

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Einfluss der Produktion von Extended Spectrum β -
Laktamasen auf Mortalität und Länge des
Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit Infektionen
durch gramnegative Bakterien.
Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse.**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Shamsrizi, Parichehr**

2021

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professorin Dr. E. Tacconelli

2. Berichterstatter:

Professor Dr. P. Martus

Tag der Disputation:

29.06.2021

Widmung

Für meine Eltern
Dr. Shahin Shamsrizi und Dr. Mojtaba Shamsrizi,

meinen Bruder
Manouchehr Shamsrizi

und meine geliebten Großeltern.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1 Resistenzentwicklungen und -ausbreitungen	9
1.2 Betalaktamantibiotika und ESBL.....	10
1.3 Resistenzlage ESBL	12
1.4 Klinische Auswirkungen von ESBL-Produktion und aktuelle Zahlen	14
1.5 Zielsetzung	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Literaturrecherche	16
2.1.1 Suchtermini für die Recherche.....	16
2.1.2 Ein-/ und Ausschlusskriterien	18
2.2 Datenerhebung	18
2.3 Hervorzuhebende Definitionen bzw. Einheiten	19
2.4 Analyse: Metaanalyse der Mortalität und der Länge des Aufenthaltes	20
2.5 Qualitätsbewertung.....	22
2.6 Studienprotokoll	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche.....	25
3.2 Metaanalyse.....	43
3.2.1 Gesamtmortalität	43
3.2.1.1 Gesamtmortalität – Blutstrominfektionen.....	43
3.2.1.2 Gesamtmortalität – Nicht-invasive Infektionen	46
3.2.1.3 Gesamtmortalität – Analyse nach spezifischem Infektionstyp	47
3.2.2 Attributable Mortalität.....	48
3.2.3 Länge des Aufenthaltes	51
3.2.3.1 Länge des Aufenthaltes – Blutstrominfektionen.....	51
3.2.3.2 Länge des Aufenthaltes – Nicht-invasive Infektionen	54
3.2.3.3 Länge des Aufenthaltes – Analyse nach spezifischem Infektionstyp	56

3.3 Metaregression	57
3.4 Qualitätsbewertung nach Kriterien der NOS und Bias	58
4. Diskussion	62
4.1 Bewertung und Einordnung der Ergebnisse.....	62
4.2 Limitationen	65
4.3 Schlussfolgerung	66
4.4 Anhang: PRISMA-Checkliste	68
5. Zusammenfassung.....	71
6. Literaturverzeichnis.....	73
7. Erklärung zum Eigenanteil	85
8. Veröffentlichung.....	86
Danksagung.....	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Angepasste Kriterien der NOS-Skala zur Qualitätsbewertung. (Shamsrizi et al., 2020, Schmucker C 2016, Wells GA, 2015).....	22
Tabelle 2: Übersicht der Subgruppen (Shamsrizi et al., 2020)	27
Tabelle 3: Übersicht der in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien (Shamsrizi et al., 2020)	29
Tabelle 4: Ergebnisse der Metaregressionsberechnung (Shamsrizi et al., 2020).....	57
Tabelle 5: Ergebnisse der Qualitätsbewertung bei den Fall-Kontroll-Studien (Shamsrizi et al., 2020)	58
Tabelle 6: Ergebnisse der Qualitätsbewertung bei den Kohortenstudien (Shamsrizi et al., 2020)	59
Tabelle 7: Deutsche Version der PRISMA Checkliste (Moher et al., 2009b)	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Betalaktamasen nach Ambler (RKI, 2007)	10
Abbildung 2: Anteil gegen 3G Cephalosporine resistenter Escherichia coli Stränge in Europa 2018 (ECDC, 2018).....	12
Abbildung 3: Anteil gegen 3G Cephalosporine, Flourquinolone und Aminoglykoside resistenter Escherichia coli Stränge in Europa 2018 (ECDC, 2018).....	13

Abbildung 4: Anteil gegen 3G Cephalosporine resistenter Klebsiella pneumoniae Stränge in Europa 2018 (ECDC, 2018).....	13
Abbildung 5: Anteil gegen 3G Cephalosporine, Flourquinolone und Aminoglykoside resistenter Klebsiella pneumoniae Stränge in Europa 2018 (ECDC, 2018)	14
Abbildung 6: Flow Chart: Ergebnisse der Literaturrecherche (Shamsrizi et al., 2020)..	25
Abbildung 7: Gepoolte RRs, Gesamtmortalität, Patienten mit Blutstrominfektionen (Shamsrizi et al., 2020)	45
Abbildung 8: Gepoolte RRs, Gesamtmortalität bei Patienten mit nicht-invasiven Infektionen (Shamsrizi et al., 2020)	46
Abbildung 9: Analyse der Gesamtmortalität nach spezifischem Infektionstyp (Shamsrizi et al., 2020).....	47
Abbildung 10: Gepoolte RRs, attributable Mortalität bei Patienten mit Blutstrominfektionen (Shamsrizi et al., 2020)	50
Abbildung 11: GMD, Länge des Krankenhausaufenthaltes, Patienten mit Blutstrominfektionen (Shamsrizi et al., 2020)	53
Abbildung 12: GMD, Länge des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit nicht-invasiven Infektionen (Shamsrizi et al., 2020).....	55
Abbildung 13: Analyse der Länge des Krankenhausaufenthaltes nach spezifischem Infektionstyp (Shamsrizi et al., 2020)	56
Abbildung 14: Funnel Plot zur Darstellung der Bias (RR) (Shamsrizi et al., 2020).....	61
Abbildung 15: Funnel Plot zur Darstellung der Bias (GMD) (Shamsrizi et al., 2020)...	61

Abkürzungsverzeichnis

3G	Drittgeneration
BSI	Blutstrominfektion(-en)
EC	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended Spektrum β -Laktamasen
GMD	Gewichtete mittlere Differenz
GNB	Gramnegative Bakterien (definierte Gruppe)
HIC	High income countries
HWI	Harnwegsinfektion (-en)
ITS	Intensivstation
KP	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
LOS	Length of stay / Länge des Aufenthaltes
LMIC	Low-/Middle income countries
NOS	Newcastle-Ottawa-Scale
OR	Odds Ratio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1. Einleitung

Die Entdeckung des Penicillins im Jahre 1928/29 durch Sir Alexander Fleming läutete in der Medizin die Ära der Antibiotika ein (Fleming, 2001). Nur 13 Jahre später, im Jahre 1941, wurde der erste antibiotikaresistente Erreger entdeckt, ein Penicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (CDC, 2020).

Während in den 1950er-1970er Jahren die Entdeckungen zahlreicher neuer Antibiotikaklassen folgten, welche die medizinische Versorgung von Infektionskrankheiten auf ein neues Level hoben (Aminov, 2010), entwickelten sich auch immer mehr Resistenzmechanismen gegen bestimmte Antibiotikaklassen, was inzwischen ein ernsthaftes Problem in der Therapie von Infektionen darstellt (Llor and Bjerrum, 2014).

1.1 Resistenzentwicklungen und -ausbreitungen

Es gibt verschiedene Ursachen für die Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzen: Zum einen gibt es natürliche Mutationen, zum anderen spielt auch der falsche medizinische Einsatz von Antibiotika beim Menschen eine entscheidende Rolle (WHO, 2020). So werden Antibiotika zu häufig verschrieben und eingesetzt. Dabei erfolgt die Verschreibung beziehungsweise die Einnahme häufig in falscher Dosierung. Wenn ein Antibiotikum zum Beispiel in subinhibitorischer Konzentration eingesetzt wird, kann dies genetische Veränderungen fördern und somit auch die Entwicklung weiterer Resistenzen (Viswanathan, 2014).

Darüber hinaus werden Antibiotika auch in anderen Gebieten, wie in der Landwirtschaft und in der Viehzucht, vermehrt eingesetzt. In den USA werden ca. 80% der Antibiotika für den Einsatz bei Tieren verkauft (Ventola, 2015). Dieser übermäßige Einsatz fördert die Entstehung und Vermehrung von resistenten Keimen bei solchen Tieren. Durch den Verzehr des Fleisches solcher Farmtiere werden diese resistenten Keime wiederum im menschlichen Darm aufgenommen und somit auf den Menschen übertragen (Golkar et al., 2014).

Auch das Reisen und somit Importieren von Erregern in verschiedene Länder spielt eine entscheidende Rolle bei der Verbreitung der Resistenzen. So gibt es Areale, in denen

circa 70% der Menschen ESBL produzierende Bakterien im Darm aufweisen (subindischer Kontinent). Das häufigere Reisen in solche Gebiete hat die Ausbreitung von Erkrankungen durch ESBL-produzierende Erreger in den letzten Jahren gefördert. (Arcilla et al., 2017, Kuenzli, 2016).

1.2 Betalaktamantibiotika und ESBL

Breitspektrumantibiotika sind gegen eine Vielzahl von Erregern wirksam. Als Teil dieser Gruppe gelten Betalaktamantibiotika wie Cephalosporine. Sie besitzen als reaktive Gruppe einen Betalaktamring und wirken bakterizid (Hof, 2019).

