

Aus dem Evangelischen Geriatriezentrum Berlin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Assoziation von Schlaganfällen und Harnwegsinfektionen  
mit multiresistenten Keimen in der Geriatrie**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Marten Blank**

aus Karlsruhe

Datum der Promotion: 04.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs- und Akronymverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abstrakt .....	VII
1 Einleitung .....	1
1.1 Inzidenz und Mortalität des Schlaganfalls .....	1
1.2 Infektionen in der postakuten Phase .....	3
1.3 Ziel der Studie und Fragestellung .....	6
1.4 Herausforderungen in der Definition eines Harnwegsinfektes .....	7
2 Material und Methodik .....	10
2.1 Studiendesign .....	10
2.2 Studienpopulation .....	10
2.3 Multiresistente Erreger .....	16
2.4 Statistische Analyse .....	18
3 Ergebnisse .....	21
3.1 Studienpopulation .....	21
3.2 Basischarakteristika .....	23
3.3 Untersuchung auf Häufigkeit der Erreger .....	24
3.4 Risikostratifizierung der Studienpopulation .....	26
3.5 Untersuchung auf primäre Fragestellung: Multiresistenz .....	28
3.6 Logistische Regressionsanalyse .....	30
3.7 Kalkulierte und resistogrammgerichte Antibiotikagabe .....	31
3.8 Urinteststreifen .....	35
4 Diskussion .....	37
4.1 Interpretation der Hauptergebnisse .....	37
4.2 Interpretation der Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse .....	39

4.3	Kalkulierte Antibiotikaverordnungen .....	41
4.4	Prävention von Harnwegsinfektionen und multiresistenten Erregern.....	44
4.5	Limitationen .....	49
4.6	Schlussfolgerung .....	51
	Literaturverzeichnis .....	53
	Eidesstattliche Versicherung .....	67
	Lebenslauf .....	69
	Danksagung .....	71

## Abkürzungs- und Akronymverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
BMI	Body-Mass-Index
DALY	disability-adjusted life year
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
EGZB	Evangelisches Geriatriezentrum Berlin
ESBL	Extended Spectrum $\beta$ -Lactamase
ICD-10-CM	International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification
KBE	Koloniebildende Einheiten
KI	Konfidenzintervall
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIIDS	stroke-induced immunodeficiency syndrome

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienpopulation .....	21
Abbildung 2: Aufteilung der Studienpopulation in Gruppe N und S .....	22
Abbildung 3: Aufteilung der Gruppe S in S0 – S3 anhand des NIHSS .....	22
Abbildung 4: Anzahl der Kulturen je Probe vor Signifikanzanalyse .....	25
Abbildung 5: Patient*innenanteil mit multiresistenten und nicht-multiresistenten Erregern in den Gruppen N und S .....	28
Abbildung 6: Patient*innenanteil mit multiresistenten und nicht-multiresistenten Erregern in den Gruppen S1 – S3 .....	29
Abbildung 7: Auftreten multiresistenter Erreger in Abhängigkeit des NIHSS .....	30
Abbildung 8: Häufigkeit kalkulierter Antibiotikagabe und ihre Übereinstimmung mit dem Resistogramm .....	32
Abbildung 9: Häufigkeit „resistogrammgerechter“ Antibiotikagabe und ihre Übereinstimmung mit dem Resistogramm.....	33
Abbildung 10: Anteil resistogrammgerechter kalkulierter Antibiose bei nicht multiresistenten und multiresistenten Erregern.....	35
Abbildung 11: Ergebnisse der Leukozytenesterase-Messung mittels Urinteststreifen...36	
Abbildung 12: Ergebnisse der Nitrit-Messung mittels Urinteststreifen .....	36

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Notwendige Erregerkonzentration in koloniebildenden Einheiten pro ml für die jeweiligen Pathogenitätskategorien (I-IV) in Abhängigkeit der Anzahl der Kulturen und des Materials, vergleiche <i>European Confederation of Laboratory Medicine</i> (75) .....	14
Tabelle 2: Einteilung der Erreger nach Pathogenität, vergleiche <i>European Confederation of Laboratory Medicine</i> (75).....	15
Tabelle 3: Antibiotika-Leitsubstanzen zur Einteilung in multiresistente Erreger nach Magiorakos et al. (80).....	17 - 18
Tabelle 4: Demographische Parameter der Gruppen N und S .....	23
Tabelle 5: Demographische Parameter der Gruppen S0 – S3 .....	23
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Erreger in den Gruppen N und S .....	25
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung komplizierender Faktoren für Harnwegsinfektionen in der Studienpopulation.....	27
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung multiresistenter Erreger in den Gruppen N und S.....	29
Tabelle 9: Binäre logistische Regression - abhängige Variable: multiresistente Erreger im Urin.....	31
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der verwendeten Antibiotika.....	34

## Abstrakt

**Hintergrund und Fragestellung:** Infektionen nach einem Schlaganfall sind sowohl in der akuten Phase als auch in Rehabilitationskliniken eine häufige und ernstzunehmende Komplikation. Sie werden dabei insbesondere durch immunmodulatorische Prozesse begünstigt. In der Annahme, dass es dabei zu einer erhöhten Rate an Antibiotikaverordnungen kommt, untersucht die vorliegende Studie, ob die Prävalenz multiresistenter Erreger bei Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patient\*innen mit postakutem Schlaganfall höher als bei geriatrischen Patient\*innen ohne postakuten Schlaganfall ist.

**Methodik:** Im Rahmen dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden alle Patient\*innen mit mikrobiologisch nachgewiesener signifikanter Bakteriurie, die zwischen Dezember 2015 und Januar 2017 im Evangelischen Geriatriezentrum Berlin behandelt wurden, aufgenommen. Die Patient\*innen wurden anhand der kodierten Diagnosen in die Gruppen N („No-Stroke“) und S („Stroke“) aufgeteilt. Durch statistische Analyse wurden sowohl die Basischarakteristika als auch die Prävalenz multiresistenter Erreger der beiden Gruppen miteinander verglichen. Zudem wurde untersucht, ob die Schwere des Schlaganfalls, gemessen mittels *National Institutes of Health Stroke Scale*, einen Einfluss auf die Prävalenz hatte. Zur Einberechnung weiterer möglicher Störfaktoren wurde eine multivariate logistische Regression durchgeführt.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 507 Patient\*innen in die Studie aufgenommen, 461 (90,93%) in Gruppe N und 46 (9,07%) in Gruppe S. Es zeigte sich eine höhere Prävalenz multiresistenter Erreger in Gruppe N mit 31,5% ( $n = 145$ ) respektive 23,9% ( $n = 11$ ). Der Unterschied erreichte nicht das erzielte Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ( $p = 0,291$ ). Auch für die Stärke des Schlaganfalls konnte kein signifikanter Einfluss auf die Prävalenz nachgewiesen werden (*Odds Ratio* [OR] 1,056; 95% – *Konfidenzintervall* [KI] 0,940 – 1,187;  $p = 0,360$ ). In der logistischen Regressionsanalyse zeigten sich jedoch folgende signifikante, unabhängige Prädiktoren: eine Antibiotikaeinnahme 30 Tage vor Urinkulturentnahme (OR 2,223; 95% – KI 1,342 – 3,683;  $p = 0,002$ ); das Vorliegen eines chronischen oder akuten Nierenschadens (OR 1,967; 95% – KI 1,290 – 2,999;  $p = 0,002$ ); das individuelle Patient\*innenalter (OR 0,968; 95% – KI 0,941 – 0,997;  $p = 0,029$ ).

**Schlussfolgerung:** Eine Häufung multiresistenter Erreger im Urin bei Harnwegsinfektionen von geriatrischen Patient\*innen mit postakutem Schlaganfall in der Rehabilitationsklinik konnte nicht nachgewiesen werden. Auch die Schwere des Schlaganfalls hatte hierbei keinen signifikanten Einfluss. Eine Empfehlung für eine angepasste kalkulierte Antibiose bei Verdacht auf Harnwegsinfektionen bei Patient\*innen mit postakutem Schlaganfall kann nicht ausgesprochen werden. Zum sicheren Ausschluss einer Korrelation bedarf es jedoch weiterer Studien.

Schlagworte: Schlaganfall, multiresistente Erreger, Harnwegsinfektion, National Institutes of Health Stroke Scale



**Abstract: Association of strokes and urinary tract infections with multi-resistant pathogens in geriatric wards**

**Background and Purpose:** Post-stroke infections are a common and serious complication in the acute phase as well as in rehabilitation clinics. They are benefited in particular by immunomodulatory processes. Assuming an hereby increased rate of antibiotic prescriptions, this study aims to determine if the prevalence of multi-resistant pathogens in urinary tract infections (UTI) in geriatric patients with post-acute stroke is greater than in geriatric patients without post-acute stroke.

**Methods:** In the context of this retrospective, monocentric study, all patients with microbiologically proven significant bacteriuria treated by the *Evangelisches Geriatriezentrum Berlin* (Evangelical Geriatric Center Berlin) between December 2015 and January 2017 were included. Based on the encoded diagnoses the patients were divided into group N (“no-stroke”) and group S (“stroke”). Via statistical analysis the basic characteristics as well as the prevalence of multi-resistant pathogens was compared. It was further examined whether the severity of the stroke, measured by the National Institutes of Health Stroke Scale, had an influence on the prevalence. Furthermore, a logistical regression, taking possible confounders into account, was conducted.

**Results:** A total of 507 patients were included in the study, 461 (90.93%) in group N and 46 (9.07%) in group S. The prevalence of multi-resistant pathogens was higher in group N with 31.5% ( $n = 145$ ) vs. 23.9% ( $n = 11$ ) respectively. The difference did not reach the obtained significance level of  $p < 0,05$  ( $p = 0.291$ ). For the severity of the stroke, no significant influence on the prevalence could be determined (*odds ratio* [OR] 1.056; 95% – *confidence interval* [CI] 0.940 – 1.187;  $p = 0.360$ ). How-ever, in logistical regression analysis, the following showed to be significant independent predictors: antibiotic intake 30 days prior to urinary culture collection (OR 2.223; 95% – CI 1.342 – 3.683;  $p = 0.002$ ); the presence of chronic or acute kidney damage (OR 1.967; 95% – CI 1.290 – 2.999;  $p = 0.002$ ); the individual age of the patient (OR 0.968; 95% – CI 0.941 – 0.997;  $p = 0.029$ ).

**Conclusion:** A cumulation of multi-resistant pathogens in the urine of geriatric patients with UTI and post-acute stroke in the rehabilitation clinic could not be verified. Neither did the severity of the stroke have a significant influence. A recommendation for an adapted

calculated antibiotics for suspected UTI in patients with post-acute stroke cannot be made. However, further studies are required to reliably exclude a correlation.

Keywords: stroke, multi-resistant pathogens, urinary tract infection, National Institutes of Health Stroke Scale

# 1 Einleitung

## 1.1 Inzidenz und Mortalität des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist ein „schlagartig“ auftretendes fokales neurologisches Defizit. Ursächlich können hierfür eine akute Ischämie (ischämischer Schlaganfall) oder eine intrazerebrale oder subarachnoidale Blutung (hämorrhagischer Schlaganfall) sein. Als Folge kommt es zu einer akuten intrazerebralen Durchblutungsstörung.

Die Inzidenz des akuten Schlaganfalls ist in Deutschland nicht mit aktuellen Daten belegt. Hochrechnungen, basierend auf dem Erlanger Schlaganfallregister von 2008, kommen auf ca. 262.000 hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle jährlich (1). Umgerechnet entspricht dies einem Schlaganfall etwa alle zwei Minuten. In Deutschland berichten 1,7% der Frauen und 1,5% der Männer über 18 Jahren, in den letzten 12 Monaten einen Schlaganfall erlitten zu haben oder unter chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls zu leiden. In der Bevölkerungsgruppe über 74 Jahre sind es sogar 6,4% beziehungsweise 6,1% (2). Mit einer Mortalität von über 20% stellt der Schlaganfall ein häufig tödlich verlaufendes Ereignis dar. Laut statistischem Bundesamt bildeten zerebrovaskuläre Krankheiten mit 55.287 Sterbefällen im Jahr 2018 nach Erkrankungen des Herzens, Neubildungen und Erkrankungen des Atmungssystems Platz vier der krankheitsbedingten Sterbeursachen in Deutschland (3).

Weltweit war der Schlaganfall 2019 sogar die zweithäufigste Todesursache und für ca. 11% aller Todesfälle ursächlich (4). Dabei ist in den letzten Jahrzehnten in vielen Ländern ein deutlicher Rückgang in der schlaganfallassozierten Mortalität zu beobachten, das US-amerikanische Gesundheitsministerium bezeichnete dies sogar als einen der zehn größten Erfolge des Gesundheitswesens im 20. Jahrhundert (5). Dieser Rückgang ist vermutlich sowohl beim hämorrhagischen wie auch dem ischämischen Schlaganfall zu beobachten, wobei die Datenlage hierzu etwas ungenau ist (6). Den stärksten Einfluss auf die Mortalität hatte dabei das bessere Verständnis einer suffizienten Blutdrucktherapie in der postakuten Phase sowie später der frühzeitige Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern und regelmäßiger Physiotherapie (7, 8).

Und dennoch, obwohl die Mortalität des Schlaganfalls sinkt, steigt weltweit die absolute Zahl schlaganfallsassoziierter Todesfälle an (9). Grund hierfür ist eine stark ansteigende

Inzidenz für Schlaganfälle. Prognostisch wird davon ausgegangen, dass sich diese von 2010 bis 2050 mehr als verdoppeln wird, wobei insbesondere Patient\*innen über 74 Jahren betroffen sein werden. Als Ursache wird die steigende Lebenserwartung sowie der gleichzeitig einhergehende demographische Wandel angesehen - der Schlaganfall ist nämlich vornehmlich eine Erkrankung des gehobenen Alters. Die Inzidenz steigt ab dem 65. Lebensjahr stark an, die Hälfte der Patient\*innen mit Erstereignis sind sogar über 73 Jahre alt (10–12). Auch die risikoadaptierte Mortalität steigt mit dem Alter deutlich an. Erleidet man einen Schlaganfall im hohen Alter ist die Gefahr daran zu versterben deutlich höher als bei einem Schlaganfall in jüngeren Jahren (13).

Betrachtet man die Inzidenz des Schlaganfalls in Abhängigkeit des Geschlechts zeigt sich zunächst ein sehr ausgewogenes Verhältnis, Männer und Frauen sind ähnlich häufig betroffen. Erst im altersadaptierten Vergleich zeigt sich, dass Männer, verglichen mit gleichaltrigen Frauen, häufiger von Schlaganfällen betroffen sind. Durch die höhere Lebenserwartung von Frauen wird dies jedoch auf die Lebenszeit betrachtet ausgeglichen. Ähnlich altersabhängig sind die Unterschiede in der Mortalität. Bei Patient\*innen unter 55 Jahren versterben Männer und Frauen ähnlich häufig an den Folgen eines Schlaganfalls (*Relatives Risiko* [RR] für das Versterben nach Schlaganfall bei Frauen verglichen mit Männern 0,96), zwischen 55 und 84 Jahren sind es jedoch mehr Männer (RR 0,80 – 0,94), bei Patient\*innen über 84 Jahren ist wiederum die Mortalität von Frauen erhöht (RR 1,15) (6, 14).

Auch ökonomisch ist der Schlaganfall eine bedeutende Erkrankung. Im ersten Jahr verursachen Schlaganfallpatient\*innen in Deutschland ca. 18.500 Euro Kosten pro Person, wobei rehabilitative Maßnahmen den größten Anteil ausmachen. In den nächsten vier Jahren kommen jeweils ca. 5.500 Euro hinzu. Insgesamt entstehen ca. 7,1 Millionen Euro jährliche Kosten für das Gesundheitssystem (15).

Um die Folgen von Krankheiten auf die Lebensqualität sowie die Lebenserwartung abzuschätzen wird der DALY (*disability-adjusted life year*) verwendet. Ein DALY entspricht dem Verlust von einem Lebensjahr in voller Gesundheit, sei es durch vorzeitiges Versterben oder durch krankheitsbedingte Einschränkungen zu Lebzeiten. Im Jahr 2019 lag der Schlaganfall als Ursache für einen hohen DALY international auf dem

dritten Platz. In Deutschland lag er auf Platz sechs mit einem Wert von 1077,6 DALYs pro 100.000 Einwohnern (16).

Dies zeigt, wie wichtig das Thema Schlaganfall sowohl in unserer heutigen Zeit als auch für zukünftige Generationen ist und verdeutlicht die Relevanz einer wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit möglichen Einflussfaktoren auf die Morbidität und Mortalität.

## 1.2 Infektionen in der postakuten Phase

Hartmann et al. untersuchten die Todesursachen bei Patient\*innen nach akutem Schlaganfall und unterschieden dabei zwischen frühzeitigem (bis zu 30 Tage nach dem Insult) und spätem (bis zu fünf Jahre nach dem Insult) Versterben. In der ersten Gruppe dominierten noch die direkten neurologischen Komplikationen, 75% der verstorbenen Patient\*innen erlagen vaskulären Ursachen (direkte Komplikationen aufgrund des Schlaganfalls, wiederkehrender Schlaganfall oder kardiale Ursachen inklusive Lungenembolie). Die übrigen verstorbenen Patient\*innen erlagen nicht-vaskulären Ursachen wie Infektionen, Lungenerkrankungen, Tumoren, Unfällen sowie unbekanntem Ursachen. Im Beobachtungszeitraum von fünf Jahren stiegen die nicht-vaskulär bedingten Todesursachen auf 57% an (17).

Dies zeigt, dass sowohl in der akuten wie auch in der postakuten Phase nicht-vaskuläre Todesursachen eine wichtige Rolle spielen. Hier haben Infektionen ein besonderes Gewicht, da sie den häufigsten Wiederaufnahmegrund in den ersten 30 Tagen nach einem Schlaganfall bilden (18, 19).

Die Angaben zur Inzidenz der verschiedenen Infektionen nach Schlaganfällen in der Literatur gehen weit auseinander, so findet man zum Beispiel für Harnwegsinfektionen Angaben im Bereich von 4% – 43% (20–29). Maßgeblich für diese Diskrepanz ist insbesondere der gewählte Beobachtungszeitraum sowie der jeweilige Aufenthaltsort der Patient\*innen. Die Infektionsraten variieren stark zwischen Intensivstation, Normalstation oder Rehabilitationseinrichtung. Insgesamt kommt es laut einer Metaanalyse von Westendorp et al. auf der Intensivstation und der Normalstation in ca. 30% der Fälle zu Infektionen, wobei etwa 10% Pneumonien und weitere 10% Harnwegsinfektionen bilden. Studien aus rehabilitativen Settings wurden hierbei ausgeschlossen. Von Harnwegsinfektionen sind besonders Frauen und Patient\*innen gehobenen Alters

betroffen. Zudem stieg das Risiko für eine Infektion, je länger die Patient\*innen stationär behandelt wurden (30).

Während der negative Einfluss von Infektionen für den Krankheitsverlauf und die Mortalität der Schlaganfallpatient\*innen wiederholt gezeigt werden konnte, hängt das Ausmaß dieses Einflusses stark von der jeweils betrachteten Infektion ab. Das Auftreten jeglicher Infektionen nach einem Schlaganfall erhöht die Gefahr daran zu versterben um das 1,5 – bis 6,0 –fache. Hierbei sind insbesondere Pneumonien führend, sie alleine erhöhen die Chance daran zu versterben um 2,1 – 3,0 (31). Zudem stehen Infektionen nach einem Schlaganfall im Verdacht, abgesehen von der Mortalität auch einen negativen Einfluss auf weitere Erkrankungen zu haben. So zeigten Morton et al. im Jahr 2020, dass Schlaganfälle die Entwicklung einer Demenz begünstigen. Hier wurden untere Atemwegsinfekte, antibiotikabedürftige Harnwegsinfektionen sowie antibiotikabedürftige Haut- und Weichteilinfektionen zusammengefasst, der Einfluss der einzelnen Infektionen wurde nicht wiedergegeben (32).

Im Vergleich zu Pneumonien ist die Datenlage zu den Auswirkungen von Harnwegsinfektionen nach einem Schlaganfall weniger eindeutig. Harnwegsinfektionen zeigten sich jedoch als prognostisch ungünstig für das neurologische Outcome sowie die Selbständigkeit von Patient\*innen nach 30 Tagen in den Bereichen *National Institutes of Stroke Health Scale* (NIHSS), modifizierte Rankin-Skala und Barthel-Index (22, 24, 27, 33). Bei den genannten Tests handelt es sich um Fragebögen, die die Selbständigkeit der Patient\*innen beziehungsweise das Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung mithilfe von Punkten quantifizieren. Auch der Krankenhausaufenthalt verlängerte sich signifikant durch Harnwegsinfektionen (21, 34). Patient\*innen mit symptomatischer Harnwegsinfektion benötigten häufiger eine stationäre Rehabilitation und konnten seltener nach der akuten Phase in die Häuslichkeit entlassen werden (35).

Die Mortalität selbst wird von Harnwegsinfektionen nur geringfügig beeinflusst. Die gefundenen Zusammenhänge verringerten sich zudem bei Einberechnung möglicher Einflussfaktoren wie vorbestehenden körperlichen Einschränkungen oder Multimorbidität (23, 30).

