

**Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und
Kinderchirurgie**

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Christoph-Thomas Germer

**Keimspektrum und antibiotische Therapie bei Morbus Crohn-
assoziierten Abszessen**

Eine retrospektive monozentrische Analyse

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Simon Ferdinand Kusan

aus Homberg (Efze)

Würzburg, Oktober, 2023

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel

Korreferentin: Priv. Doz. Dr. rer. nat. Heike Claus

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.2024

Der Promovend ist Arzt

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	1
1.1	Morbus Crohn	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.3	Klinik	4
1.1.4	Diagnostik	4
1.1.5	Therapie	5
1.2	Fisteln und Abszesse bei Morbus Crohn	5
1.3	Keimspektrum	8
1.3.1	Besonderheiten des Keimspektrums von Morbus Crohn Patient*innen ...	8
1.3.2	Keimspektrum von Analabszessen	8
1.3.3	Keimspektrum abdomineller Infektionen	9
1.4	Zielsetzung der Arbeit	10
2	Material und Methoden	11
2.1	Patient*innenkollektiv	11
2.1.1	Gruppierung des Patient*innenkollektivs	12
2.2	Patient*innenbezogene Daten	15
2.3	Kontrollgruppen	16
2.4	Keimnachweis und Abstrichdiagnostik	17
2.5	Gruppierung und Auswertung des Keimspektrums	17
2.6	Statistik und Datenverarbeitung	19
2.7	Deskriptive Beschreibung der Antibiotikaresistenzen	19
2.8	Ethikkommission	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Patient*innenkollektiv	21
3.2	Patient*innenfälle mit Analabszess: Morbus Crohn und Kontrollgruppe	21
3.2.1	Patient*innencharakteristik: Patient*innenfälle mit Analabszess	21
3.2.2	Laborparameter: Patient*innenfälle mit Analabszess	23
3.2.3	Keimspektrum: Patient*innenfälle mit Analabszess	24

3.3	Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen: Morbus Crohn und Kontrollgruppe	26
3.3.1	Patient*innencharakteristik: Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen	26
3.3.2	Laborparameter: Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen.....	28
3.3.3	Keimspektrum: Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen	29
3.4	Vergleich des Keimspektrums nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie....	31
3.4.1	Morbus Crohn Patient*innenfälle mit Analabszess	31
3.4.2	Morbus Crohn Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen	33
3.5	Resistenzlage und Wirksamkeit der antibiotischen Therapie.....	35
3.5.1	Patient*innenfälle mit Analabszess	35
3.5.2	Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen	37
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	39
4	Diskussion	41
4.1	Diskussion der Methoden.....	41
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	42
4.2.1	Patient*innenkollektiv.....	42
4.2.2	Patient*innenfälle mit Analabszess: Morbus Crohn und Kontrollgruppe.	44
4.2.3	Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen: Morbus Crohn und Kontrollgruppe	46
4.2.4	Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Keimspektrum in Morbus Crohn-assoziierten Abszessen	48
4.2.5	Vergleich nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie	49
4.2.6	Resistenzlage und Wirksamkeit der antibiotischen Therapie	50
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	53
6	Literaturverzeichnis.....	55
	Appendix.....	
	I Abkürzungsverzeichnis	
	II Abbildungsverzeichnis	
	III Tabellenverzeichnis	
	IV Danksagung	
	V Lebenslauf	
	VI Eigene Veröffentlichung und Kongressteilnahme	

1 Einleitung

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa sind die beiden wichtigsten Vertreter der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die Unterscheidung der beiden Krankheiten erfolgt durch ihre typischen klinischen, radiologischen, pathologischen, endoskopischen und labormedizinischen Merkmale (1). Die Entzündung der Colitis Ulcerosa ist charakteristisch auf die Schleimhautoberfläche begrenzt und breitet sich vom Rektum kontinuierlich über den gesamten Dickdarm aus (2). Im Gegensatz dazu ist Morbus Crohn eine diskontinuierlich und segmental auftretende CED, die durch Ulzerationen, Strikturen und Fistelbildung gekennzeichnet ist. Die transmurale chronische Entzündung kann bei Morbus Crohn auf der gesamten Länge des Gastrointestinaltraktes vorkommen, wobei das terminale Ileum und die Ileozökalregion neben der Perinealregion (Proktitis Crohn) am häufigsten betroffen sind (3, 4). Durch die beim Morbus Crohn charakteristische transmurale Entzündungsreaktion mit resultierender Fistelbildung kommt es konsekutiv häufig zu einer Abszessbildung (4).

1.1 Morbus Crohn

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland liegt die Inzidenz des Morbus Crohns nach Ergebnissen einer deutschen Studie von 2014 bei 6,6 Fällen pro 100.000 Einwohnern, wobei der Inzidenzgipfel in der Altersgruppe von 16 bis 25 Jahren zu finden ist (5). Während sich die Inzidenz- und Prävalenzanstiege in den Industrienationen Nordeuropas und Nordamerikas langsam zu stabilisieren scheinen, steigen sie in Gebieten mit bisher niedrigen Inzidenzen wie Asien, Südeuropa oder Entwicklungsländern weiter an. Dies macht die CED zu einer globalen Herausforderung (6).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der CED ist weiterhin unklar, jedoch wird davon ausgegangen, dass es sich um eine multifaktorielle Genese handelt. Dabei werden neben genetischer Prädisposition, immunologischen Faktoren und Umweltfaktoren auch mikrobiologische Ursachen zur Entwicklung eines Morbus Crohn vermutet (7). Im Folgenden wird auf die wichtigsten Faktoren genauer eingegangen.

1.1.2.1 Genetische Faktoren

Bis zu 12 % der Morbus Crohn Erkrankungen treten in Familien auf, die bereits von CED betroffen sind. Verwandte ersten Grades von Morbus Crohn Patient*innen haben, im Vergleich zu nicht familiär Vorbelasteten, ein mindestens zehnfach erhöhtes relatives Erkrankungsrisiko (8, 9). Unter zahlreichen möglicherweise assoziierten Genen sind vor allem Untersuchungen zum NOD2-Gen, welches auf dem Chromosom 16q12 in der sogenannten IBD1-Region liegt, vielversprechend. Ein Zusammenhang zwischen einer Insertionsmutation im NOD2-Gen und Morbus Crohn konnte in mehreren unabhängigen Patient*innenkollektiven gezeigt werden (10, 11). Durch diese Mutation wird die Aktivierung des NF-Kappa-Signalwegs nach Stimulierung mit Muramyl-Dipeptid gehemmt (12). Ferner wird vermutet, dass die überschießende Immunreaktion des Morbus Crohns auf eine mutationsbedingte verminderte Ausschüttung antiinflammatorischer Botenstoffe zurückzuführen ist (13). Mehrere Beobachtungen legen nahe, dass diese Mutation zusätzlich mit der Ausbildung von fistulierenden und fibrostenotischen Formen des Morbus Crohns in Verbindung steht (14).

1.1.2.2 Umweltfaktoren

Umweltfaktoren, für die eine Assoziation mit Morbus Crohn vermutet wird, sind unter anderem Ernährung, Appendektomie, veränderte Darmpermeabilität, Rauchen und Medikamente, wie zum Beispiel orale Kontrazeptiva oder Antibiotika (6, 7). Vor allem für den Risikofaktor Tabakkonsum konnten Metaanalysen zeigen, dass Raucher mehr als doppelt so häufig an Morbus Crohn erkranken wie Nichtraucher (15). Des Weiteren ist Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für klinische und chirurgische Rezidive bei Morbus Crohn und es beeinflusst die Krankheitsaktivität nach einer Operation (7). Der Zusammenhang zwischen Ernährung und Morbus Crohn lieferte in vielen Studien uneindeutige Ergebnisse (6). Es konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen zuckerreicher Ernährung und Morbus Crohn in Fall-Kontroll-Studien bestätigt werden (16).

1.1.2.3 Immunsystem

Für die Beteiligung des Immunsystems gibt es verschiedene Theorien. Diese konzentrieren sich vor allem auf eine defekte Schleimhautbarriere, andauernde bakterielle Infektionen und die fehlerhafte Regulation der Immunantwort (17). Das mukosale Immunsystem kommt mit einer Vielzahl von pathogenen und apathogenen Antigenen in Kontakt. Diese stammen hauptsächlich aus Nahrungsbestandteilen und von der interstitiellen Mikroflora (18). Das mukosale Immunsystem ist physiologisch

hyporeaktiv und die Lamina-propria-T-Zellen reagieren nur auf wenige ihnen präsentierte Antigene mit Ausschüttung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen. Im gesunden Körper überwiegt eine antiinflammatorische Wirkung, wohingegen bei Morbus Crohn Patient*innen eine Störung des immunologischen Systems vorliegt (19). Vor allem die T-Zellen scheinen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der intestinalen Entzündungsreaktion ein wichtiger Faktor zu sein (20). Dendritische Zellen, die wichtige antigenpräsentierende Zellen sind, können bei CED verändert sein und zeigen dadurch eine erhöhte Expression von Toll-like Rezeptor 2 und Toll-like Rezeptor 4. Durch die veränderte Erkennung von Antigenen setzt ein erhöhter Anteil an dendritischen Zellen proinflammatorische Zytokine, wie Interleukin-6 und Interleukin-12, frei (21). Vor allem Interleukin-12 induziert eine Th1-Zelldifferenzierung von T-Zellen. Nach Antigenkontakt schütten diese T-Helfer-Zellen (Th1-Zellen), zusammen mit von ihnen aktivierten Makrophagen, proinflammatorische Zytokine, wie Interleukine, Interferon-gamma und Tumornekrosefaktor alpha, aus. Dies führt zu lokalen Entzündungsreaktionen und Gewebsdestruktionen (19).

1.1.2.4 Mikrobiologische Faktoren

Die Bedeutung der intestinalen Mikroflora in der Pathophysiologie des Morbus Crohn ist Bestandteil zahlreicher Studien. Dabei weisen sowohl experimentelle Studien an Menschen und Tieren, als auch klinische Beobachtungen auf eine ätiologische Bedeutung hin (22). Beispielsweise wurden erhöhte Antikörpertiter gegen Bakterien, Viren und Pilze bei Morbus Crohn Patient*innen gefunden (7). Frank et al. konnten eine signifikant verringerte mikrobielle Diversität mit einer deutlichen Abnahme von *Bacteroidacea* und *Lachnospiraceae* bei einem Teil der CED Patient*innen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe feststellen (23). Auch Zhou et al. fanden in einer Metaanalyse heraus, dass in mehreren Studien bei Patient*innen mit CED niedrige Bacteroides-Spiegel vorlagen (24). Andere Studien gehen davon aus, dass das erhöhte Vorkommen von adhären-invasiven *Escherischia coli* (*E. coli*), durch ihre Translokation in die Darmschleimhaut, ein wichtiger Risikofaktor für eine Morbus Crohn Erkrankung ist (25, 26). Die Beteiligung von spezifischen pathogenen Erregern, wie beispielsweise des Masernvirus oder von *Mycobacterium paratuberculosis*, konnten in Studien bislang nicht ausreichend belegt werden (27). Auch unter den mikrobiologischen Faktoren ist es bis jetzt nicht möglich gewesen einen alleinigen, spezifischen Auslöser für den Morbus Crohn zu finden. Die verbreitetste Hypothese geht davon aus, dass der Körper durch genetische Prädisposition und Umweltfaktoren auf Darmmikroben mit einer fehlerhaft regulierten Immunantwort reagiert. Eine Einteilung der Patient*innen in verschiedene

Subgruppen kann dabei helfen, die Ätiologie und die verschiedenen Pathologien besser zu verstehen (28).

1.1.3 Klinik

Aus den Entzündungen, die alle Teile des Verdauungssystems betreffen können, resultiert eine Vielzahl klinischer Manifestationen. Neben Allgemeinsymptomen, wie Fieber und Gewichtsverlust, sind häufige intestinale Symptome der Erkrankung abdominelle Schmerzen und chronische Diarrhöen. Ausgelöst werden die Diarrhoen durch partielle Darmobstruktion, sekretorische Wirkung von Entzündungsmediatoren, Malabsorption infolge der Zerstörung der Schleimhaut und zu schnellem Transit der Nahrung. Vor allem im distalen Ileum können Strikturen, Ödeme und intestinale Verwachsungen jedoch auch zu Obstruktion führen. Die häufigste Schmerzlokation ist der rechte untere Quadrant des Abdomens. Blutungen durch tiefe Ulzerationen können vorkommen, sind aber im Vergleich zu den Schleimhautblutungen bei Colitis Ulcerosa eher selten (1). Neben dieser Vielzahl an Symptomen gibt es auch extraintestinale Manifestationen, deren Pathomechanismen oft nicht vollständig geklärt sind. Dabei können beispielsweise die Haut, die Augen, die Leber, die Nieren, oder das osteoartikuläre System betroffen sein. Insbesondere bei pädiatrischen Patient*innen kann es zu Wachstumsstörungen kommen (29).

1.1.4 Diagnostik

Bei Erstvorstellung sollte nach ausführlicher Anamnese eine gründliche körperliche Untersuchung erfolgen. Neben einer Untersuchung des Abdomens und der Suche nach typischen extraintestinalen Manifestationen sollte auch eine Inspektion der Mundschleimhaut erfolgen, um mukokutane Läsionen zu erfassen. Auch eine digital-rektale Untersuchung und Inspektion der Analregion ist zur Detektion von Fisteln, Abszessen und Schließmuskeldysfunktionen indiziert (30). Laborchemisch können Entzündungsparameter, wie das C-reaktive Protein (CRP) im Serum oder eine Leukozytose, ein Hinweis für eine Inflammation sein. Diese korrelieren teilweise mit der Krankheitsaktivität, sind allerdings nicht spezifisch für den Morbus Crohn (31-33). Eine weitere häufige, oft unbemerkte Komorbidität ist die Eisenmangelanämie, weshalb eine Labordiagnostik diesbezüglich sinnvoll ist (34). Aus dem Stuhl der Patient*innen kann der Spiegel des Calprotectins, welches bei intestinalen Entzündungen von neutrophilen Granulozyten gebildet wird, bestimmt werden. Dieser kann sowohl als Screening-, als auch als Verlaufsparemeter dienen, da er im Vergleich zu CRP und Leukozytose besser mit der endoskopischen Krankheitsaktivität korreliert (32, 35). Auch die Stuhldiagnostik

zur Detektion von pathogenen Keimen kann zum Ausschluss von infektiösen Differentialdiagnosen oder zur Ursachenanalyse eines akuten Krankheitsschubs sinnvoll sein (36). Die Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien hat einen hohen Stellenwert in der Diagnostik des Morbus Crohn und erlaubt neben der Darstellung des Befallsmusters und der Crohn-typischen Veränderungen in den meisten Fällen eine Abgrenzung des Morbus Crohns von der Colitis ulcerosa (30). Da in der Ileokoloskopie keine Beurteilung einer Manifestation des Jejunums und proximalen Ileums erfolgen kann, sind zusätzlich die Magnetresonanztomographie oder, bei guter Beurteilbarkeit, eine trans-abdominelle Darmsonographie indiziert. Die Magnetresonanztomographie zeigt dabei im Vergleich zur Sonographie eine höhere Sensitivität und Spezifität (37, 38). Der Stellenwert der Ösophagoduodenoskopie ist nach aktuellem Stand umstritten. Für eine vollständige Detektion des Verteilungsmusters der Erkrankung ist die Durchführung sinnvoll (39).

1.1.5 Therapie

Die aktuellen Morbus Crohn Therapie zielt neben der klinischen Remission und Verbesserung der Lebensqualität insbesondere auch auf die Vermeidung von Morbus Crohn-assoziierten Komplikationen, sowie die histologische Remission und Normalisierung der Serum- und Stuhlmarker ab (40). In der medikamentösen Therapie kommen vor allem Steroide, Biologika und Antibiotika in Mono- oder Kombinationstherapieschemata zum Einsatz. Die Wahl eines Medikaments richtet sich nach der Entzündungsaktivität, den Komorbiditäten und individuellen Faktoren der Patient*innen, sowie den Vor- und Nachteilen der Medikamente (41). Ins Zentrum der Therapie sind dabei vor allem steroidfreie Therapiekonzepte gerückt (40). Als Alternative zur medikamentösen Therapie, bei unzureichender Remission oder bei Komplikationen, wie Strikturen oder malignen Entartungen, können chirurgische Eingriffe durchgeführt werden. Eine definitive Heilung, wie bei der Colitis ulcerosa, ist aufgrund des Verteilungsmusters des Morbus Crohns allerdings nicht möglich. Daher sind darmsparende, restriktive Resektionen indiziert (41, 42).

1.2 Fisteln und Abszesse bei Morbus Crohn

Eine der wichtigsten und häufigsten Komplikationen von Morbus Crohn sind Fisteln, die häufig bereits zum Zeitpunkt der Diagnose zu finden sind und mit Schmerzen und fortwährenden Sekretionen einhergehen können. Sie treten dabei am häufigsten perianal auf, können jedoch beispielsweise auch interenterisch, enterokutan und in Verbindung zu anderen (Hohl-)Organen (z.B. Magen, Vagina, Harnblase) lokalisiert sein (43, 44). Die genaue Pathogenese der Fisteln beim Morbus Crohn ist Gegenstand

aktueller Forschung, wobei als Hauptursache von Epitheldefekten ausgegangen wird, welche durch anhaltende Entzündung verursacht werden (45). Vor allem perianale Manifestationen des Morbus Crohns sind dabei typisch für das Ausbilden von Abszessen, welche wiederum fast immer mit perianalen Fisteln assoziiert sind. Dabei kann die Fistel als chronische Verlaufsform der gleichen Grunderkrankung gesehen werden, die als Folge eines akuten Abszesses entstehen kann (46, 47).

Die häufigsten Lokalisationen von Abszessen und Fisteln sind perianal und abdominell. Sie treten bei bis zu 18% der Morbus Crohn Patient*innen abdominell auf. Perianale Manifestationen sind sogar noch häufiger (48-50). Perianale Fisteln werden dabei nach ihrer anatomischen Lage nach Parks et al. in transsphinkitär, intrasphinkitär, suprasphinkitär und extrasphinkitär klassifiziert (51). Zur Detektion von intraabdominellen Fisteln, Abszessen und Stenosen weisen sowohl die sonographischen Verfahren, als auch die Magnetresonanz-Diagnostik in Metanalysen eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (52). Zur Diagnostik perianaler Komplikationen besteht neben der klinischen Untersuchung inklusive Rektoskopie gegebenenfalls zusätzlich die Indikation für sonographische Verfahren (Endosonographie) oder eine Schnittbildgebung (MRT-Becken) (47).

Therapeutisch stehen dabei neben einer konservativen Therapie mit Antibiotika interventionelle und chirurgische Behandlungsoptionen zur Verfügung. Eine ausschließlich konservative Therapie mit Antibiotika kann vor allem bei kleinen Abszessen ohne Fistelnachweis sinnvoll sein. Häufig eingesetzte Antibiotika in der Therapie von Fisteln und Abszessen, aber auch bei anderen Komplikationen des Morbus Crohns, sind vor allem Wirkstoffe aus der Gruppe der Fluorchinolone oder Cephalosporine der dritten Generation in Kombination mit Metronidazol. Klinische Studien und Erfahrungen deuten darauf hin, dass unter anderem Ciprofloxacin und Metronidazol dabei sowohl in der Therapie der Komplikationen des Morbus Crohns als auch in der Behandlung der Grunderkrankung eingesetzt werden können (53-58). Der Anwendung von Ciprofloxacin sollte dabei, wie im „Rote-Hand-Brief“ vom 08.04.2019 empfohlen, eine kritische Indikationsstellung vorausgehen, da es gehäuft zu unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere des Bewegungsapparats und des Nervensystems, kommen kann. Unter anderem sollte eine gleichzeitige Therapie mit Kortikosteroiden vermieden werden, was den Einsatz von Fluorchinolon-haltigen Arzneimitteln bei Morbus Crohn Patient*innen einschränken kann (59). Durch interventionelle Therapieoptionen, wie perkutane Drainagen, können chirurgische

Eingriffe mit Verlust von Darm vermieden werden. Internationale Leitlinien empfehlen deshalb für Abszesse bei Morbus Crohn eine Kombination aus perkutaner Drainage und kalkulierter Antibiotikatherapie (57, 60-62). Die folgende Abbildung 1 stellt das empfohlene klinische Vorgehen bei klinisch stabilen Patient*innen mit abdominellem Abszess vereinfacht dar.