Betalaktamasen wiederum sind Enzyme (Hydrolasen), welche den oben erwähnten Betalaktamring zerstören (Witte, 2003) und von verschiedenen Bakterien gebildet werden können.

Die Einteilung der Betalaktamasen erfolgt nach Ambler (siehe Abbildung 1).

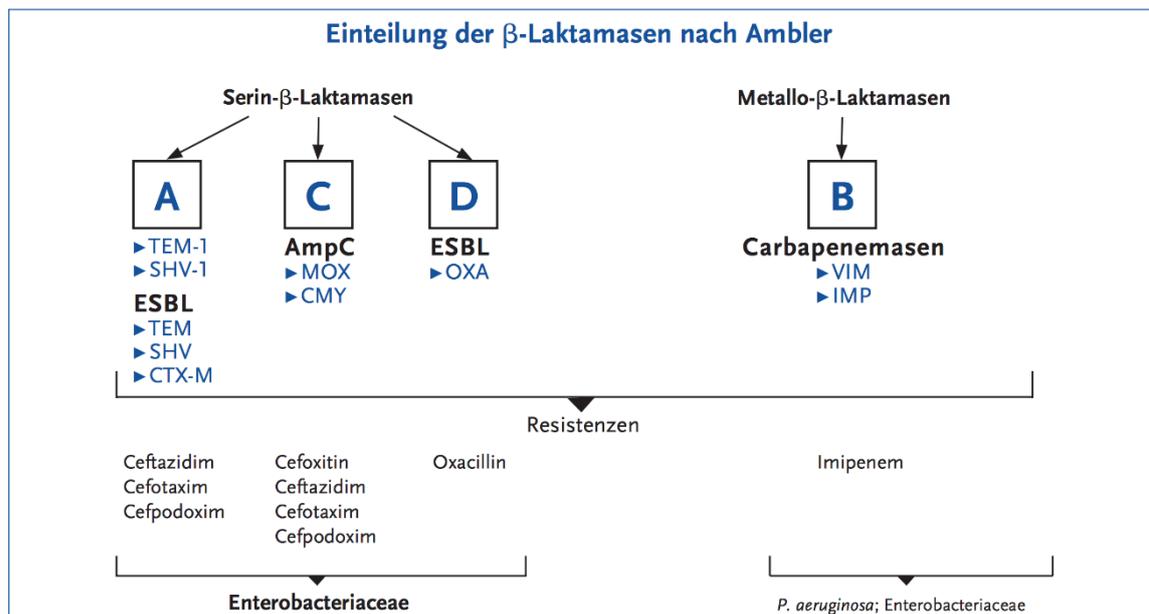


Abbildung 1: Einteilung der Betalaktamasen nach Ambler (RKI, 2007)

Normalerweise werden Cephalosporine der 3. Generation (3G) nicht durch übliche Betalaktamasen hydrolysiert, also nicht zerstört. Allerdings kann es durch Mutationen zu einer Erweiterung des Wirkspektrums von Betalaktamasen kommen (Witte, 2003).

Extended Spectrum β -Laktamasen (ESBL) weisen dabei ein besonders hohes Spektrum an Wirksamkeit auf. In ihrem katalytischen Zentrum besitzen sie einen Serylrest, der den Betalaktamring spaltet (RKI, 2007).

Seit den 1980er Jahren wächst die Anzahl von ESBL-Varianten, die identifiziert werden. Sie können neun verschiedenen strukturellen (evolutionären) Familien zugeordnet werden:

TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, TLA, BES und OXA (Jacoby, 1994).

In der erweiterten Definition zählt auch die Ambler-Klassifikation C zur Gruppe der ESBL (Witte, 2003).

Unter den ESBL-produzierenden Bakterien bilden *Enterobakterien* einen großen Teil. Klinisch relevant sind dabei vor Allem *Escherichia coli* (EC) und *Klebsiella pneumoniae* (KP) (ECDC, 2018).

Escherichia coli ist ein in der physiologischen Darmflora verbreitetes, gramnegatives, stäbchenförmiges, begeißeltes Bakterium, benannt nach seinem Entdecker Theodor Escherich (1857-1911) (Schlüter, 2019). Besonders häufig ist *Escherichia coli* Auslöser von Harnwegsinfektionen (80% der HWIs gehen auf *Escherichia coli* zurück) und abdominalen Infektionen wie Peritonitis, Cholangitis und Cholezystitis, seltener kann *Escherichia coli* Meningitiden oder Wundinfektionen hervorrufen. Es kann zu Blutstrominfektionen bis hin zur Ausbildung des Krankheitsbildes einer Sepsis kommen (Schlüter, 2019). Der endogene Ursprung oder die Schmierinfektion sind die häufigsten Übertragungswege (Schlüter, 2019).

Die nach dem Bakteriologen Edwin Klebs (1834-1893) benannten *Klebsiellen* sind ebenfalls gramnegative Stäbchen (Schlüter, 2019).

Klebsiella pneumoniae ist häufig Auslöser von Atemwegsinfektionen (Klebsiellapneumonien), bei nosokomialen Infektionen nehmen sie den dritten Platz in der Rangfolge ein. Auch Harnwegsinfektionen, Cholangitiden, Cholezystitiden und daraus resultierende Blutstrominfektionen können durch *Klebsiella pneumoniae* verursacht werden (Schlüter, 2019).

1.3 Resistenzlage ESBL

Die Verbreitung von Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation bei EC und KP ist in den letzten Jahren gestiegen. Für Europa zeigen die Daten des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), dass es vermehrt zu gefährlichen kombinierten Resistenzen, zum Beispiel auch gegen Flouorchinolonantibiotika (ECDC, 2018), kommt.

Die Verteilung in Europa ist in den Abbildungen 2, 3, 4 und 5 zu erkennen.

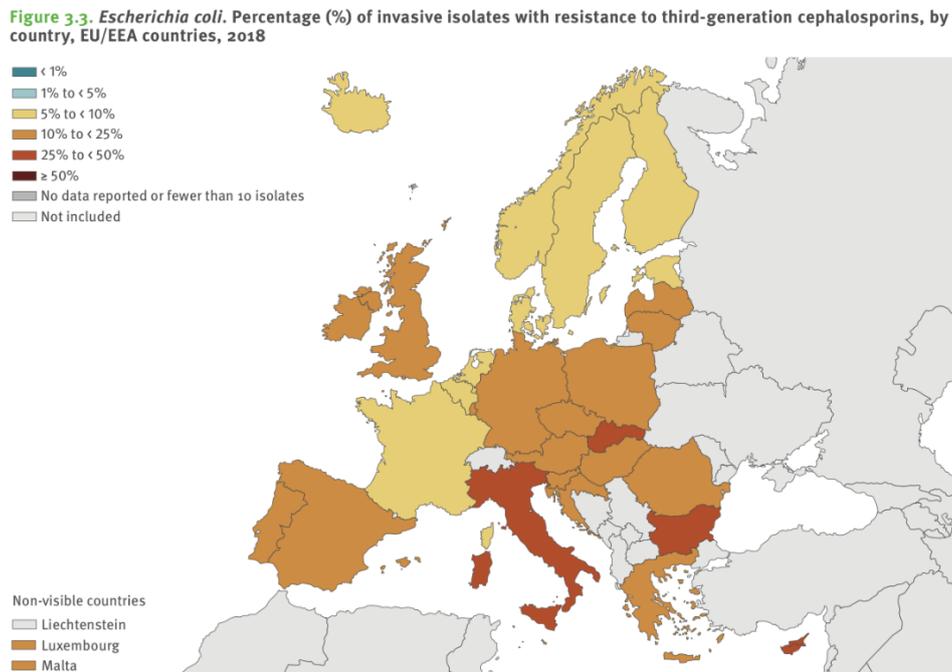


Abbildung 2: Anteil gegen 3G Cephalosporine resistenter *Escherichia coli* Stränge in Europa 2018 (ECDC, 2018)

Figure 3.6. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2018

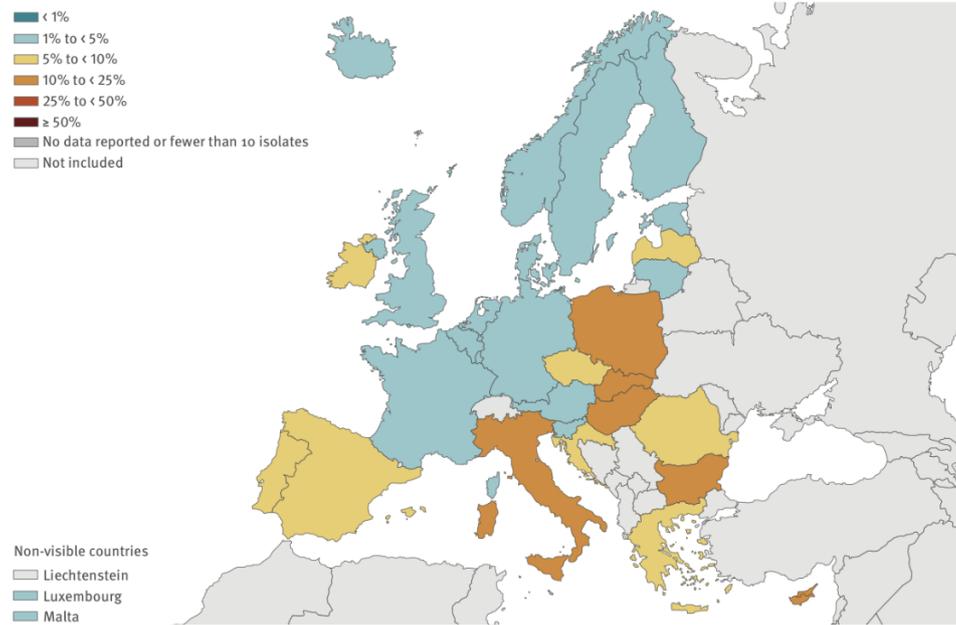


Abbildung 3: Anteil gegen 3G Cephalosporine, Flourquinolone und Aminoglykoside resistenter *Escherichia coli* Stränge in Europa 2018 (ECDC, 2018).

Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2018

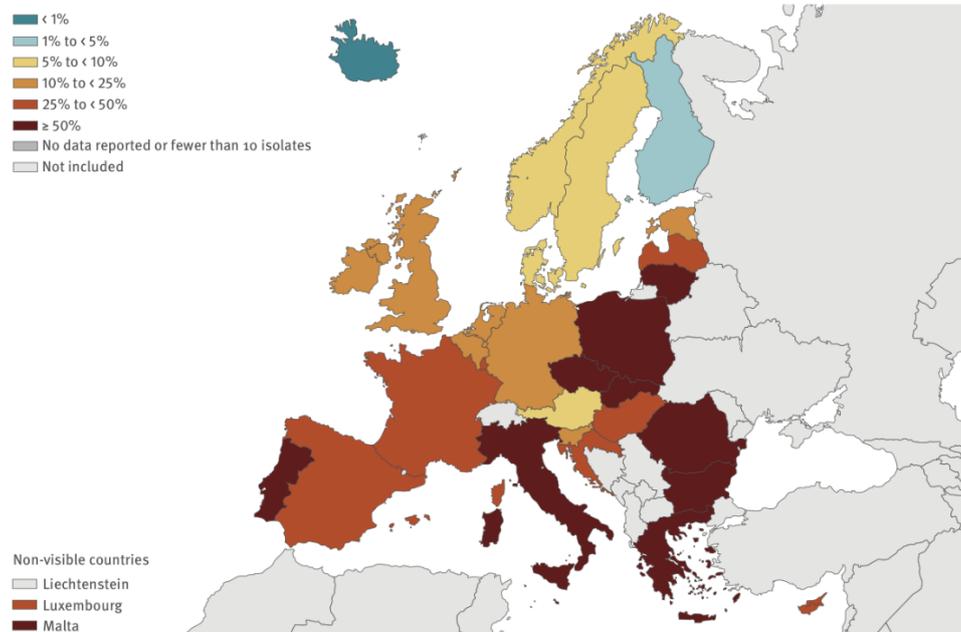


Abbildung 4: Anteil gegen 3G Cephalosporine resistenter *Klebsiella pneumoniae* Stränge in Europa 2018 (ECDC, 2018)

Figure 3.12. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2018

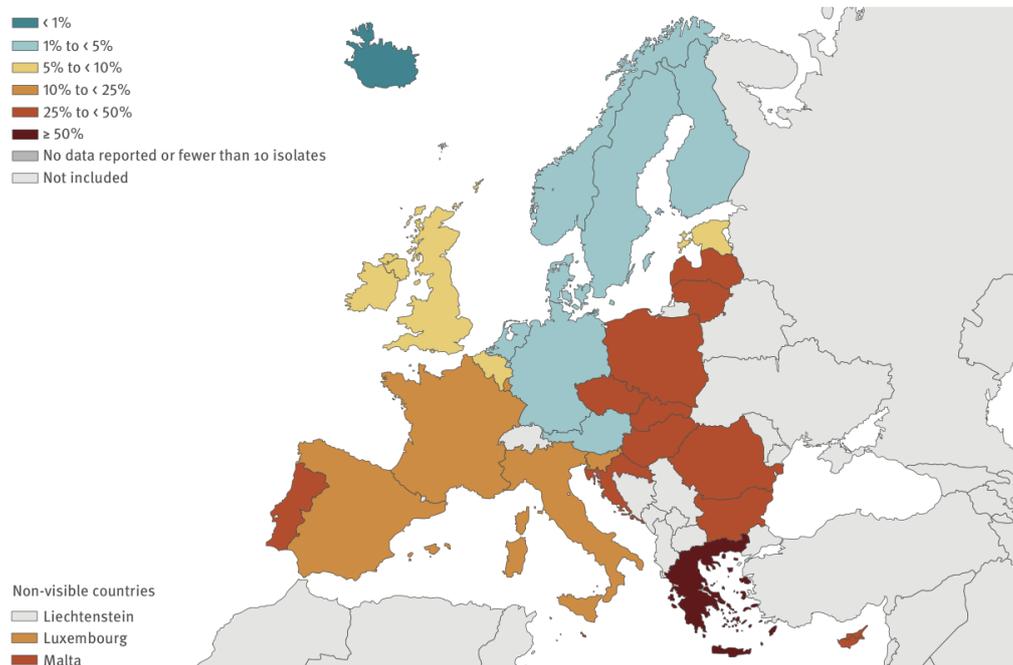


Abbildung 5: Anteil gegen 3G Cephalosporine, Fluorquinolone und Aminoglykoside resistenter *Klebsiella pneumoniae* Stränge in Europa 2018 (ECDC, 2018)

1.4 Klinische Auswirkungen von ESBL-Produktion und aktuelle Zahlen

Infektionen, die durch ESBL-produzierende Keime verursacht werden, sind weltweit für eine hohe Morbidität und Mortalität verantwortlich (Shamsrizi et al., 2020, Tacconelli et al., 2018).

Für die WHO-Liste der antibiotikaresistenten Erreger von 2018 zählt die Mortalität als wichtigstes Kriterium, um eine Rangfolge von Bakterien beziehungsweise Resistenzen zu erstellen. Diese Rangfolge dient der Priorisierung für die Wichtigkeit der Forschung neuer wirksamer Antibiotika. Bei dieser Priorisierung wurden die ESBL-produzierenden *Enterobakterien*, aufgrund der durch sie hervorgerufenen hohen Gesamtmortalität und der weltweit hohen Prävalenz bei nosokomialen und ambulant erworbenen Infektionen, als kritisch eingestuft (Tacconelli et al., 2018, Shamsrizi et al., 2020).

Die Inzidenz multiresistenter Keime, inklusive ESBL-produzierender Keime, und der durch sie verursachten attributablen Sterblichkeit wurden in einer kürzlich erschienenen Modellanalyse betrachtet (Cassini et al., 2019, Shamsrizi et al., 2020).

2015 wurden ESBL-produzierende EC als Ursache für beinahe 300.000 Infektionen in Europa und 9.000 Todesfälle festgestellt. Für ESBL-produzierende KP lagen die Infektionszahlen bei circa 70.000 und es konnten mehr als 3.500 Todesfälle diesen Keimen zugeordnet werden (Cassini et al., 2019, Shamsrizi et al., 2020).

Diese Analyse beschränkte sich allerdings auf Daten aus High income-Ländern (HIC) (Definition siehe Methoden) (Cassini et al., 2019, Shamsrizi et al., 2020).

Bis dato wurden zwei epidemiologische Übersichtsarbeiten durchgeführt, welche den Einfluss der ESBL-Produktion auf die Mortalität durch Infektionen mit *Enterobakterien* untersuchten (Schwaber and Carmeli, 2007, Rottier et al., 2012).

Beide Metaanalysen schlossen Studien ein, welche Blutstrominfektionen bewerteten, und zeigten eine beinahe Verdopplung der Sterblichkeitszahlen bei ESBL-assoziierten Blutstrominfektionen im Vergleich zu Blutstrominfektionen, welche durch nicht-ESBL-produzierende Keime ausgelöst wurden.

Eine wesentliche Limitierung dieser bisherigen Studien ist die fehlende Kontrolle von Störfaktoren in der Analyse und die nur limitierte Adjustierung der Daten auf den Faktor empirische Therapie (Rottier et al., 2012, Schwaber and Carmeli, 2007, Shamsrizi et al., 2020).

Es wurde bis jetzt keine systematische Übersichtsarbeit durchgeführt, welche ebenfalls die attributable Mortalität und weitere klinische Endpunkte wie die Länge des Krankenhausaufenthaltes bewertet (Shamsrizi et al., 2020).

Weil solche Analysen helfen können, die Richtlinien für Antibiotic Stewardship Programme und Infektionskontrollmaßnahmen wesentlich voranzutreiben, sind präzise und aktuelle Analysen und Schätzungen unerlässlich (Shamsrizi et al., 2020).

