmHg erforderlich sind und gleichzeitig eine Erhöhung des Serumlaktats von > 2 mmol/l vorliegt.

Grundsätze

Die Behandlung von septischen Patienten stellt eine große Herausforderung an den Intensivmediziner dar. Die **hohe Mortalität des septischen Schocks** von 50-60 % blieb trotz intensiver Studien und therapeutischer Bemühungen in den letzten Jahren weitestgehend unverändert. Die Komplexität dieses Krankheitsbildes verlangt eine enge Zusammenarbeit der beteiligten Fachbereiche (Intensivmedizin, Mikrobiologie, Chirurgie...). Das hohe Ziel des Intensivmediziners besteht in diesem Fall darin, eine fachliche Expertise zu erlangen, die das pathophysiologische Verständnis, die diagnostischen Möglichkeiten sowie Prophylaxe und Therapie vereint.
Dabei kann die sog. „Early Goal Directed Therapy"- Studie (EGDT) von RIVERS, 2001, sozusagen als „Mutter" aller folgenden Sepsisstudien bezeichnet werden [19]. Diese Studie zeichnetet sich zwar nicht durch ein exzellentes Studiendesign oder „erschlagend" hohe Fallzahlen aus, konnte aber eindrucksvoll eine signifikante Mortalitätssenkung für die nach dem Protokoll „EGDT" therapierten Patienten in der Sepsis zeigen. In der Folge wurden nun gleich drei große Studien (PROCESS, ARISE, ProMISe) im New England Journal of Medicine N(EJM) veröffentlicht, die alle zeigen konnten, dass ein protokoll-basiertes Arbeiten (orientiert an Rivers „EGDT") keinen signifikanten Mortalitätsunterschied ausmacht [17]. Haben wir uns also alle geirrt? Vermutlich nicht, denn erst durch die Rivers-Studie wurde klar, auf was es in der konsequenten Therapie der Sepsis ankommt, welche Zielpunkte in der erfolgreichen Therapie anzustreben sind. Diese Studie hat alle weiteren Entwicklungen in der modernen Intensivmedizin maßgeblich und nachhaltig

beeinflusst und relevante Prozeduren in den Stationsalltag implementiert. Der Intensivmediziner „weiß“ mittlerweile genau was er machen muss, ohne dem Protokoll strikt folgen zu müssen. Für den auszubildenden Arzt ist ein protokoll-basiertes Arbeiten sicher, effektiv und auf keinen Fall schlechter.

Aktuelle Sepsis-Definition

In der aktuellen Sepsis-3-Definition gibt es drei einfache Indikatoren für eine Organdysfunktion (quick-SOFA):

quick-SOFA
3 Indikatoren für eine Organdysfunktion:
- Atemfrequenz ≥ 22/min
- Verändertes Bewusstsein, GCS < 15
- Systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg

Der quick-SOFA dient als Screening auf das Vorliegen einer Sepsis abseits der Intensivstation, 2 von 3 Kriterien machen eine Sepsis wahrscheinlich.

Im Mittelpunkt der Diagnose „Sepsis“ steht die lebensbedrohliche Organdysfunktion, objektiviert anhand des SOFA-Scores. Eine **Organdysfunktion** ist definiert als **akute Änderung des SOFA-Scores um ≥ 2 Punkte**. Wenn der Ausgangsscore nicht bekannt ist, kann dieser bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktion mit Null angenommen werden.

Ein **septischer Schock** liegt vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

Kriterien des septischen Schocks:
- Vasopressorgabe erforderlich, um bei persistierender Hypotension einen mittleren arteriellen Druck ≥ 65 mmHg aufrecht zu erhalten,

UND

- Serum-Laktat > 2 mmol/l trotz adäquater Volumensubstitution

Die SIRS-Kriterien werden nicht mehr verwendet. Hintergrund ist eine Arbeit von KAUKONEN et al. aus dem Jahre 2015, die gezeigt hat, dass jeder 8. Patient mit einer Sepsis übersehen wurde, wenn 2 oder mehr SIRS-Kriterien zur Diagnosefindung genutzt wurden [14].

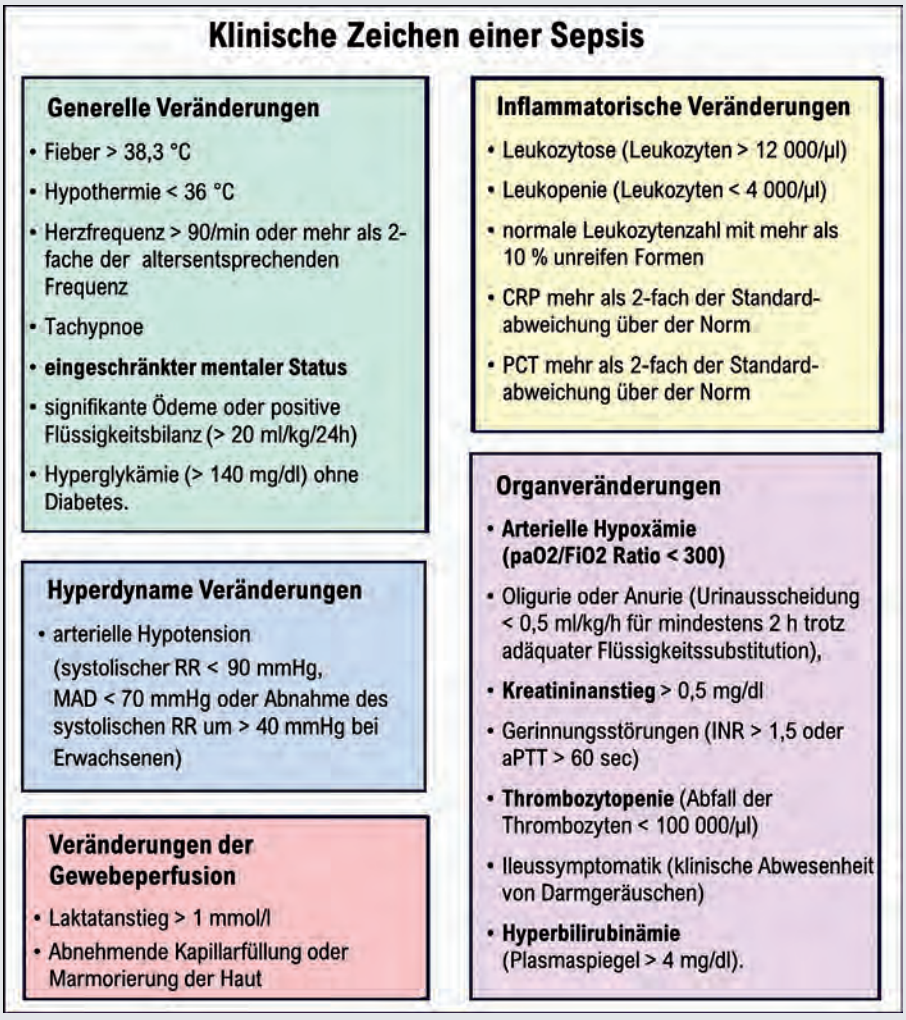


Abb. 1: Klinische Zeichen einer Sepsis; die in Fettdruck dargestellten Einzelparameter fließen auch in den SOFA-Score ein.

Sepsisursachen und Prävention
Ateminfektionen sind neben intraabdominellen Infektionen die häufigsten Ursachen für eine Sepsis. Etwa 50 % der Sepsiserkrankungen sind in nosokomialen Infektionen begründet. Maßnahmen zur Prophylaxe haben dabei eine fundamentale Bedeutung, Empfehlungen sind mit hohen (hier in Klammern angegeben) Evidenzgraden versehen:

Sepsis-Prophylaxe:

- Infektionsprävention (A)
- Infektions-Surveillance (B)
- Oberkörperhochlagerung 45 Grad bei Beatmung (B)
- frühe enterale Ernährung (A), selektive Darmdekontamination (SDD) oder orale Dekontamination zur Prophylaxe einer beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP) bei Beatmung > 48 h (B)).

Diagnostik und Therapie

Klinische Zeichen einer Sepsis
Die im Rahmen einer Sepsis festzustellenden generellen, inflammatorischen, hypodynamen und Organveränderungen sowie die Veränderungen in der Gewebeperfusion, die z.T. auch in den SOFA-Score einfließen, sind in Abbildung 1 dargestellt.

„Sepsis-Bündel“
Maßnahmenbündel („Sepsis-Bündel“) waren seit dem ersten Erscheinen der Sepsisleitlinien ein zentrales Element. Studien, wie die von SEYMOUR et al. aus 2017 konnten zeigen, dass eine hohe Adhärenz zu den Bündeln mit einer geringeren Hospitalsterblichkeit verbunden ist [21]. In der neuen Leitlinie hat man den Fokus auf die erste Stunde gelegt. Die folgenden Maßnahmen sollten innerhalb der ersten Stunde umgesetzt werden:

„Sepsis-Bündel“:

- Messung Lactat und Wiederholung, wenn Lactat > 2 mmol/l
- Abnahme von Blutkulturen vor Beginn der Antibiotikatherapie
- Gabe eines Breitbandantibiotikums
- Flüssigkeitsgabe 30 ml/kg KG Kristalloid bei Hypotension oder Laktat > 2 mmol/l
- Vasopressorgabe, wenn trotz Flüssigkeit kein MAD > 65 mmHg zu erzielen ist.

Als hilfreicher diagnostischer Laborparameter einer systemischen Inflammation ist Interleukin-6 (IL-6) verfügbar. Von größerer Bedeutung, weil spezifischer für eine “generalisierte” Infektion, zeigt sich die klinisch etablierte Procalcitonin- (PCT-) Bestimmung. Das Lipopolysaccharid bindende Protein (LBP), das durch Expression von Oberflächenspezifika vor allem gramnegativer Bakterien eine Erkennung von Infektionen möglich machen könnte, hat sich in der klinischen Praxis nicht allgemein durchsetzen können.

„Hit hard and early!“
Ein Grundsatz in der Therapie der Sepsis, die Tarragona-Strategie “Hit hard and early”, wurde durch die im Journal of the American Medical Association (JAMA) publizierte „MaxSep-Studie“ der deutschen SepNet-Studiengruppe genauer beleuchtet [5]. **Ein unsachgemäßer Antibiotikagebrauch vermag die Letalität der Sepsis zu erhöhen**. Daher sollte ein besonderes Augenmerk auf den potenziellen Fokus, die lokale Erreger- und Resistenzsituation, die Anamnese und die Risikofaktoren des Patienten in Hinblick auf zu erwartende Erreger gelegt und eine sinnvolle **kalkulierte Antibiotikatherapie** initiiert werden. Gemäß Antibiogramm sollte sobald wie möglich deeskaliert werden. Einzig kausale Therapieansätze sind die Fokussanierung (< 6 h) und die antibiotische Behandlung (< 1 h).

Source-Control
Bezüglich der Source control wird nach einhelliger Expertenmeinung der Eingriff mit geringster physiologischer Belastung bei adäquater Effektivität empfohlen, dazu können auch Entfernung und/oder Wechsel von Fremdmaterial gehören (invasive Zugänge). Eine Materialgewinnung zur mikrobiologischen Aufarbeitung sollte unbedingt angestrebt werden, darf aber den Beginn der antimikrobiellen Therapie nicht unnötig verzögern.

Keimspektrum und Antibiose
Statistisch halten sich unter den Erregern bakterieller Sepsisfälle grampositive und gramnegative die Waage. Die wichtigsten grampositiven Bakterien in unseren Breiten sind bei ambulant erworbener Sepsis Pneumokokken, bei nosokomialer Sepsis Staphylokokken (inkl. MRSA) und Enterokokken.

Unter den gramnegativen Bakterien dominieren ambulant Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, Klebsiellen) und stationär Pseudomonaden, Acinetobacter und Klebsiellen. Ein Zuwachs multiresistenter Keime wie MRSA, ESBL, Pseudomonaden oder Acinetobacter ist zu erwarten.

Bis dato liegt keine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) vor, welche die Überlegenheit einer antibiotischen Kombinationstherapie belegt. Allerdings existieren Tiermodelle sowie klinische Studien, in denen unter Antibiotikakombinationstherapie bei schweren Infektionen

(z. B. Endokarditis, gramnegative Bakteriämien oder Patienten mit Neutropenie), ein verbessertes klinisches Outcome gezeigt wurde [9].

Die Gesamtdauer einer antibiotischen Therapie bei Sepsis richtet sich nach der Grunderkrankung, dem Keimspektrum und dem klinischen Verlauf, sollte aber in der Regel 7 Tage nicht überschreiten. Bei klinischer Remission sollte der PCT-Spiegel zur Steuerung der antibiotischen Therapie genutzt werden. In einem systemischen Review und einer Metaanalyse von WACKER et al. wurde 2013 die Bedeutung von PCT als Marker einer Sepsis erneut evaluiert [25]. Die Auswertung von 30 eingeschlossenen Studien ergab, dass PCT hilfreich, aber als alleiniger Marker bei der Diagnose Sepsis nicht ausreichend ist. Die Bestimmung des PCT im Verlauf wurde als sinnvoll und empfehlenswert eingestuft.

Eine 2018 publizierte Metanalyse von IANKOVA et al. untersuchte einen PCT-Algorithmus mit einem Cut-off von 0,5 ng/ml oder einem Abfall von 80 % als Absetzkriterium einer antiinfektiven Therapie [13]. Die PCT-gesteuerte Patientengruppen hatten kürzere antibiotische Therapiedauern ohne negativen Einfluss auf die Sterblichkeit oder die Dauer des Intensivaufenthaltes als die Kontrollgruppen.

Supportive Therapie

Pathophysiologische Veränderungen führen zu einer Verschlechterung der Mikrozirkulation. Deshalb gilt:

Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung einer nutritiven Organversorgung.

Beeindruckend konnte bereits 2001 eine monozentrische Studie von RIVERS et al. den Einfluss einer frühzeitigen Optimierung („Early Goal-Directed Therapy" – EGT) bestimmter Zielparameter auf die Letalität septischer Patienten nachweisen [19]. Obgleich die Bedeutung des Rivers-Protokolls in den neuen Leitlinien an Stringenz verloren hat, ist die Therapiesteuerung anhand klinischer Parameter uneingeschränkt gültig; zielführend dabei sind:

- MAP > 65 mmHg,
- $ScvO_2$ > 70 %,
- Laktat < 3 mmol/l und
- Diurese > 0,5 ml/kg/h.

Zu diesem Zweck wurden Volumenersatz, Erythrozytenkonzentrate, positiv inotrope Substanzen und Vasopressoren verwendet, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Volumenersatz

Zum Thema Volumenersatz liegen aktuell sehr klare und eindeutige Empfehlungen vor. Mit hohem Evidenzgrad (1B) wurde sich für kristalloiden Flüssigkeitsersatz und gegen kolloidale Substitutionslösungen ausgesprochen. Ausschlaggebend waren die drei großen randomisierten Studien VISEP [4], CRYSTAL [18] und CHEST [16]. Unter den kristallinen Lösungen mehrt sich das pathophysiologische Verständnis dahingehend, dass balancierte Lösungen mit insbesondere physiologischem Chloridanteil verwendet werden sollten.

Positiv ionotrope Substanzen und Vasopressoren

Dobutamin kann nach aktuellen Studien die Mikrozirkulation unabhängig von systemischen Effekten verbessern, für einen Einfluss auf die Prognose fehlt die Evidenz.

Noradrenalin ist Vasopressor der Wahl, wenn durch adäquate Volumengabe kein MAP > 65 mmHg erreicht werden kann. Die Gabe von **Dopamin** im septischen Schock geht mit einer erhöhten Letalität einher [7], die Anwendung sollte daher vermieden werden (Empfehlung Grad 2C, SSC[2]).

Der Ansatz einer Prävention akuter Organdysfunktionen mittels **Levosimendan** im Rahmen septischer Kardiomyopathien war das Ziel einer großen randomisierten Studie [12]. Der Calcium-Sensitizer ist ein Medikament mit positiv inotroper und vasodilatierender Komponente und wird zur Therapie der dekompensierten Herzinsuffizienz eingesetzt. Levosimendan war als additive Therapie nicht mit einer Mortalitätsreduktion oder Reduktion von Organdysfunktionen verbunden.

Vasopressin gilt als ultima ratio im katecholaminrefraktären Schock. Es gibt aktuelle Veröffentlichungen von septischen Patienten mit moderatem Katecholamin-Bedarf, die möglicherweise eine Reduktion höhergradiger Nierenversagen und damit begründet weniger Nierenersatzverfahren auf Intensivstationen zur Folge haben, wenn frühzeitig (im Stadium Risk) niedrig dosiert Vasopressin im Vergleich zu Noradrenalin zur Stabilisierung angewendet wurde. Des Weiteren scheint bei septischen Patienten der pulmonale Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance – PVR) unter Vasopressin weniger anzusteigen als unter Noradrenalin. Demgegenüber stehen Daten, die eine deutlich schlechtere Mikrozirkulation unter Vasopressin zeigten. Insgesamt gilt es, weitere Studien abzuwarten und ggf. nur ein ausgewähltes und in bisherige Arbeiten integriertes Patientenkollektiv für

[2] SSC (Surviving Sepsis Campaign) ist eine im Jahre 2002 gegründete Arbeitsgemeinschaft der Society of Cirtical Care Medicine (SCCM, USA) und der European Society of Interive Care Medicine (ESICM). Die SSC erarbeitet unter anderem Guidelines für Diagnostik und Therapie in der Intensivmedizin. (www.survivingsepsis.org)

eine derartige Therapie auszuwählen. Eine Metaanalyse von MCINTYRE et al. untersuchte 2018 den additiven Effekt von Vasopressin im distributiven Schock. Dabei zeigte sich lediglich ein niedrigeres Risiko für Vorhofflimmern ohne Einfluss auf weitere Endpunkte. Damit gibt es aktuell auch aufgrund der hohen Kosten des Medikamentes keinen überzeugenden Vorteil für den Einsatz von Vasopressin in der Sepsis oder im septischen Schock [15].

Erythrozytentransfusionen

Untersuchungen zu Erythrozytentransfusionen haben gezeigt, dass ein restriktives Regime bis zu einem Hb von 7 g/dl bei unselektierten kritisch Kranken zu keiner Erhöhung der Letalität führt. Die Transfusion von Erythrozyten beinhaltet vor allem bei älteren Präparaten neben den klassischen Transfusionsrisiken negative Effekte auf die Immunabwehr, das Infektionsrisiko, die Wundheilung und das Tumorwachstum.

Auf der anderen Seite zeigte sich in der EGDT Studie von RIVERS, dass die nach Algorithmus therapierte Patientengruppe (16 %-ige Mortalitätsreduktion) einen signifikant höheren Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten hatte. Ebenso hat die SOAP[3] Studie ergeben, dass die Gabe von Erythrozyten bei septischen Patienten kein unabhängiger Risikofaktor ist, sondern die 30-Tage-Überlebensrate im Transfusionsarm höher war [24].

Zusammenfassend wurden die Empfehlungen herausgegeben, bei **normaler Gewebeoxygenierung** ($ScvO_2$ > 70 %, Lactat < 3 mmol/l) und in Abwesenheit einer KHK oder Blutung einen **Hb < 7 g/dl als Trigger** zu nehmen.

Toxineliminierung

In Hinblick auf die Eliminierung bakterieller Toxine und inflammatorischer Sepsismediatoren scheinen – unabhängig von Nierenfunktionsstörungen – synthetische High-Flux-Filter eine effektive Entfernung zu ermöglichen. Allerdings liegen derzeit keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vor, die einen Überlebensvorteil dieser Verfahren in der klinischen Praxis zeigen konnten [20].

Hydrocortison

Zwei große multizentrisch randomisierte Studien erbrachten scheinbar widersprechende Ergebnisse bezüglich der Therapie mit Hydrocortison. Während die APROCCHSS-Studie [1] einen signifikanten Vorteil für Hydrocortison in Bezug auf die 90-Tage-Sterblichkeit zeigte, war dies bei der ADRENAL-Studie nicht der Fall [23]. Die Patienten in der APROCCHSS-Studie waren allerdings insgesamt schwerer erkrankt. Damit bleibt die Empfehlung bestehen, **Hydrocortison in einer Dosierung 200 mg/die nur im therapierefraktären septischen Schock einzusetzen**. Der Streit um einen sinnvollen Einsatz von Hydrocortison geht weiter. Auf Risiken wie Hypernatriämien, Hyperglykämien und erhöhte Raten sekundärer Infektionen ist dabei zu achten.

Selen

Zur Gabe des Antioxidans Selen kann keine allgemeine Empfehlung gegeben werden. Die prospektiv randomisierte Studie SISPCT der deutschen SepNet-Studiengruppe, die unter anderem die Wirksamkeit von Selen bei schwerer Sepsis und septischem Schock untersuchte, konnte keinen Vorteil zugunsten einer Gabe von Selen zeigen [2]. Die SSC spricht eine Empfehlung Grad 2C gegen die Anwendung von Selen in der Sepsis aus.

Intensivierte Insulintherapie

Eine allgemeine Übertragung der intensivierten Insulintherapie auf Intensivpatienten sollte nach den Daten der durchgeführten Folgestudien, z. B. VISEP, NICE SUGAR TRIAL, aufgrund erhöhter Komplikationsraten unterbleiben [4, 11]. Durch die SSC wird ein **protokollgestütztes Blutglukosemanagement** mit einem Empfehlungsgrad 1A empfohlen. Zielwerte wurden mit 180 mg/dl als obere und 110 mg/dl als untere Grenze definiert.

Immunglobuline

Es gibt IgM-angereicherte i. v. zu verabreichende Immunglobulinpräparate, die insbesondere bei Neonaten und erwachsenen chirurgischen Patienten mit gramnegativem septischem Schock einen Überlebensvorteil erbrachten, wenn die Therapie frühzeitig begonnen wurde. Kosten der Präparate und differente Studienlage verhindern gegenwärtig eine breite Anwendung. Die 2018 publizierte CIGMA-Studie untersuchte 160 hospitalisierte Patienten mit schwerer Community Aquired Pneumonie (CAP). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der 28-Tage-Sterblichkeit oder in Hinblick auf ventilator-freie Tage, allerdings erbrachte die Post-Hoc-Analyse eine verminderte Sterblichkeit in der Patientengruppe mit hohen CRP- und niedrigen IgM-Werten [26].

Albumin

Wie bereits zuvor erwähnt, stellt die Anwendung von Kolloiden/HAES zur Kreislaufstabilisierung in der Sepsis keine therapeutische Option dar. Deshalb wurden verschiedene Studien zur Verwendung von Albumin aufgelegt. Die SAFE-Studie konnte zeigen, dass Albumin sicher und gleich effektiv ist wie eine konventionelle Flüssigkeitstherapie [10]. Eine Metanalyse aus 17 randomisierten Studien zeigte einen statistischen Überlebensvorteil zu Gunsten der mit Albumin behandelten Patienten [8]. Eine der letzten randomisierten Studien zu diesem Thema konnte keine Mortalitätsreduktion nachweisen [6]. Es scheint aber der Einsatz von Albumin (Hochdosis, 20 %) zusammen mit Kristalloiden in der

[3] SOAP = **S**epsis **O**ccurrence in **A**cutely Ill **P**atients

Volumentherapie und Kreislaufstabilisierung umso effektiver zu sein, je schwerer der septische Schock ist. Eine routinemäßige Substitution (Albumin 5 %) ist sicherlich nicht sinnvoll, kann aber im Falle einer Synthesestörung angezeigt sein und ist zumindest als nicht schädlich bewertet.

Weitere Ansätze

Es gab und gibt noch zahlreiche andere Ansätze, die supportive Sepsistherapie zu verbessern (z. B. AT III, rTFPI, Pentoxyfyllin, LPBG, Zytochrom C, NAD+ oder HMBG 1 Antagonisten, usw.), die positive Trends oder experimentelle Effekte aufzeigten, allerdings nicht den Kriterien randomisiert kontrollierter Studien entsprechend bestätigt werden konnten und damit keine allgemeine Empfehlung erhielten.