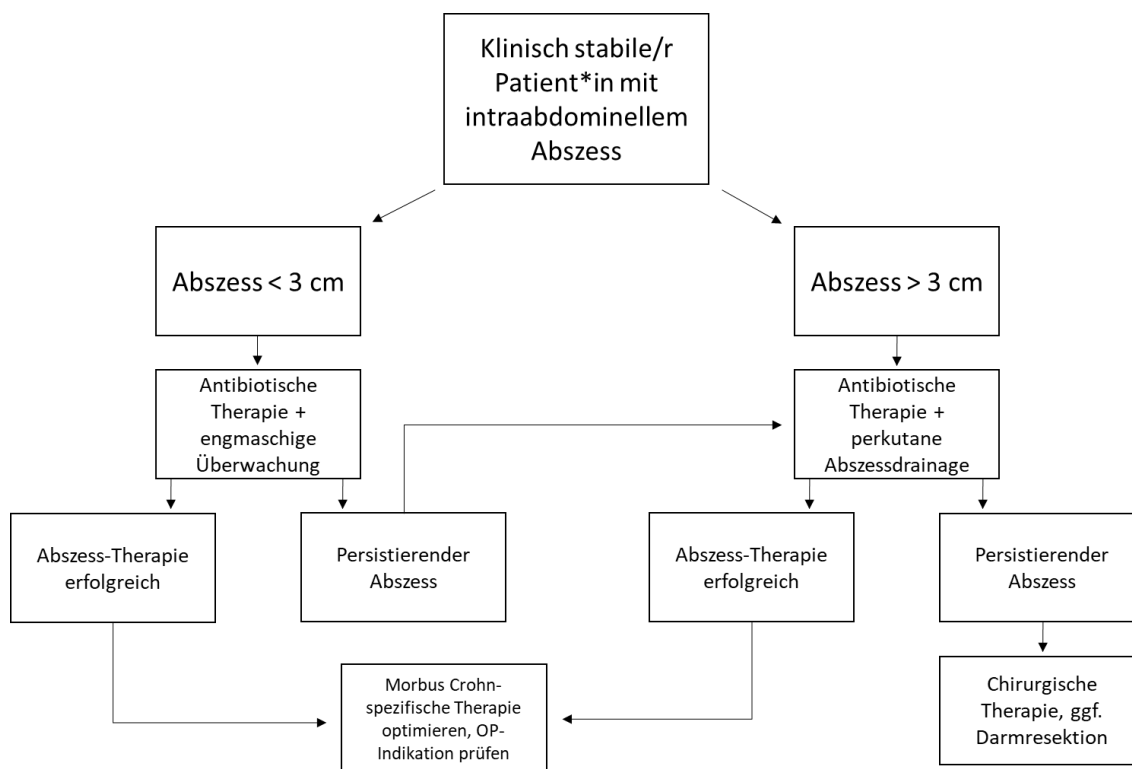


Abbildung 1: Therapeutisches Vorgehen bei abdominellen Abszessen bei Morbus Crohn Patient*innen.

Modifiziert nach Feagins LA, et al. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(10):842-50.

Perianale asymptomatische Fisteln sollten nicht behandelt werden, während Abszesse meist eine chirurgische Drainage erfordern (63). Dabei besteht in Bezug auf Fisteln bei konservativer Fistelbehandlung eine hohe Rezidivneigung, wodurch eine chirurgische Resektion der Fistel notwendig werden kann. Aus blind endenden Fisteln entstehen häufig sekundäre Abszesse, welche meist später interventionell drainiert oder chirurgisch exzidiert werden müssen. Vor allem bei Analabszessen sollte eine primäre chirurgische Drainage einer antibiotischen Therapie vorgezogen werden, wobei eine gegebenenfalls bestehende Fistel ebenfalls mittels Drainage versorgt werden kann (57, 64, 65). Besonders Morbus Crohn Patient*innen die eine steroidhaltige Therapie erhalten oder notfallmäßig operiert werden, haben dabei ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (66).

1.3 Keimspektrum

1.3.1 Besonderheiten des Keimspektrums von Morbus Crohn Patient*innen

Das Keimspektrum des Darmmikrobioms und der Abszesse von Morbus Crohn Patient*innen ist speziellen Bedingungen ausgesetzt, da es durch viele Faktoren, wie immunologischen Besonderheiten, häufiger Polypharmazie mit Immunsuppression und antibiotische Vorbehandlungen, beeinflusst wird (67-71). Vor allem eine immunsuppressive Therapie kann ein Risikofaktor für eine schlechtere Prognose durch gehäuft auftretende Infektionen mit breiterem Keimspektrum sein (68, 72, 73). Auch eine antibiotische Behandlung kann die Zusammensetzung des Darmmikrobioms kurzfristig verändern (67). Obwohl die meisten Bakterien nach Abschluss der Antibiotikatherapie zurückkehren, kann das Mikrobiom langfristig geschädigt sein und entstandene resistente Bakterienstämme können über Jahre hinweg persistieren (74, 75). Dadurch können Patient*innen beispielsweise ein erhöhtes Risiko für die Besiedelung mit antibiotikaresistenten Krankheitserregern wie "extended-spectrum beta-lactamases" (ESBL)-produzierenden Enterobakterien haben (76). Die noch unzureichende Datenlage und die vielen beeinflussenden Faktoren machen das Keimspektrum von Abszessen bei Morbus Crohn Patient*innen zu einem interessanten und herausfordernden Themenkomplex.

1.3.2 Keimspektrum von Analabszessen

Das Keimspektrum von Analabszessen ist häufig polymikrobiell und enthält dabei sowohl aerobe als auch anaerobe Keime (77, 78). Liu et al. zeigten in ihrer Analyse 2011, dass in 87,1 % der Analabszesse von erwachsenen Patient*innen polymikrobielle Infektionen vorlagen. Am häufigsten konnten sie *Escherichia coli* (*E. coli*) (67,1 %) und *Bacteroides fragilis* (48,1 %) isolieren (78). Brook et al. konnten in Abstrichen von perirektalen Abszessen am häufigsten *Bacteroides fragilis* nachweisen. Bei den aeroben- und fakultativ anaeroben Keimen waren Staphylokokken, Streptokokken und *E. coli* die häufigsten Keime (77). Ähnliche Ergebnisse liefert eine Untersuchung von de san Ildefonso Pereira et al.. Auch hier konnten in der deutlichen Mehrzahl ihrer Proben von Analfisteln (78,26 %) polymikrobielle Infektionen nachgewiesen werden, wobei auch hier *E. coli* (45.45 %) und *Bacteroides fragilis* (16.66 %) die häufigsten Keime darstellten (79).

Nur wenige Studien haben das Keimspektrum von Analabszessen und Fisteln bei Morbus Crohn Patient*innen untersucht (80). Toyonaga et al. konnten zeigen, dass Analabszesse mit Keimen aus der Darmflora, wie beispielsweise *E. coli*, *Bacteroides spp.* (*spp.* = Abkürzung für Spezies (Plural)), *Bacillus spp.* oder *Klebsiella spp.*, eher mit der Ausbildung von Fisteln assoziiert sind, als Analabszesse mit Keimen der Hautflora (81). 2015 untersuchten Tozer et al. mittels Techniken der molekularen Mikrobiologie das Keimspektrum in Biopsien von analen Fisteln. Dabei zeigte sich, dass bei den Morbus Crohn Patient*innen im Vergleich zu den Patient*innen mit kryptoglandulären (idiopathischen) Fisteln weniger anaerobe Keime wie *Bifidobacter spp.* und *Bacteroides spp.* in den Schleimhautproben vorkamen. Es konnten jedoch keine bestimmten Keime als Auslöser für persistierende Fisteln gefunden werden (80).

1.3.3 Keimspektrum abdomineller Infektionen

Auch bei komplizierten intraabdominellen Infektionen liegen meist polymikrobielle Infektionen mit verschiedenen auslösenden Erregerspezies vor. In einer veröffentlichten Studie von Swanson et al. waren in einer Untersuchung 3,8 Erregerarten pro Infektion nachweisbar (82). Bennion et al. konnten in einer mikrobiologischen Auswertung von Peritonealflüssigkeit, Appendixgewebe und Abszessinhalte von Patient*innen mit gangränöser und perforierter Appendizitis *E. coli* und *Bacteroides spp.* als häufigste Keime nachweisen. Im Durchschnitt waren hier sogar 10,2 Keime pro Probe nachweisbar, wobei anaerobe Keime insgesamt häufiger als aerobe vorkamen (83).

Auch Untersuchungen zum Keimspektrum abdomineller Abszesse bei Morbus Crohn zeigten, dass vor allem polymikrobielle Infektionen vorliegen (76, 84). Li et al. konnten in einer Auswertung des aeroben Keimspektrums intraabdomineller Abszesse bei Morbus Crohn Patient*innen als häufigste Keime *E. coli* (57,5 %), *Klebsiella pneumoniae* (19,6 %) und *Enterococcus faecium* (18,6 %) nachweisen. Trotz des ausschließlichen Nachweises aerober Keime lagen in 54,6% der Proben polymikrobielle Infektionen vor (76). Auch in der Studie von Reuken et al. zum Keimspektrum von intraabdominellen Abszessen bei Morbus Crohn Patient*innen zeigte sich, dass als häufigster Keim *E. coli* (32,1 %) vorkam. Weitere häufig gefundene Keime waren *Streptococcus spp.* (25,7 %), *Enterococcus spp.* (25,7 %) und Anaerobier (11,5 %). Im Median waren dabei zwei Pathogene pro Kultur nachweisbar (84). In einer Untersuchung von Keighley et al. waren die wichtigsten Isolate in Bauch- und Beckenwandabszessen bei Morbus Crohn Patient*innen *E. coli* (54,0 %), *Bacteroides fragilis* (44,0 %) und Enterokokken (41,0 %). Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Abszessen und

präoperativer Steroidtherapie untersucht, welcher nicht nachgewiesen werden konnte (49). Auch Soo-Kyung Park et al. werteten das Erregerspektrum von abdominalen Abszessen bei Morbus Crohn Patient*innen aus, wobei bei 48 Patientinnen mit Erregernachweis 69 Mikroorganismen vorkamen. Dabei waren *Streptococcus spp.* (36,2%) und *E. coli* (26,1%) die häufigsten Bakterien (85).

Es lässt sich also zusammenfassend feststellen, dass *E. coli* bei abdominalen Abszessen von Morbus Crohn Patient*innen in mehreren verschiedenen Studien sehr häufig nachgewiesen werden konnte.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es das Keimspektrum von Morbus Crohn-assoziierten intraabdominellen und perianalen Abszessen zu erfassen. Zusätzlich sollte der Einfluss der Morbus Crohn-spezifischen Therapie auf das Keimspektrum, und die Wirksamkeit der kalkulierten antibiotischen Therapie gegen häufig erfasste Keime mit dem Risiko einer möglichen Antibiotikaresistenz, untersucht werden.

Morbus Crohn stellt eine globale Herausforderung dar. Die Veränderung des enteralen Mikrobioms scheint eine wichtige Rolle in der Ätiologie der Erkrankung und ihrer Komplikationen, aber auch als Folge der Therapie zu spielen. Vieles ist dabei noch unbekannt. Diese Arbeit soll einen Beitrag zum besseren Verständnis der Komplikationen des Morbus Crohns, und dessen antibiotischer Therapie, leisten.

Zu diesem Zweck erfolgte eine retrospektive Analyse von Patient*innendaten der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Würzburg. Ziel der Datenanalyse war:

- Die Ermittlung von Unterschieden und Gemeinsamkeiten zwischen dem Keimspektrum von Morbus Crohn-assoziierten abdominalen- und perianalen Abszessen, und dem Keimspektrum von Abszessen ohne Verbindung zu CED.
- Die Erfassung des Einflusses von Morbus Crohn-spezifischer Therapie auf das Keimspektrum von Morbus Crohn-assoziierten Abszessen.
- Die Analyse der Wirksamkeit der kalkuliert verabreichten antibiotischen Therapie und die Resistenzlage für ausgewählte Keime der Morbus Crohn-assoziierten abdominalen Abszesse.

2 Material und Methoden

2.1 Patient*innenkollektiv

Über eine Suchanfrage an das „Systeme, Anwendungen, Produkte“ Software (SAP)-System der Universitätsklinik Würzburg wurden alle Patient*innen ermittelt, die nach International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 Kodierung mit der Diagnose „Morbus Crohn“ in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Würzburg zwischen dem 01. Januar 2012 und dem 31. Dezember 2019 behandelt wurden. Von diesen Patient*innen wurden 278 wegen Abszessen bei gleichzeitiger Morbus Crohn Erkrankung behandelt. Davon wurden in das Patient*innenkollektiv alle Patient*innen mit abdominellen- und/ oder analen Abszessen aufgenommen, von denen eine mikrobiologische Abstrichdiagnostik mit mikroskopischer Auswertung und Kulturanlage durchgeführt wurde.

Patient*innen, bei denen alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden in das Patient*innenkollektiv aufgenommen:

- Patient*in war an Morbus Crohn erkrankt.
- Patient*in wurde zwischen 01. Januar 2012 und dem 31. Dezember 2019 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Universität Würzburg behandelt.
- Patient*in hatte einen abdominellen- und/oder analen Abszess.
- Es erfolgte eine mikrobielle Abstrichdiagnostik des Abszesses in einem interventionellen oder chirurgischen Eingriff.
- Patient*in erfüllte keines der folgenden Ausschlusskriterien.

Patient*innen mit folgenden Ausschlusskriterien wurden nicht in das Patient*innenkollektiv aufgenommen:

- Patient*in war an Colitis ulcerosa erkrankt.
- Es handelte sich um einen postoperativ aufgetreten Abszess im Operationsgebiet.
- Es handelte sich um einen parastomalen Abszess.
- Es handelte sich um einen Bauchdeckenabszess ohne eindeutigen Fistelnachweis.
- Es handelte sich um einen Abszess als Folge von vaginaler Fistelbildung, sowie Bartholin- und Vaginalabszesse.

- Es lag ein abdomineller- und/oder analer Abszess vor, ohne das eine mikrobielle Abstrichdiagnostik durchgeführt wurde.

Nach kompletter präziser Datensichtung wurden Patient*innenfälle nach Ausschluss nicht vollständig oder nicht nachvollziehbarer Patient*innendaten und unter Berücksichtigung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien in das Patient*innenkollektiv dieser Arbeit aufgenommen. Jede Behandlung eines/er Patient*in, der/die aufgrund eines Abszessesleidens mehrfach im angegebenen Zeitraum im Universitätsklinikum Würzburg behandelt wurden, wurden als eigenständiger Patient*innenfall gewertet, solange eine postoperative Komplikation als Ursache des erneuten Abszessesleidens oder andere Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden konnten.

2.1.1 Gruppierung des Patient*innenkollektivs

Zunächst erfolgte eine Aufteilung der Patient*innenfälle in die beiden Gruppen Patient*innen mit abdominellem und Patient*innen mit analem Abszessesleiden. Die Gruppe mit abdominalen Abszessen enthält dabei Patient*innen mit intraperitonealen und retroperitonealen Abszessen, sowie Bauchwandabszesse mit Fistelnachweiß bei Ausschluss einer postoperativen Genese. Die Gruppe der Analabszesse enthält perianale, intersphinktare, ischiorektale und supralevatorische Abszesse. Glutealabszesse wurden bei eindeutigem Nachweis einer enteralen Fistel in die Gruppe der Analabszesse aufgenommen. Die Unterteilung der Patient*innendaten ist im Folgenden in der Abbildung 2: Studiendesign zu sehen.

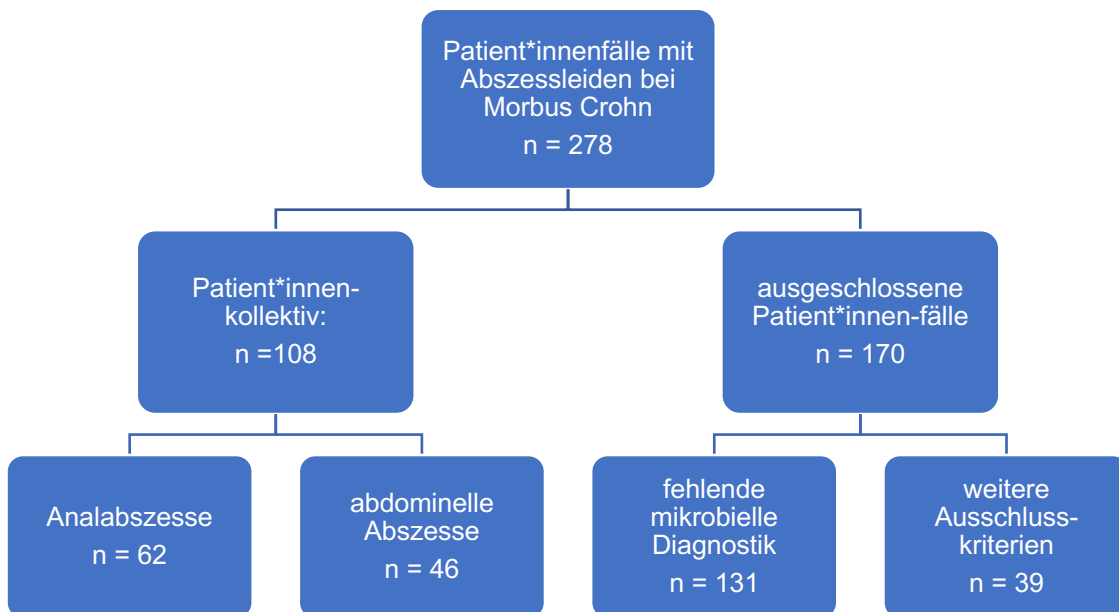


Abbildung 2: Studiendesign

Dargestellt sind die Zusammensetzung des Kollektivs der Morbus Crohn Patient*innenfälle und die Unterteilung des Kollektivs in die beiden Subgruppen nach Abszesslokalisation. n = Anzahl der Patient*innenfälle

Modifiziert nach: Kusan S, et al. *Microbial Spectrum and Antibiotic Resistance in Patients Suffering from Penetrating Crohn's Disease. Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(15):4343.

Um zwischen dem Einfluss verschiedener Morbus Crohn-spezifischer Medikationen auf das Keimspektrum in den Abszessen zu differenzieren, wurden die Patient*innenfälle mit abdominalen Abszessen zusätzlich noch in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Patient*innengruppe erhielt keine Therapie, die zweite eine immunsuppressive Therapie und die dritte eine andere Therapie. Von der Gruppe der Patient*innenfälle mit immunsuppressiver Therapie erfolgte zusätzlich eine Differenzierung in steroid-basierte immunsuppressive Therapie und nicht-steroid-basierte immunsuppressive Therapie. Hierfür wurde die Morbus Crohn-spezifische Medikation der Patient*innen im Zeitraum von zwölf Wochen präinterventionell bis zum Eingriff erfasst und ausgewertet. Für die statistische Auswertung wurde aus den ermittelten Daten ein Vergleich der drei Gruppen Patient*innenfälle ohne Morbus Crohn-spezifische Therapie, Patient*innenfälle mit steroid-basierte immunsuppressive Therapie und Patient*innenfälle mit nicht-steroid-

basierter immunsuppressiver Therapie durchgeführt. Die Unterteilung ist in Abbildung 3: Gruppierung der abdominalen Abszesspatient*innen dargestellt.

