

Die Bedeutung mikrobiologischer Ergebnisse für die Therapie der komplizierten Appendizitis

Franz-Xaver Anzinger

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Alexander Novotny
2. Prof. Dr. Markus Gerhard

Die Dissertation wurde am 09.08.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 13.03.2024 angenommen.

Für Verena, Elisabeth und Theresa.

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis.....	6
II Zusammenfassung.....	7
III Einführung	8
1. Die komplizierte Appendizitis	8
2. Das postoperative Management nach Appendektomie bei komplizierter Appendizitis – Definition und Herausforderungen in der Behandlung.....	10
3. Zielsetzung.....	12
4. Patienten und Methodik.....	13
4.1 Studiendesign.....	13
4.2 Erhobene Patientenbezogene Daten.....	14
4.3 Klassifikation der Appendizitis	14
4.4 Postoperative Daten und Komplikationen	15
4.5 Statistische Auswertung	16
5. Ergebnisse	19
5.1 Patienten Charakteristika und klinische Präsentation bei Aufnahme	19
5.1.1 Beschreibung des Studienkollektivs mit positivem Erregernachweis	20
5.1.2 Chirurgische Therapie	22
5.1.3 Antibiotische Therapie	23
5.1.4 Surgical site infections	25
5.1.5 Statistische Auswertung	26
5.2 Mikrobiologische Ergebnisse	29
5.2.1 Mikrobiologische Ergebnisse der intraoperativen Erstabstriche	29
5.2.2 Mikrobiologische Ergebnisse der Folgeabstriche	34
6. Diskussion	38
6.1 Limitationen der Studie	53
7. Folgerung/ Schluss	55
8. Abbildungsverzeichnis.....	57
9. Tabellenverzeichnis	57
10. Literaturverzeichnis.....	58
IV Anhang	63
1. Publikationsverzeichnis	63
Danksagung	64

I Abkürzungsverzeichnis

AA	Akute Appendizitis
CRP	C- reaktives Protein
SSI	<i>Surgical site infection</i>
IAA	Intraabdomineller Abszess
OP	Operation
VAC	Vacuum Assisted Closure
VRE	Vancomycin- resistente Enterokokken
uvm.	und vieles mehr
etc.	et cetera
i.v.	intravenös
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
sog.	so genannt

II Zusammenfassung

Die akute Appendizitis (AA) ist die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen in Deutschland. In etwa 19 % aller AA- Fällen kommt es bereits präoperativ zu einer Perforation mit Peritonitis und ggf. Abszessbildung. Dies wird im klinischen Alltag als „komplizierte Appendizitis“ bezeichnet. Sie kann mit schwerwiegenden postoperativen Komplikationen einhergehen. Sowohl die routinemäßig eingesetzte perioperative Single- Shot- Antibiotikatherapie (PAP) als auch eine postoperativ fortgesetzte antibiotische Therapie zielen darauf ab, Wundinfekte und Abszesse zu vermeiden.

Trotz aller Neuerungen in Diagnostik und Therapie kommen in der Behandlung regelmäßig Reserveantibiotika zum Einsatz. Eine bessere Kenntnis des vorherrschenden Erregerspektrums kann diesbezüglich den ungezielten Einsatz von Antibiotika reduzieren. Eine erregergerechte antibiotische Therapie ist darüber hinaus essenziell, um eine weitere Resistenzentwicklungen zu verhindern und die Wirksamkeit von Antibiotika auch in Zukunft zu bewahren.

Unsere Auswertung der intraoperativen abdominalen Abstriche konnte unter anderem zeigen, dass in mehr als der Hälfte der Fälle Bakterien mit Resistenzen gegen die verwendete PAP vorlagen.

Eine regelmäßige Überprüfung der vorliegenden Resistenzlage kann dazu beitragen, die peri- und postoperative antibiotische Therapie anzupassen. Für die Beendigung der antibiotischen Therapie sollte allerdings nicht das Ergebnis der Abstriche, sondern klinische und laborchemische Parameter den Ausschlag geben. Eine protrahierte orale Antibiotikatherapie nach Entlassung sollte die Ausnahme sein.

III Einführung

1. Die komplizierte Appendizitis

Die akute Appendizitis (AA) ist mit durchschnittlich 102 000 Operationen pro Jahr und einem geschätzten Lebenszeit- Risiko von 7 - 8 % die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen in Deutschland [1]. Die höchste Wahrscheinlichkeit an einer akuten Appendizitis zu erkranken, liegt zwischen der 1. und der 3. Lebensdekade. Sie kann aber in jedem Alter und zu jedem Lebenszeitpunkt auftreten [2].

In den letzten Jahren hat sich die Unterscheidung in eine unkomplizierte oder „simple“ AA (ohne Anhalt auf Perforation) und eine komplizierte oder „komplexe“ Appendizitis (gangränös oder perforiert) durchgesetzt [3]. Eine unkomplizierte AA zeigt sich zum Zeitpunkt der Operation nicht perforiert und geht nur selten mit infektiösen Komplikationen einher. Sie kann deshalb auch konservativ zur Ausheilung gebracht werden, geht dann jedoch mit einem hohen Rezidivrisiko einher [4]. Wohingegen die komplexe Appendizitis zwingend einer intensivierten Therapie bedarf [5]. Der Anteil der schwerwiegenden Verlaufsformen mit Perforation, Abszessbildung und generalisierter Peritonitis liegt bei Männern mit 19,2 % etwas höher als bei Frauen mit 17,8 % [5, 6]. Ihre Inzidenz ist mit ca. 20 Erkrankungen je 100.000 Einwohner pro Jahr relativ konstant [8]. Man geht heute davon aus, dass es sich um verschiedene Erkrankungen handelt, denen sehr unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen können und die folglich auch eine unterschiedliche Prävalenz haben. Unter welchen Umständen eine AA im Verlauf in eine komplizierte Appendizitis übergeht und mit Perforation, Peritonitis und Abszessbildung einhergehen kann, bleibt unklar [5, 6]. Eine untypische klinische Präsentation und das Wegfallen klassischer Symptome kann

besonders bei sehr jungen oder aber sehr alten Patienten eine rasche Diagnosestellung verkomplizieren. Im Säuglingsalter, bei geriatrischen Patienten und bei Schwangeren kann eine verzögerte Diagnostik zu einer höheren Morbidität und Mortalität beitragen [7]. Anders als bei der unkomplizierten Appendizitis, bei der sich der Altersgipfel in der 2. Lebensdekade findet, betrifft die komplizierte Appendizitis vor allem Kinder unter 5 Jahren und ältere Patienten über 65 Jahren [7, 8].

Die komplizierte Appendizitis stellt Patienten wie Behandler vor eine Vielzahl von Problemen und kann mit schwerwiegenden Komplikationen, weiteren Operationen und Spätfolgen einhergehen [9]. Darüber hinaus hat die komplizierte Appendizitis aufgrund ihrer Häufigkeit und ihres unerwarteten Auftretens „aus völliger Gesundheit heraus“ eine erhebliche wirtschaftliche Relevanz. Zum einen als direkter Kostenfaktor für das Gesundheitswesen, zum anderen indirekt durch Ausfall von Arbeitskräften [9].

2. Das postoperative Management nach Appendektomie bei komplizierter Appendizitis – Definition und Herausforderungen in der Behandlung

Allen medizinischen Entwicklungen zum Trotz ist die komplizierte Appendizitis noch immer eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte und ein bedeutender Faktor für Mortalität und Morbidität speziell in Entwicklungsländern [10]. Erfreulicherweise ist in Deutschland seit nunmehr 70 Jahren ein signifikanter Rückgang der Mortalität der AA zu verzeichnen, von etwa 26% auf weniger als 1%. Dieser Trend lässt sich für die meisten Industrienationen nachvollziehen [1, 11, 12]. Grund hierfür sind vor allem die Entdeckung und Weiterentwicklung verschiedener Antibiotika-Klassen und die Standardisierung der operativen Eingriffe.

Die Morbiditätsrate, welche einen nicht unerheblichen Anteil an den Gesundheitskosten trägt, konnte bisher noch nicht im gleichen Maß gesenkt werden. Eine vollständige Rekonvaleszenz ist abhängig vom Grad der Entzündung und den Vorerkrankungen des Patienten [9]. Spätfolgen entstehen hauptsächlich durch intraabdominelle Verwachsungen, die als sog. Briden zu Obstruktionen des Darms führen können bis hin zum Vollbild eines Ileus.

Neben der Operation mit Versuch der vollständigen Infektsanierung kommen in der Therapie der AA regelhaft Antibiotika zum Einsatz [3]. Die perioperative Antibiotikatherapie (PAP) wird idealerweise bis zu 30 Minuten vor dem Eingriff verabreicht und zielt darauf ab, vor allem Wundinfekte zu reduzieren [17]. Eine fortgesetzte postoperative antibiotische Therapie wird verwendet, um das Auftreten von Spätabzessen und weiterer Infekt bedingter Komplikationen zu reduzieren [3, 15].

In vielen Fällen wird versucht, mittels intraoperativ erhobenen mikrobiologischen Abstrichen, einen Keimnachweis zu erbringen, um die Therapie an die gefundenen Resistenzen anzupassen.

Einerseits wird die Sinnhaftigkeit von Routine- Abstrichen zunehmend hinterfragt, da immer häufiger ein Breitspektrum- Antibiotikum Verwendung findet und intraabdominelle Abszesse mittels CT- gesteuerter Drainage behandelt werden können [13]. Auf der anderen Seite gerät gerade dieser „blinde“ Einsatz von Breitspektrium-Antibiotika zunehmend in die Kritik, nicht zuletzt auf Grund wachsender Zahlen multiresistenter Erreger, die jährlich für bis zu 2 363 Todesfälle allein in Deutschland verantwortlich gemacht werden [14]. Schätzungen zufolge sind im Jahr 2015 insgesamt 33 000 Menschen in den Staaten der EU und des Europäischen Wirtschaftsraums an Infektionen mit multiresistenten Erregern gestorben [14]. Diese Zahlen unterstreichen die Bedeutung eines rationalen Einsatzes von Antibiotika.

Das Management von Komplikationen nach operativer Therapie einer komplizierten Appendizitis ist vielschichtig und individuell. Bereits die Diagnosestellung der Komplikationen kann deutlich erschwert und protrahiert sein, da Fieber, Schmerzen, Appetitlosigkeit, Darmatonie, freie Flüssigkeit im Operationsgebiet und erhöhte Entzündungswerte auch im Rahmen der vorangegangenen Appendizitis und Appendektomie auftreten und postoperativ fortbestehen können [3, 15]. Oft ist eine erneute CT- Untersuchung des Abdomens bei unspezifischen Beschwerden und ausbleibender postoperativer Besserung mit erneutem Fieberanstieg indiziert. Bei eindeutigen Befunden wie einem nachgewiesenen Abszessverhalt besteht die Möglichkeit einer CT- gesteuerten Drainageanlage in derselben Sitzung, wenn die anatomischen Gegebenheiten dies zulassen [15]. Ist dieser Verhalt für eine Drainage

nicht zugänglich, so muss in der Regel eine erneute operative Infektsanierung erfolgen oder eine prolongierte intravenöse Antibiotikatherapie versucht werden [22].

Besonders bei unklarem Flüssigkeitsverhalt ohne eindeutigem Abszessnachweis kann eine prolongierte Antibiotikatherapie erfolgsversprechend sein. Abszesse sind allerdings in der Regel für eine antibiotische Therapie nur eingeschränkt zugänglich, was sich wiederum auf die Dauer der Therapie auswirkt [16]. Wundinfektionen können ebenfalls Folgeeingriffe notwendig machen, im Rahmen einer offenen Wundtherapie oder im Rahmen einer VAC- Therapie (Vacuum Assisted Closure) mittels Polyurethanschwamm bei sehr ausgeprägten Infektionen [22].

3. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war, das anhand der intraoperativen Abstriche gefundene Erregerspektrum und dessen Resistenzen bei komplizierter Appendizitis zu klassifizieren und zu vergleichen mit den aufgetretenen postoperativen septischen Komplikationen nach Appendektomie.

Zudem wurden Art und Dauer der peri- und postoperativen antibiotischen Behandlung in Zusammenhang gesetzt mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen.

Die erhobenen Endpunkte der Studie waren das Auftreten von Komplikationen allgemein, sowie die Klassifizierung septischer Komplikationen in Verbindung mit den intra- und postoperativ nachgewiesenen Bakterienkulturen und deren Resistenzen. Im Weiteren wurde die Sinnhaftigkeit von intraabdominellen Abstrichen anhand der gewonnenen Erkenntnisse in unserer Kohorte geprüft und diskutiert.

4. Patienten und Methodik

4.1 Studiendesign

Basis der Datenerhebung war eine Datenbank Analyse des PKIS (SAP) Systems des Klinikums rechts der Isar. Retrospektiv wurden alle Patienten ausgewählt, die zwischen 2013 und 2018 einer Appendektomie unterzogen wurden. Anhand der ICD-10 Codes K35.- (akute Appendizitis) beziehungsweise des OPS- Codes 5-470.- (Appendektomie) wurden alle im genannten Zeitraum operierten Patienten aus dem Klinik- Informationssystem ermittelt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München (No. 366/21 S) geprüft und genehmigt.

Von den so ermittelten Patienten wurden nur diejenigen weiter ausgewertet, bei denen intraoperativ eine Probe zur mikrobiologischen Aufarbeitung im Sinne eines intraabdominellen Abstrichs entnommen worden war. Folgeabstriche – falls vorhanden- wurden ebenfalls ausgewertet. Anhand der OP- Berichte und der histologischen Befunde wurden Patienten ausgeschlossen, die eine andere zugrunde liegende Ursache hatten oder bei denen sich histologisch keine Entzündung der Appendix nachweisen ließ. Im Falle einer unvollständigen Dokumentation wurden die Papierakten aus dem Archiv angefordert und zur Auswertung herangezogen.

Die Datensätze von Patienten mit positivem mikrobiologischen Ergebnis wurden anschließend strukturiert ausgewertet (Abbildung 1). Innerhalb der Gruppe wurde unterschieden in eine Untergruppe mit positivem Erregernachweis und komplikativem Verlauf (SSI) und eine Gruppe mit positivem Erregernachweis ohne Komplikationen (Nicht- SSI = Kontrollgruppe).

4.2 Erhobene Patientenbezogene Daten

Die erhobenen Patientendaten wurden analysiert hinsichtlich Alter der Patienten, ASA-Stadium, Dauer der Beschwerden bis zur Vorstellung, Abstrichergebnis und nachgewiesene Erreger, Resistenz der Erreger gegen die verwendete PAP, verwendete peri- und postoperative Antibiotikatherapie, Dauer der intravenösen antibiotischen Therapie und deren Antibiotikaklasse, ob die Antibiotikatherapie im Verlauf eskaliert oder deeskaliert wurde, ob ein orales Antibiotikum gegeben wurde und für wie lange, Allergien gegen Antibiotikaklassen, histologische Graduierung der Appendizitis, Durchführung einer Computertomographie präoperativ, Anlage einer Drainage, Leukozyten- Werte und CRP- Werte bei Aufnahme, im Maximum und bei Entlassung, Urinstatus, gynäkologisches oder urologisches Konsil, Körpertemperatur bei Aufnahme, Größe, Gewicht und BMI, OP- Dauer, Perforationsrate, Abszessrate intraoperativ, Peritonitis- Rate, Dauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen, Komplikationsrate 30 Tage postoperativ, ob ein oberflächlicher Wundinfekt oder ein tiefer Wundinfekt aufgetreten war, ob ein zweiter Abstrich erfolgt war und welche Erreger hier nachgewiesen werden konnten, ob eine Revisionsoperation durchgeführt wurde, ob eine Vacuum- Therapie angewandt wurde, ob während des Ersteingriffs konvertiert wurde oder ob eine Zökum- Wedge- OP durchgeführt wurde.