1.5 Zielsetzung

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse ist die Analyse von Mortalität und Länge des Aufenthaltes (Krankenhaus- und Intensivstation) bei Patienten mit Infektionen, welche durch ESBL-produzierende Keime ausgelöst wurden und die Analyse der Schwankungen der Effektschätzer in einzelnen Subgruppen (Shamsrizi et al., 2020).

2. Material und Methoden

2.1. Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurde die Datenbank PubMed verwendet.

Die Suche wurde am 05. Oktober 2018 für alle Studien durchgeführt, welche im Zeitraum vom 01. Januar 1960 bis zum 01. Oktober 2018 veröffentlicht wurden (Shamsrizi et al., 2020).

2.1.1 Suchtermini für die Recherche

Mortalität (Gesamt- und/oder attributable Mortalität) bei *Escherichia coli*-Infektionen:

((ESBL[tw] OR ""Extended spectrum beta-lactamase""[tw] OR ESBL[Mesh] OR ""Extended spectrum beta-lactamase"" [Mesh]) OR Extended spectrum ? lactamase[tw] OR Extended spectrum ? lactamase[Mesh]) AND (Escherichia Coli[Mesh] OR E.coli[Mesh] OR Escherichia Coli[tw] OR E.coli[tw]) AND ("1960/01/01"[PDat] : "2018/10/01"[PDat])) AND (mortality[mesh] OR mortality[tw] OR death rate[tw] OR fatality[tw] OR survival rate[tw] OR death[tw] OR died[tw] OR dead[tw]))

Mortalität (Gesamt- und/oder attributable Mortalität) bei *Klebsiella pneumoniae*-Infektionen:

((ESBL[tw] OR ""Extended spectrum beta-lactamase""[tw] OR ESBL[Mesh] OR ""Extended spectrum beta-lactamase"" [Mesh]) OR Extended spectrum ? lactamase[tw] OR Extended spectrum ? lactamase[Mesh]) AND (Klebsiella pneumoniae[Mesh] OR K.Pneumoniae[Mesh] OR Klebsiella pneumoniae[tw] OR K.Pneumoniae[tw]) AND ("1960/01/01"[PDat] : "2018/10/01"[PDat])) AND (mortality[mesh] OR mortality[tw] OR death rate[tw] OR fatality[tw] OR survival rate[tw] OR death[tw] OR died[tw] OR dead[tw]))

Länge des Aufenthaltes (Krankenhaus- und/oder Intensivstationsaufenthalt) bei *Escherichia coli*-Infektionen:

((ESBL[tw] OR ""Extended spectrum beta-lactamase""[tw] OR ESBL[Mesh] OR ""Extended spectrum beta-lactamase"" [Mesh]) OR Extended spectrum ? lactamase[tw] OR Extended spectrum ? lactamase[Mesh]) AND (Escherichia Coli[Mesh] OR E.coli[Mesh] OR Escherichia Coli[tw] OR E.coli[tw]) AND ("1960/01/01"[PDat] : "2018/10/01"[PDat]))

AND

(length of stay[mesh] OR (hospitalisation[tw] AND length[tw]) OR length of hospitalisation[tw] OR length of hospitalization[tw] OR duration of hospitalization[tw] duration of hospitalisation[tw] OR LOS[tw] OR ((period[tw] OR length[tw]) AND (hospital stay[tw] OR hospitalisation[tw] OR hospitalization[tw]))

Länge des Aufenthaltes (Krankenhaus- und/oder Intensivstationsaufenthalt) bei *Klebsiella pneumoniae*-Infektionen:

((ESBL[tw] OR ""Extended spectrum beta-lactamase""[tw] OR ESBL[Mesh] OR ""Extended spectrum beta-lactamase"" [Mesh]) OR Extended spectrum ? lactamase[tw] OR Extended spectrum ? lactamase[Mesh]) AND (Klebsiella pneumoniae[Mesh] OR K.Pneumoniae[Mesh] OR Klebsiella pneumoniae[tw] OR K.Pneumoniae[tw]) AND ("1960/01/01"[PDat] : "2018/10/01"[PDat]))

AND

(length of stay[mesh] OR (hospitalisation[tw] AND length[tw]) OR length of hospitalisation[tw] OR length of hospitalization[tw] OR duration of hospitalization[tw] duration of hospitalisation[tw] OR LOS[tw] OR ((period[tw] OR length[tw]) AND (hospital stay[tw] OR hospitalisation[tw] OR hospitalization[tw]))

(Shamsrizi et al., 2020)

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle klinischen Studien, welche

- die Gesamtmortalität
- die attributable Mortalität
- die Länge des Krankenhausaufenthaltes und/oder
- die Länge des Intensivstationsaufenthaltes

bei Patienten mit einer durch ESBL-produzierenden Keimen ausgelösten Infektion im Vergleich zu Patienten mit einer durch nicht-ESBL-produzierenden Keimen ausgelösten Infektion und/oder Patienten mit keiner Infektion untersuchten, wurden eingeschlossen.

Der Einschluss erfolgte unabhängig vom Studiendesign, Studiensetting (Abteilung, in der sich die hospitalisierten Patienten aufhalten), der Studienpopulation und des Durchführungsortes der Studie.

Die Suche beschränkte sich auf englischsprachige Publikationen (Shamsrizi et al., 2020).

Reviews, Fallberichte, nicht-klinische Studien und Abstracts von Konferenzpräsentationen wurden nicht eingeschlossen (Shamsrizi et al., 2020).

Die Titel und Abstracts der gefundenen Artikel wurden nach den Einschlusskriterien und ihrer Relevanz untersucht. Diejenigen, welche sich als relevant erwiesen, wurden anschließend einem Screening der Volltexte unterzogen und erneut nach den Einschlusskriterien beurteilt (Shamsrizi et al., 2020).

2.2 Datenerhebung

Für die Metaanalyse der Mortalität und der Länge des Aufenthaltes wurden folgende Daten erhoben und in ein elektronisches Arbeitsblatt eingetragen (mit Hilfe des Programmes: EpiInfo 7.1®):

- Namen der Autoren
- Journal
- Land
 - o Zusätzliche Einteilung nach Einkommensklassifikation nach den Definitionen des World Bank Atlas in „*High income countries*“ (HIC)

und „*Low-/and Middle income countries*“ (LMIC) unterteilt (WorldBank, 2019).

- Jahr der Publikation
- Zeitraum der Datenerhebungen/Studiendurchführung
- Kontrollgruppe(n)
- Studiensetting (Abteilung, in der sich die Patienten aufhalten)
- Studiendesign
- Studienpopulation
- Ätiologie der Infektion/Pathogengruppe
 - o *Klebsiella pneumoniae* (KP)
 - o *Escherichia coli* (EC)
 - o *Klebsiella pneumoniae* & *Escherichia coli* (KP&EC)
 - o Gramnegative Bakterien (GNB; definiert als: KP& EC und mindestens ein weiteres gramnegatives Bakterium)
- Art der Infektion
- Rohdaten zu Mortalität und Länge des Krankenhaus- bzw. Intensivstationsaufenthaltes.

Des Weiteren wurden adjustierte also angepasste Werte wie Odds Ratios (ORs) oder Hazard Ratios (HRs), und weitere Qualitätsindikatoren – wie Daten über die Berichterstattung über Antibiotikatherapien, adäquater/inadäquater (appropriate / inappropriate) empirischer Therapien, Resistenzmechanismen und/oder minimale Hemmkonzentrationen (MHK) – erhoben (Shamsrizi et al., 2020).

2.3 Hervorzuhebende Definitionen bzw. Einheiten

Da die Definitionen der inappropriate /appropriate Therapie beziehungsweise der inadäquaten/adäquaten Therapie in der Literatur uneinheitlich verwendet werden, galt bei der Datenerhebung jeweils die vom Autor der Studie gewählte Definition. Im weiteren Verlauf dieser Dissertation wird das Wort inadäquat beziehungsweise adäquat dafür verwendet.

Die Zielgrößen zur Mortalität wurden in den Kategorien Gesamtmortalität oder attributable Mortalität erhoben (Shamsrizi et al., 2020).

Wenn vorhanden, wurde die Zeitperiode bis zum Eintritt des Todeszeitpunktes (Mortalitätszeit) erhoben: 14-Tage-Mortalität, 28-Tage-Mortalität etc. (Shamsrizi et al., 2020).

Die Länge des Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltes wurde in der Einheit „Tage“ mit dazugehörigem Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder als Median und dazugehörigem Interquartilsabstand (IQR) erhoben (Shamsrizi et al., 2020).

Die Definitionen aller Begriffe richteten sich dabei stets nach denjenigen Definitionen, welche in der jeweiligen Studie verwendet wurden (Shamsrizi et al., 2020).

2.4 Analyse: Metaanalyse der Mortalität und der Länge des Aufenthaltes

Als primäres Outcome für den klinischen Einfluss von ESBL-Produktion wurden das gepoolte relative Risiko (RR) der Gesamtmortalität und der attributablen Mortalität bzw. die gewichtete mittlere Differenz (GMD) der Länge des Aufenthaltes (Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltes) von Patienten mit Infektionen durch ESBL-produzierende Keime verglichen mit Patienten mit Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Keime festgelegt. Für diese Analyse wurden die aus den Studien erfassten Zielgrößen (Outcome measures) verwendet. Falls es Zielgrößen zu Patienten ohne Infektionen gab, wurden diese als zweite Kontrollgruppe erhoben (Shamsrizi et al., 2020).