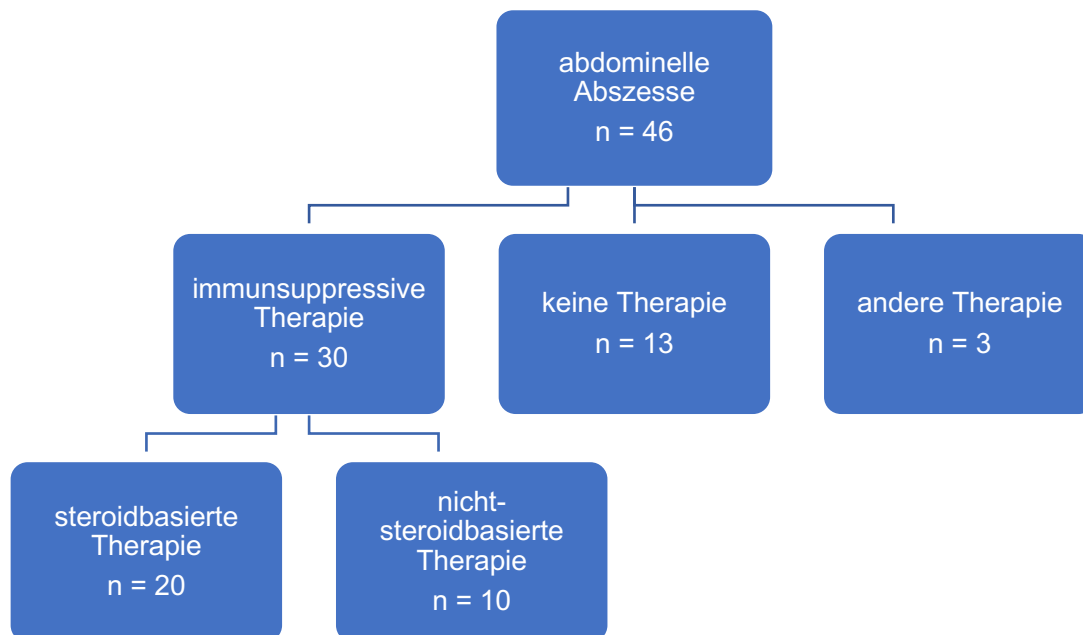


Abbildung 3: Gruppierung der abdominalen Abszesspatient*innen

Dargestellt ist die Unterteilung des Patient*innenkollektivs mit abdominalen Abszessen nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie. n = Anzahl der Patient*innenfälle

Modifiziert nach: Kusan S, et al. *Microbial Spectrum and Antibiotic Resistance in Patients Suffering from Penetrating Crohn's Disease. Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(15):4343.

Analog zu diesem Vorgehen wurde auch das Patient*innenkollektiv der Analabszesse bei Morbus Crohn Patient*innen nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie unterteilt. Hierbei wurden die Untergruppen Patient*innenfälle ohne Morbus Crohn spezifische Therapie, Patient*innenfälle mit steroid-basierter Therapie und Patient*innenfälle mit Antikörper-basierter Therapie erstellt und miteinander verglichen. Die Gruppierung dieses Patient*innenkollektivs ist in Abbildung 4: Gruppierung der Analabszesspatient*innen dargestellt.

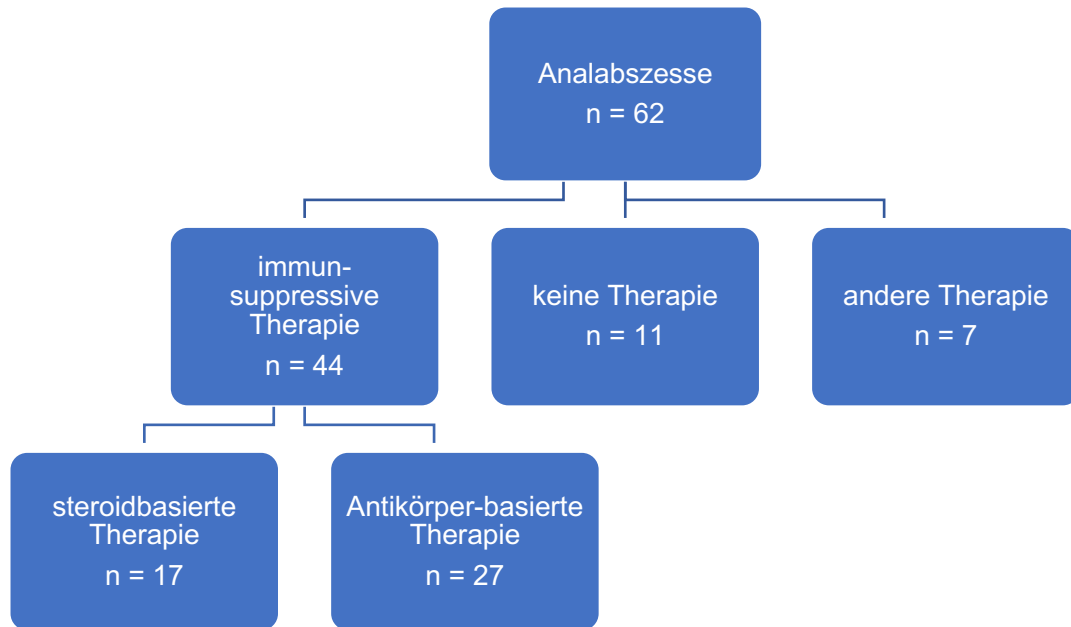


Abbildung 4: Gruppierung der Analabszesspatient*innen

Dargestellt ist die Unterteilung des Patient*innenkollektivs mit Analabszessen nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie. n = Anzahl der Patient*innenfälle

Modifiziert nach Kelm M, et al. Disease- and Medication-Specific Differences of the Microbial Spectrum in Perianal Fistulizing Crohn's Disease—Relevant Aspects for Antibiotic Therapy. *Biomedicines*. 2022;10(11):2682.

2.2 Patient*innenbezogene Daten

Neben Alter und Geschlecht der Patient*innen wurden für eine zusammenfassende Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patient*innen verschiedene Risikofaktoren und Parameter ermittelt. Erfasst wurden Body-Mass-Index (BMI), kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie oder arterielle Verschlusskrankheit, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes Mellitus, Nikotinabusus und die in der klinischen Routine übliche American Society of Anesthesiologists (ASA)-Risikoklassifikation als Wert zur Abschätzung des perioperativen Risikos. Da keiner der untersuchten Patient*innenfälle in der Prämedikation in eine ASA-Risikoklassifikation von fünf oder höher eingestuft wurde, umfasst die tabellarische Auflistung der Ergebnisse zur besseren Übersicht lediglich die Klassen eins bis vier.

Zusätzlich wurden die Laborparameter Hämoglobin, Albumin im Serum, Leukozyten und CRP während des stationären Aufenthalts der Abstrichdiagnostik ausgewertet.

2.3 Kontrollgruppen

Zum Vergleich des Keimspektrums und der weiteren Ergebnisse zwischen dem Morbus Crohn Patient*innenkollektiv und nicht-Morbus Crohn Patient*innen wurden die Daten von zwei Kontrollgruppen ermittelt. Die Kontrollgruppe für die Morbus Crohn Patient*innen mit Analabszesse besteht aus Patient*innenfällen mit Analabszessen ohne Morbus Crohn-Assoziation. Die Kontrollgruppe der Morbus Crohn Patient*innen mit abdominellen Abszessen besteht aus Patient*innenfällen mit intraabdominellen Abszessen bei perforierter Sigmadivertikulitis. Die Patient*innen mit Analabszess wurden im Zeitraum zwischen 01. Januar 2017 und 31. Dezember 2019 und die Patient*innen mit Abszessen bei perforierter Sigmadivertikulitis im Zeitraum zwischen 01. Januar 2014 und 31. Dezember 2019 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Würzburg behandelt. Von den Patient*innen beider Gruppen wurde eine mikrobiologische Abstrichdiagnostik mit mikroskopischer Auswertung und Kulturanlage durchgeführt. Die Ermittlung der Patient*innenbezogenen Daten erfolgte analog zum Morbus Crohn Patient*innenkollektiv retrospektiv (siehe 2.2).

Patient*innen, bei denen alle der folgenden Kriterien erfüllt waren, wurden in die Kontrollgruppe der perianalen Abszesse aufgenommen:

- Patient*in war nicht an Morbus Crohn erkrankt.
- Patient*in wurde zwischen 01. Januar 2017 und dem 31. Dezember 2019 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Universität Würzburg behandelt.
- Patient*in hatte einen Analabszess.
- Der Abszess ist nicht als postoperative Komplikation aufgetreten.
- Es erfolgte eine mikrobielle Abstrichdiagnostik des Abszesses in einem interventionellen oder chirurgischen Eingriff.

Patient*innen, bei denen alle der folgenden Kriterien erfüllt waren, wurden in die Kontrollgruppe der abdominellen Abszesse aufgenommen:

- Patient*in war nicht an Morbus Crohn erkrankt.
- Patient*in wurde zwischen 01. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2019 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Universität Würzburg behandelt.
- Patient*in hatte einen intraabdominellen Abszess im Rahmen einer perforierte Sigmadivertikulitis.

- Es erfolgte eine mikrobielle Abstrichdiagnostik des Abszesses der perforierten Sigmadivertikulitis in einem interventionellen oder chirurgischen Eingriff.

2.4 Keimnachweis und Abstrichdiagnostik

Die mikrobiologischen Daten der Keimnachweise stammen von intraoperativen und intrainerventionellen Abszessabstrichen, die anschließend im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universitätsklinik Würzburg nach den Institut-typischen Standards mittels mikroskopischer Auswertung, Kulturanlage und Anlage eines Antibiogramms untersucht und ausgewertet wurden. Die Ermittlung der Daten erfolgte dann retrospektiv im klinikeigenen SAP-Programm aus den Patient*innen zugehörigen Befunden.

2.5 Gruppierung und Auswertung des Keimspektrums

Um eine übersichtliche Auswertung der zahlreichen verschiedenen nachgewiesenen Keime zu ermöglichen, wurden die Keime in Gruppen eingeteilt. Dies erfolgte in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „antimicrobial stewardship“ (AMS) der Universitätsklinik Würzburg. Die Unterscheidung der Keime erfolgte dabei anhand verschiedener gängiger Kriterien der Klassifikation von Pathogenen, insbesondere der Färbung (Gram positiv/ negativ), des Sauerstoffbedarfs (aerob/ anaerob) und der Form (kugel-, stäbchen- und spiralförmig). Aus dieser Klassifikation ergaben sich die in Tabelle 1 dargestellten Gruppen.

Tabelle 1: Gruppierung des Keimspektrums

Aufgelistet sind die in der Arbeit festgelegten Keimgruppen mit den zugeordneten Keimen. Die Tabelle umfasst sämtliche in der Arbeit nachgewiesene Keime.

Modifiziert nach: Kusan S, et al. Microbial Spectrum and Antibiotic Resistance in Patients Suffering from Penetrating Crohn's Disease. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(15):4343.

Keimgruppe	Nachgewiesene Keime	
1 Kein Nachweis		
2 Keime der Standortflora	aerobe Standortflora, anaerobe Standortflora,	Hautkeime
3 Grampositive Kettenkokken (Viridans-Streptokokken-Gruppe)	Gemella spp., Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, Streptococcus gordonii, Streptococcus intermedius,	Streptococcus lagdunensis, Streptococcus mitis, Streptococcus parasanguinis, Streptococcus salivarius,

4 Grampositive Kettenkokken (β-hämolyisierende der Gruppe A,B,C,F,G)	Streptococcus agalactiae, Streptococcus alactolyticus, Streptococcus bovis, Streptokokken der Gruppe F,	Streptococcus pseudoporcinus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus suis,
5 Staphylococcus aureus		
6 Anaerobier	Actinomyces Spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides caccae, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides spp., Bifidobacterium spp., Clostridium spp.,	Fusobakterium necrophorum, Fusobakterium nucleatum, Finegoldia magna, Lactobacillus spp., Odoribacter splanchnicus, Parabacteroides spp., Parvimonas micra, Peptostreptococcus spp., Prevotella spp., Veillonella parvula
7 Enterobakterien	Citrobacter spp., coliforme Keime, Escherichia coli, Escherichia fergusonii, Enterobacter spp., Haemophilus parainfluenzae, Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca,	Klebsiella pneumoniae, Klebsiella spp., Morganella morganii spp., Proteus penneri, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Raoultella planticola, Salmonella spp.,
8 Enterokokken	Enterococcus avium, Enterococcus faecalis,	Enterococcus faecium, Enterococcus hirae,
9 Sonstige Keime	Corynebacterium spp., Neisseria gonorrhoeae, Pseudomonas aeruginosa,	Pseudomonas oryzihabitans, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus hominis spp.,
10 Pilze	Candida albicans, Candida dubliniensis,	Candida glabrata, Saccharomyces cerevisiae

Sobald ein im Abstrich eines Patient*innenfalls ermittelter Keim einer bestimmten Gruppe zugeordnet war, konnte die Keimgruppe als nachgewiesen gewertet werden. Dabei hatte es keinen Einfluss, ob einer oder mehrere Keime dieser Gruppe im Abstrich vorhanden waren. Die Keimgruppe konnte pro Patient*innenfall somit nur einmal in die Auswertung einfließen.

2.6 Statistik und Datenverarbeitung

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte retrospektiv aus dem klinikeigenen SAP-Programm. Es wurden unter anderem interne und externe Arztbriefe, Anästhesieprotokolle, Pflegedokumentationen, Befunde des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie, Laborbefunde, Operationsberichte, Ambulanznotizen und Befunde des Instituts für Pathologie ausgewertet. Die erhobenen Daten wurden zunächst unter Einhaltung der am Universitätsklinikum Würzburg geltenden Datenschutzbestimmungen tabellarisch in Microsoft® Excel 2019 (Microsoft® Office (365), Microsoft® Corporation, Redmont, Washington, USA) erfasst. Alle statistischen Auswertungen wurden anschließend mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Software-Version 25, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Darstellung von kontinuierlichen Variablen erfolgte gemäß der Datenverteilung als Median mit Spannweite. Der Vergleich zwischen den gewählten Gruppen erfolgte hier mittels ANOVA (analysis of variance) Test. Kategoriale Variablen wurden als Anzahl mit Prozent dargestellt und mittels Chi-Quadrat Test oder Fisher Exakt Test verglichen. Fehlende Werte wurden von der Analyse ausgeschlossen und die Anzahl der Patient*innen mit fehlenden oder uneindeutigen Werten unter den entsprechenden Tabellen aufgeführt. Alle p-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant erachtet. Die ermittelten und errechneten Daten wurden numerisch auf mindestens eine Dezimalstelle nach dem Komma gerundet aufgeführt. Die in der Arbeit enthaltenen Tabellen wurden mittels Microsoft® Word 2019 und Microsoft® PowerPoint 2019 (Microsoft® Office (365), Microsoft® Corporation, Redmont, Washington, USA) erstellt.

2.7 Deskriptive Beschreibung der Antibiotikaresistenzen

Die Auswertung und deskriptive Analyse der Antibiotikaresistenzen erfolgte für die Patient*innenfälle mit einem Keimnachweis von *E. coli* und/ oder *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), sowohl für das Kollektiv der Patient*innen mit Analabszessen, als auch das Kollektiv der Patient*innen mit abdominellen Abszessen. Dabei wurde untersucht, ob die initial verabreichte antibiotische Therapie des jeweiligen Patient*innenfalls, laut des vom Institut für Hygiene und Mikrobiologie angelegten Antibiotogramms, wirksam gegen den

nachgewiesenen Keim war. Im Befund war das Ergebnis der Resistenztestung dabei nach den üblichen drei Kategorien sensibel, intermediär und resistent aufgeführt. Auch diese Daten wurden retrospektiv aus dem klinikeigenen SAP-Programms ermittelt. Die Ergebnisse wurden in der Arbeit dann tabellarisch zusammengefasst.

2.8 Ethikkommission

Für diese Arbeit und die damit verbundene Datenerhebung und Auswertung wurde die Genehmigung von der Ethikkommission der Universität Würzburg erteilt (Genehmigungsnummer 2022070601).

3 Ergebnisse

3.1 Patient*innenkollektiv

In der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Würzburg wurden zwischen dem 01. Januar 2012 und dem 31. Dezember 2019 278 Morbus Crohn Patient*innen mit Abszessleiden behandelt. Davon wurden 104 Patient*innen mit abdominellen und 139 Patient*innen mit analen Abszessen erfasst. Während der retrospektiven Datenanalyse wurden insgesamt 170 Patient*innen aus folgenden Gründen ausgeschlossen: Bei 131 Patient*innenfällen war keine mikrobiologische Diagnostik des Abstrichs erfolgt, oder der Abstrichbefund war dem Abszess nicht eindeutig zuzuordnen. 39 weitere Patient*innenfälle wurden aufgrund von anderen Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.1) nicht in die Arbeit aufgenommen. Dadurch ergab sich ein Patient*innenkollektiv von 108 Patient*innenfällen. Nach Unterteilung der Patient*innenfälle nach Lokalisation des Abszessleidens ergaben sich folgende Gruppen: Morbus Crohn Patient*innenfälle mit Analabszessen (n = 62) und Morbus Crohn Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen (n = 46) (Abbildung 2). Nach den in Kapitel 2.3 beschriebenen Kriterien wurden für die Kontrollgruppe der Analabszesse n = 76 Patient*innenfälle, und für die Kontrollgruppe der abdominellen Abszesse n = 50 Patient*innenfälle in die Arbeit aufgenommen.

3.2 Patient*innenfälle mit Analabszess: Morbus Crohn und Kontrollgruppe

3.2.1 Patient*innencharakteristik: Patient*innenfälle mit Analabszess

Der Median des Alters des Gesamtkollektivs lag bei 31,3 Jahren und ist in der Kontrollgruppe mit 42,3 Jahren höher als bei dem Morbus Crohn Patient*innenkollektiv mit 25,4 Jahren. Es bestand hier bei einem p-Wert von < 0,001 ein signifikanter Unterschied.

Der Anteil der männlichen Patient*innenfälle lag mit 76,3 % in der Kontrollgruppe nah am Morbus Crohn Patient*innenkollektiv mit 74,2 %. Bei einem p-Wert von 0,844 bestand keine Signifikanz.

Der Median des BMI des Gesamtkollektivs lag bei 24,8 kg/m² und war in der Kontrollgruppe mit 27,4 kg/m² höher als beim Morbus Crohn Patient*innenkollektiv mit 23,3 kg/m². Bei einem p-Wert von < 0,001 bestand hier ein signifikanter Unterschied.

In Bezug auf die ermittelten Risikofaktoren zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe 31,6 % kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten, während es im Morbus Crohn

Patient*innenkollektiv lediglich 17,7 % waren. COPD kam bei 10,9 % im Gesamtkollektiv, bei beiden Gruppen mit 10,5 % und 11,3 % etwa gleich häufig vor. Im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv litten 3,2 % der Patient*innen zusätzlich an Diabetes mellitus. In der Kontrollgruppe waren es 3,9 %. Bezüglich des aktiven inhalativen Nikotinkonsums ergab sich ein Durchschnittswert von 34,8 % im Gesamtkollektiv, beziehungsweise 40,3 % im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv und 30,3 % in der Kontrollgruppe. Keiner dieser Risikofaktoren hatte für die untersuchten Gruppen einen p-Wert $< 0,05$ und somit ergab sich kein signifikanter Zusammenhang.