Die hohe Inzidenz von Harnwegsinfektionen nach Schlaganfällen hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zum einen wird vermutet, dass jene Patient\*innen häufiger

einen transurethralen Dauerkatheter erhalten, welcher schon einen alleinstehenden Risikofaktor für Harnwegsinfektionen bildet (36). Grund für diese Annahme ist eine häufige Einschränkung der Kommunikation (der Wunsch, auf Toilette zu gehen kann nicht adäquat geäußert werden) oder auch der Mobilisation, wodurch in einigen Situationen eine Katheterisierung aus Sicht des Krankenhauspersonals gerechtfertigt wird (33). Zum anderen leiden Schlaganfallpatient\*innen in 29% – 56% der Fälle an Blasenentleerungsstörungen und in ca. 40% – 60% an Inkontinenz, was zum einen erneut Gründe für eine Katheterisierung sein können, zum anderen aber auch weitere alleinstehende Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen sind (36–41). In verschiedenen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass die erhöhte Inzidenz von Infektionen in der postakuten Phase nach einem Schlaganfall jedoch noch weitere Gründe auf zellulärer und hormoneller Ebene hat. So wurde beobachtet, dass es zu einer vermehrten Apoptose von Abwehrzellen, insbesondere der T-Lymphozyten kommt. Hierdurch wird eine Immunsuppression bewirkt. Dieses Phänomen wird auch *stroke-induced immunodeficiency syndrome (SIIDS)* genannt, welches schon zwölf Stunden nach dem Insult nachweisbar war und mehrere Wochen anhält (42–48).

Für die Inzidenz von Infektionen nach einem Schlaganfall konnte auch mehrfach ein Zusammenhang mit der Schwere des Schlaganfalls belegt werden. Das Ausmaß der Beeinträchtigungen durch den Schlaganfall wird häufig mithilfe des NIHSS quantifiziert (49). Ein hoher NIHSS ist dabei ein signifikanter Risikofaktor für Infektionen. Ursächlich hierfür sind zum einen das verstärkte Vorkommen oben genannter Risikofaktoren wie Immobilität, Blasenentleerungsstörungen, beeinträchtigte Selbstständigkeit und Einschränkungen der Kommunikation (50–52). Zum anderen ist aber auch das SIIDS bei schwereren Schlaganfällen stärker ausgeprägt, Urra et al. konnten eine abfallende T-Lymphozyten-Anzahl mit steigendem NIHSS aufzeigen (43).

Patient\*innen mit einem erhöhten Risiko Infektionen zu entwickeln haben auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit Antibiotika verordnet zu bekommen. Dies wiederum erhöht die Gefahr für eine Infektion mit multiresistenten Erregern (53). Die Entstehung und Ausbreitung multiresistenter Erreger indessen wird regelmäßig als eine der größten Gefahren für die globale menschliche Gesundheit anerkannt (54). Die Schwierigkeiten, welche damit einhergehen, sind sehr vielfältig. Krankheiten, die bisher verhältnismäßig einfach behandelt werden konnten, stellen durch das Aufkommen multiresistenter

Erreger eine komplexe Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. In einer Metaanalyse von Cosgrove et al. konnte gezeigt werden, dass Patient\*innen mit einer Bakteriämie ausgelöst durch Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) eine fast doppelt so hohe Chance aufwiesen daran zu versterben, als wenn diese durch Methicillin-sensiblen *Staphylokokkus aureus* (MSSA) ausgelöst wurde (*Odds Ratio* [OR] 1,93; 95% – *Konfidenzintervall* [KI] 1,54 – 2,42;  $p < 0,001$ ) (55). Als mögliche Ursache hierfür wird eine (insbesondere initial) inadäquate Antibiotikatherapie angesehen, welche wiederum mit einer deutlich erhöhten Mortalität korreliert (55–57). Zudem führen multiresistente Erreger zu erhöhten Kosten für die Gesundheitssysteme, wie eine systematische Übersichtsarbeit von 2019 zeigte. Im Durchschnitt verursachten Patient\*innen mit einer MRSA-Infektion 1,12 – bis 6,25 –fache Krankenhauskosten verglichen mit Patient\*innen mit einer MSSA-Infektion (58).

### 1.3 Ziel der Studie und Fragestellung

Infektionen nach einem Schlaganfall stellen eine schwerwiegende Komplikation dar und bringen einige Herausforderungen mit sich, insbesondere wenn diese durch multiresistente Erreger hervorgerufen werden. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob Patient\*innen in der postakuten Phase nach einem Schlaganfall im rehabilitativen Setting ein erhöhtes Aufkommen von multiresistenten Erregern im Urin nachweisen.

Die folgenden Fragen wurden hierbei adressiert:

1. Haben geriatrische Patient\*innen im rehabilitativen Setting in der postakuten Phase nach einem Schlaganfall häufiger einen multiresistenten Erreger im Urin, verglichen mit geriatrischen Patient\*innen ohne postakuten Schlaganfall?
2. Hat die Schwere des Schlaganfalls einen Einfluss auf die Prävalenz multiresistenter Erreger?
3. Lassen sich aus den Ergebnissen Empfehlungen für eine kalkulierte Antibiose bei Patient\*innen mit Verdacht auf Harnwegsinfektion in der postakuten Phase nach einem Schlaganfall ableiten?



## 1.4 Herausforderungen in der Definition eines Harnwegsinfektes

Als unerwartete Herausforderung dieser Arbeit stellte sich die zweifelsfreie, objektive Diagnose eines Harnwegsinfektes dar. Sie ist bei Patient\*innen gehobenen Alters schon im klinischen Alltag nicht trivial, umso weniger im Rahmen einer retrospektiven Studie. Eine reine Betrachtung der Urinkulturuntersuchungen gibt zwar nach der Unterscheidung zwischen Verunreinigung und signifikanter Bakteriurie (siehe Kapitel 2.2.1) einen sicheren Hinweis auf eine Besiedelung des Urins, reicht jedoch allein nicht aus für die Diagnose eines Harnwegsinfektes. Hierzu werden weitere Informationen über das klinische Erscheinungsbild der betroffenen Patient\*innen benötigt, insbesondere ob die als typisch geltenden Symptome wie Dysurie (ggf. mit Pollakisurie), Hämaturie, Fieber, suprapubische Schmerzen oder eine Wesensveränderung vorzufinden sind. Ihr Vorkommen wurde 1991 im Rahmen einer Konsens-Konferenz unter McGeer als notwendiges Kriterium für die Diagnostik eines Harnwegsinfektes festgelegt (59). Im Laufe der Zeit wurden diese Kriterien überarbeitet und weitere Definitionen, insbesondere unter Loeb, kamen hinzu, das Kernelement der notwendigen typischen Symptome blieb jedoch bestehen (60–62). Das Vorhandensein klinischer Symptome wird als Voraussetzung definiert, um zwischen einem Harnwegsinfekt und einer asymptomatischen Bakteriurie zu unterscheiden, da sich auch bei letzterem eine positive Urinkultur mit signifikanter Bakteriurie detektieren lässt. Beim Fehlen klinischer Symptome wird eine Behandlung jedoch nur in wenigen Fällen empfohlen (insbesondere bei schwangeren Frauen und bei Patient\*innen vor bestimmten urologischen Operationen), da die Nachteile durch die Behandlung – wie das gehäufte Auftreten von Infektionen mit Clostridien, eine erhöhte Resistenzbildung sowie mögliche Nebenwirkungen der Antibiotika – überwiegen (63). Asymptomatische Bakteriurien sind bei älteren Patient\*innen jedoch relativ häufig vorzufinden, bei geriatrischen Heimbewohnern liegt die Prävalenz bei ca. 23% (64).

Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass die typischen Kriterien nach McGeer und Loeb bei älteren Patient\*innen nur teilweise zutreffen. Arinzon et al. konnten zeigen, dass ältere Frauen mit Harnwegsinfekt zum Beispiel häufiger über unspezifische, generalisierte Symptome wie tiefe Bauchschmerzen, untere Rückenschmerzen, kalte Schauer, Übelkeit und auch Verstopfung klagten, während die spezifischen Symptome eher von jüngeren Patientinnen beschrieben wurden (65). Eine Metaanalyse von Gbinigie et al. kam zu dem

Ergebnis, dass die Symptome sich auch zwischen den Geschlechtern stark unterscheiden. Hämaturie, Inkontinenz und ein fauler Uringeruch waren beispielsweise nur bei Männern von diagnostischer Bedeutung, bei Frauen nicht. Hierbei wurden jedoch auch Studien miteingeschlossen, die signifikante Bakteriurien als Harnwegsinfekt gewertet hatten (66).

Hinzu kommt, dass die Kommunikation mit Patient\*innen gehobenen Alters unter Umständen gewisse Hürden aufzeigt. Mögliche Ursachen hierfür sind kognitive Einschränkungen oder Erkrankungen, welche die Sprachfertigkeit der Patient\*innen beeinträchtigen. Die genaue Erfassung klinischer Symptome wird somit zusätzlich erschwert (63).

Dies zeigt, wie schwierig die Diagnose eines Harnwegsinfektes nach rein objektiven Kriterien ist. Ein systematisches Review von 2019, welches Zusammenhänge zwischen Harnwegsinfektionen und Änderungen im mentalen Status der Patient\*innen untersuchte, konnte keine Studie finden, in der die McGeer- oder die Loeb-Kriterien korrekt angewendet wurden (67).

Als weiteres Kriterium werden im klinischen Alltag gerne Urinteststreifen verwendet. Sundvall et al. zeigten jedoch, dass ein positiver Test auf Leukozytenesterase sowie auf Nitrit im Urin zwar durchaus mit einer Bakteriurie assoziiert ist, allerdings nicht zwischen einer asymptomatischen Bakteriurie oder einem Harnwegsinfekt (typische und atypische Symptome gleichermaßen miteingeschlossen) unterscheiden kann. Die Patient\*innen ohne Symptome und Bakteriurie hatten vergleichbar häufig ein positives Ergebnis in der Urinteststreifen-Untersuchung wie die Patient\*innen mit Symptomen (68). Mit dieser Aussage stimmt auch die Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie zu ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen überein:

„Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz eines Teststreifens ist immer eine niedrige Prävalenz einer asymptomatischen Bakteriurie (die z.B. bei alten Menschen nicht mehr gegeben ist).“ (69; p. 61)

Aber auch falsch negative Ergebnisse kommen bei Urinteststreifen häufig vor. Little et al. fanden heraus, dass der negative Vorhersagewert bei einer Einmalanwendung bei lediglich 65% liegt (70). Dies stellt den Stellenwert der Urinteststreifen, welche sowohl im

klinischen als auch im ambulanten Setting weiterhin häufig verwendet werden, stark in Frage. Aus diesem Grund wurden für die vorliegende Studie die Ergebnisse der Urinteststreifen-Untersuchungen nicht mit in die Aufnahmekriterien für die Studienpopulation genommen. Die Ergebnisse der Urinteststreifen-Untersuchungen der eingeschlossenen Patient\*innen sind in Kapitel 3.8 aufgezeichnet.

Letztendlich gibt es aktuell noch keine deutsche Leitlinie zur Diagnose und Therapie von im Krankenhaus erworbenen Harnwegsinfektionen. Die hausinternen Leitlinien des Evangelischen Geriatriezentrums (EGZB), an dem die vorliegende Arbeit verfasst wurde, sehen jedoch vor, dass Urinkulturuntersuchungen nur bei entsprechendem Verdacht veranlasst werden. Dies ist auch im Einklang mit der Leitlinie für den unkomplizierten, ambulant erworbenen Harnwegsinfekt. Eine Urinkultur sollte nur bei Patient\*innen mit vorhandenen Indikationen (insbesondere klinische Symptome und entsprechender Anamnese) durchgeführt werden (69).

In Zusammenschau der genannten Schwierigkeiten und der hinzukommenden Problematik retrospektiver Studien, auf die tendenziell uneinheitliche Dokumentation von klinischen Symptomen angewiesen zu sein, konnte nicht mit Sicherheit zwischen asymptomatischen Bakteriurien und (symptomatischen) Harnwegsinfektionen unterschieden werden. Sofern nicht anders vermerkt werden im Folgenden symptomatische Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurien zur besseren Lesbarkeit als Harnwegsinfektionen zusammengefasst.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als retrospektive Beobachtungsstudie am EGZB geplant und durchgeführt. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission am Campus Virchow-Klinikum (Antragsnummer EA2 / 158 / 15) wurden die Patient\*innendaten aller Patient\*innen die zwischen Dezember 2015 und Januar 2017 eine vom EGZB in Auftrag gegebene Urinkulturanalyse durch das Labor Berlin erhielten, aufgenommen. Die Daten wurden aus Papierakten sowie aus den elektronischen Krankenhaus-Informationssystemen des EGZB (NEXUS.MedFolio, Villingen-Schwenningen, Deutschland) und der Charité (SAP, Walldorf, Deutschland) extrahiert. Nach Anwendung der in Kapitel 2.2 beschriebenen Bedingungen formierte sich die Studienpopulation. Diese wurde entsprechend ihrer Anamnese in die Gruppen S („Stroke“; Patient\*innen mit Harnwegsinfekt und postakutem Schlaganfall) und N („No-Stroke“; Patient\*innen mit Harnwegsinfekt ohne postakuten Schlaganfall) aufgeteilt. Nach dem Vergleich der Basischarakteristika erfolgte die Untersuchung bezüglich der in der Mikrobiologie angezüchteten Erreger und ihrer Resistenzlagen entsprechend der Fragestellungen dieser Studie. Die Ergebnisse wurden auf statistische Signifikanz hin analysiert. Darüber hinaus wurden Untersuchungen zu möglichen weiteren Einflussfaktoren wie der Schwere des Schlaganfalls, Komorbidität und kürzlich eingenommenen Antibiotika veranlasst.

### 2.2 Studienpopulation

Betrachtet wurden zunächst alle Patient\*innen, die zwischen Dezember 2015 und Januar 2017 eine vom EGZB in Auftrag gegebene Urinkulturanalyse durch das Labor Berlin erhielten. Im nächsten Schritt wurden jene Patient\*innen, die ein negatives Testergebnis aufwiesen, ausgeschlossen (Bedingung 1). Daraufhin wurde untersucht, ob der entsprechende Aufenthalt der Patient\*innen ohne Unterbrechung in den Beobachtungszeitraum (Januar bis Dezember 2016) hineinreichte, bei Fallzusammenlegungen aufgrund von kurzzeitiger Entlassung wurde jeweils nur der Aufenthalt gewertet, der in das Jahr 2016 reichte, beziehungsweise aus diesem kam (Bedingung 2). Zudem wurde sichergestellt, dass nur die erste positive Urinkulturuntersuchung bewertet und keine Patient\*innen doppelt in die Studie aufgenommen wurden. Eingeschlossen wurden alle Patient\*innen sowohl aus der

stationären Versorgung als auch aus der Tagesklinik des EGZB. Notwendig für die Datenanalyse war ein Zugriff auf die elektronische sowie die papiergebundene Patient\*innenakte. Waren diese nicht verfügbar wurden die Patient\*innen von der Studie ausgeschlossen (Bedingung 3). Im nächsten Schritt wurden die Ergebnisse der Urinkulturanalysen hinsichtlich einer signifikanten Bakteriurie (im Folgenden als Harnwegsinfektion bezeichnet, siehe Kapitel 1.4) bewertet und insignifikante Bakteriurien beziehungsweise Verunreinigungen ausgeschlossen (Bedingung 4; siehe Kapitel 2.2.1). Bei ausgebliebenem oder fehlerhaftem Resistogramm wurden die dazugehörigen Bakterienkolonien ebenfalls ausgeschlossen (Bedingung 5). Stellte sich durch Aktenanalyse heraus, dass eine Urinuntersuchung durch falsche Beschriftung inkorrekt zugeordnet war, fand eine Berücksichtigung nur bei eindeutiger Identifizierbarkeit der zugehörigen Patient\*innen statt (Bedingung 6).

Die Studienpopulation wurden nun in Abhängigkeit ihrer Vorgeschichte in zwei Gruppen eingeteilt, jene ohne (Gruppe N) und jene mit (Gruppe S) postakutem Schlaganfall. Als Suchkriterium zur Identifizierung der Schlaganfallpatient\*innen dienten die kodierten Diagnosen nach der *International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification* (ICD-10-CM) I60.x bis I63.x. Jene Schlaganfälle wurden als postakute Schlaganfälle definiert, welche zum Zeitpunkt der Urinkulturentnahme der gewerteten Urinprobe nicht älter als 60 Tage waren. Dies wurde durch Gegenprüfung der Epikrisen der einweisenden Krankenhäuser verifiziert.

Die Zusammentragung der Patient\*innendaten erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Nicola Scholz und Frau Josephine Kruppa von der Forschungsgruppe Geriatrie des EGZB.

### 2.2.1 Positive Urinkulturen

Eine Herausforderung bei positivem Keimnachweis in der Urinkulturuntersuchung ist die Unterscheidung zwischen einem tatsächlichen Keimwachstum von (potenziell) pathogenen Keimen in signifikanter Konzentration und einer insignifikanten Bakteriurie oder auch einer Verunreinigung der Probe. Hier gibt es keine allgemein gültige, einheitliche Handhabung. Ein wichtiger Parameter ist die Konzentration der gefundenen Erreger nach Anzucht, angegeben in koloniebildende Einheiten pro ml (*KBE / ml*). Bis heute werden von vielen Ärzt\*innen und Wissenschaftler\*innen Werte von mindestens

$10^5$  KBE / ml einer oder mehrerer Kolonien als Indiz für das Vorliegen einer signifikanten Bakteriurie gesehen. Dies geht zurück auf Arbeiten von Edward H. Kass aus den Jahren 1956-1957, in denen er Urinproben von Frauen mit akuter Pyelonephritis untersuchte und feststellte, dass ca. 95% der Frauen eine Konzentration von  $10^5$  KBE / ml oder mehr aufwiesen. Diese Zahl konnte als Trennwert auch zuverlässig zwischen Kontamination und Infektion unterscheiden (71, 72). Stamm et al. hielten jedoch 1982 fest, dass dieser Wert zwar für Patient\*innen mit akuter Pyelonephritis angewendet werden könne, für Patient\*innen mit akutem Harnwegsinfekt jedoch deutlich zu hoch angesetzt sei. Viele Patient\*innen hätten eindeutige klinische Symptome, zeigten in der Urinkulturuntersuchung jedoch deutlich geringere Konzentrationen. Sie postulierten für diese Patient\*innen einen Grenzwert von mindestens  $10^2$  KBE / ml (73).

Diese Studien beziehen sich wiederum nur auf coliforme Bakterien (insbesondere *Citrobacter* ssp., *Enterobacter* ssp., *Escherichia* ssp. und *Klebsiella* ssp.) und gehen nicht ausreichend auf Unterschiede bei anderen Erregern ein. Jeder Erreger hat eine unterschiedliche Virulenz und kann daher in unterschiedlicher Konzentration eine Infektion verursachen. Erst neuere Empfehlungen begannen, zwischen den verschiedenen Erregern zu unterscheiden und in Abhängigkeit ihrer Pathogenität verschiedene Grenzwerte anzugeben. Da zusätzlich die Wahrscheinlichkeit einer Verunreinigung bei Abnahme mittels Einmalkatheter oder sogar suprapubischer Blasenpunktion deutlich geringer ist als bei Mittelstrahlurin, muss auch die Art der Probeentnahme berücksichtigt werden. Letztere ist zwar bei nicht-katheterisierten Patient\*innen die gängigste Methode, die korrekte Handhabung ist jedoch insbesondere bei geriatrischen Patient\*innen oft problematisch und führt so zu einer häufigeren Verunreinigung der Probe (74).

Auf diesen Überlegungen aufbauend wurden Kriterien in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Anne-Sophie Endres, Frau Nicola Scholz und Frau Josephine Kruppa von der Forschungsgruppe Geriatrie der Charité erstellt, welche sich stark an den *European Urinalysis Guidelines* der *European Confederation of Laboratory Medicine* aus dem Jahr 2000 und den Empfehlungen der Mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards anlehnen (75, 76). Die wichtigsten Kenngrößen hierfür waren die Anzahl der gefundenen Keime (Reinkultur, Mischkultur mit zwei Bakterienkolonien, Mischkultur mit drei oder mehr Kolonien), die Keim-Klassifizierung in Abhängigkeit der Pathogenität, das

Untersuchungsmaterial (Mittelstrahlurin, Einmalkatheter-Urin, Punktions-Urin, Dauerkatheter-Urin sowie „Urin“) sowie die Konzentration der Keime, angegeben in *KBE / ml*.

Durch das Labor Berlin wurde die Information über die Art des eingesandten Materials bereitgestellt. Diese Information basiert wiederum auf den Angaben der Laboranforderungskarten des EGZB. Für die uneindeutige Klassifizierung „Urin“ wurden eigene Kriterien erstellt, die sich aus den strengsten Kriterien der entsprechenden Kulturanzahlen ergaben. Damit wurde sichergestellt, dass keine Patient\*innen unberechtigter Weise in die Studienpopulation aufgenommen wurden. Zeigte sich bei der Aktenanalyse, dass die Materialquelle bei der Laboranforderung inkorrekt angegeben war, so wurden diese Angaben für die Bestimmung der Signifikanz nach Möglichkeit korrigiert. „Dauerkatheter-Urin“ bei Patient\*innen, die zum Abnahmezeitpunkt keinen transurethralen Katheter trugen, wurde als „Urin“ umgewertet (51 Fälle). „Mittelstrahlurin“, „Einmalkatheter-Urin“, „Urin“ oder „Punktionsurin“ bei Patient\*innen, die zum Zeitpunkt der Abnahme einen Transurethalkatheter einliegen hatten, wurde als „Dauerkatheter-Urin“ umgewertet (107 Fälle), außer dieser wurde erst am Tag der Urinproben-Entnahme entfernt oder gelegt. In Fällen, bei denen „Punktionsurin“ angegeben wurde und zeitgleich kein einliegender Transurethalkatheter vorhanden war, erfolgte eine Zuordnung zur Materialklasse „Urin“, da im EGZB keine suprapubischen Blasenpunktionen durchgeführt werden (47 Fälle). Ebenso wurden die Proben der Patient\*innen mit Urostoma der Materialklasse „Urin“ zugeführt (9 Fälle).