Der Einfluss einer ESBL Produktion auf die Gesamt- und attributable Mortalität wurde mit einer Random-Effects-Metaanalyse errechnet und als gepooltes relatives Risiko (RR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Für die Länge des Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltes wurde die Gewichtete Mittlere Differenz (GMD) mit 95% KI errechnet (Shamsrizi et al., 2020).

Die Analyse der Mortalität wurde für Blutstrominfektionen durchgeführt, während bei der Länge des Aufenthaltes die Analyse für Blutstrominfektionen und für nicht-invasiven-Infektionen durchgeführt wurde (Shamsrizi et al., 2020).

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse nach folgenden Gruppierungen:

Mortalitätszeit (7 Tage vs. 14 Tage), Ätiologie/Pathogengruppe, Infektionslokalisierung, Studiensetting (Abteilung; z.B. Pädiatrie, Onkologie, Intensivstation), Einkommensklassifikation (nach dem World Bank Account; „*High income countries*“ [HIC], „*Low-/and Middle-income countries*“ [LMIC] (WorldBank, 2019)), Studiendesign, Datenüberlieferung über empirische Therapie (Ja/Nein) und Jahresgruppe (Shamsrizi et al., 2020).

Eine weitere Subgruppenanalyse erfolgte auf Basis der Art der Infektion.

Studien zu Blutstrominfektionen wurden als solche definiert, wenn sie Patienten inkludierten, bei denen Blutkulturen positiv ausfielen und die mit Zeichen und Symptomen von systemischer inflammatorischer Antwort, welche eine Therapie erforderten, ins Krankenhaus aufgenommen wurden (Shamsrizi et al., 2020).

Eine vergleichbare Definition wurde in den neusten Kohortenstudien über ESBL-Infektionen verwendet (Rodriguez-Bano et al., 2018).

Die Gruppe der nicht-invasiven Infektionen wurde dementsprechend definiert als alle nicht-bakteriämischen Patienten mit nur lokalen Zeichen und/oder Symptomen einer Infektion, sowie Harnwegsinfektionen oder oberflächlichen Wundinfektionen (Shamsrizi et al., 2020).

Die Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn aus mehr als zwei Studien jeweilige Daten/Zielgrößen erhoben werden konnten.

Die Heterogenität wurde durch die Benutzung von I^2 -Statistik evaluiert und es wurde eine Metaregression durchgeführt.

Die Signifikanztestung wurde unter Benutzung des Wald-Tests und der Bonferroni Korrektur adjustiert. Die nicht adjustierten ORs wurden mit den adjustierten ORs verglichen, um den Einfluss der jeweiligen Faktoren, auf die adjustiert wurde, zu bestimmen.

Die Verzerrungen (Bias) wurden in Form von Funnel-Plots erfasst und durch den Egger's-Test errechnet.

Die Statistische Analyse wurde mit STATA® (Version 15) durchgeführt. (Shamsrizi et al., 2020)

2.5 Qualitätsbewertung

Alle Studien, welche sich als relevant erwiesen, wurden einer Qualitätsbewertung nach angepassten Kriterien der Newcastle-Ottawa-Skala unterzogen (Tabelle 1) (Shamsrizi et al., 2020, Wells GA, 2015, Schmucker C 2016).

Für Kohortenstudien

SELEKTION DER STUDIENTEILNEHMER			
1	Ist die exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition?	a* b* c d	Ja, (die nicht-exponierte Kohorte stammt aus einer vergleichbaren Grundgesamtheit wie die exponierte Kohorte) Wahrscheinlich ja Selektiertes Sample Keine Angaben vorhanden
2	Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, wurde sie adäquat ausgewählt?	a* b c	Ja, (die nicht-exponierte Kohorte stammt aus einer vergleichbaren Grundgesamtheit wie die exponierte Kohorte) Nein, (die nicht-exponierte Kohorte stammt aus einer anderen Grundgesamtheit) Keine Angaben vorhanden
3	Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition?	a* a* c d	Ja, (z.B. anhand der Patientenakte) Ja, (durch ein strukturiertes Interview) Nein, (narrative Angaben der Studienteilnehmer [ohne vorhandene Patientenakte]) Keine Angaben vorhanden
4	Ist davon auszugehen, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war?	a* b c	Ja Nein Unklar
VERGLEICHBARKEIT			
5	Ist die Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben?	a* b* *	Ja, (die exponierte und nicht-exponierte Kohorte wurden bereits bei der Auswahl ziemlich genau aufeinander abgestimmt [Matching] oder die Studie kontrolliert auf die wichtigsten Störfaktoren in der Datenanalyse (z.B. Alter und Komorbiditäten) (an dieser Stelle können maximal 2 Sterne vergeben werden) Ein Stern, wenn auf den wichtigsten Störfaktor kontrolliert wurde Ein weiterer Stern, wenn auf einen weiteren entscheidenden Störfaktor kontrolliert wurde
EXPOSITIONSERFASSUNG			
6	Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte?	a* b* c d	Ja, (unabhängige oder verblindete Erhebung, z.B. durch 2 Personen, Patientenakte(n), Dokumentation anhand bildgebender Verfahren) Ja, (anhand ‚record linkage‘ [z.B. anhand von ICD-Kodierung] in der Patientenakte) Nein, (Angaben des Patienten [ohne dass eine Patientenakte verfügbar ist]) Keine Angaben vorhanden
7	Konnte innerhalb der Beobachtungszeit der Endpunkt auftreten?	a* b c	Ja Nein Unklar
8	Erfolgte ein adäquates Follow-up der Kohorten?	a* b* c d	Komplettes Follow-up – durch Follow-up verlorene Daten wahrscheinlich kein Bias Nein, dabei Beschreibung der durch Follow-up verlorenen Zahlen Nein, keine Beschreibung der durch Follow-up verlorenen Zahlen Keine Angaben vorhanden

Für Fall-Kontroll-Studien

SELEKTION DER STUDIENTEILNEHMER			
1	Wurden die Fälle adäquat definiert?	a*	Ja, (unabhängige Validierung; z.B. durch 2 Personen, Patientenakte, Dokumentation anhand bildgebender Verfahren)
		b	Ja, z.B. Falldefinition anhand ‚record linkage‘ oder Angaben des Patienten ohne vorhandene Patientenakte
		c	Keine Angaben vorhanden
2	Sind die Fälle repräsentativ?	a*	Ja, z.B. konsekutive oder alle ‚Fälle‘, die in einem bestimmten Bezirk, Einzugsbereich oder einer vordefinierten Zeitspanne aufgetreten sind; randomisiertes Sample der vorliegenden Fälle
		b	Nein, (Potential für Selektionsbias wahrscheinlich oder wenn keine Angaben vorhanden sind)
3	Sind die Kontrollen repräsentativ, erfolgte eine adäquate Auswahl der Kontrollen?	a*	Ja, Kontrollen stammen aus einer vergleichbaren Population wie die ‚Fälle‘
		b	Kontrollen aus dem Krankenhaus
		c	Keine Angaben vorhanden
4	Wurden die Kontrollen adäquat definiert?	a*	Ja, (der Endpunkt, der bei den ‚Fällen‘ zum ersten Mal eingetreten ist, darf bei den Kontrollen bei der Endpunkterhebung nicht vorhanden sein)
		b	Nein, (keine Angabe vorhanden, ob der Endpunkt bereits in der Kontrollgruppe aufgetreten ist)
VERGLEICHBARKEIT			
5	Ist die Vergleichbarkeit der ‚Fälle‘ und ‚Kontrollen‘ gegeben?		Ja, (die ‚Fälle‘ und ‚Kontrollen‘ wurden bereits bei der Auswahl ziemlich genau aufeinander abgestimmt oder die Studie kontrolliert die wichtigsten Störfaktoren in der Datenanalyse (einschließlich Alter, Geschlecht und Komorbiditäten); an dieser Stelle können maximal 2 Sterne vergeben werden
		a*	Ein Stern, wenn für den wichtigsten Störfaktor kontrolliert wurde
		b* *	Ein weiterer Stern, wenn für einen weiteren entscheidenden Störfaktor kontrolliert wurde
ENDPUNKTERFASSUNG			
6	Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition?	a*	Ja, (z.B. anhand der Patientenakte) Strukturiertes Interviews (blind zu Fällen und Kontrollen)
		b	Ja, (durch ein Interview z.B. der Kollegen oder Freunde, die im Hinblick auf den ‚Fall-Kontroll-Status‘ verblindet waren)
		c	Nein, (durch ein Interview z.B. der Kollegen oder Freunde, die im Hinblick auf den ‚Fall-Kontroll-Status‘ nicht verblindet waren)
		d	Nein, Selbstreport
		e	Keine Angaben vorhanden
7	Erfolgte die Erfassung der ‚Fälle‘ und ‚Kontrollen‘ identisch?	a*	Ja
		b	Nein
		c	Unklar
8	Kann die ‚Non-Response-Rate‘ als valide betrachtet werden?	a	Ja, (für beide Gruppen liegt die Rate vor)
		b	Nein, (keine Ereignisraten angegeben)
		c	Nein, (unterschiedliche Ereignisraten, in der Studie wird jedoch nicht weiter darauf eingegangen)