Schlussbemerkungen

Die internationale Kooperation, wie sie in erster Linie durch die SSC vorangetrieben wurde, hat maßgeblich dazu beigetragen, aus einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der Sepsis und des septischen Schocks und auf der Basis immer besser werdender Studienlagen die Therapie dieses schweren und lebensbedrohlichen Krankheitsbildes weiterzuentwickeln und die Überlebenschance der Patientinnen und Patienten zu erhöhen. Vor allem vor dem Hintergrund der Resistenzentwicklung und der Zunahme des Risikos nosokomialer Infektionen wird es auf eine enge multidisiziplinäre Zusammenarbeit ankommen, um Diagnostik und Therapie, aber insbesondere die Infektionsprävention voranzutreiben. Dieses gilt für den Klinikbetrieb in gleicher Weise wie für die ambulante Gesundheitsversorgungen und die Behandlung von Verletzten, Verwundeten und Kranken im Einsatz.

Literatur

1. Annane D et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. N Engl J Med. 2018; 378: 809-818
2. Bloos F et al.: Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2016; 176: 1266-1276.
3. Bone RC et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use ofinnovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101: 1644-1655.
4. Brunkhorst FM et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358: 125-139.
5. Brunkhorst FM et al.: Effect of empirical treatment with Moxifloxacin and Meropenem vs Meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: JAMA 2012; 307(22): 2390-2399.
6. Caironi P et al.: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med. 2014; 370: 1412-1421
7. De Backer D et al.: Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. Crit Care Med. 2012 Mar; 40: 725-30
8. Delaney AP et al.: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis. Crit Care Med. 2011; 39(2): 386-391.
9. Dellanoy PY et al.: Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31(9): 2293-2299.
10. Finfer S et al.: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med. 2004; 350: 2247-2256.
11. Finfer S et al.: Intensive versus conventional glucose control in critically Ill patients. N Engl J Med 2009; 360(13): 1283-1297.
12. Gordon AC et al.: Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. N Engl. J Med. 2016; 375:1 638-1648.
13. Iankova I et al.: Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients With Suspected or Confirm Sepsis. Critical Care Medicine 2018; 46: 691-698
14. Kaukonen KM et al.: Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med. 2015 ed. 2015; 372: 1629-1638.
15. McIntyre WF et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs. Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock. JAMA 2018; 319: 1889-1900.
16. Myburgh C et al.: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med. 2012 Nov 15; 367: 1901-1911.
17. Nguyen HB et al.: Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe and ARISE. Crit Care. 2016; 20: 160.
18. Perner A et al.: Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012; 367: 124-134.
19. Rivers E et al. Early goal-directet therapy in the treatment of severe sepsis and septiv shock. N Engl J Med. 2001; 345: 1368-1377.
20. Schädler D et al.: The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. PloS ONE. 2017; 12(10): e0187015.
21. Seymour CW et al.: Time to Treatment an Mortality during Mandated Emergency Care of Sepsis. N Engl J Med. 2017; 376: 2235-2244.
22. Singer M et al.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 801-810.
23. Venkatesh Bet al.: Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. N Engl J Med. 2018; 378: 797-808.
24. Vincet JL et al.: Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. Anesthesiology 2008, 108(1): 1-39.
25. Wacker C et al.: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013; 13(5): 426-435.
26. Welte T et al.: Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial. Intensive Care Med. 2018; 44(4): 438-444.

Manuskriptdaten

Zitierweise:
Veit C, Iversen MF: RERESHER INTENSIVMEDIZIN – Sepsistherapie. WMM 2019; 63(9); 298-304.

Für die Verfasser
Flottillenarzt Dr. Carsten Veit
Flottillenarzt Dr. Maja Florentine Iversen
Bundeswehrkrankenhaus Hamburg – Klinik für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin, Schmerztherapie
Lesserstrasse 180, 22049 Hamburg
E-mail: majaiversen@bundeswehr.org

Antiinfektiva in der Intensivmedizin

Carsten Veit[a], Maja Florentine Iversen[a]

Zusammenfassung

Die antiinfektive Therapie ist im intensivmedizinischen Alltag eine der wesentlichen Determinanten eines zeitnahen Behandlungserfolgs. Dabei machen (Multi)-Resistenzen und umfangreiche antiinfektive Vorbehandlungen die Wahl der geeigneten Substanzgruppe zunehmend anspruchsvoll und komplex. Insbesondere vor diesem Hintergrund ist die Eingrenzung und begleitende Detektion des Erregers durch Anamnese, Klinik und mikrobiologische Aufarbeitung elementar. Nicht selten müssen auch Pilzinfektionen in den Therapiebestrebungen berücksichtigt werden.
Neben der Wahl der antiinfektiven Therapeutika sind auch deren Dosierung und Verabreichungsdauer entscheidend und weichen häufig von den in der Literatur empfohlenen Standards ab. Idealerweise erfolgt im Bereich der antiinfektiven Medizin eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizin, Mikrobiologie und klinischer Pharmakologie.

Schlüsselworte: Resistenzentwicklung, kalkulierte Antibiotikatherapie, Candida, Sepsis, MRE, therapeutisches Drugmonitoring, TDM

Keywords: resistance development, calculated antibiotic therapy, candida, sepsis, MDR, therapeutic drug-monitoring, TDM

Einleitung

Infektionen durch Bakterien und/oder Pilze gehören zu nicht seltenen Komplikationen einer intensivmedizinischen Behandlung bzw. sind selbst der Grund dafür. Die zunehmende Resistenz- und Multiresistenzentwicklung stellen dabei die behandelnden Ärztinnen und Ärzte vor erhebliche Herausforderungen. Die Diagnostik zur Detektion eines potenziellen Fokus in Kombination mit Anamnese und klinischem Zustand bietet einen Anhalt auf zu erwartende Haupterreger und beeinflusst die Wahl der antibiotischen Therapie.

Vorgeschaltet vor eine kalkulierte Antibiotikatherapie sind die Erregerisolierung und die mikrobiologische Aufarbeitung. Pilzinfektionen, insbesondere schwer therapierbare invasive Formen, nehmen in der Intensivmedizin an Bedeutung zu. Etwa 20 % der Sepsisfälle auf Intensivstationen in Europa begründen sich in Pilzinfektionen [8]. Bis dato ist diesem Bereich der Infektiologie wenig Augenmerk geschenkt worden; die meisten Erkenntnisse hierbei wurden bei der Behandlung hämatoonkologischer Patienten gewonnen. Häufigste Erreger von Pilzinfektionen sind Candida- und Aspergillus-Spezies.

Der Artikel gibt einen Überblick über aktuelle Therapieempfehlungen, neue Optionen und Folgerungen für den klinischen Alltag auf Intensivstationen.

Antibiotikatherapie

Erregerisolierung und Therapiebeginn

Vor jeder Initiierung einer antibiotischen Therapie sollte der Versuch einer Erregerisolierung gemacht werden. Hierzu gehören Gewinnung/Untersuchung von

- 3 Paar Blutkulturen (aerob/anaerob) aus 3 Entnahmestellen (wenn möglich durch Punktion zu gewinnen),
- Urinkulturen,
- Kulturen aus Trachealsekret bzw. bronchoalveolärer Lavage (BAL),
- Abstriche aus infizierten Wunden oder Drainagen sowie
- Material aus verdächtigen Infektfoki.

Werden in bestimmten Fällen Patienten bewusst ohne antibiotische Therapie belassen oder fiebern unter laufender Therapie (Cave Drugfever!), sollte die Gewinnung von Material dann weiterhin **unabhängig vom Fieberanstieg** erfolgen.

Die mikrobiologische Aufarbeitung hat einen hohen Stellenwert.
Sie ermöglicht nach Erregerisolierung eine Anpassung bzw. Begrenzung der antibiotischen Behandlung und damit eine Verminderung des Risikos von Resistenzentstehungen und Nebenwirkungen.

Entscheidend ist aber:

Keine Therapieverzögerung
Die Gewinnung von Material für eine Erregerisolierung darf den Beginn der antibiotischen Therapie nicht verzögern [2].

Grundsatz
Eine möglichst frühzeitige, ausreichend breite und hoch dosierte Antibiose ist für das Überleben des Patienten entscheidend [1].

[a] Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Klinik X – Anästhesie, Intensiv-und Notfallmedizin, Schmerztherapie

Eine im Jahre 2006 publizierte Beobachtungsstudie von KUMAR zeigte eine um etwa 7 % erhöhte Mortalität, bedingt durch Verzögerung des Therapiebeginns um 1 h für Patienten im septischen Schock. Allerdings ist als Limitation dieser Studie zu bemerken, dass die Erhebung der Daten unter den Bedingungen des amerikanischen Gesundheitssystems erfolgte; da die Verordnung von Antibiotika nur durch einen Infectious Disease Consultant vorgenommen werden durfte, kam es in der Notaufnahme zu einer systembedingten Verzögerung des Therapiebeginns. Es ist deshalb fraglich, ob die gewonnen Erkenntnisse ohne weiteres auf Europa übertragbar sind [13]. Letztlich haben verschiedene andere Arbeitsgruppen die o.g. Thematik erneut untersucht und bestätigen den weiterhin bestehenden Grundsatz einer frühestmöglichen antiinfektiven Therapie mit einem zu erwartenden stündlichen Anstieg der Letalität in der Sepsis um 0,3 % bzw. 1,8 % im septischen Schock [14, 18].

Die **persönliche Meinung der Autoren** hierzu ist, dass eine wenn möglich angepasste antiinfektive Therapie nach weiterhin stringenter und zeitnaher Diagnostik, adaptiert an das klinische Bild, sinnvoller erscheint als eine unkritische und vermeidbar „übertriebene" Verordnung, die aus Sorge um eine therapeutische Lücke ausschließlich der Maßgabe „hit hard and early" entspricht. Damit ist gemeint, dass die Diagnostik zur Detektion des potenziellen Fokus in Kombination mit Anamnese und klinischem Zustand des Patienten einen Anhalt auf zu erwartende **Haupterreger** liefern kann und die Wahl der antibiotischen Therapie beeinflussen sollte. Beispiele dafür sind *Streptococcus pneumoniae* bei ambulant erworbener Pneumonie (insbesondere Lobärpneumonie); *Staphylococcus aureus*, *Enterobactericae* und *Pseudomonas aeruginosa* bei nosokomialer Pneumonie sowie *Escherichia coli* und Anaerobier bei intraabdominellen Infektionen. Häufig ist insbesondere in der Frühphase der Erkrankung die Infektionsquelle allerdings nur unzureichend bekannt und die Zahl der möglichen Erreger groß.

Behandlungsdauer

Für die meisten Erreger ist eine **Behandlungsdauer von 5-7 Tagen** ausreichend, eine längere Therapiedauer verbessert das Outcome nicht, erhöht aber den Selektionsdruck und die Rate an Nebenwirkungen [8]. Ausnahmen mit längerer Behandlungsdauer bestehen bei bestimmten Erregern (z. B. Legionellen, Tuberkelbakterien, Pseudomonas) sowie Krankheitsbildern (z. B. Meningitis, Endokarditis, Enzephalitis, Osteomyelitis). Auf die Relevanz des Biomarkers Procalcitonin, insbesondere zur Bestimmung des Therapieendes, wird nachfolgend weiter eingegangen.

Behandlungsentscheidungen

Vor jeder Behandlungsentscheidung sind klinische und paraklinische Parameter auf ihre Validität zu überprüfen, eine **Antibiotikaanamnese der letzten 3 Monate** zu erheben und weitere relevante – im Sinne einer möglichen Veränderung des Keimspektrums – **beeinflussende Faktoren** zu prüfen (siehe unten). Hierzu gehören

- Alter > 65 Jahre,
- Krankenhausaufenthalt > 5 Tage,
- reduzierter Immunstatus, z. B. durch
  - Kortisontherapie,
  - Diabetes,
  - Tumore,
  - andere immundefiziente Erkrankungen,
  - strukturelle Lungenerkrankungen,
  - Organversagen usw.

Jeder auf der Intensivstation liegende Patient, bei dem der Verdacht auf eine Infektion oder Reinfektion besteht, sollte bezüglich Notwendigkeit liegender invasiver Zugänge, deren Wechsel und der Option einer Sanierung der möglichen Infektionsorte überprüft werden. Beim Umgang mit intensivpflichtigen Patienten gelten die allgemeinen Standards der Hygiene, um eine Infektionswahrscheinlichkeit oder Übertragungsrisiken zu reduzieren.

Antibiotika-Regime

Ein eingesetztes Antibiotikum sollte nach 48 h (maximal 72 h) Wirkung zeigen – wenn nicht, bedarf es einer Regimeänderung. Eine mittelfristige Dosisanpassung an Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen ist obligat. In Hinblick auf die Nierenfunktion mehren sich Erkenntnisse, dass eine zu konsequente Anpassung der Dosis eine Unterdosierung bedingen kann; diese sollte in der Initialphase in der Regel unterbleiben und im Verlauf kritisch evaluiert werden.

In diesem Zusammenhang muss bedacht werden, dass Dosierungsrichtlinien antibiotischer Substanzen anhand pharmakokinetischer Untersuchungen an zumeist gesunden Probanden festgelegt werden. Die **Veränderungen der Metabolisierung bei Intensivpatienten**, z. B. durch erhöhtes/erniedrigtes Herzzeitvolumen, verändertes Verteilungsvolumen aufgrund „capillary leckage" oder (häufig) reduziertem Plasmaeiweißgehalt, sollten eher zu einer **höheren initialen Dosierung von Antibiotika** auf Intensivstationen führen. Intensivpatienten mit schweren Infektionskrankheiten, z. B. schwerer Sepsis und septischem Schock, sind eine intensivmedizinisch-interdisziplinäre Herausforderung.

Insbesondere Beta-Laktamantibiotika weisen eine zeitabhängige Abtötungskinetik auf. Gleichzeitig benötigen Intensivpatienten aus den o.g. Gründen eine Gewährleistung möglichst langanhaltender Wirkstoffkonzentrationen oberhalb der minimalen Hemmstoffkonzentration (MHK) für die jeweiligen Erreger. Ideal wäre daher eine patientenindividuelle **kontinuierliche Applikation** der Tageskumulativdosis, was allerdings neben einer tägli-

chen Spiegelbestimmung auch eine pharmakologische Dosisberechnung notwendig macht. Wir haben uns daher bis zur im BwKrhs Hamburg geplanten Implementierung einer routinemäßigen Spiegelbestimmung (TDM) für die Etablierung einer **prolongierten Gabe** entschieden. Diese Vorgehensweise ist bereits gut untersucht ist und lässt höhere Wirkspiegel erwarten [1, 7, 20].

Biomarker zur Therapiesteuerung

Es stellt sich immer wieder die Frage geeigneter Biomarker zur Steuerung der antibiotischen Therapie und Unterscheidung zwischen Sepsis und systemischer Inflammation nicht infektiöser Genese. Procalcitonin (PCT) ist dabei der gegenwärtig am besten untersuchte Marker. Aber auch das PCT unterliegt differenten Einschätzungen der verschiedenen Metanalysen der letzten Zeit [20]. Eine Metanalyse von WACKER et al aus dem Jahre 2013 untersuchte 3487 Publikationen zum PCT, von denen 30 vordefinierten Qualitätskriterien entsprachen. Das führte zur Auswertung der Daten von 3244 Patienten und ergab für das Procalcitonin eine mittlere **Sensitivität** für die Diagnose Sepsis von 77 % bei einer **Spezifität** von 79 % [27]. Daher ist PCT zwar besser als andere Marker zur Detektion einer Sepsis geeignet, sollte allerdings niemals allein die Indikation für oder gegen den Einsatz einer Antibiotikatherapie begründen.

Weitaus größere Signifikanz und Vorteilhaftigkeit ergibt sich im Einsatz zur Steuerung der Beendigung der antibiotischen Therapie. Hier konnten verschiedene Arbeitsgruppen eine signifikante Verkürzung der Therapiedauer durch PCT-Steuerung ohne Auswirkung auf Liegedauer und Sterblichkeit nachweisen. Dies ist besonders in Hinsicht auf die zunehmende Resistenzentwicklung des intensivmedizinisch relevanten Keimspektrums von Bedeutung [11]. Letztlich ist der Biomarker Procalcitonin eine relevante Unterstützung in der Therapieentscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie. Allerdings kann dieses explizit nicht allein von einer Wertbestimmung abhängig gemacht werden.

Antibiotikaauswahl

Die am Häufigsten zur Anwendung kommenden **pseudomonaswirksamen Antibiotika** sind:

- Piperacillin/Tazobactam,
- Meropenem,
- Imipenem,
- Cefepim,
- Ceftazidim sowie
- Ciprofloxacin und Levofloxacin.

Bei **intraabdominellem Fokus** sollten aufgrund regelhaft bedeutsamer Enterobacteriacea und Anaerobier Cephalosporine (cave: Enterokokkenlücke) mit Metronidazol kombiniert oder Piperacillin/Tazobactam bzw. Carbapeneme verwendet werden. Ceftazidim bedarf in der Regel der Ergänzung durch ein Antibiotikum mit grampositivem Wirkspektrum.

Ambulant erworbene Pneumonien müssen aufgrund der Möglichkeit ursächlich atypischer Erreger, wie Mykoplasmen oder Legionellen, in Kombination mit einem Makrolidantibiotikum behandelt werden. Dabei empfiehlt sich bei wachen Patienten die orale Komedikation mit Azithromycin für 3 Tage.

Bei **urogenitalen Infektionen** (Ausnahme: spezielle venerische Infektionen) sind unter Berücksichtigung antibiotischer Vorbehandlungen zumeist alle Substanzklassen anwendbar. Ciprofloxacin und Levofloxacin sind wegen zunehmender Resistenzlage der Enterobacteriaceae und Pseudomonaden in diesem Zusammenhang allerdings nicht mehr als kalkulierte Monotherapie zu empfehlen.

Aminoglykoside, aufgrund synergistischer Effekte häufiger Kombinationspartner von Betalaktamen (Effizienznachweis dieser Therapie ist umstritten), sollten einmal täglich gegeben (Ausnahme: Sepsis bei Endokarditis) und spiegelkontrolliert werden. Für bestimmte Antibiotika gelten aufgrund der Toxizität (z. B. Aminoglykoside) bzw. Wirksamkeit (z. B. Vancomycin mit einem Talspiegel 15-20 mg/l) Spiegelkontrollen als klinisch etabliert.

Eine 2012 veröffentlichte Studie von TUMBARELLO et al. gibt einen wichtigen Hinweis auf den Einsatz von Antibiotika bei primär resistenten Erregern (in dem Fall Carbapenemresistenz). Ist die mittlere Hemmkonzentration nicht zu hoch, scheint eine Dosisanpassung noch erfolgversprechend zu sein und sollte bei der zunehmenden Zahl von multiresistenten (MDR) Pathogenen im klinischen Alltag Berücksichtigung finden [23].

Gezielte Antibiotikatherapie nach Erregernachweis

Die gezielte adäquate Therapie bei Nachweis von Infektionen mit MRSA, Pseudomonas, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, ESBL-bildenden Enterobakterien oder Carbapenem-resistenten Enterobakterien zeigt Tabelle 1.

Inhalative Antibiotikagabe

Zur inhalativen Antibiotikagabe gibt es wenig neue Erkenntnisse und keine klare Empfehlung. Eine Metaanalyse von SOLE et al. mit zumeist retrospektiven Kohortenstudien erbrachte gering verbesserte klinische Heilungsraten und eine geringere Sterblichkeit zugunsten der inhalativen Antibiotikatherapie [21]. Eine randomisiert kontrollierte Studie, die inhalierbares Amikacin und Fosfomycin bei beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP) testete, konnten keinen Vorteil gegenüber Placebo zeigen [12].

Tab. 1: Antibiotika zur gezielten Therapie bei entsprechendem Erregernachweis

Infektion mit	Antibiotikaauswahl
MRSA	• Vancomycin- oder Linezolid Monotherapie, bei septischer (nekrotisierender) Pneumonie ggf. auch in Kombination • Vancomycin könnte auch mit Rifampicin oder Fosfomycin kombiniert werden • weitere Optionen sind Fünft-Generations-Cephalosporine wie Ceftarolin oder Ceftobiprol
Pseudomonas aeruginosa	• Ceftazidim (cave: bei kalkulierter Therapie in Kombination mit einem gram-positiv wirksamen Antibiotikum) • Cefepim • Piperacillin/Tazobactam • Ciprofloxacin oder Levofloxacin • Imipenem oder Meropenem • bei Resistenz gegen alle Standardsubstanzen ist eine Kombinationstherapie mit Colistin möglich
ESBL-positive Enterobakterien	• Imipenem oder Meropenem • Ceftolozan/Tazobactam • Ceftazidim/Avibactam
gegen Carbapenem resistente Stämme	• Kombinationstherapie mit Colistin, Aminoglykosiden, Fosfomycin, Tigecyclin und Ceftazidim/Avibactam möglich
Acinetobacter baumannii	• Imipenem oder Meropenem • bei zusätzlicher Carbapenemresistenz Colistin als Kombinationspartner
Stenotrophomonas maltophilia	• wenn klinisch relevant und in-vitro-empfindlich kommt Cotrimoxazol in Betracht

Tab. 2: Neue Antibiotika und deren Wirkungsspektrum

	MRSA	ESBL	CRE-KPC	CRE-OXA48	CRE-MBL	MDR Pseudomonas	MDR Acinetobacter
Tedizolid	+	-	-	-	-	-	-
Cefiderocol	-	+	+	+	+	+	+
Ceftarolin/Avibactam	+	+	+	+	+	+	-
Ceftolozan/Tazobactam	-	+	-	-	-	+	-
Ceftazidim/Avibactam	-	+	+	+	-	+	-
Meropenem/Relevactam	-	+	+	-	-	-	-
Imipenem/Relevactam	-	+	+	-	-	-	-
Aztreonam/Avibactam	-	+	+	+	+	+	-
Plazomicin	+	+	+	+	+	+	-
Eravacyclin	+	+	+	+	+	-	+
Murepavadin	-	-	-	-	-	+	-

Neue Antibiotika

In den letzten Jahren sind einige neue Antibiotika bzw. Kombinationen auf den Markt gekommen (Wirkungsspektrum siehe Tabelle 2).

- **Tedizolid** ist ein Oxazolidinon; es wirkt aufgrund anderer Bindungseigenschaften auch bei gegen Linezolid resistenten *Staphylokokkus aureus* und ist deutlich stärker bakterizid.

- **Ceftolozan/Tazobactam** gehört wie Ceftarolin und Ceftobiprol zu den Cephalosporinen der 5. Generation. Die Substanz ist gegen ESBL-Stämme wirksam, weil in Deutschland Klasse A ESBL dominieren, bei denen die Beta-Laktamase durch durch Tazobactam inhibiert werden kann.

- **Ceftazidim/Avibaktam** erweitert das Wirkspektrum des schon bekannten Cephalosporins Ceftazidim (3. Generation) durch Kombination mit dem neuen Beta-Laktamasehemmer Avibaktam auf die meisten resistenten Enterobacteriacae (auch ESBL) und einige Metallo-Beta-Laktamasen, die häufig zur Carbapenemresistenz führen.

Empirische Initialtherapie

Auf der Intensivstation des BwKrhs Hamburg erfolgt aktuell – nach Sicherstellung von Material für eine Erregerisolierung, wenn immer möglich – die antibiotische Initialtherapie gem. Tabelle 3. Eine regelmäßige Anpassung erfolgt im Rahmen des Antibiotic Stewardship.

Tab. 3: Empirische Initialtherapie schwerer Infektionen im BwKrhs Hamburg (2018)

Diagnose	Antibitiotika
Ambulant erworbene Pneumonie	Ampicillin/Sulbactam + Azithromycin p.o., alternativ: Clarithromycin i.v.
Nosokomiale Pneumonie	Ciprofloxacin + Piperacillin/Tazobactam alternativ: Kombination mit Ceftazidim
Abdominelle Sepsis/ Peritonitis	Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem
Urosepsis Katheterassoziierte Sepsis	Piperacillin/Tazobactam zusätzlich Vancomycin (tgl. Serumspiegel!)
Schwerste Weichteilinfektionen	Piperacillin/Tazobactam + Clindamycin, ggf. Daptomycin (bei MRSA)
Sepsis bei Infektion der Gallenwege	Piperacillin/Tazobactam + Ciprofloxacin
V.a. MRSA-Pneumonie	Linezolid mit Piperacillin/Tazobactam

Kernsätze zur Antibiotikatherapie
Zur Übersicht werden die Kernaussagen dieses Beitragsteils zur Antibiotikathetapie im Anhang zusammengefasst.