4.3 Klassifikation der Appendizitis

Es wurde der OP- Bericht mit den Ergebnissen der Pathologie verglichen. Hierbei erfolgte eine Vereinheitlichung der verwendeten heterogenen Nomenklatur. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren histologischer Befund eine „reizlose Appendix“, eine „Appendix mit Vernarbung“, „Zeichen einer chronischen Entzündung“

oder eine „neurogene Appendikopathie“ beschrieb. Entsprechend der Schweregrade wurde in dieser Studie eine Stadieneinteilung von 1 – 5 vorgenommen [20, 21]. Es wurde keine Einteilung in lokale und generalisierte Peritonitis getroffen, da diese in der laparoskopischen Operation zu fehleranfällig wäre.

4.4 Postoperative Daten und Komplikationen

Der postoperative stationäre Aufenthalt sowie die Gesamtverweildauer bei Wiederaufnahme wurden anhand des Entlassbriefs ermittelt. Auftretende postoperative Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach operativem Eingriff wurden dokumentiert und systematisch ausgewertet. Hierbei waren Mehrfachnennungen möglich. Besonderes Augenmerk wurde auf infektiöse Komplikationen gelegt wie Wundheilungsstörungen, intraabdominelle Abszesse, Revisionsoperationen und Vacuseal- Therapie (VAC). Septische Komplikationen wurden den zwei Kategorien „oberflächlicher Wundinfekt“ und „Intraabdomineller Abszess (IAA)“ zugeordnet sowie in der übergeordneten Kategorie „SSI“ erfasst. Andere auftretende Komplikationen wie Ileus, Fieber, Anstieg der Entzündungsparameter, Nachblutung, Wund-Dehiszenz, Stumpfinsuffizienz und das Auftreten von Hernien wurden als „Komplikation“ festgehalten.

Infektiöse Komplikationen wurden eingeteilt auf Grundlage der CDC- Klassifizierung zu Surgical Site Infections (SSI). Die SSI wird durch das *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) definiert als „eine Komplikation, die während einem operativen Eingriff auftritt“ Hierzu wird jede infektiöse Komplikation gezählt, die auftritt nachdem mindestens eine Inzision innerhalb der Haut oder Schleimhaut durchgeführt wurde. Ein

perityphlitischer Abszess bei perforierter Appendizitis kann ohne Eingriff nicht zu den SSI gerechnet werden [23].

Bei Auftreten von Wundinfektionen erfolgten teilweise weitere Abstriche im Rahmen einer Revision, interventionellen Drainage oder bei Wundabstrichen. Erstabstriche während der Appendektomie sowie alle weiteren positiven Erregernachweise im Behandlungsverlauf wurden nach Erreger und Resistenzmuster durch das Institut für Mikrobiologie der TU München ausgewertet.

Die anhand der nachgewiesenen Bakterien standartmäßig angefertigten Resistenztabellen wurden systematisch kategorisiert und im SAP sowie in der mikrobiologischen Datenbank verglichen. Von 400 nachgewiesenen Erregern konnten insgesamt 350 Erreger anhand ihres jeweiligen Resistenzspektrums klassifiziert und ausgetestet werden (Abb. 3). Es erfolgte der Vergleich mit der durchgeführten antibiotischen Therapie auf Grundlage dieser Auswertungen.

4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von IBM® SPSS® Statistics Version 29 (IBM Corp, Armonk, NY) durchgeführt. Die Verteilung von quantitativen Merkmalen wurde mittels Medians und Spannweite (SW/ Range) beschrieben. Qualitative Merkmale wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit beschrieben. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte im Falle von qualitativen Merkmalen mithilfe von Kontingenzintervall- Tabellen unter Verwendung des exakten Fisher- Tests und des Chi- Quadrat- Tests oder Hosmer- Lemeshow- Tests. Der statistische Gruppenvergleich im Falle von quantitativen Merkmalen erfolgte mittels t- Test bzw.

Mann-Whitney-U-Tests. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die logistische Regression wurde mithilfe des t-Tests für kontinuierliche Variablen und mittels Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen berechnet. Signifikante Ergebnisse einzelner Variablen ($p < 0,05$) wurden anschließend in eine schrittweise logistische Regression überführt oder durch die multiple Regression geprüft.

Logistische Regression wurde verwendet für die 24 unabhängigen Variablen. Diese beinhalteten die präklinischen Parameter: ASA-Klassifikation, BMI, Größe und Gewicht, Leukozytenzahl bei Aufnahme, CRP-Wert bei Aufnahme, Urinstatus bei Aufnahme, Durchführung eines CTs zur Diagnosesicherung. Intraoperativ wurden erhoben: Operationsdauer und Art der Operation (offen oder laparoskopisch) und ob eine Konvertierung von laparoskopisch zu offen erfolgte, sowie die verwendete PAP und die Anlage einer Drainage. Postoperativ wurden erhoben: Dauer der stationären Therapie, Dauer der intravenösen und oralen antibiotischen Therapie sowie Dauer der antibiotischen Therapie insgesamt. Maximal gemessene CRP- und Leukozytenwerte sowie CRP- und Leukozytenwert bei Entlassung bzw. zuletzt bestimmte Werte. Außerdem wurde das Auftreten eines oberflächlichen Wundinfekts oder eines tiefen Wundinfekts im Sinne eines intraabdominellen Abszesses als Variable definiert, sowie die Durchführung einer erneuten Operation oder eines anderweitigen Eingriffs (Vacuseal-Wechsel, CT-gesteuerte Punktion). Die logistische Regression wurde verwendet für unabhängige Variablen. Lineare und Multiple logistische Regression sowie binäre logistische Regression wurden verwendet, um Risikofaktoren für ein negatives Outcome zu berechnen. Zusätzlich wurde das Odds-Ratio berechnet für die Frage, ob der Erregernachweis bei entnommenem Abstrich an sich ein Prädiktor für einen komplikativen Verlauf war.

Die bivariate Beziehung zwischen Morbidität und jeder der plausiblen 14 Kandidatenvariablen wurde mithilfe des t- Tests für kontinuierliche Variablen und dem Chi- Quadrat- Test für kategoriale Variablen geprüft. Variablen, die ein signifikantes Ergebnis zeigten ($p < 0,05$) wurde im Anschluss in die Schrittweise logistische Regression überführt. Dadurch wurden die verschiedenen Pathogen- Klassen unter Berücksichtigung der verwendeten Antibiotika mit einem negativen Outcome verglichen. Hierdurch wurde die Assoziation zwischen multiresistenten Erregern und intra- und postoperativen Komplikationen getestet, mit dem Ziel, den Effekt der antibiotischen Therapie zu quantifizieren und Erreger ausfindig zu machen, die mit Komplikationen in Verbindung gebracht werden können.

Die graphische Darstellung erfolgte mittels Excel und PRISM Version 5.01.

5. Ergebnisse

5.1 Patienten Charakteristika und klinische Präsentation bei Aufnahme

Insgesamt wurde bei 870 Patienten im untersuchten Zeitraum von 2013 - 2018 eine Appendektomie durchgeführt. Es wurden 28 Patienten ausgeschlossen, nachdem in der pathologischen Auswertung keine akute Appendizitis nachgewiesen werden konnte. In 210 Fällen (24,1 %) wurden intraoperativ bei Verdacht auf bakterielle peritoneale Kontamination Abstriche zur mikrobiologischen Auswertung abgenommen. Die mikrobiologische Auswertung erbrachte positive Ergebnisse in 102 von 182 Fällen (56 %). In 80 Fällen (44 %) konnte kein positiver Erregernachweis erbracht werden. Die Gruppierung der Patienten zeigt Abbildung 1, Tabelle 1 beschreibt die Patientencharakteristika der Subgruppen.

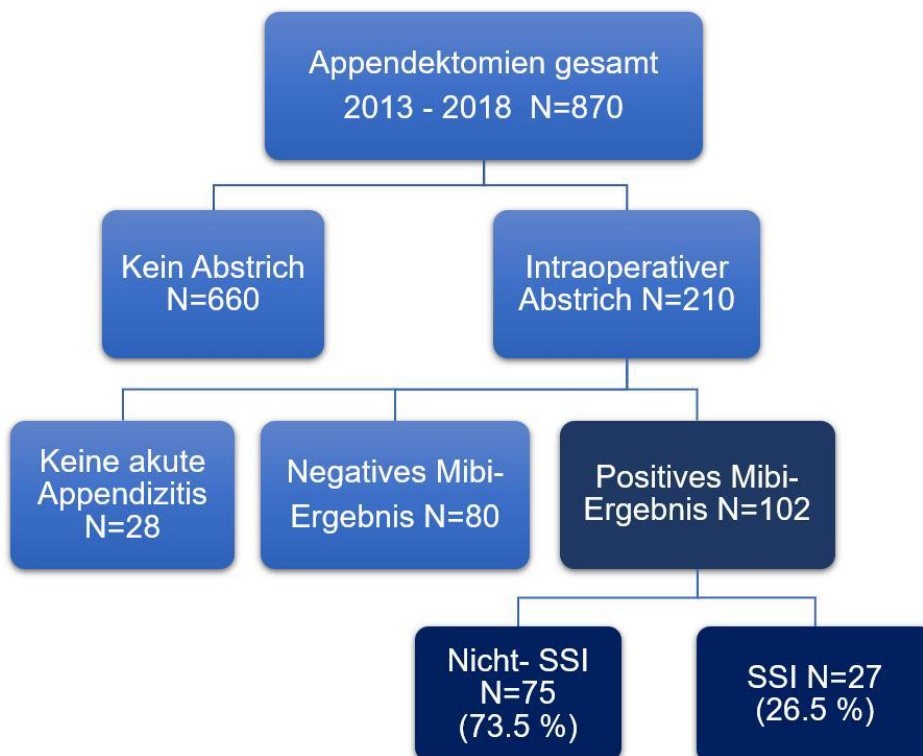


Abbildung 1: PRISMA Flow-Chart zur Patientenselektion

5.1.1 Beschreibung des Studienkollektivs mit positivem Erregernachweis

Die 102 eingeschlossenen Patienten waren im Median 45 Jahre alt (MW: 45,7 Jahre, SD 15,2; SW 21 - 79), die Altersverteilung in war nicht normalverteilt. Dementsprechend behandelt unsere Kohorte Patienten von 17 bis 79 Jahren. Was die Geschlechterverteilung anbelangt, waren 44,1 % Frauen und 55,9 % Männer. Der BMI betrug im Median 25,1 kg/m² (SW 17 - 47 kg/m²) dies liegt etwas unter dem deutschlandweiten Durchschnitt, der zwischen 25,5 und 26,6 kg/m² angegeben wird [18].

Die Vorstellung in der Notaufnahme erfolgte mit Symptomen die zwischen 0 – 14 Tagen bestanden, im Median beklagten die Patienten Beschwerden seit 2,5 (MW 3) Tagen. Anzeichen für eine systemische Inflammation bei Aufnahme waren breit gefächert und ließen sich unter anderem anhand der Körpertemperatur nachweisen. Diese betrug im Median 37,5°C (MW 37,7°; SW 35,8 - 40,9°C), einer Leukozytenzahl im Median von 14,2x10⁹/l (MW 13,8; SW 3,8 – 26.8x10⁹/l) oder einem medianen CRP-Wert von 6,9 mg/dl (MW 10,9; SW 0,1 - 50,8 mg/dl) bei Aufnahme. Alle Patienten erhielten bei Aufnahme eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens. In 51 % der Fälle (n = 52) wurde zur Diagnosesicherung zusätzlich eine CT- Untersuchung durchgeführt. Patienten dieser Gruppe wurden im Anschluss für eine operative Versorgung gebahnt. Diese wurde innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme durchgeführt (Tab. 2).

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Subgruppen

mit Patientenzahl (n), Prozentangabe (%), Median und Spannweite (SW)

Parameter	Gesamt	Nicht- SSI	SSI	p-Wert
N (%)	102 (100 %)	75 (73,5 %)	27 (26,5 %)	
Frauen	45 (44,1 %)	32 (42,7 %)	13 (48,1 %)	0,627
Männer	57 (55,9 %)	43 (57,3 %)	14 (51,9 %)	
Alter MW (Median, SW)	45,7 (45; 21 - 79)	44,3 (41; 21 - 79)	49,5 (51; 29 - 70)	0,127
BMI (kg/m ²) Median	25,1 (17-47)	25,1 (17-47)	25,1 (19,6-33,1)	0,713
ASA- Klassifikation				
ASA I	44 (55,7 %)	37 (63,7 %)	7 (33,3 %)	0,076
ASA II	22 (27,8 %)	13 (22,4 %)	9 (42,9 %)	
ASA III	11 (13,9 %)	6 (10,3 %)	5 (23,8 %)	
ASA IV	2 (2,5 %)	2 (3,4 %)	0 (0,0 %)	
Klinische Parameter bei Aufnahme (MW, SW)				
Symptombdauer (Tage)	2,5 (0 - 14)	2,0 (0 - 14)	3,0 (1 - 10)	0,768
Temperatur (°C) (SW)	37,7° (35,8° - 40,9°)	37,6° (35,8° - 39,7°)	37,7° (36,4° - 40,9°)	0,635
Leukozytenzahl (x10 ⁹ /l) bei Aufnahme (SW)	13,8 (3,8 - 26,8)	13,7 (4,9 - 26,8)	14,6 (3,8 - 26,5)	0,537
CRP- Wert bei Aufnahme (mg/dl) (SW)	10,9 (0,1-50,8)	10,1 (0,1 - 37,6)	12,9 (0,4 - 50,8)	0,248
CT- Untersuchung präoperativ	52 (51,0 %)	34 (45,3 %)	18 (66,7 %)	0,058

5.1.2 Chirurgische Therapie

Gemäß der Einschlusskriterien erfolgte bei allen Patienten eine Appendektomie. Nur 8,8 % (n = 9) der OPs waren primär offene Appendektomien. Insgesamt wurden 90,3 % der Eingriffe laparoskopisch begonnen, hiervon wurde in 15,7 % der Fälle im Verlauf der Operation konvertiert. Intraoperativ zeigten sich in 90,2 % Anzeichen für ein lokales oder generalisiertes Entzündungsgeschehen im Sinne einer Peritonitis. Eine Perforation wurde in 68,6 % der Fälle beschrieben, in 52,9% zeigte sich bereits in der initialen Operation eine intraabdominelle Abszessformation. Aufgrund einer fortgeschrittenen Entzündung, die auf den Zökopol übergriff, war in 12,7 % (n = 13) eine Zökum-Wedge- Resektion durchgeführt worden. Eine darüberhinausgehende Resektion von größeren Abschnitten des Dickdarms war in keinem Fall nötig. Die durchschnittliche OP- Dauer betrug 78,4 Minuten, im Median 70 Minuten. Die Spanne ging hier sehr weit auseinander von 35 Minuten bis 225 Minuten. Die OP- Dauer korrelierte signifikant mit der Dauer der Symptome bis zur Vorstellung ($p < 0.0001$) und mit dem CRP- Wert bei Aufnahme ($p < 0.007$) (Tab. 2 und 4). In den meisten Fällen (81,4 %, n = 83) wurde im Anschluss an die Resektion eine abdominelle Drainage eingebracht. Unsere Analyse zeigte, dass ein längeres Intervall von Symptombeginn bis zur Vorstellung in der Klinik mit höherem CRP- Wert bei Vorstellung ($p = 0,248$), mit einem signifikant längeren Krankenhausaufenthalt ($p < 0,001$) und mit einer höheren Rate an Perforationen und intraoperativem Abszessnachweis assoziiert war ($p < 0,05$). Das Vorhandensein eines Abszesses korrelierte wiederum signifikant mit einer längeren OP- Zeit ($p = 0,011$) und einer erhöhten Konversionsrate ($p = 0,055$) (Tab. 4).