Wurde die Konzentration der gefundenen Erreger nicht in *KBE / ml*, sondern als „vereinzelt“, „geringes“, „mäßiges“ und „reichliches Wachstum“ angegeben, so wurden diese nach Rücksprache mit Herrn PD Dr. Thomas Adam vom Labor Berlin als  $10^2$ ,  $10^3$ ,  $10^4$  beziehungsweise  $10^5$  *KBE / ml* gewertet.

In Tabelle 1 sind die notwendigen Erregerkonzentrationen in Abhängigkeit der Anzahl der Kulturen, des untersuchten Materials sowie der Pathogenitätskategorie des Erregers aufgeführt. Hierbei fand eine Orientierung an den Grenzwerten für symptomatische Patient\*innen statt. Dies entspricht auch den hausinternen Vorgaben des EGZB, entsprechende Untersuchungen nur bei begründeten Verdachtsfällen (klinische oder paraklinische Hinweise auf eine Harnwegsinfektion) zu veranlassen.

Tabelle 1: Notwendige Erregerkonzentration in koloniebildenden Einheiten pro ml für die jeweiligen Pathogenitätskategorien (I-IV) in Abhängigkeit der Anzahl der Kulturen und des Materials, vergleiche European Confederation of Laboratory Medicine (75)

	Reinkultur		2 Kulturen		≥ 3 Kulturen	
<b>Mittelstrahlurin</b>	I	≥ 10 <sup>3</sup>	I	≥ 10 <sup>3</sup>	I	≥ 10 <sup>5</sup>
	II	≥ 10 <sup>3</sup> (♂) ≥ 10 <sup>4</sup> (♀)	II	≥ 10 <sup>5</sup>		
	III	≥ 10 <sup>5</sup>				
<b>Einmalkatheter</b>	I-III	≥ 10 <sup>2</sup>	I-III	≥ 10 <sup>2</sup>	I	≥ 10 <sup>2</sup>
<b>Dauerkatheter</b>	I-III	≥ 10 <sup>4</sup>	I-III	≥ 10 <sup>4</sup>	I	≥ 10 <sup>4</sup>
<b>„Urin“</b>	I-II	≥ 10 <sup>4</sup>	I	≥ 10 <sup>4</sup>	I	≥ 10 <sup>5</sup>
	III	≥ 10 <sup>5</sup>	II	≥ 10 <sup>5</sup>		
<b>Punktionsurin</b>	I-IV	≥ 10	I-IV	≥ 10	I-IV	≥ 10

Die Einteilung der Erreger in die jeweiligen Pathogenitätsklassen erfolgte ebenfalls in Anlehnung an die *European Urinalysis Guidelines* (75). Wurde der Erreger hier nicht aufgeführt erfolgte eine eigenständige Einordnung in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Anne-Sophie Endres (Fachärztin für Mikrobiologie, Virologie und Infektions-epidemiologie; siehe Tabelle 2).

Damit wurde sichergestellt, nach eindeutigen Kriterien zwischen einer Verunreinigung beziehungsweise einer insignifikanten und einer signifikanten Bakteriurie zu unterscheiden. Wie bereits in Kapitel 1.4 erläutert wurde bewusst darauf verzichtet, asymptomatische Bakteriurien und (symptomatische) Harnwegsinfektionen klar voneinander zu trennen, da dies im retrospektiven Setting nur mit einer großen Fehleranfälligkeit durchzuführen ist.



Tabelle 2: Einteilung der Erreger nach Pathogenität, vergleiche European Confederation of Laboratory Medicine (75)

Erregerklasse nach Pathogenität	Erreger
Primäre Pathogene (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> </ul>
Sekundäre Pathogene (II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Citrobacter</i> ssp.</li> <li>• <i>Enterobacter</i> ssp.</li> <li>• <i>Klebsiella</i> ssp.</li> <li>• <i>Morganella morganii</i></li> <li>• <i>Proteus mirabilis; Proteus vulgaris</i></li> <li>• <i>Serratia</i> ssp.</li> <li>• <i>Enterococcus</i> ssp.</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>
Zweifelhafte Pathogene (III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aerococcus urinae</i> *</li> <li>• Candida / Pilze</li> <li>• <i>Hafnia alvei</i> *</li> <li>• koagulasenegative Staphylokokken</li> <li>• <i>Proteus penneri</i> *</li> <li>• <i>Providencia stuartii</i> *</li> <li>• <i>Raoultella ornithinolytica</i> *</li> <li>• <i>Streptococcus agalactiae</i></li> </ul>
Teil der Urethral- und Genitalflora (IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacteroides caccae</i> *</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> ssp.</li> <li>• <i>Corynebacterium</i> ssp. *</li> <li>• <i>Lactobacillus</i> ssp.</li> <li>• <i>Dermabacter hominis</i> *</li> <li>• sonstige Streptokokken</li> </ul>

Legende: Mit \* markierte Erreger wurden selbstständig eingeteilt

### 2.2.2 Gruppierung nach NIHSS

Für die Quantifizierung der Schwere der Schlaganfälle fand die Verwendung des NIHSS statt, welcher im Jahr 1989 von Brott et al. vorgestellt wurde und seither international in vielen Kliniken angewendet wird (49). Anhand eines Fragebogens werden je nach Ausprägung der neurologischen Einschränkungen 0 – 42 Punkte vergeben. Ein hoher Punktwert entspricht hierbei einer starken Symptomatik, ein Punktwert von Null beschreibt das Fehlen Schlaganfall-typischer Symptome zum Zeitpunkt der Untersuchung. Dieser Fragebogen wurde mehrfach auf Reproduzierbarkeit und

Aussagekraft hin untersucht und zeigte auch bei Untersuchern aus nicht-neurologischen Fachgebieten nach ausreichendem Training zufriedenstellende Ergebnisse (77).

Als Ausgangswert diente der NIHSS bei Aufnahme in das Primärkrankenhaus, wofür die Überweisungsepikrisen gesichtet wurden. Bei nicht dokumentiertem NIHSS wurde dieser anhand der neurologischen Aufnahmeuntersuchung des Primärkrankenhauses nachträglich ermittelt. Hierfür wurde die aktuelle Liste des *National Institutes of Health* verwendet (78). Die Patient\*innen wurden daraufhin in vier Gruppen unterteilt, Patient\*innen ohne ermittelbaren NIHSS (S0), Patient\*innen mit *NIHSS* < 5 (S1), Patient\*innen mit *NIHSS* 5 – 13 (S2) und Patient\*innen mit *NIHSS* > 13 (S3). Bei der Einteilung der Gruppen erfolgte eine Orientierung an vorherigen Studien von Rocco et al. sowie Schlegel et al. (27, 79). Die Gruppen wurden schließlich mittels Chi-Quadrat-Test auf die Häufigkeit multiresistenter Erreger hin miteinander verglichen. Zudem erfolgte eine binäre logistische Regression ohne Aufteilung in Gruppen. Zur statistischen Auswertung innerhalb der Gruppe S wurden die Patient\*innen der Gruppe S0 nicht mit einberechnet.

### 2.3 Multiresistente Erreger

Für die Definition multiresistenter Erreger erfolgte eine Orientierung an der Arbeit von Magiorakos et al., die für *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* ssp. und *Pseudomonas aeruginosa* jeweils eindeutige Regeln zur Einteilung in nicht-multiresistente und multiresistente Erreger erstellten. Hierbei wurde überprüft, ob die Keime gegen Leitsubstanzen verschiedener Antibiotikaklassen resistent oder sensibel sind (siehe Tabelle 3; aufgeführt sind jene Leitsubstanzen, für welche auch eine Resistenztestung durchgeführt wurde). Ab einer Resistenz gegen Leitsubstanzen aus mindestens drei verschiedenen Klassen wurde von einer Multiresistenz gesprochen, eine intermediäre Resistenz wurde als sensibel gewertet (80). Für Erreger, die nicht in die oben genannten Gruppen fielen (in der vorliegenden Arbeit *Aerococcus urinae*, *Candida* ssp., *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium striatum* und *Streptococcus agalactiae*) wurde die jeweilige Resistenzlage individuell überprüft. In den betroffenen Fällen zeigte sich eine Resistenz gegen maximal zwei Antibiotika, woraufhin diese als nicht-multiresistent eingeordnet wurden. Methicillin-resistenter *Staphylococcus epidermidis* wurde als multiresistent eingestuft.

Tabelle 3: Antibiotika-Leitsubstanzen zur Einteilung in multiresistente Erreger nach Magiorakos et al. (80)

<b>Antibiotikaklassen</b>	<b>Leitsubstanzen</b>	<b>Enterobacteriaceae</b>	<b>Staphylococcus aureus</b>	<b>Enterococcus ssp.</b>	<b>Pseudomonas aeruginosa</b>
Aminoglykoside	Gentamicin	X	X	X*	X
	Tobramycin	X			X
	Amikacin	X			X
Ansamycine	Rifampicin		X		
Antipseudomonale Penicilline + $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren	Piperacillin & Tazobactam	X			X
$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Oxacillin		X		
Carbapeneme	Ertapenem	X			
	Imipenem	X		X	X
	Meropenem	X		X	X
Cephalosporine	Cefazolin	X			
	Cefuroxim	X			
	Cefotaxim	X			
	Ceftriaxon	X			
	Ceftazidim	X			X
	Cefepim	X			X
Cephamycine	Cefoxitin	X			
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	X	X	X	X
	Levofloxacin			X	X
	Moxifloxacin		X	X	
Folsäurestoffwechselinhibitoren	Cotrimoxazol	X	X		
Fusidinsäure	Fusidinsäure		X		
Glycopeptid-Antibiotika	Teicoplanin		X	X	
	Vancomycin		X	X	
Glycylcycline	Tigecyclin	X	X	X	
Lincosamide	Clindamycin		X		

Tabelle 3: Fortsetzung

<b>Antibiotikaklassen</b>	<b>Leitsubstanzen</b>	<b>Enterobacteriaceae</b>	<b>Staphylococcus aureus</b>	<b>Enterococcus ssp.</b>	<b>Pseudomonas aeruginosa</b>
Lipopeptide	Daptomycin		X	X	
Makrolide	Erythromycin		X		
Oxazolidinone	Linezolid		X	X	
Penicilline	Ampicillin	X		X	
Penicilline + $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren	Amoxicillin & Clavulansäure	X			
	Ampicillin & Sulbactam	X			
Phosphonige Säuren	Fosfomycin	X	X		X
Polymyxine	Colistin	X			X
Tetracycline	Doxycyclin	X	X	X	

Legende: X: vorliegende Resistenz zu berücksichtigen; mit \* markiert: high level (erhöhte Dosierung)

## 2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dario Zocholl vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité, sowie mit Herrn PD Dr. Nils Lahmann von der Forschungsgruppe Geriatrie der Charité. Zur Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS (Version 25 und Version 26; IBM, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika) unter Windows 10 verwendet. Zur Darstellung der nominalen Daten wurden Fallzahlen und Prozentzahlen verwendet, bei metrischen Daten der Median sowie der Interquartilsabstand.

### 2.4.1 Signifikanzanalyse

Für die statistischen Analysen wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt. Signifikante Ergebnisse wurden in den Abbildungen und Tabellen jeweils durch fette Buchstaben markiert.

Zum Vergleich der beiden Gruppen S und N wurde für metrische Daten der Mann-Whitney-U-Test und für nominale Daten der Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei einer erwarteten Zelhäufigkeit  $\leq 5$  wurde der Exakte Fisher-Test angewandt.

Zum Vergleich der Gruppen S0 – S3 wurde für metrische Daten der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für die Analyse, ob die Schwere des Schlaganfalls einen Einfluss auf die Prävalenz multiresistenter Erreger hatte, wurden nur die Gruppen S1 – S3 miteinander verglichen.

### 2.4.2 Logistische Regressionsanalyse

Um festzustellen, ob es andere unabhängige Risikofaktoren für eine Harnwegsinfektion mit multiresistenten Erregern in der Patient\*innenkohorte gab, wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variablen und mehreren unabhängigen Variablen gibt. Als abhängige Variable wurde die Besiedelung mit einem multiresistenten Erreger verwendet. Hierbei handelt es sich um eine binäre Variable (ja; nein), aus diesem Grund erfolgte eine binäre logistische Regression. Die unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) wurden als gängige, allgemeine Vergleichsparameter mit in die Analyse aufgenommen. Zudem wurden weitere Variablen in die Untersuchung mit aufgenommen, welche aus klinischer Sicht einen Einfluss vermuten ließen. Hierzu zählten neben dem Ereignis Schlaganfall auch eine Antibiotika-Einnahme in den 30 Tagen vor Entnahme der positiven Urinkultur, eine akute oder chronische Nierenerkrankung (ICD-10-CM N17-N19), Diabetes mellitus als bekannte Vorerkrankung, sonstige komplizierende Faktoren (ohne Diabetes mellitus und bekannte Nierenerkrankungen, siehe Kapitel 3.4) sowie die Anzahl der Tage zwischen Aufnahme im EGZB und Urinkulturentnahme. Die unabhängigen Variablen wurden auf hinreichende Signifikanz getestet, wobei auch hier das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  beibehalten wurde. Zudem wurden für die Korrelate OR mit 95%-KI berechnet, um ihren Einfluss auf die abhängige Variable beschreiben zu können. Die OR beschreibt das Chancenverhältnis und gibt an, wie stark ein vermuteter Risikofaktor mit dem Vorfinden oder dem Eintreten einer bestimmten Erkrankung zusammenhängt. In der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse der vorliegenden Arbeit deutet eine  $OR > 1$  auf einen positiv prädiktiven Einfluss der unabhängigen Variablen auf das Vorliegen einer Multiresistenz, während eine  $OR < 1$  einen schützenden Effekt vor einer

Multiresistenz aufzeigt. Eine  $OR = 1$  wiederum beschreibt, dass die unabhängige Variable keinen Einfluss auf die abhängige Variable hat.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

Zunächst wurden alle 1120 Patient\*innen des EGZB, bei denen im Beobachtungszeitraum Dezember 2015 bis Januar 2017 mindestens eine Urinkulturanalyse durch das Labor Berlin durchgeführt wurde, in die Studie aufgenommen. Nachdem die Ausschlusskriterien, beschrieben in Kapitel 2.2, angewendet wurden, verblieben noch 507 Patient\*innen in der Studie (siehe Abbildung 1).

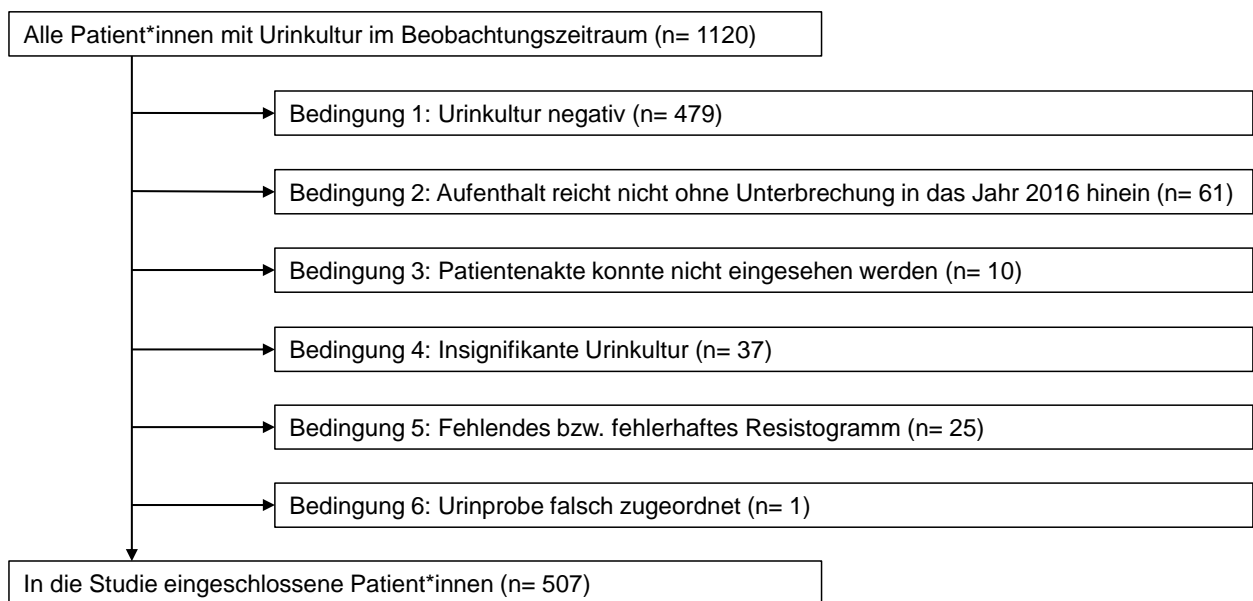


Abbildung 1: Studienpopulation

Die Patient\*innen wurden entsprechend der Fragestellung anhand ihrer Historie in zwei Gruppen aufgeteilt. 46 Patient\*innen mit postakutem Schlaganfall wurden der Gruppe S („Stroke“) zugeteilt, die restlichen 461 Patient\*innen ohne postakuten Schlaganfall der Gruppe N („No-Stroke“; siehe Abbildung 2). Zur Identifizierung der Patient\*innen mit Schlaganfall wurden die für sie kodierten Erkrankungen anhand des ICD-10-CM herangezogen, als Definition für einen postakuten Schlaganfall zählten maximal 60 Tage zwischen Insult und Abnahme der gewerteten Urinprobe (siehe Kapitel 2.2).

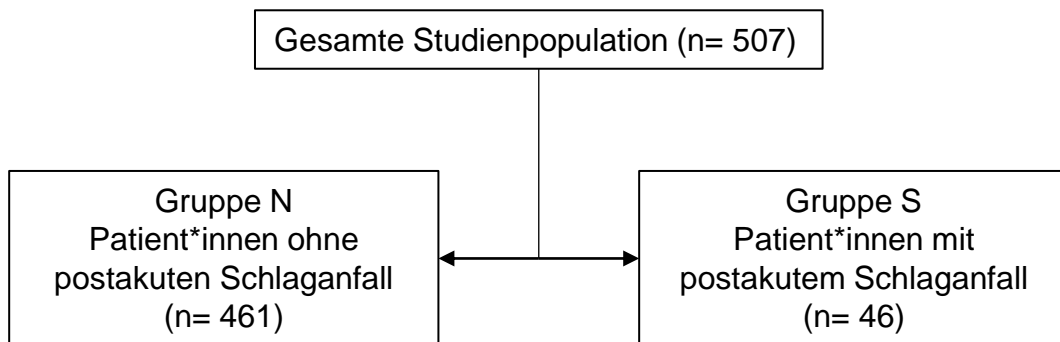


Abbildung 2: Aufteilung der Studienpopulation in Gruppe N und S

Die Patient\*innen der Gruppe S wurde anhand des NIHSS weiterhin in vier Untergruppen unterteilt. Patient\*innen mit einem NIHSS unter 5 wurden der Gruppe S1 ( $n = 11$ ; 23,9%), Patient\*innen mit einem NIHSS zwischen 5 und 13 der Gruppe S2 ( $n = 18$ ; 39,1%) und Patient\*innen mit einem NIHSS über 13 der Gruppe S3 ( $n = 10$ ; 21,7%) zugeteilt (siehe Abbildung 3). Patient\*innen ohne ermittelbaren NIHSS wurden der Gruppe S0 zugeführt ( $n = 7$ ; 15,7%; siehe Kapitel 2.2.2). Die Gruppe S0 wurde nicht für die statistische Auswertung innerhalb der Gruppe S verwendet. Eine eigenständige Bestimmung des NIHSS erfolgte bei 15,2% ( $n = 7$ ) der Patient\*innen der Gruppe S.

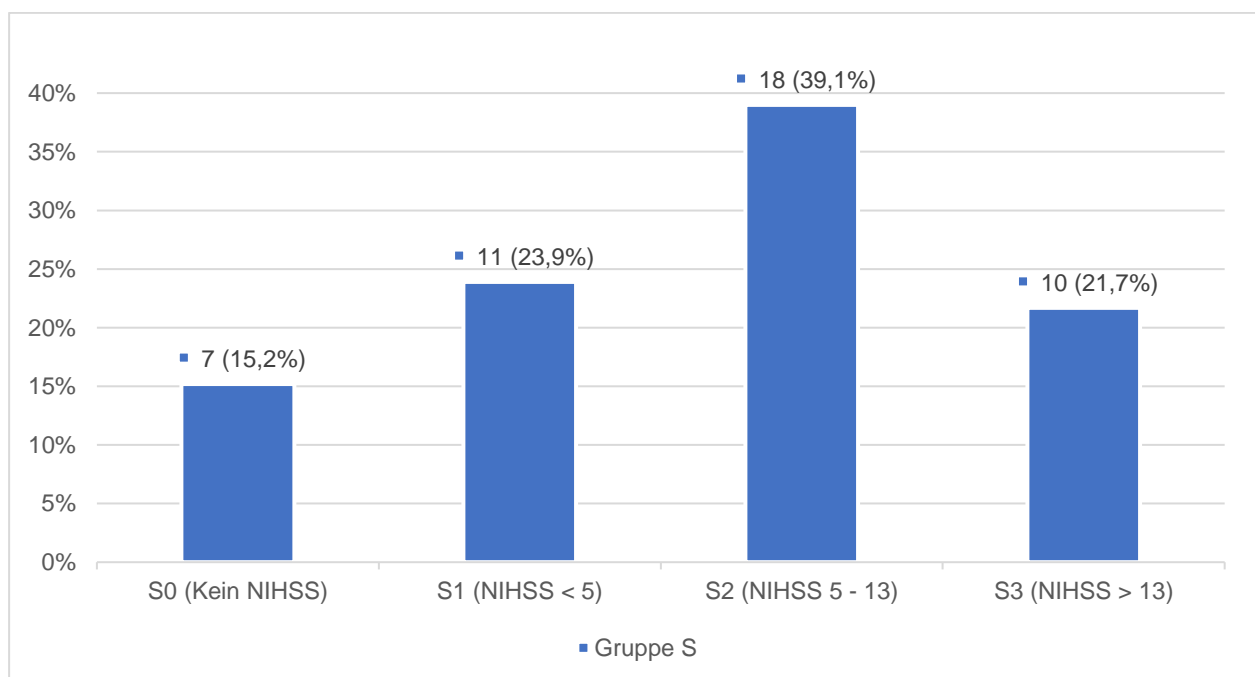


Abbildung 3: Aufteilung der Gruppe S in S0 – S3 anhand des NIHSS

Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %); NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale



### 3.2 Basischarakteristika

Die beiden Gruppen N und S wurden anschließend hinsichtlich der erfassten demographischen Basisparameter Alter, Geschlecht und BMI miteinander verglichen (siehe Tabelle 4). Das mediane Alter betrug in beiden Gruppen ca. 80 Jahre. Sowohl in Gruppe N als auch Gruppe S fanden sich prozentual mehr Frauen als Männer (insgesamt 68,8% weiblich). Im direkten Vergleich der demographischen Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (p-Werte hier aus univariaten Berechnungen).