Antimykotika

Insbesondere schwer therapierbare invasive Verläufe von Pilzinfektionen gewinnen in der Intensivmedizin an Bedeutung. Bei variierenden Studienergebnissen – abhängig von untersuchtem Patientenklientel und Diagnosezeitpunkt (Infektionsnachweis bei Aufnahme vs. Hospitalisation) – liegen diese in Europa zwischen 5 und 20 % der Sepsisfälle auf Intensivstationen [4, 8, 17, 25]. Die meisten Erkenntnisse über diese Infektionen wurden im Rahmen der Behandlung von hämatoonkologischen Patienten gewonnen.

Den größten Teil der Pilzinfektionen verursachen **Candida- und Aspergillus-Spezies**. Candidainfektionen sind zumeist nosokomial verursacht.

Candida-Infektionen
Invasive Candidämien sind, da sie zumeist schwer kranke und damit häufig immungeschwächte Patienten betreffen, mit einer erhöhten direkten Letalität (relatives Risiko 14-fach!) verbunden. Die häufigsten Ursachen sind die Invasion über den **physiologisch besiedelten Darm** und **invasive Katheter**. 95 % aller Candidämien werden durch *Candida. albicans* (häufigste Spezies), *C. glabrata*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* verursacht. Das Risiko einer Candidämie (Risikofaktoren siehe Abbildung 1) lässt sich durch eine **selektive oropharyngeale Dekontamination** (SOD) reduzieren.

Abb. 1: Risikofaktoren für eine Candidämie

Die höchste Letalität weisen *C. glabrata* und *C. krusei* auf, vermutlich weil sie unzuverlässig (glabrata) bzw. nicht (krusei) auf eine Fluconazoltherapie ansprechen. *C. parapsilosis* zeigt zwar eine niedrige Letalitätsrate auf, neigt aber dazu, Biofilme in und um invasive Zugänge zu bilden und ist damit einer antimykotischen Therapie schwer zugänglich. *C. tropicalis* und *C. krusei* sind häufig bei hämatoonkologischen Patienten vorzufinden [25].

Bezüglich der physiologischen Darmbesiedlung mit *C. albicans* und dem damit verbundenen sekundären Infektionsrisiko gibt es einige Studien, die eine Verminderung der Morbidität (ohne Beeinflussung der Mortalität) durch eine zusätzliche antimykotische Therapie bei Patienten mit rezidivierenden Darmperforationen oder Fisteln zeigen konnten. BASSETTI et al.w beschäftigen sich in einer Multicenterstudie 2015 intensiv mit der Epidemiologie, Outcome und Mortaliätsprediktoren der abdominellen Candidiasis. [3]

Zur **Behandlung von Candidainfektionen** liegt eine umfangreiche Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) vor, in der alle klinischen Situationen, Infektionsorte und Candidaspezies mit den entsprechenden Empfehlungen betrachtet werden [15]. Für Candidämien wird eine Primärtherapie mit einem Echinocandin empfohlen [15, 17]. Bei nicht schwer kranken Patienten ohne Risiko für eine Azolresistenz (nicht neutropen, keine Vortherapie) kann Fluconazol als Alternative angewendet werden.

- Eine Candidämie sollte zu einer täglichen Blutkulturabnahme führen, bis negative Befunde vorliegen.
- Die Therapiedauer beträgt 14 Tage nach Negativierung der Blutkultur.
- Innerhalb einer Woche sollte eine ophtalmologische Untersuchung (Cave: Endophthalmitis, Coriretinitis, vereinzelt vitritis) erfolgen, bei neutropenen Patienten erst eine Woche nach Anstieg der neutrophilen Granulozyten [16].
- Eine Candidainfektion ohne positive Blutkultur soll für 2 Wochen nach klinischer Verbesserung behandelt werden.
- Ein Candidanachweis in den Atemwegen ist praktisch immer eine Kolonisation und damit nicht behandlungsbedürftig.

Schimmelpilzinfektionen
Schimmelpilzinfektionen nehmen in der Intensivmedizin an Häufigkeit zu. Epidemiologisch wenig bedeutsam sind **Zygomyzeten** und **Fusarien**, von größerer Relevanz sind **Aspergillus-Spezies** und darunter *A. fumigatus*, gefolgt von *A. flavus*, *A. terreus* (höchste Sterblichkeitsrate), *A. niger* und *A. nidulans*. Retrospektive Analysen konnten zeigen, dass etwa 20 % der wegen einer Influenza auf Intensivstation aufgenommenen Patienten eine

invasive Aspergilleninfektion hatten [9]. Sie verursachen lebensgefährliche Infektionen (Letalität 65-80 %) bei der wachsenden Gruppe immungeschwächter Patienten. Die Dissemination der Pilze tritt nach **Einatmung** der Sporen oder **über kontaminierte kutane Läsionen** auf.

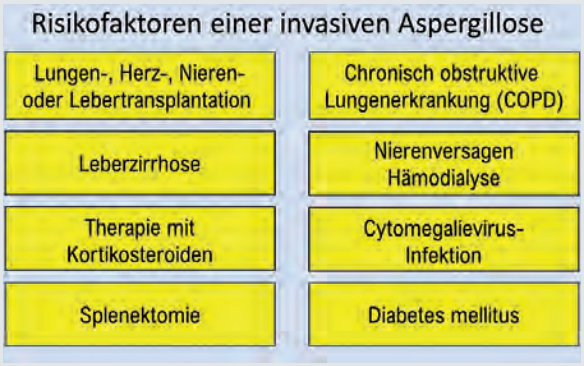


Abb. 2: Risikofaktoren für eine invasive Aspergillose

Die Überlebenschancen von Patienten mit invasiver Aspergilleninfektion sind begrenzt, insbesondere wenn diese beatmungspflichtig werden. Bis dato wurde das vordergründig der zumeist vorliegenden Immunsuppression der Erkrankten und der pathogenen Eigenschaften des Erregers zugeschrieben. Eine 2011 von TROKE et al. publizierte Observationsstudie zur klinischen Effizienz von Voriconazol zur Therapie der Aspergilleninfektion lieferte Hinweise darauf, dass mit höheren Plasmaspiegeln bessere klinische Ergebnisse erzielt werden können [22]. Eine 2012 von HOPE et al veröffentlichte Arbeit zeigte eine breite individuelle Varianz der Serumkonzentration bei Patienten unter Voriconazoltherapie. Beide Punkte legen nahe, dass ein Drug-Monitoring zur Steuerung der Therapie dieses kritischen Krankheitsbildes eine wesentliche Rolle spielt [10]. Neue Grenzwerte für Aspergillus-Antimyogramme wurden 2013 publiziert [9]. Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Aspergilleninfektion zeigt Abbildung 2.

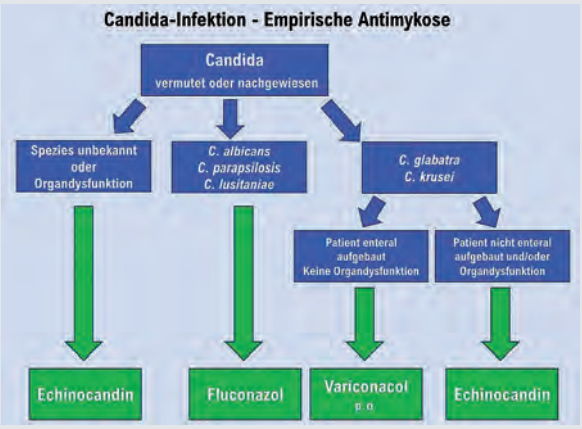


Abb. 3: Leitfaden „Empirische Antimykose bei Candida-Infektion“ (nach [23])

Empirische Antimykose (Leitfäden)
Zwei Leitfäden zur antimykotischen Therapie bei Candida- bzw. Schimmelpilzinfektionen sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

Kernsätze zur Antibiotikatherapie
Zur Übersicht werden die Kernaussagen dieses Beitragsteils im Anhang zusammengefasst.

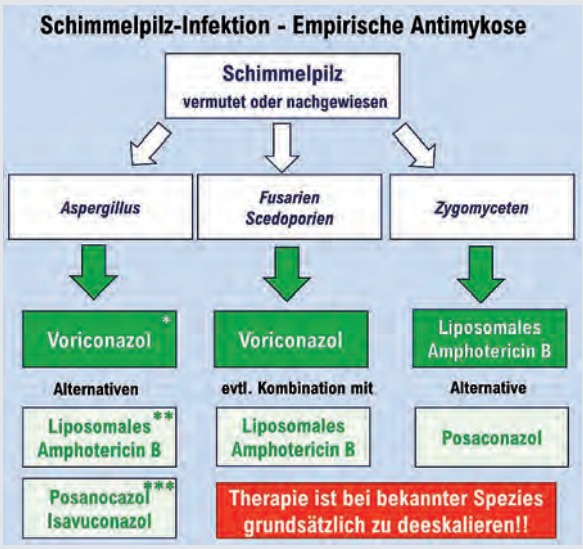


Abb. 4: Leitfaden „Empirische Antimykose bei Schimmelpilzinfektion“ (nach [26])

* Einige Studien zeigten mit schwacher Evidenz eine mögliche Überlegenheit einer bereits initial begonnenen Kombinationstherapie mit Voriconazol und Echinocandin gegenüber der Voriconazol-Monotherapie.

** Alternativ kann eine Therapie mit liposomalem Amphotericin B erfolgen.

*** Neue Therapieoptionen ergeben sich durch **Posaconazol** und **Isavuconazol**, welches in einer randomisiert kontrollierten Studie dem Voriconazol bei deutlicher Reduktion von Nebenwirkungen nicht unterlegen war [17].

Fazit

Die Wahl der „richtigen“ kalkulierten antiinfektiven Therapie im intensivmedizinischen Alltag wird die behandelnden Teams insbesondere in Zukunft vor komplexe Entscheidungen stellen: Resistenzlage, Zunahme der Risikopatienten, umfangreiche antiinfektive Vortherapien und prolongierte Krankheitsverläufe werden diese nicht vereinfachen. Dem Antibiotic Stewardship kommt eine entsprechende Bedeutung zu. Neue „Reserveantibiotika“ sind auf dem Weg und werden sich als Rückfallebene im Behandlungsalgorithmus etablieren.

Was bleibt, sind **die prinzipiellen Grundsätze der gerichteten antiinfektiven Therapie, die**

- frühzeitig und ausreichend hoch dosiert,
- auf das Zielgebiet fokussiert und
- die individuellen Gegebenheiten von Patient und Gesundheitseinrichtung berücksichtigend

erfolgen muss.

Literatur

1. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, et al.: Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis: a prospective. two-centre, open-labelled randomized controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. Intensive Care Med. 2016; 42(10): 1535-1545.

2. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al.: Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clin Infect Dis. 2012; 54(8): 1110-1122.

3. Bassetti M et al.: A Multicenter Multinational Study of Abdominal Candidiasis: Epidemiology, Outcomes and predictors of Mortality. Intensive Care med 2015; 41: 1601-1610

4. Bassetti M et al.: EUCANDICU Project Incidence and Outcome of invasive Candidiasis in ICU in Europe. Crit Care 2019 14;23(1):219.

5. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S et al: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – S-3 Leitlinie, Update 2017 (FF: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.). AWMF Online; <https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf>, letzter Aufruf 12. Juli 2019.

6. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al.: Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients. Lancet Infect Dis. 2016; 16(7): 819-827.

7. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al.: A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent ß-Lactam Infusion in Severe Sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2015 192 (11):1298-1305.

8. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al.: Epidemiology of Sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter Study. Intensive Care Med 2007; 33: 606-618

9. Hope WW, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, et al.: EUCAST technical note on voriconazole and Aspergillus spp. Clin Microbiol Infect. 2013;19(6): E278-E280.

10. Hope WW: Population pharmacokinetics of voriconazole in adults. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(1): 526-531.

11. Iankova I et al.: Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients with suspected or confirmed Sepsis. Crit Care med 2018; 46(5): 691-698.

12. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al.: A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. Chest 2017; 151(6): 1239-1246.

13. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006; 34: 1589-1596.

14. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 196(7): 856-863.

15. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al.: Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2016; 387(10020): 760-769.

16. Oude Lashof AML, Rothova A, Sobel JD, et al.: Ocular Manifestations of Candidemia. Clin Infect Dis 2011: 53(3): 262-268.

17. Pappas PG, Kauffmann CA, Andes DR et al.: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62(4): e1-e50.

18. Rhodes A et.al.: Sepsis Campaign Bundle Update 2018. Intensive Care med. 2017; 43(3): 304-77

19. Schauwvlieghe AFAD, Rijnder BJA, Philips N, et al.: Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2018; 6(19): 782-792.

20. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, et al.: Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives. Lancet Infect Dis. 2016; 16(7): 847-856.

21. Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Blot S, et al.: Nebulization of Antiinfective Agents in invasively Mechanically Ventilated Adults: A Systemic Review and Meta-analysis. Anaesthesiology. 2017; 126(5): 890-908.

22. Troke PF, Hockey HP, Hope WW: Observational Study of the Clinical Efficacy of Voriconazole and Its Relationship to Plasma Concentrations in Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(10): 4782-4788.

23. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al.: Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase–producing K. pneumoniae: Importance of Combination Therapy. Clinical Infectious Diseases 2012; 55(7): 943-950.

24. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al.: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274(8): 639-644.

25. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006 ;34(2): 344-353.

26. von Lilienfeld-Toa M, Wagener J, Eisnele H, et al.: Invasive Pilzinfektionen. Dtsch Arztebl Int 2019; 116(16): 271-278.

27. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13(5): 426-435.

Manuskriptdaten

Zitierweise
Veit C, Iversen M: Antiinfektiva in der Intensivmedizin. WMM 2019; 63(9): 305-312.

Verfasser
Flottillenarzt Dr. Christian Veit
Flottillenarzt Dr. Maja Florentine Iversen
Bundeswehrkrankenhaus Hamburg-
Klinik für Anästhesie, Intensiv – und Notfallmedizin, Schmerztherapie
Lesserstrasse 180, 22049 Hamburg
E-Mail: carstenveit@bundeswehr.org

Anhang zu Veit C, Iversen M: Antiinfektiva in der Intensivmedizin

Kern- und Merksätze zur Antibiotikatherapie
Antibiose --frühzeitig, hoch dosiert und breit – ist essenziell!
Deeskalation soll frühzeitig und an molekularen Markern orientiert erfolgen!
Therapiedauer ist bis auf wenige Ausnahmen auf 7 Tage zu begrenzen!
Enge Zusammenarbeit zwischen Mikrobiologie, Hygiene und Klinik ist erforderlich!
Frühzeitige Gewinnung von Kulturen ist wesentlich - aber Verzögerung des Therapiebeginns ist zu vermeiden!
Häufigste Quellen nosokomialer Sepsis sind Katheter-, Wund- und urogenitale Infektionen sowie Pneumonien!
Höchste Letalität aufgrund häufiger Organdysfunktionen haben Sepsisfälle infolge Pneumonie, abdominellen sowie Haut- und Weichteilinfektionen!
Die Reevaluation der antimikrobiellen Regime muss alle 48–72 h erfolgen!
Bei einer Sepsis liegen Empfehlungen zum bevorzugten Einsatz pseudomonaswirksamer Antibiotika vor (Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Meropenem)!
Bis dato existiert keine Datenlage zur Überlegenheit einer Kombinationstherapie bei Sepsis, wobei die vorhandene für Pseudomonas nicht ausreicht!
Fluorchinolone sind aufgrund steigender Resistenz bei Enterobacteriaceae und Pseudomonas nicht als kalkulierte Monotherapie zu empfehlen!
Ceftazidim muss mit einem grampositiv wirksamen Antibiotikum kombiniert werden!
Bei V.a. MRSA Infektionen gelten Empfehlungen von Experten zum Einsatz von Linezolid oder Daptomycin, für eine Kombination mit Rifampicin oder Fosfomycin fehlen klinische Studien!
Tigecyclin ist für intraabdominelle und schwere Haut- und Weichteilinfektionen zugelassen!
Bei pulmonaler MRSA-Infektion darf keine Vancomycinmonotherapie wegen schlechter Gewebepenetration aufgrund der Molekülgröße erfolgen!
Bei anderen MRSA-Foki z.B. intraabdominelle Infektionen oder Katheterinfektion gibt es Daten für eine gute Wirksamkeit von Glykopeptidantibiotika, insbesondere in Kombination mit Rifampicin!
Bei ambulant erworbener Pneumonie ist die Therapie der Wahl ein Beta-Laktam-Antibiotikum plus Makrolid!
Kern- und Merksätze zur Behandlung von Pilzinfektionen
Sowohl die Kenntnis der lokalen epidemiologischen Situation als auch das Wissen um eine Vorbehandlung mit Azolen als Risikofaktor einer Infektion mit Non-Albicans-Spezies sind von Bedeutung für eine empirische antimykotische Therapie!
Materialgewinnung und speziesspezifische Resistenzprüfung sind unbedingt zu fordern!
Zur Diagnostik stehen konventionelle mikrobiologische Methoden (direkte Mikroskopie, Anzüchtung), histopathologische Methoden (konventionelle Mikroskopie, direkte Immunfluoreszenz, In-situ-Hybridisierung), immunologische, molekulare (Direct Detection) und biochemische Methoden (Galaktomannantest, 1,3-Beta-D-Glykan-Nachweis) zur Verfügung. Die unterschiedlichen Spezifitäten der einzelnen serologischen Verfahren müssen beachtet werden.
Der Mannan-Antimannan-Test (Mannan-Antigen und Antikörper) ist hochspezifisch für Hefen der Gattung Candida.
Das 1,3-Beta-D-Glykan-Antigen ist pilzspezifisch und erfasst neben Candida auch andere Pilzgattungen, z.B. Schimmelpilze der Gattungen Aspergillus und Fusarium
Der Nachweis von Galaktomannan entweder aus Serum oder klinisch häufiger aus der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit ist eine weitere serologische Methode. Dieser klinisch etablierte und spezifische Nachweis für Schimmelpilze (besonders Aspergillus) darf nicht mit dem Mannan-Nachweis verwechselt werden.
Sowohl der Mannan-Antimannan-Test zum kombinierten Nachweis von Mannan-Ag und -Ak als auch der Nachweis von Beta-D-Glykan besitzen einen hohen negativen Vorhersagewert. (Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit, aus Kostengründen und wegen der kurzen Halbwertzeit (gem. Leitlinien der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease Bestimmung 2-mal wöchentlich empfohlen) sind diese Tests gegenwärtig noch nicht umfassend klinisch etabliert.
Der Beweis einer Infektion kann durch mikroskopischen Befund oder Anzucht über 5–7 Tage erbracht werden; andere Methoden dienen in erster Linie einer Risikoidentifikation, Überwachung von Hochrisikopatienten oder als Therapiekontrolle. Scores zur Risikostratifizierung haben bisher einen guten negativen aber schlechten positiven prädiktiven Wert ergeben
Der Nachweis einer Candidämie stellt eine absolute Therapieindikation dar, invasive Katheter sollten gewechselt werden.
Bei Nachweis einer Candidurie sollte primär der Blasenkatheter gewechselt und die potenzielle Infektlage engmaschig überwacht werden.
Bei Vorliegen rekurrenter septischer gastrointestinaler Leckagen sollte frühzeitig zur Antibiose antimykotisch therapiert werden.
In der Regel werden Candidainfektionen 14 Tage über den Zeitpunkt des letzten positiven Nachweises hinaus medikamentös behandelt.

DER DERMATOLOGISCHE FALL

Extramammärer Morbus Paget (EMMP) – eine Kasusitik

Bernhard Sorhage[a]

Zusammenfassung

Wir präsentieren den Fall eines 54-jährigen Mannes, der sich in der dermatologischen fachärztlichen Untersuchungsstelle des Bundeswehrzentralkrankenhauses Koblenz vorstellte. Er beklagte zunächst eine rötliche, gering schuppige 4 mm große Macula rechts parietal, die als aktinische Keratose diagnostiziert wurde und unter einer Lokaltherapie mit 3%igem Diclofenac in Hyaluronsäuregel vollständig abheilte.
Bei bekannter Anamnese von Condylomata acuminata im Genitalbereich wurde ein HPV6 positives Papillom von der Peniswurzel in Lokalanaesthesie kürettiert. Die übrigen Viruspapillome wurden mit Podophyllotoxin-Tinktur weiter behandelt. Weiterhin zeigte der Patient am linksseitigen Skrotum eine bereits seit längerem bestehende wenig juckende leicht erhabene Rötung in der Größe einer Zwei-Euro-Münze, die unter lokaler Therapie mit Cortison nicht abheilte. Eine Gewebeprobe ergab histologisch einen extramammären Morbus Paget. Diese Diagnose konnte zusätzlich immunhistologisch gesichert werden.
Der Fall soll nochmals darauf hinweisen, dass sich unter dem makroskopischen Bild eines Ekzems auch Malignome verbergen können.

Schlüsselworte: Ekzem, Morbus Paget, Malignom, CK7, Tumormarker
Keywords: eczema, Paget´s disease of the breast, cancer, CK7, tumor marker

Einleitung

Bereits das bekannte Paget-Karzinom, auch bezeichnet als mammärer Morbus Paget, wird häufig als Ekzem der Brust fehlgedeutet. Betroffen von dieser Tumorerkrankung sind besonders Frauen. So wurde von uns bereits im Jahre 2011 in dieser Zeitschrift [6] der Fall einer damals 30-jährigen Frau mit dieser malignen Dermatose im Bereich der linken Mamille vorgestellt. Bei dieser Form der Erkrankung infiltrieren tiefer gelegene Karzinome der Milchdrüsenausführungsgänge die Epidermis, insbesondere die Mammilllenregion. Die Effloreszenzen ähneln dann oft einem Ekzem und werden fälschlicherweise mit lokalen Corticoiden behandelt. So wurde auch damals die Patientin mit der Diagnose „Dermatitis der Mamille“ in unsere dermatologische Sprechstunde überwiesen. Es soll nun ein 54-jähriger Patient mit einer weitaus selteneren Variante dieser Tumorerkrankung, dem extramammären Morbus Paget (EMMP), vorgestellt werden. Diese Form der Erkrankung geht in den Axillen bzw. im Genitalbereich von infiltrierenden Adenokarzinomzellen aus. Im Fall unseres Patienten konnte die maligne Hauterkrankung am linksseitigen Skrotum objektiviert werden.

Anamnese und Hautbefund

Der 54-jährige Patient klagte bei Vorstellung in der dermatologischen fachärztlichen Untersuchungsstelle des Bundeswehrzentralkrankenhauses (BwZKrhs´es) Koblenz zunächst über eine seit einigen Wochen bestehende, druckempfindliche, etwa 4 mm große, erythematöse und etwas keratotische Makula rechts parietal. Diese sei unter einer Pflegebehandlung mit Panthenol-Salbe rückläufig gewesen. Ähnliche kleinere weißlich keratotische Effloreszenzen konnten an der Stirn festgestellt werden. Unter einer Lokaltherapie mit 3%igem Diclofenac in Hyaluronsäuregel heilten die als aktinische Keratosen diagnostizierten Effloreszenzen vollständig ab. Zur Prophylaxe weiterer Sonnenschäden der Haut wurde konsequenter UV-Schutz empfohlen.
Zusätzlich konnten nebenbefundlich im Bereich des Mons pubis sowie an der Peniswurzel schon seit längerer Zeit bekannte kleine Papillome gesehen werden. Die Diagnose „Condylomata acuminata“ wurde histologisch und immunologisch gesichert. Perianal und intraanal waren keine pathologischen Veränderungen sichtbar. Therapeutisch wurde eine Lokaltherapie mit Podophyllotoxin-Lösung veranlasst. Gleichzeitig wurde der Soldat darauf hingewiesen, seine Partnerin auf Grund der Infektiösität dieser durch das HPV6-Virus verursachten Papillome ebenfalls untersuchen zu lassen.
Bei der Inspektion des Genitalbereiches des Patienten fiel eine runde, leicht erhabene, ekzematöse Effloreszenz am linksseitigen Skrotum auf, die etwa die Größe einer Zwei-Euro-Münze hatte. Dieser Herd war dem Patienten bereits seit etwa 6 Monaten bekannt. Juckreiz oder andersartige Beschwerden wurden nicht angegeben. Anfangs wurde trotz des fehlenden Pruritus und der teils scharfbegrenzten leicht erhabenen Hautveränderung neben den Verdachtsdiagnosen eines extramammären Morbus Paget oder eines Morbus Bowen differenzialdia-

[a]Bundeswehrzentralkrankenhaus Koblenz, Klinik III – Dermatologie und Venerologie

Abb. 1: Linksseitig skrotal gelegene Effloreszenz mit scharfer Begrenzung und diskretem Randwall

gnostisch auch an ein nummuläres Ekzem gedacht. Wir behandelten daher zunächst ex iuvantibus wenige Tage mit einem externen Corticoid in Kombination mit einen Antisepticum. Als sich keine Veränderungen im Sinne einer Besserung oder gar Abheilung zeigten, entschlossen wir uns zu einer Gewebeprobe, um den vermuteten Morbus Paget nachzuweisen bzw. auszuschließen.