Tabelle 2: Operative Therapie der Subgruppen

mit Patientenzahl (n), Prozentangabe (%), Mittelwert (MW) und Spannweite (SW)

	Gesamt	Nicht- SSI	SSI	p-Wert
Perforierte Appendizitis	70 (68,6 %)	47 (62,7 %)	23 (85,2 %)	0,031
Peritonitis	92 (90,2 %)	69 (92,0 %)	23 (85,2 %)	0,312
Abszess	54 (52,9 %)	35 (46,7 %)	19 (70,4 %)	0,035
Laparoskopische OP	93 (90,3 %)	70 (93,3 %)	23 (85,2 %)	0,212
Primär offene OP	9 (8,8 %)	5 (6,7 %)	4 (14,8 %)	
Konvertiert	16 (15,7 %)	8 (10,7 %)	8 (29,6 %)	0,003
Zökum- Wedge- Resektion	13 (12,7 %)	11 (14,7 %)	2 (7,4 %)	0,337
OP- Dauer (Minuten) (MW, SW)	78,4 (35 - 225)	77,8 (40 - 225)	78,9 (35 - 155)	0,891
Drainage	83 (81,4 %)	63 (84,0 %)	20 (74,1 %)	0,260

5.1.3 Antibiotische Therapie

In 81,4 % wurde als perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP) Ampicillin / Sulbactam verwendet. In 13,7 % wurde Piperacillin / Tazobactam verabreicht, entweder als PAP oder bereits präoperativ in der Ambulanz oder auf Station. 84,3 % (n = 86) erhielten eine empirische postoperative antibiotische Therapie. Diese wurde im Mittel für 5 Tage (SW 2 - 14) intravenös verabreicht. 73,5 % erhielt Piperacillin / Tazobactam, 10,8 % erhielten entweder Ampicillin / Sulbactam (n = 7) prolongiert postoperativ oder Ciprofloxacin und Metronidazol (n = 2). Anschließend wurde in 61,8 % der Fälle eine orale antibiotische Therapie für eine mittlere Therapiedauer von 5 Tagen eingenommen (SW 1 - 12). In 67,2 % wurde Amoxicillin / Clavulansäure verschrieben, in 23 % Ciprofloxacin und Metronidazol. In 9,8 % wurden weitere oral verfügbare

Antibiotika verwendet. Die postoperative antibiotische Therapie betrug insgesamt durchschnittlich 9,2 Tage (SW 3 - 19) (Tab. 3).

Tabelle 3: Antibiotische Therapie der Subgruppen

mit Patientenzahl (n), Prozentangabe (%), Mittelwert (MW), Median, Spannweite (SW)

Single Shot PAP	Gesamt	Nicht- SSI	SSI	p-Wert
Ampicillin / Sulbactam	83 (81,4 %)	65 (86,7 %)	18 (66,7 %)	0,004
Piperacillin / Tazobactam	14 (13,7 %)	9 (12,0 %)	5 (18,5 %)	
Weitere	5 (4,9 %)	1 (1,3 %)	4 (14,8 %)	
Resistent gegen PAP	56 (51,0 %)	42 (56,0 %)	14 (51,9 %)	0,714
Resistent gegen orales Antibiotikum	26 (25,5 %)	18 (24,0 %)	8 (29,6 %)	0,569
Antibiotische Therapie				
Postoperative antibiot. Therapie (%)	86 (84,3 %)	62 (82,7 %)	24 (88,9 %)	0,313
Gesamtdauer der antibiot. Therapie (Tage) (Median, SW)	9,2 (8; 3 - 19)	8,3 (8; 3 - 17)	11,5 (10,5; 5 - 19)	0,0002
Gesamtdauer der i.v. antibiot. Therapie (Tage) MW (Median, SW)	5 (5; 2 - 14)	5 (4,5; 2 - 11)	7,4 (6; 3 - 14)	0,001
Oral kont. antibiot. Therapie (%)	63 (61,8 %)	45 (60,0 %)	18 (66,7 %)	0,800
Gesamtdauer der oral kont. antibiot. Therapie (Tage) MW (Median, SW)	5 (5; 1 - 12)	5 (5; 1 - 11)	5,1 (4,5; 2 - 12)	0,800
Änderung der antibiot. Therapie (%)	17 (16,7 %)	8 (10,7 %)	9 (33,3 %)	0,006

5.1.4 Surgical site infections

Die postoperative 30- Tages- Gesamtmorbidität betrug 36,3 %, wohingegen die Mortalität in diesem Zeitraum 0 % betrug. Bei jedem vierten Patienten wurde ein SSI diagnostiziert (26,5 %, n = 27). Hiervon hatten 13,7 % (n = 14) einen oberflächlichen Wundinfekt, wohingegen bei 12,7 % (n = 13) eine Abszessformation oder ein ausgeprägter Verhalt nachgewiesen werden konnte i.S. eines tiefen Wundinfekts (Tab. 4). Patienten mit oberflächlichem Wundinfekt und Intraabdominellem Abszess wurden nicht doppelt gezählt, sondern der Gruppe mit tiefem Wundinfekt zugeordnet. In 6,8 % der Fälle wurde daraufhin eine CT- gesteuerte Drainage eingelegt. Insgesamt hatten 6,9 % der Patienten eine VAC- Therapie, entweder nach dem initialen Eingriff oder im Verlauf der Therapie. Eine Revisionsoperation oder einem anderweitigen Folgeeingriff benötigten 12,7 % der Patienten. Hier wurde der Wechsel des VAC- Systems mitgezählt, wenn dieser eine weitere Narkose notwendig machte. Klinisch und laborchemisch manifestierte sich das Vorhandensein einer SSI, durch einen erhöhten maximalen CRP- Wert mit 21,1 mg/dl (4,4 - 50,8 mg/dl) in der SSI- Gruppe vs. 15,7 mg/dl (0,1 – 41 mg/dl) in der Nicht- SSI Gruppe ($p=0,059$). Im Fall von Komplikationen wurde eine signifikant längere Antibiotikatherapie verabreicht: intravenös 7,4 vs. 5,0 Tage (Median 6,0 Tagen vs. 4,5 Tagen) ($p=0,001$); Folglich zeigten sich auch signifikante Unterschiede in der Gesamtdauer der antibiotischen Therapie mit 11,5 vs. 8,3 Tage (Median 10,5 Tagen vs. 8,0 Tagen) ($p=0,0002$). Schlussendlich zeigte unsere Untersuchung, dass die Patienten in der SSI- Gruppe einen signifikant längeren stationären Aufenthalt hatten als Patienten der Nicht- SSI- Gruppe mit 13,2 vs. 7 Tage (Median 9 vs. 6 Tage) ($p<0,0001$) (Tab. 4, Abb. 2).

Tabelle 4: Postoperatives Outcome

mit Patientenzahl (n), Prozentangabe (%), Mittelwert (MW), Median, Spannweite (SW)

Outcome Parameter	Gesamt	Nicht- SSI	SSI	p-Wert
Komplikationen gesamt	37 (36,3 %)	10 (9,8 %)	27 (26,5 %)	
Wundinfekte	14 (13,7 %)	-	14 (13,7 %)	
Tiefe SSI (IAA)	13 (12,7 %)	-	13 (12,7 %)	
VAC-Therapy	7 (6,9 %)	3 (4,0 %)	4 (3,9 %)	0,057
Revisions-Operation	13 (12,7 %)	5 (6,7 %)	8 (7,8 %)	0,002
Dauer stationärer Aufenthalt (Tage) MW (Median, SW)	8,6 (7; 2 - 39)	7 (6; 2 - 21)	13,2 (9; 3 - 39)	< 0,0001
Leukozytenzahl x10 ⁹ /l Max. MW (Median, SW)	15,5 (15,3; 6,7 - 26,8)	15,2 (15,2; 6,7 - 26,8)	16,2 (15,8; 8,6 - 26,5)	0,298
CRP in mg/dl Maximum MW (Median, SW)	17,3 (15; 0,1 - 50,8)	15,7 (13,1; 0,1 - 41)	21,1 (21,6; 4,4 - 50,8)	0,059

5.1.5 Statistische Auswertung

Wir untersuchten, ob die klinischen Parameter statistisch mit einer Wundinfektion oder mit einem IAA in Zusammenhang gebracht werden konnten. In der logistischen Regression korrelierte eine Zuteilung zu einem erhöhten ASA- Stadiums signifikant mit dem Auftreten eines oberflächlichen Wundinfekts ($p=0,015$), nicht aber mit dem Auftreten von IAA. Die höchste Signifikanz erzielte hier das ASA- Stadium III ($p<0,001$). Eine signifikante Korrelation zwischen oberflächlichem Wundinfekt + IAA und ASA- Stadium konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,076$). Ebenso gelang es

nicht, einen signifikanten Zusammenhang nachzuweisen zwischen SSI und Stadium der Appendizitis ($p=0,054$).

Die multivariate logistische Regression zeigte, dass Risikofaktoren für Wundinfektionen generell eine Konversion von laparoskopisch zu offen ($p=0,020$), eine bestehende Perforation ($p=0,031$) und das Vorhandensein eines intraabdominellen Abszesses ($p=0,035$) waren.

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass eine Konversion mit einem oberflächlichen Wundinfekt assoziiert war ($p<0,001$), nicht aber mit IAA ($p=0,289$) (Tab. 4). Prädiktoren für oberflächliche Wundinfekte waren außerdem das Alter ($p=0,021$), die Leukozytenzahl bei Aufnahme ($p=0,040$), die OP-Dauer ($p=0,045$), eine initial offen durchgeführte Appendektomie ($p=0,005$), eine Perforation ($p=0,035$) und ein höheres ASA- Stadium ($p=0,015$) (Tab. 1 - 4).

Signifikante Prädiktoren für IAA waren eine Körpertemperatur >38.5 °C bei Aufnahme ($p=0,022$), die Verwendung von Ampicillin / Sulbactam als PAP im Gegensatz zu anderen Präparaten ($p=0,016$) und der Nachweis von *E. avium* im initialen Abstrich ($p=0.0498$) (Abb. 3, Tab. 4, 5).

Ferner untersuchten wir, inwiefern unterschiedliche Faktoren miteinander in Zusammenhang standen.

Die Dauer der Beschwerden bis zur Vorstellung korrelierten mit der Dauer der später durchgeführten intravenösen Antibiotikatherapie ($p=0,048$), mit dem CRP- Wert bei Aufnahme ($p=0,023$) sowie dem maximalen CRP- Wert ($p=0,005$). Der stärkste Zusammenhang bestand mit der OP- Dauer ($p<0,001$).

Das Alter der Patienten korrelierte signifikant mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts ($p=0,039$) und dem CRP- Wert bei Aufnahme ($p<0,01$). Somit

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts korrelierte wiederum mit der maximalen Leukozytenzahl ($p=0,027$), der Dauer der intravenösen Antibiotikagabe ($p<0,001$), der Antibiotikatherapie insgesamt ($p<0,001$) und mit der OP- Dauer ($p<0,001$) (Abb. 2). Die durchschnittliche OP- Dauer betrug 78,4 Minuten (SW 35 – 225). Sie korrelierte signifikant mit der Symptombdauer ($p<0,001$), dem CRP- Wert bei Aufnahme ($p<0,007$), dem Alter ($p<0,014$) und der Länge des Aufenthalts ($p<0,001$). Ein Abszess führte zu einer signifikant erhöhten OP- Zeit ($p=0,011$) und zu einer höheren Konversionsrate ($p=0,05$).

Ältere Patienten mit verzögerter Vorstellung hatten somit statistisch ein erhöhtes Risiko für eine kompliziertere und längere OP, eine verlängerte antibiotische Therapie und einen längeren Krankenhausaufenthalt.

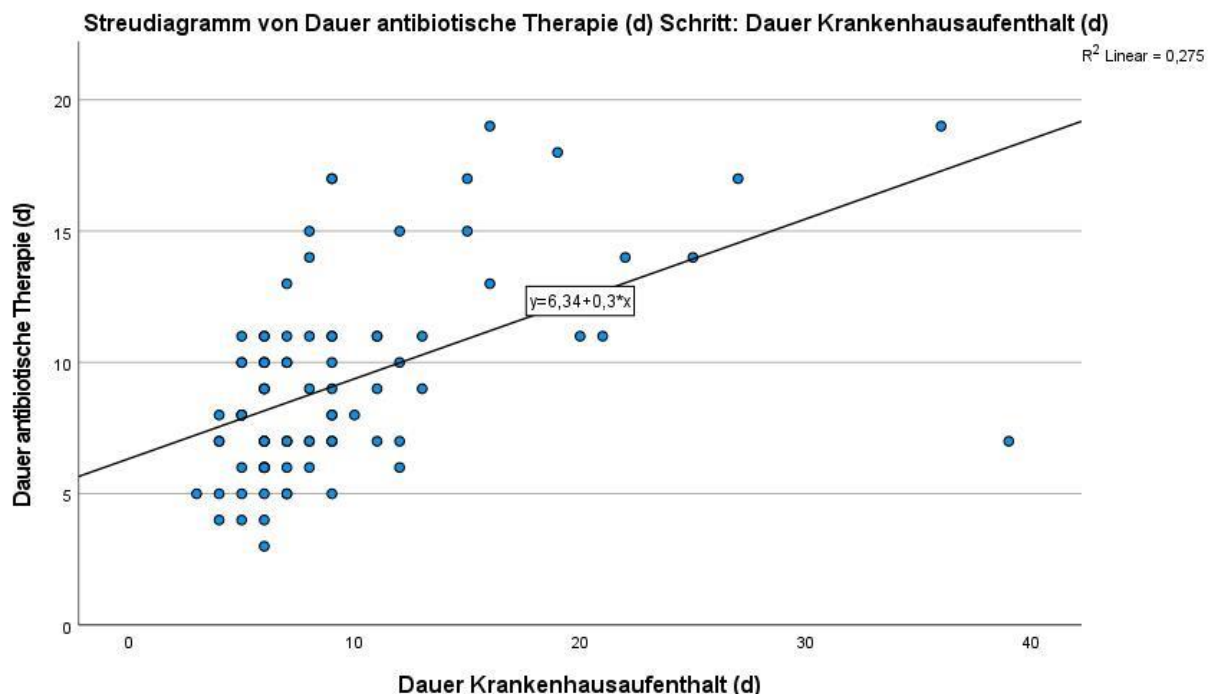


Abbildung. 2: Relation antibiotische Therapie zu Dauer Krankenhausaufenthalt (Tage)

5.2 Mikrobiologische Ergebnisse

5.2.1 Mikrobiologische Ergebnisse der intraoperativen Erstabstriche

Die intraoperativen Abstriche ergaben insgesamt ein bei intraabdominellen Infektionen zu erwartendes Ergebnis. In der Gesamtkohorte nachgewiesen wurden in absteigender Häufigkeit: *Bacteroides* spp. (72,5 %), *Escherichia coli* (70,6 %), *Streptococcus anginosus* (30,4 %), *Pseudomonades* spp. (13,7 %), *Klebsiella* spp. (10,8 %), *Enterococcus avium* (11,8 %), *Enterococcus faecium* (5,9 %), *Enterococcus faecalis* (8,8 %) und weitere *Enterobacteriaceae* (3,0 %) (Tab. 5, Abb. 3 und 4).