Bei der ASA-Klassifikation im Rahmen der Prämedikation wurde ein Großteil der Patient*innenfälle in beiden Gruppen der ASA-Klasse 2 (Patient*in mit geringfügiger Erkrankung ohne Einschränkungen) zugeordnet. Im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv waren es 88,7 %, im Gegensatz dazu 60,5 % in der Kontrollgruppe. Die weiteren Fälle des Morbus Crohn Patient*innenkollektiv verteilten sich auf ASA 1: 3,2 %, ASA 3: 6,5 %, ASA 4: 1,6 %. Die Kontrollgruppe verteilte sich auf ASA 1: 25,0 %, ASA 3: 14,5 % und ASA 4: keine Patient*innenfälle. Hierbei bestand bei einem p-Wert von 0,001 ein signifikanter Unterschied zwischen dem Morbus Crohn Patient*innenkollektiv und der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Patient*innenkollektiv der Morbus Crohn Patient*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant jünger war und einen niedrigeren BMI aufwies. In Bezug auf die anderen ermittelten Patient*innencharakteristika zeigte sich nur im Vergleich des perioperativen Risikos ein signifikanter Unterschied. Die Patient*innen mit Morbus Crohn waren zu einem Großteil der ASA-Klasse 2 zugeteilt worden (88,7 %), während bei der Kontrollgruppe eine Verteilung auf die Klassen 1 (25,0 %), 2 (60,5 %) und 3 (14,5 %) zu sehen war.

Die beschriebenen Patient*innencharakteristika im Gesamtkollektiv, sowie im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv und in der Kontrollgruppe zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Patient*innencharakteristik von Patient*innenfällen mit Analabszessen: Vergleich Morbus Crohn und Kontrollgruppe

Modifiziert nach: Kelm M, et al. Disease- and Medication-Specific Differences of the Microbial Spectrum in Perianal Fistulizing Crohn's Disease—Relevant Aspects for Antibiotic Therapy. *Biomedicines*. 2022;10(11):2682.

Variablen	Gesamt (n =138)	Kontrollgruppe (n = 76)	Morbus Crohn (n = 62)	p
Alter (Jahre)				
Median	31.3	42.3	25.4	< 0.001
(Spannweite)	(4.4-85.9)	(4.4-85.9)	(8.9-61.8)	
Geschlecht n, (%)				
Weiblich	34 (24.6)	18 (23.7)	16 (25.8)	
Männlich	104 (75.4)	58 (76.3)	46 (74.2)	0.844
BMI ^{1*} (kg/m ²)				
Median	24.8	27.4	23.3	< 0.001
(Spannweite)	(12.6-44.3)	(13.6-44.3)	(12.6-38.6)	
CVRF ² n, (%)	35 (25.4)	24 (31.6)	11 (17.7)	0.078
COPD ³ n, (%)	15 (10.9)	8 (10.5)	7 (11.3)	1.000
Diabetes mellitus n, (%)	5 (3.6)	3 (3.9)	2 (3.2)	1.000
Rauchen				
Aktiv n, (%)	48 (34.8)	23 (30.3)	25 (40.3)	
Ex-Raucher n, (%)	2 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.6)	0.452
ASA-Klassifikation ⁴ n, (%)				
1	21 (15.2)	19 (25.0)	2 (3.2)	
2	101 (73.2)	46 (60.5)	55 (88.7)	
3	15 (10.9)	11 (14.5)	4 (6.5)	
4	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.6)	0.001

¹ body mass index, ² cardiovascular risk factors, ³chronic obstructive pulmonary disease, ⁴ American Society of Anesthesiologists,

Anzahl der fehlenden Werte: *n =1,

3.2.2 Laborparameter: Patient*innenfälle mit Analabszess

Der Median des Hämoglobinwerts lag im Gesamtkollektiv bei 13,4 g/dl, wobei er bei der Kontrollgruppe mit 13,8 g/dl signifikant höher lag als beim Morbus Crohn

Patient*innenkollektiv mit 13,1 g/dl. Der Wert für Albumin im Serum lag im Median bei 4,4 g/dl im Gesamtkollektiv ohne signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

Bei den Entzündungsparameter waren sowohl die Leukozyten mit einem Median von 12400/µl im Vergleich zu 10700/µl, als auch der CRP-Wert mit einem Median von 3,8 mg/dl zu 3,3 mg/dl in der Kontrollgruppe im Median höher als beim Morbus Crohn Patient*innenkollektiv. Der Vergleich des CRP-Werts zeigte dabei mit einem p-Wert von 0,014 zwar einen statistisch signifikanten Unterschied, der jedoch klinisch mutmaßlich nicht relevant ist.

Die beschriebenen Werte für die Laborparameter des Gesamtkollektiv, des Morbus Crohn Patient*innenkollektivs und der Kontrollgruppe zeigt Tabelle 3.

*Tabelle 3: Laborparameter von Patient*innenfällen mit Analabszess: Vergleich Morbus Crohn und Kontrollgruppe*

Modifiziert nach: Kelm M, et al. Disease- and Medication-Specific Differences of the Microbial Spectrum in Perianal Fistulizing Crohn's Disease—Relevant Aspects for Antibiotic Therapy. Biomedicines. 2022;10(11):2682.

Variablen	Gesamt (n =138)	Kontrollgruppe (n = 76)	Morbus Crohn (n = 62)	p
Hb ^{1*} (g/dl)				
Median (Spannweite)	13.4 (6.4-17.9)	13.8 (8.7-17.9)	13.1 (6.4-17.2)	0.018
Albumin ^{**} (g/dl)				
Median (Spannweite)	4.4 (2.7-5.5)	4.4 (2.7-5.5)	4.2 (2.8-5.2)	0.257
Leukozyten ^{***} (x1000/µl)				
Median (Spannweite)	11.5 (2.6-25.4)	12.4 (2.6-21.2)	10.7 (4.5-25.4)	0.340
CRP ^{2****} (mg/dl)				
Median (Spannweite)	3.7 (0.1-29.7)	3.8 (0.1-29.7)	3.3 (0.1-20.3)	0.014

¹Hämoglobin, ²C-reaktives Protein

Anzahl der fehlenden Werte: *n = 9, **n = 32, ***n = 9, ****n = 12

3.2.3 Keimspektrum: Patient*innenfälle mit Analabszess

Im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv waren bei fünf von n = 62 Patient*innenfällen keine Keime in der mikrobiologischen Auswertung des Abstrichs nachweisbar. Bei den verbleibenden 57 Patient*innen waren 121 Keime und damit durchschnittlich 2,12 Keime pro Abstrich nachweisbar. Der Median lag bei 2 Keimen pro Abstrich (Spannbreite: 1-6).

Bei der Kontrollgruppe konnten bei fünf von $n = 76$ Patient*innenfälle keine Keime nachgewiesen werden. Bei den übrigen 71 Patient*innenfällen gelang der Nachweis von insgesamt 158 Keimen und damit durchschnittlich 2,23 Keimen pro Abstrich. Der Median lag bei 2 Keimen pro Abstrich (Spannbreite: 1-5). In beiden Gruppen war der am häufigsten nachgewiesene Keim *E. coli* aus der Gruppe der Enterobakterien.

Im Abstrichmaterial des Morbus Crohn Patient*innenkollektiv fanden sich bei 45,2 % der Patient*innenfälle und damit am häufigsten Keime aus der Gruppe der Enterobakterien, gefolgt von grampositiven Kettenkokken mit 32,3 %, Anaerobiern mit 21,0 % und Keimen der Standortflora mit 17,7 %. Danach folgten Keime aus den nach absteigender Häufigkeit sortierten Gruppen sonstige Keime, *S. aureus*, β -hämolyisierende Kettenkokken, Enterokokken, Abstriche ohne Keimnachweis und Pilze.

Die häufigsten nachgewiesenen Keime der Kontrollgruppe stammten aus der Gruppe der Anaerobier mit einem Nachweis in 46,1 % der Abstriche gefolgt von Enterobakterien mit 42,1 %, Keimen der Standortflora mit 36,8 % und grampositiven Kettenkokken mit 23,7 %. Danach folgten nach absteigender Häufigkeit sortiert die Gruppen β -hämolyisierende Kettenkokken, Abstriche ohne Keimnachweis, *S. aureus*, sonstige Keime, Enterokokken und Pilze.

Hierzu kann vergleichend zusammengefasst werden, dass Enterobakterien im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv am häufigsten ermittelt wurden und in der Kontrollgruppe die zweithäufigsten Keime sind. In Bezug auf die grampositiven Erreger gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Keime der Standortflora kamen bei der Kontrollgruppe signifikant häufiger vor (36,8 % vs. 17,7 %, $p = 0.014$). Auch im Vergleich bezüglich der Anaerobier lag ein signifikanter Unterschied vor. Dabei kamen Keime aus der Gruppe der Anaerobier mehr als doppelt so häufig in Patient*innenfällen der Kontrollgruppe vor (46,1 % vs. 21,0 % $p = 0,002$). Pilze wurden in beiden Gruppen selten nachgewiesen. Die Ergebnisse der Auswertung des Keimspektrums sind in Tabelle 4 abgebildet.

Tabelle 4: Keimspektrum von Analabszessen: Vergleich Morbus Crohn Patient*innenfälle und Kontrollgruppe

Modifiziert nach: Kelm M, et al. Disease- and Medication-Specific Differences of the Microbial Spectrum in Perianal Fistulizing Crohn's Disease—Relevant Aspects for Antibiotic Therapy. *Biomedicines*. 2022;10(11):2682.

Keimgruppe	Gesamt (n = 138)	Kontrollgruppe (n = 76)	Morbus Crohn (n = 62)	p
Kein Nachweis n, (%)	10 (7.2)	5 (6.6)	5 (8.1)	1.000
Keime der Standortflora n, (%)	39 (28.3)	28 (36.8)	11 (17.7)	0.014
Grampositive Kettenkokken (Viridans-Gruppe) n, (%)	38 (27.5)	18 (23.7)	20 (32.3)	0.338
β-hämolysierende Kettenkokken n, (%)	16 (11.6)	9 (11.8)	7 (11.3)	1.000
Staphylococcus aureus n, (%)	11 (8.0)	4 (5.3)	7 (11.3)	0.211
Anaerobier n, (%)	48 (34.8)	35 (46.1)	13 (21.0)	0.002
Enterobakterien n, (%)	60 (43.5)	32 (42.1)	28 (45.2)	0.733
Enterokokken n, (%)	6 (4.3)	1 (1.3)	5 (8.1)	0.090
Sonstige Keime n, (%)	12 (8.7)	4 (5.3)	8 (12.9)	0.136
Pilze n, (%)	4 (2.9)	1 (1.3)	3 (4.8)	0.326

3.3 Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen: Morbus Crohn und Kontrollgruppe

3.3.1 Patient*innencharakteristik: Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen

Der Median des Alters des Gesamtkollektivs der Patient*innen mit Abszessen bei perforierter Sigmadivertikulitis und abdominellen Abszessen mit Morbus Crohn-Assoziation zum Zeitpunkt der Abstrichdiagnostik lag bei 52,3 Jahren und war in der Kontrollgruppe mit 64,9 Jahren signifikant höher als beim Morbus Crohn Patient*innenkollektiv mit 40,4 Jahren.

Im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv waren 67,4 % der Patient*innenfälle männlich, während es in der Kontrollgruppe 50 % gewesen sind.

Der Median des BMI im Gesamtkollektiv lag bei 25,5 kg/m², wobei er in der Kontrollgruppe mit 28,0 kg/m² signifikant höher war als im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv mit 23,6 kg/m². Es ergab sich ein p-Wert von < 0,001.

Die Auswertung der ermittelten Risikofaktoren ergab, dass 66,0 % der Patient*innenfälle in der Kontrollgruppe und 47,8 % im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten. An COPD litten 6,5 % der Morbus Crohn Patient*innen und 16,0 % der Patient*innen in Kontrollgruppe. 4,2 % des Gesamtkollektivs war an Diabetes mellitus erkrankt. Der aktive inhalative Nikotinkonsum belief sich auf 17,7 % im Gesamtkollektiv, beziehungsweise 14,0 % in der Kontrollgruppe und 21,7 % im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv. Für keinen Unterschied der ermittelten Variablen zeigte sich eine statistische Signifikanz.

Die im Rahmen der Prämedikation bestimmte ASA-Klassifikation ergab bei einem Großteil der Patient*innenfälle in beiden Gruppen die ASA-Klasse 2 (Patient mit geringfügiger Erkrankung ohne Einschränkungen). In der Kontrollgruppe waren es 50 %, während es im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv 60,9 % gewesen sind. Die weiteren Fälle des Morbus Crohn Patient*innenkollektiv verteilten sich auf ASA 1: 4,3 %, ASA 3: 30,4 %, ASA 4: 4,3 %. Die Kontrollgruppe verteilte sich auf ASA 1: 2,0 %, ASA 3: 44,0 % und ASA 4: 4,0 %. Hierbei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Morbus Crohn Patient*innenkollektiv und der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Patient*innenkollektiv der Morbus Crohn Patient*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe auch hier signifikant jünger war und einen niedrigeren BMI aufwies. In Bezug auf die anderen ermittelten Patient*innencharakteristika gab es keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse der Patient*innencharakteristik für das Gesamtkollektiv, das Morbus Crohn Patient*innenkollektiv und die Kontrollgruppe sind in Tabelle 5 abgebildet.

Tabelle 5: Patient*innencharakteristik von Patient*innenfällen mit abdominellen Abszessen: Vergleich Morbus Crohn und Kontrollgruppe

Modifiziert nach: Kusan S, et al. Microbial Spectrum and Antibiotic Resistance in Patients Suffering from Penetrating Crohn's Disease. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(15):4343.

Variablen	Gesamt (n = 96)	Kontrollgruppe (n = 50)	Morbus Crohn (n = 46)	p
Alter (Jahre)				
Median	52.3	64.9	40.4	< 0.001
(Spannweite)	(16.7.-88.6)	(19.7-88.6)	(16.6-66.9)	
Geschlecht n, (%)				
Weiblich	40 (41.7)	25 (50.0)	15 (32.6)	0.100
Männlich	56 (58.3)	25 (50.0)	31 (67.4)	
BMI ^{1*} (kg/m ²)				
Median	25.5	28.0	23.6	< 0.001
(Spannweite)	(13.6-47.1)	(17.5-47.1)	(13.6-37.0)	
CVRF ² n, (%)	55 (57.3)	33 (66.0)	22 (47.8)	0.099
COPD ³ n, (%)	11 (11.5)	8 (16.0)	3 (6.5)	0.203
Diabetes mellitus n, (%)	4 (4.2)	1 (2.0)	3 (6.5)	0.347
Rauchen				
Aktiv n, (%)	17 (17.7)	7 (14.0)	10 (21.7)	0.557
Ex-Raucher n, (%)	3 (3.1)	2 (4.0)	1 (2.2)	
ASA-Klassifikation ⁴ n, (%)				
1	3 (3.1)	1 (2.0)	2 (4.3)	0.548
2	53 (55.2)	25 (50.0)	28 (60.9)	
3	36 (37.5)	22 (44.0)	14 (30.4)	
4	4 (4.2)	2 (4.0)	2 (4.3)	

¹ body mass index, ² cardiovascular risk factors, ³chronic obstructive pulmonary disease, ⁴ American Society of Anesthesiologists

Anzahl der fehlenden Werte: *n = 5,

3.3.2 Laborparameter: Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen

Der Median des Hämoglobinwerts lag im Gesamtkollektiv bei 12,4 g/dl. In der Kontrollgruppe lag er mit 12,9 g/dl im Median etwas höher als beim Morbus Crohn Patient*innenkollektiv mit 11,9 g/dl. Der Median für das Albumin im Serum lag bei 3,8

g/dl im Gesamtkollektiv, bei 4,0 g/dl in der Kontrollgruppe und bei 3,7 g/dl im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv.

Bei den ermittelten Entzündungsparametern waren sowohl die Leukozyten mit einem Median von 13500/µl im Vergleich zu 12800/µl, als auch der CRP-Wert mit einem Median von 10,3 mg/dl zu 6,0 mg/dl in der Kontrollgruppe höher als beim Morbus Crohn Patient*innenkollektiv. Der CRP-Wert zeigte dabei mit einem p-Wert von 0,033 einen signifikanten Unterschied in den Vergleichsgruppen.

Die Ergebnisse des Vergleichs der Laborparameter sind in Tabelle 6 dargestellt.

*Tabelle 6: Laborparameter von Patient*innenfällen mit abdominalen Abszessen: Vergleich Morbus Crohn und Kontrollgruppe*

Modifiziert nach: Kusan S, et al. Microbial Spectrum and Antibiotic Resistance in Patients Suffering from Penetrating Crohn's Disease. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(15):4343.

Variablen	Gesamt (n = 96)	Kontrollgruppe (n = 50)	Morbus Crohn (n = 46)	p
Hb ¹ (g/dl)				
Median (Spannweite)	12.4 (5.3-19.8)	12.9 (5.3-17.6)	11.9 (6.6-19.8)	0.530
Albumin* (g/dl)				
Median (Spannweite)	3.8 (2.2-5.1)	4.0 (2.2-5.0)	3.7 (2.4-5.1)	0.722
Leukozyten (x1000/ µl)				
Median (Spannweite)	12.9 (4.4-43.1)	13.5 (4.5-30.2)	12.8 (4.4-43.1)	0.375
CRP ² (mg/dl)				
Median (Spannweite)	7.7 (0.1-38.2)	10.3 (0.1-38.2)	6.0 (0.2-34.8)	0.033

¹Hämoglobin, ²C-reaktives Protein

Anzahl der fehlenden Werte: *n = 4

3.3.3 Keimspektrum: Patient*innenfälle mit abdominalen Abszessen

Im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv waren bei zehn von n = 46 Patient*innenfällen keine Keime in der mikrobiologischen Auswertung des Abstrichs nachweisbar. Bei den verbleibenden 36 Patient*innen waren 77 Keime und damit durchschnittlich 2,14 Keime pro Abstrich nachweisbar. Der Median lag bei 2 Keimen pro Abstrich (Spannbreite: 1-6). Bei der Kontrollgruppe waren im Abstrich bei zwei von n = 50 Patient*innenfällen keine Keime nachweisbar. Bei den übrigen 48 Patient*innenfällen waren es insgesamt 145 nachgewiesene Keime und durchschnittlich 3,02 Keime pro Abstrich. Der Median lag bei

3 Keimen pro Abstrich (Spannbreite: 1-9). Auch hier war in beiden Gruppen der am häufigsten nachgewiesene Keim *E. coli* aus der Gruppe der Enterobakterien.

Im Abstrichmaterial des Morbus Crohn Patient*innenkollektivs kamen mit 43,5 % der Abstriche am häufigsten Keime aus der Gruppe der Enterobakterien vor, gefolgt von grampositiven Kettenkokken in 32,6 % und Pilzen in 21,7 % der Patient*innenfälle. In 21,7 % der Patient*innenfälle gab es keinen Keimnachweis im Abstrich. Darauf folgten in absteigender Häufigkeit Keime aus den Gruppen Anaerobier, Enterokokken, sonstige Keime, Keime der Standortflora, *S. aureus* und β -hämolisierende Kettenkokken.

In der Kontrollgruppe waren Keime aus der Gruppe der Enterobakterien mit 74 % der Abstriche die am häufigsten nachgewiesenen Keime, gefolgt von Keimen der Gruppe der Anaerobier bei 62,0 %, der Enterokokken bei 30,0 % und der grampositiven Kettenkokken bei 28,0 % der Patient*innenfälle. Danach folgten in absteigender Reihenfolge Pilze, Abstriche ohne Nachweis, β -hämolisierende Kettenkokken, *S. aureus* und sonstige Keime. Keime der Standortflora kamen in den Abstrichen der Kontrollgruppe nicht vor.

Vergleichend kann gesagt werden, dass in beiden Gruppen Keime aus der Gruppe der Enterobakterien am häufigsten abgestrichen wurden, wobei diese mit einem p-Wert von 0,003 signifikant häufiger in der Kontrollgruppe nachzuweisen waren (74,0 % vs. 43,5 %). Bei den grampositiven Kettenkokken (28,0 % vs. 32,6 %) und den Enterokokken (30,0 % vs. 15,2 %) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Pilze wurden in 21,7 % der Abstriche von Morbus Crohn Patient*innenfälle und in 18,0 % der Patient*innenfälle der Kontrollgruppe nachgewiesen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und dem Morbus Crohn Patient*innenkollektiv zeigten sich bei den Anaerobiern, die bei der Kontrollgruppe signifikant häufiger zu finden waren (19,6 % vs. 62,0 %, $p = 0.001$). Die Anzahl der Patient*innen ohne Keimnachweis lag im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv signifikant höher (21,7 % vs. 4,0 % $p = 0,012$).