Makroskopischer Befund

Auffällig stellt sich die Randbetonung der Effloreszenz dar. Sie zerfließt nicht wie ein allergisches Ekzem an den Rändern, sondern ist – ähnlich einer toxischen Dermatitis – scharf begrenzt. Weiterhin sieht man bei genauerer Betrachtung einen diskreten Randwall, wie er häufig bei sogenannten Rumpfhautbasaliomen (Basalkarzinomen des Körperstammes) gesehen wird (Abbildung 1).

Histologischer Befund

Mikroskopisch fand sich oberflächlich ein verbreitertes und verplumptes verhornendes Plattenepithel. Das Stratum basale des Epithels wies vermehrt Kernatypien der Zellen auf; diese stiegen jedoch nur vereinzelt in die mittleren Epithelschichten auf. Neben einer abortiven Muzinbildung fanden sich Infiltrate von Lymphozyten, Monozyten und vereinzelt Plasmazellen bei nur wenigen neutrophilen Granulozyten. Der histologische Befund sprach für einen extramammären Morbus Paget.

Immunhistologischer Befund

Ergänzend wurden immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt. Dabei war der für den Morbus Paget spezifische immunhistochemische Marker Cytokeratin 7 (CK7) positiv; ebenso fand sich eine mäßige Überexpression von HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Die Cytokeratine CK5, CK6, CK 18 und CK 20, das carcinoembryonale Antigen (CEA), Interleukin-12 subunit Beta (p40) und Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA19-9) waren nicht nachweisbar.

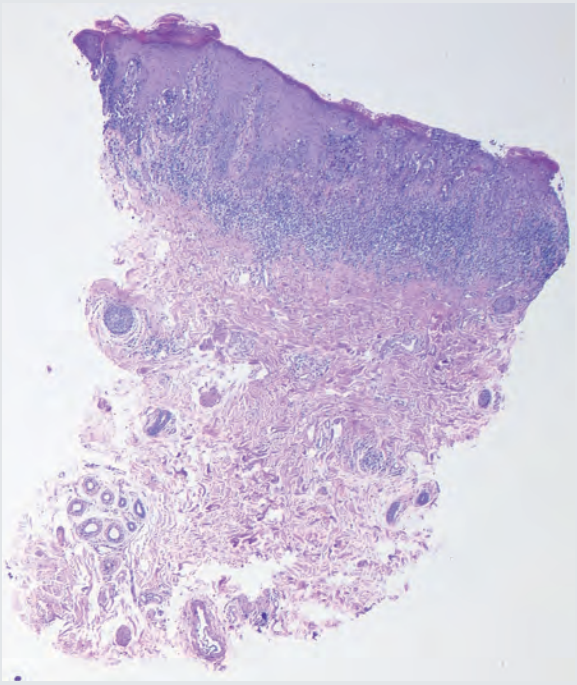


Abb. 2: Hautstanze mit einem verbreiterten und verplumpten parakeratotisch verhornten Plattenepithel und bandartig akzentuierten subepithelialen immunzelligen Infiltraten.

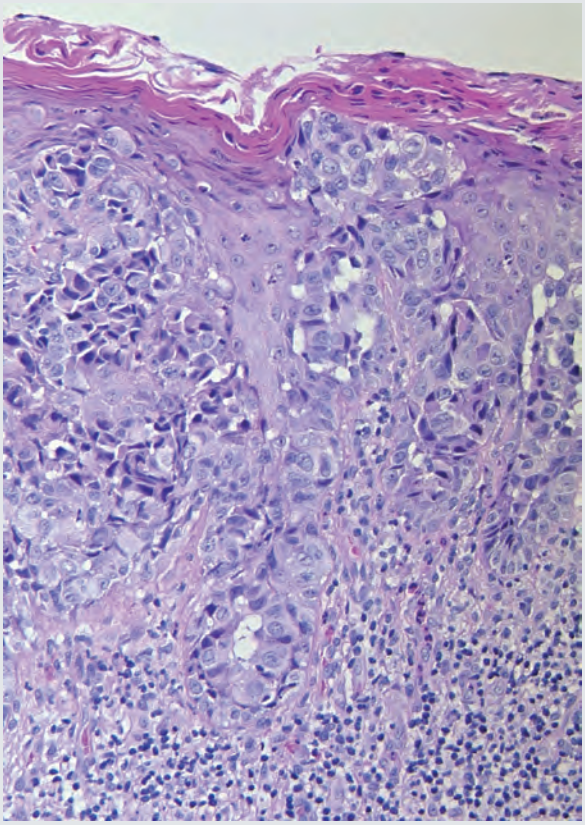


Abb. 3: In allen Schichten des Epithels finden sich zart basophile großleibige Zellen mit großen atypischen Kernen.

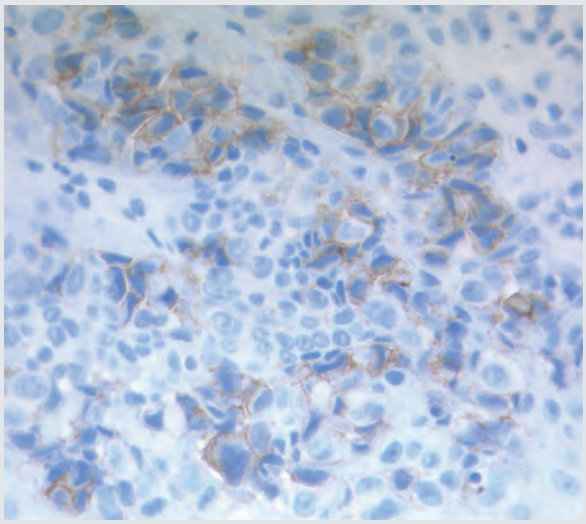


Abb. 4: Rund 30 % der Tumorzellen zeigen eine mäßige bis starke komplette Anfärbung der Zellmembran.

Therapie

Die Probebiopsie vom linksseitigen Skrotum war ambulant in Lokalanästhesie durchgeführt worden. Nach der Diagnosesicherung überwiesen wir den Patienten zur Exzision des skrotalen M. Paget zur urologischen Weiterbehandlung, weshalb wir auf weitere ambulante Laboruntersuchungen und die notwendige Suche nach einem möglichen Primärtumor verzichteten. Letztere ist angezeigt, da man heute nicht mehr von einer Präkanzerose des Morbus Paget ausgeht, sondern von tiefer gelegenen Karzinomen, deren Zellen als Paget-Zellen in die Epidermis einwandern [1]. Leider stellte sich der Patient nicht mehr bei uns vor. Bei telefonischer Rücksprache erfuhren wir, dass er die Hautveränderung am Skrotum hatte exzidieren lassen. Er wurde von uns nochmals eindringlich darauf hingewiesen, sich einer intensiven Untersuchung (Tumorsuche) zu unterziehen, um einen malignen Tumor tiefer gelegener Gewebe auszuschließen.

Diskussion

Der Morbus Paget tritt in zwei Formen auf. Die klassische mammäre Form findet man meist einseitig besonders im Bereich der weiblichen Mamille bzw. des Warzenhofes mit einer langsamen progredienten Ausbreitung. Auf diese Form soll hier nicht weiter eingegangen werden; hierzu wird auf eine 2011 in der Wehrmedizinischen Monatsschrift veröffentlichte Kasuistik verwiesen [6].

Das zweite Erscheinungsbild ist die viel seltenere extramammäre Erscheinungsform der Erkrankung, ausgehend von den apokrinen Schweißdrüsen der Axillen oder der Genitalregion. Selten kann der Morbus Paget auch im Nabelbereich gefunden werden [1]. Bei unserem Patienten wanderten die großen Paget-Zellen mit hellem Zytoplasma in die Skrotalhaut ein.
Auch der EMMP tritt – wie die mammäre Form – häufiger bei Frauen auf, so dass unser Fall mit einer Lokalisation am Skrotum sicherlich eine seltene Besonderheit darstellt.

Histopathologisch finden sich in der Epidermis charakteristische Paget-Zellen. Hierbei handelt es sich um große Zellen mit hellem Zytoplasma und blassen Zellkernen. Die typischen Interzellularbrücken wie die Desmosomen der Epidermiszellen fehlen diesen Zellen. Ebenso werden innerhalb der Tumorzellen auch keine Tonofilamente gesehen. Die PAS[1]-positiven Paget-Zellen weisen vermehrt atypische Mitosen auf. So konnten auch bei unserem Patienten im Stratum basale des Epithels deutliche Kernatypien der Paget-Zellen gesehen werden. Auch fanden sich im Corium vermehrt Infiltrate aus Lymphozyten und Plasmazellen [1, 3].

Die Paget-Zellen breiten sich entlang den Hautanhangsgebilden aus. Sie werden daher in Haarfollikeln, Schweißdrüsenausführungsgängen oder – wie bei der mammären Form – in den Milchdrüsenausführungsgängen

[1] PAS = „Periodic acid-Schiff reation“: Färbemethode in der Histologie, bei der Kohlenhydrate wie Glykogen, Cellulose neutrale Mukopolysaccharide, Muko- und Glykoproteine sowie Glykolipide nach Oxidierung durch das Schiffsche Reagenz angefärbt werden.

gesehen. Beim EMMP werden die Paget-Karzinomzellen im Bereich der Ausführungsgänge von apokrinen Schweißdrüsen gefunden; von hier können sie in die Epidermis einwandern [1; 5].

Immunhistologisch lassen sich ähnlich wie beim mammären Morbus Paget die Zellen nach Aufarbeitung der Gewebeprobe mit CK7 nachweisen. Ein weiterer Immunmarker, HER2/neu, wie er bei unserem Patienten gefunden wurde, kann die Diagnose eines Malignoms erhärten.

CECCHI (2010) unterscheidet einen primären von einem sekundären EMMP. Dabei weist der primäre Morbus Paget immunhistologisch phänotypisch die Konstellation von positiven CK7 und negativen CK20 auf. (CK7+/CK20-). Dagegen findet sich beim sekundären EMMP die Expression von CK7 und CK20 (CK7+/CK20+). Deshalb sollte immer zusätzlich aus der Gewebeprobe CK20 bestimmt werden [2].

Primärer und sekundärer EMMP unterscheiden sich nicht nur immunhistologisch voneinander, sondern auch durch die Lokalisation ihrer Entstehung [2, 4, 7]. Während der primäre EMMP auf die Epidermis begrenzt ist und sich langsam wie ein Carcinoma in situ ausbreiten kann, findet man bei der sekundären Variante häufiger ein Karzinom der apokrinen Schweißdrüsenausführungsgänge ausgehend von Karzinom- bzw. Paget-Zellen des Urogenital- oder Gastrointestinaltraktes [1]. Vergesellschaftet mit dem sekundären EMMP lassen sich in 20 % der Fälle viscerale Karzinome finden [1]. Eine Metastasenbildung ist möglich. Beim perianalen Morbus Paget wurden in 25-35 % der Fälle Colon- oder Rektumkarzinome gefunden.

Therapeutisch wird für den EMMP als Standard die Excision mit Sicherheitsabstand genannt. Bei frühzeitiger Exzision in toto wird die Prognose als günstig eingestuft [5].

Neben der chirurgischen Intervention wird in der Literatur auch eine Behandlung mit CO_2-Laser oder Röntgenbestrahlung angegeben. Da sich bei unserem Patienten der Tumor am Skrotum manifestierte, kam nur die chirurgische Entfernung des Malignoms in Frage.

Fazit

Der Fall zeigt, das bei Therapieresistenz eines fraglichen „Ekzems“ nicht nur im Brustbereich, sondern auch axillär, anogenital oder vom Skrotum eine Gewebeprobe entnommen werden sollte, die nicht nur histologisch, sondern auch immunhistochemisch aufgearbeitet und untersucht werden muss, wobei ein Malignom in die differenziale Überlegung mit einbezogen werden sollte.

Kernaussagen

Der Morbus Paget tritt überwiegend in der mammären Form auf und betrifft Frauen häufiger als Männer.

Die extramammäre Variante kann auf die Epidermis begrenzt sein (primärer EMMP) oder als Karzinom der apokrinen Schweißdrüsenausführungsgänge, ausgehend von Paget-Zellen des Urogenital- oder Gastrointestinaltraktes (sekundärer EMMP).

Neben der pathohistolgischen Untersuchung ist zur Differenzierung zwischen primärem und sekundärem EMMP immer auch eine immunhistochemische Analyse mit Bestimmung von CK7, CK20 und HER2/neu durchzuführen.

Jedes auf eine lokale Corticoidtherapie kurzfristig nicht ansprechende „Ekzem“ ist tumorverdächtig und bedarf der dermatologischen Facharztvorstellung.

Literatur

1. Braun-Falco O; Plewig G; Wolff HH: Dermatologie und Venerologie Springer-Verlag 1984: 871-872.
2. Cecchi R; Pavesi M; Bartoli L; Brunetti L: Perinealer extramammärer Morbus Paget: Ansprechen auf topisches Imiquimod JDDG 2010; 8(1): 38-40.
3. Nasemann Th; Jänner M; Schütte B: Histopathologie der Hautkrankheiten. Springer-Verlag 1982: 190-191.
4. Neuhaus IM; Grekin RC: Mammary and extramammary Paget disease. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI et al.: Fitzpatrick`s Dermatology in General Medicine, 7.Edition. New York: Mc-Graw-Hill 2008: 1094-1098
5. Orfanos CE; Garbe C: M. Paget Springer-Verlag 1995: 825-827
6. Sorhage B: Nicht jede Hautrötung entspricht einem Ekzem. Fallvorstellung eines Morbus Paget. WMM 2011; 55(8-9): 195-197.
7. Zollo JD; Zeitouni NC (2000): The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget`s disease. BrJ Dermatol 2000; 142(1): 59-65.

Der Verfasser dankt Oberstarzt Dr. Erich Sieber, Leitender Arzt der Abt. XIII – Pathologie – des BwZKrhs Koblenz, für die Unterstützung bei der Darstellung der Histologiebefunde (Abbildungen 2-4).

Manuskriptdaten

Zitierweise
Sorhage B: Extramammärer Morbus Paget (EMMP) – eine Kasusitik. WMM 2019; 63(9): 313-316.

Verfasser
Oberfeldarzt a. D. Dr. Bernhard Sorhage
Bundeswehrzentralkrankenhaus Koblenz
Klinik III – Dermatologie u. Venerologie,
Rübenacherstr. 170, 56072 Koblenz
E-Mail: bernhardsorhage@gmail.com

TRUPPENÄRZTLICHE PRAXIS

Funktioneller Schulterschmerz in der truppenärztlichen Sprechstunde – relevante Differenzialdiagnosen, Abklärung und Therapie

Christoph Schulze[a], Hans Christian Köhler[b], Andreas Lison[a]

Zusammenfassung

Schulterschmerzen sind ein häufiger Vorstellungsgrund in der truppenärztlichen Sprechstunde. Nicht immer sind die Beschwerden einem Ereignis oder einer anatomischen Struktur sicher zuzuordnen.
Wann ist eine weiterführende Diagnostik notwendig? In welchen Fällen kann bedenkenlos initial eine konservative Therapie versucht werden? Welche Therapie ist dabei zielführend? Welche Fälle sollten weiter fachärztlich abgeklärt werden? Dies sind Fragen, die im Rahmen dieses Artikels näher beleuchtet werden sollen, um eine Hilfestellung für die truppenärztliche Sprechstunde zu geben. Die Empfehlungen basieren auf einer aktuellen Literaturrecherche und der Auswertung anerkannter Fachbücher.
Im Ergebnis wird folgende Vorgehensweise empfohlen: Ergibt sich nach der Anamnese und klinischen Untersuchung der Verdacht auf einen Strukturschaden, sollte ein bildgebendes Verfahren (Röntgen, Sonografie oder Schnittbilddiagnostik) durchgeführt werden und bei Nachweis eines strukturellen Schadens zeitnah eine Facharztvorstellung Orthopädie/Unfallchirurgie erfolgen. Fehlendes Trauma in der Anamnese sowie fehlende Zeichen einer strukturellen Gelenkerkrankung oder B-Symptomatik rechtfertigen einen konservativen Therapieversuch, z.B. durch Physiotherapie (manuelle Therapie, Krankengymnastik und physikalische Therapie). Um Handlungssicherheit in der truppenärztlichen Sprechstunde für die initiale Therapie zu erhalten, sollen die Grundlagen der konservativen Therapie von Schmerzen des Schultergürtels in diesem Artikel dargestellt werden. Bei erfolglosem konservativem Therapieversuch sollte eine fachärztliche Vorstellung gemäß der “Verordnungshilfe Physiotherapie Bw“ erfolgen.

Stichworte: Schulterschmerz, nicht traumatisch, Diagnose, Differenzialdiagnose, konservative Behandlung

Keywords: shoulder pain, non-traumatic reasons, diagnosis, differential diagnosis, conservative therapy

[a] Zentrum für Sportmedizin der Bundeswehr, Warendorf
[b] Bundeswehrkrankenhaus Westerstede, Klinik XIV – Unfallchirurgie/Orthopädie

Einleitung

Schmerzen im Bereich des Schultergürtels sind ein häufiges Krankheitsbild in der truppenärztlichen Sprechstunde, deren sozioökonomische Bedeutung auch innerhalb der Bundeswehr nicht unerheblich ist. Bei entsprechenden Verletzungen der Schulter können längere Einschränkungen der Dienstfähigkeit die Folge sein [14]. Für die Verordnung einer adäquaten Therapie ist es wichtig, die Ursache der Beschwerden zu identifizieren. Diese können zum einen in strukturellen Veränderungen des Schultergelenks, zum Beispiel in der Folge eines Traumas, entzündlicher Veränderungen oder degenerativer Prozesse liegen. In absteigender Häufigkeit werden Verletzungen der Rotatorenmanschette, Impingementsyndrome und die adhäsive Capsulitis vor allen anderen Problemen genannt [16].

Während die traumatische Läsion der Rotatorenmanschette sowie knöcherne und knorpelassoziierte Verletzungen oft einem bestimmten Ereignis zugeordnet werden können, entstehen funktionelle Probleme meist langsam progredient. Dieser Artikel widmet sich primär der Ursache, Diagnostik und Therapie der funktionellen Probleme. Häufigstes Problem hierbei sind die Impingementsyndrome [16]. Hierbei unterscheidet man primär- oder sekundär-extrinsisches (Outlet), intrinsisches (Non-Outlet) sowie ein inneres Impingement [1]. Zum primär-extrinsischen Impingement wird das subakromiale und das subkorakoidale Impingement gerechnet. Dem sekundär-extrinsischen Impingement liegt eine Hyperlaxität oder Instabilität im Glenohumeralgelenk zugrunde. Das intrinsische Impingement entsteht durch Veränderungen in der Rotatorenmanschette. Das posterosuperiore und anterosuperiore innere Impingement findet sich häufig bei Überkopf- und Schwimmsportarten [1]. Davon abzugrenzen ist die adhäsive Capsulitis oder Frozen Shoulder. Dieses Erkrankungsbild ist ebenfalls mit Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des Schultergelenkes verbunden und die Genese ist unklar [10].

Wie das Vorgehen bei Patientinnen und Patienten mit Schulterschmerz in der truppenärztlichen Sprechstunde fachgerecht durchgeführt wird, soll der folgende literaturbasierte Leitfaden darstellen.

Methodik

Neben dem Studium anerkannter Fachbücher erfolgte eine Pubmed-Recherche zur aktuellen Literatur. Als Keywords wurden „shoulder“, „impingement“, „adhaesive capsulitis“, „frozen shoulder“, „pathogenesis“ und „conservative therapy“ verwendet.

Ergebnis

Bei fehlender struktureller Schädigung (z.B. Verletzungen der Rotatorenmanschette, Schäden der langen Bizepssehne, symptomatische Schultereckgelenksarthrose) sollte die primäre Behandlung eines Impingementsyndroms konservativ erfolgen [5]. Dabei steht v. a. die Physiotherapie mit Hauptaugenmerk auf Kräftigung der Rotatorenmanschette, der schulterblattführenden Muskulatur und Schmerzlinderung (NSAR, Kortison) im Vordergrund [3, 12]. Weitere nicht-operative Behandlungsmöglichkeiten eines Impingementsyndroms sind die Anwendung von Kryotherapie, Ultraschall, Elektrotherapie und low-level laser therapy [17]. Aktuell werden auch die Anwendung von Kinesiotaping, Akupunktur und manueller Therapie als nutzbringend angesehen [4]. Eine operative Therapie ist bei Versagen der konservativen Therapie möglich. Hinsichtlich Schmerz und Funktion kommen konservative und operative Therapie in der Langzeitbetrachtung zu einem vergleichbaren Ergebnis. Allerdings sind Patientinnen und Patienten nach konservativer Therapie schneller wieder arbeitsfähig [15]. Hinsichtlich der Frozen Shoulder ist weiterhin kein Goldstandard der Therapie bekannt. Schmerzmodulierend sind Kortisoninfiltrationen, Manuelle Therapie und NSAR [13].

Empfehlung für die truppenärztliche Sprechstunde

Genese, Diagnostik und Therapie des funktionell begründeten Schulterschmerzes sind sehr komplex und nicht immer einfach von strukturellen Läsionen zu trennen. Patientinnen und Patienten, die ein Trauma erlitten haben oder bei denen sich in der klinischen Untersuchung der Hinweis auf eine strukturelle Läsion ergibt, sollten zeitnah fachärztlich orthopädisch/unfallchirurgisch abgeklärt werden. Eine geeignete Bildgebung kann bei entsprechend vorhandener Kompetenz und Erfahrung bereits eingeleitet werden.

Der klinischen Untersuchung kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Hierbei sollte sich der Untersuchende immer die wesentlichen Pathologien vor Augen führen und diese klinisch prüfen. Initial sollte immer eine Inspektion erfolgen. Hierbei sollte das Relief des Schultergürtels betrachtet und die anatomischen Landmarks auf ihre korrekten Stellungen im Gesamtkomplex hin beurteilt werden. Auffälligkeiten im Bereich des AC-Gelenkes oder ein Flügeln der Scapula können hier bereits erste Hinweise auf das Vorliegen einer Störung geben. Im zweiten Schritt sollten wesentliche Strukturen palpiert und auf lokale Schmerzhaftigkeit hin geprüft werden. Hier eignen sich Sulcus bicipitalis, Tuberculum majus, AC-Gelenk sowie die humeruskopf- und schulterblattführende Muskulatur. Ferner ist die paravertebrale Muskulatur der HWS mit zu berücksichtigen. Im Anschluss erfolgt die Bewegungsprüfung von HWS und Schultergürtel in allen Bewegungsrichtungen. Hierbei sollte insbesondere auf die Symmetrie zwischen links und rechts sowie auf die Bewegung des Schulterblattes geachtet werden. Ein gestörter scapulothorakaler Rhythmus zeigt sich z.B. durch eine frühzeitige oder verspätete Mitbewegung des Schulterblattes bei der Abduktionsbewegung. Bei der gezielten Untersuchung von einzelnen Strukturen sollten immer die Komponenten Stabilität, Rotatorenmanschette, Bicepssehne, Labrumkomplex, Impingement abgearbeitet werden. Die Vielzahl an klinischen Tests sollen an dieser Stelle nicht näher veranschaulicht werden. Hier empfehlen wir den Internetauftritt der DVSE (Deutsche Vereinigung für Schulter- und Ellenbogenchirurgie e.V.), bei dem kostenlos eine Broschüre mit den wesentlichen klinischen Tests erhältlich ist (https://www.dvse.info/fortbildung/untersuchungstechniken.html). Ergibt sich hierbei ein Verdacht auf eine strukturelle Schädigung, sollte zeitnah ein Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie konsultiert werden. Wird eine funktionelle Störung diagnostiziert, kann eine ambulante physiotherapeutische Behandlung eingeleitet werden [9]. Bei Einleitung einer primären ambulanten Therapie, ist eine ausführliche Aufklärung des Patienten über das diagnostizierte Krankheitsbild sinnvoll. Diese Maßnahme konnte schon in der nationalen Versorgungsleitlinie „Nicht-spezifischer Kreuzschmerz“ eine hohe Evidenz für einen Therapieerfolg aufzeigen. Für funktionelle Schulterschmerzen könnte es ebenso zielführend sein, da mit dem Wissen über bestimmte Zusammenhänge die Compliance gesteigert werden kann [2]. Weiterhin ist es hilfreich, der Patientin/dem Patienten hierbei den Sinn und das Ziel der angewendeten Heilmittel zu erläutern. Dies steigert ihre/seine Eigenkompetenz gegenüber dem Behandelnden und die Compliance zur Durchführung von Übungen in Eigenregie [2].