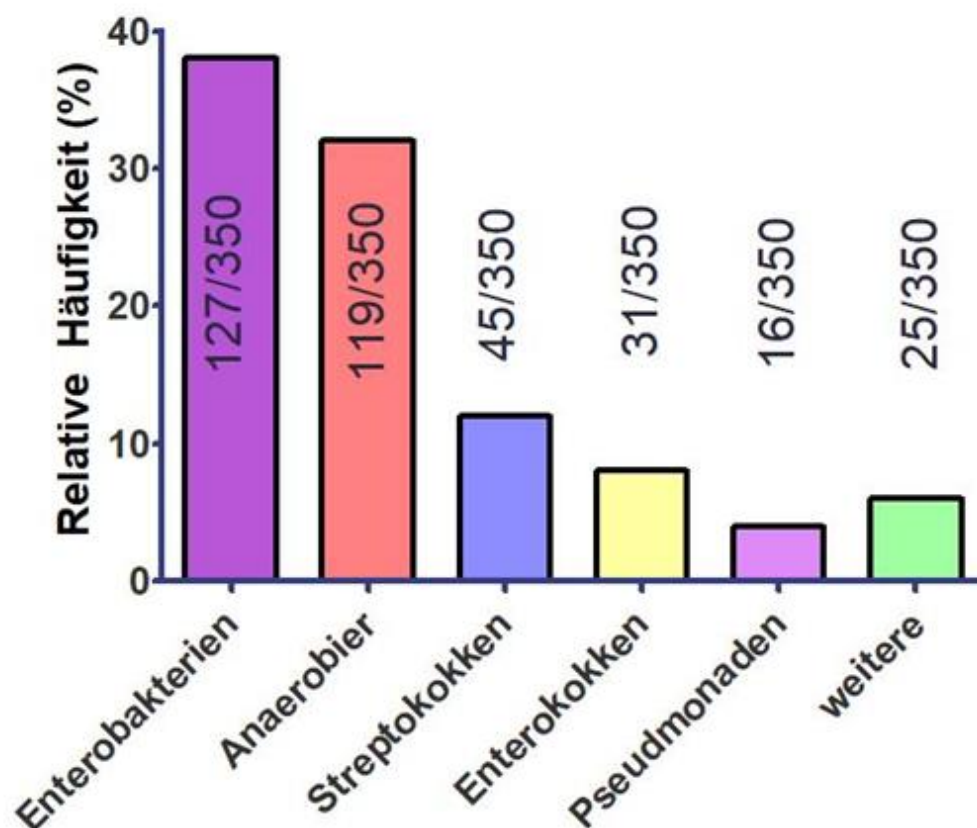


Abbildung 3: Einteilung der nachgewiesenen Erreger nach Gattung

Die Analyse intraoperativer Abstriche bestätigte, dass in unserem Kollektiv *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli* und *Streptococcus anginosus* die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren (Abb. 3). Die Auswertung der Resistogramme ergab, dass 25,5 % aller nachgewiesenen und getesteten Erreger eine Resistenz gegen Ampicillin / Sulbactam aufwiesen. Betrachtet man die Abstriche als Ganzes, so enthielt mehr als jeder zweite Abstrich (57 %) eine oder mehrere Resistenzen gegen Ampicillin / Sulbactam- das bevorzugte PAP in unserer Kohorte. Es wurde das kalkulierte Ansprechen der jeweiligen Antibiotika- Präparate berechnet. Intermediäre Befunde wurden zu Resistenzen hinzugezählt, da bei einer Gabe kurz vor OP nicht mit einem ausreichenden Wirkspiegel gerechnet werden kann, um diese adäquat zu behandeln.

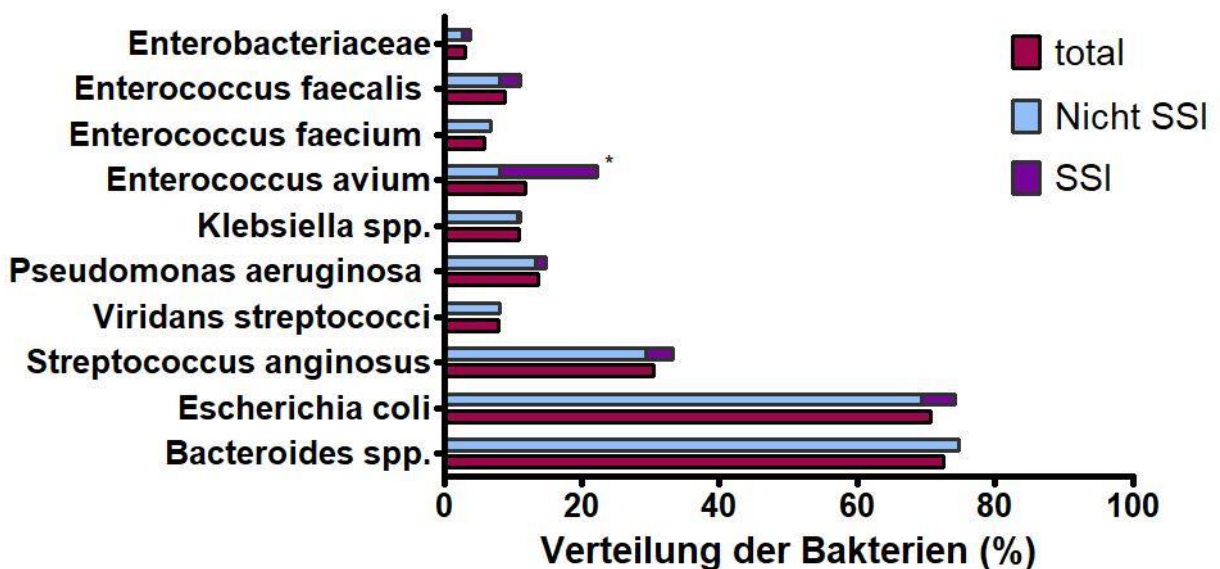


Abbildung 4: Häufigkeit der nachgewiesenen Erreger (%) und Vergleich der beiden Gruppen SSI und Nicht SSI [53]

Resistenzen fanden sich hauptsächlich in *Enterobacterales*- Arten gegen Ampicillin / Sulbactam (57 %) und gegen Piperacillin / Tazobactam (13 %). Um eine realistische Ausgangssituation für die Resistenzberechnung zu schaffen, wurden alle gefundenen Resistenzen eines Abstrichs zusammengenommen. Hierbei zeigte sich, dass Piperacillin / Tazobactam rechnerisch effektiv war gegen 83 % der Erstabstriche und somit einer Kombination aus einem 2. oder 3. Generation Cephalosporin mit Metronidazol rechnerisch überlegen (57 % Effektivität). Letztere Kombination war nur gleichwertig, wenn zusätzlich mit Vancomycin oder Linezolid kombiniert (81 % Effektiv) (Abb. 5). Diese Kombination wurde benötigt, um damit die sog. „Enterokokkenlücke“ zu schließen. Enterokokken, die in 24 % aller Abstriche gefunden wurden und resistent waren gegen eine Kombination aus einem Cephalosporin und Metronidazol, waren zu 97% gegen Ampicillin / Sulbactam oder Piperacillin / Tazobactam sensibel.

Verglichen mit dem tatsächlichen später verabreichten oralen Antibiotikum und dessen Wirkungsweise, zeigten sich Resistenzen bei 25,5 % der Erreger gegen diese Therapie. Somit war einer von vier Erregern immun gegen das durchschnittlich 5 Tage lang oral eingenommene Antibiotikum (Tab. 5).

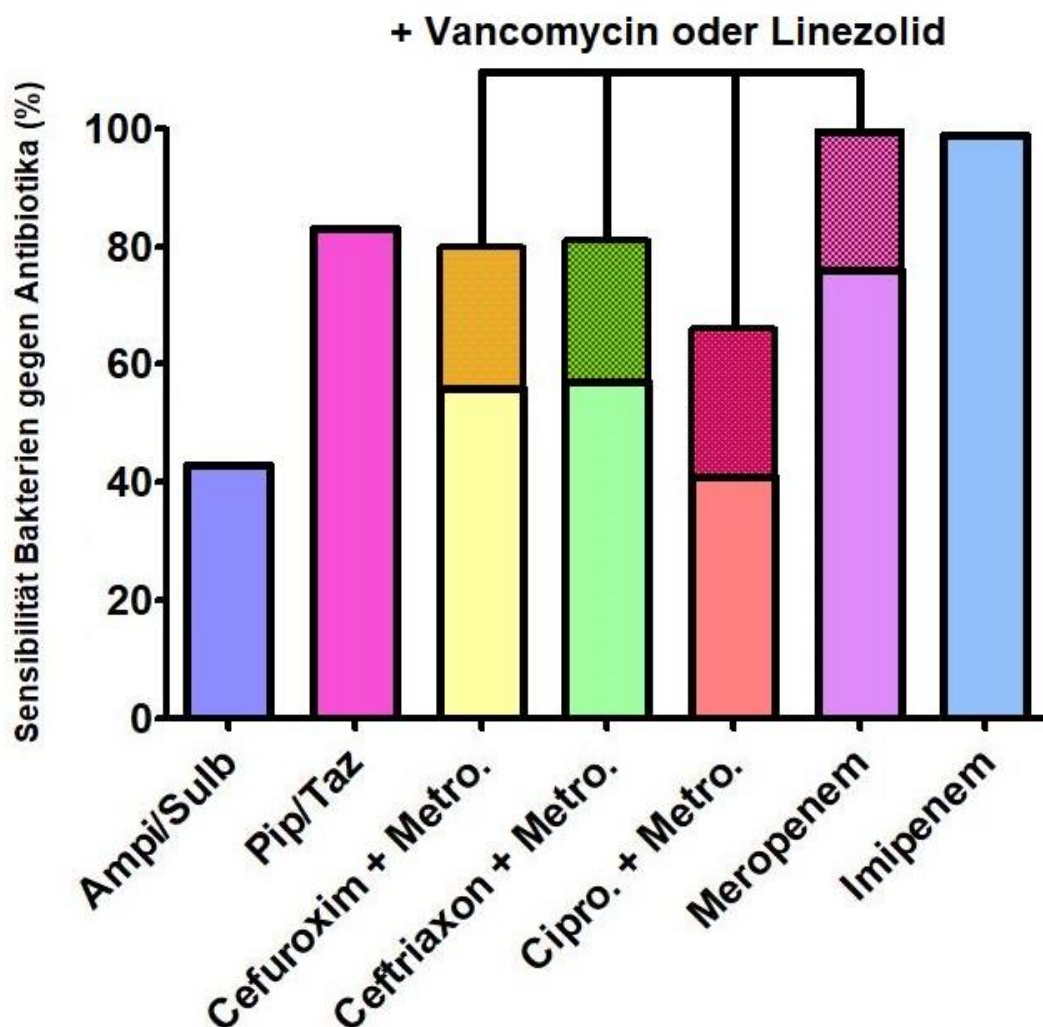


Abbildung 5: Sensibilität der gefundenen Erreger gegen verschiedene Antibiotika [53]
 Ein besseres Ansprechen als Piperacillin / Tazobactam zeigte nur Imipenem (98 %) und eine Kombination aus Meropenem und Vancomycin oder Linezolid, gegen die keiner der 350 nachgewiesenen Erreger eine Resistenz vorweisen konnte (Abb. 5).

Tabelle 5: Nachgewiesene Erreger der Erstabstriche

Mit Anzahl (n) und Prozentangabe (%)

	Gesamt	Nicht- SSI	SSI	p-Wert
<i>Bacteroides spp.</i>	74 (72,5 %)	56 (74,7 %)	18 (66,7 %)	0,429
<i>Escherichia coli</i>	72 (70,6 %)	52 (69,3 %)	20 (74,1 %)	0,647
<i>Streptococcus anginosus</i>	31 (30,4 %)	22 (29,3 %)	9 (33,3 %)	0,702
<i>Streptococcus viridans</i>	8 (7,8 %)	6 (8,0 %)	2 (7,4 %)	0,923
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (13,7 %)	10 (13,3 %)	4 (14,8 %)	0,850
<i>Klebsiella spp.</i>	11 (10,8 %)	8 (10,7 %)	3 (11,1 %)	0,950
<i>Enterococcus avium</i>	12 (11,8 %)	6 (8,0 %)	6 (22,2 %)	0,0498
<i>Enterococcus faecium</i>	6 (5,9 %)	5 (6,7 %)	1 (3,7 %)	0,579
<i>Enterococcus faecalis</i>	9 (8,8 %)	6 (8,0 %)	3 (11,1 %)	0,629
weitere <i>Enterobacteriaceae</i>	3 (3,0 %)	2 (2,7 %)	1 (3,7 %)	0,787
Resistent gegen verwendete PAP (ganzer Abstrich)	56 (51,0 %)	42 (56,0 %)	14 (51,9 %)	0,714
Resistent gegen orales Antibiotikum (einzelne Erreger)	26 (25,5 %)	18 (24,0 %)	8 (29,6 %)	0,569
Postoperative antibiotische Therapie	86 (84,3 %)	62 (82,7 %)	24 (88,9 %)	0,313
Änderung der antibiotischen Therapie	17 (16,7 %)	8 (10,7 %)	9 (33,3 %)	0,006

5.2.2 Mikrobiologische Ergebnisse der Folgeabstriche

Bei 11 Patienten mit SSI wurden weitere mikrobiologische Auswertungen durchgeführt. Insgesamt wurden 18 weitere Abstriche abgenommen und ausgewertet, davon 6 durch Anlage einer CT- gesteuerten Drainage und 9 weitere als Wundabstrich entweder bettseitig (n = 3) oder im Rahmen von Revisionsoperationen (n = 6).

In 3 Fällen blieben die Abstriche steril. Die erfolgreichen 15 Folgeabstriche wurden analog zu den Erstabstrichen ausgewertet. Hierbei gelang der Nachweis von 37 Erregern. Im Median wurden diese zusätzlichen Abstriche 11 Tage nach der primären Operation abgenommen (SW 2 - 42 Tage) (Abb. 6).

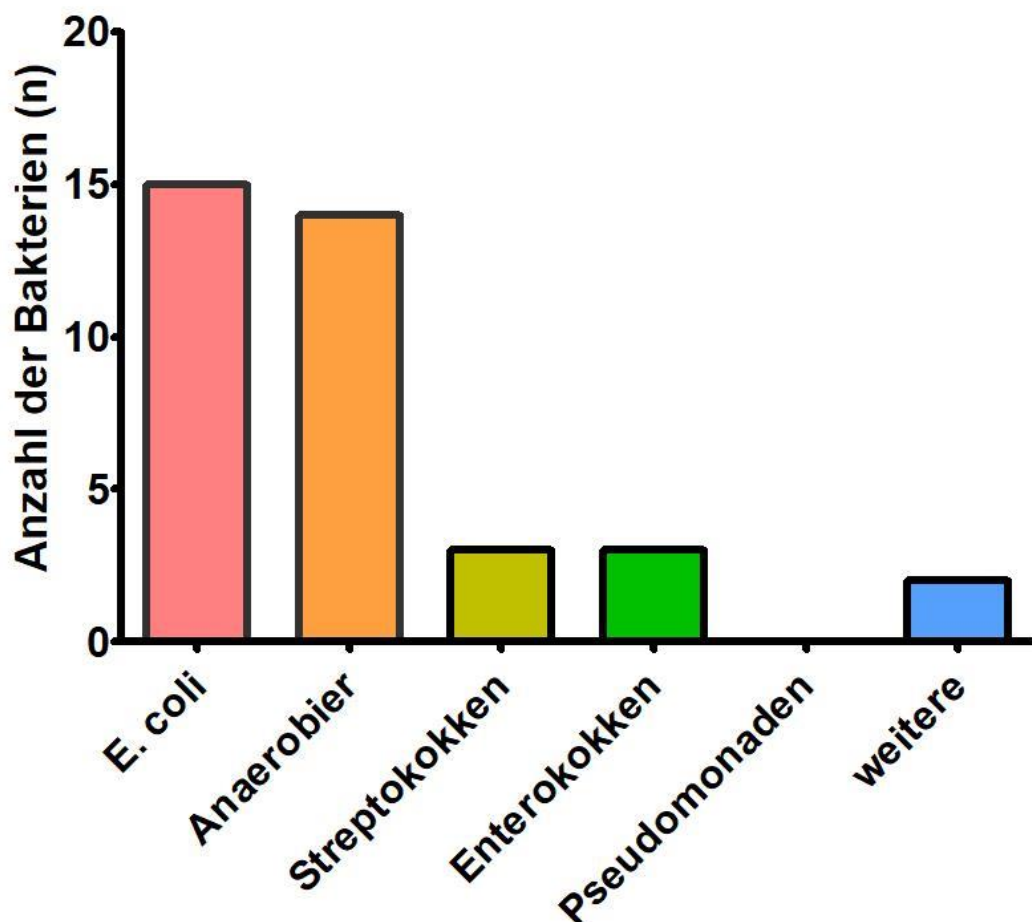


Abbildung 6: Einteilung der Erreger der Zweitabstriche nach Gattung

Die Bakterienkombinationen der einzelnen Abstriche waren vergleichbar mit den Erstabstrichen der zugehörigen Patienten mit Ausnahme eines einzelnen *Streptococcus anginosus*, der beim Erstabstrich des zugehörigen Patienten initial nicht nachgewiesen wurde. Die Folgeabstriche wiesen abgesehen von dieser Ausnahme keine Keime auf, die im initialen Abstrich nicht nachweisbar waren. Mehr als einen Erreger wiesen 10 der 15 Abstriche nach. Somit handelte es sich bei zwei Drittel der Abstrichergebnisse um Mischinfektionen.