Tabelle 4: Demographische Parameter der Gruppen N und S

Parameter	Gruppe N	Gruppe S	n	p-Wert
Alter [Jahre]	80 (75 – 86)	79,50 (75 – 85,25)	507	0,532
BMI [kg / m <sup>2</sup> ]	24,50 (21,60 – 28,58)	25,70 (21,65 – 27,75)	477	0,904
Männlich	142 (30,8%)	16 (34,8%)	158	0,578
Weiblich	319 (69,2%)	30 (65,2%)	349	0,578

Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %) oder Median (1. Quartil – 3. Quartil); BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; m: Meter; n: Anzahl der Patient\*innen

Auch die Untergruppen S0 – S3 wurden miteinander verglichen (siehe Tabelle 5). Hier wurde eine größere Heterogenität der Basischarakteristika verzeichnet, signifikante Unterschiede ließen sich jedoch auch hier bei univariater Betrachtung und geringer Fallzahl nicht nachweisen.

Tabelle 5: Demographische Parameter der Gruppen S0 – S3

Parameter	Gruppe S0	Gruppe S1	Gruppe S2	Gruppe S3	n	p-Wert
Alter [Jahre]	76 (73 – 82)	85 (75 – 88)	81,5 (69,5 – 85,5)	78 (75,75 – 86)	46	0,511*
BMI [kg / m <sup>2</sup> ]	29,65 (21,20 – 32,40)	25,65 (21,28 – 28,00)	25,80 (22,55 – 26,55)	25,00 (21,05 – 25,93)	41	0,497*
Männlich	2 (28,6%)	3 (27,3%)	7 (38,9%)	4 (40,0%)	16	0,920
Weiblich	5 (71,4%)	8 (72,7%)	11 (61,1%)	6 (60,0%)	30	0,920

Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %) oder Median (1. Quartil – 3. Quartil); BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; m: Meter; n: Anzahl der Patient\*innen; p-Werte ermittelt anhand Exaktem Fisher-Test, bei Markierung mit \* mittels Kruskal-Wallis-Test

Bei 32 (69,6%) Patient\*innen handelte es sich um einen ischämischen Schlaganfall, bei zwölf (26,1%) um einen hämorrhagischen Schlaganfall und bei zwei (4,3%) um eine Kombination aus ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall. Die Ätiologie des Schlaganfalls konnte bei 42 (91,3%) Patient\*innen durch Computertomographie,

Magnetresonanztomographie, computertomographische Angiographie oder Duplexsonographie nachgewiesen werden. Bei den restlichen vier (8,7%) Patient\*innen konnte der Schlaganfall nicht bildmorphologisch dargestellt werden, sodass die Diagnose anhand der klinischen Ausprägung gestellt wurde.

Im Durchschnitt wurden die Patient\*innen der Gruppe S 10,7 Tage nach dem Insult im EGZB aufgenommen (*Median = 8 Tage, Interquartilsabstand 6,75 – 13,25 Tage*). Der Harnwegsinfekt wurde bei ihnen im Durchschnitt 18,5 Tage nach dem Insult diagnostiziert (*Median = 17 Tage; Interquartilsabstand 11,0 – 24,25 Tage*).

### 3.3 Untersuchung auf Häufigkeit der Erreger

Durch die Anwendung der Signifikanzkriterien für die Urinkulturen (siehe Kapitel 2.2.1) stellte sich bei 37 Patient\*innen heraus, dass es sich nicht um eine signifikante Bakteriurie (beziehungsweise einen Harnwegsinfekt) handelte, wodurch sie von der Studie ausgeschlossen wurden. Bei den letztendlich in die Studie eingeschlossenen 507 Patient\*innen wurden bei 407 (80,3%) Patient\*innen ein Erreger und bei 100 (19,7%) Patient\*innen zwei Erreger in signifikanter Konzentration festgestellt.

Vor Anwendung der Signifikanzkriterien waren bei den 507 Patient\*innen insgesamt 676 Erreger im Urin nachweisbar (siehe Abbildung 4), wovon sich wiederum 69 (10,21%) als nicht signifikant herausstellten, wodurch 607 Erreger in signifikanter Konzentration für die Resistenzanalyse in der Studie verblieben.

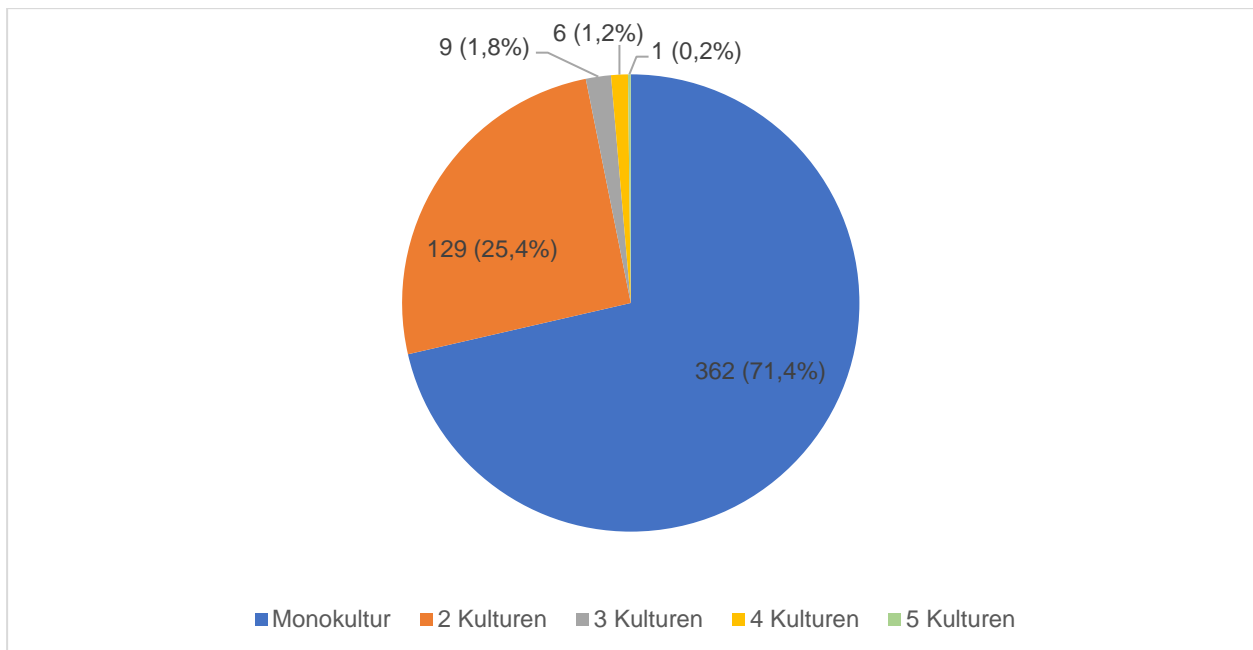


Abbildung 4: Anzahl der Kulturen je Probe vor Signifikanzanalyse  
 Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %)

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Erreger ist in Tabelle 6 aufgelistet, der häufigste Erreger war mit 40,5% ( $n = 246$ ) *Escherichia coli*. Zwischen Gruppe N und S zeigten sich hier keine bedeutenden Unterschiede.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Erreger in den Gruppen N und S

Erreger	Gruppe N	Gruppe S	Insgesamt
<i>Escherichia coli</i>	226 (40,6%)	20 (40,0%)	246 (40,5%)
<i>Enterococcus</i> ssp.	148 (26,6%)	13 (26,0%)	161 (25,5%)
<i>Klebsiella</i> ssp.	59 (10,6%)	6 (12,0%)	65 (10,7%)
<i>Proteus</i> ssp.	32 (5,7%)	3 (6,0%)	35 (5,8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (4,7%)	2 (4,0%)	28 (4,6%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	18 (3,2%)	2 (4,0%)	20 (3,3%)
<i>Enterobacter</i> ssp.	19 (3,4%)	1 (2,0%)	20 (3,3%)
<i>Citrobacter</i> ssp.	9 (1,6%)	1 (2,0%)	10 (1,6%)
<i>Morganella</i> ssp.	4 (0,7%)	1 (2,0%)	5 (0,8%)
<i>Candida</i> ssp.	2 (0,4%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)
Sonstige grampositive Erreger	5 (0,9%)	1 (2,0%)	6 (1,0%)
Sonstige gramnegative Erreger	9 (1,6%)	0 (0,0%)	9 (1,5%)

Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %)

### 3.4 Risikostratifizierung der Studienpopulation

Zur weiteren Risikostratifizierung erfolgte eine Orientierung an der S3-Leitlinie für unkomplizierte, ambulant erworbene Harnwegsinfektionen. Darin werden Risikofaktoren für das Vorliegen von komplizierten Harnwegsinfektionen aufgeführt, welche einen potentiell schwereren Verlauf sowie ein häufigeres Auftreten begünstigen (69). Auch hierfür wurden die kodierten Diagnosen nach ICD-10-CM aus der digitalen Patientenakte verwendet. Insgesamt hatten 61,7% ( $n = 313$ ) der Patient\*innen mindestens einen komplizierenden Faktor. Am häufigsten waren hierbei Niereninsuffizienzen mit 41,2% ( $n = 209$ ) und Diabetes mellitus mit 29,2% ( $n = 148$ ) vertreten. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen N und S zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der komplizierenden Faktoren (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung komplizierender Faktoren für Harnwegsinfektionen in der Studienpopulation

Komplizierende Faktoren (ICD-10-CM-Kodierung)	Gruppe N	Gruppe S	Insgesamt	p-Wert
<b>Angeborene anatomische Veränderungen</b>				
Phimose (N47)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Angeborene Fehlbildungen des Harnsystems (Q60 – Q64)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<b>Erworbene anatomische Veränderungen</b>				
Neubildungen der Harnorgane (C64 – C68; D30; D41)	10 (2,2%)	0 (0,0%)	10 (2,0%)	0,610 *
Urolithiasis (N20 – N23)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Prostatahyperplasie (N40) (nur Männer)	28 (19,7%)	2 (12,5%)	30 (19,0%)	0,738 *
Harnröhrenstriktur (N35; N99.1)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1,000 *
Sonstige Krankheiten der Harnblase oder der Harnröhre (N32; N36)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	5 (1,0%)	1,000 *
<b>Funktionelle Veränderungen</b>				
Niereninsuffizienz (N17 – N19; N99.0)	192 (41,6%)	17 (37,0%)	209 (41,2%)	0,538
Sonstige Krankheiten der Niere und des Urethers (N25 – N29)	6 (1,3%)	0 (0,0%)	6 (1,2%)	1,000 *
Neuromuskuläre Dysfunktion der Harnblase (N31)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	5 (1,0%)	1,000 *
<b>Störungen der Immunität</b>				
HIV-Krankheit (B20 – B24)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Krankheiten der Leber (K70 – K77)	16 (3,5%)	0 (0,0%)	16 (3,2%)	0,383 *
Chemotherapie (Z51.0 – Z51.2)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<b>Weitere Risikofaktoren</b>				
Diabetes mellitus (E10 – E14)	137 (29,7%)	11 (23,9%)	148 (29,2%)	0,409
<b>Insgesamt</b>	<b>289 (62,7%)</b>	<b>24 (52,2%)</b>	<b>313 (61,7%)</b>	<b>0,162</b>

Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %); p-Werte ermittelt anhand Chi-Quadrat-Test nach Pearson, bei Markierung mit \* mittels Exaktem Fisher-Test; ICD-10-CM: International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification

### 3.5 Untersuchung auf primäre Fragestellung: Multiresistenz

Im nächsten Schritt wurden die Gruppen in Hinsicht auf die primäre Fragestellung, des Auftretens multiresistenter Erreger in Abhängigkeit eines in den letzten 60 Tagen erfolgten Schlaganfalls, untersucht. Dabei zeigten sich in der Gruppe ohne postakuten Schlaganfall eine höhere Prävalenz multiresistenter Erreger als in der Gruppe mit postakutem Schlaganfall. In Gruppe N hatten 31,5% ( $n = 145$ ) der Patient\*innen einen multiresistenten Erreger im Urin, in Gruppe S waren es 23,9% ( $n = 11$ ) (siehe Abbildung 5). Der Unterschied zeigte im Chi-Quadrat-Test nach Pearson keine statistische Signifikanz ( $p = 0,291$ ).

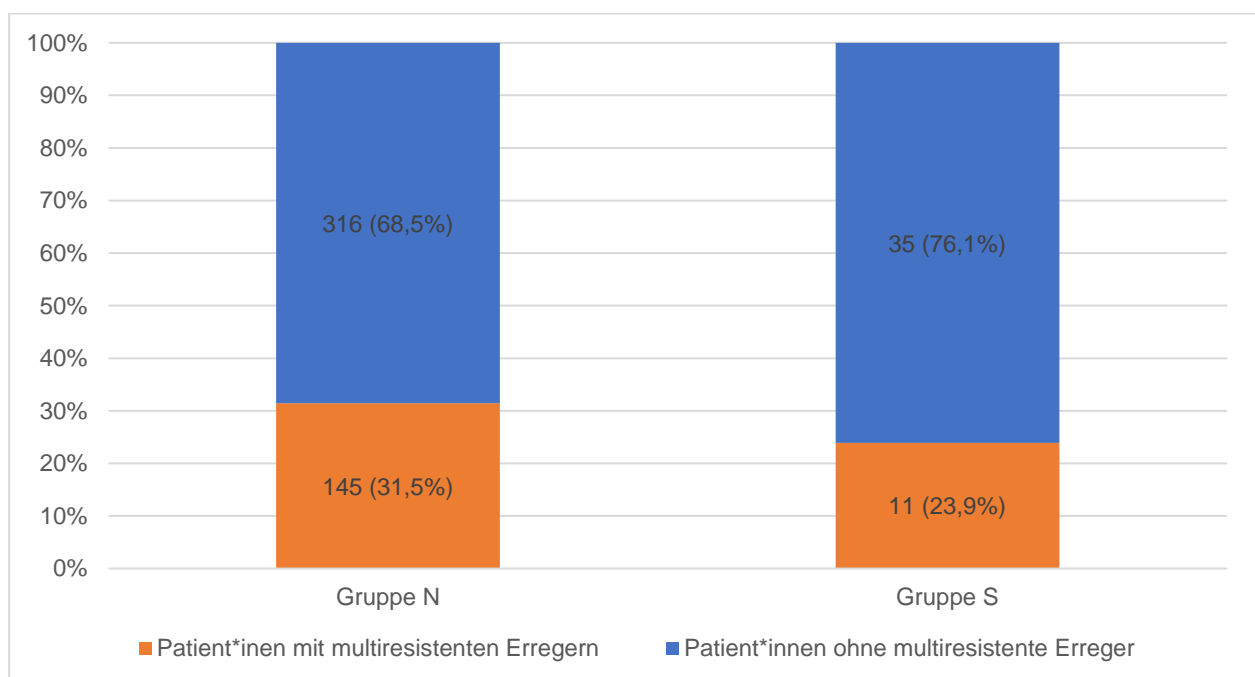


Abbildung 5: Patient\*innenanteil mit multiresistenten und nicht-multiresistenten Erregern in den Gruppen N und S  
Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %)

In Tabelle 8 ist die Häufigkeitsverteilung der multiresistenten Erreger in den Gruppen N und S sowie in der gesamten Studienpopulation aufgeführt. Auf eine statistische Auswertung der Unterschiede wurde verzichtet.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung multiresistenter Erreger in den Gruppen N und S

Erreger	Gruppe N	Gruppe S	Insgesamt
<i>Escherichia coli</i>	87 (56,9%)	5 (41,7%)	92 (55,8%)
<i>Klebsiella</i> ssp.	17 (11,1%)	3 (25,0%)	20 (12,1%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (9,2%)	2 (16,7%)	16 (9,7%)
<i>Enterococcus</i> ssp.	9 (5,9%)	2 (16,7%)	11 (6,7%)
<i>Enterobacter</i> ssp.	8 (5,2%)	0 (0,0%)	8 (4,8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (4,6%)	0 (0,0%)	7 (4,2%)
<i>Proteus</i> ssp.	6 (3,9%)	0 (0,0%)	6 (3,6%)
<i>Citrobacter</i> ssp.	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)
Sonstige Grampositive	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)
Sonstige Gramnegative	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)

Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %)

Um festzustellen, ob es einen statistischen Zusammenhang zwischen der Stärke des Schlaganfalls (eingeteilt in die Gruppen S1 – S3) und dem Vorkommen von multiresistenten Erregern gibt, wurde ein Exakter Fisher-Test durchgeführt. Hierbei zeigte sich keine signifikante Relation bei einem  $p = 0,900$ . Die Prävalenz multiresistenter Erreger in den jeweiligen Gruppen ist in Abbildung 6 dargestellt.

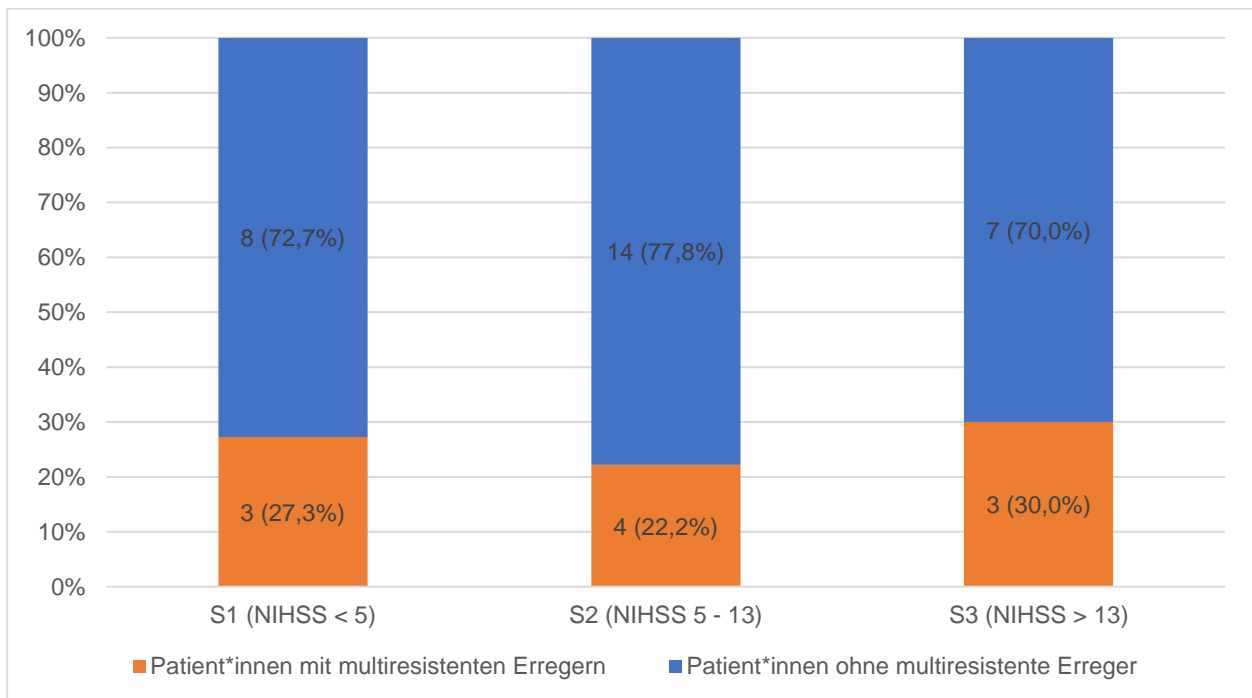


Abbildung 6: Patient\*innenanteil mit multiresistenten und nicht-multiresistenten Erregern in den Gruppen S1 – S3  
 Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %)





in der Studienpopulation als signifikant protektiv vor einer Besiedelung mit einem multiresistenten Erreger, wobei der Einfluss mit einer  $OR = 0,968$  (95% –  $KI$  0,941 – 0,997) gering ist.

Der Einfluss der unabhängigen Variable Schlaganfall zeigte sich auch hier als nicht signifikant ( $OR$  0,654; 95% –  $KI$  0,302 – 1,417;  $p = 0,281$ ). Dies deckt sich mit den Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests (vergleiche Kapitel 3.5).