Die Ergebnisse des Vergleichs des Keimspektrums sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Keimspektrum abdomineller Abszesse: Vergleich Morbus Crohn Patient*innenfälle und Kontrollgruppe

Modifiziert nach: Kusan S, et al. Microbial Spectrum and Antibiotic Resistance in Patients Suffering from Penetrating Crohn's Disease. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(15):4343.

Keimgruppe	Gesamt (n = 96)	Kontrollgruppe (n = 50)	Morbus Crohn (n = 46)	p
Kein Nachweis n, (%)	12 (12.6)	2 (4.0)	10 (21.7)	0.012
Keime der Standortflora n, (%)	2 (2.1)	0 (0)	2 (4.3)	0.227
Grampositive Kettenkokken (Viridans-Gruppe) n, (%)	29 (30.2)	14 (28.0)	15 (32.6)	0.661
β-hämolysierende Kettenkokken n, (%)	3 (3.1)	2 (4.0)	1 (2.2)	1.000
Staphylococcus aureus n, (%)	4 (4.2)	2 (4.0)	2 (4.3)	1.000
Anaerobier n, (%)	40 (41.7)	31 (62.0)	9 (19.6)	0.001
Enterobakterien n, (%)	57 (59.4)	37 (74.0)	20 (43.5)	0.003
Enterokokken n, (%)	22 (22.9)	15 (30.0)	7 (15.2)	0.096
Sonstige Keime n, (%)	6 (6.3)	2 (4.0)	4 (8.7)	0.422
Pilze n, (%)	19 (19.8)	9 (18.0)	10 (21.7)	0.798

3.4 Vergleich des Keimspektrums nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie

3.4.1 Morbus Crohn Patient*innenfälle mit Analabszess

Die Gruppierung des Morbus Crohn Patient*innenkollektivs erfolgte wie in 2.1.1 beschrieben. Die drei entstandenen Gruppen „Patient*innenfälle ohne Morbus Crohn spezifische Therapie“ (n = 11), „Patient*innenfälle mit steroid-basierte immunsuppressive Therapie“ (n = 17) und „Patient*innenfälle mit Antikörper-basierter immunsuppressiver Therapie“ (n = 27) wurden dann ausgewertet und verglichen (Abbildung 4).

Im Patient*innenkollektiv ohne Morbus Crohn spezifische Therapie wurden im Durchschnitt 1,72 Keime pro Patient*innenfall nachgewiesen. Mit 54,6 % wurden Keime aus der Gruppe der Enterobakterien bei mehr als der Hälfte der Patient*innenfälle gefunden. Danach folgten grampositive Kettenkokken mit 36,3 %. *S. aureus* und Keime aus der Gruppe der sonstigen Keime wurden bei zwei, Anaerobier und Pilze bei einem der elf Patient*innenfälle nachgewiesen. Enterokokken, β-hämolysierende

Kettenkokken, Keime der Standortflora und Patient*innen ohne Keimnachweis kamen nicht vor.

Bei den Patient*innen mit steroid-basierter Therapie waren es im Durchschnitt 2,65 Keime pro Abstrich und dabei die Enterobakterien mit einem Nachweis bei 64,7% der Patient*innenfälle die am häufigsten gefundenen Keime. Fünf Mal wurden grampositive Kettenkokken, β -hämolisierende Kettenkokken und Anaerobier ermittelt. Danach folgten Keime der Standortflora und Patient*innen ohne Keimnachweis. *S. aureus*, Enterokokken, sonstige Keime und Pilze wurden jeweils bei einem/er der 17 Patient*innen im Abstrich gefunden.

Die am häufigsten nachgewiesene Keimgruppe im Patient*innenkollektiv mit Antikörper-basierter Therapie waren Enterobakterien mit neun Nachweisen bei 27 Patient*innenfällen. Dabei wurden im Durchschnitt 1,81 Keime pro Abstrich gefunden. Ebenfalls häufig ermittelt wurden grampositive Kettenkokken (25,9%) und Anaerobier (22,2%). Keime der Standortflora, *S. aureus* und Enterokokken konnten bei vier Patient*innenfällen nachgewiesen werden. Danach folgten in absteigender Reihenfolge Abstriche ohne Keimnachweis und Keime aus den Gruppen sonstige Keime, β -hämolisierende Kettenkokken und Pilze.

Zwischen den drei untersuchten Gruppen gab es im Vergleich β -hämolisierende Kettenkokken einen signifikanten Unterschied (p -Wert = 0,037). Im Patient*innenkollektiv ohne Therapie wurden Keime aus dieser Gruppe bei keinem, bei Antikörper-basierter immunsuppressiver Therapie bei 7,4% und im Kollektiv mit steroid-basierter immunsuppressiver Therapie bei fast einem Drittel (29,4%) der Patient*innenfälle nachgewiesen. Generell war auffällig, dass sich die Keimnachweise im Patient*innenkollektiv ohne Morbus Crohn-spezifischer Therapie auf wenige verschiedene Gruppen verteilen und sich das Keimspektrum somit in den Gruppen mit immunsuppressiver Therapie breiter darstellte. Außerdem sind Enterobakterien im Patient*innenkollektiv mit Antikörper-basierter Therapie seltener nachgewiesen worden als in den beiden anderen Patient*innenkollektiven. Der Durchschnitt der nachgewiesenen Keime pro Abstrich lag in der Gruppe der Patient*innenfälle mit steroid-basierten Therapie am höchsten. Der Vergleich des Keimspektrums der Patient*innenfälle mit Analabszess nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie ist in der folgenden Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Keimspektrum von Analabszessen: Vergleich nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie

Modifiziert nach: Kelm M, et al. Disease- and Medication-Specific Differences of the Microbial Spectrum in Perianal Fistulizing Crohn's Disease—Relevant Aspects for Antibiotic Therapy. *Biomedicines*. 2022;10(11):2682.

Keimgruppe	Keine Therapie (n = 11)	steroid- basierte Therapie (n = 17)	Antikörper- basierte Therapie (n = 27)	p
Kein Nachweis n, (%)	0	2 (11.8)	3 (11.1)	0.51
Keime der Standortflora n, (%)	0	4 (23.5)	4 (14.8)	0.23
Grampositive Kettenkokken (Viridans-Gruppe) n, (%)	4 (36.3)	5 (29.4)	7 (25.9)	0.82
β-hämolysierende Kettenkokken n, (%)	0	5 (29,4)	2 (7,4)	0.037
Staphylococcus aureus n, (%)	2 (18.2)	1 (5.88)	4 (14.8)	0.58
Anaerobier n, (%)	1 (9.1)	5 (29.4)	6 (22.2)	0.46
Enterobakterien n, (%)	6 (54.6)	11 (64.7)	9 (33.3)	0.11
Enterokokken n, (%)	0	1 (5.9)	4 (14.8)	0.31
Sonstige Keime n, (%)	2 (18.2)	1 (5.9)	3 (11.1)	0.61
Pilze n, (%)	1 (9.1)	1 (5.9)	1 (3.7)	0.81

3.4.2 Morbus Crohn Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen

Die Gruppierung des Morbus Crohn Patient*innenkollektivs erfolgte wie in 2.1.1 beschrieben. Daraus ergaben sich die drei Gruppen „Patient*innenfälle ohne Morbus Crohn spezifische Therapie“ (n = 13), „Patient*innenfälle mit steroid-basierte immunsuppressive Therapie“ (n = 20) und „Patient*innenfälle mit nicht-steroid-basierter immunsuppressiver Therapie“ (n = 10) (Abbildung 3).

Bei den Patient*innen ohne Morbus Crohn spezifische Therapie waren im Durchschnitt 1,92 Keime pro Patient*innenfall mit Keimnachweis zu finden. Es wurden am häufigsten,

nämlich bei 53,8 % der Patient*innenfälle Keime aus der Gruppe der Enterobakterien gefolgt von grampositiven Kettenkokken (38,5 %) nachgewiesen. Keime der Standortflora, Anaerobier, Enterokokken und Pilze konnten jeweils in zwei der 13 Patient*innenfälle (15,4 %) ermittelt werden. Bei jeweils einem/er Patient*in gab es keinen Nachweis oder es wurden β -hämolyisierende Kettenkokken oder *S. aureus* nachgewiesen. In diesem Patient*innenkollektiv gab es keine Keime aus der Gruppe der sonstigen Keime.

Die häufigsten Keimgruppen in Abszessen von Morbus Crohn Patient*innen mit steroid-basierter Therapie waren grampositive Kettenkokken und Abstriche ohne Keimnachweis bei jeweils sieben von 20 Patient*innenfällen in diesem Kollektiv. Dabei waren im Schnitt 2,46 Keime pro Abstrich bei Patient*innenfällen mit Keimnachweis zu ermitteln. Mit einem Nachweis in 30,0 % der Patient*innenfälle folgten als dritthäufigstes Pilze und dann Anaerobier und Enterobakterien mit jeweils 25,0 %. Sonstige Keime (10 %) *S. aureus* (5 %) und Enterokokken (5 %) wurden selten, Keime der Standortflora und β -hämolyisierende Kettenkokken gar nicht nachgewiesen.

Im Patient*innenkollektiv der Morbus Crohn Patient*innen mit nicht-steroid-basierter immunsuppressiver Therapie mit Keimnachweis wurden 1,88 Keime pro Abstrich gefunden. Am häufigsten, nämlich bei 60,0 % der Patient*innenfälle, waren Enterobakterien nachzuweisen. Wie schon bei den Patient*innen ohne Therapie sind die grampositiven Kettenkokken der viridans Gruppe die zweithäufigsten Keime (30,0 %) gewesen. Danach folgten Enterokokken und Keime ohne Nachweis bei jeweils 20,0 % und Anaerobier und Pilze bei jeweils 10,0 % der Patient*innenfälle. Keime der Standortflora, β -hämolyisierende Kettenkokken, *S. aureus* und Keime aus der Gruppe sonstige Keime wurden nicht nachgewiesen.

Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede, wobei auffällig war, dass Enterobakterien im Patient*innenkollektiv mit steroid-basierter Therapie seltener nachgewiesen wurden als in den beiden anderen Patient*innenkollektiven. Pilze waren hingegen häufiger zu finden. Zusätzlich lag der Durchschnitt der nachgewiesenen Keime in diesem Kollektiv höher als in den anderen beiden. Die Ergebnisse des Vergleichs des Keimspektrums nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie sind in der folgenden Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Keimspektrum abdomineller Abszesse: Vergleich nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie

Modifiziert nach: Kusan S, et al. Microbial Spectrum and Antibiotic Resistance in Patients Suffering from Penetrating Crohn's Disease. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(15):4343.

Keimgruppe	Keine Therapie (n = 13)	steroid- basierte Therapie (n = 20)	nicht-steroid- basierte Therapie (n = 10)	p
Kein Nachweis n, (%)	1 (7.7)	7 (35.0)	2 (20.0)	0.186
Keime der Standortflora n, (%)	2 (15.4)	0 (0)	0 (0)	0.089
Grampositive Kettenkokken (Viridans- Gruppe) n, (%)	5 (38.5)	7 (35.0)	3 (30.0)	0.915
β-hämolisierende Kettenkokken n, (%)	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0.307
Staphylococcus aureus n, (%)	1 (7.7)	1 (5.0)	0 (0)	0.682
Anaerobier n, (%)	2 (15.4)	5 (25.0)	1 (10.0)	0.572
Enterobakterien n, (%)	7 (53.8)	5 (25.0)	6 (60.0)	0.108
Enterokokken n, (%)	2 (15.4)	1 (5.0)	2 (20.0)	0.424
Sonstige Keime n, (%)	0 (0)	2 (10.0)	0 (0.)	0.299
Pilze n, (%)	2 (15.4)	6 (30.0)	1 (10.0)	0.376

3.5 Resistenzlage und Wirksamkeit der antibiotischen Therapie

3.5.1 Patient*innenfälle mit Analabszess

3.5.1.1 Escherichia coli

In der Gruppe der Morbus Crohn Patient*innenfälle mit Analabszessen wurde bei 24 Patient*innenfällen *E. coli* im Abstrich nachgewiesen. 15 dieser Patient*innenfälle wurden mit einer antibiotischen Therapie behandelt. In sieben Patient*innenfällen wurde als kalkulierte antibiotische Therapie eine Kombinationstherapie aus Ciprofloxacin und Metronidazol eingesetzt. Drei Patient*innen erhielten Cefpodoxim und Metronidazol, zwei Weitere eine Kombinationstherapie aus Cefuroxim und Metronidazol. Jeweils ein Patient mit Nachweis von *E. coli* erhielt Cefuroxim, Cefotaxim oder die Kombinationstherapie Cefotaxim und Flucloxacillin. Bei 13 dieser Patient*innenfälle war

E. coli laut des angelegten Antibiogramm sensibel auf die verabreichte antibiotische Therapie. In einem Fall war die antibiotische Therapie mit Cefuroxim und Metronidazol nur intermediär wirksam, weshalb die Therapie auf Piperacillin und Tazobactam eskaliert wurde. In diesem Abstrich wurden allerdings noch vier weitere Keime nachgewiesen. In einem weiteren Fall wurde ein ESBL-bildender *E. coli* nachgewiesen, der resistent gegen die initiale kalkulierte antibiotische Kombinationstherapie mit Cefuroxim und Metronidazol war. Die antibiotische Therapie wurde antibiogrammgerecht auf die antibiotische Kombinationstherapie Ciprofloxacin und Metronidazol umgestellt. In neun Patient*innenfällen wurde postinterventionell keine antibiotische Therapie angesetzt. In Tabelle 10 sind die Daten übersichtlich dargestellt.

Tabelle 10: Wirksamkeit der initialen antibiotischen Therapie der Patient*innenfälle mit Analabszess und Nachweis von *E. coli*

Modifiziert nach: Kelm M, et al. Disease- and Medication-Specific Differences of the Microbial Spectrum in Perianal Fistulizing Crohn's Disease—Relevant Aspects for Antibiotic Therapy. *Biomedicines*. 2022;10(11):2682.

Wirksamkeit der AB-Therapie					
	Antibiotische Therapie	sensibel	intermediär	resistent	Keine Therapie
Gesamt	15	13	1	1	9
CIP/MET¹	7	7			
CEFPO/MET²	3	3			
CEFU/MET³	2		1	1	
CEFU⁴	1	1			
CEFOTAX⁵	1	1			
CEFOTAX/FLU⁶	1	1			

¹Ciprofloxacin/ Metronidazol, ²Cefpodoxim/ Metronidazol, ³Cefuroxim/Metronidazol, ⁴Cefuroxim, ⁵Cefotaxim, ⁶Cefotaxim/ Flucloxacillin.

3.5.1.2 Staphylococcus aureus

In der Gruppe der Morbus Crohn Patient*innenfälle mit Analabszessen wurde bei sieben Patient*innenfällen *S. aureus* nachgewiesen. Drei dieser sieben Patient*innen wurden postinterventionell mit einer kalkulierten antibiotischen Therapie behandelt. Im ersten Patient*innenfall erfolgte die Therapie mit einer Kombination aus Ceftriaxon und Metronidazol. Der nachgewiesene *S. aureus* war sensibel auf diese kalkulierte Therapie.

Im zweiten Fall erhielt ein/e Patient*in mit nachgewiesenem *S. aureus* eine nach Antibiotogramm wirksame Therapie mit Amoxicillin. Im dritten Fall der mit einer antibiotischen Therapie behandelt wurde, handelte es sich um einen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stamm (MRSA) der gegen die kalkulierte antibiotische Therapie mit Cefpodoxim und Metronidazol resistent war. Informationen über eine mögliche Umstellung der Therapie gibt die Datenlage nicht her. Bei vier Patient*innenfällen wurde auf eine kalkulierte antibiotische Therapie verzichtet. Die Daten sind in Tabelle 11 übersichtlich dargestellt.

Tabelle 11: Wirksamkeit der initialen antibiotischen Therapie der Patient*innenfälle mit Analabszess und Nachweis von *S. aureus*

Wirksamkeit der AB-Therapie					
	Antibiotische Therapie	sensibel	intermediär	resistent	Keine Therapie
Gesamt	3	2	0	1	4
<i>CEFT/MET</i> ¹		1			
<i>CEFPO/MET</i> ²				1	
<i>AMOX</i> ³		1			

¹Ceftriaxon/ Metronidazol, ²Cefpodoxim/ Metronidazol, ³Amoxicillin

3.5.2 Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen

3.5.2.1 *Escherichia coli*

In der Gruppe der Morbus Crohn Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen wurde bei 15 Patient*innenfällen *E. coli* nachgewiesen. 14 dieser Patient*innen wurden mit einer antibiotischen Therapie behandelt. In fünf Fällen erfolgte die kalkulierte antibiotische Therapie mit einer Kombination aus Ciprofloxacin und Metronidazol, wobei die *E. coli*-Stämme in allen fünf Fällen sensibel auf die Therapie waren. Auch bei den drei Patient*innenfällen, die mit einer Kombinationstherapie aus Ceftriaxon und Metronidazol behandelt wurden, waren alle *E. coli* Stämme sensibel auf die Therapie. Cefuroxim und Metronidazol wurde im Patient*innenkollektiv zwei Mal als kalkulierte Therapie verwendet, wobei in einem Fall ein sensibler, und im anderen ein intermediär sensibler Keim vorlag. Jeweils einmal wurden die Therapieschemata Cefazolin und Metronidazol, Piperazillin und Tazobactam und eine Monotherapie bestehend aus Meropenem als kalkulierte antibiotische Therapie verwendet. Bei der Therapie mit

Cefazolin und Metronidazol zeigte sich eine intermediäre Wirksamkeit, während sich bei den anderen beiden Fällen eine ausreichende Wirksamkeit der kalkulierten antibiotischen Therapie zeigte. In einem Patient*innenfall erfolgte eine Dauertherapie mit Metronidazol, die *E. coli* als gramnegativen Keim nicht ausreichend abdeckte. Um Aussagen über eine Umstellung der antibiotischen Therapie im Anschluss zu treffen, war die Datenlage nicht ausreichend. In einem Patient*innenfall wurde keine kalkulierte antibiotische Therapie verabreicht. Die Daten sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Wirksamkeit der initialen antibiotischen Therapie der Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen und Nachweis von *E. coli*

Modifiziert nach: Kusan S, et al. Microbial Spectrum and Antibiotic Resistance in Patients Suffering from Penetrating Crohn's Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(15):4343.

Wirksamkeit der AB-Therapie					
	Antibiotische Therapie	sensibel	intermediär	resistent	Keine Therapie
Gesamt	14	11	2	1	1
<i>CIP/MET</i> ¹	5	5			
<i>CEFT/MET</i> ²	3	3			
<i>CEFU/MET</i> ³	2	1	1		
<i>CEFA/MET</i> ⁴	1		1		
<i>MERO</i> ⁵	1	1			
<i>MET</i> ⁶	1			1	
<i>PIP/TAZ</i> ⁷	1	1			

¹Ciprofloxacin/ Metronidazol, ²Ceftriaxon/ Metronidazol, ³Cefuroxim/ Metronidazol, ⁴Cefazolin/ Metronidazol, ⁵Meropenem, ⁶Metronidazol, ⁷Piperacillin/ Tazobactam

3.5.2.2 Staphylococcus aureus

In der Gruppe der Morbus Crohn Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen wurde bei zwei Patient*innenfällen *S. aureus* nachgewiesen. Die Therapie im ersten Patient*innenfall erfolgte mit Ampicillin und Sulbactam und zeigte laut Antibiogramm eine gute Wirksamkeit gegen *S. aureus*. Im zweiten Fall handelte es sich um einen MRSA mit einer Resistenz gegen die kalkulierte antibiotische Therapie bestehend aus Ciprofloxacin und Metronidazol. Die Datenlage ist nicht ausreichend, um Aussagen über

eine Umstellung der antibiotischen Therapie zu treffen. Tabelle 13 zeigt diese Daten im Folgenden.