E. coli mit 41 % (15 / 37) und *Anaerobier* mit 38 % (14 / 37) waren die am häufigsten nachgewiesenen Erreger, die in Folgeabstrichen gefunden wurden und dadurch mit SSI in Verbindung gebracht werden können. Jeder nicht sterile Abstrich enthielt mindestens einen *E. coli*- Stamm. Die Resistenzmuster zeigten, dass 73 % der nachgewiesenen *E. coli* resistent oder intermediär waren gegen Ampicillin / Sulbactam und somit gegen die überwiegend verwendete PAP. Ganze 27 % der Kolibakterien wurden intermediär getestet gegen Piperacillin / Tazobactam. Im Verhältnis entspricht dies 16 % Resistenzen gegen Piperacillin / Tazobactam bezogen auf alle Erreger der Folgeabstriche. Dagegen wiesen nur 15 % der gefundenen Bakterien Resistenzen auf gegen die Kombination aus Ceftriaxon und Metronidazol.

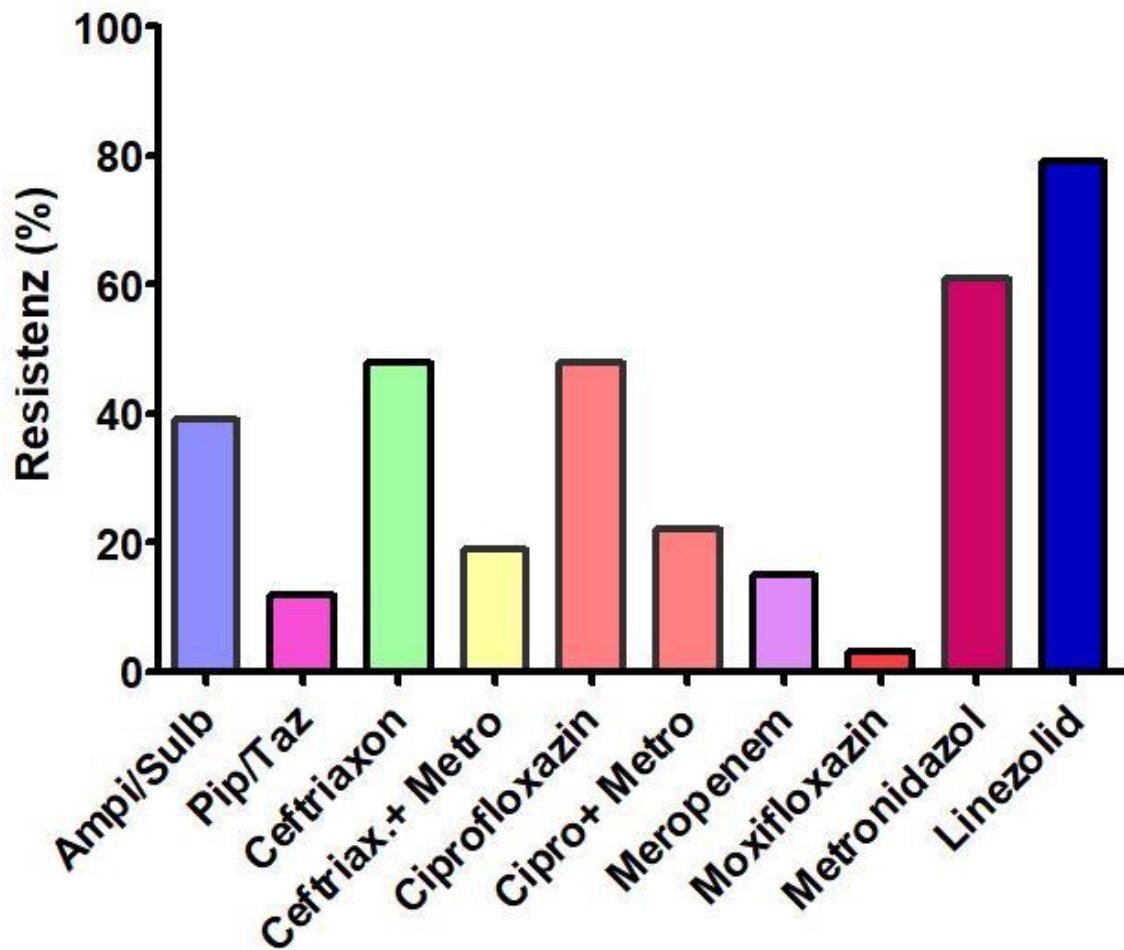


Abbildung 7: Kombinierte Resistenzen von *E. coli* und Anaerobier gegen verschiedene Antibiotika in den Zweitabstrichen

Insgesamt wiesen nur 19 % der gefundenen Bakterien Resistenzen gegen eine Kombination aus Ceftriaxon und Metronidazol auf. Gegen Moxifloxacin waren nur zwei Erreger (*E. faecium* & *E. avium*) resistent (5 %) (Abb. 6 - 8).

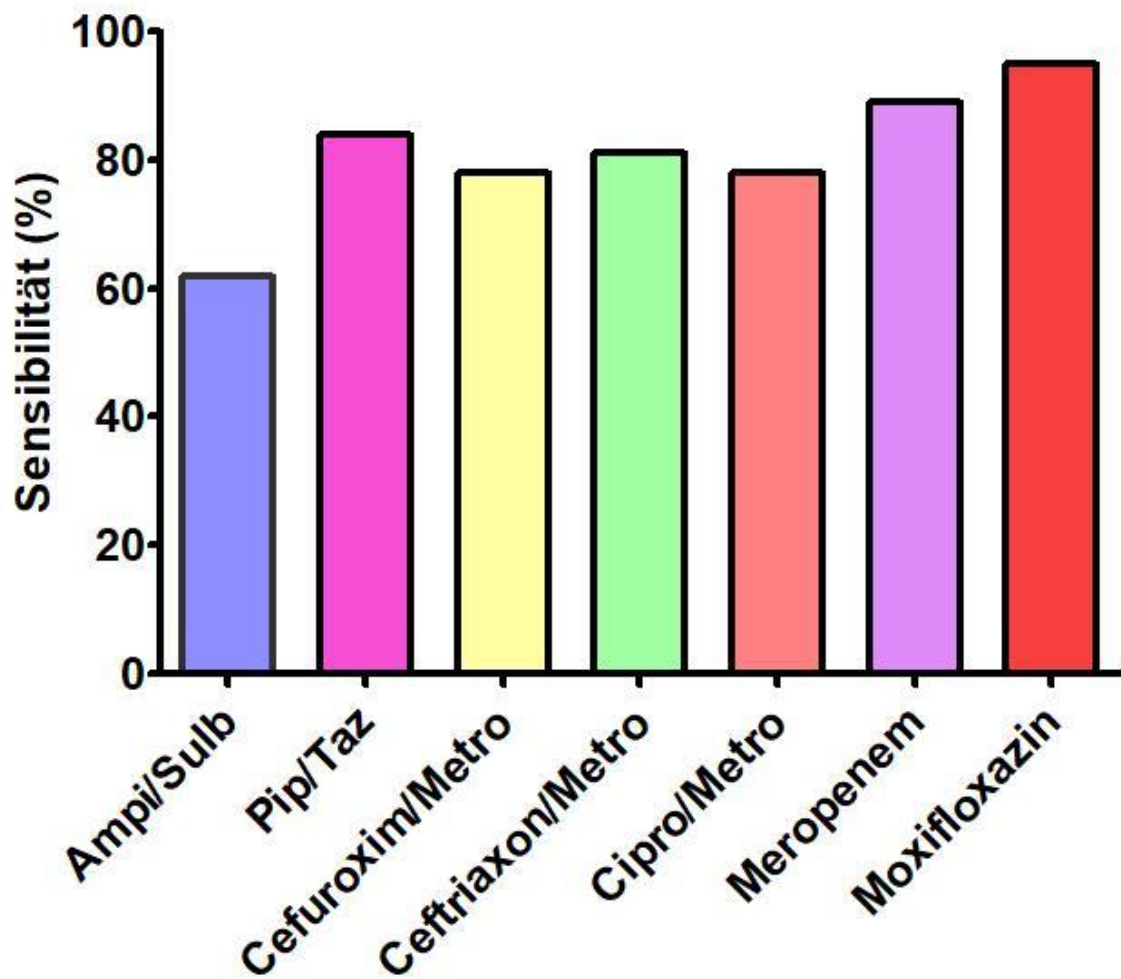


Abbildung 8: Sensibilität der Erreger der Zweitabstriche gegen verschiedene Antibiotika [53]

6. Diskussion

Die frühzeitige chirurgische Appendektomie mit kompletter Fokussanierung ist weiterhin das wichtigste Standbein in der Behandlung der komplizierten Appendizitis. Eine perioperative Single- Shot- Antibiotikatherapie zur Vorbeugung von Wundinfekten sowie - abhängig vom Grad der intraoperativ erkennbaren Peritonitis - eine postoperative Fortführung der antibiotischen Therapie sind darüber hinaus etablierte Bestandteile eines erfolgreichen Therapiekonzeptes [17, 22, 50]. Jedoch gibt es keine einheitlichen Standards zu Wirkstoffklasse und Dauer dieser Therapie [15, 24].

Wir untersuchten, ob die intraoperativ gefundene mikrobielle Zusammensetzung, die prä- und postoperative antibiotische Therapie und die nachgewiesenen Resistenzmuster gegen die antibiotische Therapie einen Einfluss auf das postoperative Outcome hatten. Ferner überprüften wir, ob die zu einem späteren Zeitpunkt entnommene mikrobiologische Erkenntnisse Einfluss auf die weitere Therapie hatten. Zuletzt diskutieren wir die gängige Praxis der standardisierten Erregerbestimmung anhand der gewonnenen Erkenntnisse.

Unsere mikrobiologischen Untersuchungen der Erstabstriche ergaben eine Zusammensetzung vorwiegend aus Anaerobiern, hauptsächlich *Bacteroides spp.* (72,5 %) und gram- negativen Bakterien wie *Escherichia coli* (70,6 %), *Pseudomonas spp.* (13,7 %) und *Klebsiella spp.* (10,8 %), vergleichbar mit der Zusammensetzung anderer groß angelegter Studien [26 – 28] (Tab. 5, Abb. 3, 4). Pathophysiologisch spielt am Ehesten eine Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms eine Schlüsselrolle in der Entstehung der akuten Appendizitis in Fällen, in denen keine mechanische Ursache zugrunde liegt [29 - 33]. Es scheint, nach allem, was wir heute

wissen, eine multifaktorielle Genese ursächlich zu sein für die Entstehung einer komplizierten Appendizitis [3]. Somit ist es kaum verwunderlich, dass das Erregerspektrum der Abstriche sich nicht maßgeblich unterscheidet vom Keimspektrum im restlichen Dickdarm [29, 32]. Tatsächlich war die bakterielle Zusammensetzung der Abstriche in unserer Kohorte kein unabhängiger Faktor für Komplikationen. Jedoch waren Perforation, Anwesenheit eines intraabdominellen Abszesses zum Zeitpunkt der erst- OP, sowie ob eine Konversion von laparoskopisch zu offen durchgeführt werden musste, signifikant assoziiert mit dem Auftreten eines SSI. Der Umkehrschluss, dass eine offene OP bei V.a. komplizierte Appendizitis bevorzugt werden sollte, wurde bereits in wissenschaftlichen Studien widerlegt [34]. Eine Konversion von laparoskopischer zu offener Operation war in unserer Studie ein Risiko für oberflächliche Wundinfekte, sodass in diesen Fällen frühzeitig über die Möglichkeit einer prophylaktischen Vacuum- Therapie bei Ersteingriff nachgedacht werden sollte [35, 36]. Andererseits stellt das untersuchte Kollektiv ein selektioniertes Patientengut dar, mit einer erhöhten Konversionsrate und entsprechend erhöhter Morbidität auf Grund der fortgeschrittenen Entzündung.

Auffällig war in unserer Kohorte jedoch, dass eine statistisch signifikante Korrelation bestand zwischen dem Nachweis von *Enterococcus avium*, den wir in 11,8 % nachweisen konnten und dem Auftreten eines intraabdominellen Abszesses im Verlauf ($p=0,049$). In diesem Zusammenhang lassen sich nur einzelne Fallberichte finden, die *E. avium* bei einer komplizierten Appendizitis mit weiteren Komplikationen in Verbindung bringen [37]. Enterokokken sind primär resistent gegen Cephalosporine, erworbene Resistenzen treten vor allem in Form der Vancomycin- resistenten

Enterokokken (VRE) auf. Ob es sich hierbei um eine tatsächliche Kausalität handelt, müssen weitere Studien klären.

Die Indikation zur antibiotischen Therapie bei komplizierter Appendizitis lässt sich kaum anzweifeln. Andersen et al., wertete 2009 insgesamt 45 Studien zur postoperativen Behandlung nach Appendektomie aus. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Antibiotika gegenüber einer Placebo- Therapie in der Prävention einer SSI überlegen waren [38].

Die antibiotische Therapie der AA beginnt in der Regel mit der PAP. Die AWMF-Leitlinie beschreibt die ideale PAP als „bakterizid wirksam, nebenwirkungsarm und kostengünstig“. Ferner sollte diese „nur das Spektrum der zu erwartenden Mikroorganismen in Abhängigkeit vom Operationsfeld und nicht das gesamte Erregerspektrum potenzieller Wundinfektionen erfassen. Darüberhinausgehend müssen die lokale Resistenzsituation des Krankenhauses und die Risikofaktoren der Patienten berücksichtigt werden“ [17]. Die ideale Wirkstoffklasse für die PAP, sowie Wirkstoffklasse und Behandlungsdauer der postoperativen Therapie sind Gegenstand des aktuellen Diskurses [39]. Hierbei gilt es kritisch abzuwägen, ob eine Breitspektrum-Antibiotikatherapie zur Vermeidung infektiöser Komplikationen gerechtfertigt ist, vor allem im Hinblick auf eine zunehmende Resistenzentwicklung. Eine Anpassung an die lokale Resistenzsituation, wie in der Leitlinie gefordert, setzt eine Kenntnis dieser Resistenzen voraus [17]. Eine regelmäßige Erhebung und Auswertung des vorliegenden Erreger- und Resistenzspektrums ist somit unumgänglich.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass die ausgewerteten Abstriche in mehr als der Hälfte der Fälle (51 %) ein oder mehrere Bakterien mit Resistenz gegen die

verwendete PAP enthielten. Ampicillin / Sulbactam wurde in 81,4 % der Fälle als PAP verwendet. In 57 % der Erstabstriche fand sich mindestens eine Bakterienart mit einer Resistenz gegen Ampicillin / Sulbactam. Die Diskussion über die Erweiterung des Spektrums muss die logische Konsequenz aus dieser Untersuchung sein. Im Vergleich ließen sich nur in 17 % der Abstriche Resistenzen nachweisen gegen eine kalkulierte Therapie mittels Piperacillin / Tazobactam. Es wäre allerdings aus vielerlei Hinsicht problematisch, bei jeder vermuteten komplizierten Appendizitis dieses Präparat als PAP zu wählen, das zu den Reserveantibiotika zählt, noch bevor die Diagnose intraoperativ bestätigt wurde. Eine Kompromisslösung, wenn eine komplizierte Appendizitis zu erwarten ist, könnte die Verwendung von Ceftriaxon und Metronidazol sein, das ein errechnetes Ansprechen gegen 57 % der Abstriche zeigte (Abb. 5). Abhängig von der Klinik des Patienten und vom intraoperativen Befund kann postoperativ dann auf ein Breitband- Antibiotikum wie Piperacillin / Tazobactam eskaliert werden, oder im Idealfall deeskaliert werden, wenn kein Anhalt auf eine Perforation intraoperativ besteht.

Im Fall einer Penicillinallergie mit Gefahr der Kreuzreaktion mit Cephalosporinen, die in ca. 20 % der Fälle auftreten kann, würde eine PAP mit Ciprofloxacin und Metronidazol infrage kommen. Diese hätte jedoch nur ein Ansprechen von 41 %, sodass in diesen Fällen, nach Diagnosesicherung, über eine frühzeitige Eskalation auf ein Reserveantibiotikum wie Meropenem mit einer Ansprechrate von 76 % nachgedacht werden sollte.