Tabelle 1: Angepasste Kriterien der NOS-Skala zur Qualitätsbewertung.
(Shamsrizi et al., 2020, Schmucker C 2016, Wells GA, 2015)

Werte zur Konvertierung der Newcastle-Ottawa Skala zu den AHRQ Standards

Gute Qualität:

3 oder 4 Sterne für den Aspekt „*Selektion der Studienteilnehmer*“ UND 1 oder 2 Sterne für den Aspekt „*Vergleichbarkeit*“ UND 2 oder 3 Sterne für den Aspekt „*Endpunkterfassung*“ bzw. „*Expositionserfassung*“

Durchschnittliche Qualität:

2 Sterne für den Aspekt „*Selektion der Studienteilnehmer*“ UND 1 oder 2 Sterne für den Aspekt „*Vergleichbarkeit*“ UND 2 oder 3 Sterne für den Aspekt „*Endpunkterfassung*“ bzw. „*Expositionserfassung*“

Schlechte Qualität:

0 oder 1 Stern(e) für den Aspekt „*Selektion der Studienteilnehmer*“ ODER 0 Sterne für den Aspekt „*Vergleichbarkeit*“ ODER 2 oder 3 Sterne für den Aspekt „*Endpunkterfassung*“ bzw. „*Expositionserfassung*“

(Shamsrizi et al., 2020, Schmucker C 2016, Wells GA, 2015)

Die Metaanalyse wurde in Übereinstimmung mit den Cochrane Collaboration-Empfehlungen durchgeführt (Higgins JPT, 2011). Die Durchführung erfolgte nach PRISMA Guidelines (Moher et al., 2009a). Die dazugehörige deutsche Version der Checkliste lässt sich der Tabelle 7 entnehmen (Moher et al., 2009b).

2.6 Studienprotokoll

Das Protokoll zur Studie lässt sich online unter folgender Adresse abrufen:

https://im1-tuebingen.de/wp-content/uploads/2019/03/ClinicalImpactAMR_SR_studyprotocol_2018.pdf

(Shamsrizi et al., 2020)

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Schritte der durchgeführten Literaturrecherche werden in Abbildung 6 genauer dargestellt.

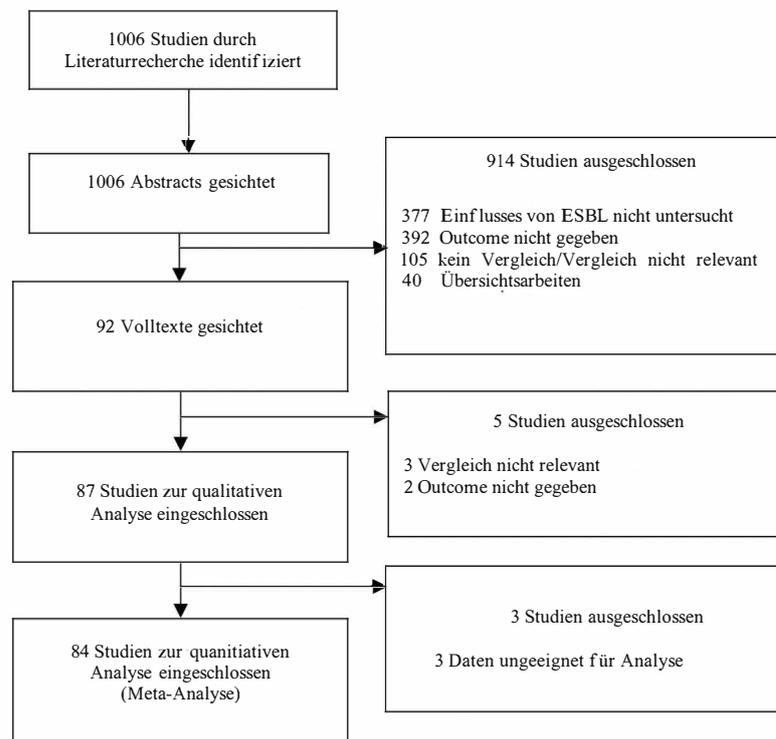


Abbildung 6: Flow Chart: Ergebnisse der Literaturrecherche (Shamsrizi et al., 2020)

Die Literatursuche identifizierte 1006 Studien. Nach Screening der Abstracts verblieben 92 Studien (9,2%), welche die Einschlusskriterien erfüllten. Nach Durchsicht der Volltexte wurden weitere fünf Studien ausgeschlossen (Shamsrizi et al., 2020).

87 Studien wurden zur qualitativen Analyse eingeschlossen. Zusammengefasst beinhalteten diese im Zeitraum von 1991-2017 durchgeführten Studien Patientendaten aus 25 Ländern (Shamsrizi et al., 2020).

13 Studien wurden zwischen 1991 und 1999 durchgeführt, 49 Studien zwischen 2000 und 2009 und 25 Studien zwischen 2010 und 2018 (Shamsrizi et al., 2020).

Unter den 25 Ländern waren Südkorea (n=14), Thailand (n=7), USA (n=7), Taiwan (n=7) und Spanien (n=7) am häufigsten vertreten (Shamsrizi et al., 2020).

Die 87 eingeschlossenen Studien wurden überwiegend in Asien durchgeführt (52,9%, n=46), 22 (25,3%) Studien wurden in Europa durchgeführt, 10 in Nordamerika (11,5%), fünf in Afrika (5,8%), drei in Südamerika (3,5%) und eine weitere Studie in mehr als einem Kontinent (1,2%) (Shamsrizi et al., 2020).

High-income-Länder waren dabei am meisten vertreten (n=60; 68,9%), während etwa ein Drittel der Studien in Low/Middle-income-Ländern durchgeführt wurden (29,9 %). Eine Studie wurde länderübergreifend in Low/Middle income- sowie in High income-Ländern durchgeführt (1,2%) (Shamsrizi et al., 2020).

Ungefähr die Hälfte der Studien wurden als retrospektive Kohortenstudien durchgeführt (44, 50,6%). 24 der Studien waren Fall-Kontroll-Studien (27,6%) und 18 wurden als prospektive Kohortenstudien durchgeführt (20,7%). Eine weitere Studie wurde in Form einer interventionellen Studie durchgeführt (1,2%) (Shamsrizi et al., 2020).

In 82 Studien bestand die untersuchte Kontrollgruppe aus Patienten mit Infektionen durch gramnegative, nicht-ESBL-produzierende Bakterien (94,3%), in zwei Studien aus Patienten ohne Infektion (2,3%). In drei Studien dienten beide Gruppen als Kontrollgruppe (3,5%) (Shamsrizi et al., 2020).

Die überwiegende Zahl der Studien erhob Daten von Patienten mit Infektionen durch EC (n=23; 26,4%) und KP (n=17; 19,5%) oder beiden (n=20; 23,0%).

27 Studien befassten sich mit Infektionen durch EC, KP und/oder mindestens einem weiteren Bakterium – zusammengefasst als GNB (31,0%) (Shamsrizi et al., 2020).

Als Setting der Studien diente das gesamte Krankenhaus als der am häufigsten verwendete Ort (n=57; 65,5%), während sich einige Studien auf spezifischere Abteilungen fokussierten:

Die genaue Auflistung der vertretenen Studiensettings und auch Patientengruppen ist in Tabelle 2 aufgeführt, die Auflistung aller eingeschlossenen Studien und deren wichtigste Kategorien sind in Tabelle 3 aufgeführt (Shamsrizi et al., 2020).