Eine wesentliche Bedeutung bei der Behandlung von Schulterbeschwerden kommt der zielgerichteten physiotherapeutischen Behandlung zu. Im Rahmen dieser können je nach Befundlage verschiedene Heilmittel zur Anwendung kommen [11]. Eine Übersicht gibt Tabelle 1.

Eine genaue Formulierung der gewünschten Therapiemaßnahmen durch den Arzt fördert das positive Outcome [8]. Hierbei können die Formulierungen aus Tabelle 1 hilfreich sein. Bei der Verordnung der Heilmittel sind die Grundlagen der „Verordnungshilfe Physiotherapie Bw“ zu beachten, die für Truppenärztinnen/Truppenärzte im Intranet Bw (http://infoportal.kdoregsanustg.zsan/KdoRegSanUstg/Abteilunge/G3/G32/G321) zur Verfü-

Tab.1: Auflistung verordnungsfähiger Heilmittel mit möglicher Formulierung des Behandlungsziels für den Therapeuten

Verordnung	Formulierung des Behandlungsziels bzw. der Anwendung
Manuelle Therapie	• Mobilisierung Scapula • Mobilisierung HWS und BWS • Detonisierung und Triggerpunktbehandlung M. pectoralis major • Detonisierung und Triggerpunktbehandlung M. subscapularis • Detonisierung und Triggerpunktbehandlung M. trapezius pars descendens • Detonisierung und Triggerpunktbehandlung M. supraspinatus • Detonisierung und Triggerpunktbehandlung M. levator scapulae • Detonisierung und Triggerpunktbehandlung M. infraspinatus und teres minor • Friktionsbehandlung der Muskelansätze der Rotatorenmanschette und der langen Bizepssehne • Kaudalgleiten (glenohumeral) • AC-Gelenk • Traktionsbehandlung
Krankengymnastik	• Stabilisierung der Schulter aus unterschiedlichen Ausgangsstellungen (im Verlauf) • Heben gegen die Schwerkraft (im Verlauf) • Wirbelsäulenaufrichtende Übungen ohne Hubbewegungen des Armes gegen die Schwerkraft (BWS)
Physikalische Therapie	• Ultraschall • Kinesio-Tape • Elektrotherapie
Krankengymnastik am Gerät	• Kräftigung Mm. rhomboidii • Kräftigung M. supraspinatus • Kräftigung M. infraspinatus • Kräftigung M. teres minor • Kräftigung M. latissimus dorsi • Kräftigung M. serratus anterior

Tab. 2: Konservative Therapieoptionen bei Schulterschmerzen ohne strukturelles Defizit: Bei den genannten Formen des Schulterschmerzes ist eine Trainingsberatung zur Findung und Meidung möglicher Ursachen indiziert. Insbesondere bei Persistenz der Beschwerden ist eine fachärztliche Abklärung und Bildgebung zum Ausschluss struktureller Läsionen oder die Einleitung weiterführender Therapiemaßnahmen oder einer Operation erforderlich.

Pathologie	Primäre Therapie	Adjuvante Therapie
Impingement (Symptomkomplex, verursacht meist durch Dyskoordination der schulterblattführenden Muskulatur: – Levator scapulae – Trapezius – Serratus anterior – Rhomboiden – Rotatorenmanschette z.T. begleitet von einer subacromialen Bursitis oder Tendinopathie der Rotatorenmanschette oder der langen Bizepssehne)	**Physiotherapie** mit • KG(G) (Kräftigung M. serratus anterior, Trapezius pars ascendens, Rhomboiden, Rotatorenmanschette) MT (insbesondere Detonisierung M. levator scapulae, M. trapezius pars descendens, M. pectoralis major, Mobilisierung Scapula und HWS)	Elektrotherapie Akupunktur Infiltration (LA, PRP, Kortison) Kinesio-Tape Stoßwelle Patientenaufklärung
Frozen Shoulder (adhäsive Capsulitis)	**Physiotherapie** mit • KG (Kräftigung Schultergürtel im schmerzfreien Bereich) • MT (Mobilisierung gleno-humeral, Detonisierung)	Elektrotherapie Akupunktur Kinesio-Tape Patientenaufklärung über Verlauf des Krankheitsbildes

gung stehen. Welche Heilmittel bei welchen Ausgangssituationen eingesetzt werden könnten, kann Tabelle 2 entnommen werden; sie dient als grober Anhalt für die bis zu 30 möglichen Behandlungseinheiten, bevor ein Facharzt für Orthopädie (und Unfallchirurgie) der Bundeswehr konsiliarisch hinzugezogen werden muss (Regelfall im Rahmen der unentgeltlichen truppenärztlichen Versorgung). Hier sind die wesentlichen Empfehlungen syndromorientiert zusammengefasst.

Den funktionellen Störungen liegt (meist) eine inter- oder intramuskuläre (Koordinations-)Störung zugrunde. Grundlage der Behandlung ist deshalb oft eine Beseitigung von muskulären Dysbalancen, die sich bei der körperlichen Untersuchung durch Triggerpunkte, Tenderpunkte oder Spannungs- und Umfangsdifferenzen zeigen.

Für die Erstverordnung lohnt es sich häufig, funktionelle Defizite durch eine manualtherapeutische Intervention (MT) zu beseitigen, auch wenn die Datenlage hier noch eingeschränkt ist und die Effekte auf den Schmerz stärker wirken als auf die Funktion [5]. Hierbei sollte, den Grundsätzen der Manuellen Medizin folgend, nicht nur lokal behandelt werden. Insbesondere bei länger währenden Beschwerden sollten auch höher und tiefer gelegene Problembereiche, wie Beckengürtel, Wirbelsäule und Kiefergelenk, beachtet werden. Begleitend zur MT können physikalische Therapien wie Ultraschall- oder Stromanwendungen bei Reizzuständen im Sehnen- und Muskelbereich mit verordnet werden [4].

Nach grundlegender Beseitigung von Spannungs- und Reizzuständen muss eine Stabilisierung erfolgen. Hierbei können, je nach Ausmaß, stabilisierende Krankengymnastik (KG) oder auch Krankengymnastik am Gerät (KGG) verordnet werden [4]. Eine überlappende Anwendung der Heilmittel manuelle Therapie und Krankengymnastik ist häufig sinnvoll. Die sportliche und dienstliche Belastbarkeit muss mit der Therapeutin/dem Therapeuten abgesprochen werden, um den Behandlungserfolg nicht zu gefährden. Die Therapiefrequenz sollte initial

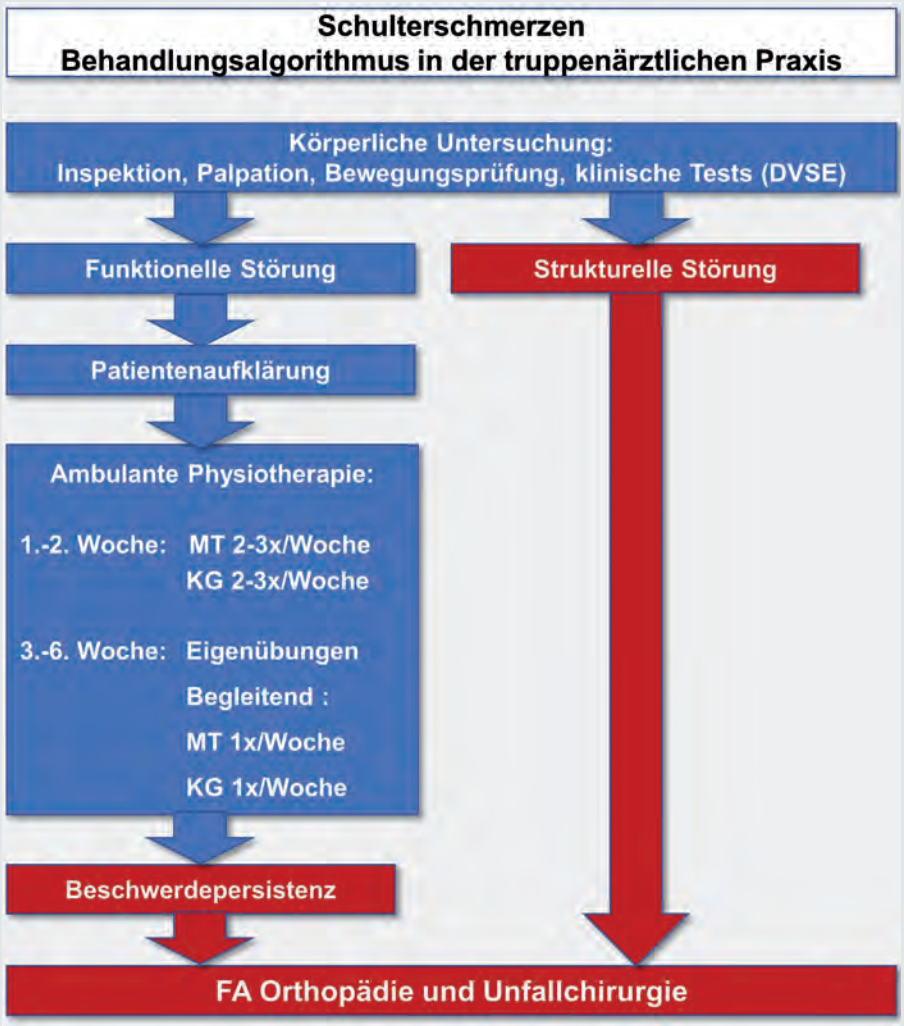


Abb. 1: Schulterschmerzen: Behandlungsalgorithmus in der truppenärztlichen Sprechstunde (MT: Manuelle Therapie, KG: Krankengymnastik, FA: Facharzt)

verdichtet und zum Ende hin weiträumig gefasst werden. Ein im eigenen Setting genutztes Modell sieht meist zwei bis drei Anwendungen MT pro Woche für die ersten 2 Wochen vor, dann eine symptomabhängige Reduzierung. Parallel kann mit der stabilisierenden Krankengymnastik begonnen werden, welche ebenfalls für ca. 2 bis 3 Wochen mit 2 bis 3 kontrollierten Anwendungen pro Woche erfolgen sollte. Hierbei kann bereits ein Eigenübungsprogramm erarbeitet werden, welches vom Patienten umgesetzt werden muss. Die Umsetzung der Eigenübungen kann dabei im Anschluss mit den „Restterminen" einmal wöchentlich über ca. 3 bis 4 Wochen auf korrekte Ausführung überprüft und ggf. ausgebaut werden. Dann sollte der Patient genug Input für das Eigentraining zur Stabilisierung der Funktion erhalten haben. Abbildung 1 zeigt die Zusammenfassung der Empfehlungen der Autoren zum Vorgehen bei Schulterschmerzen bei der truppenärztlichen Versorgung.

Ärztliche Interventionen, wie Akupunktur oder Infiltrationen, können bei entsprechender Indikationsstellung ebenfalls supportiv angewendet werden. Infiltrationen in Gelenke oder den Subakromialraum sollten der fachärztlichen Untersuchungsstelle vorbehalten bleiben.

Weitere, insbesondere invasive, Maßnahmen sollten erst nach fachärztlicher Empfehlung erfolgen. Häufig nachgefragte Heilmittel, wie Stoßwellentherapie oder Eigenblutbehandlungen, sind in der Wirksamkeit bei Enthesiopathien belegt [8], stehen aber ebenso wie osteopathische Therapien nicht als Heilmittel der ersten Wahl zur Verfügung. Eine Anwendung kann im Einzelfall nach fachärztlicher Empfehlung geprüft werden. Sie bedürfen der Genehmigung.

Fazit

Bei der konservativ ausgerichteten Therapie des funktionellen Schulterschmerzes stehen zahlreiche Heilmittel zur Verfügung, die in Abhängigkeit von der Befundlage primär verordnet werden können. Strukturelle Läsionen, wie z.B. Labrum-, Muskel- und Sehnenverletzungen, sollten nach Anamnese und Untersuchung primär unwahrscheinlich sein oder bei Unsicherheit fachärztlich abgeklärt werden. Bei ausbleibendem Therapieerfolg ist eine Facharztvorstellung unumgänglich und ggf. weitere Diagnostik erforderlich.

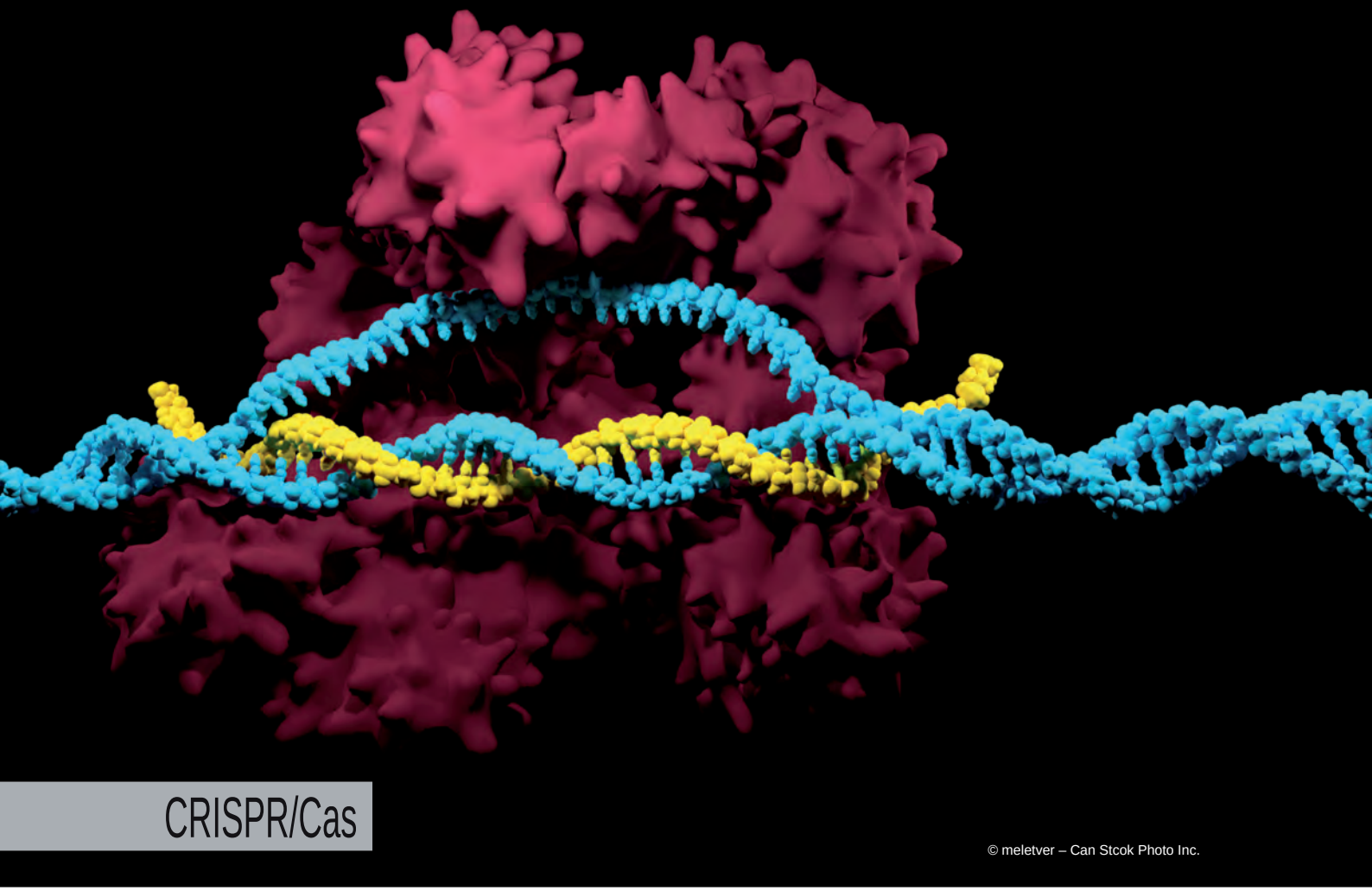
Literatur

1. Beirer M, Imhoff AB, Braun S: Impingement syndromes of the shoulder. Orthopäde. 2017 Apr; 46(4): 373-386.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017; DOI: 10.6101/AZQ/000353 (aufgerufen: 21. Mai 2019).
3. Christiansen DH, Falla D, Frost P, Frich LH, Svendsen SW: Physiotherapy after subacromial decompression surgery: Development of a standardised exercise intervention. Physiotherapy. 2015 Dec; 101(4): 327-339.
4. Djordjevic OC, Vukicevic D, Katunac L, Jovic S: Mobilization with movement and kinesiotaping compared with a supervised exercise program for painful shoulder: Results of a clinical trial. J Manipulative Physiol Ther. 2012 Jul; 35(6): 454-463.
5. Gomes CAF de P, Dibai-Filho AV, Politti F, Gonzalez T de O, Biasotto-Gonzalez DA: Combined Use of Diadynamic Currents and Manual Therapy on Myofascial Trigger Points in Patients with Shoulder Impingement Syndrome: A Randomized Controlled Trial. J Manipulative Physiol Ther. 2018 Aug; 41(6): 475-482.
6. Holmgren T, Björnsson Hallgren H, Öberg B, Adolfsson L, Johansson K: Effect of specific exercise strategy on need for surgery in patients with subacromial impingement syndrome: Randomised controlled study. BMJ. 2012; 344: e787.
7. Horstmann H, Clausen JD, Krettek C, Weber-Spickschen TS: Evidenzbasierte Therapie bei Tendinopathien am Kniegelenk: Welche Therapieformen sind wissenschaftlich belegt? Unfallchirurg 2017 Mar; 120(3): 199-204.
8. Köhler HC, Tischer T, Hacke C, Gutcke A, Schulze C: Outcome of surgical and conservative treatment of patients with shoulder impingement syndrome – A prospective comparative clinical study. Under Review IJSS 2019.
9. Kromer TO, de Bie RA, Bastiaenen CHG: Effectiveness of physiotherapy and costs in patients with clinical signs of shoulder impingement syndrome: One-year follow-up of a randomized controlled trial. J Rehabil Med. 2014 Nov; 46(10): 1029-1036.
10. Lewis J. Frozen shoulder contracture syndrome – Aetiology, diagnosis and management. Man Ther. 2015 Feb; 20(1): 2-9.
11. Magosch P, Baierle T, editors: Konservative Therapie und Rehabilitation von Schultererkrankungen: Mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer 2012: 302.
12. Paloneva J, Koskela S, Kautiainen H, Vanhala M, Kiviranta I: Consumption of medical resources and outcome of shoulder disorders in primary health care consulters. BMC Musculoskelet Disord. 2013; 14: 348.
13. Rangan A, Hanchard N, McDaid C: What is the most effective treatment for frozen shoulder? BMJ. 2016 Aug; 23: i4162.
14. Sammito S, Gundlach N, Böckelmann I: Injuries caused during military duty and leisure sport activity. Work Read Mass. 2016 Apr 8; 54(1): 121-126.
15. Schulze C, Köhler HC, Kaltenborn A, Gutcke A, Tischer T: Influence of Operative and Conservative Therapy on the Ability to Work of Patients With Subacromial Impingement: A Prospective Clinical Comparative Study. Z Orthopadie Unfallchirurgie. 2017 Aug; 155(4): 450-456.
16. Tekavec E, Jöud A, Rittner R, Mikoczy Z, Nordander C, Petersson IF, et al.: Population-based consultation patterns in patients with shoulder pain diagnoses. BMC Musculoskelet Disord. 2012; 13: 238.
17. Thornton AL, McCarty CW, Burgess M-J: Effectiveness of low-level laser therapy combined with an exercise program to reduce pain and increase function in adults with shoulder pain: A critically appraised topic. J Sport Rehabil. 2013 Feb; 22(1): 72-78.

Manuskriptdaten

Zitierweise
Schulze C, Köhler HC, Lison A: Funktioneller Schulterschmerz in der truppenärztlichen Sprechstunde – relevante Differenzialdiagnosen, Abklärung und Therapie. WMM 2019; 63(8): 317-321.

Für die Verfasser
Oberfeldarzt Priv.-Doz. Dr. Christoph Schulze
Zentrum für Sportmedizin der Bundeswehr, Abteilung B
Dr.-Rau-Allee 32, 48231 Warendorf
E-Mai: christoph4schulze@bundeswehr.org



CRISPR/Cas

© meletver – Can Stcok Photo Inc.

Technologische und ethische Implikationen des genetischen Enhancements für die Wehrmedizin

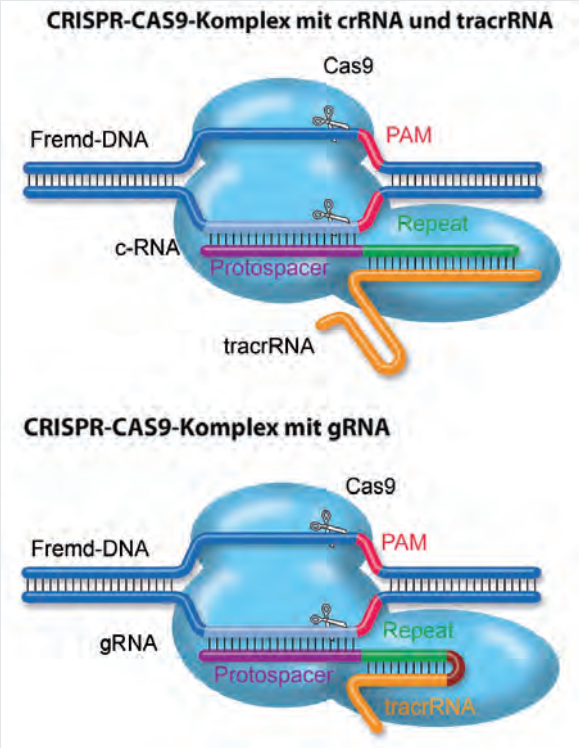
Nina Passoth

Ein „außergewöhnliches Potenzial“ schrieb **Oberstarzt Prof. Dr. Lothar Zöller**, Leiter des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr, der Genschere CRISPR/Cas zu. Hohe Aktualität und wissenschaftliche Bedeutung stehen dem Missbrauchspotenzial und ethischen Bedenken gegenüber – Anlass, das neue Verfahren des Genome Editings bei der 16th Medical Biodefense Conference durch die Referenten **Samuel H. Sternberg, Ph.D.**, Columbia University, New York, und **Prof. Dr. Ursula Klingmüller**, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg und Mitglied des Deutschen Ethikrats, aus dem Blickwickel von Forschung und Bioethik kontrastiv gegenüberstellen zu lassen (WMM 2019, 63 (5): 133 ff).

Techniken zur direkten genetischen Veränderung von Organismen gibt es bereits seit den 1970er Jahren, doch erst die jüngsten Entwicklungen wie CRISPR/Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR-associated proteins), aber auch die Zinkfinger-Nukleasen oder TALENs, ermöglichen einen recht präzisen Eingriff in das Erbgut. Aus diesem Grund wird im Zusammenhang mit CRISPR/Cas häufig auch von „Gen-Scheren“ oder einer „Genom-Chirurgie“ gesprochen. Diese Verfahren gelten zudem nicht nur als verhältnismäßig einfach in der Anwendung, sondern auch als kostengünstig.