Eine weitere mögliche Behandlungsstrategie wäre weiterhin die Verwendung von Ampicillin / Sulbactam als PAP mit anschließendem Wechsel der antibiotischen Therapie postoperativ auf Ceftriaxon und Metronidazol im Falle einer komplizierten

Appendizitis, um sowohl Enterokokken abzudecken, die in unserer Kohorte zu 97 % sensibel gegen Ampicillin / Sulbactam waren, als auch die übrigen Erreger adäquat zu behandeln.

Die Dauer der postoperativ verordneten antibiotischen Therapie in unserer Kohorte hatte eine Spannweite von 3 bis 19 Tagen und war stark beeinflusst vom klinischen Verlauf, sowie vom Auftreten einer SSI. Die Dauer war dementsprechend signifikant erhöht in Fällen von SSI. Zusätzlich folgte auf die intravenöse antibiotische Therapie in 61,8 % der Fälle anschließend eine orale antibiotische Therapie. In zwei Drittel der Fälle wurde mittels Amoxicillin / Clavulansäure therapiert, das restliche Drittel erhielt Ciprofloxacin in Kombination mit Metronidazol. Dies führte zu einer durchschnittlichen Therapiedauer von 9,2 Tagen (intravenös + oral). Die aktuelle Studienlage empfiehlt die Therapiedauer so kurz wie möglich zu halten, angepasst an die klinischen Parameter und Laborparameter, da die Dauer der postoperativen antibiotischen Therapie nicht maßgeblich mit dem Auftreten von SSI assoziiert ist [39]. Demzufolge ergibt sich keine Evidenz für eine antibiotische Therapie über die ersten 72 postoperativen Stunden hinaus [22, 39]. Eine orale Therapie nach Entlassung muss kritisch hinterfragt werden [52]. Vor allem müssen in allen Fällen die Resistogramme beachtet werden, um die jeweilige Resistenzlage zu berücksichtigen.

Ein Versagen der antibiotischen Therapie scheint sowohl in der Resistenz der Erreger begründet zu sein als auch in deren Unzugänglichkeit nach Abszessbildung [3, 20, 21]. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass in der Entstehung von SSI, die Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur operativen Sanierung eine entscheidende Rolle spielt. Die in der Anamnese beschriebene Dauer der Beschwerden, sowie die signifikant erhöhten Entzündungswerte bei Aufnahme implizieren, dass Erreger einen deutlichen

Vorsprung hatten sich nach Perforation zu Abszessen zu organisieren [40]. Somit kann eine adäquate antibiotische Therapie die frühzeitige operative Versorgung bei komplizierter Appendizitis nicht ersetzen [22]. Besonders der deutlich erhöhte CRP-Wert bei Aufnahme deutet auf eine bereits abgelaufene Perforation hin [41]. Dies geschah oftmals noch bevor eine antibiotische Therapie einen ausreichenden Wirkspiegel aufbauen und die operative Therapie zur Infekt Sanierung beitragen konnte. Die operative Versorgung sollte aus diesem Grund frühzeitig in Betracht gezogen werden [35, 36]. Anhand unserer erhobenen Daten ist eine komplizierte Appendizitis als wahrscheinlich anzunehmen, wenn die Beschwerden bereits seit mindestens 3 Tagen vor Aufnahme bestehen und sich ein CRP- Wert von größer 10 mg/dl im Aufnahmelabor zeigt. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Veröffentlichungen größerer Appendizitis- Kohorten [41, 42].

Da das Auftreten einer intraabdominellen Perforation mit Abszessformationen nachweislich das Risiko eines komplikativen Verlaufs erhöht [25], wird die PAP regelhaft um eine empirische Breitspektrum- Antibiotikatherapie erweitert, um infektiöse Komplikationen nach generalisierter Peritonitis zu verhindern [17, 24, 50]. Um die größtmögliche Effizienz der Therapie zu gewährleisten ist es von zentraler Bedeutung, das Therapieregime an das zu erwartende Erregerspektrum und deren Resistenzmuster anzupassen [39].

Intraoperative Abstriche können helfen, das vorherrschende Erregerspektrum einzuschätzen. So können in der Theorie sowohl die intrinsischen Resistenzen der Erreger berücksichtigt werden als auch unerwartete erworbene Resistenzen frühzeitig erkannt werden [13]. Die mikrobiologische Aufarbeitung der intraoperativ

entnommenen Abstriche in unserer Kohorte erbrachten eine Zusammensetzung von Anaerobiern und gram- negativen Erregern vergleichbar mit publizierten Erregerspektren von anderen großen Beobachtungsstudien [31 - 33].

Die Ergebnisse der Resistenztestungen der Abstriche suggerieren, dass eine empirische antibiotische Therapie mittels Piperacillin / Tazobactam die allermeisten nachgewiesenen Erreger und deren Resistenzen abdeckt, die bei einer komplizierten Appendizitis maßgeblich beteiligt sind. Hier stellt sich aber die Frage, ob es überhaupt notwendig ist, alle nachgewiesenen Erreger durch die Antibiotikatherapie abzudecken, oder ob einzelne Erregerklassen einen höheren Anteil an infektiösen Komplikationen haben als andere und dadurch einen höheren Stellenwert in der Behandlung haben sollten. Einige Studien empfehlen den Einsatz von Breitspektrum- Antibiotika als PAP sowie postoperativ bei komplizierter Appendizitis [22, 39], da Perforation und Abszessformation das Risiko für infektiöse Komplikationen maßgeblich erhöhen [25]. Eine generelle Empfehlung zur Eskalation auf ein Reserveantibiotikum wie Piperacillin / Tazobactam muss aus mehreren Gesichtspunkten (Antibiotic Stewardship, Kosten, Resistenzentwicklung) kritisch hinterfragt werden und sollte abhängig sein, vom klinischen Zustand des Patienten [16].

Die Therapie mit einem Cephalosporin der 2. oder 3. Generation in Kombination Metronidazol könnte in diesem Zusammenhang überlegen oder zumindest gleichwertig sein [19, 43]. Diese Überlegung fußt auf den Erregernachweisen und Resistenztestungen der Folgeabstriche, also den Erregern, die im Falle einer infektiösen Komplikation gefunden wurden. Hier war die Kombination aus einem Cephalosporin der 2. oder 3. Generation mit Metronidazol nahezu gleichwertig effektiv gegen die gefundenen Erreger wie Piperacillin / Tazobactam. Diese Kombination

zeigte ebenfalls ein gutes klinisches Ansprechen in amerikanischen und australischen Multicenter- Studien [19, 43]. Eine Therapie mit Ciprofloxacin + Metronidazol zeigte mit 21 % ein vergleichbares Wirkspektrum wie Cephalosporine gegen die in den Zweitabstrichen gefundenen Erreger (Tab. 7, 8).

Eine adäquate postoperative antibiotische Therapie garantiert darüber hinaus kein komplikationsfreies Outcome. Dies ist ein weiteres Argument gegen den ungezielten Einsatz eines Reserveantibiotikums. Die intravenöse antibiotische Therapie allein kann Komplikationen nicht gänzlich verhindern, da sie oftmals die als Abszessformation abgeschotteten Erreger nicht mehr erreichen kann [3, 20, 21, 50].

Wir untersuchten, inwiefern die antibiotische Therapie an die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen angepasst worden war. Dies geschah lediglich in 16,7 % der Fälle, also bei etwa einem von acht Patienten mit positivem Erregernachweis. Die Notwendigkeit, die antibiotische Therapie anzupassen korrelierte signifikant mit dem Auftreten von SSI ($p=0,006$). Die Umstellung erfolgte zu einem Reserveantibiotikum wie Meropenem, Imipenem oder Linezolid mit einem passenden Kombinationspartner nach Ergebnissen der Resistenztestung der Abstriche. Würde man nun bei dem Verdacht auf einen komplikativen Verlauf „blind“ auf ein Reserveantibiotikum eskalieren, besteht die Gefahr, dass dies deutlich häufiger als in den 16,7 % der Fälle passiert wäre und somit deutlich öfter als notwendig ein Reserveantibiotikum zum Einsatz kommen würde.

Einer wesentlicher Beweggrund für diese Studie war für uns, zu prüfen, ob die Praxis der oralen Antibiotikatherapie aus mikrobiologischer Sicht haltbar ist. Großangelegte

Studien konnten keinen Vorteil einer protrahierten oralen Therapie zeigen [39, 52], weshalb wir hier den mikrobiologischen Aspekt der Frage näher beleuchten wollten.

Der direkte Vergleich der beiden am häufigsten verwendeten Präparate: Piperacillin / Tazobactam und Amoxicillin / Clavulansäure zeigt eine deutliche Diskrepanz im Wirkspektrum. Dies lässt sich auch anhand unserer Resistenzen belegen. Die untersuchten Abstriche erbrachten resistente Bakterien in 57 % der Abstriche gegen eine Therapie mit Amoxicillin / Clavulansäure. Unter dem Hintergrund zunehmender Resistenzentwicklungen mit 2 363 Todesfälle in Deutschland im Jahr 2015 [14] welche sich auf resistente Keime zurückführen lassen und einem hohen volkswirtschaftlichen Schaden durch zusätzliche Eingriffe und längere Krankenhausaufenthalte verursachen, findet sich hier ein Ansatz, Antibiotika einzusparen ohne Patienten zu gefährden [39]. Eine großangelegte retrospektive Analyse aus Japan mit 13 100 Patienten zwischen 2 - 18 Jahren kommt darüber hinaus zu dem Schluss, dass die prolongierte orale Antibiotikatherapie die Rate an SSI sogar erhöhen kann [52].

In 15 % der Fälle wurden im Rahmen von infektiösen Komplikationen im Behandlungsverlauf weitere mikrobiologische Proben entnommen. Jeder positive Abstrich enthielt mindestens einen *E. coli* - Stamm. Der Schluss liegt nahe, dass diese Stämme eine entscheidende Rolle spielen bei der Entstehung infektiöser Komplikationen. Die Auswertung der Resistenzen ergab, dass 73 % dieser *E. coli* resistent waren gegen die hauptsächlich verwendete PAP Ampicillin / Sulbactam (und somit auch gegen Amoxicillin / Clavulansäure). Diese Daten sprechen ebenfalls gegen eine prolongierte orale Therapie mittels Amoxicillin / Clavulansäure nach Entlassung [44]. Dabei entwickelte nur einer der 15 nachgewiesenen *E. coli*- Stämme im Zweitabstrich eine zusätzliche Resistenz gegen Ampicillin / Sulbactam. Somit scheint

es unwahrscheinlich, dass Erreger während der antibiotischen Therapie relevant häufig zusätzliche Resistenzen entwickeln, vielmehr scheint die komplizierte Appendizitis mit einem Erregerspektrum einherzugehen, das bereits intrinsisch über mehr Resistenzen verfügt und im Verlauf sein komplikatives Potenzial in einigen Fällen entfaltet (Abb. 6 - 8).

In den Folgeabstrichen fanden sich dagegen nur in 3 von 37 Fällen Enterokokken. Es besteht die jedoch die Möglichkeit, dass die vorangegangene antibiotische Therapie zu diesem niedrigen Ergebnis geführt hat und dass bei einem Wechsel auf ein Cephalosporin mit Metronidazol in einer vergleichbaren Kohorte mehr Enterokokken in den Spätabszessen gefunden werden können.

Nur zwei Erreger der Folgeabstriche waren resistent gegen Moxifloxacin, welches aufgrund bekannter Nebenwirkungen und Rolle als Reserveantibiotikum nicht generell empfohlen werden kann, jedoch in randomisiert- kontrollierten Studien erfolgsversprechende Ergebnisse erzielte [46] (Abb. 7 und 8).

Eine weitere wichtige Erkenntnis der Folgeabstriche war, dass ausschließlich jene Erreger nachgewiesen wurden, die bereits im Erstabstrich zu finden waren. Im Umkehrschluss scheint eine frühzeitige Deeskalation der antibiotischen Therapie gerechtfertigt, wenn intraabdominelle Abstriche keine gegen die PAP oder empirische postoperative Antibiotikatherapie resistenten Bakterien nachweisen. Abdominelle Abstriche können somit auch als Werkzeug dienen, um die Therapiedauer zu reduzieren.

Im Untersuchten Zeitraum von 2013 - 2018 wurden bei 870 Appendektomien 210 Abstriche intraoperativ abgenommen. Das entspricht etwas weniger als jeder vierten

Operation. Verschiedene epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine komplizierte Appendizitis etwa 20 % aller AA ausmacht [6]. Die Abstrichquote von 24 % im gewählten Zeitraum liegt hier somit etwas höher.

Neben einer verlängerten Operationszeit ist vor allem die mikrobiologische Aufbereitung mit Anzucht und Auswertung teuer und sollte ökonomisch eingesetzt werden [13]. Bei jedem Abstrich besteht ein gewisses Risiko, dass der Erregernachweis nicht gelingt oder durch sekundäre Verunreinigung verfälscht wird. Besonders streng anaerobe Erreger sind schwer anzuzüchten und können bereits bei der Entnahme durch Kontakt mit Sauerstoff absterben. Zudem geben Abstrich und mikrobielle Aufzucht die reelle Anzahl der Erreger nicht adäquat wieder, da die Entnommenen Erreger auf einem Nährboden angezüchtet werden müssen, bevor sie quantifiziert werden können [13, 47].

Kritiker von intraoperativen Abstrichen führen an, dass Komplikationen und Outcome sich mit oder ohne Abstrich nicht signifikant voneinander unterscheiden [13, 47, 48]. Unser Anspruch an diese Studie lag unter anderem darin, Argumente vorzubringen, warum und unter welchen Voraussetzungen ein Abstrich den Heilungsverlauf positiv beeinflussen kann. Die Entscheidung, einen Abstrich zu entnehmen, sollte jedoch dem Operateur überlassen bleiben.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass die intraoperative Materialgewinnung und die anschließende mikrobiologische Auswertung durchaus seine Berechtigung haben, wenn sie kein Automatismus der behandelnden Chirurgen sind, sondern mit einer klar umschriebenen Fragestellung durchgeführt werden. In unserer Kohorte wurden 210 mikrobiologische Testungen vorgenommen, von denen 80 steril blieben. Hier lässt sich ein Optimierungspotenzial erkennen.

Betrachtet man die Entwicklung der Resistenzen in den letzten Jahren [14], wäre es jedoch kontraproduktiv, ein solches Werkzeug aus Angst vor entstehenden Kosten nicht anzuwenden. Denn abgesehen vom individuellen Nutzen für den Patienten, dem eine maßgeschneiderte Therapie zugutekommt, darf der Nutzen für die Gesamtbevölkerung nicht außer Acht gelassen werden. Durch Auswertungen von Resistenzmustern verschiedener Kohorten können Veränderungen des Erreger- und Resistenzspektrums frühzeitig erkannt und auf diese reagiert werden. Dieser potenzielle Nutzen lässt sich jedoch nur schwer quantifizieren und ist vor allem abhängig davon, ob die erhobenen Daten ausgewertet und publiziert werden und ob sich daraus auch konkrete Handlungsempfehlungen ableiten lassen, die wiederum im klinischen Alltag auch umsetzbar sein müssen.

Unsere mikrobiologische Aufarbeitung hat gezeigt, dass erworbene Resistenzen in der Therapie der komplizierten Appendizitis aktuell keine maßgebliche Rolle spielen. Die Schwierigkeiten in der Behandlung entstammen vor allem der Kombination aus verschiedenen Erregern und deren intrinsischer Resistenzen [33, 39]. Ein regelhaftes Abstreichen einer perforierten Appendix hat demzufolge nur wenig Einfluss auf die Therapie [13, 47]. Die Gewinnung von Material sollte deshalb Patienten vorbehalten sein, bei denen Komplikationen zu erwarten sind. Außerdem sollte sie weiterhin an Zentren durchgeführt werden um eine Änderung des Erregerspektrums oder eine Zunahme von erworbenen Resistenzen frühzeitig erkennen und klassifizieren zu können [13, 47, 48].

Eine Kompromisslösung, anstatt auf die Erregergewinnung gänzlich zu verzichten wäre, diese erst im Falle von Komplikationen anzustreben. Unsere Untersuchung hat

gezeigt, dass die Erregergewinnung im Rahmen von Zweit- und Drittabstrichen aus Wunden und Abszessen trotz antibiotischer Vortherapie eine gute Erfolgsquote hat.