Tabelle 9: Binäre logistische Regression - abhängige Variable: multiresistente Erreger im Urin

	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>Odds Ratio (95%-KI)</b>
<b>Vorangehend Antibiose erhalten</b>	0,799	0,257	<b>0,002</b>	<b>2,223 (1,342 – 3,683)</b>
<b>Niereninsuffizienz (ICD-10-CM N17 – N19)</b>	0,676	0,215	<b>0,002</b>	<b>1,967 (1,290 – 2,999)</b>
<b>Alter</b>	-0,032	0,015	<b>0,029</b>	<b>0,968 (0,941 – 0,997)</b>
Sonstige komplizierende Faktoren	0,345	0,302	0,253	1,413 (0,781 – 2,556)
Diabetes mellitus (ICD-10-CM E10 – E14)	-0,388	0,244	0,112	0,679 (0,420 – 1,095)
Schlaganfall	-0,425	0,394	0,281	0,654 (0,302 – 1,417)
Geschlecht	0,114	0,233	0,626	1,120 (0,709 – 1,770)
BMI	-0,015	0,018	0,405	0,985 (0,952 – 1,020)
Tage zwischen KH-Aufnahme und Kulturentnahme	0,003	0,018	0,849	1,003 (0,969 – 1,039)

Legende: *B*: Regressionskoeffizient; *SE*: Standardfehler; *KI*: Konfidenzintervall; *ICD-10-CM*: International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification; *BMI*: Body-Mass-Index

Sowohl das Alter als auch das Vorkommen chronischer oder akuter Nierenerkrankungen ist in den Gruppen S und N nicht signifikant unterschiedlich ausgeprägt (siehe Kapitel 3.2 und Kapitel 3.4). Auch bei der Verabreichung von Antibiotika vor Urinkulturentnahme war zwischen den beiden Gruppen im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied festzustellen ( $p = 0,888$ ).

### 3.7 Kalkulierte und resistogrammgerechte Antibiotikagabe

Erhielten die Patient\*innen im Rahmen des Harnwegsinfektes eine Antibiose, wurde dies aufgezeichnet und analysiert. Dabei erfolgte eine Differenzierung zwischen kalkulierter Gabe und Verabreichung erst nach Ergebnis des Resistogramms. Im Anschluss wurde untersucht, ob die gewählten Antibiotika sowohl bei der kalkulierten Gabe, als auch bei

der sogenannten „resistogrammgerechten“ Gabe eine adäquate Therapie darstellten, die jeweiligen Erreger also sensibel beziehungsweise intermediär sensibel auf das Antibiotikum reagierten. Wurde die Antibiotikatherapie im Verlauf angepasst erfolgte auch hier eine Aufzeichnung und Analyse.

In der Studienpopulation erhielten 30% ( $n = 153$ ) eine kalkulierte Antibiose. Im Resistogramm zeigte sich schließlich, dass bei 30% ( $n = 46$ ) dieser Patient\*innen mindestens ein Erreger resistent gegen das gewählte Antibiotikum (beziehungsweise die gewählten Antibiotika) ist. Bei weiteren 9% ( $n = 14$ ) wurde mindestens einer der Erreger nicht auf das verabreichte Antibiotikum getestet (siehe Abbildung 8). Die Antibiose der Patient\*innen dieser beiden Gruppen wurde nach der Durchführung des Resistogramms bei 57% ( $n = 34$ ) gewechselt, jedoch in zwei Fällen erneut in ein Antibiotikum, das laut Resistogramm nicht geeignet war. Der Erreger von fünf Patient\*innen wurde laut Labor als intermediär auf das kalkuliert verabreichte Antibiotikum eingestuft, dieses wurde in drei Fällen in ein resistogrammgerechtes Antibiotikum geändert, in einem Fall weiter verabreicht und in einem Fall in ein nicht-resistogrammgerechtes Antibiotikum gewechselt.

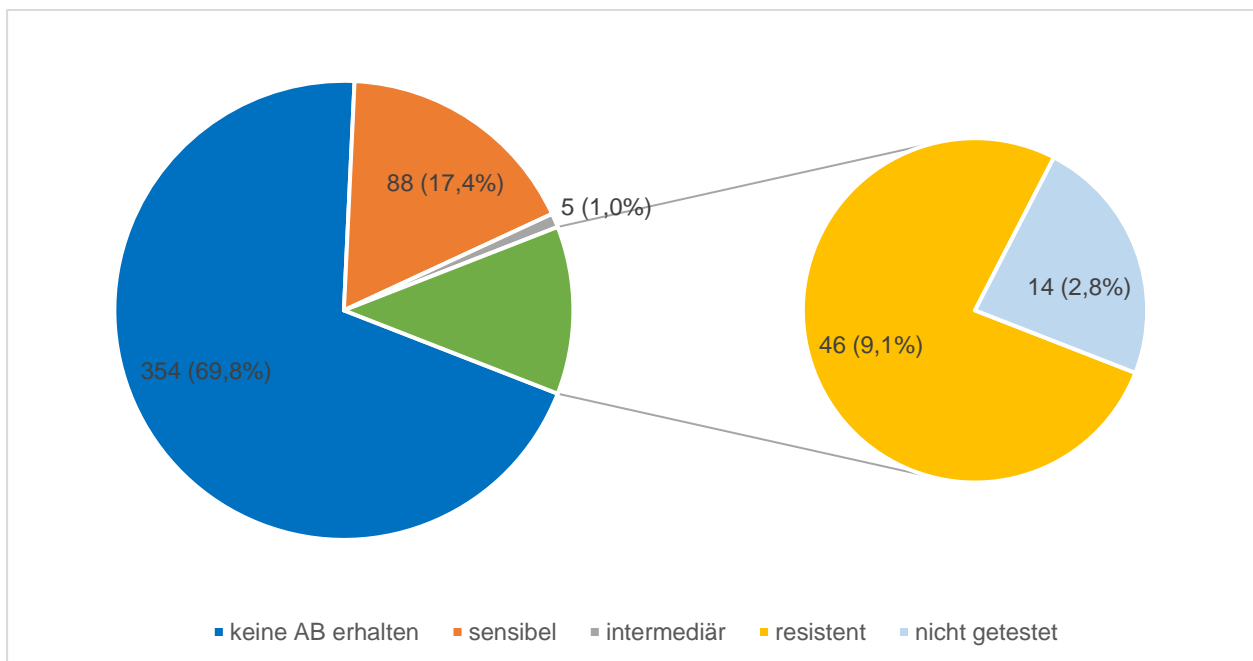


Abbildung 8: Häufigkeit kalkulierter Antibiotikagabe und ihre Übereinstimmung mit dem Resistogramm  
 Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %); AB: Antibiose

Bei einem Therapiebeginn zwei oder mehr Tage nach Abnahme der Urinkultur, oder bei Wechsel der laufenden, kalkulierten Antibiose in diesem Zeitraum, wurde diese als

„resistogrammgerichte“ Antibiose bezeichnet. Dies geschah bei 38% ( $n = 193$ ) der Patient\*innen. Jedoch war das gewählte Antibiotikum bei 9% ( $n = 17$ ) dieser Patient\*innen kein laut Resistogramm geeignetes Antibiotikum, da der oder die Erreger entweder resistent dagegen waren (wie bei 11 Patient\*innen der Fall), oder nicht auf das verwendete Antibiotikum hin getestet wurden (wie bei 6 Patient\*innen der Fall; siehe Abbildung 9).

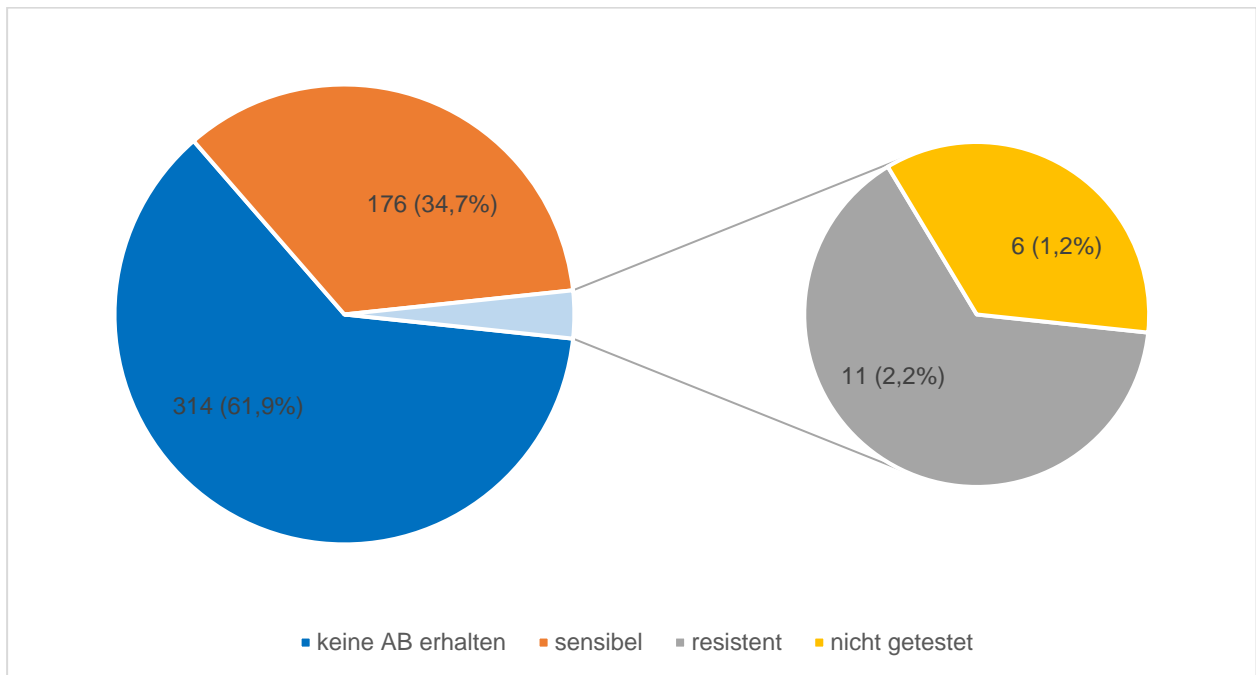


Abbildung 9: Häufigkeit „resistogrammgerechter“ Antibiotikagabe und ihre Übereinstimmung mit dem Resistogramm  
 Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %); AB: Antibiose

Die verwendeten Antibiotika sind in Tabelle 10 aufgeführt. Zusätzlich ist ersichtlich, wie häufig sich welches kalkulierte Antibiotikum als resistogrammgerichtet herausstellte. Hierzu wurden jene Fälle gezählt, bei denen der oder die Erreger sensibel oder intermediär auf das verwendete Antibiotikum getestet wurden.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der verwendeten Antibiotika

Antibiotikum	Kalkulierte Gabe	Kalkuliertes Antibiotikum resistogrammgerecht	„Resistogrammgerechte“ Gabe
Keine Antibiose	354 (69,8%)	-	314 (61,9%)
Ciprofloxacin	36 (7,1%)	23 (63,9%)	41 (8,1%)
Tazobactam & Piperacillin	35 (6,9%)	28 (80%)	17 (3,4%)
Ampicillin & Sulbactam	29 (5,7%)	14 (48,3%)	39 (7,7%)
Cotrimoxazol	18 (3,6%)	12 (66,7%)	32 (6,3%)
Levofloxacin	7 (1,4%)	1 (14,3%)	11 (2,2%)
Fosfomycin	7 (1,4%)	0 (0,0%)	5 (1,0%)
Meropenem	6 (1,2%)	5 (83,3%)	9 (1,8%)
Ceftriaxon	5 (1,0%)	4 (80%)	3 (0,6%)
Cefuroxim	3 (0,6%)	2 (66,7%)	8 (1,6%)
Imipenem	2 (0,4%)	2 (100,0%)	10 (2,0%)
Vancomycin	2 (0,4%)	1 (50,0%)	5 (1,0%)
Amoxicillin & Clavulansäure	1 (0,2%)	0 (0,0%)	-
Ampicillin	-	-	4 (0,8%)
Ceftazidim	-	-	2 (0,4%)
Nitrofurantoin	-	-	1 (0,2%)
Amoxicillin	-	-	1 (0,2%)
Doxycyclin	-	-	1 (0,2%)
Flucloxacillin	-	-	1 (0,2%)
Kombination mehrerer Antibiotika	2 (0,4%)	1 (50,0%)	3 (0,6%)

Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %)

Zusätzlich erfolgte ein Vergleich, wie häufig sich die kalkulierte Antibiose bei nicht multiresistenten Keimen im Vergleich zu multiresistenten Keimen als resistogrammgerecht herausstellte. Bei nicht multiresistenten Erregern war diese in 70,5% ( $n = 74$ ) der Fälle resistogrammgerecht, verglichen mit 39,6% ( $n = 19$ ) der Fälle bei multiresistenten Erregern (siehe Abbildung 10).

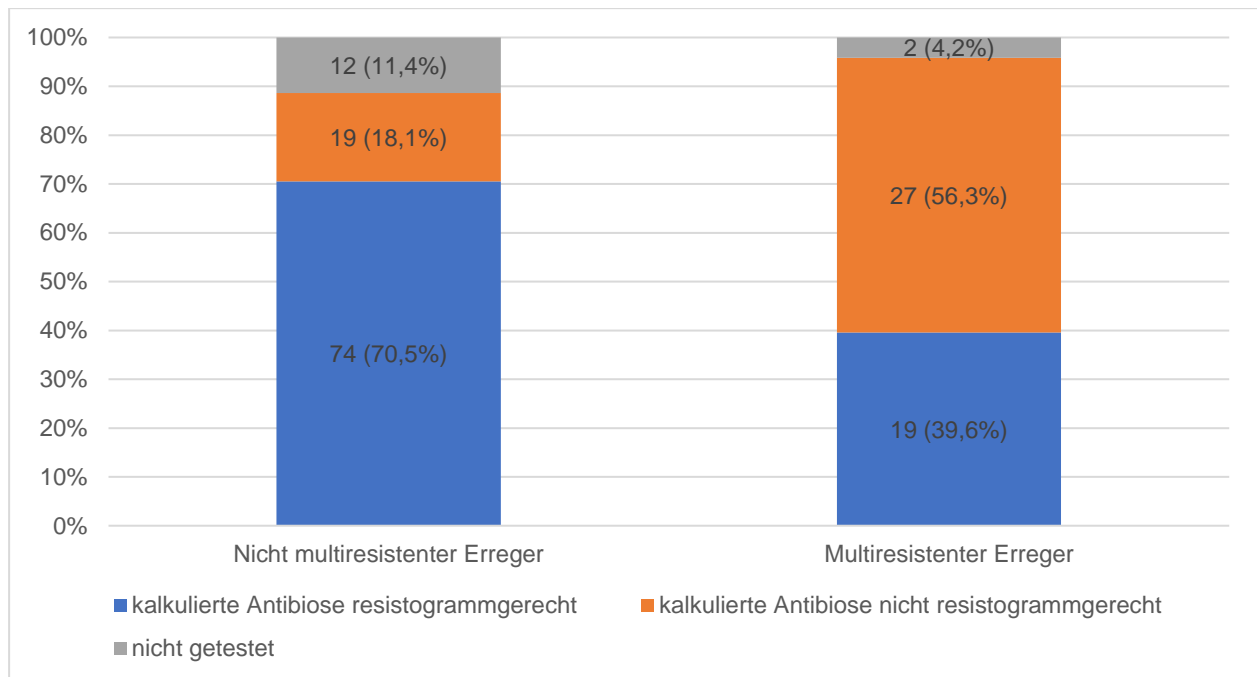


Abbildung 10: Anteil resistogramgerechter kalkulierter Antibiose bei nicht multiresistenten und multiresistenten Erregern

Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %)

### 3.8 Urinteststreifen

Bei 81,5% ( $n = 413$ ) der Patient\*innen wurde eine Urinanalyse mittels Urinteststreifen durchgeführt, welcher von dem medizinischen Personal des EGZB visuell abgelesen und ausgewertet wurde. Werte der Leukozytenesterase-Messung von 10 bis 25 Leukozyten /  $\mu\text{l}$  wurden zusammengefasst, ebenso Werte von 70 – 75 Leukozyten /  $\mu\text{l}$ . Die Ergebnisse der Leukozytenesterase-Messung sind in Abbildung 11 ersichtlich, die Ergebnisse der Nitrit-Messung in Abbildung 12. Bei 86,4% ( $n = 357$ ) der getesteten Patient\*innen war mindestens ein Testergebnis positiv.

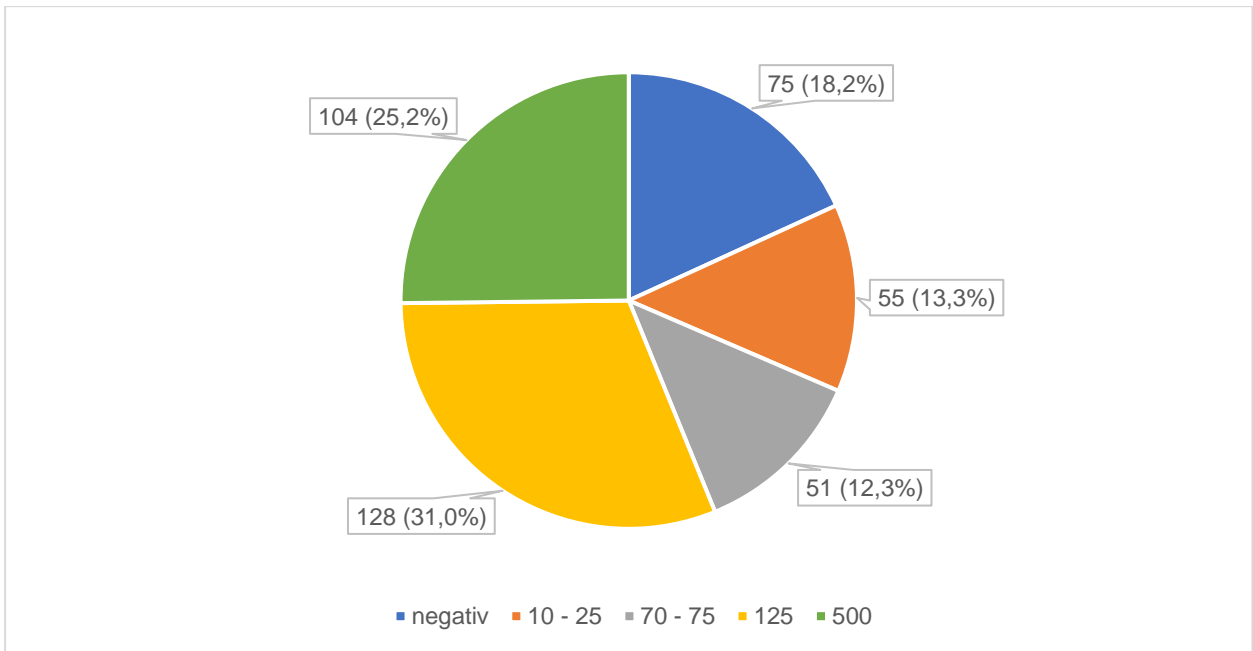


Abbildung 11: Ergebnisse der Leukozytenesterase-Messung mittels Urinteststreifen  
 Legende: Ergebnisse in Leukozyten /  $\mu$ l; Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %)

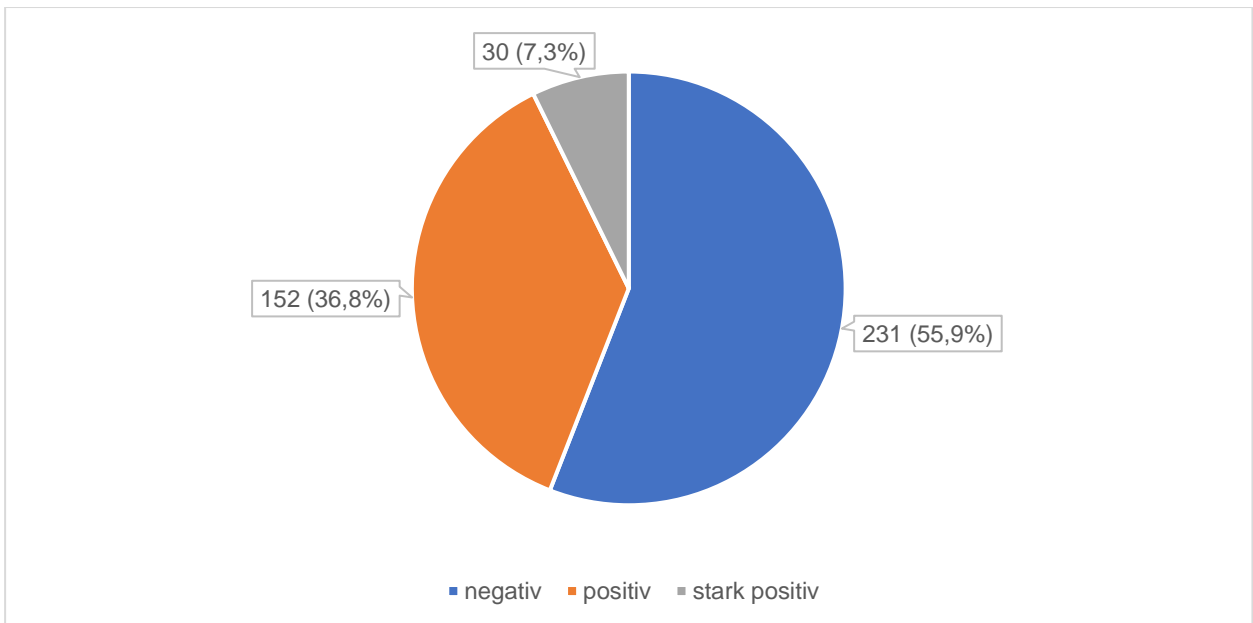


Abbildung 12: Ergebnisse der Nitrit-Messung mittels Urinteststreifen  
 Legende: Anzahl der Patient\*innen (Häufigkeit in %)

## 4 Diskussion

Harnwegsinfektionen bilden eine häufige und ernstzunehmende Komplikation, insbesondere bei geriatrischen, hospitalisierten Patient\*innen. Diese Erkrankung ist im Regelfall gut mithilfe einer kalkulierten Antibiotikagabe zu behandeln. Handelt es sich bei der Harnwegsinfektion jedoch um eine durch multiresistente Erreger ausgelöste Infektion, so muss häufig die ursprüngliche Antibiose in eine resistogrammgerechte Antibiose geändert werden (57). Dies erhöht nicht nur die Gefahr für einen Erkrankung mit weiteren multiresistenten Erregern, sondern verursacht auch massive Kosten für das Gesundheitssystem durch gegebenenfalls notwendige Isolationsverfahren und einen prolongierten Krankheitsverlauf (58, 81).