Forschungsförderung

Was in der Literatur weniger diskutiert wird, ist der Einsatz von CRISPR/Cas und anderen neuen Gentechnologien zur „Verbesserung“ des Menschen speziell für militärische Zwecke. Der US Bioethik-Rat unter dem ehemaligen Präsidenten George W. Bush räumte ein, dass, wenn es um Leben und Tod geht, wie z. B. bei Soldaten auf dem Gefechtsfeld, die menschliche „Verbesserung“ akzeptabler und sogar zulässig sein könnte (President‘s Council for Bioethics 2003). Der Rat warnte jedoch davor, dass es unklug sein könnte, dem Soldaten zu erlauben, sich von seiner Waffe nicht mehr zu unterscheiden. Wie die Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) im Broad Agency Announcement (BAA) 2014 zeigt, ist die Optimierung der menschlichen Leistungsfähigkeit jedoch weiterhin ein wichtiger Forschungs-



CRISPR-Cas9 besteht aus drei Komponenten: Die CRISPR-RNA (crRNA) erkennt mit ihrem von einer früheren Virusattacke stammenden Spacer-Bereich einen passenden Abschnitt auf einer Fremd-DNA. Zusammen mit der tracr-RNA bildet sie besonders stabile haarnadelförmige Strukturen aus. Das Cas9-Enzym kann dann die beiden DNA-Stränge durchtrennen; allerdings muss in unmittelbarer Nähe ein weiterer kurzer Erkennungsabschnitt liegen (PAM). (Quelle: Max-Planck-Gesellschaft)

schwerpunkt (DARPABAA-14-38). In dieser Ankündigung hat die DARPA zur Einreichung von Vorschlägen zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit von Einsatzsoldaten, zur Erhöhung der Sicherheit in der Biotechnologie und zur Schaffung einer biologisch basierten Produktionsplattform aufgerufen. Die Ausschreibung unterstreicht den aktuellen Fokus der Abteilung auf temporäre Optimierungsmaßnahmen, zu denen die Entwicklung von kurzwirksamen Medikamenten und Biologika gehört, die von der Wundheilung bis zur Verbesserung eines breiten Spektrums kognitiver Fähigkeiten vieles optimieren sollen.

Umfangreiche Forschungsförderung erfolgt in den USA u. a. durch Programme des Department of Defense (DoD), ausgeführt bei DARPA, ONR und ARL. Ein Beispiel hierfür ist das Projekt „Living Foundries 1000 Molecules“ mit einem Budget von 110 Mio US $ zum Aufbau einer Syn-Bio-basierten (Verteidigungs-)Industrie zur Entwicklung und Erprobung von neuen Molekülen, Chemikalien und Werkstoffen mit militärischer Relevanz. In Großbritannien beläuft sich die umfangreiche und ressortübergreifende Förderung für neue Werkstoffe und Baukonstruktionen bis zum Jahr 2020 auf rund 18 Mio £.

Keine konkreten Projektaktivitäten zur Synthetischen Biologie sind bei der European Defence Agency (EDA) erkennbar. Ebenso weist der Ressortforschungsplan des Bundesministeriums der Verteidigung für 2019 ff. keine wehrmedizinischen und/oder wehrtechnischen Aufgaben und Ziele für dieses Fachgebiet aus.

Die NATO hat das Thema Synthetische Biologie beim S&T Symposium „The Future of Warfare“ 2016 aufgegriffen und dabei eine fachliche Kompetenzlücke in der NATO Science and Technology Organization (STO) identifiziert. Diese wird nun durch die Research Task Group (RTG) „Synthetic Biology in Defence: Opportunities and Threats“ im Human Factors and Medicine Panel (HFM-305) analysiert. Im Zeitraum 2018-2021 werden unter deutscher Beteiligung, vertreten durch das Planungsamt der Bundeswehr, die technologischen Fortschritte ermittelt und die Auswirkungen der Synthetischen Biologie auf die Verteidigungsstruktur der NATO untersucht. Fragen in diesem Zusammenhang sind unter anderem die Fähigkeit zur Prävention, zum Schutz und zur Wiederherstellung der Gesundheit von Soldaten während NATO-Operationen.

Vielfältige Potenziale

Die CRISPR/Cas-Technologie zeigt in verschiedenen Bereichen ein hohes Anwendungspotenzial:

- bei der Prävention von monogenen Erkrankungen (z. B. Sichelzellanämie, zystische Fibrose, Hämophilie, Muskeldystrophie),
- bei der Behandlung von Krankheiten, die eine genetische Komponente aufweisen (z. B. Gentherapie bei Krebs),
- bei der Therapie von Infektionen wie HIV durch die Schaffung von Immunität gegen das Virus mit Hilfe einer Modifizierung des CCR5-Rezeptors und schließlich
- bei der Leistungssteigerung, wie z. B. durch das Erreichen phänotypischer Effekte (intellektuelle Fähigkeiten oder sportliche Leistungen).

In einer Präsentation beim 8th ICMM-Workshop on Military Medical Ethics (2018) in Lilienberg, Schweiz, berichtete **Sheena Eagan, MPH, Ph.D**., dass sich ein Großteil der US-Forschung auf das Gebiet der Gen-Editierung für therapeutische Innovationen und zur Krankheitsprävention konzentriere, das Militär aber an der Beantwortung der Frage interessiert sei, wie diese Technologie leistungsfähigere Soldaten hervorbringen könne. Dies zeige auch die Zusammenfassung „Genetische Manipulation und die Zukunft des Amerikanischen Kriegskämpfers“. Eagan bezieht sich hier auf aktuelle Berichte, in denen die Autoren spekulieren, dass die neuen Technologien es Soldaten ermöglichen könnten, mit über-

menschlicher Geschwindigkeit zu laufen, hohe Lasten zu tragen, von ihren Fettspeichern zu leben wie auch ohne Schlaf auf langen Märschen auszukommen.

Mit dem Aufkommen der CRISPR/Cas-Technologie und der Möglichkeit zur permanenten Genverbesserung von Angehörigen des Militärs bedarf es einer Debatte und weiterer Überlegungen darüber, wo die ethische Grenze bei der militärischen Leistungsoptimierung von Menschen gezogen werden sollte. Besonders interessant ist dabei die Forschung im Hinblick auf die mögliche Exposition gegenüber biologischen Stoffen und wie eine Bedrohung durch nicht-tödliche Waffen (z. B. biologische Agenzien) bekämpft werden kann. Hier sei auf die von der DARPA geförderten Forschungsarbeiten an einer Prophylaxe gegen reisebedingte Magen-Darm-Infektionen verwiesen, bei der speziell programmierte Bakterien auch selbst zur Erkennung und Bekämpfung von Erregern genutzt werden.

Denkbare militärische Anwendungen

Die CRISPR/Cas-Technologie wurde Berichten zufolge zur Korrektur von Gendefekten bei menschlichen Embryonen eingesetzt und gilt als bedeutsam für die Verbesserung assistierter Reproduktionstechnologien. Auch wenn die gentechnische Forschung an menschlichen Embryonen aufgrund regulatorischer Einschränkungen weitgehend außerhalb der Vereinigten Staaten durchgeführt wird, so haben dennoch einige dieser Anträge Relevanz für Initiativen des DoD.

Weitere militärische Anwendungen von CRISPR/Cas könnten die direkte „Verbesserung“ von Soldaten betreffen, da der Mensch begrenzender Faktor bei der Kriegsführung bleibt. Während die Waffen immer ausgefeilter geworden sind, müssen in modernen „Wargame“-Übungen Vorkehrungen getroffen werden, damit Soldaten schlafen, Nahrung erhalten und nach einem Trauma oder einer Verletzung Zeit zur Heilung finden. Science-Fiction hat Bilder von Einsatzsoldaten mit Superkraft, verbesserter Sehfähigkeit und begrenzten psychosomatischen Reaktionen auf die Schrecken des Krieges beschworen.

Die CRISPR/Cas-Forschung im privaten Sektor tendiert auch zu Verbesserungen, die für militärische Anwendungen wünschenswert sein könnten. So produzierte beispielsweise eine Studie mit CRISPR-vermittelter Genaufbereitung von Beagle-Embryonen Welpen mit doppelter Muskelmasse, was direkte Auswirkungen auf die Humanforschung haben kann. Auch haben Wissenschaftler Gene von anderen Arten isoliert, die theoretisch gentechnisch verändert werden könnten, um den Menschen zu verbessern, beispielsweise um bei schlechten Lichtverältnissen im Infrarotbereich sehen zu können - dank Thermorezeptoren von Reptilien. Sogar ein potenzielles Kandidatengen für eine posttraumatische Belastungsstörung wurde beschrieben, was darauf hindeutet, dass es eines Tages möglich sein könnte, die emotionale Distanz zu lösen, unter der Soldaten nach Kriegseinsätzen vermehrt leiden. Solchen experimentellen Bemühungen dürften große regulatorische Hürden entgegenstehen, sollten sie jemals ernsthaft für die Entwicklung in Betracht gezogen werden.

Dennoch wird die Verfügbarkeit der CRISPR/Cas-Technologie wahrscheinlich sowohl die Politik als auch die Praxis in der Gesundheits- und Leistungsforschung von Einsatzsoldaten beeinflussen. CRISPR/Cas selbst könnte im Dual-Use zur Herstellung biologischer Kampfstoffe eingesetzt werden, und das Militär muss sich überlegen, wie der „Kämpfer“ für die Abwehr bei einem hypothetischen Angriff optimiert werden kann.

Soldaten nahezu aller Streitkräfte unterliegen obligatorischen Impfprogrammen, um sich während des Einsatzes vor Infektionen – ggf. auch biologischen Kampfmitteln – zu schützen. Es kann sich jedoch als schwierig erweisen, wirksame Impfstoffe für einige dieser neuen und neu auftretenden biologischen Bedrohungen zu entwickeln. Erste Arbeiten zur Identifizierung von Kandidatengenen, die eine Empfindlichkeit gegenüber Anthrax vermitteln, könnten den Grundstein für diese Art von Studien legen. Die reduzierte Expression eines solchen Gens, des Kapillar-Morphogenese Gens 2 (CMG2), korreliert stark mit einer geringeren Anfälligkeit für Anthrax. Interessanterweise exprimieren Personen, die eng miteinander verwandt sind, CMG2 auf ähnlichen Ebenen, was darauf hindeuten könnte, dass die Empfindlichkeit gegenüber diesen Arten von Bioagenzien vererbbar sein kann.

Wenn Gene wie CMG2 validiert werden können, könnte das CRISPR/Cas-System auf verschiedene Weise genutzt werden, von denen einige überhaupt nicht mit einer Genbearbeitung verbunden sind. Im Jahr 2012 entwickelte ein Forscherteam ein Cas9-Enzym, das nicht in der Lage war, DNA zu schneiden. Im Wesentlichen könnte die CRISPR/Cas9-Maschine auf einen bestimmten Ort im Genom gerichtet und entweder als Genpromotor oder Suppressor verwendet werden, eine Art Ein-/Ausschalter für bestimmte Gene.

Noch wichtiger ist, dass die Auswirkungen reversibel sein könnten. Eine Studie berichtete über die gezielte Stilllegung von CMG-Rezeptoren, die vor Anthraxtoxin geschützt sind. Mögliche Vorteile sind ein kürzerer Zeitrahmen zwischen der Impfung von Soldaten und ihrem Einsatz sowie die Fähigkeit, Effekte im Laufe der Zeit auf natürliche Weise umzukehren. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den genauen Zeitpunkt für solche Impfungen zu bestimmen und festzustellen, wie lange die erwartete Reaktion andauern wird.

Ethische Fragen

Kritische Überlegungen zur Nutzung der CRISPR/Cas-Methode trug der Inspekteur des belgischen Sanitätsdienstes, **Generalmajor Dr. Geert Laire**, im Rahmen der 6th DiMiMED (2018) in Düsseldorf vor. Für ihn stellt sich die Frage, wie wir ein verantwortungsvolles Forschungsverhalten in der Genmanipulation sicherstellen können und ob die Suche nach einem Supersoldaten ein problematisches Beispiel für Eugenik sei. Seiner Ansicht nach wirft die Nutzung von CRISPR/Cas erhebliche moralische Fragen nach der ethischen Angemessenheit auf, den menschlichen Organismus aus medizinischen Gründen zu verbessern oder dies präventiv für militärische Zwecke zu tun.

Mahnend wandte er sich an das Auditorium: „Wie weit dürfen wir gehen? Welches sind die Krankheiten oder Merkmale, in die wir eingreifen dürfen? Und wer bestimmt, was eine Erkrankung ist und was nicht?“ In diesem Zusammenhang erinnerte er daran, dass vor fünfzig Jahren Homosexualität im „Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen“ enthalten war und machte nachdrücklich darauf aufmerksam, dass sich unsere Wahrnehmung von Krankheit über die Jahre gesellschaftsbedingt verändern kann.

Keimbahnintervention

Während die Nutzung der CRISPR/Cas-Methode an somatischen Zellen als weitgehend unkritisch eingestuft wird, ist die Keimbahnintervention erheblich umstritten. Kritiker führen insbesondere ins Feld, dass Genveränderungen vererbbar sind und durch den Eingriff künftige Individuen ohne ihr Einverständnis behandelt werden. Der Deutsche Ethikrat hat diese Situation in seiner Stellungnahme „Eingriffe in die menschliche Keimbahn“ (2019) aufgegriffen und postuliert, dass eine Beurteilung nur unter Berücksichtigung von acht ethischen Orientierungsmaßstäben erfolgen kann:

- Menschenwürde,
- Lebens- und Integritätsschutz,
- Freiheit,
- Schädigungsvermeidung und Wohltätigkeit,
- Natürlichkeit,
- Gerechtigkeit,
- Solidarität und
- Verantwortung.

Um die wesentlichen Fragen, Argumente und Positionen transparent zu machen, sind diese in einem analytischen Instrumentarium zusammengefasst und die möglichen Entscheidungspfade und ihre Konsequenzen in einem Entscheidungsbaum visualisiert. Mit Blick auf die Möglichkeiten des Enhancements wird zwar ein breites und vielgestaltiges Spektrum anerkannt, ob und welche dieser Szenarien auf lange Sicht technisch realisierbar erscheinen, ist jedoch umstritten. Notwendige Bedingung für die Zulässigkeit solcher Eingriffe wäre, dass sie den normativen Kriterien eines akzeptablen („erlaubten“) Risikos genügten. Ob diese Bedingung jemals erreichbar sein wird, halten alle an dieser Diskussion Beteiligten zumindest für ungewiss; vielen erscheint es ausgeschlossen.

Soldat der Zukunft – ‚genetically super enhanced‘?

Aufgabe des Sanitätsdienstes der Bundeswehr ist es, die Gesundheit der Soldatinnen und Soldaten zu schützen, zu erhalten und wiederherzustellen. Fortschritte in Molekularbiologie, Humangenetik und Bioinformatik ermöglichen bereits, viele genetisch bedingte Veranlagungen und Risikofaktoren zu testen – wie auch mit der CRISPR/Cas-Technologie künftig gezielte Eingriffe in Soma und Keimbahn vorzunehmen. Aus wehrmedizinischer Sicht könnte sich die Frage der Nutzbarmachung neuer Methoden und daraus resultierender Ergebnisse beispielsweise für die künftige Einsatzplanung stellen. Die Fähigkeit wie auch die Sicherheit des Individuums wären hierbei gleichermaßen zu betrachten, insbesondere mit Blick auf ein Szenario, in Kampfhandlungen möglicherweise genetisch „optimierten“ Soldaten gegenüber zu stehen.

„Genetic Enhancement“ betrifft jeden Staat und seine Streitkräfte – unabhängig davon, ob Anwendungen proaktiv vorangetrieben, defensive Gegenstrategien entworfen oder zunächst aktuelle Entwicklungstendenzen weltweit beobachtet werden. Deshalb bedarf es der Identifikation neuer Bedrohungspotenziale sowie der Schaffung eines Bewusstseins für mögliche Nutzungs- und Missbrauchspotenziale.

Das Kernproblem wird sich aber nicht mit einer Kosten-Nutzen-Risiko-Abwägung lösen lassen. Vielmehr ist es die gesamtgesellschaftliche Haltung eines jeden Staates, die darüber entscheidet, ob die mögliche Stärkung künftiger Sicherheitsherausforderungen den Eingriff mit seinen Auswirkungen auf nachfolgende Generationen rechtfertigen würde.

Durch immer neue gentechnologische Möglichkeiten wird das Thema zur bleibenden Herausforderung, der es sich kurzfristig und vor allem ergebnisoffen zu stellen gilt – international, interdisziplinär, funktions- und ebenenübergreifend – ganz gleich, ob von militärischer oder ziviler Initiative ausgehend, bestenfalls im gemeinsamen Diskurs um das „Menschsein im potenziell transhumanistischen Zeitalter“.

Im Gespräch: Wissenschaft und Ethik

Chancen und Risiken der CRISPR/Cas-Methode haben Samuel H. Sternberg, Ph.D., Assistant Professor am Department of Biochemistry and Molecular Biophysics an der Columbia University, New York und Professor Dr. Ursula Klingmüller, Mitglied des Deutschen Ethikrats und Leiterin der Abteilung „Systembiologie der Signaltransduktion“ am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, in dem nachfolgenden Interview vertieft. Ausgehend von ihren Vorträgen bei der 16th Medical Biodefense Conference am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr nahmen die beiden Wissenschaftler aus ihrer jeweiligen Perspektive zu den Themenbereichen neuer gentechnischer Möglichkeiten, den Verfahrensansätzen, ethischen Aspekten wie auch der möglichen Bedeutung für die Streitkräfte Stellung und wagten abschließend einen Blick in die Zukunft.

CRISPR/Cas – Beginn eines neuen Zeitalters in den Biowissenschaften?

Nina Passoth: Auf die breite Öffentlichkeit wirkt CRISPR/Cas noch immer wie ein Schreckgespenst. War es für Sie als Wissenschaftler eine logische, absehbare Entwicklung in den Lebenswissenschaften?

Samuel Sternberg, Ph.D.: Die CRISPR-Technologie hat bereits die Art und Weise, wie Wissenschaftler in der Biologie forschen, revolutioniert. Ich glaube jedoch, dass wir in den kommenden Jahren sehen werden, wie diese Technologie die Gesellschaft zunehmend in immer größerem Umfang beeinflussen wird. Beispielsweise werden sich unsere Fähigkeiten verbessern, das Genom von Pflanzen zu verändern, um dürreresistente Pflanzen wie auch Sorten, die einem sich ändernden Klima besser standhalten, zu züchten. Bei der Behandlung von genetisch bedingten Krankheiten und wie auch bei Krebs kommt CRISPR bereits zur klinischen Anwendung und bietet neue Präzisionstherapien, die krankheitsverursachende Mutationen direkt an der Quelle korrigieren.

Prof. Dr. Ursula Klingmüller: Man muss wissen, dass die CRISPR basierte Technologie nur ein Teil einer langjährigen Entwicklung ist. Schon seit Jahren arbeiten wir mit Werkzeugen, die gezielt die Erbsubstanz schneiden können. Mit CRISPR/Cas ist es jedoch einfacher geworden, eine „Gen-Schere“ herzustellen. Der Trick besteht darin, dass wir das Erkennen einer bestimmten DNA-Sequenz und den Vorgang des Schneidens der DNA auf verschiedene Moleküle aufgeteilt haben, die miteinander interagieren.
Im Fall von CRISPR/Cas ist es so: Mit CRISPR kann man über eine RNA-Sequenz, die man relativ leicht manipulieren kann, eine ganz spezifische DNA-Zielsequenz im Genom erkennen. Das Enzym Cas9 schneidet als Endonuklease dann den DNA-Strang genau an der von CRISPR erkannten Stelle. CRISPR/Cas ist aber nicht die erste und einzige Methode, DNA gezielt zu schneiden. Zuvor haben wir mit Enzymen, wie zum Beispiel Zinkfinger-Nukleasen oder TALENs gearbeitet. Dabei hat man jedoch das ganze Protein mit seiner komplexen Struktur jedes Mal verändern müssen, damit die richtigen Schnittstellen im Genom erkannt und geschnitten werden konnten. Frühere Methoden waren ebenso gezielt einsetzbar. Was viele nicht wissen, ist außerdem: auch CRISPR/Cas schneidet nicht immer gezielt. Es ist heute nach wie vor ein großes Problem, dass CRISPR/Cas auch unerwünschte Effekte haben kann, wenn es die DNA an der falschen Stelle schneidet. Ein Restrisiko wird es auch mit CRISPR/Cas immer geben, weil biologische Reaktionen meist nicht zu 100 Prozent ablaufen.
Natürlich versuchen wir dies zu ändern und werden die Technologie sicher weiter verbessern. Unabhängig davon könnte es auch gut sein, dass irgendwann eine ganz andere Technologie entwickelt wird, mit der wir dann die Aufgaben besser erledigen können.

Nina Passoth: Brauchte es erst die „Chinesischen Zwillinge“, um das Thema in die breite Öffentlichkeit zu kommunizieren, die fachliche Diskussion zu intensivieren und Fakten unter juristischen wie auch ethischen Gesichtspunkten zu schaffen?

Sam Sternberg, Ph.D.: Es wird auch weiterhin Diskussionen über den Einsatz von CRISPR in der menschlichen Fortpflanzung geben und die jüngste Geburt von Zwillingsmädchen in China, deren Genome angeblich mit CRISPR verändert wurden, unterstreicht die dringende Notwendigkeit, dieses beunruhigende und kontroverse Thema anzugehen. Zu den zahlreichen wichtigen Diskussionsfeldern zählen die ethischen Konsequenzen, regulatorischen und sicherheitstechnischen Bedenken sowie die Auswirkungen dieser Art von Interventionen auf die Gesellschaft.

Prof. Dr. Klingmüller: Hier vermischen sich in der Wahrnehmung CRISPR/Cas und Keimbahnintervention, die beide nicht direkt zusammengehören. Letztere ist der Angriffsort, CRISPR/Cas hingegen die Methode, welche sowohl an normalen Körperzellen wie auch an Keimzellen angewendet werden kann. Somit ist die eigentliche

Anmerkung: Das Interview mit Samuel Sternberg, Ph.D., wurde in englischer Sprache geführt, Prof. Dr. Ursula Klingmüller vertritt ihre persönliche Meinung.

Anwendung ethisch diskussionwürdig, nicht das „Werkzeug“. Dieses häufige Missverständnis habe ich in der Stellungnahme „Eingriffe in die menschliche Keimbahn“ des Deutschen Ethikrats zum Anlass genommen, im wissenschaftlichen Teil den Sachstand darzulegen, um zunächst die Prinzipien und die Problematik der Technologie darzustellen.
Die Bekanntgabe der Geburt der „Chinesischen Zwillinge“ war ein sehr problematischer Vorfall, weil gleich mehrere Dinge unglücklich gelaufen sind. Zum einen wurden in China diverse Vorschriften unterlaufen, zum anderen wurden die Ergebnisse am Vorabend einer großen Konferenz publik gemacht, was wie der Versuch wirkte, eine möglichst große Sensation zu verkünden.
Besonders problematisch war, dass hier mit einem Eingriff in die Keimbahn gestartet wurde, der vom ethischen Aspekt her erst an letzter Stelle der denkbaren Interventionen, nämlich im Bereich Enhancement anzusiedeln ist. Es wurde ein Rezeptor inaktiviert, der nicht nur für die Vermittlung der Infektion des HIV eine Rolle spielt, sondern ganz vielfältige Funktionen im Immunsystem hat. Die Folgen dieser Inaktivierung sind damit überhaupt nicht abzuschätzen. Somit war gar keine Verhältnismäßigkeit gegeben, denn gegen HIV und viele andere Infektionskrankheiten kann man sich auf andere Weise schützen. Hier wurde in ein Gefüge eingegriffen, das wir noch gar nicht vollständig verstehen.

Nina Passoth: Gehen wir mit CRISPR/Cas dem „künstlichen Menschen“ entgegen?

Prof. Dr. Klingmüller: Die Diskussion um Designer-Babys wird schon lange geführt und regt die Fantasie der Menschen immer wieder an. Natürlich scheint uns die Anwendung der CRISPR/Cas-Technologie bei den Zwillingsmädchen das Thema noch näher zu bringen. Doch die technischen Schwierigkeiten sind in diesem Bereich nach wie vor enorm. Als Forscherin hatte ich sehr lange große Zweifel, ob diese Technologie überhaupt in nächster Zukunft in diesem Ausmaß zur Anwendung kommen kann – so dass man tatsächlich sinnvoll in die Keimbahn eingreifen kann, denn wir sehen im Labor immer noch die großen technischen Tücken. Und wir wissen noch gar nicht genug darüber, wie die verschiedenen Prozesse genau funktionieren, in die wir da eingreifen würden.