Tabelle 13: Wirksamkeit der initialen antibiotischen Therapie der Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen und Nachweis von *S. aureus*

	Wirksamkeit der AB-Therapie				Keine Therapie
	Antibiotische Therapie	sensibel	intermediär	resistent	
Gesamt	2	1	0	1	0
<i>CIP/MET</i> ¹	1			1	
<i>AMP/SUL</i> ²	1	1			

¹Ciprofloxacin/ Metronidazol, ²Ampicillin/ Sulbactam

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus 278 Morbus Crohn Patient*innen wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 108 Patient*innen in die Arbeit aufgenommen und in die Gruppen Patient*innenfälle mit Analabszessen (n = 62) und Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen (n = 46) aufgeteilt. Die Kontrollgruppe mit Analabszessen umfasste n = 76 und die Kontrollgruppe mit Abszessen bei perforierter Sigmadivertikulitis n = 50 Patient*innenfälle. Bezüglich der Patient*innencharakteristika zeigte sich, dass die Morbus Crohn Patient*innenkollektive jeweils im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe signifikant jünger waren und im Median einen niedrigeren BMI aufwiesen. Das CRP war in beiden Morbus Crohn Patient*innenkollektiven und beiden Kontrollgruppen erhöht, und zeigte dabei in den Kontrollgruppen zumindest statistisch signifikant höhere Werte im Median. Das Kollektiv der Morbus Crohn Patient*innen mit Analabszessen war im Vergleich zur Kontrollgruppe zusätzlich durch ein signifikant erniedrigtes Hämoglobin und signifikante Unterschiede bezüglich der ASA-Risikoklassifikation gekennzeichnet. In der Auswertung des Keimspektrums war *E. coli* in allen vier Patient*innenkollektiven der häufigste nachgewiesene Keim. Im Keimspektrum der Morbus Crohn Patient*innen mit Analabszessen kamen signifikant weniger Anaerobier und Keime der Standortflora vor als in der Kontrollgruppe. Auch im Kollektiv der Morbus Crohn Patient*innen mit abdominellen Abszessen kamen im

Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant weniger Anaerobier, jedoch zusätzlich auch signifikant weniger Enterobakterien vor. Die Anzahl an Patient*innen ohne Keimnachweis lag hierbei im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv signifikant höher. Bezüglich der anderen Keimgruppen konnten in beiden Vergleichen keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Auch der Vergleich des Keimspektrums nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie bei Patient*innenfällen mit abdominellen Abszessen ergab keine signifikanten Unterschiede. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass bei Patient*innen mit steroid-basierter Therapie im Durchschnitt mehr Keime pro Probe vorkamen, wobei Enterokokken seltener und Pilze häufiger nachgewiesen wurden. Im Vergleich des Keimspektrums nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie bei Patient*innenfällen mit Analabszessen zeigte sich außer bei den β -hämolyisierende Kettenkokken, die bei Patient*innen mit steroid-basierter immunsuppressiver Therapie am häufigsten vorkamen, keine signifikanten Unterschiede. Bezüglich der Resistenzraten von *E. coli* und *S. aureus* zeigte sich in beiden Morbus Crohn Patient*innenkollektiven kein erhöhtes Vorkommen antibiotikaresistenter Keime. In der deutlichen Mehrzahl der Fälle war die kalkulierte antibiotische Therapie gemäß Antibiogramm wirksam.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Es erfolgte in dieser Arbeit eine retrospektive Datenanalyse und statistische Auswertung des Keimspektrums von Morbus Crohn Patient*innen, welches innerhalb des Patient*innenkollektivs und mit Kontrollgruppen ohne Morbus Crohn-Assoziation verglichen wurde. Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Analyse der Wirksamkeit der antibiotischen Therapie und der Resistenzlage in Bezug auf ausgewählte nachgewiesene Keime dieser Abszesse. Durch den retrospektiven Ansatz der Arbeit waren sämtliche Befunde der Patient*innen zum Zeitpunkt der Datensammlung bereits fertiggestellt, und es konnte auf die Gesamtheit der elektronisch hinterlegten Patient*innendaten zugegriffen werden. Als Grundlage der statistischen Analyse diente so eine große Menge an Patient*innendaten. Vor allem die individuelle prä- und postinterventionelle antibiotische und Morbus Crohn-spezifische Therapie konnte so ausführlich ermittelt und bewertet werden. Ein Vorteil des monozentrischen Patient*innenkollektivs ist außerdem die homogene Patient*innenbetreuung durch die eingeschränkte Anzahl an behandelndem Klinikpersonal. Zusätzlich ist die diagnostische Auswertung des Abstrichmaterials durch die internen Standards des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie gut vergleichbar. Die Ergebnisse sollten so das Keimspektrum und die Resistenzlage der Morbus Crohn Patient*innen des Uniklinikums Würzburg gut darstellen. Die retrospektive Datenanalyse und das Vorgehen in dieser Arbeit weisen jedoch auch Limitationen auf. Durch den retrospektiven Ansatz ist ausschließlich das Aufstellen von Hypothesen zu Kausalzusammenhängen, nicht aber deren Beweis möglich. Die Patient*innenfälle der untersuchten Gruppen sind zusätzlich nicht nach dem Zufallsprinzip zusammengestellt, wodurch es zu einer Stichprobenverzerrung gekommen sein kann (86). Des Weiteren schränkt die Anzahl der Patient*innenfälle, vor allem in Bezug auf den Vergleich der Therapiegruppen und der Bakterienresistenzen, die Aussagekraft der Ergebnisse der Arbeit ein. Der monozentrische Ansatz schmälert zusätzlich die Übertragbarkeit auf andere Kliniken. Auch eine Varianz in der Qualität oder Fehler in der durch das Klinikpersonal der Universitätsklinik Würzburg dokumentierten Befunde und Patient*innendaten kann nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich war es teilweise durch uneindeutige oder fehlende Beschriftung der Abstrichproben retrospektiv schwierig, die Abstriche, insbesondere wenn mehrere Abstriche im Operationsgebiet entnommen wurden, eindeutig dem vorliegenden Abszess zuzuordnen. Um eine Verzerrung der statistischen Auswertung

diesbezüglich zu minimieren, wurden Patient*innenfälle mit uneindeutigen oder nicht nachvollziehbaren Daten von der Arbeit ausgeschlossen (siehe 2.1). Auch die Übertragung der Patient*innendaten aus dem klinikeigenen SAP-Programm in Microsoft Excel® ist eine mögliche Fehlerquelle, welche durch mehrfache Kontrollen minimiert wurde. Die Abstrichdiagnostik und der Keimnachweis mittels Mikroskopie und Kulturanlage birgt zusätzlich das Risiko, insbesondere bei bereits bestehender antibiotischer Therapie, relevante Keime zu übersehen. Fuursted et al. konnten zeigen, dass die Kombination von Breitband-PCR und Kulturanlage die Anzahl mikrobiologischer Diagnosen erhöhen und die Diagnostik so verbessern kann (87). Dieses Vorgehen könnte die Aussagekraft der Keimnachweise auch für Studien zum Keimspektrum von Abszessen erhöhen. Um die in dieser Arbeit entwickelten Hypothesen zum Keimspektrum von Abszessen bei Morbus Crohn zu untersuchen, könnten retrospektive Arbeiten mit multizentrischem Ansatz und größeren Patient*innenkollektiven oder alternativ große prospektive Studien durchgeführt werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Patient*innenkollektiv

Das Patient*innenkollektiv der Morbus Crohn Patient*innen war sowohl im Vergleich der abdominellen als der auch der analen Abszesse signifikant jünger als in der jeweiligen Kontrollgruppe und es zeigte sich im Median ein niedrigerer BMI. Die Morbus Crohn Patient*innen mit Analabszess waren in der Untersuchung dabei das jüngste Patient*innenkollektiv. Diese Ergebnisse passen dazu, dass unter anderem in Metaanalysen bereits gezeigt werden konnte, dass der BMI bei Morbus Crohn Patient*innen im Durchschnitt häufig niedriger ist als bei gesunden Kontrollpersonen (88). Das jüngere Alter der Abszesspatient*innen mit Morbus Crohn passt ebenfalls zu den Ergebnissen weiterer Studien, die eine Erstmanifestation des Morbus Crohns bereits im jungen Erwachsenenalter mit einem Häufungsgipfel zwischen dem 16. und dem 25. Lebensjahr angeben (5, 89), wobei die kumulative Inzidenz von Komplikationen mit Abszess nach 20 Erkrankungsjahren bereits 25 % betragen kann (44). Der CRP-Wert war in allen vier Gruppen bei der deutlichen Mehrheit der Patient*innen erhöht, wobei der Median bei den abdominellen Abszesspatient*innenfällen höher war als bei den Fällen mit Analabszessen. Zusätzlich ist der CRP-Wert in den beiden Kontrollgruppen im direkten Vergleich zum jeweiligen Morbus Crohn Patient*innenkollektiv signifikant höher und auch die Leukozyten zeigen im Vergleich in den Kontrollgruppen höhere Werte. Der CRP-Wert ist dabei als unspezifischer

Entzündungsparameter bei den vorliegenden Abszessen zu betrachten. Es kann jedoch bei den Morbus Crohn Patient*innen auch im Rahmen der Inflammation durch die Grunderkrankung erhöht sein (33, 90). Die in den Kontrollgruppen ermittelten höheren Leukozytenwerte im Blutbild im Vergleich zum Morbus Crohn Patient*innenkollektiv, stehen im Gegensatz zu dem bekannten Effekt, dass immunsuppressiv wirkende Medikamente und dabei insbesondere Steroide für eine Erhöhung der Leukozytenzahl sorgen können (91). Die Leukozytenwerte der Morbus Crohn Patient*innenkollektive sind in der vorliegenden Arbeit meist jedoch nur leicht erhöht, obwohl in vielen der Patient*innenfälle immunsuppressiv wirkende Medikamente eingesetzt wurden. Auch wenn die statistische Auswertung signifikante Unterschiede für die Entzündungsparameter zwischen Morbus Crohn- und Kontrollpatient*innen aufzeigt, so sind diese geringen Unterschiede von keiner klinischen Relevanz und können somit eigentlich als gleichwertig betrachtet werden.

Des Weiteren zeigte sich bezüglich der anderen ermittelten Laborparameter im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv mit Analabszess ein signifikant erniedrigtes Hämoglobin im Vergleich zur Kontrollgruppe, was durch eine allgemein bekannte erhöhte Anämieeigung im Rahmen der Grunderkrankung schlüssig scheint (92). Im Vergleich des perioperativen Risikos gibt es bei den Patient*innen mit Analabszessen einen signifikanten Unterschied. Dabei sind die Patient*innen mit Morbus Crohn überwiegend der ASA-Klasse 2 zugeteilt worden (88,7 %), während bei der Kontrollgruppe eine Verteilung auf die Klassen 1 (25,0 %), 2 (60,5 %) und 3 (14,5 %) festzustellen ist. Dies könnte durch die Altersverteilung der Patient*innenkollektive zustande kommen, da das Alter in die Beurteilung der ASA-Klassen einfließt (93) und die Morbus Crohn Patient*innen im Vergleich jünger waren und so möglicherweise seltener in die ASA-Klasse 3 eingeordnet wurden. Es erscheint nachvollziehbar, dass kaum Morbus Crohn Patient*innen in die ASA-Klasse 1 eingeteilt wurden, da dieser ASA-Klasse vollständig gesunde Patient*innen zugeordnet werden. Die Patient*innen dieses Kollektivs sind jedoch alle, per Definition der Einschlusskriterien, mindestens an Morbus Crohn erkrankt. Zusätzlich ist die Aussagekraft der ASA-Klassifikation im Allgemeinen umstritten. Auch wenn neuere Studien die Aussagekraft der ASA-Klassifikation bestätigen (94), gibt es mehrere Untersuchungen, die die Nützlichkeit und Vergleichbarkeit in Frage stellen (95, 96). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Charakteristika, und somit die Patient*innenkollektive dieser Arbeit relativ ausgewogen darstellen und die Unterschiede durch Vergleiche zu aktueller Literatur

schlüssig scheinen. Es gibt keinen Anhalt für eine Verzerrung der Daten aufgrund des Patient*innenkollektivs.

4.2.2 Patient*innenfälle mit Analabszess: Morbus Crohn und Kontrollgruppe

In diesem Vergleich wurde das Keimspektrums von Patient*innenfällen mit Analabszessen bei Morbus Crohn mit dem einer Kontrollgruppe, bestehend aus Analabszesspatient*innen ohne Morbus Crohn-Assoziation, gegenübergestellt. Obwohl perianale Läsionen wie Fisteln und Abszesse häufige Komplikationen bei Morbus Crohn Patient*innen sind (48, 50), gibt es erstaunlicherweise wenige aktuellen Daten und Studien zum Keimspektrum und zu den Resistenzraten der Bakterien, die in perianalen Morbus Crohn-assoziierten Läsionen enthalten sind. Es gibt sowohl mit, als auch ohne Morbus Crohn Patient*innen nur einzelne Untersuchungen, die ein meist polymikrobielles Wachstumsmuster mit einer Vielfalt von Bakterienarten zeigen. Dabei waren *E. coli*, Enterokokken, Staphylokokken, Streptokokken der Viridansgruppe, *Bacteroides spp.* und weitere anaerobe Bakterien die vorherrschenden Arten (77-80, 97). Die Ergebnisse dieser Arbeit, in der ebenfalls hauptsächlich polymikrobielle Infektionen nachgewiesen werden konnten, decken sich mit diesen Erkenntnissen. In den Abstrichen der 57 Morbus Crohn Patient*innen mit Keimnachweis waren im Durchschnitt 2,12 Keime pro Probe, mit einem Median von 2 Keimen pro Probe, nachzuweisen. Während bei den Morbus Crohn-assoziierten Abszessen bis zu sechs Keime pro Probe ermittelt wurden, waren es in der Kontrollgruppe maximal fünf Keime bei einem Median von 2 Keimen pro Probe. Im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv war *E. coli* aus der Gruppe der Enterobakterien der häufigste Keim. Zum selben Ergebnis kommen andere Studien zum Keimspektrum analer Komplikationen ohne Morbus Crohn-Assoziation (78, 79). Signifikante Unterschiede zeigen sich in erster Linie im Vergleich der Anaerobier und der Keime der Standortflora. Interessanterweise waren Anaerobier mit 21,0 % signifikant seltener in Abszessen von Morbus Crohn Patient*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu finden, in der die Anaerobier, die am häufigsten nachgewiesenen Keime darstellten (46,1 %). Auch in vergleichbaren Studien, ohne Morbus Crohn Patient*innen, zeigen sich deutlich häufigere Nachweise von anaeroben Keimen in perianalen Abszessen als im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv der vorliegenden Arbeit. Dies konnte beispielsweise in den Studien von Liu et al. (*Bacteroides fragilis* in 48,1 % der Proben) (78) und Brook et al. (77) gezeigt werden. Es gibt jedoch auch Studien, wie beispielsweise von Ulug et al., die ein selteneres Vorkommen von anaerobe Keime in Analabszessen ohne Morbus Crohn-Assoziation

vermuten (23,5 %) (98). Bezüglich der hohen Nachweisrate von Keimen der Standortflora in der Kontrollgruppe war retrospektiv nicht zu beurteilen, ob es sich dabei um vermehrte Kontamination mit perianal vorkommender Standortflora handelte, oder dies ein pathogenetisch relevantes Ergebnis war. Das Vorkommen von Hautkeimen ist jedoch in Analabszessen nicht ungewöhnlich (99) und auch im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv zeigt sich eine hohe Nachweisrate dieser Keime (17,7 %). Das Keimspektrum analer Komplikationen bei Morbus Crohn scheint sich durch eine geringere Nachweisrate von Anaerobiern im Vergleich zu perianalen Komplikationen ohne Morbus Crohn-Assoziation zu unterscheiden. Weitere Keime scheinen in vergleichbarer Häufigkeit vorzukommen. Unter anderem eine kürzlich durchgeführte Studie von Xu et al. stellt außerdem den generellen Nutzen der mikrobiologischen Diagnostik und deren Vorhersagekraft für Rezidive oder Fistelbildung perianaler Abszesse in Frage (100). Des Weiteren spielt die antibiotische Therapie im Vergleich zu interventionellen Verfahren klinisch nur eine untergeordnete Rolle (64). So stellt sich die Frage, ob eine mikrobiologische Auswertung perianaler Abszesse im klinischen Alltag generell sinnvoll ist. Eine routinemäßige mikrobiologische Auswertung bei Analabszessen scheint nicht immer einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis zu haben (101). Bender et al. kamen jedoch in Ihrer Studie zu antibiotikaresistenten Bakterien in Analabszessen zu dem Schluss, dass besonders Patient*innen mit komplexen Erkrankungen oder schweren lokalen Infektionen ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit antibiotikaresistenten Erregern haben. Somit könnten besonders diese Patient*innen von einem Erregernachweis mittels mikrobiologischer Analyse im Rahmen der chirurgischen Intervention und passender antibiotischer Therapie profitieren (102). Morbus Crohn Patient*innen zählen durch ihre Erkrankung und die häufig immunsuppressive Behandlung zu diesem Risikopatient*innenkollektiv für schwere Infektionen (68). Es scheint jedoch generell gerechtfertigt zu sein die Indikation für eine mikrobiologische Analyse bei allen Patient*innen mit Analabszessen im klinischen Alltag kritisch zu prüfen. Außerdem müssen weitere wissenschaftliche Studien erfolgen, um die Bedeutung von Keimen in perianalen Komplikationen und den klinischen Nutzen mikrobiologischer Diagnostik, auch bei Morbus Crohn Patient*innen, besser zu verstehen.

4.2.3 Patient*innenfälle mit abdominellen Abszessen: Morbus Crohn und Kontrollgruppe

Es erfolgte die Auswertung des Keimspektrums von Patient*innenfällen mit intraabdominalem Abszess im Vergleich zu Patient*innen, die wegen Abszessbildung bei Sigmadivertikulitis behandelt wurden. Bezüglich des Keimspektrums konnten bei den 36 Morbus Crohn Patient*innen mit Keimnachweis im Durchschnitt 2,14 Keime pro Probe und ein Median von 2 Keimen pro Probe nachgewiesen werden. Bei den Morbus Crohn-assoziierten Abszessen waren bis zu 6, bei der Kontrollgruppe sogar bis zu 9 Keime pro Probe nachweisbar. Diese Ergebnisse werden von Resultaten anderer Studien zum Keimspektrum intraabdomineller Abszesse bei Morbus Crohn gestützt, bei denen ebenfalls polymikrobielle Infektionen dominierten (76, 84). In einer deutschen multizentrischen Studie von Reuken et al. zum Keimspektrum intraabdomineller Abszesse kamen ebenfalls im Median 2 Keime pro Abstrich vor (84). Auch die Ergebnisse, dass *E. coli* in beiden Patient*innenkollektiven der am häufigsten isolierte Erreger war, deckt sich mit der Studie von Reuken et al. (84). Weitere Untersuchungen zum Keimspektrum Morbus Crohn-assoziiertes intraabdomineller Abszesse (49, 76) und anderer intraabdomineller Infektionen (83) konnten ebenfalls *E. coli* am häufigsten nachweisen. Interessanterweise ergab die mikrobielle Analyse in dieser Arbeit, dass Enterobakterien im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv dabei im Vergleich seltener isoliert wurden, obwohl mehrfach berichtet wurde, dass *E. coli* in der Darmmukosa von Morbus Crohn Patient*innen häufiger nachgewiesen werden können und *E. coli* eine Bedeutung in der Pathogenese des Morbus Crohns haben könnte (25, 26). Auch eine Veränderung der Darmflora bezüglich der Anaerobier und vor allem der *Bacteroides spp.* sind Bestandteil der Forschung zur Ätiopathogenese des Morbus Crohns (23, 24). Die Metaanalyse von Zhou et al. stützt dabei die These, dass Morbus Crohn Patient*innen vor allem bei aktiver Erkrankung eine geringere Menge von *Bacteroides spp.* im Darm haben (24). Auch Frank et al. stellten in ihrer veröffentlichten Studie einen Rückgang von *Bacteroides spp.* in Morbus Crohn Patient*innen fest (23). Interessant ist, dass auch in den Ergebnissen dieser Arbeit Anaerobier signifikant seltener in abdominellen Abszessen von Morbus Crohn Patient*innen vorkamen. Ob ein Zusammenhang dieser Daten besteht, müssen nachfolgende Studien klären. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird zur Therapie der intraabdominellen Komplikationen eine Antibiotikatherapiekombination mit Metronidazol zur Abdeckung anaerober Erreger empfohlen (55, 56). In dieser Arbeit war diese Gruppe von Erregern jedoch nur bei weniger als 20 % der Morbus Crohn Patient*innenfälle nachweisbar. Daher kann in

Frage gestellt werden, ob Metronidazol generell für die Erstlinien-Antibiotikatherapie empfohlen werden sollte. Die Anzahl der Patient*innen ohne Keimnachweis im Abszessabstrich lag im Morbus Crohn Patient*innenkollektiv signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass aufgrund des meist restriktiven Vorgehens in der chirurgischen Therapie des Morbus Crohns, die Abszesspatient*innen häufiger interventionell und konservativ antibiotisch vorbehandelt wurden. Dadurch könnte im Vergleich zur Kontrollgruppe öfter kein Keimnachweis im Abstrich möglich gewesen sein (54, 60). Auch das seltene Vorkommen der Anaerobier könnte durch häufige antibiotische Vorbehandlung, beispielsweise mit Metronidazol, erklärt werden. Leider geben die Daten dieser Arbeit eine genaue Auswertung der antibiotischen Vorbehandlungen nicht her. Klinische Studien könnten in der Zukunft dabei helfen herauszufinden, wie antibiotische Vorbehandlung das Vorkommen von Anaerobiern und die Anzahl der nachgewiesenen Keime in abdominellen Abszessen von Morbus Crohn Patient*innen beeinflusst.