Daraus begründet sich das Interesse, bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt bestimmte Risikofaktoren, die das Vorhandensein eines multiresistenten Erregers begünstigen, identifizieren und bewerten zu können. Dies ermöglicht gegebenenfalls eine gezieltere Auswahl der kalkulierten Antibiose. Da Patient\*innen nach einem Schlaganfall für eine gewisse Zeit über ein geschwächtes Immunsystem verfügen (siehe Kapitel 1.2), untersuchte die vorliegende Arbeit, ob diese Patient\*innen potenziell häufiger einen multiresistenten Keim bei Harnwegsinfektionen vorweisen. Gestützt wird diese Idee durch die Annahme, dass jenen Patient\*innen im unmittelbaren Verlauf nach dem Schlaganfall häufiger Antibiotika verordnet werden, was wiederum ein starker Risikofaktor für multiresistente Erreger ist (53, 81).

### 4.1 Interpretation der Hauptergebnisse

Primäre Fragestellung dieser retrospektiven Beobachtungsstudie war die Untersuchung einer möglichen Häufung multiresistenter Erreger bei Patient\*innen mit postakutem Schlaganfall und Harnwegsinfekt im Vergleich zu Patient\*innen mit Harnwegsinfektionen ohne postakuten Schlaganfall. In der Gruppe S (Patient\*innen mit postakutem Schlaganfall) konnte dies bei 23,9% ( $n = 11$ ) der Patient\*innen nachgewiesen werden, während in der Gruppe N (Patient\*innen ohne postakuten Schlaganfall) die Prävalenz bei 31,5% ( $n = 145$ ) lag. Somit zeigt sich entgegen der zugrundeliegenden Hypothese eine leichte Häufung multiresistenter Erreger bei den Patient\*innen ohne postakuten Schlaganfall. Das erzielte Signifikanzniveau konnte nicht erreicht werden ( $p = 0,291$ ). Auch in der durchgeführten multivariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich

das Ereignis Schlaganfall nicht als prädiktiv für eine Besiedelung mit multiresistenten Erregern, weder schützend noch begünstigend. Die Hypothese, dass es aufgrund des geschwächten Immunsystems nach Auftreten eines Schlaganfalls häufiger zur Besiedelung durch multiresistente Erreger kommt, kann somit nicht bestätigt werden.

Beim Versuch, dieses Ergebnis mit bestehender Literatur zu vergleichen, fällt auf, dass es bisher keine vergleichbaren Untersuchungen gibt. Zwar gibt es eine Vielzahl an Studien die belegen, dass nach einem Schlaganfall vermehrt Harnwegsinfektionen auftreten (siehe Kapitel 1.2). Jedoch wird nur sehr selten aufgeführt, welche Erreger beobachtet wurden. Ein Vergleich deren Resistenzlage mit einer Kontrollgruppe ist bisher nach Wissen des Autors dieser Arbeit nicht durchgeführt worden.

In der zweiten Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Schwere des Schlaganfalls einen Einfluss auf die Prävalenz von multiresistenten Erregern hat. Sowohl in einer gruppierten Betrachtung als auch in einer binären, univariaten logistischen Regression mit den metrischen NIHSS-Daten ohne Aufteilung in Untergruppen konnte keine Relation nachgewiesen werden.

Auch hierzu gibt es nach Wissen des Autors der vorliegenden Arbeit keine vergleichbare Literatur. Mehrfach konnte jedoch gezeigt werden, dass die Häufigkeit von Infektionen mit steigendem NIHSS zunimmt. So beobachteten Westendorp et al. innerhalb der ersten drei Monate nach einem Schlaganfall bei Patient\*innen mit  $NIHSS > 9$  bei 38% ( $n = 122$ ) der Patient\*innen eine Infektion, während es bei den Patient\*innen mit  $NIHSS \leq 9$  nur in 10% ( $n = 96$ ) der Fälle zu Infektionen kam (Beobachtung jeweils in der Kontroll-Gruppe ohne prophylaktische Antibiotikagabe) (51). Auch Tziomalos et al. beschrieben ein signifikantes Ansteigen der Infekt-Rate mit höherem NIHSS (50). Donkor et al. konnten zudem in einer prospektiven Studie zeigen, dass das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall (hier gemessen mithilfe der modifizierten Rankin-Skala) ein signifikanter Risikofaktor für Bakteriurien ist (82). Minnerup et al. untersuchten in diesem Zusammenhang, ob die Größe des Infarkt-Gebietes sowie die intrakranielle Lokalisation des Infarktes einen Einfluss auf die Infektanfälligkeit der Patient\*innen hat. Sie fanden heraus, dass die Infarkt-Lokalisation keinen Einfluss auf die Infektanfälligkeit zu haben scheint, dafür jedoch Patient\*innen mit kleinen Infarkt-Arealen deutlich weniger Harnwegsinfektionen entwickeln als Patient\*innen mit großem Infarkt-Areal, unabhängig vom jeweiligen NIHSS (52).



Einen möglichen verzerrenden Einfluss auf das Ergebnis dieser Arbeit können die durchschnittlich eher niedrigen NIHSS-Werte der Patient\*innen der Gruppe S haben (*Median* = 7; *Mittelwert* = 8,59). Patient\*innen mit sehr hohem NIHSS haben ein erhöhtes Risiko, an den unmittelbaren Folgen des Schlaganfalls zu versterben und den für Harnwegsinfektionen kritischen Zeitraum nicht zu erreichen. Zudem haben sie ein erhöhtes Risiko für eine prolongierte Intensivtherapie, gegebenenfalls mit invasiver Beatmung. Diese Patient\*innen können bei erschwerter Entwöhnung von der Beatmungsmaschine nicht im EGZB aufgenommen werden und werden vorwiegend in spezialisierte Beatmungszentren oder – bei gutem Reha-Potential – in spezialisierte Neuro-Rehazentren verwiesen. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein gewisser Einfluss auf die Prävalenz von multiresistenten Erregern bei den Patient\*innen mit schwerem bis sehr schwerem Schlaganfall vorhanden ist. Für eine hinreichende Untersuchung bedarf es jedoch weiterer Studien.

Zudem konnten die These, dass Patient\*innen mit Schlaganfall aufgrund des SIIDS häufiger Antibiotika verabreicht bekommen, nicht bestätigt werden. In den Tagen vor Diagnose des Harnwegsinfektes zeigte sich in den Gruppen S und N kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Antibiotikaverordnung (siehe hierzu auch Kapitel 4.5).

#### 4.2 Interpretation der Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

Bei der multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnte der Schlaganfall nicht als signifikanter Risikofaktor für die Besiedelung mit multiresistenten Erregern ausgemacht werden. Allerdings zeigten sich hierbei andere unabhängige Risikofaktoren.

Als stärkster Prädiktor für eine Besiedelung mit multiresistenten Erregern zeigte sich in dem Modell die Einnahme von Antibiotika innerhalb 30 Tage vor Entnahme der Urinkultur. Die Chance einer positiven Prävalenz wurde hierdurch mehr als verdoppelt (*OR* 2,223; 95% – *KI* 1,342 – 3,683; *p* = 0,002). Diese Erkenntnis wird durch bestehende Literatur bekräftigt. Es ist vielfach belegt, dass eine Antibiotikaeinnahme das Risiko für eine Besiedelung mit multiresistenten Erregern begünstigen kann. Costelloe et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass bei Patient\*innen mit Harnwegsinfekt oder Pneumonie nach Antibiotikaeinnahme eine Resistenz gegen dieses Antibiotikum über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten auftreten kann. Am stärksten ist dieser Effekt jedoch im Monat nach der Einnahme zu sehen (81). Auch Milovanovic et al. fanden in

einer Studie von 2019 heraus, dass die Einnahme von Cephalosporinen das Risiko für multiresistente Erreger bei Harnwegsinfektionen signifikant erhöht. Beobachtet wurden hierbei Patient\*innen mit Leberzirrhose. Die Chance für multiresistente Pathogene wurde durch empirische Gabe von Cephalosporinen in den sieben Tagen vor Urinkulturentnahme mehr als verdreifacht ( $OR\ 3,61$ ;  $95\% - KI\ 1,81 - 17,24$ ;  $p = 0,040$ ) (83). Park et al. konnten vergleichbare Ergebnisse für die Verwendung von Fluorchinolonen feststellen. In ihrer Studie wurden Patient\*innen mit Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL) – produzierenden *Escherichia coli* – Infektionen miteinander verglichen. Auch hier verdreifachte sich die Chance für multiresistente ESBL – *E. coli*, wenn die Patient\*innen in den 30 Tage vor Urinkulturentnahme für mehr als 48 Stunden Fluorchinolone eingenommen hatten ( $OR\ 3,16$ ;  $95\% - KI\ 1,11 - 8,98$ ;  $p = 0,031$ ) (84). Als Ursache für diese Resistenzbildung gelten die weithin bekannten Faktoren. Durch den ausgeübten Selektionsdruck bei inadäquater oder unzureichender Antibiotika-Verordnung überleben jene Bakterien, welche eine inerte Resistenz besitzen. Diese können sie sowohl vertikal bei Zellteilung, als auch horizontal durch Transformation, Transduktion oder Konjugation – sogar an andere Bakterienstämme – übertragen (85).

Als zweitstärkster Prädiktor stellte sich das Vorliegen eines akuten oder chronischen Nierenschadens heraus ( $OR\ 1,967$ ;  $95\% - KI\ 1,290 - 2,999$ ;  $p = 0,002$ ). Auch hierzu finden sich Hinweise in der Literatur. Su et al. untersuchten in einer Beobachtungsstudie mit 5028 Patient\*innen, ob bei Patient\*innen mit einer niedrigen geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate* [eGFR]; bestimmt bei der initialen Krankenhausaufnahme) im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes häufiger multiresistente Erreger nachzuweisen waren als bei Patient\*innen mit einer hohen eGFR. In ihrer Studie kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine schlechtere Nierenfunktion signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine Besiedelung mit multiresistenten Erregern einhergeht. Tatsächlich steigt die Chance hierfür bei Patient\*innen mit einer eGFR < 30 im Vergleich zu Patient\*innen mit einer eGFR von 60-104 um ca. 41% ( $OR\ 1,41$ ;  $95\% - KI\ 1,12 - 1,78$ ;  $p = 0,004$ ). Als mögliche Erklärungsansätze nennen die Autor\*innen insbesondere eine häufigere Antibiotika-Einnahme bei Patient\*innen mit schlechterer Nierenfunktion, da sie durch ein geschwächtes Immunsystem anfälliger für Infektionen sind. Dies wird wiederum erklärt durch eine veränderte Funktion der Monozyten, T-Zellen und Natürlichen Killerzellen, sowie einer erhöhten Produktion von Sauerstoffradikalen und Ansammlung von toxischen Abfallprodukten. Zudem haben Patient\*innen mit

geschwächter Nierenfunktion häufiger Kontakt zu medizinischen Einrichtungen, was als weiterer Risikofaktor für eine Besiedelung mit multiresistenten Erregern angesehen wird (86–89).

Als dritter signifikanter Prädiktor zeigte sich das Alter, wobei ein höheres Alter einen schützenden Effekt vor multiresistenten Erregern aufwies ( $OR\ 0,968$ ; 95% –  $KI\ 0,941 - 0,997$ ;  $p = 0,029$ ). Dieses Ergebnis steht im Kontrast mit der bisherigen wissenschaftlichen Literatur. Cardoso et al. fanden 2012 in einer Studie mit 439 Patient\*innen heraus, dass steigendes Alter ein starker, unabhängiger Risikofaktor für eine Infektion mit multiresistenten Erregern ist ( $OR\ 1,7$ ; 95% –  $KI\ 1,3 - 2,3$ ;  $p = 0,001$ ) (57). Insgesamt ist der Einfluss des Alters in der vorliegenden Studie mit einer OR nahe der Eins jedoch sehr gering ausgeprägt. Eine mögliche Erklärung für dieses dennoch ungewöhnliche Ergebnis könnte das besondere Patient\*innenspektrum des EGZB sein. Da es sich um ein Geriatriezentrum handelt, müssen die Patient\*innen bei Krankenhausaufnahme besondere Voraussetzungen erfüllen. Während bei Patient\*innen mit mindestens 80 Jahren von einer altersbedingten erhöhten Vulnerabilität ausgegangen wird, muss bei Patient\*innen unter 80 Jahren für eine Krankenhausaufnahme eine geriatrische Multimorbidität vorliegen. Gemeint ist hiermit das Vorliegen von mindestens zwei chronischen Erkrankungen mit sozialmedizinischer Relevanz, also Krankheiten, die eine alltagsrelevante Beeinträchtigung zur Folge haben. Dieses Kriterium muss insbesondere bei Patient\*innen zwischen 70 und 80 Jahren erfüllt sein, bei besonders starker Vorbelastung können jedoch auch jüngere Patient\*innen aufgenommen werden (90, 91). Dies zeigt, dass die verhältnismäßig jüngeren Patient\*innen in geriatrischen Einrichtungen häufig mit besonders schweren Vorerkrankungen belastet sind. Diese Vorerkrankungen können wiederum als unabhängige Risikofaktoren für multiresistente Erreger dienen oder zu häufigeren Kontakten zu medizinischen Einrichtungen in der Vergangenheit geführt haben, wodurch diese individuell vorbelastet sind (siehe oben).

### 4.3 Kalkulierte Antibiotikaverordnungen

Bei 153 Patient\*innen wurde eine kalkulierte Antibiose verordnet. Als häufigstes Antibiotikum wurde Ciprofloxacin verabreicht ( $n = 36$ ; 23,53% der kalkulierten Antibiotikaverordnungen), gefolgt von Piperacillin kombiniert mit Tazobactam ( $n = 35$ ; 22,88% der kalkulierten Antibiotikaverordnungen). Diese Verordnungen entsprechen

der Leitlinie für die kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen, wenn man von komplizierten beziehungsweise nosokomialen Harnwegsinfektionen ausgeht, wie es bei den Patient\*innen dieser Studie der Fall war. So heißt es in der Leitlinie, bei nosokomial erworbenen Harnwegsinfektionen eignen sich (je nach lokaler *Escherichia-coli*-Resistenzlage) Fluorchinolone der Gruppe zwei (wie Ciprofloxacin) oder drei. Möchte man gleichzeitig Enterokokken mit abdecken, welche insbesondere bei Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen auftreten, biete sich eine Acylaminopenicillin-Betalactamaseinhibitoren-Kombination (wie Piperacillin und Tazobactam) an (92). Ciprofloxacin stellte sich in der vorliegenden Studie bei 63,9% der Fälle als resistogrammgerecht dar, Piperacillin und Tazobactam in 80%. Von den 13 Patient\*innen, bei denen Ciprofloxacin nicht resistogrammgerecht war, wurden tatsächlich bei sieben (53,85%) Enterokokken nachgewiesen, in vier Fällen (30,77%) handelte es sich um eine Besiedelung mit 3-fach multiresistenten gramnegativen *Escherichia coli*.

Als dritthäufigstes kalkuliertes Antibiotikum wurde die Kombination von Ampicillin und Sulbactam verwendet ( $n = 29$ ; 18,95% der kalkulierten Antibiotikaverordnungen). Diese Kombination wird laut Leitlinie nur bei erstmaligen, ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen empfohlen und zeigte sich auch nur in 48,3% der Fälle als resistogrammgerecht (92).

Auffällig selten stellten sich die kalkulierten Gaben von Levofloxacin sowie Fosfomycin als resistogrammgerecht heraus (in 14,3% beziehungsweise 0% der Fälle). Levofloxacin zählt zu den leitliniengerechten Antibiotika für nosokomiale oder komplizierte Harnwegsinfektionen, wodurch dieses Ergebnis überraschend ist (92). Bei den Levofloxacin-resistenten Erregern handelte es sich bei fünf Patient\*innen (83,33%) um Enterokokken. Für diese Erreger wurden in den letzten Jahren vermehrt Resistenzen gegen Fluorchinolone festgestellt, in einer Studie zeigten sich Resistenzen in 59% der komplizierten, nosokomialen Harnwegsinfektionen (93). Als Risikofaktoren für die Resistenz werden insbesondere stationäre Behandlungen, einliegende Dauerkatheter, Schwangerschaft, sowie eine kürzlich erfolgte Einnahme von Fluorchinolonen, Cephalosporinen der dritten Generation oder Piperacillin und Tazobactam genannt (94). Bei den Patient\*innen der vorliegenden Studie konnte jedoch nur bei einem Patienten eine Antibiotikaeinnahme in den 30 Tagen vor Entnahme der Urinkultur verzeichnet

werden, hierbei handelte es sich um Cefuroxim, ein Cephalosporin der zweiten Generation. Keine der Patient\*innen hatte zum Zeitpunkt der Urinkulturentnahme einen Dauerkatheter einliegen, jedoch befanden sich alle in stationärer Unterbringung.

Fosfomycin wiederum wird laut Leitlinie bei nicht ausreichender Datenlage nur zurückhaltend bei ESBL-produzierenden Erregern parenteral empfohlen, also erst nach Ergebnis des Resistogramms (92). Eine Übersichtsarbeit von López-Montesinos und Horcajada über den aktuellen Forschungsstand zur Therapie von komplizierten Harnwegsinfektionen mit Fosfomycin kommt zu dem Ergebnis, dass es noch zu wenige Studien gibt, welche die Wirksamkeit oder Überlegenheit von Fosfomycin bei komplizierten Harnwegsinfektionen belegen (95). In Zusammenschau mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie erscheint eine Therapie von hospitalisierten Patient\*innen mit Fosfomycin als ungeeignet.

Insgesamt stellte sich die kalkulierte Antibiose in 60,78% ( $n = 93$ ) der Fälle als resistogrammgerichtet heraus. Bei reiner Betrachtung der multiresistenten Erreger war dies nur in 39,6% ( $n = 19$ ) der Fälle gegeben, im Vergleich zu 70,5% ( $n = 74$ ) bei den nicht-multiresistenten Erregern. Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich und deckt sich mit den Erkenntnissen bestehender Studien; Patient\*innen mit multiresistenten Erregern erhalten initial deutlich häufiger eine inadäquate Antibiose (56, 57, 80). Es bekräftigt jedoch den Wunsch nach einer frühzeitigen, möglichst fundierten Einschätzung, ob Patient\*innen ein hohes Risiko für die Besiedelung mit einem multiresistenten Erreger haben, um somit die kalkulierte Antibiose gezielter auszuwählen.

Stellte sich die kalkulierte Antibiose als nicht resistogrammgerichtet heraus oder wurde das verwendete Antibiotikum im Antibiogramm nicht getestet, so wurde dieses lediglich in 33,3% ( $n = 20$ ) der Fälle geändert, in einem Fall jedoch in ein nicht-resistogrammgerichtetes Antibiotikum. Die kalkulierte Antibiotikagabe, welche sich als resistogrammgerichtet herausstellte, wurde in 17,7% ( $n = 18$ ) der Fälle geändert. Auch hier war das neu gewählte Antibiotikum in einem Fall nicht korrekt nach Resistogramm ausgewählt. Warum in einigen Fällen ein laut Antibiogramm inkorrekt gewähltes Antibiotikum nicht gewechselt wurde und in anderen Fällen ein Wechsel in ein nicht-resistogrammgerichtetes Antibiotikum stattfand ist nur schwer zu eruieren. Mögliche Gründe können ein gutes klinisches oder auch paraklinisches Ansprechen, ein neuer Infektfokus oder ein schlichtes Übersehen der Resistogrammergebnisse gewesen sein.

## 4.4 Prävention von Harnwegsinfektionen und multiresistenten Erregern

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit dem Thema multiresistente Erreger bei Harnwegsinfektionen auseinander. Dabei handelt es sich um eine globale Herausforderung, für deren Bekämpfung es unterschiedliche Ansätze gibt. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über präventive Maßnahmen zur Vorbeugung von Harnwegsinfektionen sowie zur Eindämmung multiresistenter Erreger gegeben.

### 4.4.1 Prophylaktische Antibiotikagabe

Infektionen nach einem Schlaganfall sind wie oben beschrieben eine häufig auftretende Komplikation. Aus diesem Grund gibt es mittlerweile eine Vielzahl an Studien zur Effektivität prophylaktischer Antibiotikagabe in der stationären Phase nach akutem Schlaganfall und ihrem Einfluss auf das funktionale Outcome sowie die Mortalität. Die Ergebnisse dieser Studien sind sehr unterschiedlich und stark abhängig vom jeweils verwendeten Antibiotikum.

In der ESPIAS-Studie von 2005 wurde nach prophylaktischer Gabe von Levofloxacin kein nennenswerter Unterschied in der Inzidenz von Infektionen festgestellt, weder in den ersten Tagen nach dem Schlaganfall noch 90 Tage später. Die Studie wurde aus diesem Grund frühzeitig abgebrochen (96).

Schwarz et al. zeigten 2008 an einer kleinen Kohorte, dass bei Patient\*innen mit stärkerem Schlaganfall, aufgrund dessen die Betroffenen bettlägerig wurden, durch eine prophylaktische Antibiose mit Mezlocillin und Sulbactam eine signifikante Reduktion von Infektionen, insbesondere von Harnwegsinfektionen, möglich war. Als diagnostisches Kriterium für eine Harnwegsinfektion wählten sie jedoch lediglich eine Leukozyturie von mehr als 25 *Leukozyten* /  $\mu\text{l}$  (97). Wie in Kapitel 1.4 beschrieben handelt es sich hierbei allerdings um einen ungeeigneten diagnostischen Marker mit geringer Aussagekraft.