In unserer Kohorte blieben 44 % der Abstriche steril. Laut Hersteller weisen diese Tests eine Sensitivität von > 85 % auf. Somit ist in unserer mikrobiologischen Analyse die Frage relevant, wie diese Diskrepanz zustande kommen könnte. Hierfür verglichen wir die Patienten mit negativem Abstrich (n = 80) mit den in dieser Studie beschriebenen Patienten mit positivem Abstrich (n = 102).

Auffällig war eine deutlich höhere Perforationsrate mit 68,6 %, sowie eine Abszessrate von 52,9 % in der Gruppe mit Erregernachweis gegen 20 % Perforationen und 15 % Abszesse in der Gruppe ohne Nachweis.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der beiden Untergruppen war das Alter der eingeschlossenen Patienten. Patienten mit positivem Erregernachweis waren im Median mehr als eine Dekade älter als Patienten mit negativem Abstrich. Vergleicht man das mediane Alter der Patienten mit negativem Abstrich mit dem medianen Alter der Patienten aus der SSI- Untergruppe mit positivem Abstrich, zeigt sich sogar ein Altersunterschied von 17 Jahren.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass ältere Patienten im Verhältnis häufiger an einer komplizierten Appendizitis erkranken als junge Patienten [7, 9]. Wir können anhand unserer Daten bestätigen, dass ein Zusammenhang zwischen Alter und Krankheitsschwere zu bestehen scheint. Omari et al., beschrieb 2014 eine Kohorte von >65- jährigen Patienten. Dort fand sich in 41 % der Patienten bereits bei Aufnahme eine perforierte Appendizitis [7]. Eine stattgefundene Perforation bei Eintreffen in der Notaufnahme wiederum ist ein Indikator für einen komplikativen Verlauf. Die

Verzögerung von Symptombeginn bis zur operativen Versorgung korreliert signifikant mit dem Auftreten von Komplikationen [9, 22]. Zusätzlich stellten sich Patienten mit positivem Abstrich mehr als 24 Stunden später in der Notaufnahme vor als Patienten ohne Erregernachweis. Bei diesen bestanden Beschwerden im Median seit nur einem Tag. Aus den Aufnahmeprotokollen von geht hervor, dass ein großer Teil der Patienten ohne Erregernachweis Beschwerden seit der Nacht verspürte, sodass bereits weniger als 12 Stunden nach Symptombeginn ein Arztkontakt erfolgt war. Auch konnten diese Patienten die Beschwerden meist adäquat zuordnen und stellten vielfach bereits selbst die Verdachtsdiagnose einer AA. Ein niedrigeres Alter scheint somit eine frühere bzw. eine rechtzeitige Vorstellung zu begünstigen. Patienten positivem Abstrich beklagten Beschwerden im Median seit 2,5 Tagen vor Aufnahme. In der SSI- Gruppe im Median sogar seit 3,0 Tagen, dies kann die deutlich höhere Perforations- und Abszessrate in diesen Gruppen teilweise erklären.

Aktuelle Studien befassten sich bereits mit der abnehmenden Interozeption im Alter. Darunter versteht man die Fähigkeit des Körpers, seine inneren Vorgänge wahrzunehmen und darauf zu reagieren. Diese Fähigkeit nimmt mit dem Alter stetig ab. Besonders Begleiterkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 2 beschleunigt diesen Prozess [49]. Da es sich hierbei um die dokumentierten Aussagen der Patienten handelt, müssen diese Zeitangaben kritisch hinterfragt werden. Es ist gut vorstellbar, dass die Patienten schon über einen länger andauernden Zeitraum als den hier angegebenen unter einer Appendizitis litten und erst Beschwerden verspürten, als eine Peritonitis nach Perforation eingetreten war. Somit stellten sich Patienten mit negativem Abstrich mindestens 24 Stunden früher in der Notaufnahme vor.

Ein weiterer Parameter, um die Unterschiede der beiden Gruppen hervorzuheben ist die Anzahl an durchgeführten CT- Untersuchungen zur Diagnosesicherung. Diese war bei jedem zweiten Patienten notwendig (51 %), wohingegen in der Kohorte mit negativem Abstrich nur bei weniger als jedem Dritten Patienten (28,7 %) ein CT-Abdomen durchgeführt wurde. Eine AA kann im Ultraschall vom geübten Untersucher mit einer sehr hohen Sensitivität richtig erkannt wird. Wohingegen eine bereits perforierte Appendizitis sich deutlich kryptischer präsentieren kann. Vergleicht man die CT- Anzahl mit der Rate an Perforationen (68,6 % gegen 20 %), lässt sich die Vermutung anstellen, dass die deutlich höhere Perforationsrate ursächlich sein könnte für die erschwerte Diagnosestellung. Hierfür spricht auch der gemessene CRP- Wert bei Aufnahme (10,9 mg/dl gegen 4,1 mg/dl).

Der Schluss liegt nahe, dass junge und gesunde Patienten, die sich mit akut einsetzenden Beschwerden vorstellen und zügig einer Operation unterzogen werden selten infektiöse Komplikationen entwickeln. Diese Erkenntnisse decken sich mit vergleichbaren Studien und sprechen gegen konservative Therapieversuche [9, 12].

Im direkten Vergleich lag das Risiko, eine SSI im Verlauf zu erleiden mit 27 zu 8 Fällen mehr als 3- mal höher in der Gruppe mit positivem Abstrich. Ein positiver Erregernachweis ist mit einem Odds- Ratio von 3,2 somit ein starker Indikator für einen komplikativen Verlauf. Wenn man alle Komplikationen, infektiös und nicht infektiös zusammennimmt, wird der Unterschied noch deutlicher. 50 der 60 postoperativen Komplikationen waren in der Subgruppe mit positivem Abstrichergebnis zu finden, was 83 % entspricht.

Die Kohorte mit negativem Abstrich zeigte darüber hinaus, dass ein Teil der Patienten retrospektiv übertherapiert wurden. Postoperativ erhielten nahezu alle Patienten, bei

denen intraoperativ ein Abstrich abgenommen wurde, eine prolongierte antibiotische Therapie. Betrachtet man epidemiologische und klinische Parameter, so ist unsere Kohorte vergleichbar mit bereits beschriebenen Kohorten aus Deutschland, den Niederlanden und der USA [1, 11, 12, 39, 51]. Es kann also angenommen werden, dass eine relevante Anzahl an Patienten mit akuter Appendizitis weltweit aktuell eine prolongierte intravenöse wie orale antibiotische Therapie erhalten, ohne dass hierdurch ein Nutzen für die Patienten besteht [22, 39, 52].

6.1 Limitationen der Studie

Die Einschränkungen dieser Studie rühren vor allem daher, dass es sich um die retrospektive Datenerhebung eines einzelnen Zentrums handelt mit allen bekannten Einschränkungen, die dies mit sich bringt. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass die untersuchte Kohorte eine homogenere intraabdominale Mikrobiota-Besiedelung aufweist als angenommen, auch wenn die hohe Resistenzrate von *E. coli* gegen Ampicillin / Sulbactam von bis zu 50 % ein bekanntes Problem darstellt [27, 44]. Oder dass aufgrund von sozio-ökonomischen Ursachen andere Begleiterkrankungen oder Resistenzen allgemeingültigen Aussagen entgegenstehen.

Eine größere Kohorte komplizierter Appendizitis-Fälle wäre wünschenswert, um zu verstehen, welche Begleiterkrankungen die anzutreffenden Erreger und deren Resistenzen beeinflussen.

Durch die retrospektive Sammlung der Befunde war mitunter nicht erkennbar, ob ein nicht genannter Parameter innerhalb eines Befundes für negativ befunden oder schlichtweg nicht untersucht worden war. Auch mussten subjektive Patientenangaben

wie Symptomdauer oder Schmerzqualität im Aufnahme- Befund interpretiert werden, um Vergleichbarkeit herzustellen. Ebenfalls wurden die chirurgischen Arztbriefe im Hinblick auf dieses Krankheitsbild verfasst und somit zusätzlich erhobene Befunde oftmals weggelassen. Man kann also davon ausgehen, dass in einem nicht unerheblichen Prozentsatz die Dokumentation im Nachhinein die Appendizitis-Typische Symptomatik hervorhebt, selbst wenn die Symptome zunächst nicht eindeutig waren. Ebenso wenig können wir auf Daten von umliegenden Kliniken zugreifen, sodass die Möglichkeit besteht, dass Patienten sich mit Komplikationen in einer anderen Klinik vorstellten und sich somit nicht im untersuchten Patientenkollektiv niederschlugen.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich daraus, dass von den 870 appendektomierten Patienten, nur jene mit intraoperativem Abstrich eingehend untersucht und ausgewertet wurden. Da es in dieser Studie vorrangig um die mikrobiologischen Aspekte und deren Zusammenhang mit den Komplikationen der akuten Appendizitis ging, ist diese Einschränkung sinnvoll. Wie hoch die Komplikationsrate in der Patientengruppe war, die keinen Abstrich erhalten hat, bleibt so jedoch offen.

Das gewählte retrospektive Studiendesign hat andererseits den Vorteil einer Datenerhebung aus einem umfangreichen und abgeschlossen Patientenkollektiv, wodurch eine weitestgehend vollständige Nachvollziehbarkeit des stationären Krankheitsverlaufs möglich wird, ohne Verfälschung durch den Untersucher selbst.

7 Folgerung/ Schluss

Surgical Site Infections zählen zu den häufigsten Komplikationen von chirurgischen Eingriffen und benötigen regelhaft eine prolongierte antibiotische Therapie. Sie gehen mit einer längeren stationären Behandlung einher und ziehen in vielen Fällen Folgeeingriffe nach sich. Somit sind sie ein erheblicher Kostenfaktor und beeinträchtigen maßgeblich die Lebensqualität von betroffenen Patienten. Die akute Appendizitis als „Volkskrankheit“ ist aufgrund ihrer Häufigkeit und Unberechenbarkeit der größte und vielleicht wichtigste Produzent von SSI und somit ein lohnendes Studienthema. Unsere detaillierten mikrobiologischen Auswertungen haben gezeigt, dass eine frühzeitige kalkulierte Antibiotikatherapie mittels einer Kombination aus einem Cephalosporin der 2. oder 3. Generation in Verbindung mit Metronidazol oder in begründeten Fällen mit Piperacillin / Tazobactam die adäquate supportive Therapie zur operativen Versorgung darstellt. Die frühzeitige operative Versorgung mit kompletter Infekt Sanierung bleibt jedoch weiterhin der zentrale Pfeiler in der Therapie der komplizierten Appendizitis. Intraabdominelle Abstriche während der primären operativen Versorgung oder im Fall von infektiösen Komplikationen können ein wichtiges Werkzeug sein in der Therapie der komplizierten Appendizitis.

Unsere Auswertung der Erst- und Folgeabstriche konnte zeigen, welche Bakterienstämme für infektiöse Komplikationen nach einer perforierten Appendizitis mutmaßlich verantwortlich sind: Resistente *E. coli*- Stämme in Kombination mit spezifischen Anaerobier- Stämmen. Deshalb sollte die Wahl der initialen antibiotischen Therapie speziell diese Erreger berücksichtigen, da sie als Verursacher von Komplikationen am ehesten in Betracht kommen.

Der Nutzen von mikrobiologischen Auswertungen und speziell von intraabdominellen Abstrichen im Rahmen von Appendektomien wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Dennoch glauben wir, dass die profunde Auswertung der klinischen und mikrobiologischen Parameter in dieser Studie einen wesentlichen Beitrag leistet zur aktuellen Diskussion um die bestmögliche peri- und postoperative antibiotische Therapie und deren Stellenwert, in der Hoffnung, die Rate der Komplikationen dauerhaft zu senken und deren Therapie weiter zu optimieren. Wie sich bestimmte patientenbezogene Einflussgrößen auf die mikrobiologische Zusammensetzung auswirken, bleibt rätselhaft. Wir würden es darum sehr begrüßen, wenn die in dieser Arbeit aufgeworfenen Fragen von unseren geschätzten Kolleginnen und Kollegen in weiteren Studien aufgegriffen werden würden.

Wir sind davon überzeugt, dass zukünftige Appendizitis-Patienten von einer Reduktion erworbener Resistenzen profitieren werden, aufgrund von evidenzbasierter antibiotischer Therapie. Dies gelingt nur durch eine zielgerichtete antibiotische Therapie, die auf der Kenntnis der lokalen Resistenzmuster basiert. Hierfür ist es notwendig, diese in regelmäßigen Abständen zu erfassen und auszuwerten. Intraabdominelle Abstriche und deren Auswertungen können somit eine Rolle dabei spielen, die antibiotische Therapie zu rationalisieren und zu ökonomisieren und dadurch die Therapie von Patienten mit komplizierter akuter Appendizitis maßgeblich verbessern.

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: PRISMA Flow-Chart zur Patientenselektion

Abbildung. 2: Relation antibiotische Therapie zu Dauer Krankenhausaufenthalt (Tage)

Abbildung 3: Einteilung der nachgewiesenen Erreger nach Gattung

Abbildung 4: Häufigkeit der nachgewiesenen Erreger (%) und Vergleich der beiden Gruppen SSI und Nicht SSI

Abbildung 5: Sensibilität der gefundenen Erreger gegen verschiedene Antibiotika

Abbildung 6: Einteilung der Erreger der Zweitabstriche nach Gattung

Abbildung 7: Kombinierte Resistenzen von E. coli und Anaerobier gegen verschiedene Antibiotika in den Zweitabstrichen

Abbildung 8: Sensibilität der Erreger der Zweitabstriche gegen verschiedene Antibiotika

9 **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Subgruppen

Tabelle 2: Operative Therapie der Subgruppen

Tabelle 3: Antibiotische Therapie der Subgruppen

Tabelle 4: Postoperatives Outcome

Tabelle 5: Nachgewiesene Erreger der Erstabstriche

10 Literaturverzeichnis

- [1] C. Stöß, U. Nitsche, P.-A. Neumann, V. Kehl, D. Wilhelm, R. Busse, et al., "Acute Appendicitis: Trends in Surgical Treatment—A Population-Based Study of Over 800 000 Patients," *Deutsches Arzteblatt International*, vol. 118, no. 14, pp. 244-249, 2021, doi: 10.3238/arztebl.m2021.0118.
- [2] B. Sulu, Y. Günerhan, Y. Palanci, B. İşler, and K. Çağlayan, "Epidemiological and demographic features of appendicitis and influences of several environmental factors," *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*, vol. 16, no. 1, pp. 38-42, 2010.
- [3] A. Bhangu, K. Søreide, S. Di Saverio, J. Hansson Assarsson, and F. T. Drake, "Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management," *Lancet (London, England)*, vol. 386, no. 10000, pp. 1278-1287, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5.
- [4] P. Salminen, R. Tuominen, H. Paajanen, T. Rautio, P. Nordström, M. Aarnio, et al., "Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 320, no. 12, pp. 1259-1265, 2018, doi: 10.1001/jama.2018.13201.
- [5] A. Zielke, "Appendizitis. Moderne Diagnostik," *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, vol. 73, no. 8, pp. 782-790, 2002, doi: 10.1007/s00104-002-0501-x.
- [6] H. Körner, J. A. Søreide, E. J. Pedersen, T. Bru, K. Söndena, and L. Vatten, "Stability in incidence of acute appendicitis. A population-based longitudinal study," *Digestive Surgery*, vol. 18, no. 1, pp. 61-66, 2001, doi: 10.1159/000050099.
- [7] A. H. Omari, M. R. Khammash, G. R. Qasaimeh, A. K. Shammari, M. K. Bani Yaseen, and S. K. Hammori, "Acute appendicitis in the elderly: risk factors for perforation," *World Journal of Emergency Surgery : WJES*, vol. 9, no. 1, p. 6, 2014, doi: 10.1186/1749-7922-9-6.
- [8] C. Ohmann, C. Franke, M. Kraemer, and Q. Yang, "Neues zur Epidemiologie der akuten Appendizitis," *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, vol. 73, no. 8, pp. 769-776, 2002, doi: 10.1007/s00104-002-0512-7.
- [9] E. M. L. de Wijkerslooth, A. L. van den Boom, and B. P. L. Wijnhoven, "Disease burden of appendectomy for appendicitis: a population-based cohort study," *Surgical Endoscopy*, vol. 34, no. 1, pp. 116-125, 2020, doi: 10.1007/s00464-019-06738-6.
- [10] V. Y. Kong, B. Bulajic, N. L. Allorto, J. Handley, and D. L. Clarke, "Acute appendicitis in a developing country," *World Journal of Surgery*, vol. 36, no. 9, pp. 2068-2073, 2012, doi: 10.1007/s00268-012-1626-9.
- [11] M. T. Buckius, B. McGrath, J. Monk, R. Grim, T. Bell, and V. Ahuja, "Changing epidemiology of acute appendicitis in the United States: Study period 1993-2008," *Journal of Surgical Research*, vol. 175, no. 2, pp. 185-190, 2012, doi: 10.1016/j.jss.2011.07.017.