Pilze wurden in 21,7 % der Morbus Crohn Patient*innen nachgewiesen. Obwohl diese, aber auch andere Ergebnisse aus kürzlich veröffentlichten Studien eine erstaunlich große Menge an Pilznachweisen zeigen, sind Antimykotika in der Erstlinientherapie von intraabdominellen Abszessen aktuell nicht vorgesehen (58, 76, 84). Dabei sind Candida-assoziierte Infektionen, vor allem wenn sie systemisch auftreten und die antimykotische Therapie verzögert wird, in der Regel mit einer schlechteren Prognose und höheren Mortalität verbunden (103-105). In Anbetracht des häufigen Vorkommens von *Candida spp.* und der zusätzlichen immunsuppressiven Therapie, die die meisten Morbus Crohn Patient*innen dieser Untersuchung erhalten haben, ist es erstaunlich, dass die antimykotische Therapie keine Rolle spielt. Keiner der Patient*innen hat in der vorliegenden Arbeit initial eine antimykotische Therapie erhalten. Gleiches gilt für die Patient*innen der Studie von Reuken et al. (84). Es gibt jedoch auch keine Hinweise darauf, dass diese Patient*innen durch die fehlende antimykotische Therapie ein schlechteres klinisches Behandlungsergebnis vorwies, sodass die Bedeutung der antimykotischen Therapie in weiteren Untersuchungen geklärt werden muss. Insgesamt wirft diese Arbeit, so wie andere (106), außerdem die Frage auf, welche Keime tatsächlich an der Entstehung der abdominellen Infektion beteiligt sind. Bei der hohen Anzahl an polymikrobiellen Proben mit unterschiedlichen Erregerspezies, ist eine Verunreinigung durch natürlicherweise im Darm vorkommende Bakterien ohne Krankheitswert nicht auszuschließen.

4.2.4 Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Keimspektrum in Morbus Crohn-assoziierten Abszessen

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen eine sehr ähnliche Verteilung des Keimspektrums der Morbus Crohn Patient*innenfälle in den abdominellen und analen Abszessen. Das gilt sowohl für den Nachweis von Enterobakterien (anal 45,2 % vs. abdominell 43,5 %) und grampositiven Kettenkokken der Viridansgruppe (anal 32,3 % vs. abdominell 32,6 %), als auch die jeweils signifikante Verminderung der Anaerobier im Vergleich zu der jeweiligen Kontrollgruppe (anal 21,0 % vs. 46,1 %, abdominell 19,6 % vs. 62,0 %). Eine Metaanalyse zum Vorkommen von *Bacteroides spp.* im Darm von Morbus Crohn Patient*innen von Zhou et al. 2016 zeigte ebenfalls eine Verminderung dieser anaeroben Bakterien im Vergleich zu Kontrollgruppen (24). Die vorliegende Arbeit unterstützt diese Daten und wirft die Frage auf, ob Anaerobier und insbesondere *Bacteroides spp.* als Folge des Morbus Crohns und seiner Komplikationen oder sogar in deren Pathogenese eine Rolle spielen. In zahlreichen anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von *Bacteroides spp.* und Morbus Crohn bereits festgestellt (23, 24). Wichtige Unterschiede zeigen sich in einem häufigeren Nachweis grampositiver Kokken und Keimen der Standortflora bei den Analabszessen von Morbus Crohn Patient*innen im Vergleich zu den Patient*innen mit abdominellen Abszessen. Sowohl hohe Nachweisraten von grampositiven Kokken als auch von Hautkeimen, beziehungsweise Keimen der Standortflora, sind in Perianalabszessen nicht ungewöhnlich, wie andere Studien zeigen (77, 78, 99). Streptokokken waren bei Brook et al. in Perianalabszessen sogar häufiger als *E. coli* nachzuweisen (77). In den abdominellen Abszessen wurden außerdem mehr Pilze nachgewiesen. Im Vergleich mit der aktuellen Literatur scheint auch ein häufiges Vorkommen von Pilzen in abdominellen Abszessen schlüssig (76, 84, 107). Ein direkter Vergleich des Erregerspektrums von Abszessen bei Morbus Crohn Patient*innen mit dem von nicht-Morbus Crohn-assoziierten Abszessen, unterteilt nach Lokalisation, ist in dieser Form in der aktuellen Literatur nicht zu finden. Die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse scheinen nicht nur konkordant zu den wenigen bereits existierenden Untersuchungen in diesem Themenkomplex, sondern sind auch innerhalb des Morbus Crohn Patient*innenkollektivs dieser Arbeit schlüssig. Es werden weitere Studien mit größeren Fallzahlen in der Zukunft klären müssen, inwieweit sich das Keimspektrum in Abszessen von Morbus Crohn Patient*innen von dem in nicht-Morbus Crohn-assoziierten Abszessen unterscheidet, und ob dies in der Ätiopathogenese dieser Komplikationen eine Rolle spielt.

4.2.5 Vergleich nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie

Immunsuppression kann ein Risikofaktor für häufigere Infektionen mit breiterem Keimspektrum und damit einer schlechteren Prognose sein (68, 72, 73). Da die Mehrzahl der Morbus Crohn Patient*innen mit abdominellen- und perianalen Abszessen in dieser Arbeit mit immunsuppressiv-wirkenden Medikamenten behandelt wurden, stellt sich die Frage, ob es hierbei eine Veränderung des Keimspektrums gibt. Es konnten in dieser Arbeit für die abdominellen Abszesspatient*innen keine signifikanten Unterschiede im Keimspektrum der Gruppen Patient*innenfälle ohne Therapie, Patient*innenfälle mit steroid-basierter immunsuppressiver Therapie und Patientinnen*fälle mit nicht-steroid-basierter immunsuppressiver Therapie festgestellt werden. Im Patient*innenkollektiv der Morbus Crohn Patient*innen mit steroid-basierter Therapie kommen jedoch im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen weniger Enterobakterien vor (25,0 % vs. 53,8 % und 60,0 %, p-Wert = 0.108). Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der von Reuken et al. veröffentlichten Studie, in der *E. coli* und andere Enterobakterien bei steroid-basierter Therapie häufiger auftraten als in Vergleichsgruppen, obwohl ebenfalls ein retrospektiver Ansatz, mit einem deutschen Patient*innenkollektiv, gewählt wurde. Allerdings war die Anzahl der eingeschlossenen Patient*innen der einzelnen Gruppen höher als in der vorliegenden Arbeit. Pilze wurden hingegen sowohl in der Studie von Reuken et al. als auch in dieser Arbeit (30 %) vermehrt bei Patient*innenfällen mit steroid-basierter Therapie nachgewiesen, jedoch ohne statistische Signifikanz (84). Ein systematisches Review von Stamatiades et al. zeigt die Gefahr von Pilzinfektionen, insbesondere von *Candida spp.*, für Morbus Crohn Patient*innen unter immunsuppressiver Therapie. Eine erhöhte Neigung zu Pilzinfektionen vor allem unter Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmer-Therapie, wie im Review beschrieben, konnte in dieser Arbeit nicht erfasst werden (107). In Zusammenschau dieser Daten ist festzustellen, dass bei fehlendem antibiotischem Ansprechen im klinischen Alltag auch an Pilzinfektionen als Pathogen einer Komplikation des Morbus Crohns zu denken ist.

Im Gegensatz dazu gibt es bei den Morbus Crohn Patient*innen mit Analabszessen mit den Vergleichsgruppen Patient*innen ohne Therapie, Patient*innen mit steroidbasierter Therapie und Patient*innen mit Antikörper-basierter Therapie in Bezug auf das Keimspektrum einen signifikanten Unterschied in der Gruppe der β -hämolyisierende Kettenkokken. Dabei kommen Keime dieser Gruppe bei den Patient*innen mit steroid-basierter immunsuppressiver Therapie signifikant häufiger vor (29,4% vs. 0% vs. 7,4% p-Wert: 0,037). Des Weiteren zeigen sich nicht signifikante Unterschiede in der

Nachweishäufigkeit von Enterobakterien (Patient*innen ohne Therapie 54,6% vs. Patient*innen mit steroid-basierter Therapie 64,7% vs. Patient*innen mit antikörperbasierte Therapie 33,3%, p-Wert = 0,11). Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu dem Vergleich der Patient*innen mit abdominellen Abszessen, bei denen Enterobakterien bei Patient*innen mit steroid-basierter Therapie im Vergleich weniger häufig vorkamen. Es lässt sich allerdings feststellen, dass Patient*innen ohne Morbus Crohn spezifische Therapie in beiden Vergleichen hohe Nachweisraten an Enterobakterien hatten.

Auch wenn es im direkten Vergleich zwischen den Ergebnissen der abdominellen Abszesspatient*innen und Analabszesspatient*innen dieser Arbeit keine gemeinsamen signifikanten Unterschiede im Keimspektrum gegeben hat, zeigen sich in dieser Arbeit, wie auch in der Studie von Reuken et al. (84), Tendenzen einer Veränderung des Keimspektrums durch eine immunsuppressive Therapie. Da ein Vergleich des Erregerspektrums von Analabszessen in Bezug auf Morbus Crohn spezifische Therapie in der Fachliteratur in dieser Form noch nicht untersucht wurde, ist es schwierig diese Ergebnisse wissenschaftlich einzuordnen. Hier müssen weitere Studien in Zukunft klären, inwieweit die Ergebnisse dieser Arbeit auf andere Patient*innenkollektive übertragbar sind.

Eine mikrobiologische Auswertung der Abszesse ist so, aufgrund der hohen Anzahl an Morbus Crohn Patient*innen mit immunsuppressiver Therapie, und der dadurch erhöhten Gefahr von Infektionen für die Patient*innen, weiterhin ein wichtiger Baustein in der suffizienten Diagnostik und antibiotischen Behandlung von Infektionen bei Morbus Crohn. Weitere Untersuchungen werden die Zusammenhänge zwischen Morbus Crohn-spezifischer Therapie und einer möglichen Veränderung des Keimspektrums klären müssen.

4.2.6 Resistenzlage und Wirksamkeit der antibiotischen Therapie

Sowohl in den Daten dieser Arbeit als auch in der aktuellen Literatur ist ein polymikrobielles Keimspektrum bei Abszessen zu finden (76-78, 84). So verschieden wie das Keimspektrum ist auch das Spektrum an verschiedenen antimikrobiellen Substanzen, die in der klinischen Routine und auch im Patient*innenkollektiv dieser Arbeit zum Einsatz kommen, da ausreichende Daten über das Erregerspektrum in Morbus Crohn-assoziierten intraabdominellen Abszessen (84) und analen Komplikationen des Morbus Crohns fehlen (80). Erschwert wird die kalkulierte antibiotische Therapie zusätzlich durch progrediente Resistenzraten in Abszessen, die

in immer mehr Studien beschrieben werden (58, 84, 85, 108-110). Dabei können insbesondere Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern, und vor allem *E. coli* und *S. aureus*, mit längeren Krankenhausaufenthalten, mit erhöhter Morbidität und einer finanziellen Belastung des Gesundheitssystems einhergehen (111, 112). Das Auftreten, die Entstehung und die Verbreitung multiresistenter Erreger hängen von der lokalen Epidemiologie, aber auch von individuellen Risikofaktoren der Patient*innen, wie Kolonisation mit multiresistenten Erregern, antibiotischen Vorbehandlungen mit Breitspektrumantibiotika, fortgeschrittene Grunderkrankung und langen Krankenhausaufenthalten ab (113, 114). Für gramnegative aerobe Bakterien aus Morbus Crohn-assoziierten Abszessen beschreiben beispielsweise Park et al. in ihrer 2013 veröffentlichten Studie eine Resistenzrate von mehr als 67,9 % gegen Ciprofloxacin, wobei die Resistenzrate bei *E. coli* sogar bei 77,8 % lag (85). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse dieser Arbeit. Auch wenn antibiotikaresistente Keime nachgewiesen werden konnten, gab es für *E. coli* sowohl bei den abdominellen, als auch bei den analen Abszessen, keinen Hinweis auf eine erhöhte Anzahl an antibiotikaresistenten Keimen bei Morbus Crohn Patient*innen. Im Patient*innenkollektiv der Analabszesse war *E. coli* in 13 von 15 antibiotisch behandelten Patient*innenfällen sensibel auf die kalkulierte antibiotische Therapie. Ein nachgewiesener Keim war resistent, ein anderer nur intermediär sensibel für die Kombinationstherapie mit Cefuroxim und Metronidazol. Im Patient*innenkollektiv mit abdominellen Abszessen war die antibiotische Therapie bei elf von 14 Patient*innenfällen wirksam und bei zwei weiteren war *E. coli* intermediär sensibel auf die Therapie. Im Patient*innenfall in dem die Therapie nicht wirksam war, wurde nur eine Monotherapie mit Metronidazol verabreicht. Ein erhöhtes Vorkommen von ESBL-bildenden *E. coli* bei Patient*innen mit immunsuppressiver Therapie, wie beispielsweise in der Studie von Li et al., zeigte sich nicht (76). Lokale epidemiologische bislang unveröffentlichte Daten aus dem Universitätsklinikum Würzburg zeigen von 2012 bis 2021 für *E. coli* Antibiotikaresistenzraten zwischen 2,4 % und 18,9 % für Cefotaxim (Cephalosporin der 3. Generation) und zwischen 13,2 % und 23,9 % für Ciprofloxacin (Fluorchinolon), was darauf hindeutet, dass beide Antibiotika als potenzielle Therapieoptionen geeignet sein könnten (115). Diese Daten umfassen unter anderem ein breites Spektrum an Patient*innen mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen, die aufgrund langer Krankenhausaufenthalte mit potenziellen nosokomialen Infektionen mit entsprechenden antibiotischen Therapien und fortgeschrittener Therapiekonzepte, häufig durch eine Besiedelung mit multiresistenten Erregern, gekennzeichnet sind. Zur

Verbesserung der Therapie, Senkung der Kosten und Verringerung der Resistenzentwicklung können AMS-Programme hierbei einen wichtigen Beitrag leisten (116).

Neben dem Vorkommen von antibiotikaresistenten *E. coli* wurde in der vorliegenden Arbeit auch das Resistenzverhalten von *S. aureus* untersucht. Von den sieben Patient*innen mit Analabszessen und Nachweis von *S. aureus* wurden in dieser Arbeit drei antibiotisch behandelt. Bei einem dieser Patient*innen konnte ein MRSA isoliert werden. Mehrere Studien weisen auf ein Vorkommen von MRSA in Analabszessen hin (109, 110). Brown et al. konnten beispielsweise in der von ihnen veröffentlichten Studie eine Prävalenz von 19,0 % für MRSA in Patient*innen mit perianalen Abszessen ermitteln und folgern daraus, dass das Vorkommen von MRSA in Analabszessen nicht unterschätzt werden darf (110). Bei den Patient*innenfällen mit abdominellen Abszessen lag bei einem der beiden Patient*innen mit *S. aureus* im Abstrich ein MRSA vor. Das ergibt eine Nachweisrate von 50,0 % für MRSA in dieser Gruppe. Da die Anzahl der Patient*innenfälle mit Nachweis von *S. aureus* in dieser Arbeit jedoch sehr limitiert ist, können keine eindeutigen Schlüsse aus diesen Ergebnissen gezogen werden. Sie zeigen jedoch, dass MRSA auch in Abszessen von Morbus Crohn Patient*innen vorkommen können, und so kalkulierte antibiotische Therapiekonzepte unwirksam sein können. Eine Studie von Ruhe et al. zeigt, dass eine fehlende wirksame antimikrobielle Therapie bei Vorkommen von MRSA in Weichteilinfektionen ein unabhängiger Risikofaktor für ein Behandlungsversagen sein kann (117). Das unterstreicht die Wichtigkeit einer wirksamen antibiotischen Therapie, vor allem für Patient*innen mit einer Grunderkrankung, wie dem Morbus Crohn.