In der PANTHERIS-Studie von 2008 wurde Moxifloxacin als prophylaktisches Antibiotikum bei Patient\*innen mit einem initialen *NIHSS* > 11 untersucht. Hierbei zeigte sich Moxifloxacin in einer Subgruppen-Analyse als signifikant wirksam in der Reduktion von Infektionen insgesamt, jedoch nicht in der Reduktion von Harnwegsinfektionen (98).

Im Jahr 2015 veröffentlichten Westendorp et al. eine Studie, bei der Ceftriaxon als prophylaktisches Antibiotikum getestet wurde. Dies zeigte sich sehr wirksam in der Reduktion von Harnwegsinfektionen, hatte jedoch nur einen geringen Effekt auf die Inzidenz von Pneumonien. So konnte auch kein Vorteil für das funktionelle Outcome der Patient\*innen gezeigt werden, weshalb sie sich gegen eine generelle prophylaktische Gabe von Ceftriaxon aussprachen (51). Die Studie wurde jedoch mehrfach kritisiert, so handelte es sich eher um leichte bis mittelschwere Schlaganfälle (*NIHSS – Median = 5*), die Behandlung war nicht verblindet und die generelle Infektionsrate war ungewöhnlich niedrig (99).

Im Jahr 2018 wurde ein Cochrane-Review zu dem Thema von Vermeij et al. veröffentlicht. Darin kamen die Autor\*innen zu dem Ergebnis, dass eine präventive Antibiotikaverordnung in den ersten Tagen nach Schlaganfall das Risiko für Infektionen signifikant senken kann. So senkte die Antibiotikagabe die Inzidenz von Infektionen insgesamt von 26% ( $n = 558$ ) auf 19% ( $n = 408$ ). Der Effekt war besonders stark bei Harnwegsinfektionen zu verzeichnen, die Inzidenz konnte hier von 10% ( $n = 204$ ) auf 4% ( $n = 81$ ) gesenkt werden. Tatsächlich konnte jedoch trotz der geringeren Infektionsrate keine Verbesserung der Mortalität oder des funktionalen Outcomes bei den Patient\*innen festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist insbesondere der fehlende positive Effekt auf Pneumonien. Hier war in der Inzidenz kaum ein Unterschied festzustellen, 11% ( $n = 235$ ) respektive 10% ( $n = 222$ ) der Patient\*innen entwickelten eine Lungenentzündung im beobachteten Zeitraum. Gerade Pneumonien sind jedoch ein Indiz für schwerwiegende Verläufe und mit einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden, sei es, weil Patient\*innen mit einer insgesamt höheren Morbidität wahrscheinlicher an Pneumonien erkranken, oder weil die Pneumonie selbst zu schweren Komplikationen führt (30). Warum jedoch die Inzidenz von Pneumonien in den untersuchten Studien kaum gesenkt werden konnte ist nicht hinreichend geklärt und Gegenstand aktueller Studien. Eine mögliche Erklärung ist, dass Lungenentzündungen nach einem Schlaganfall nicht in erster Linie eine durch bakterielle Besiedelung verursachte Pneumonie sind, sondern eine durch generelle Inflammation verursachte Pneumonitis, sei es durch chemische Noxen (wie zum Beispiel nach einer Aspiration) oder immunologische Veränderungen. Hierbei wäre eine Prophylaxe durch Antibiotika nicht beziehungsweise nur teilweise wirksam (100).

Auch im Jahr 2018, und somit noch nicht im Cochrane-Review erwähnt, erschien eine retrospektive Studie von Kim et al., welche diese Idee weiter untersuchte. Bekannt ist, dass eine wichtige, verstärkende Rolle bei Inflammationen die Thrombozytenaggregation spielt, da dadurch wiederum Leukozyten rekrutiert und Entzündungsmediatoren freigesetzt werden (101, 102). In dieser Studie wurde der Frage nachgegangen, ob Patient\*innen, welche schon vor dem Schlaganfall einen Thrombozytenaggregationshemmer – hier Clopidogrel – kontinuierlich einnahmen, davon einen Vorteil im postakuten Verlauf durch die Unterbindung eben jener infektionsfördernden Kaskaden zeigten. Tatsächlich entwickelten die Patient\*innen im beobachteten Zeitraum unter Clopidogrel signifikant weniger Infektionen im Vergleich zu Patient\*innen ohne Clopidogrel-Einnahme (6,7% respektive 12,2%;  $p < 0,001$ ). Auch deutlich geringere Raten an Verlegungen auf die Intensivstation (13,3% respektive 35,3%;  $p = 0,006$ ) konnten beobachtet werden. Diese Ergebnisse zeigten sich auch nach Einbeziehung möglicher Störfaktoren (Confounder) wie Alter und NIHSS bei Aufnahme als signifikant prädiktiv. Eine Schwäche der Studie ist jedoch, dass nicht differenziert aufgeführt wird, inwiefern sich die Raten von Pneumonien oder Harnwegsinfektionen in den beiden Gruppen unterschieden. Eindeutig beschrieben ist nur die geringere allgemeine Infektionsrate in der Clopidogrel-Gruppe, wozu auch Phlegmone und Cholezystitiden gezählt wurden (103).

Zum aktuellen Zeitpunkt befindet sich noch eine groß angelegte prospektive Studie in der klinischen Phase, in welcher Patient\*innen nach einem Schlaganfall prophylaktisch entweder Metoclopramid gegen Dysphagie, Ceftriaxon als Antibiotikum, Paracetamol als Antipyretikum, oder eine beliebige Kombination der Medikamente für vier Tage erhalten. Als primäres Outcome wurde hier der Wert der modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen gewählt. Die Gruppen werden hierbei mit Patient\*innen verglichen, die eine standardisierte Behandlung erhalten. Die Ergebnisse dieser Studie könnten zu einem deutlich größeren Verständnis der Effektivität einzelner prophylaktischer Therapieansätze führen (104).

#### 4.4.2 Weitere Ideen zur Reduktion von Harnwegsinfektionen

Bei der Prävention von Harnwegsinfektionen spielt die Hygiene eine entscheidende Rolle. Jederzeit müssen Hygienestandards eingehalten werden. So muss die Anlage und der Verbleib eines Dauerkatheters bezüglich der Notwendigkeit täglich neu evaluiert



werden, da dieser einen Risikofaktor für Harnwegsinfektionen bildet (29, 36). Dabei sind beschichtete Katheter unbeschichteten nicht überlegen, entscheidend ist eine möglichst sterile Anlage, eine gute Katheterpflege und eine möglichst kurze Liegedauer (105).

Viele Krankenhäuser haben zur Behandlung von Schlaganfallpatient\*innen einen vorgegebenen klinischen Behandlungspfad. Dieser gibt klar geregelte Behandlungsabläufe mit diagnostischen und gegebenenfalls therapeutischen Maßnahmen vor und orientiert sich in der Regel an der aktuellen wissenschaftlichen Evidenzlage, um so den Patient\*innen eine möglichst gute, strukturierte und interdisziplinäre Behandlung zukommen zu lassen. Ob so ein Behandlungspfad einen positiven Einfluss auf die Gesundheit der Patient\*innen hat, untersuchten Kwan und Sandercock in einem Cochrane-Review. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Chance, eine Harnwegsinfektion zu entwickeln, halbiert werden konnte (*OR* 0,51; 95% – *KI* 0,34 – 0,79; *p* = 0,02) und es deutlich seltener zu Wiedereinweisungen kam (*OR* 0,11; 95% – *KI* 0,03 – 0,39; *p* = 0,0006). Jedoch räumen die Autor\*innen einen möglichen Bias bei einer hohen Anzahl nicht-randomisierter Studien ein, wodurch die Aussagekraft insgesamt eher schwach ist (106).

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Untersuchungen von Ingeman et al. Sie fanden in einer prospektiven Studie heraus, dass Patient\*innen, die möglichst viele der angedachten Behandlungen tatsächlich auch erhalten hatten, signifikant weniger Komplikationen erlitten. Im Vergleich der Patient\*innen, welche einen hohen Anteil der angedachten klinischen Behandlungen auch tatsächlich erhielten mit jenen, welche wenige diagnostische und therapeutische Maßnahmen erhielten, zeigte sich eine fast halbierte Chance für das Entwickeln einer Harnwegsinfektion (*OR* 0,57; 95% – *KI* 0,40 – 0,81; *p* < 0,001). Als wichtigste Maßnahme konnte hier insbesondere eine frühzeitige Mobilisierung identifiziert werden (107).

Eine andere Möglichkeit, Infektionen nach Schlaganfällen besser zu behandeln, ist das frühzeitige Erkennen eben jener Infektionen und damit auch die frühzeitige Identifizierung von Risikopatient\*innen. Friedant et al. haben hierfür ein System entwickelt, welches Punkte für die Risikofaktoren Alter > 70 Jahre (ein Punkt), bekannter Diabetes mellitus (ein Punkt) und NIHSS bei Aufnahme (0 – 4 kein Punkt; 5 – 15 drei Punkte; > 15 fünf Punkte) vergibt. Patient\*innen mit einem Punktwert von  $\geq 4$  hatten eine deutlich erhöhte Chance eine Infektion zu entwickeln im Vergleich zu den Patient\*innen mit einem

Punktwert  $< 4$  (*OR* 5,67; 95% – *KI* 3,28 – 9,81;  $p < 0,0001$ ) (108). Mit diesem Wissen kann bei jenen Patient\*innen ein verstärktes Augenmerk auf klinische und paraklinische Zeichen einer beginnenden Infektion geworfen werden, um hier möglichst frühzeitig eine Therapie beginnen zu können. Li et al. entwickelten ein ähnliches Modell zur Vorhersage von Harnwegsinfektionen, wobei sie als Risikofaktoren weibliches Geschlecht, hoher NIHSS-Score, hohes Interleukin-6 sowie niedriger Hämoglobinwert bei Aufnahme ausmachten (109). Es wirkt vielversprechend, mit diesen Modellen erneute Studien zu präventiver Antibiotikaverabreichung nach Schlaganfall durchzuführen, diesmal jedoch nur mit Hochrisikopatient\*innen in der Behandlungs-Gruppe.

Mehrere Studien untersuchten zudem, ob ein verstärktes Infusions- beziehungsweise Hydratations-Regime einen positiven Einfluss auf das Auftreten von Harnwegsinfektionen nach Schlaganfällen hat. Hierbei konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in den Gruppen festgestellt werden (110, 111).

#### 4.4.3 Antibiotic Stewardship

Um dem großen Problem der zunehmenden Resistenzen bei Bakterien entgegenzuwirken, werden sowohl national als auch international Programme entwickelt, die unter dem Begriff Antibiotic Stewardship (ABS) zusammengefasst werden. ABS beschreibt ein Konzept, dessen Ziel es ist, einen verantwortungsvollen, evidenzbasierten Umgang mit Antibiotika zu etablieren. Erreicht werden soll dies unter anderem durch Schulungs- und Weiterbildungsprogramme für Ärzt\*innen, um so die Kompetenz sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich zu erhöhen. Zusätzlich sollen Patient\*innen durch Informationskampagnen für das Thema sensibilisiert werden, zum Beispiel durch Aufklärung über die Nicht-Wirksamkeit von Antibiotika bei viralen grippalen Infekten (112).

Die Implementierung von ABS-Programmen wurde in der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ für Krankenhäuser empfohlen (Empfehlungsgrad A) und sieht die Bildung eines multidisziplinären Teams aus einem „Infektiologen bzw. ABS-fortgebildeten klinisch tätigen Facharzt, einem Apotheker mit Bereichsweiterbildung Infektiologie bzw. ABS-fortgebildeten klinisch tätigen Apotheker sowie einem für die mikrobiologische Diagnostik

zuständigen Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und dem für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt“ (113; p. 4) vor.

Die Maßnahmen konnten in verschiedenen Studien und Meta-Analysen eine gute Wirksamkeit in der Reduktion von ESBL-produzierenden *Escherichia coli* und dem Auftreten von multiresistenten *Clostridien difficile* zeigen (114, 115).

#### 4.5 Limitationen

Diese Studie wurde als monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie geplant und durchgeführt. Damit gehen gewisse Limitationen einher, auf welche im Folgenden näher eingegangen wird.

Als Datengrundlage wurden sowohl digitale als auch handschriftlich dokumentierte Patient\*innendaten verwendet. Eine Limitation der Studie stellt die teils lückenhafte Dokumentation der Patient\*innendaten dar. In diesen Fällen konnten nur Untergruppen miteinander verglichen werden. Bei eindeutig fehlerhafter Dokumentation erfolgten Neuzuordnungen, soweit die korrekten Angaben zu eruieren waren. Dies gilt insbesondere für die eingesendeten Materialien der Urinkulturuntersuchungen (vergleiche Kapitel 2.2.1). Bei fehlenden Angaben über den NIHSS der Schlaganfallpatient\*innen in den Epikrisen der einsendenden Krankenhäuser wurde von dem Autor dieser Arbeit eine selbstständige NIHSS-Punktevergabe anhand der neurologischen Aufnahmebefunde der Überweisungsepikrisen durchgeführt. Dies geschah in sieben Fällen. In weiteren sieben Fällen konnte der NIHSS nicht ermittelt werden, da die Dokumentation in der Epikrise nicht ausreichend war und nicht jede Frage des NIHSS-Fragebogens sicher beantwortet werden konnte. Eine NIHSS-Erhebung anhand des schriftlichen neurologischen Befundes, wie es für die vorliegende Studie teilweise erfolgte, wurde bisher nicht hinsichtlich der Validierbarkeit untersucht. Für geschultes, medizinisches Personal, welches nicht im Fachbereich Neurologie tätig war, konnte jedoch eine hohe Reproduzierbarkeit und Validität des NIHSS belegt werden. Sie erhielten dabei für die Einschätzung Videoaufzeichnungen der Patient\*innen (77).

Das Problem der uneinheitlichen Epikrisen erschwerte auch die sichere Festlegung, ob es in den Primärkrankenhäusern schon zu Infektionen gekommen ist und falls ja, in welchem Zeitraum diese mit Antibiotika behandelt wurden. Zur objektiven, einheitlichen Handhabung wurden nur jene Antibiotikaverordnungen aufgenommen, welche durch das

medizinische Personal des EGZB verabreicht wurden. So kann es sein, dass manche der Patient\*innen schon zusätzlich im Primärkrankenhaus einen Harnwegsinfekt hatten. Auch die Angabe über vorangehend erhaltene Antibiose in den 30 Tagen vor Urinkulturentnahme ist dementsprechend lückenhaft, wenn dieser Zeitraum den Aufenthalt im EGZB überschreitet.

Eine weitere Limitation der Studie ist die geringe Kohortengröße der Gruppe S mit 46 Patient\*innen im Vergleich zu 461 Patient\*innen in der Gruppe N. Dies stellt bei der statistischen Analyse eine Herausforderung dar und mindert die Aussagekraft der Ergebnisse. Untersuchungen, bei denen sich ein Trend andeutet, erreichen nicht das Signifikanzniveau. Für aussagekräftigere Ergebnisse müssten in weiteren Studien mehr Patient\*innen eingeschlossen werden, entweder indem der beobachtete Zeitraum ausgeweitet wird oder Patient\*innen aus mehreren Krankenhäusern miteingeschlossen werden. Bei direktem Vergleich der Basischarakteristika der beiden Gruppen S und N zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede, wodurch eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben war. Die Häufung weiblicher Patient\*innen in beiden Gruppen (65,2% in Gruppe S respektive 69,2% in Gruppe N) ist vermutlich auf die Beobachtung zurückzuführen, dass Harnwegsinfektionen generell häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten (116). Die Basischarakteristika der Gruppen S0 – S3 zeigten eine größere Heterogenität, welche am ehesten der geringen Kohortengröße geschuldet ist.

Die uneinheitliche Definition von Harnwegsinfektionen sowohl im klinischen Alltag als auch in wissenschaftlichen Untersuchungen (vergleiche Kapitel 1.4 sowie 2.2.1) stellt eine weitere Limitation dar, insbesondere im Vergleich der Ergebnisse mit bestehender Literatur. Eine Stärke der vorliegenden Studie ist dabei die intensive Auseinandersetzung mit den definierenden Kriterien für einen Harnwegsinfekt beziehungsweise eine signifikante Bakteriurie. Da es keine Leitlinie für hospitalisierte Patient\*innen gibt, mussten hier intensive Überlegungen durchgeführt werden. Erschwerend kam hinzu, dass bei geriatrischen Patient\*innen von sehr variablen klinischen Symptomen auszugehen ist, weshalb möglichst objektive Kriterien angewandt werden mussten. Durch die strengen Kriterien sind einige Patient\*innen aus der Studie ausgeschlossen worden, dies stellte jedoch sicher, dass keine Patient\*innen unberechtigterweise in die Studie aufgenommen wurden.

Eine mögliche Limitation bildet der beobachtete Zeitraum der Schlaganfallpatient\*innen (vergleiche hierzu Kapitel 3.2). Manche Studien deuten darauf hin, dass Harnwegsinfektionen insbesondere in den ersten ein bis fünf Tagen nach dem Schlaganfall auftreten. Diese Studien hatten jedoch nur die ersten sieben bis 14 Tage in ihrem Beobachtungszeitraum, sodass sie keine Aussagen über die Zeit danach treffen konnten (51, 51, 98, 117, 117, 118). Eine Vergleichsstudie zwischen dem Aufenthalt im Akutkrankenhaus und in der Reha-Einrichtung von Schlaganfallpatient\*innen konnte jedoch keine Unterschiede in der Inzidenz der Harnwegsinfektionen feststellen (34).

Um jene Patient\*innen zu detektieren, welche postakut einen Schlaganfall erlitten hatten, wurden die mithilfe des ICD-10-CM kodierten Diagnosen betrachtet. Hierbei ist nicht von einer großen Fehleranfälligkeit auszugehen, da diese Kodierungen für die Patient\*innen nach der Krankenhaus-Entlassung erneut vom Medizin-Controlling des EGZB gegengeprüft werden. Keine Informationen liegen jedoch über jene Patient\*innen vor, die schon vor Aufnahme ins EGZB verstorben sind (mit oder ohne Harnwegsinfekt) oder im EGZB vor Diagnose eines Harnwegsinfektes verstarben.

#### 4.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie keinen signifikanten Hinweis dafür, dass Patient\*innen nach einem Schlaganfall häufiger oder seltener bei vorliegendem Harnwegsinfekt multiresistente Erreger im Urin aufweisen als vergleichbare Patient\*innen ohne postakuten Schlaganfall. Auch die Stärke des Schlaganfalls konnte nicht in Zusammenhang mit einer Häufung von multiresistenten Erregern gebracht werden. Eine Empfehlung zur Anpassung der kalkulierten Antibiose bei Verdacht auf Harnwegsinfekt bei Schlaganfallpatient\*innen kann somit nicht ausgesprochen werden.

Einen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz von multiresistenten Erregern hatte jedoch die vorangehende Einnahme von Antibiotika sowie ein akuter oder chronischer Nierenschaden. Sie gelten als bekannte Prädiktoren für eine Besiedelung mit multiresistenten Erregern und stellten sich auch bei den Patient\*innen der vorliegenden Arbeit als unabhängige Risikofaktoren dar. Überraschenderweise stellte sich ein höheres Alter als leicht protektiv gegenüber multiresistenten Erregern dar, was vermutlich auf die besondere Patient\*innen-Klientel des EGZB zurückzuführen ist.

Um einen Zusammenhang zwischen der Prävalenz von multiresistenten Erregern und Schlaganfällen jedoch sicher ausschließen zu können, braucht es weitere Studien, insbesondere um einen möglichen Einfluss der Stärke des Schlaganfalls definitiv belegen oder ausschließen zu können. Hierbei bietet sich eine multizentrische Analyse an, auch, um den Faktor Alter in einer heterogeneren Klientel zu untersuchen. Gleichzeitig benötigt es weitere Untersuchungen spezifisch für geriatrische Einrichtungen. Sollte sich hier ein junges Alter wiederholt als Risikofaktor für multiresistente Erreger erweisen, könnte dies Einfluss auf die klinischen Handlungsabläufe nehmen.

## Literaturverzeichnis

1. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P, Berger K. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol.* 2010; 37(7):333–40. German.
2. Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *Journal of Health Monitoring.* 2017; 2(1):70–6. German.
3. Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn. Sterbefälle, Sterbeziffern 2018 (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert). 2018. [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=42602362&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=6&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42602362&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=). Accessed 04.03.2021. German.
4. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 04.03.2021.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements--United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999; 48(12):241–3.
6. Zhang Y, Chapman A-M, Plested M, Jackson D, Purroy F. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke Res Treat.* 2012; 2012:436125.
7. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, Kissela BM, Kittner SJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Schwamm LH, Smith EE, Towfighi A. Factors influencing the decline in stroke mortality: A statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45(1):315–53.
8. Minnerup J, Wersching H, Unrath M, Berger K. Explaining the Decrease of In-Hospital Mortality from Ischemic Stroke. *PLoS ONE.* 2015; 10(7):e0131473.
9. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates: Summary tables of mortality estimates by cause, age and sex, globally and by region, 2000–2016.