CRISPR/Cas – kurzfristiger Hype oder sich breit etablierende Methode?

Nina Passoth: Ist CRISPR/Cas aus Ihrer Sicht einzigartig?

Sam Sternberg, Ph.D.: Als akademischer Wissenschaftler und jemand, der lange bevor es die CRISPR-basierte Gen-Editing-Technologie gab, mit der Arbeit an CRISPR/Cas begonnen hat, bin ich noch immer fasziniert von der Grundlagenforschung. Schließlich wurde CRISPR nicht vom Menschen erfunden: Es wurde von Bakterien entwickelt, um virale Infektionen zu bekämpfen! Noch immer gibt es sehr interessante Fragen zu untersuchen, z. B. wie verschiedene Bakterien verschiedene Arten von CRISPR verwenden, um Viren auf unterschiedliche Weise zu erkennen. Wir wissen jetzt, dass einige von ihnen DNA, andere RNA erkennen; einige führen einfache DNA-Brüche ein, während andere die virale DNA in kleine Stücke zerteilen; einige sind hochspezifisch, während andere größere Toleranzen für Abweichungen, wie Fehlpaarungen, aufweisen.

Prof. Dr. Klingmüller: Ich würde CRISPR/Cas nicht als einzigartig einstufen. Für mich ist es einfach ein zusätzlicher Weg, der eventuell neue therapeutische Möglichkeiten bei Krankheiten eröffnen könnte, bei denen wir keine anderen Optionen sehen.

Nina Passoth: Was hat für Sie den Reiz der Forschung ausgemacht?

Sam Sternberg, Ph.D.: Die Erforschung dieses natürlichen Immunsystems wird nicht nur unsere Wertschätzung für das immer noch andauernde „Wettrüsten“ zwischen Bakterien und Viren – Wirt und Parasit – erweitern, sondern auch weiterhin neue Werkzeuge zur Manipulation des Genoms in technischen Anwendungen anregen. So hat beispielsweise mein Labor an der Columbia University kürzlich eine geniale Methode entdeckt, bei der Transposons oder „springende Gene“ CRISPR/Cas entführt haben, um eine neue Methode der Verbreitung genetischer Informationen in Bakteriengenomen zu ermöglichen. Indem wir herausgefunden haben, wie das funktioniert, konnten wir jetzt neue „Integrasen“ entwerfen – Versionen von CRISPR, die genetische Informationen direkt in ein Genom einfügen können, ohne überhaupt einen DNA-Bruch zu verursachen!

CRISPR/Cas – Streben nach Heilung und Enhancement um jeden Preis?

Nina Passoth: Bietet CRISPR/Cas die Chance, Erbkrankheiten zu heilen wie auch die Vererbung von Gendefekten zu vermeiden?

Prof. Dr. Klingmüller: Meiner Meinung nach nicht. Wir sind zwar mit der CRISPR/Cas-basierten Technologie in der Lage, Gene gezielt zu verändern, und damit könnte es möglich werden, dass man auch gezielt in die menschliche Keimbahn eingreifen kann, doch entstehen Gende-

fekte auch immer wieder neu und es lassen sich die allerwenigsten Erbkrankheiten auf einen einzigen Gendefekt zurückführen. Die allermeisten Erkrankungen hängen ganz stark von der Regulation durch mehrere Gene wie auch von Umwelteinflüssen ab und deswegen sind die Zusammenhänge noch sehr wenig verstanden. Im Deutschen Ethikrat haben wir uns für unsere Stellungnahme auf den Einsatz der CRISPR/Cas-Technologie für die Keimbahnintervention beschränkt. Auf diese Weise können veränderte Gene auf die nächste Generation übertragen und so Erbkrankheiten vermieden werden oder auch andere „gewünschte" Veränderungen dauerhaft in einer Familie weitergegeben werden, aber es entstehen auch erhebliche ethische Herausforderungen.

Nina Passoth: Sie erwähnen hier die Stellungnahme „Eingriffe in die menschliche Keimbahn", welche im Mai 2019 vom Deutschen Ethikrat herausgegeben worden ist. Weshalb diese Fokussierung?

Prof. Dr. Klingmüller: Weil man mit einem Keimbahneingriff eine Entscheidung für einen nicht geborenen Menschen – und somit für die nächste Generation – trifft. Dies ist eine ganz andere Dimension der Verantwortung als wenn man für sich selbst das Risiko kennt und in eine somatische Gentherapie einwilligt. Wenn wir in der Keimbahn intervenieren, greifen wir in das Recht eines Jeden ein, selbstbestimmt über sein Leben zu entscheiden. Dabei geht es nicht um die Anwendung von CRISPR/Cas im Speziellen, sondern grundsätzlich um die Möglichkeit eines Keimbahneingriffs, gleich mit welcher Methode.
Nach langer Diskussion hat der Deutsche Ethikrat die Keimbahnintervention nicht grundsätzlich abgelehnt. Wichtig war mir in diesem Zusammenhang, dass Sorge dafür getragen wird, dass Forschung in diesem Bereich unter ethisch vertretbaren und verlässlichen Maßstäben durchgeführt wird, um solche Auswüchse, wie wir sie in China gesehen haben, zu verhindern. Wir können unsere Augen nicht davor verschließen, dass es zu dieser Entwicklung gekommen ist. Eine besondere Verantwortung besteht darin, Forschung und deren Anwendung in ethisch vertretbare und angemessene Bahnen zu lenken.

Nina Passoth: Ist eine weltweite Vereinbarung über Forschung und Anwendung der Methode notwendig und möglich?

Sam Sternberg, Ph.D.: Obwohl die Vorstellung eines internationalen Konsenses – vielleicht sogar eines Vertrages – über den Einsatz der CRISPR-Technologie bei menschlichen Embryonen und der menschlichen Fortpflanzung attraktiv ist, halte ich es für äußerst schwierig, dies auf sinnvolle Weise zu erreichen. Unterschiedliche Kulturen und Rechtsordnungen werden unterschiedliche Einstellungen und Ansätze zu diesem Thema haben. Daher kann es auch unangemessen sein, zu erwarten, dass eine verbindliche Vereinbarung weltweit erzielt werden kann. Dennoch glaube ich nicht, dass dies die Notwendigkeit bedeutender, internationaler Diskussionen mindert. Wir als Gesellschaft dürfen nicht davor zurückzuschrecken, sondern müssen dieses kontroverse und schwierige Thema angehen. Das bedeutet, so viele Interessengruppen wie möglich in die Überlegungen einzubeziehen und gemeinsam zu diskutieren, wie es am besten gelingt, diese Technologie auf sichere und gerechte Weise zum Nutzen der Gesellschaft einzusetzen.

Nina Passoth: Laufen wir Gefahr zur Entwicklung einer modernen Eugenik?

Prof. Dr. Klingmüller: Hier haben wir eine besondere Verantwortung und müssen deswegen eine transparente internationale Diskussion führen. Mit Hilfe einer Vereinbarung muss ausgeschlossen werden, dass es zu solchen Auswüchsen kommen kann!

Nina Passoth: Berücksichtigt Ihre Stellungnahme diesen gerade für Deutschland aus der Geschichte heraus so wichtigen Aspekt?

Prof. Dr. Klingmüller: Es ist essenziell, die Diskussion anzustoßen und klar zu machen, dass es sich um einen Prozess handelt, den wir jetzt sehr aktiv begleiten sollten. Meiner Meinung nach ist es aber besonders wichtig, dass die Forschung möglichst in vitro und ohne Embryonenverbrauch durchgeführt wird. Ein sehr grundlegendes Produkt der Arbeit im Deutschen Ethikrat ist der sogenannte Entscheidungsbaum. Er zeigt auf, welche verschiedenen Ebenen betrachtet werden müssen und wo überall Entscheidungen zu treffen sind.

CRISPR/Cas – auf dem Weg zum ‚super soldier'?

Nina Passoth: Was, wenn sich das Militär die Nutzung zu eigen macht? Oder hat das Thema aus Ihrer Sicht womöglich keine militärische Relevanz?

Prof. Dr. Klingmüller: Wenn Sie bei dieser Frage an die Veränderung von Mikroorganismen denken, dann brauchen wir dazu kein CRISPR/Cas – das können wir schon lange. Die Manipulation von Bakterien und Viren ist eher eine Fleißaufgabe und bei dieser wäre CRISPR/Cas nur eine Änderung im Verfahren nebst beschleunigtem Ergebnis. Mit entsprechender krimineller Energie kann das Ziel

aber auch mit allen bisherigen Ansätzen erreicht werden. Hinzu kommt: Wenn man in Richtung Prävention gegenüber modifizierten Erregern denkt, so sprechen wir bei der Keimbahnintervention über einen ganz anderen Zeitraum. Die Ergebnisse einer Keimbahnintervention würden erst nach etwa 20 Jahren zum Tragen kommen. Dann sind längst neue Keime entwickelt, die auf andere Weise manipuliert und schadhaft sind. Die Zeitskalen sind einfach nicht kohärent, wenn wir über die Möglichkeit der Keimbahnintervention als Schutzstrategie vor Biowaffen nachdenken.

Nina Passoth: Denkbar wäre auch die Entwicklung von der Therapie zum genetischen Enhancement.

Prof. Dr. Klingmüller: Diesen Punkt sprechen wir in der Stellungnahme ebenfalls an – natürlich vor allem für den zivilen Bereich. Es ist das am schwersten zu greifende Thema, weil es fließende Übergänge zwischen Krankheitsprävention und der Verbesserung von Eigenschaften eines Menschen gibt. Außerdem handelt es sich um eine Entscheidung der Eltern über die Zukunft ihres Kindes – was einer Instrumentalisierung gleichkommt und daher ethisch sehr problematisch ist. Eigenschaften, die in diesem Zusammenhang immer wieder diskutiert werden, sind beispielsweise Intelligenz, Größe, Gewicht, Ausdauer und Sehfähigkeit, die jedoch alle von dem Zusammenspiel einer Vielzahl an Genen abhängen. Um diese Zusammenhänge zu erforschen bedarf es einer großen Datenbasis. Hinzu kommt, dass Gene häufig viele Aufgaben „überlappend" codieren und die entsprechenden Proteine in verschiedenen Situationen unterschiedliche Funktionen übernehmen. Und ein vermeintlicher Vorteil kann sich in einer anderen Situation als Nachteil erweisen.

Nina Passoth: Stichwort „Big Data" – welchen Beitrag leistet das Management großer Datenmengen?

Prof. Dr. Klingmüller: Big Data bietet neue Möglichkeiten, anhand großer Datensammlungen gemeinsame Veränderungen an Patienten mit ähnlichen Erkrankungen oder auch gesunden Probanden feststellen zu können. Bei den Genomuntersuchungen muss man aber bedenken, dass auch ganz unterschiedliche Veränderungen zur gleichen Krankheit führen können, was noch immer kaum verstanden ist.
Durch die verbesserten Möglichkeiten, Patienten basierend auf gemeinsamen Mustern zu gruppieren, könnte die Behandlung besser werden. Das ist ein Fortschritt, aber noch nicht die Lösung. Wir müssen Mechanismen, die zur Krankheitsentstehung beitragen, besser verstehen, um tatsächlich Behandlungsmöglichkeiten für den einzelnen Patienten zu optimieren.

Auch könnte man große Datensammlungen zur Verbesserung der Krankheitsprävention nutzen, indem man Patienten vergleicht, die beispielsweise erst in hohem Alter an Krebs erkrankt sind. So könnte man versuchen herauszufinden, ob es gewisse zentrale Schalter gibt, die man dann bei einem Kind über die Keimbahn einführen könnte. Aber das liegt ganz weit in der Zukunft. Big Data gibt uns heute einfach nur neue Möglichkeiten gemeinsame Muster zu entschlüsseln.

CRISPR/Cas – ein Blick in die Zukunft…

Nina Passoth: Kommen wir noch einmal zurück auf die Menschenwürde. Wird sich das Verständnis vom Menschsein verändern?

Prof. Dr. Klingmüller: Die Keimbahnintervention – ob mit oder ohne zu Hilfenahme von CRISPR/Cas – greift in die Menschenwürde ein, indem sie dem Individuum die Freiheit nimmt, selber über das eigene Leben beziehungsweise die eigene Gesundheit entscheiden zu können. Dem gegenüber steht aber auch die Verantwortung gegenüber der künftigen Generation, denn niemand kann wollen, dass Kinder an denselben schwerwiegenden Krankheiten wie ihre Eltern leiden müssen.

Nina Passoth: Deutschland und die USA, zwei Nationen mit unterschiedlichem Umgang und Verständnis in der biowissenschaftlichen Forschung? Was würden Sie sich aus Ihrer nationalen Perspektive in der Diskussion um die Weiterentwicklung und Anwendungsorientierung wünschen?

Prof. Dr. Klingmüller: Innerhalb der Forschung tauschen wir uns sehr oft aus, wobei Unterschiede in der gesellschaftlichen Einstellung erkennbar sind. Die USA ist sehr viel „forschungsfreundlicher", es gibt andere gesetzliche Vorgaben und eine Diskussion ethischer Fragen wird weniger geführt.

Nina Passoth: Welches ist Ihr größter Wunsch im Gesamtzusammenhang mit CRISPR für die Zukunft?

Sam Sternberg, Ph.D.: Wie die meisten meiner Kollegen wünsche ich mir, dass die CRISPR-Technologie die Welt für immer verändern kann. Ich würde gerne in einer Welt leben, in der genetisch bedingte Krankheiten und Krebserkrankungen auf DNA-Ebene behandelbar sind; in einer Welt, in der neue Zell- und Gentherapien Krankheiten heilen können, für die wir heute keine wirksamen Mittel haben. CRISPR ist nur eine der erstaunlichen neuen Entdeckungen, die jedes Jahr in den biomedizinischen Wis-

senschaften gemacht werden, und ich denke, wir müssen uns weiterhin darauf konzentrieren, unser Wissen über die Biologie von CRISPR zu nutzen, um die bestmöglichen medizinischen Durchbrüche zu erzielen.

Prof. Dr. Klingmüller: Auch wenn die Forschung sehr international ist, gibt es große kulturelle Unterschiede. Hieraus sollten wir den Vorteil schöpfen, eine gemeinsame Institution aufzubauen sowie allgemeinverbindliche Vereinbarungen für die Weiterentwicklung und Anwendung der Technologie zu treffen. Mein größter Wunsch ist es, dass die Forschung in einem kontrollierten Rahmen verläuft – dass Forschung nicht unterbunden, sondern in vernünftigen, ethisch vertretbaren Maßen gefördert wird, um Menschen zu helfen, denen nur so geholfen werden kann.

Nina Passoth: Und Ihre Vision zur Entwicklung von Chancen und Risiken?

Sam Sternberg, Ph.D.: Sicher, es wird weitere Risiken geben, die unvermeidlich auf dem Weg dorthin auftreten werden – wie man neue Medikamente am besten auf den Markt bringt, wie man sicherstellt, dass neue Behandlungen erschwinglich und zugänglich sind, wie man gewährleistet, dass die Patienten alle Vor- und Nachteile neuer Behandlungen verstehen. Und es wird neue Anwendungen geben, die auf diesem Weg konzipiert werden und umstrittener sind als andere. Aber ich denke, wir sind auf dem besten Weg, diese unglaubliche Technologie auf eine Weise zu nutzen, die die Welt zu einem besseren Ort macht und ich hoffe, einen kleinen Teil dazu beitragen zu können.

Samuel H. Sternberg, Ph.D.

erwarb 2007 seinen B.A. in Biochemie an der Columbia University, New York. Von 2009-2014 promovierte er in der Arbeitsgruppe von Professor Jennifer Doudna an der University of California, Berkeley, seinen Ph.D. in Chemie erhielt er für das Thema „Mechanism and engineering of CRISPR-associated endonucleases“. Hier wie auch in seiner Postdoc-Zeit befasste er sich mit dem Mechanismus des Nukleinsäure-Targetings durch RNA-gesteuerte bakterielle Immunsysteme (CRISPR/Cas) und der Entwicklung dieser Systeme für das Genetic Engineering.
Sternberg erhielt ein Doktorandenstipendium des Department of Defense und der National Science Foundation sowie den Scaringe Award der RNA Society und den Harold Weintraub Graduate Student Award des Fred Hutchinson Cancer Research Center. Nach einer kurzen Zeit als Postdoc und Buchautor arbeitete Sternberg 2016 als Wissenschaftler und Gruppenleiter für Technologieentwicklung beim Biotech-Start-up Caribou Biosciences, 2017 war er Co-Founder und Scientific Advisory Board Member von Dahlia Biosciences, Inc., San Francisco, CA. Seit Anfang 2018 ist Sternberg als Assistant Professor am Department of Biochemistry and Molecular Biophysics an der Columbia University tätig.

Prof. Dr. rer. nat. Ursula Klingmüller

studierte Biologie, erwarb an der Universität Heidelberg 1988 ihr Diplom und promovierte ebenda 1992 in Molekularer Virologie. Von 1992-1993 ging sie als Postdoktorandin an die Harvard Medical School, Boston, hiernach in selbiger Funktion bis 1996 an das Whitehead Institute for Biomedial Research, Cambridge, USA. Von 1996-2003 leitete sie am Freiburger Max-Planck-Institut für Immunbiologie eine eigenständige Hans-Spemann-Nachwuchsgruppe. 2003 erfolgte der Wechsel an das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, wo sie zunächst eine Theodor Boveri Nachwuchsgruppe leitete und ihr 2007 die Abteilung „Systembiologie der Signalübertragung“ anvertraut wurde. Schwerpunkt ihrer Arbeit ist die Kombination der quantitativen Analyse der Informationsverarbeitung molekularer Mechanismen mit der mathematischen Modellierung, um wichtige regulatorische Mechanismen zu entschlüsseln und Strategien für eine wirksame Intervention bei Krankheiten wie Krebs vorherzusagen.
Sie habilitierte im Jahr 2000 an der Universität Freiburg und erhielt die Venia Legendi für Molekular Biologie und Genetik. Seit 2011 hat sie eine W3-Professur an der Universität Heidelberg inne, 2016 erfolgte ihre Berufung in den Deutschen Ethikrat.

Literatur (Auswahl)

CRISPR/Cas

1. Brokowski C, Adli M: CRISPR Ethics: Moral Considerations for Applications of a Powerful Tool. J Mol Biol. 2019; 431(1): 88-101.
2. Cathomen T, Puchta H (Hrsg.): CRISPR/Cas9: einschneidende Revolution in der Gentechnik. Berlin: Springer, 2018.
3. Doudna JA, Sternberg SH: Eingriff in die Evolution: die Macht der CRISPR-Technologie und die Frage, wie wir sie nutzen wollen. Berlin: Springer, 2018.
4. Greene M, Master Z: Ethical Issues of Using CRISPR Technologies for Research on Military Enhancement. J Bioeth Inq 2018; 15(3): 327-335.
5. Hardt A: Technikfolgenabschätzung des CRISPR/Cas-Systems: über die Anwendung in der menschlichen Keimbahn. Berlin: Walter de Gruyter, 2019.
6. Li C, Qian H: A double-edged sword: CRISPR-Cas9 is emerging as a revolutionary technique for genome editing. Military Med Res 2015; 2: 25.
7. Ranisch R, Müller AM, Hübner C et al. (Hrsg.): Genome editing – quo vadis? Ethische Fragen zur CRISPR/Cas-Technik. Kritisches Jahrbuch der Philosophie, Bd. 18. Würzburg: Königshausen & Neumann, 2018.
8. Yang X: Applications of CRISPR-Cas9 mediated genome engineering. Military Med Res 2015; 2: 11.

Synthetische Biologie, Genome Editing

1. Burkhardt TA: Operation Rebirth: Captain America and the Ethics of Enhancement. Philosophy Now 2007; 64: 8-10.
2. Deutscher Ethikrat (Hrsg.): Eingriffe in die menschliche Keimbahn. Stellungnahme (Vorabfassung). Berlin: 2019. <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/stellungnahme-eingriffe-in-die-menschliche-keimbahn.pdf>, letzter Zugriff 5. August 2019.
3. Drew TW, Mueller-Doblies UU: Dual use issues in research – A subject of increasing concern? Vaccine 2017; 35(44): 5990-5994.
4. Esvelt K, Millett PD: Genome editing as a national security threat. Rev Sci Tech 2017; 36(2): 459-465.
5. Gatti C: The question of disability in the post-human debate. Critical remarks. Cuad Bioet 2014; 25(85): 445-456.
6. Gyngell C, Bowman-Smart H, Savulescu J: Moral reasons to edit the human genome: picking up from the Nuffield report. J Med Ethics 2019; Jan 24.
7. Heuer CM: Synthetische Biologie. Europäische Sicherheit & Technik 2019; 68(1): 82.
8. Hollmann V: Genome Editing. Europäische Sicherheit & Technik 2018; 67(3): 94.
9. Howard HC, van El CG, Forzano F et al.: One small edit for humans, one giant edit for humankind? Points and questions to consider for a responsible way forward for gene editing in humans. Eur J Hum Genet 2018; 26(1):1-11.
10. Ishii T: Germ line genome editing in clinics: the approaches, objectives and global society. Brief Funct Genomics 2017; 16(1): 46-56.
11. MacIntyre CR: Biopreparedness in the Age of Genetically Engineered Pathogens and Open Access Science: An Urgent Need for a Paradigm Shift. Mil Med 2015; 180(9): 943-949.
12. Metz S: How Far Can the U.S. Military Go to Building a Technology-Enhanced 'Super Soldier'? World Politics Review (Selective Content). 23.09.2016: 1-3.
13. Planungsamt der Bundeswehr, Dezernat Zukunftsanalyse (Hrsg.): Synthetische Biologie. Eine Betrachtung mit dem Schwerpunkt Biosecurity. Reihe: Future Topic. Berlin: 2018.
14. Shivashankar S: The Moral Conundrums of Gene Editing. An Officer's Perspective. Diplomatic Courier 2018; Special Issue, 24-25.
15. So D, Kleiderman E, Touré SB et al.: Disease Resistance and the Definition of Genetic Enhancement. Front Genet 2017; 8: 40.

Manuskriptdaten

Zitierweise
Passoth N: CRISPR/Cas - Technologische und ethische Implikationen des genetischen Enhancements für die Wehrmedizin. WMM 2019; 63(9): 322-331.

Verfasser
Nina Passoth
life sciences communications – Wissenschaftskommunikation & Marketing
Kastanienallee 14, 14050 Berlin
E-Mail: n.passoth@t-online.de

Buchvorstellung

Jennifer A. Doudna,
Samuel H. Sternberg

Eingriff in die Evolution

Die Macht der CRISPR-Technologie und die Frage, wie wir sie nutzen wollen.

Berlin: Springer, 2018
XXVI, 265 S. 30 Abb., 2 Abb. in Farbe
ISBN 978-3-662-57444-7 – Hardcover; 19,99 EUR

Die amerikanische Molekularbiologin Professor Jennifer Doudna, University of California, Berkeley, präsentiert hier zusammen mit ihrem Forscherkollegen Samuel Sternberg, Ph.D., Columbia University, New York, den maßgeblichen Bericht über die bahnbrechende Entdeckung und Entwicklung der CRISPR/Cas-Technologie. Doudna schildert, welches Potenzial diese Technologie zur Veränderung alles Lebendigen birgt und warnt zugleich vor den möglichen Gefahren ihrer Anwendung: „Denn wir können mit der CRISPR-Technologie die genetische Information, die sämtliche Lebewesen steuert, erstaunlich einfach und überaus präzise verändern. Was einst eine Zukunftsvision der genetischen Manipulation war, wird auf einmal krasse Realität: Plötzlich sind wir in der Lage, Erbkrankheiten zu heilen, Leiden zu lindern und neue Nahrungs- und Energiequellen zu erschließen – aber auch jede Spezies einschließlich des Menschen zu unseren eigenen Zwecken umzugestalten."

Als eine der beiden Protagonistinnen, neben Professor Emmanuelle Charpentier, erklärt Doudna aus erster Hand, wie die die Biowissenschaften geradezu revolutionierende Erfindung funktioniert und welche Möglichkeiten sie eröffnet.