Subgruppe	Alle Studien	Blutstrominfektionen	Nicht-invasive Infektionen
	87	57	10
Land			
Südkorea	14	9	2
Thailand	7	3	
USA	7	2	1
Spanisch	7	4	2
Taiwan	7	5	2
China	5	4	
Israel	4	3	
Deutschland	4	3	
Italien	3	3	
Japan	3	3	
Tansania	3	3	
Indien	3	1	1
Kanada	3	2	
Großbritannien	3	3	
Frankreich	2	1	1
Südafrika	2	1	
Brasilien	2	2	
Griechenland	1	1	
Ungarn	1	1	
Libanon	1	-	
Malaysia	1	-	1
Mexiko	1	1	
Saudi-Arabien	1	1	
Türkei	1	1	
Kontinent			
Asien	46	29	6
Europa	22	17	3
Nordamerika	10	4	1
Afrika	5	4	-
Südamerika	3	3	-
Mehr als 1 Kontinent	1	-	-
Einkommensklassifikation			
High-income-Länder	60	41	8
Low-/middle-income Länder	26	16	2
High-income-Länder UND Low-/middle-income-Länder	1	-	-
Studiendesign			
Fall-Kontroll-Studie	24	14	
Retrospektive Kohortenstudie	44	32	
Prospektive Kohortenstudie	18	11	
Jahresgruppe			
1991-1999	13	10	-
2000-2009	49	31	6
2010-2018	25	16	4
Pathogen			
<i>Escherichia coli</i>	23	16	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	11	1

<i>E. coli</i> and <i>K. pneumoniae</i>	20	13	2
GNB	27	17	4
Studiensetting			
Gesamtes Krankenhaus	57	40	7
Intensivstation	9	5	1
Pädiatrische Station	8	7	-
Neonatologische Station	5	3	-
Neonatologische Intensivstation	3	2	-
Medizinische Station	3	-	2
Nicht angegeben	2	-	-
Notaufnahme (Abteilung)	2	2	-
Chirurgische Station	2	-	-
Verbrennungsstation	1	-	-
Onkologische Station	1	1	-
Zentrum für hepatobiliäre Erkrankungen	1	-	-
Hämatologische Station	1	1	-
Studienpopulation			
Alle Patienten	55	36	7
Intensivpatienten	6	3	1
Pädiatrische Patienten	8	7	-
Neonatologische Patienten	5	3	-
Onkologische Patienten	5	5	-
Immunsupprimierte Patienten	1	1	-
Diabetische Patienten	1	1	-
Ältere Patienten	1	-	1
Patienten mit Chemotherapie/Stammzelltransplantation	2	2	-
Patienten nach Prostatabiopsie	1	-	1
Lungentransplantations Patienten	1	-	-
Hämatologische Patienten	1	1	-
Alle Patienten, außer Patienten unter kardiotorakischer Therapie, Transplantchirurgie, Verbrennungspatienten	1	1	
Patienten mit pyogenischem Leberabszess	1	-	-
Überlieferte Daten			
Informationen über Antibiotika Therapie	74	50	6
Informationen über Adäquate Therapie	62	45	5
Informationen über Empirische Therapie	22	16	2
Informationen über Therapie Outcome	64	45	3
Informationen über Minimale Hemmkonzentration	52	34	4
Informationen über AmpC	13	6	2

Tabelle 2: Übersicht der Subgruppen (Shamsrizi et al., 2020)

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Lautenbach et al., 2001)	1997-1998	USA	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Attributable Mortalität; LOS (Länge des Aufenthaltes)	Risikofaktoren für Infektionen mit ESBL-produzierenden Pathogenen, Unterschied im klinischen Outcome: resistente vs. sensible Organismen	EC, KP
(Kim et al., 2013b)	2007-2008	Südkorea	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten mit Chemotherapie- / oder Stammzelltherapie; neutropenisches Fieber	Hämatologische Station, andere	Gesamtmortalität (28 Tage)	Risikofaktoren für die Besiedlung von ESBL, adäquate empirische Antibiotikatherapie, klinisches Outcome in Relation zur ESBL Produktion	EC, KP
(Chayakulkeeree et al. 2005)	2015-2015	Thailand	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität	Prävalenz & Risikofaktoren für Infektionen mit & Antibiotika-Sensibilitätsmuster von & Outcome von Patienten infiziert mit ESBL-produzierenden-GNB	GNB
(Apisarnthanarak et al. 2008a)	2003-2007	Thailand	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität, LOS	Prädiktoren für mit ambulant erworbenen BSI assoziierten ESBL-produzierenden Pathogenen, initiale empirische antimikrobielle Maßnahmen, assoziierte Krankenhaus Ressourcen Nutzung und Kosten, aufgetreten nach der Diagnose der BSI	EC, KP
(Apisarnthanarak et al. 2008b)	2003-2004	Thailand	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität, LOS	Sterblichkeit, assoziiert mit ambulant erworbenen Infektionen durch ESBL-produzierende Pathogene, Krankenhaus Ressourcen Nutzung und Krankenhauskosten nach Ausbruch der Infektion	EC
(Jean et al., 2014)	2010-2011	Portugal, Kolumbien, Philippinen, Taiwan, Thailand	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Chirurgische Station	Attributable Mortalität, LOS	Klinischer Einfluss auf hospitalisierte Patienten mit ambulant erworbenen & komplizierten intra-abdominellen Infektionen: ESBL-produzierende- vs. non-ESBL-produzierende Pathogene	GNB

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Lee et al., 2007)	1999-2005	Südkorea	Interventionelle Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Pädiatrische Patienten	Pädiatrische Station	Gesamt mortalität (28 Tage)	Einfluss eines Wechsels des Antibiotikaeinsatzes auf die ESBL-Prävalenz	EC, KP
(Briongos-Figuero et al., 2012)	2009-2010	Spanien	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität	Charakteristika & assoziierte Risikofaktoren für ESBL-Enterobakterien-HWIS	EC
(Ha et al., 2013)	2010-2012	Südkorea	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Onkologische Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität (28 Tage)	Klinische & molekulare Epidemiologie von ESBL-EC BSI, klinischer Einfluss von ESBL-Produktion auf das Outcome des Patienten	EC
(Du et al., 2002)	1997-1999	China	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität	Risikofaktoren für nosokomiale ESBL-EC- und ESBL-KP- BSI & Einfluss auf das Outcome des Patienten	EC, KP
(Stone et al., 2003)	2001	USA	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Neonatalogische Patienten (Neonatalogische Intensivstation)	Neonatalogische Intensivstation	LOS	Kosten von Interventionen, welche auf die Kontrolle des Ausbruches abzielten und die abhängige Aufenthaltsdauer, assoziiert mit der Infektion und Kolonisation mit ESBL-KP	KP
(Pillay et al., 1998)	1995-1996	Südafrika	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Neonatalogische Patienten	Neonatalogische Station	Gesamt mortalität	Gebrauch von Piperacillin/Tazobactam bei der Behandlung von KP- Infektionen	KP
(Kim et al., 2002a)	1999-2000	Südkorea	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Attributable Mortalität, LOS	Prävalenz & klinische Charakteristika von ESBL-KP-BSI, Einfluss von ESBL- Produktion auf das Outcome von Patienten mit KP-BSI in einer endemischen Situation	KP
(Kim et al., 2002b)	1993-1998	Südkorea	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Pädiatrische Patienten	Pädiatrische Station	Gesamt mortalität	Risikofaktoren & klinisches Outcome & klinisches Ansprechen auf die Behandlung von ESBL-EC- und ESBL-KP-BSI, Prävalenz und Typen von ESBL	EC, KP

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Bhavnani et al., 2006)	2001-2002	USA	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Attributable Mortalität, Gesamtmortalität	Risikofaktoren für das Auftreten von invasiven ESBL-EC- und ESBL-KP-Infektionen, mit klinischem Outcome assoziierte Faktoren, Medikamentenregelungen für die Behandlung von Infektionen, welche mit ESBL/non-ESBL-Strängen assoziiert sind, klinisches Ansprechen von mit Cephalosporinen/anderen Klassen von antimikrobiellen Medikamenten, /Carbapenemen behandelten Patienten; klinisches Ansprechen auf die Cephalosporinbehandlung von Patienten mit ESBL und non-ESBL-Infektionen mit einer MHK von ≥ 8 Ag/mL	GNB
(Blomberg et al., 2005)	2001-2002	Tansania	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Neonatalogische und Pädiatrische Patienten	Pädiatrische Station	Gesamtmortalität	Prävalenz & Klinische Implikation von ESBL Produktion in EC-, KP-, Salmonellae-BSI/Sepsis	GNB
(Pena et al., 2001)	1993-1995	Spanien	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Attributable Mortalität, Gesamtmortalität	Klinische Epidemiologie & Outcome von ESBL-KP- BSI, Relevanz von ESBL-Strängen bei der Sterblichkeit von Patienten mit "hospital-acquired" KP-BSI.	KP
(Kola et al., 2007)	2002-2004	Deutschland	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität, LOS, ITS-LOS	Outcome von ESBL-EC- und ESBL-KP-Infektionen	EC, KP
(Tsai et al., 2016)	2001-2012	Taiwan	Fall-Kontroll-Studie	1. Kontrollgruppe: Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger 2. Kontrollgruppe: alle hospitalisierte Patienten	Neonatalogische Patienten (Neonatalogische Intensivstation)	Neonatalogische Intensivstation	Attributable Mortalität, Gesamtmortalität, LOS	Klinische Merkmale & Risikofaktoren & molekulare Epidemiologie von ESBL-GNB	GNB