Es ist unerlässlich die lokale Epidemiologie von multiresistenten Erregern zu erfassen, um so eine frühzeitige und bestmögliche kalkulierte antimikrobielle Therapie der Patient*innen zu ermöglichen. Aufgrund der von antibiotikaresistenten Keimen ausgehenden Gefahr müssen zukünftige Studien mit großen Fallzahlen auch die Rolle von multiresistenten Erregern in Komplikationen des Morbus Crohns erfassen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Abszesse sind wichtige und teils lebensbedrohliche Komplikationen bei Morbus Crohn Patient*innen, die von verschiedenen Keimen ausgelöst werden können. Umso erstaunlicher ist, dass über das Keimspektrum dieser Komplikationen bisher wenig bekannt ist. Die Zielsetzung der Arbeit war es, das Keimspektrum in analen- und abdominellen Abszessen von Morbus Crohn Patient*innen, Unterschiede im Keimspektrum je nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie und das Vorkommen von antibiotikaresistenten Keimen, zu erfassen. Dafür erfolgte eine retrospektive Analyse und statistische Auswertung von Patient*innendaten aus dem klinikeigenen SAP-Programm der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Würzburg. Die eingeschlossenen Morbus Crohn Patient*innen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2012 und dem 31. Dezember 2019 behandelt wurden, wurden dafür nach Abszesslokalisation und Morbus Crohn-spezifischer Therapie in verschiedene Gruppen eingeteilt. Anschließend wurden entsprechende Kontrollgruppen ermittelt. Es zeigte sich, dass in beiden Morbus Crohn Patient*innenkollektiven vorrangig polymikrobielle Infektionen vorlagen und *E. coli* und andere Enterobakterien am häufigsten nachgewiesen werden konnten. Im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe ergab sich ein signifikant geringerer Nachweis von Anaerobiern (anal 21,0 % vs. 46,1 % p-Wert = 0,002, abdominell 19,6 % vs. 62,0 % p-Wert = 0,001). Während in Analabszessen von Morbus Crohn Patient*innen im Vergleich zusätzlich weniger Keime der Standortflora nachgewiesen wurden, zeigten die Abstriche der abdominellen Abszesse einen häufigeren Nachweis von Pilzen. Das übrige Keimspektrum war konkordant zu bisherigen Ergebnissen anderer Studien und ohne signifikante Unterschiede zu den Vergleichsgruppen. Signifikante Unterschiede im Keimspektrum der Patient*innengruppen, je nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie, die in vergleichbaren Studien vermutet wurden, zeigten sich in dieser Arbeit nur bei Patient*innen mit Analabszessen für Keime aus der Gruppe der β -hämolyisierende Kettenkokken. Im Gegensatz zu anderen Studien steht, dass bezüglich der Resistenzlage von *E. coli* und *S. aureus* für das hier vorliegende Patient*innenkollektiv, allerdings mit limitierten Fallzahlen, kein erhöhtes Vorkommen antibiotikaresistenter Erreger nachzuweisen war. Überwiegend war die kalkulierte antibiotische Therapie laut Antibiogramm wirksam. Der Nachweis einzelner multiresistenter Erreger ohne Sensibilität für die kalkulierte Antibiotikatherapie unterstreicht jedoch die Relevanz mikrobiologischer Analysen des Keimspektrums von Abszessen bei Morbus Crohn Patient*innen. Dabei können lokale epidemiologische Untersuchungen und AMS-

Programme helfen, das Vorkommen von antibiotikaresistenten Keimen zu erfassen und eine bestmögliche Therapie zu ermöglichen. In Zukunft werden weitere Studien mit größeren Fallzahlen mögliche Unterschiede des Keimspektrums von Abszessen bei Morbus Crohn Patient*innen und bei nicht-Morbus Crohn-assoziierten Abszessen klären müssen. Eine Bestätigung des deutlich selteneren Nachweises von anaeroben Bakterien in Abszessen von Morbus Crohn Patient*innen durch weitere Studien könnte den Nutzen der kalkulierten antibiotischen Kombinationstherapie mit Metronidazol bei diesen Patient*innen in Frage stellen. Auch die Bedeutung der Pilze in abdominalen Infektionen muss gründlich untersucht werden, um die kalkulierte antimikrobielle Therapie gegebenenfalls diesbezüglich anzupassen. Darüber hinaus sollte auch der Einfluss der Morbus Crohn-spezifischen Therapie auf das Keimspektrum weiter untersucht werden, da immunsupprimierte Patient*innen eine besondere Risikogruppe darstellen. Der Einfluss einer Änderung des Keimspektrums, der in der Ätiopathogenese oder als Folge des Morbus Crohns und seiner Therapie diskutiert wird, könnte sowohl für das Verständnis als auch in der Therapie von Morbus Crohn-assoziierten Abszessen eine zentrale Bedeutung haben.

6 Literaturverzeichnis

1. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(13):928-37.
2. Silverberg MS, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;19:5A-36A.
3. Sinha R, et al. Role of MRI in Crohn's disease. *Clinical Radiology*. 2009;64(4):341-52.
4. Sawyerr AM, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: similarities and distinctions. *Journal of the Royal College of Physicians of London*. 1994;28(3):197-9.
5. Ott C, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European Journal Gastroenterology & Hepatology*. 2008;20(9):917-23.
6. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
7. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115(1):182-205.
8. Moller FT, et al. Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977-2011. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(4):564-71.
9. Schreiber S, et al. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nature Reviews Genetics*. 2005;6(5):376-88.
10. Hugot J-P, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
11. Ogura Y, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-6.
12. Inohara N, et al. Host Recognition of Bacterial Muramyl Dipeptide Mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(8):5509-12.
13. Netea MG, et al. NOD2 mediates anti-inflammatory signals induced by TLR2 ligands: implications for Crohn's disease. *European Journal of Immunology*. 2004;34(7):2052-9.
14. Radlmayr M, et al. The c-insertion mutation of the NOD2 gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(7):2091-2.
15. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 1989;34(12):1841-54.
16. Riordan AM, et al. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1998;52(4):229-38.
17. Cuthbert AP, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):867-74.

18. Shanahan F. V. Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2000;278(2):G191-G6.
19. Holtmann M, et al. Das mukosale Immunsystem Wie klar ist die Pathophysiologie? *Der Internist*. 2002;43(11):1343-53.
20. Romagnani P, et al. T cells and cytokines in Crohn's disease. *Current Opinion in Immunology*. 1997;9(6):793-9.
21. Hart AL, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2005;129(1):50-65.
22. Shanahan F. Probiotics and Inflammatory Bowel Disease: Is There a Scientific Rationale? *Inflammatory Bowel Diseases*. 2000;6(2):107-15.
23. Frank DN, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(34):13780-5.
24. Zhou Y, et al. Lower Level of Bacteroides in the Gut Microbiota Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2016;2016:5828959.
25. Rolhion N, et al. Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2007;13(10):1277-83.
26. Darfeuille-Michaud A, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127(2):412-21.
27. Robertson DJ, et al. Measles Virus and Crohn's Disease: A Critical Appraisal of the Current Literature. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2001;7(1):51-7.
28. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2006;3(7):390-407.
29. Danese S, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(46):7227-36.
30. Nikolaus S, et al. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1670-89.
31. Solem CA, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2005;11(8):707-12.
32. Schoepfer AM, et al. Fecal Calprotectin Correlates More Closely With the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, Blood Leukocytes, and the CDAI. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(1):162-9.
33. Vermeire S, et al. C-Reactive Protein as a Marker for Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004;10(5):661-5.
34. Cappellini MD, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(10):1068-78.
35. Aadland E, et al. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2002;14(8):823-5.

36. Mylonaki M, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2004;16(8):775-8.
37. Dong J, et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *European Radiology*. 2014;24(1):26-33.
38. Taylor SA, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018;3(8):548-58.
39. Annunziata ML, et al. Upper Gastrointestinal Involvement of Crohn's Disease: A Prospective Study on the Role of Upper Endoscopy in the Diagnostic Work-Up. *Digestive Diseases and Sciences*. 2012;57(6):1618-23.
40. Turner D, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
41. Baumgart DC, et al. Crohn's disease. *The Lancet*. 2012;380(9853):1590-605.
42. Larson DW, et al. Current concepts and controversies in surgery for IBD. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1611-9.
43. Schwartz DA, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-80.
44. Yamaguchi A, et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology*. 2004;39(5):441-8.
45. Scharl M, et al. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):205-12.
46. Strong SA. Perianal Crohn's disease. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2007;16(3):185-93.
47. Joos AK, et al. Abszess, Analfistel, Analfissur. *Allgemein und Viszeralchirurgie* up2date 2009(04):221-36.
48. Steinberg DM, et al. Abscess and fistulae in Crohn's disease. *BMJ Gut*. 1973;14(11):865-9.
49. Keighley MRB, et al. Incidence and Microbiology of Abdominal and Pelvic Abscess in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1982;83(6):1271-5.
50. Rankin GB, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):914-20.
51. Parks AG, et al. A classification of fistula-in-ano. *British Journal of Surgery*. 1976;63(1):1-12.
52. Panés J, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011;34(2):125-45.
53. Bermejo F, et al. Efficacy of Different Therapeutic Options for Spontaneous Abdominal Abscesses in Crohn's Disease: Are Antibiotics Enough? *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011;18(8):1509-14.

54. Clancy C, et al. A Meta-analysis of Percutaneous Drainage Versus Surgery as the Initial Treatment of Crohn's Disease-related Intra-abdominal Abscess. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;10(2):202-8.
55. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1620-33.
56. Nitzan O, et al. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(3):1078-87.
57. De Simone B, et al. WSES-AAST guidelines: management of inflammatory bowel disease in the emergency setting. *World Journal of Emergency Surgery*. 2021;16(1):23.
58. Graham E, et al. Medical Versus Interventional Treatment of Intra-Abdominal Abscess in Patients With Crohn Disease. *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2017;10:1179916117701736-.
59. Zulassungsinhaber fluorochinolonhaltiger Arzneimittel. Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika 2019 [Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html>].
60. Lichtenstein GR, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(4):481-517.
61. Martins R, et al. Management of Crohn's disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;367:l5940.
62. Feagins LA, et al. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(10):842-50.
63. Mardini HE, et al. Treatment of Perianal Fistula and Abscess: Crohn's and Non-Crohn's. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2007;10(3):211-20.
64. Herrlinger KR, et al. Morbus Crohn. In: Caspary W, Mössner J, Stein J, editors. *Therapie gastroenterologischer Krankheiten Heidelberg*: Springer-Verlag Berlin; 2005. p. 249-63.
65. Sahnan K, et al. Perianal abscess. *BMJ*. 2017;356:j475.
66. Causey MW, et al. An NSQIP evaluation of practice patterns and outcomes following surgery for anorectal abscess and fistula in patients with and without Crohn's disease. *Gastroenterology Report*. 2013;1(1):58-63.
67. Jernberg C, et al. Monitoring of Antibiotic-Induced Alterations in the Human Intestinal Microflora and Detection of Probiotic Strains by Use of Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism. *Applied and Environmental Microbiology*. 2005;71(1):501-6.
68. Salzberger B, et al. Therapie von Infektionen bei kritisch Kranken unter Immunsuppression. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(10):940-6.
69. Balfour Sartor R. Bacteria in Crohn's Disease: Mechanisms of Inflammation and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007;41:S37-S43.
70. Dethlefsen L, et al. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 2011;108(supplement_1):4554-61.

71. Gemikonakli G, et al. Interactions Between the Aging Gut Microbiome and Common Geriatric Giants: Polypharmacy, Frailty, and Dementia. *Journals of Gerontology: Biological Sciences*. 2021;76(6):1019-28.
72. Askling J, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(10):1339-44.
73. Jinno S, et al. Trends in Hospitalizations for Serious Infections in Patients With Rheumatoid Arthritis in the US Between 1993 and 2013. *Arthritis Care & Research*. 2018;70(4):652-8.
74. Löfmark S, et al. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58(6):1160-7.
75. Sjölund M, et al. Persistence of Resistant *Staphylococcus epidermidis* after Single Course of Clarithromycin. *Emerging Infectious Diseases*. 2005;11(9):1389-93.
76. Li G, et al. Bacteriology of Spontaneous Intra-Abdominal Abscess in Patients with Crohn Disease in China: Risk of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria. *Surgical Infections*. 2015;16(4):461-5.
77. Brook I, et al. The aerobic and anaerobic bacteriology of perirectal abscesses. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;35(11):2974-6.
78. Liu CK, et al. Clinical and microbiological analysis of adult perianal abscess. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2011;44(3):204-8.
79. de San Ildefonso Pereira A, et al. Bacteriology of anal fistulae. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002;94(9):533-6.
80. Tozer PJ, et al. What role do bacteria play in persisting fistula formation in idiopathic and Crohn's anal fistula? *Colorectal Disease*. 2015;17(3):235-41.
81. Toyonaga T, et al. Microbiological analysis and endoanal ultrasonography for diagnosis of anal fistula in acute anorectal sepsis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2007;22(2):209-13.
82. Swenson RM, et al. The Bacteriology of Intra-abdominal Infections. *Archives of Surgery*. 1974;109(3):398-9.
83. Bennion RS, et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis--revisited. *Annals of Surgery*. 1990;211(2):165-71.
84. Reuken PA, et al. Microbial Spectrum of Intra-Abdominal Abscesses in Perforating Crohn's Disease: Results from a Prospective German Registry. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(6):695-701.
85. Park S-K, et al. Ciprofloxacin Usage and Bacterial Resistance Patterns in Crohn's Disease Patients With Abscesses. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014;48(8):703-7.
86. Sessler DI, et al. Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;121:1034-42.
87. Fuursted K, et al. Broad-range PCR as a supplement to culture for detection of bacterial pathogens in patients with a clinically diagnosed spinal infection. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2008;40(10):772-7.
88. Dong J, et al. Body Mass Index Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0144872.

89. Wehkamp J, et al. Inflammatory Bowel Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(5):72-82.
90. Young B, et al. C-reactive protein: A critical review. *Pathology*. 1991;23(2):118-24.
91. Shoenfeld Y, et al. Prednisone-induced leukocytosis: Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *The American Journal of Medicine*. 1981;71(5):773-8.
92. Dibb M, et al. Anaemia in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterology*. 2014;5(3):190-6.
93. Irlbeck T, et al. ASA-Klassifikation. *Der Anaesthesist*. 2017;66(1):5-10.
94. Mayhew D, et al. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. 2019;74(3):373-9.
95. Riley RH, et al. Inter-rater reliability of the ASA physical status classification in a sample of anaesthetists in Western Australia. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2014;42(5):614-8.
96. Mak PHK, et al. The ASA Physical Status Classification: Inter-observer Consistency. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2002;30(5):633-40.
97. Seow-Choen F, et al. Bacteriology of anal fistulae. *British Journal of Surgery*. 2005;79(1):27-8.
98. Ulug M, et al. The evaluation of bacteriology in perianal abscesses of 81 adult patients. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(3):225-9.
99. West RL, et al. Perianal fistulas in Crohn's disease are predominantly colonized by skin flora: implications for antibiotic treatment? *European Journal Gastroenterology & Hepatology*. 2005;50(7):1260-3.
100. Xu RW, et al. Bacteriological study in perianal abscess is not useful and not cost-effective. *ANZ Journal of Surgery*. 2016;86(10):782-4.
101. Seow-En I, et al. Routine operative swab cultures and post-operative antibiotic use for uncomplicated perianal abscesses are unnecessary. *ANZ Journal of Surgery*. 2017;87(5):356-9.
102. Bender F, et al. Drug resistant bacteria in perianal abscesses are frequent and relevant. *Scientific Reports*. 2022;12(1):14866.
103. Kollef M, et al. Septic Shock Attributed to Candida Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(12):1739-46.
104. Garey KW, et al. Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(1):25-31.
105. Montravers P, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Critical Care Medicine*. 2006;34(3):646-52.
106. Blot S, et al. Critical Issues in the Clinical Management of Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs*. 2005;65(12):1611-20.
107. Stamatiades GA, et al. Fungal infections in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Mycoses*. 2018;61(6):366-76.
108. Labricciosa FM, et al. Epidemiology and Risk Factors for Isolation of Multi-Drug-Resistant Organisms in Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections. *Surgical Infections* 2018;19(3):264-72.

109. Albright JB, et al. MRSA-Related Perianal Abscesses: An Underrecognized Disease Entity. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2007;50(7):996-1003.
110. Brown SR, et al. Perirectal Abscess Infections Related to MRSA: A Prevalent and Underrecognized Pathogen. *Journal of Surgical Education*. 2009;66(5):264-6.
111. de Kraker ME, et al. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *PLOS Medicine*. 2011;8(10):e1001104.
112. Salgado CD, et al. Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients. *Critical Care Medicine*. 2005;33(10):2373-82.
113. Bassetti M, et al. Multidrug-resistant bacteria: what is the threat? *Hematology*. 2013;2013(1):428-32.
114. Hawkey PM, et al. The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;64(suppl_1):i3-i10.
115. Surat G. Antibiotikaresistenzen am Universitätsklinikum Würzburg (Unveröffentlichte Daten). 2012-2021.
116. Rice LB. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Medical Clinics of North America*. 2018;102(5):805-18.
117. Ruhe JJ, et al. Community-Onset Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft-Tissue Infections: Impact of Antimicrobial Therapy on Outcome. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(6):777-84.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

ASA-Klassifikation	American Society of Anesthesiologists-Klassifikation
AMS	antimicrobial stewardship
BMI	Body-Mass-Index
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CRP	C-reaktives Protein
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
ESBL	“extended-spectrum beta-lactamases”
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme
SAP	„Systeme, Anwendungen, Produkte“ Software
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
spp.	Abk. für Spezies (Plural)

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapeutisches Vorgehen bei abdominellen Abszessen bei Morbus Crohn Patient*innen.	7
Abbildung 2: Studiendesign.....	13
Abbildung 3: Gruppierung der abdominellen Abszesspatient*innen	14
Abbildung 4: Gruppierung der Analabszesspatient*innen	15

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppierung des Keimspektrums	17
Tabelle 2: Patient*innencharakteristik von Patient*innenfällen mit Analabszessen: Vergleich Morbus Crohn und Kontrollgruppe	23

Tabelle 3: Laborparameter von Patient*innenfällen mit Analabszess: Vergleich Morbus Crohn und Kontrollgruppe	24
Tabelle 4: Keimspektrum von Analabszessen: Vergleich Morbus Crohn Patient*innenfälle und Kontrollgruppe	26
Tabelle 5: Patient*innencharakteristik von Patient*innenfällen mit abdominalen Abszessen: Vergleich Morbus Crohn und Kontrollgruppe.....	28
Tabelle 6: Laborparameter von Patient*innenfällen mit abdominalen Abszessen: Vergleich Morbus Crohn und Kontrollgruppe	29
Tabelle 7: Keimspektrum abdominaler Abszesse: Vergleich Morbus Crohn Patient*innenfälle und Kontrollgruppe	31
Tabelle 8: Keimspektrum von Analabszessen: Vergleich nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie	33
Tabelle 9: Keimspektrum abdominaler Abszesse: Vergleich nach Morbus Crohn-spezifischer Therapie	35
Tabelle 10: Wirksamkeit der initialen antibiotischen Therapie der Patient*innenfälle mit Analabszess und Nachweis von E. coli	36
Tabelle 11: Wirksamkeit der initialen antibiotischen Therapie der Patient*innenfälle mit Analabszess und Nachweis von S. aureus	37
Tabelle 12: Wirksamkeit der initialen antibiotischen Therapie der Patient*innenfälle mit abdominalen Abszessen und Nachweis von E. coli	38
Tabelle 13: Wirksamkeit der initialen antibiotischen Therapie der Patient*innenfälle mit abdominalen Abszessen und Nachweis von S. aureus.....	39

IV-Danksagung

Im Folgenden möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die diese Arbeit möglich gemacht haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, das Vertrauen in mich als Ihr Doktorand und Ihre Betreuung als Doktorvater bedanken.

Mein allergrößter Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. Sven Flemming. Als direkter Betreuer hatten Sie immer ein offenes Ohr für meine Fragen und haben die Arbeit stets durch Ihre guten Ideen und konstruktive Kritik vorangebracht. Insbesondere möchte ich mich auch für die gemeinsame Arbeit an den Veröffentlichungen der Daten dieser Arbeit bedanken. Eine solch herausragende Betreuung einer Doktorarbeit ist nicht selbstverständlich. Ich hätte mir keinen besseren Betreuer wünschen können.

Frau Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Heike Claus möchte ich für die wissenschaftliche Betreuung als Gutachterin dieser Arbeit danken.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. med. Güzin Surat für Ihre Hilfe in mikrobiologischen Fragestellungen und bei der Gruppierung des Keimspektrums danken. Auch bei Ihnen konnte ich mich stets bei Fragen oder Unklarheiten melden und bekam immer hilfreiche Antworten und Anmerkungen zu meiner Arbeit.

Dr. med. Friedrich Anger danke ich für seine Unterstützung und die Beantwortung meiner Fragen zur statistischen Auswertung der Patient*innendaten meiner Dissertationsarbeit.

Auch meinen Freunden und insbesondere Sonja möchte ich für das Korrekturlesen, aber vor allem für den Rückhalt in den letzten Jahren danken. Ich konnte mich immer auf Euch verlassen.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Dirk und Evelyn, meinen Großeltern und meinen Geschwistern. Ich habe von Euch bedingungslose Unterstützung und Rückhalt auf meinem Weg durch das Studium bis hin zur Promotion erhalten. Dabei konnte ich stets meine eigenen Entscheidungen treffen, hatte finanzielle Freiheit und ein Zuhause, aus dem ich neue Kraft schöpfen konnte. Das alles ist ein besonderes Privileg. Weder mein Studium noch meine Dissertationsarbeit wäre ohne Euch möglich gewesen.

Vielen Dank.

VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

Kusan S, et al. Microbial Spectrum and Antibiotic Resistance in Patients Suffering from Penetrating Crohn's Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(15):4343.

Kelm M, et al. Disease- and Medication-Specific Differences of the Microbial Spectrum in Perianal Fistulizing Crohn's Disease—Relevant Aspects for Antibiotic Therapy. *Biomedicines*. 2022;10(11):2682.