- [12] D. P. Wickramasinghe, C. Xavier, and D. N. Samarasekera, "The worldwide epidemiology of acute appendicitis: An analysis of the Global Health Data Exchange dataset," *World Journal of Surgery*, vol. 45, no. 7, pp. 1999-2008, 2021, doi: 10.1007/s00268-021-06077-5.
- [13] A. A. Akingboye, B. Davies, and T. Tien, "Pus samples in complicated appendicitis: An important investigation or a waste of resources: A prospective cohort study," *Scandinavian Journal of Surgery*, vol. 108, no. 1, pp. 55-60, 2019, doi: 10.1177/1457496918783721.
- [14] A. Cassini, L. D. Högberg, D. Plachouras, A. Quattrocchi, A. Hoxha, G. S. Simonsen, A. P. Magiorakos, et al., "Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 19, no. 1, pp. 56-66, 2019, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
- [15] E. M. de Wijkerslooth, A. L. van den Boom, and B. P. Wijnhoven, "Variation in classification and postoperative management of complex appendicitis: A European survey," *World Journal of Surgery*, vol. 43, no. 2, pp. 439-446, 2019, doi: 10.1007/s00268-018-4806-4.
- [16] J. A. Margenthaler, W. E. Longo, K. S. Virgo, F. E. Johnson, C. A. Oprian, W. G. Henderson, and S. F. Khuri, "Risk factors for adverse outcomes after the surgical treatment of appendicitis in adults," *Annals of Surgery*, vol. 238, no. 1, pp. 59-66, 2003, doi: 10.1097/01.SLA.0000074961.50020.F8.
- [17] Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., "Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.," *Chemotherapie Journal*, vol. 19, pp. 70-84, 2010.
- [18] OECD, "Health risks," OECD, Feb. 9, 2022. [Online]. Available: <https://web-archive.oecd.org/2022-02-09/305367-obesity-update.htm>. [Accessed: Jun. 24, 2024].
- [19] S. Zeineddin, J. B. Pitt, S. Linton, C. de Boer, A. Hu, M. Carter, and W. Zhang, "Postoperative antibiotics for complicated appendicitis in children: Piperacillin/tazobactam versus ceftriaxone with metronidazole," *Journal of Pediatric Surgery*, Advance online publication, 2023, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.02.027.
- [20] K. Becker and H. Höfler, "Pathologie der Appendizitis," *Der Chirurg*, vol. 73, no. 8, pp. 777-781, 2002, doi: 10.1007/s00104-002-0513-6.
- [21] W. Böcker, Ed., *Pathologie. Mit rund 150 Tabellen*, 5th ed., Urban & Fischer in Elsevier, 2012. [Online]. Available: <http://institut.elsevierelibrary.de/product/pathologie>. [Accessed: Jun. 24, 2024].
- [22] S. Di Saverio, M. Podda, B. de Simone, M. Ceresoli, G. Augustin, A. Gori, F. Coccolini, et al., "Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines," *World Journal of Emergency Surgery*, vol. 15, no. 1, Article 27, 2020, doi: 10.1186/s13017-020-00306-3.
- [23] NHSN, "Surgical site infection event (SSI)," *CDC*, Jun. 24, 2024. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>. [Accessed: Jun. 24, 2024].

- [24] M. Sahn, M. Pross, and H. Lippert, "Akute Appendizitis - Wandel in Epidemiologie, Diagnostik und Therapie," *Zentralblatt für Chirurgie*, vol. 136, no. 1, pp. 18-24, 2011, doi: 10.1055/s-0030-1247477.
- [25] L. J. Giesen, A. L. van den Boom, C. C. van Rossem, P. T. den Hoed, and B. P. L. Wijnhoven, "Retrospective multicenter study on risk factors for surgical site infections after appendectomy for acute appendicitis," *Digestive Surgery*, vol. 34, no. 2, pp. 103-107, 2017, doi: 10.1159/000447647.
- [26] O. Obinwa, M. Casidy, and J. Flynn, "The microbiology of bacterial peritonitis due to appendicitis in children," *Irish Journal of Medical Science*, vol. 183, no. 4, pp. 585-591, 2014, doi: 10.1007/s11845-013-1055-2.
- [27] A. García-Marín, M. Pérez-López, E. Martínez-Guerrero, L. Rodríguez-Cazalla, and A. Compañ-Rosique, "Microbiologic analysis of complicated and uncomplicated acute appendicitis," *Surgical Infections*, vol. 19, no. 1, pp. 83-86, 2018, doi: 10.1089/sur.2017.210.
- [28] D. W. Song, B. K. Park, S. W. Suh, S. E. Lee, J. W. Kim, J. M. Park, J. H. Lee, et al., "Bacterial culture and antibiotic susceptibility in patients with acute appendicitis," *International Journal of Colorectal Disease*, vol. 33, no. 4, pp. 441-447, 2018, doi: 10.1007/s00384-018-2992-z.
- [29] S. V. Lynch and O. Pedersen, "The human intestinal microbiome in health and disease," *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 24, pp. 2369-2379, 2016, doi: 10.1056/NEJMra1600266.
- [30] C. M. Guinane, A. Tadrous, F. Fouhy, C. A. Ryan, E. M. Dempsey, B. Murphy, R. P. Ross, et al., "Microbial composition of human appendices from patients following appendectomy," *mBio*, vol. 4, no. 1, 2013, doi: 10.1128/mBio.00366-12.
- [31] H. T. Jackson, E. F. Mongodin, K. P. Davenport, C. M. Fraser, A. D. Sandler, S. L. Zeichner, D. H. Teitelbaum, et al., "Culture-independent evaluation of the appendix and rectum microbiomes in children with and without appendicitis," *PloS One*, vol. 9, no. 4, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0095414.
- [32] S. Schülin, N. Schlichting, C. Blod, S. Opitz, A. Suttikus, C. S. Stingu, M. Maier, et al., "The intra- and extraluminal appendiceal microbiome in pediatric patients: A comparative study," *Medicine*, vol. 96, no. 52, 2017, doi: 10.1097/md.00000000000009518.
- [33] S. M. M. L. The, R. Bakx, A. E. Budding, T. G. J. Meij, J. H. van der Lee, M. J. Bunders, G. Roeselers, et al., "Microbiota of children with complex appendicitis: Different composition and diversity of the microbiota in children with complex compared with simple appendicitis," *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 38, no. 10, pp. 1054-1060, 2019, doi: 10.1097/INF.0000000000002434.
- [34] G. S. Quah, G. D. Eslick, and M. R. Cox, "Laparoscopic appendectomy is superior to open surgery for complicated appendicitis," *Surgical Endoscopy*, vol. 33, no. 7, pp. 2072-2082, 2019, doi: 10.1007/s00464-019-06746-6.

- [35] V. Schumpelick, J. R. Siewert, and M. Rothmund, Eds., *Gastroenterologische Chirurgie. Mit 162 Tabellen*, 3rd ed. Springer Medizin, 2011.
- [36] D. Henne-Bruns, *Chirurgie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012.
- [37] K. Djemai, F. Gouriet, I. Sielezneff, D. Mege, M. Drancourt, and G. Grine, "Detection of methanogens in peri-appendicular abscesses: Report of four cases," *Anaerobe*, vol. 72, p. 102470, 2021, doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102470.
- [38] B. R. Andersen, F. L. Kallehave, and H. K. Andersen, "Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1996, doi: 10.1002/14651858.CD001439.
- [39] A. L. van den Boom, E. M. L. de Wijckerslooth, and B. P. L. Wijnhoven, "Systematic review and meta-analysis of postoperative antibiotics for patients with complex appendicitis," *Digestive Surgery*, vol. 37, no. 2, pp. 101-110, 2020, doi: 10.1159/000497482.
- [40] A. Andert, H. P. Alizai, C. D. Klink, N. Neitzke, C. Fitzner, C. Heidenhain, W. Kneist, et al., "Risk factors for morbidity after appendectomy," *Langenbeck's Archives of Surgery*, vol. 402, no. 6, pp. 987-993, 2017, doi: 10.1007/s00423-017-1608-3.
- [41] D. S. Huckins and K. Copeland, "Diagnostic accuracy of combined WBC, ANC and CRP in adult emergency department patients suspected of acute appendicitis," *The American Journal of Emergency Medicine*, vol. 44, pp. 401-406, 2021, doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.086.
- [42] Y. A. Al-Abed, N. Alobaid, and F. Myint, "Diagnostic markers in acute appendicitis," *The American Journal of Surgery*, vol. 209, no. 6, pp. 1043-1047, 2015, doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.05.024.
- [43] A. Tan, M. Rouse, N. Kew, S. Qin, D. La Paglia, and T. Pham, "The appropriateness of ceftriaxone and metronidazole as empirical therapy in managing complicated intra-abdominal infection-experience from Western Health, Australia," *PeerJ*, vol. 6, 2018, doi: 10.7717/peerj.5383.
- [44] V. Andrey, P.-A. Crisinel, G. Prod'homme, A. Croxatto, and J.-M. Joseph, "Impact of co-amoxicillin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* on the rate of infectious complications in paediatric complicated appendicitis," *Swiss Medical Weekly*, vol. 149, 2019, doi: 10.4414/smw.2019.20055.
- [45] E. Ragonnaud and A. Biragyn, "Gut microbiota as the key controllers of 'healthy' aging of elderly people," *Immunity & Ageing*, vol. 18, no. 1, p. 2, 2021, doi: 10.1186/s12979-020-00213-w.
- [46] S. Sippola, J. Haijanen, J. Grönroos, T. Rautio, P. Nordström, T. Rantanen, P. Salminen, et al., "Effect of oral moxifloxacin vs intravenous ertapenem plus oral levofloxacin for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC II randomized clinical trial," *JAMA*, vol. 325, no. 4, pp. 353-362, 2021, doi: 10.1001/jama.2020.23525.

- [47] M. Montuori, L. Santurro, L. Gianotti, and L. Fattori, "Uselessness of microbiological samples in acute appendicitis with frank pus: To collect or not to collect?" *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, vol. 46, no. 4, pp. 835-839, 2020, doi: 10.1007/s00068-018-1031-7.
- [48] M. E. Peña, E. E. Sadava, F. Laxague, and F. Schlottmann, "Usefulness of intraoperative culture swabs in laparoscopic appendectomy for complicated appendicitis," *Langenbeck's Archives of Surgery*, vol. 405, no. 5, pp. 691-695, 2020, doi: 10.1007/s00423-020-01913-z.
- [49] K. J. Payne-Allen and G. Pfeifer, "The role of exteroceptive and interoceptive awareness in executing socially relevant bodily actions: A naturalistic investigation of greeting behavior in the UK and Spain," *Journal of Social and Personal Relationships*, vol. 39, no. 11, pp. 3506-3531, 2022, doi: 10.1177/02654075221099654.
- [50] J. Cho, I. Park, D. Lee, K. Sung, J. Baek, and J. Lee, "Antimicrobial treatment after laparoscopic appendectomy for preventing a post-operative intraabdominal abscess: A prospective cohort study of 1817 patients," *International Journal of Surgery*, vol. 27, pp. 142-146, 2016, doi: 10.1016/j.ijssu.2016.01.069.
- [51] M. Ferris, S. Quan, B. S. Kaplan, N. Molodecky, C. G. Ball, G. W. Chernoff, and S. Ghosh, "The global incidence of appendicitis: A systematic review of population-based studies," *Annals of Surgery*, vol. 266, no. 2, pp. 237-241, 2017, doi: 10.1097/SLA.0000000000002188.
- [52] K. Morita, M. Fujiogi, N. Michihata, H. Matsui, K. Fushimi, H. Yasunaga, and S. Tanaka, "Oral antibiotics and organ space infection after appendectomy and intravenous antibiotics therapy for complicated appendicitis in children," *European Journal of Pediatric Surgery*, vol. 33, no. 1, pp. 74-80, 2023, doi: 10.1055/a-1958-7915.
- [53] F. X. Anzinger, K. Rothe, S. Reischl, C. Stöss, A. Novotny, D. Wilhelm, and T. P. Hüttl, "Die Bedeutung mikrobiologischer Ergebnisse für die Therapie der komplizierten Appendizitis – eine monozentrische Fall-Kontroll-Studie," *Chirurgie*, vol. 93, no. 10, pp. 986-992, 2022, doi: 10.1007/s00104-022-01655-2.

IV Anhang

1. Publikationsverzeichnis

1.) Originalarbeiten

als Erstautor:

- 1.) **Anzinger FX**, Kathrin Rothe, Stefan Reischl MD, Christian Stöss MD, Alexander Novotny MD, Dirk Wilhelm MD, Helmut Friess MD, Philipp-Alexander Neumann PA MD „Die Bedeutung mikrobiologischer Ergebnisse für die Therapie der komplizierten Appendizitis- eine monozentrische Fall-Kontroll-Studie“ in „Die Chirurgie“ <https://doi.org/10.1007/s00104-022-01655-2>

2.) Vorträge

- a.) **Anzinger FX**, Kathrin Rothe MD, Stefan Reischl MD, Alexander Novotny MD, Helmut Friess MD, Philipp-Alexander Neumann MD „Mikrobiologische Analyse und Resistenztestung der intraoperativen Abstriche bei der komplizierten Appendizitis im Sinne des Antibiotic Stewardship“ Kongress für Viszeralmedizin der DGAV in Wiesbaden 10/2019
- b.) **Anzinger FX**, Kathrin Rothe MD, Stefan Reischl MD, Alexander Novotny MD, Helmut Friess MD, Philipp-Alexander Neumann MD “Analyse von Keimspektrum und Resistenzlage der intraoperativen Abstriche bei komplizierter Appendizitis” 96. Jahrestagung der Vereinigung der bayr. Chirurgen e.V. Vortrag in der Preisträgersitzung 07/2019

Danksagung

Mein Dank gilt allen voran Privatdozent Dr. med. Philipp- Alexander Neumann, der die ursprüngliche Idee für diese Arbeit hatte und sie in den vergangenen Jahren Schritt für Schritt begleitete, sowie für seine unermüdliche Unterstützung und seine konstruktiven Vorschläge und Empfehlungen.

Großer Dank gilt auch meinem Doktorvater Professor Dr. med. Alexander Novotny für die Betreuung dieser Arbeit. Außerdem möchte ich Dr. med. Stefan Reischl danken, für seine wertvollen Ratschläge. Ohne die mikrobiologischen Auswertungen unter der Leitung von Privatdozentin Dr. med. Katrin Rothe wäre die Auswertung nie so detailreich und aussagekräftig geworden. Darüber hinaus möchte ich mich bei ihr bedanken für ihre Hilfe bei der Interpretation der mikrobiologischen Ergebnisse und ihren Hinweisen zum Aufbau einer wissenschaftlichen Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Susanne Rogers, die mich noch vor dem Studium in den OP mitnahm und mich für die Chirurgie begeisterte.

Ich danke Professor Dr. med. Hans- Martin Schardey und Professor Dr. med. Oliver Muensterer für meine bisherige chirurgische und wissenschaftliche Ausbildung.

Schließlich möchte ich denen danken, die mich auf diesem Weg begleitet haben: meiner Frau Verena und meinen beiden Töchtern Elisabeth und Theresa. Danke für euer Vertrauen und euren Rückhalt.

Zu guter Letzt möchte ich posthum Abd- al- Kafir danken für die Entdeckung der Kaffeebohne. Vielen Dank.