2018. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/). Accessed 02.09.2018.
10. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CDA. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009; 40(5):1557–63.
  11. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013; 56(5-6):656–60. German.
  12. Howard G, Goff DC. Population shifts and the future of stroke: Forecasts of the future burden of stroke. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1268(1):14–20.
  13. Saposnik G, Black S. Stroke in the very elderly: Hospital care, case fatality and disposition. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27(6):537–43.
  14. Lewsey JD, Gillies M, Jhund PS, Chalmers JWT, Redpath A, Briggs A, Walters M, Langhorne P, Capewell S, McMurray JJV, Macintyre K. Sex differences in incidence, mortality, and survival in individuals with stroke in Scotland, 1986 to 2005. *Stroke*. 2009; 40(4):1038–43.
  15. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: Results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*. 2006; 37(5):1179–83.
  16. World Health Organization. Global Health Estimates: Leading causes of DALYs. 2020. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>. Accessed 17.12.2020.
  17. Hartmann A, Rundek T, Mast H, Paik MC, Boden-Albala B, Mohr JP, Sacco RL. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 2001; 57(11):2000–5.
  18. Lord AS, Lewis A, Czeisler B, Ishida K, Torres J, Kamel H, Woo D, Elkind MSV, Boden-Albala B. Majority of 30-Day Readmissions After Intracerebral Hemorrhage Are Related to Infections. *Stroke*. 2016; 47(7):1768–71.



19. Mouchtouris N, Al Saiegh F, Valcarcel B, Andrews CE, Fitchett E, Nauheim D, Moskal D, Herial N, Jabbour P, Tjounmakaris SI, Sharan AD, Rosenwasser RH, Gooch MR. Predictors of 30-day hospital readmission after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Neurosurg*. 2020:1–5. Epub 2020 May 01.
20. Ersoz M, Ulusoy H, Oktar MA, Akyuz M. Urinary tract infection and bacteriuria in stroke patients: Frequencies, pathogen microorganisms, and risk factors. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007; 86(9):734–41.
21. Ovbiagele B, Hills NK, Saver JL, Johnston SC. Frequency and determinants of pneumonia and urinary tract infection during stroke hospitalization. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006; 15(5):209–13.
22. Aslanyan S, Weir CJ, Diener H-C, Kaste M, Lees KR. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: A tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol*. 2004; 11(1):49–53.
23. Stott DJ, Falconer A, Miller H, Tilston JC, Langhorne P. Urinary tract infection after stroke. *QJM*. 2009; 102(4):243–9.
24. Hong K-S, Kang D-W, Koo J-S, Yu K-H, Han M-K, Cho Y-J, Park J-M, Bae H-J, Lee B-C. Impact of neurological and medical complications on 3-month outcomes in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2008; 15(12):1324–31.
25. Yilmaz GR, Cevik MA, Erdinc FS, Ucler S, Tulek N. The risk factors for infections acquired by cerebral hemorrhage and cerebral infarct patients in a neurology intensive care unit in Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2007; 60(2-3):87–91.
26. McLean DE. Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85(3):466–9.
27. Rocco A, Pasquini M, Cecconi E, Sirimarco G, Ricciardi MC, Vicenzini E, Altieri M, Di Piero V, Lenzi GL. Monitoring after the acute stage of stroke: A prospective study. *Stroke*. 2007; 38(4):1225–8.
28. Hamidon BB, Raymond AA, Norlinah MI, Jefferelli SB. The predictors of early infection after an acute ischaemic stroke. *Singapore Med J*. 2003; 44(7):344–6.

29. Janus-Laszuk B, Mirowska-Guzel D, Sarzynska-Dlugosz I, Czlonkowska A. Effect of medical complications on the after-stroke rehabilitation outcome. *NeuroRehabilitation*. 2017; 40(2):223–32.
30. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij J-D, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2011; 11:110.
31. Vermeij J-D, Westendorp WF, van de Beek D, Nederkoorn PJ. Post-stroke infections and preventive antibiotics in stroke: Update of clinical evidence. *Int J Stroke*. 2018; 13(9):913-920.
32. Morton CE, Forbes HJ, Pearce N, Smeeth L, Warren-Gash C. Association Between Common Infections and Incident Post-Stroke Dementia: A Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Clin Epidemiol*. 2020; 2020(12):907–16.
33. Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary tract infections complicating stroke: Mechanisms, consequences, and possible solutions. *Stroke*. 2010; 41(4):e180-4.
34. Chen C-M, Hsu H-C, Tsai W-S, Chang C-H, Chen K-H, Hong C-Z. Infections in acute older stroke inpatients undergoing rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012; 91(3):211–9.
35. Ifejika-Jones NL, Peng H, Noser EA, Francisco GE, Grotta JC. Hospital-acquired symptomatic urinary tract infection in patients admitted to an academic stroke center affects discharge disposition. *PM R*. 2013; 5(1):9–15.
36. Girard R, Gaujard S, Pergay V, Pornon P, Martin-Gaujard G, Bourguignon L. Risk factors for urinary tract infections in geriatric hospitals. *J Hosp Infect*. 2017; 97(1):74–8.
37. Kong KH, Young S. Incidence and outcome of poststroke urinary retention: A prospective study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000; 81(11):1464–7.
38. Garrett VE, Scott JA, Costich J, Aubrey DL, Gross J. Bladder emptying assessment in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989; 70(1):41–3.
39. Barrett JA. Bladder and bowel problems after stroke. *Rev. Clin. Gerontol*. 2002; 12(03):253–67.

40. Benbow S, Sangster G, Barer D. Incontinence after stroke. *The Lancet*. 1991; 338(8782-8783):1602–3.
41. Patel M, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. Natural history and effects on 2-year outcomes of urinary incontinence after stroke. *Stroke*. 2001; 32(1):122–7.
42. Brait VH, Arumugam TV, Drummond GR, Sobey CG. Importance of T lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(4):598–611.
43. Urra X, Cervera A, Villamor N, Planas AM, Chamorro A. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke. *Neuroscience*. 2009; 158(3):1174–83.
44. Mracsko E, Liesz A, Karcher S, Zorn M, Bari F, Veltkamp R. Differential effects of sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis on systemic immune cells after severe experimental stroke. *Brain Behav Immun*. 2014; 41:200–9.
45. Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, Prass K, Meisel A. Stroke-induced immunodepression: Experimental evidence and clinical relevance. *Stroke*. 2007; 38(2):770–3.
46. Vogelgesang A, Becker KJ, Dressel A. Immunological consequences of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2014; 129(1):1–12.
47. Esmaeili A, Dadkhahfar S, Fadakar K, Rezaei N. Post-stroke immunodeficiency: Effects of sensitization and tolerization to brain antigens. *Int Rev Immunol*. 2012; 31(5):396–409.
48. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6(10):775–86.
49. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20(7):864–70.
50. Tziomalos K, Ntaios G, Miyakis S, Papanas N, Xanthis A, Agapakis D, Milionis H, Savopoulos C, Maltezos E, Hatzitolios AI. Prophylactic antibiotic treatment in severe acute ischemic stroke: The Antimicrobial chemoprophylaxis for Ischemic STroke In Macedonia-Thrace Study (ARISTEIDIS). *Intern Emerg Med*. 2016; 11(7):953–8.

51. Westendorp WF, Vermeij J-D, Zock E, Hooijenga IJ, Kruyt ND, Bosboom HJLW, Kwa VIH, Weisfelt M, Remmers MJM, Houten R ten, Schreuder AHCM, Vermeer SE, van Dijk EJ, Dippel DWJ, Dijkgraaf MGW, Spanjaard L, Vermeulen M, van der Poll T, Prins JM, Vermeij FH, Roos YBWEM, Kleyweg RP, Kerkhoff H, Brouwer MC, Zwinderman AH, van de Beek D, Nederkoorn PJ. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): A pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *The Lancet*. 2015; 385(9977):1519–26.
52. Minnerup J, Wersching H, Brokinkel B, Dziewas R, Heuschmann PU, Nabavi DG, Ringelstein EB, Schäbitz W-R, Ritter MA. The impact of lesion location and lesion size on poststroke infection frequency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(2):198–202.
53. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015; 40(4):277–83.
54. Xu Z-Q, Flavin MT, Flavin J. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014; 23(2):163–82.
55. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(1):53–9.
56. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000; 118(1):146–55.
57. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão IC, Costa-Pereira A, Sarmiento A E. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: A large cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:375.
58. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: A systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019; 8:137.
59. McGeer A, Campbell B, Emori TG, Hierholzer WJ, Jackson MM, Nicolle LE, Peppler C, Rivera A, Schollenberger DG, Simor AE. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. *Am J Infect Control*. 1991; 19(1):1–7.

60. Stone ND, Ashraf MS, Calder J, Crnich CJ, Crossley K, Drinka PJ, Gould CV, Juthani-Mehta M, Lautenbach E, Loeb M, Maccannell T, Malani PN, Mody L, Mylotte JM, Nicolle LE, Roghmann M-C, Schweon SJ, Simor AE, Smith PW, Stevenson KB, Bradley SF. Surveillance definitions of infections in long-term care facilities: Revisiting the McGeer criteria. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(10):965–77.
61. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, McGeer A, Muder RR, Mylotte J, Nicolle LE, Nurse B, Paton S, Simor AE, Smith P, Strausbaugh L. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: Results of a consensus conference. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22(2):120–4.
62. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, McGeer A, Simor A, Stevenson K, Zoutman D, Smith S, Liu X, Walter SD. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: Cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2005; 331:669.
63. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Köves B, Hooton TM, Juthani-Mehta M, Knight SL, Saint S, Schaeffer AJ, Trautner B, Wullt B, Siemieniuk R. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(10):e83–110.
64. Hedin K, Petersson C, Widebäck K, Kahlmeter G, Mölsted S. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly in municipal institutional care. *Scand J Prim Health Care.* 2002; 20(3):166–8.
65. Arinzon Z, Shabat S, Peisakh A, Berner Y. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 55(1):145–7.
66. Gbinigie OA, Ordóñez-Mena JM, Fanshawe TR, Plüddemann A, Heneghan C. Diagnostic value of symptoms and signs for identifying urinary tract infection in older adult outpatients: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2018; 77(5):379–90.
67. Mayne S, Bowden A, Sundvall P-D, Gunnarsson R. The scientific evidence for a potential link between confusion and urinary tract infection in the elderly is still confusing - a systematic literature review. *BMC Geriatr.* 2019; 19:32.

68. Sundvall P-D, Elm M, Ulleryd P, Mölsted S, Rodhe N, Jonsson L, Andersson B, Hahn-Zoric M, Gunnarsson R. Interleukin-6 concentrations in the urine and dipstick analyses were related to bacteriuria but not symptoms in the elderly: A cross sectional study of 421 nursing home residents. *BMC Geriatr.* 2014; 14:88.
69. Fünfstück R, Helbig S, Hofmann W, Hoyme U, Hummers E, Kunze M, Kaase M, Kranz J, Kniehl E, Lebert C, Naber KG, Mandraka F, Münder-Hensen B, Schneidewind L, Schmiemann G, Schmidt S, Selbach I, Sester U, Vahlensieck W, Wagenlehner F, Watermann D; Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten: Langversion 1.1-2. 2017. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044l\\_S3\\_Harnwegsinfektionen\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf). Accessed 18.11.2020. German.
70. Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Mullee M. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: Sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. *Br J Gen Pract.* 2006; 56(529):606–12.
71. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956; 69:56–64.
72. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med.* 1957; 100(5):709–14.
73. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982; 307(8):463–8.
74. Pallin DJ, Ronan C, Montazeri K, Wai K, Gold A, Parmar S, Schuur JD. Urinalysis in acute care of adults: Pitfalls in testing and interpreting results. *Open Forum Infect Dis.* 2014; 1(1):ofu019.
75. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2000; 60:1–96.
76. Gattermann S, Fünfstück R, Handrick W, Leitritz L, Naber KG, Podschun R, Schmidt H, Sester U, Straube E, Wittke J-W. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) 02: Harnwegsinfektionen: Qualitätsstandards in der

mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 2nd ed. München, Elsevier, Urban & Fischer. 2005. German.

77. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*. 1997; 28(2):307–10.
78. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. NIH Stroke Scale. 2019. <https://www.stroke.nih.gov/resources/scale.htm>. Accessed 03.04.2019.
79. Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, Kasner SE. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke*. 2003; 34(1):134–7.
80. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3):268–81.
81. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340:c2096.
82. Donkor ES, Darkwah S, Akpalu A. Post-Stroke Bacteriuria: A Longitudinal Study among Stroke Outpatients and Inpatients at the Korle-Bu Teaching Hospital in Ghana. *Med Sci (Basel)*. 2017; 5(2):11.
83. Milovanovic T, Domic I, Veličkovic J, Lalosevic MS, Nikolic V, Palibrk I. Epidemiology and risk factors for multi-drug resistant hospital-acquired urinary tract infection in patients with liver cirrhosis: Single center experience in Serbia. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1):141.
84. Park SY, Kang C-I, Wi YM, Chung DR, Peck KR, Lee N-Y, Song J-H. Risk factors and molecular epidemiology of community-onset, multidrug resistance extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* infections. *Korean J Intern Med*. 2017; 32(1):146–57.

85. Lerminiaux NA, Cameron ADS. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can J Microbiol.* 2019; 65(1):34–44.
86. Su G, Xu H, Riggi E, He Z, Lu L, Lindholm B, Marrone G, Wen Z, Liu X, Johnson DW, Carrero J-J, Lundborg CS. Association of Kidney Function with Infections by Multidrug-Resistant Organisms: An Electronic Medical Record Analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1):13372.
87. McDonald HI, Thomas SL, Nitsch D. Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: A systematic review. *BMJ Open.* 2014; 4:e004100.
88. Betjes MGH. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9(5):255–65.
89. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Boer IH de, Fried L, Sarnak MJ, Shlipak MG. The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(3):356–63.
90. Bundesverband Geriatrie e.V. Bundesweites Geriatriekonzept: Beschlossen durch die Mitgliederversammlung des Bundesverbandes Geriatrie 2018. [https://bv-geriatrie.de/images/pdf\\_word\\_dateien/politik\\_recht/BVG\\_Broschuere\\_Bundesweites\\_Geriatriekonzept\\_Web.pdf](https://bv-geriatrie.de/images/pdf_word_dateien/politik_recht/BVG_Broschuere_Bundesweites_Geriatriekonzept_Web.pdf). Accessed 04.03.2021. German.
91. GKV-Spitzenverband. Rahmenempfehlungen zur ambulanten geriatrischen Rehabilitation des GKV-Spitzenverbandes und der Verbände der Krankenkassen auf Bundesebene. 2018. [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/rehabilitation/richtlinien\\_und\\_vereinbarungen/2018\\_01\\_15\\_\\_Re\\_amb\\_ger\\_Reha\\_02012018.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/rehabilitation/richtlinien_und_vereinbarungen/2018_01_15__Re_amb_ger_Reha_02012018.pdf). Accessed 04.03.2021. German.
92. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott, SR, Olzoway B, Eckmann C, Wagenlehner F, Sunderkötter C, Vossen MG, Dohmen PM, Shah PM, Mutters R, Walger P, Wilke M; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen: Update 2018. 2019. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/082-006l\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2019-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf). Accessed 18.11.2020. German.



93. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012; 2012:976273.
94. Banerjee T, Anupurba S. Risk factors associated with fluoroquinolone-resistant enterococcal urinary tract infections in a tertiary care university hospital in north India. *Indian J Med Res*. 2016; 144(4):604–10.
95. López-Montesinos I, Horcajada JP. Oral and intravenous fosfomycin in complicated urinary tract infections. *Rev Esp Quimioter*. 2019; 32 Suppl 1:37–44.
96. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: A randomized clinical trial. *Stroke*. 2005; 36(7):1495–500.
97. Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: The Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke*. 2008; 39(4):1220–7.
98. Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, Göhler J, Bereswill S, Göbel U, Wernecke KD, Wolf T, Arnold G, Halle E, Volk H-D, Dirnagl U, Meisel A. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2008; 3(5):e2158.
99. Meisel A. Preventive antibiotic therapy in stroke: PASSed away? *Lancet*. 2015; 385(9977):1486–7.
100. Vermeij J-D, Westendorp WF, Dippel DW, van de Beek D, Nederkoorn PJ. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018(1):CD008530.
101. Li Z, Yang F, Dunn S, Gross AK, Smyth SS. Platelets as immune mediators: Their role in host defense responses and sepsis. *Thromb Res*. 2011; 127(3):184–8.
102. Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, Cavaillon J-M, Cognasse F. Bench-to-bedside review: Platelets and active immune functions - new clues for immunopathology? *Crit Care*. 2013; 17(4):236.

103. Kim TJ, Lee JS, Kang M-K, Nam K-W, Lee C-H, Mo H, Jeong H-Y, Yoon B-W, Ko S-B. Clopidogrel may decrease the risk of post-stroke infection after ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2018; 26(2):261–7.
104. Reinink H, Jonge JC de, Bath PM, van de Beek D, Berge E, Borregaard S, Ciccone A, Csiba L, Demotes J, Dippel DW, Kõrv J, Kurkowska-Jastrzebska I, Lees KR, Macleod MR, Ntaios G, Randall G, Thomalla G, van der Worp HB. PRECIOUS: PREvention of Complications to Improve OUtcome in elderly patients with acute Stroke. Rationale and design of a randomised, open, phase III, clinical trial with blinded outcome assessment. *Eur Stroke J*. 2018; 3(3):291–8.
105. Stenzelius K, Laszlo L, Madeja M, Pessah-Rasmusson H, Grabe M. Catheter-associated urinary tract infections and other infections in patients hospitalized for acute stroke: A prospective cohort study of two different silicone catheters. *Scand J Urol*. 2016; 50(6):483–8.
106. Kwan J, Sandercock PAG. In-hospital care pathways for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2004(4):CD002924.
107. Ingeman A, Andersen G, Hundborg HH, Svendsen ML, Johnsen SP. Processes of care and medical complications in patients with stroke. *Stroke*. 2011; 42(1):167–72.
108. Friedant AJ, Gouse BM, Boehme AK, Siegler JE, Albright KC, Monlezun DJ, George AJ, Beasley TM, Martin-Schild S. A Simple Prediction Score for Developing a Hospital-Acquired Infection after Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015; 24(3):680–6.
109. Li Y-m, Xu J-h, Zhao Y-x. Predictors of urinary tract infection in acute stroke patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(27):e20952.
110. Lin W-C, Shih H-M, Lin L-C. Preliminary Prospective Study to Assess the Effect of Early Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio-Based Hydration Therapy on Poststroke Infection Rate and Length of Stay in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24(12):2720–7.
111. Murray J, Doeltgen S, Miller M, Scholten I. A Descriptive Study of the Fluid Intake, Hydration, and Health Status of Rehabilitation Inpatients without Dysphagia Following Stroke. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2015; 34(3):292–304.

112. Akademie für Infektionsmedizin e.V. ABS Initiative. <https://www.antibiotic-stewardship.de/abs-initiative/>. Accessed 23.02.2021. German.
113. With K de, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, Holzmann T, Geiss HK, Isner C, Fellhauer M, Ameln-Mayerhofer A von, Abele-Horn M, Häcker G, Walger P, Deja M, Vehreschild JJ, Kather A, Friese E, Porsche U, Janata O, Krause R, Wechsler-Fördös A; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2019. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-001I\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001I_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf). Accessed 26.11.2020. German.
114. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017; 17(9):990–1001.
115. Peñalva G, Fernández-Urrusuno R, Turmo JM, Hernández-Soto R, Pajares I, Carrión L, Vázquez-Cruz I, Botello B, García-Robredo B, Cámara-Mestres M, Domínguez-Camacho JC, Aguilar-Carnerero MM, Lepe JA, Cueto M de, Serrano-Martino MC, Domínguez-Jiménez MC, Domínguez-Castaño A, Cisneros JM, Alcántara Jd, Álvarez-Marín R, Cos-Vega A, Delgado-Cuesta J, Fajardo JM, Garrucho-Moreno J, Hevia E, Irastorza A, Mestraitúa-Vázquez A, Molina J, Montero E, Palma-Aguilar JL, Remesal T, Retamar P, Taboada-Prieto S, Toral J, Torres-Moreno J. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: An interrupted time-series analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(2):199–207.
116. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(5):2–12.
117. Brogan E, Langdon C, Brookes K, Budgeon C, Blacker D. Can't swallow, can't transfer, can't toilet: Factors predicting infections in the first week post stroke. *J Clin Neurosci*. 2015; 22(1):92–7.

118. Chen Y-d, Li S-j, Sun F-h, Liu Y-y, Hu W-l. Monitoring of medical complications after acute ischemic stroke in a neurological intensive care unit. *Eur Neurol.* 2011; 66(4):204–9.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marten Blank, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Assoziation von Schlaganfällen und Harnwegsinfektionen mit multiresistenten Keimen in der Geriatrie (*Association of strokes and urinary tract infections with multi-resistant pathogens in geriatric wards*) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich jenen Personen Dank aussprechen, die bei der Fertigstellung dieser Arbeit in besonderer Art und Weise involviert waren.

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meiner Supervisorin Frau Prof. Dr. Müller-Werdan für die Überlassung des Dissertationsthemas bedanken. Vielen Dank für die wichtigen Impulse, das ständige Interesse am Fortschritt der Arbeit sowie die konstruktiven Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Anne-Sophie Endres, welche durch unermüdliche Energie, Freude und Motivation diese Arbeit als Betreuerin unterstützt und gefördert hat. Vielen Dank für die ständige Erreichbarkeit, die gute Zusammenarbeit sowie die gemeinsame Konzeption dieser Studie.

Auch Frau Nicola Scholz und Frau Josephine Kruppa möchte ich für die gute Gemeinschaftsarbeit bei der Erstellung der Datenbank und die offenen Ohren bei Stolpersteinen danken.

Ein herzliches Dankeschön gebührt auch Herrn PD Dr. Nils Lahmann, der mir in fachlichen und auch inhaltlichen Fragen stets konstruktiv zur Seite stand.

Vielen Dank auch an Herrn PD Dr. Thomas Adam, welcher mir die Welt der Labormedizin und die zugehörigen Datensätze verständlich machte.

Abschließend gilt ein unermessliches Dankeschön meiner Ehefrau Hanna, welche mir ermöglichte, neben Beruf und Familie diese Arbeit voranzubringen und abzuschließen. Vielen Dank für den unerschütterlichen Zuspruch und die Unterstützung zu jeder Zeit.