Aber ihr Buch fordert auch zum Nachdenken auf und stellt kritische Fragen wie:

- Was bedeutet die neu gewonnene Macht?
- Wie können wir uns ihres beispiellosen Nutzens erfreuen und gleichzeitig ihren ebenso beispiellosen Gefahren aus dem Weg gehen?

Antworten auf solche Fragen, so Doudna, betreffen uns alle. Wir müssen es schaffen, gemeinsam zu überlegen und zu handeln. Denn auf dem Spiel steht nichts Geringeres als die Zukunft der Menschheit – und aller Lebewesen auf der Erde.

Dieses breit angelegte Buch spannt einen Bogen von den wissenschaftlichen Grundlagen über die Anwendungsperspektiven bis zu den ethischen Fragen – dringlich, faszinierend, zum Nachdenken anregend. Wer sich näher mit dieser Zukunftstechnologie in Medizin und Biologie befassen will, findet mit dem kompakten Buch von Doudna und Sternberg den richtigen Einstieg.

Nina Passoth, Berlin

IM FOKUS: FORCE HEALTH PROTECTION

"Second Symposium on Tropical Medicine and Infectious Diseases 2019" in Hamburg[1]

Hagen Frickmann[a]

Zum „Second Symposium on Tropical Medicine and Infectious Diseases", das am 27 und 28. Juni 2019 im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg stattfand, hatten sich mehr als 100 Expertinnen und Experten auf dem Gebiet der Tropenmedizin aus 18 Nationen angemeldet. Das Symposium versteht sich als unmittelbare Folgeveranstaltung des „3rd NATO Force Health Protection Congress", der 2016 an der Helmut-Schmidt-Universität in Hamburg stattgefunden hatte. Thematisch standen dabei Infektionskrankheiten im Vordergrund, mit Fokus auf den Themenfeldern Prävention, Diagnostik, Behandlung und Krankheitsmanagement. Das ansprechende und vielfältige Themenspektrum mit praktischen Anteilen im Rahmen zweier Workshops lud Interessierte zum kollegialen Networking und zu intensiven fachlichen Diskussionen ein.

Feierliche Eröffnung und erste Plenarsitzung

Am Vormittag des 27.Juni begann in der Aula des Bundeswehrkrankenhauses (BwKrhs´es) Hamburg das Symposium mit einer feierlichen Eröffnung durch den Kommandeur und Ärztlichen Direktor, **Generalarzt Dr. Joachim Hoitz**. Er zeigte sich erfreut von der guten internationalen Resonanz auf die Einladung nach Hamburg und wünschte allen Teilnehmenden ein akademisch fruchtbares und zugleich auch ein wenig unterhaltsames Symposium.

Infektiologie und Hygiene – internationalen Herausforderungen

In der sich anschließenden zentralen Plenarsitzung zu internationalen Herausforderungen aus den Gebieten der Infektiologie und Hygiene präsentierten versierte Vortragende, unter anderem aus Frankreich und der Ukraine, ihre Erfahrungen. Als besonderes Highlight und „infektiologischer Leckerbissen" erwies sich die „Keynote lecture" von **Dr. Hélène Savini** aus dem Partnerkrankenhaus Laveran des französischen Sanitätsdienstes in Marseille. Die Klinik pflegt einen intensiven fachlichen und personellen Austausch mit dem BwKrhs Hamburg. Dr. Savini trug zu den Erfahrungen im Ebola-Behandlungszentrum in Conakry (Guinea) aus dem Jahr 2015 vor.

Generalarzt Dr. Joachim Hoitz eröffnete das Symposium und begrüßte die internationalen Gäste.

Workshops „Barrier-Nursing" und „Händehygiene"

Gleich im Anschluss an diesen multinationalen Auftakt – parallel zur Mittagspause – gab es die Gelegenheit, sich am BwKrhs Hamburg mit Strategien der Barrierepflege und der Optimierung der Händehygiene im Rahmen von „Hands-on"-Workshops vertraut zu machen, wobei diese Impressionen den mittäglichen Snacks einen thematischen Rahmen lieferten. Die Workshops, die einen Einblick in die praktischen Aspekte des Infektionsmanagements boten, stießen beiden bei den Teilnehmenden am Symposium auf große Resonanz.

Vorträge und Diskussionen

Technische Innovationen

Der Nachmittag stand zunächst im Zeichen technischer Innovationen. So wurden moderne Verfahren der Erregerdiagnostik und -typisierung wie auch zur Desinfektion und Inaktivierung von Krankheitserregern vorgestellt. Ein Schwerpunkt lag auf „point-of-care"-kompatiblen Systemen, die eine Nutzung potenziell auch unter widrigen Bedingungen im ressourcenlimitierten tropischen Umfeld ermöglichen sollen. Als ein Highlight dieser Session wurde ein hochinnovatives, aerosolbasiertes Desinfektionskonzept vorgestellt, das an der Helmut-Schmidt-Universität in Hamburg entwickelt wird und auch komplexe Desinfektionsvorgänge zukünftig erheblich vereinfachen könnte.

[1] Die Abstracts des Symposiums können unter www.wehrmed.de oder www.sanitaetsdienst-bundeswehr.de (Menu Service->Wehrmedizinische Monatsschrift) heruntergeladen werden.

[a] Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Klinik für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Außenstelle BNITM

Der Aula im BwKrhs Hamburg war bis fast auf den letzten Platz besetzt.

Die Veranstaltung ermöglichte den Teilnehmenden beim gemeinsamen „Coffee Break“ Erfahrungsaustausch und Networking.

Exotische Pathogene im Blick

Ab dem späteren Nachmittag des 27. Juni schließlich mussten aufgrund der hohen Zahl an eingereichten Vortragsthemen Parallelsessions eingerichtet werden. Dazu gehörten gleich drei infektionsepidemiologische Sitzungen, die sich mit internationalen Infektionsrisiken und Möglichkeiten, diesen zu begegnen, auseinandersetzten. Neben Strategien der Surveillance von Erregerbesiedlungen und Infektionen bei Mensch und Tier sowie ungewöhnlichen Wegen der Erregerübertragung, standen die Sessions im Zeichen von Ausbrüchen mit exotischen Pathogenen wie Schistosomen (tropische Egel, die bei systemischer Infektion das Krankheitsbild der Bilharziose verursachen können), südamerikanischen Trypanosomen (die Erreger der Chagas-Krankheit) und Rückfallfieberborrelien. Die Resistenzproblematik bei der Behandlung tropischer Parasiten-Erkrankungen bildete einen weiteren Schwerpunkt. Zu erwähnen sei hier die teils besorgniserregende Ausbreitung artemisininresistenter Malaria tropica in Südostasien, die zum therapeutischen Umdenken zwingt und die Resistenztestung auch auf dem Feld der antiparasitären Therapie in der Vordergrund rückt.

Außergewöhnliche Kasuistiken

Nicht fehlen durfte auch eine Sitzung, in der außergewöhnliche Kasuistiken vorgestellt wurden. Neben Gewebsparasiten spielten hier auch dimorphe Pilze, Spirochaeteninfektionen und tropische Dermatosen eine Rolle. Die Teilnehmenden waren dabei herzlich zum „fröhlichen Mitraten“ und zur Diskussion im kleinen Kreis interessierter Expertinnen und Experten eingeladen und machten von dieser Einladung regen Gebrauch. Ein großes Problem ist, dass nicht selten Diagnostik und Therapie solch exzeptioneller Infektionskrankheiten unzureichend evaluiert sind, so dass sich hier ein weites Feld für konstruktiv-kritische Diskussionen bot.

Therapie: Körper und Seele betrachten!

In der Therapiesitzung wurden innovative Malariatherapien, Strategien der Schistosomiasis-Eradikation und stadienadaptierte Therapien von Schultergelenksinfektionen dem interessierten Fachpublikum vorgestellt. Ergänzt wurde dies durch einen Beitrag zu seelischen Verletzungen, wie sie bei der Arbeit im ressourcenlimitierten tropischen Umfeld sowie beim Ausbruchsmanagement vorkommen können, und wie man professionell damit umgehen kann.

Brücke von der Vergangenheit in die Zukunft

In der abschließenden Sitzung am 28. Juni wurde eine Brücke von der Vergangenheit über die Gegenwart in die Zukunft der Infektions- und Tropenmedizin geschlagen. Dazu gehörten historische Betrachtungen seltener aber schwerwiegender vektorübertragener Infektionskrankheiten wie der Pest und der Chagas-Krankheit, die Vorstellung aktueller Herausforderungen bei der luftgestützten medizinischen Evakuierung hochkontagiöser Patienten, sowie ein Versuch eines „Blicks in die Glaskugel“, um infektiöse und nicht-infektiöse Risiken grenzenlosen Wachstums im Angesicht von endlichen Ressourcen quasiphilosophisch zu beleuchten.

Fazit und Ausblick

„Der Weg nach Hamburg hat sich gelohnt!“, so lautete die einhellige Meinung der Teilnehmenden. Das vielschichtige Programm wurde durch einen Festabend in der Offizierheimgesellschaft der Helmut-Schmidt Universität würdig umrahmt. Dieser gab, außerhalb des gedrängten Symposiums-Programms, insbesondere unseren teilnehmenden Sanitätsoffizieren Gelegenheit dazu, sich im Expertenkreis in entspannter Atmosphäre mit den internationalen Gästen fachlich auszutauschen, Kontakte zu knüpfen und auch Freundschaften über Grenzen hinweg zu schließen. Und möglicherweise konnte ja der oder die eine oder andere zu einer näheren Beschäftigung mit der Infektions- und Tropenmedizin inspiriert werden.

Das „3rd Symposium on Tropical Medicine and Infectious Diseases“ ist für Juni 2021 vorgesehen.

Oberfeldarzt Priv.-Doz. Dr Hagen Frickmann
E-Mail: hagenfrickmann@bundeswehr.org

ABSCHIED NACH 45 DIENSTJAHREN

Oberstarzt Prof. Dr. Lothar Zöller tritt in den Ruhestand

Am 30. September 2019 endet für Oberstarzt Prof. Dr. Lothar Zöller, den langjährigen Leiter des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr, nach genau 45 Jahren seine außerordentlich erfolgreiche Dienstzeit. Mit ihm verlässt eine der international prägenden Persönlichkeiten auf den Gebieten Medizinischer B-Schutz, Mikrobiologie, Infektiologie, Tropenmedizin und Public Health den Sanitätsdienst der Bundeswehr.

Zöller war am 1. Oktober 1974 als Wehrpflichtiger in die Bundeswehr eingetreten und studierte dann als Sanitätsoffizieranwärter in Heidelberg Medizin, wo er mit einer experimentellen Arbeit über Mycoplasmen promovierte. Nach Studium, klinischer Einweisung am Bundeswehrzentralkrankenhaus Koblenz und Verwendung als Truppenarzt führte sein Weg 1984 ins Zentrale Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr (ZInstSanBw) Koblenz, wo er das Virologie-Labor leitete. Seine Spezialgebiete waren HIV und die Lyme-Borreliose; er zeigte als einer der Ersten, dass in Südkorea entdeckte Hantaviren auch in Deutschland relevant sind. Nach Übernahme zum Berufssoldaten absolvierte er ab 1987 seine Facharztweiterbildung zum Mikrobiologen an der Universität Heidelberg, wo er die ersten Nachweissysteme für Hantaviren auf Basis gentechnisch hergestellter Proteinantigene etablierte.

© Bundeswehr/InstMikroBioBw

Als frisch habilitierter Mikrobiologe wurde Zöller Leiter des Fachbereichs Mikrobiologie und später der Laborabteilung I am ZInstSanBw Koblenz. Er entwickelte die mikrobiologischen Feldlabore – heute fester Bestandteil der Role-3-Lazarette – , standardisierte die Instititutsverfahren, führte einen einsatzvorbereitenden Fachlehrgang ein und implementierte die Telemikrobiologie. Ende 2007 verließ er Koblenz, um als inzwischen außerplanmäßiger Professor für Medizinische Mikrobiologie an der Universität Heidelberg die Leitung des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr (InstMikroBioBw) in München zu übernehmen.

Diesen letzten und zugleich bedeutendsten Abschnitt seines Berufslebens widmete Oberstarzt Prof. Dr. Zöller dem medizinischen B-Schutz. Seine Münchener Zeit prägte der steile Aufstieg des Instituts zu einer der weltweit führenden Forschungseinrichtungen auf diesem Gebiet. Das InstMikroBioBw wurde 2012 als erste Einrichtung in Deutschland vollumfänglich für das gesamte Spektrum der speziellen diagnostischen Leistungen zum Nachweis von Erkrankungen durch gefährliche Krankheitserreger akkreditiert. Ein für die mobile B-Aufklärung entwickeltes hochtechnisiertes mobiles Labors kam während der Ebola-Krise 2014-2016 in mehreren zivilen Kopien als „European Mobile Lab“ zum Einsatz. Zahlreiche Kooperationsverträge mit nationalen und internationalen Einrichtungen schufen ein Netzwerk, in dem das Institut hochwertige Forschungsergebnisse generieren und große Anerkennung in der „Scientific Community“ erwerben konnte. Zusammen mit den Münchner Exzellenzuniversitäten wurde das InstMikroBioBw 2012 Partnerinstitut des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung. Es ist zudem nationales Konsiliarlabor für Brucellen, Pest und FSME. Einer 2014 gegründeten Fachgruppe für Molekulare Genomik und Bioinformatik gelang innerhalb weniger Jahre die Anknüpfung an die Weltspitze im Bereich der Bioforensik. Und nicht zuletzt ist sein Name eng mit der Medical Biodefense Conference verknüpft, die als internationale Fachtagung seit 2009 in zweijährigem Turnus regelmäßig ein großes Fachpublikum aus aller Welt anzieht.

Oberstarzt Prof. Dr. Zöller kann am 30. September 2019 seinem Nachfolger eine wissenschaftlich hervorragend aufgestellte Ressortforschungseinrichtung übergeben, die herausragende Zukunftschancen besitzt. Ihm gebührt dafür in ganz außerordentlicher Weise der Dank des Sanitätsdienstes der Bundeswehr.

Generalstabsarzt Dr. Gesine Krüger
Kommandeurin der Sanitätsakademie der Bundeswehr

ARCHIS 2020 – CALL FOR ABSTRACTS

27. Jahrestagung ARCHIS vom 29. bis 31. Januar 2020 in Papenburg

Vom 29. bis 31. Januar 2020 findet die 27. Jahrestagung des Arbeitskreises chirurgisch tätiger Sanitätsoffiziere (ARCHIS) in der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e. V. (DGWMP) statt.

In den vergangenen 15 Jahren hat der Begriff der „Einsatzchirurgie“ auf der Grundlage der jeweiligen Einsatzkonzeptionen und anhand unserer Erfahrungen sowie der verbündeten Nationen im Einsatz einen kontinuierlichen Reifeprozess erfahren und mittlerweile einen Schliff erhalten, der uns mit einem maximal fordernden Ausbildungskonzept von bis zu 12 Jahren eine Menge abverlangt und uns aber auch zu Recht stolz macht.

Die Charakteristika vergangener und laufender Einsätze sind im Hinblick auf Verwundetenzahlen und Verletzungsmuster stark geprägt von asymmetrischen Konflikten. Unsere Behandlungskonzepte – stets mit Blick auf die Maxime des Sanitätsdienstes – sind wirkungsvoll darauf abgestimmt.

Neue Konfliktszenarien führen uns unter dem Begriff der Refokussierung zu einer strategischen Erweiterung unserer Aufgaben in der Landes- und Bündnisverteidigung. Die Frage nach hierzu passenden Behandlungskonzepten und -strukturen leitet uns zu dem Motto der Tagung:

Chirurgische Behandlungskonzepte in der Bundeswehr – aktuell und in Zukunft

Neben der Diskussion notwendiger Anpassungen von Ausbildung, Struktur und Infrastruktur an die Herausforderungen der Zukunft bilden auch diesmal wissenschaftliche Vorträge und eine Poster-Speed-Sitzung zu wehrmedizinisch relevanten Fragestellungen den fachlichen Schwerpunkt der Veranstaltung.

Vorträge und Poster hierzu können bis zum 31. Oktober 2019 angemeldet werden.

Vortragsanmeldung
Freier Vortrag, maximale Dauer: 10 Minuten
Abstract:
– Word-Datei, eine DIN-A4-Seite, mit
– Titel, Autoren, Vortragende(r), Stichworte
– Abstract-Text max. 2500 Zeichen

Anmeldung zur Poster-Speed-Sitzung
– Kurzvortrag (vier Folien, drei Minuten) im Plenum
– Posterausstellung (Postermaße: DIN-A0-Hochformat, ca. 119x84 cm)
Teilnahmevoraussetzungen:
– Erstautor bis 4. Weiterbildungsjahr
– Kurzvortrag ausschließlich durch Erstautor
Abstract:
– Worddatei, eine DIN-A4-Seite, mit
– Titel, Autoren, Vortragende(r), Stichworte
– Abstract-Text max. 1 000 Zeichen

Deadline: 31. Oktober 2019

Alle Abstracts sind in digitaler Form einzureichen an:
archis2020@dgwmp.de

Nähere Informationen zur 27. ARCHIS, das vorläufige Tagungsprogramm, Tagungsflyer und Anmeldemöglichkeiten finden Sie unter
www.dgwmp.de

Ich freue mich auf Ihren Besuch an der Nordseeküste und sehe Vorträgen, Postern und Diskussionen in der für ARCHIS typischen kritisch-kreativen Form mit Spannung entgegen.

Ihr

Oberstarzt André Gutcke
Klinischer Direktor der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie
Bundeswehrkrankenhaus Westerstede
Wissenschaftlicher Leiter ARCHIS 2020
E-Mail: archis2020@dgwmp.de

Geburtstage September 2019

Wir gratulieren zum 80. Geburtstag und älter:

Dr. med. dent. Helmar Müller-Pfaff
Oberstarzt a. D.
Tegelbergstraße 3
87629 Füssen — 01.10.1932

Dr. med. dent. Hartmut Haferkamp
Flottillenarzt a. D.
Lainsteiner Straße 16
56736 Kottenheim — 04.10.1938

Michael Witt
Oberstapotheker a. D.
Liegnitzstraße 1
53721 Siegburg — 04.10.1933

Dr. med. dent. Claus Kekow
Flottillenarzt a. D.
Kamphuser Weg 35
26817 Rhauderfehn — 06.10.1938

Peter Mengeling
Oberstabsapotheker d. R.
Birkenstraße 17
55218 Ingelheim am Rhein — 8.10.1934

Dr. med. Dr. med. dent. Hans Althaus
Oberstabsarzt d. R.
Schillerstraße 8
50968 Köln — 16.10.1937

Richard Weidemeyer
Oberfeldapotheker d. R.
Seigertshäuser Straße 4
34626 Neukirchen — 16.10.1937

Klaus-Peter Engelhardt
Oberstapotheker a. D.
Wiedring 26
53913 Swisttal — 18.10.1938

Dr. phil. Franz-Joachim Lemmens
Oberstleutnant a. D.
Shukowstraße 30
04347 Leipzig — 22.10.1932

Dr. med. dent. Bernd Merkel
Admiralarzt a. D.
Goethestraße 16
26434 Wangerland Hohenkirchen — 25.10.1938

Dr. med. Dieter Bielenberg
Oberstabsarzt d. R.
Theodor-Fontane-Straße 9
26131 Oldenburg — 29.10.1933

Dr. rer. nat. Heinrich Woog
Oberfeldapotheker d. R.
Lindenstraße 6
69514 Laudenbach — 29.10.1938

Dr. med. Karsten Ewert
Generalarzt a. D.
Widenmayerstraße 22
80538 München — 30.10.1937

Prof. Dr. med. Manfred Heuser
Oberstarzt a. D.
Leopoldstraße 59
80802 München — 31.10.1939

Wir gratulieren zum 70. Geburtstag:

Dr. med. Kurt-Ulrich Mogk
Stabsarzt d. R.
Auf dem Bremmenkamp 33
47199 Duisburg — 04.10.1949

Die Veröffentlichung erfolgt ausschließlich aufgrund vorliegender Einverständniserklärung gemäß der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) vom 25. Mai 2018.

Wehrmedizinische Monatsschrift – Impressum (ISSN 0043 - 2156)

Redaktion: Oberstarzt a. D. Dr. med. Peter Mees, Baumweg 14, 53819 Neunkirchen-Seelscheid, Telefon: +49 2247 912057, E-Mail: wmm@p-mees.de

Herausgeber: Kommando Sanitätsdienst der Bundeswehr, Presse- und Informationszentrum des Sanitätsdienstes der Bundeswehr im Auftrag des Inspekteurs/der Inspekteurin des Sanitätsdienstes der Bundeswehr, Von-Kuhl-Straße 50, 56070 Koblenz, Telefon: +49 261 896 13210, E-Mail: pizsanitaetsdienst@bundeswehr.org

Wissenschaftliche Beratung: Die Begutachtung von Original- und Übersichtsarbeiten sowie Kasuistiken im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens erfolgt durch in dem Fachgebiet des jeweiligen Beitrags wissenschaftlich ausgewiesene Expertinnen und/oder Experten, die – dem Einzelfall entsprechend – in Abstimmung zwischen Redaktion und Herausgeber ausgewählt und beauftragt werden.

Verlag: Beta Verlag & Marketinggesellschaft mbH, Celsiusstraße 43, 53125 Bonn, Telefon +49 228 91937 10, Telefax +49 228 91937 23, E-Mail: info@beta-publishing.com; Geschäftsleitung: Heike Lange; Objektleitung: Peter Geschwill; Produktionsleitung: Thorsten Menzel. Druckvorstufe: PIC Crossmedia GmbH, Langenfeld. Druck: Bundesamt für Infrastruktur, Umweltschutz und Dienstleistungen der Bundeswehr (BAIUDBw), Zentraldruckerei Köln/Bonn.

Rechtliche Hinweise: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dieses gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Internet: Autorenhinweise sind unter www.sanitaetsdienst-bundeswehr.de und www.wehrmed.de abrufbar. Die Zeitschrift steht auch als PDF-Datei unter www. sanitaetsdienst-bundeswehr.de zur Verfügung.

Alle namentlich gezeichneten Beiträge – soweit sie nicht ausdrücklich mit einem * gekennzeichnet sind – geben die persönlichen Ansichten der Verfasserin, des Verfassers oder der Verfasser wieder. Sie entsprechen nicht unbedingt den Auffassungen der Redaktion oder des Herausgebers. Manuskriptsendungen an die Redaktion erbeten. Erscheinungsweise mindestens acht mal im Jahr. Die aktuellen Bezugspreise sind zu finden unter: www.beta-publishing.com/publikationen. Für Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e. V. ist der Bezug der Zeitschrift im Mitgliedsbeitrag enthalten. Sanitätsoffiziere der Bundeswehr, die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e. V. sind, erhalten die „Wehrmedizinische Monatsschrift“ über ihre Dienststellen.

Deutsche Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e. V., Bereichsgruppe OST

50. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin & Wehrpharmazie e. V.

10. - 12. Oktober 2019

KONGRESSHALLE am Zoo Leipzig

Die Zivil-Militärische Zusammenarbeit im Sanitätsdienst der Bundeswehr

Voneinander lernen Miteinander gestalten

TAGUNGSPRÄSIDENT
Generalarzt Dr. Andreas Hölscher

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG
Admiralarzt Dr. Knut Reuter
Oberstarzt d. R. Dr. Jörg Hammer

Anmeldung wissenschaftlicher Vorträge und Poster bis zum 30. Juni 2019:

Jahreskongress2019@dgwmp.de
Tel.: 03443 331701

Weitere Informationen / Anmeldung zum Kongress: **www.dgwmp.de**

WIR. DIENEN. DEUTSCHLAND.

IMPRESSUM

Herausgeber:
Inspekteur des Sanitätsdienstes der Bundeswehr

Kontakt:
Kommando Sanitätsdienst der Bundeswehr
Presse- und Informationszentrum
Von-Kuhl-Straße 50
56070 Koblenz

E-Mail:
PIZSanitaetsdienst@Bundeswehr.org

Verlag:
Beta Verlag & Marketing-gesellschaft mbH
Celsiusstraße 43
53125 Bonn

Druck:
Zentraldruckerei BAIUDBw, Bonn

Diese Publikation des Sanitätsdienstes der Bundeswehr wird kostenlos abgegeben und ist nicht zum Verkauf bestimmt.

BUNDESWEHR