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Maslikowska et al., 2016)	2010-2013	Kanada	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Attributable Mortalität, Gesamtmortalität, LOS	Unterschiede in klinischem & mikrobiellem Outcome, Mortalität, und/oder dem Nutzen von Krankenhausressourcen: ESBL-EC- und ESBL-Ks- vs. non-ESBL-EC- und non-ESBL-Ks-Infektionen	GNB
(Onken et al., 2015)	2012-2013	Tansania	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität	Am meisten verbreitetste bakterielle Pathogene welche BSI verursachen, Antibiotika-Sensibilitätstestung	GNB
(Nguyen et al., 2015)	2005-2010	Kanada	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität, LOS, ITS-LOS	Risikofaktoren für & Patienten Outcome, assoziiert mit ESBL-EC- und ESBL-Ks-BSI, Eignung der empirischen Antibiotikatherapie & Effekt von inadäquate empirische Therapie auf das Outcome	GNB
(Denis et al., 2015)	2005-2009	Frankreich	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität (28 Tage), LOS	Prävalenz & Risikofaktoren für ESBL-EC BSI, Einfluss auf die Länge des Aufenthaltes und die 30 Tage-Mortalität	EC
(Chopra et al., 2015)	2004-2009	USA	Fall-Kontroll-Studie	1. Kontrollgruppe: Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger, 2. Kontrollgruppe: Keine Infektion	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität (28 Tage)	Prädiktoren von ESBL-EC- und ESBL-KP-BSI, Fokus auf die Cefepime-Aussetzung	EC, KP
(Panhotra et al., 2004)	2001-2003	Saudi Arabien	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität	Risikofaktoren & klinisches Outcome von nosokomialen ESBL-KP-BSI	KP
(Marra et al., 2006)	1996-2001	Brasilien	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität (14 Tage)	ESBL-KP-assozierte Sterblichkeit	KP

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Skippen et al., 2006)	2003-2005	Großbritannien	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität	Risikofaktoren für & Outcome von ESBL-EC- und ESBL-KP-invasiver Transmission auf Organismen im Gesundheitssektor	GNB
(Schwaber et al., 2006)	2000-2003	Israel	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Attributable Mortalität, Gesamtmortalität	Outcome von ESBL-Produktion bei Enterobakterien-BSI	GNB
(Apisarnthanarak et al. 2007a)	2003-2004	Thailand	Fall-Kontroll-Studie	1. Kontrollgruppe: Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger, 2. Kontrollgruppe: Keine Infektion	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität, LOS	Mit ambulant erworbenen ESBL Infektionen assoziierte klinische und molekularepidemiologische Faktoren, Krankenhaus Ressourcennutzung, mit medizinischer Versorgung assoziierte erwartete Kosten	EC
(Tumbarello et al., 2006)	1999-2003	Italien	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Attributable Mortalität, Gesamtmortalität, LOS, ITS-LOS	Mit der Isolierung von ESBL-KP-Strängen verbundene Faktoren	KP
(Leistner et al., 2014b)	2008-2010	Deutschland	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus,	Gesamtmortalität, LOS	Unterschiede in der Mortalität: ESBL-EC-BSI vs. non-ESBL-EC-BSI, molekulare Epidemiologie von ESBL-positiven Isolaten	EC
(Apisarnthanarak et al. 2007b)	2003-2004	Thailand	Fall-Kontroll-Studie	1. Kontrollgruppe: Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger, 2. Kontrollgruppe: Keine Infektion	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität, LOS	Risikofaktoren für und Outcome von ESBL-EC- und ESBL-KP- Infektionen	EC, KP

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Kanafani et al., 2005)	2003	Libanon	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität, LOS	Epidemiologie von Infektionen mit ESBL-EC und ESBL-Ks am AUBMC, Risikofaktoren und Outcome von Infektionen – mit Fokus auf den Effekt von vorherigen Antibiotika Verabreichungen und den Risiken nach spezifischen Antibiotikaklassen.	GNB
(Zaoutis et al., 2005)	1999-2003	USA	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Pädiatrische Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität, LOS	Mit ESBL-EC- und ESBL-KL assoziierte Risikofaktoren und Outcome	EC, KP
(Loh et al., 2007)	2003-2004	Malaysia	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität, LOS	Einfluss von ESBL-KP-Atemwegsinfektionen auf die Krankenhausmortalität, Erfordernis von mechanischer Beatmung und der Länge des Krankenhausaufenthaltes	KP
(Melzer and Petersen, 2007)	2003-2005	Großbritannien	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität	Unterschiede in der Sterblichkeit, Länge des Krankenhausaufenthaltes und der Zeit von Einsetzen der Infektion bis zum Tod bei Patienten mit einer ESBL-EC- vs. non-ESBL-EC-BSI	EC
(Song et al., 2009)	2000-2006	Südkorea	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten mit spontaner bakterieller Peritonitis	Nicht angegeben	Gesamtmortalität (28 Tage)	Outcome von ESBL-EC und ESBL-Ks- vs non-ESBL-EC- und ESBL-Ks-SBP Einfluss von inadäquater initialer Antibiotikatherapie auf das Outcome bei Patienten mit ESBL-EC- und ESBL-Ks-SBP, Risikofaktoren für Infektionen von ESBL-produzierenden Mikroorganismen.	GNB
(Bennett et al., 2010)	2004-2008	USA	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten auf der Intensivstation	Intensivstation, Chirurgische Station, Verbrennungsstation	Gesamtmortalität (28 Tage)	ESBL Typen und Variabilität der Stränge, Präsenz von Host Faktoren um die potentielle Rolle in der Morbidität und Mortalität bei ESBL-KP-Infektionen zu bestimmen	KP

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Trecarichi et al., 2005)	2000-2007	Italien	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patients mit hämatologischen Erkrankungen	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität (28 Tage)	Risikofaktoren für die Sterblichkeit bei Patienten, welche an hämatologischen Erkrankungen und einer begleitenden EC-BSI leiden, mit Fokus auf den Einfluss von ESBL-Produktion und Fluoroquinolon-Resistenz der Isolate	EC
(Tuon et al., 2011)	2006-2009	Brasilien	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität (28 Tage), LOS	Risikofaktoren und Sterblichkeitsrate bei ESBL-KP-BSI	KP
(Kang et al., 2010)	2008-2009	Südkorea	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität (28 Tage)	Risikofaktoren von ESBL-EC bei ambulant erworbenen BSI; Outcome von Therapien	EC
(Pena et al., 2008)	1996-2003	Spanien	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität (28 Tage)	Risikofaktoren für die Sterblichkeit bei Patienten mit EC-Infektionen	EC
(Tumbarello et al., 2010)	2006	Italien	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Intensivstation, Medizinische Station, Gesamtes Krankenhaus, Chirurgisches Station	Gesamtmortalität (21 Tage), LOS	Klinische und ökonomischer Einfluss von ESBL-Produktion; Inadäquate initiale Antibiotikatherapie	EC
(Kang et al., 2012)	2006-2009	Südkorea	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Attributable Mortalität, Gesamtmortalität (28 Tage)	Einfluss von BSI durch ESBL-produzierende Keime auf das Outcome von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen.	EC, KP

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studien population	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Wu et al., 2014)	2009-2012	Taiwan	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Medizinische Station	LOS	Host-bezogene Risikofaktoren für ambulant erworbene HWI durch Levofloxacin- oder Cefazolin-nicht-sensible Isolate oder Uropathogene die ESBL produzieren; klinischer Einfluss von durch HWIs oder Uropathogenen die ESBL produzieren, Klinischer Einfluss von HWI, Einfluss von HWI ausgelöst durch nicht-sensible Pathogene	GNB
(Rodriguez-Bano et al 2010)	2004-2006	Spanien	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität (14 Tage)	Epidemiologie und Risikofaktoren (mit Fokus auf vorherigem Antibiotikagebrauch) und Sterblichkeitsrate von Patienten mit ESBL-EC-COBSI	EC
(Gurntke et al., 2014)	2008-2011	Deutschland	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität, LOS	Verteilung von ESBL Genotypen; Krankenhaussterblichkeit in den Fällen von ESBL-KP-BSI	KP
(Oh et al., 2013)	2006-2011	Südkorea	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten nach einer Prostatabiopsie	Gesamtes Krankenhaus	LOS	Einfluss von ESBL-positiven-Strängen auf den klinischen Verlauf bei Patienten mit einer postbiopsischen akuten Prostatitis und auf den Progress zur chronischen Prostatitis	GNB
(Leistner et al., 2014a)	2008-2011	Deutschland	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität, LOS	Finanzielle Belastung, welche mit ESBL-positiven Spezies bei Fällen von EC- und KP-BSI assoziiert ist	EC, KP
(Lin et al., 2011)	2005-2009	Taiwan	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Notaufnahme	Attributable Mortalität, Gesamt mortalität (28 Tage), LOS, ITS-LOS	Klinische und mikrobiologische Charakteristika; Risikofaktoren für den Erwerb von Infektionen; Verschreibung von initialer empirischer Antibiotikatherapie, Sterblichkeitsrate von Infektionen	GNB
(Ku et al., 2015)	2006-2010	Südkorea	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität (28 Tage)	Klinische Nützlichkeit von Breakpoints zur Behandlung von Enterobacteriaceae-BSI, (Fokus auf EC und KP): CLSI 2009- vs. CLSI 2010-Guidelines.	EC, KP

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Anunnatsiri et al., 2012)	2005-2006	Thailand	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität, LOS	Inzidenz der ESBL-EC-Sepsen, infektionsbedingte Faktoren und klinisches Outcome	EC
(Kang et al., 2004)	1998-2002	Südkorea	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität (28 Tage)	Risikofaktoren für Mortalität und Behandlungserfolg von ESBL-EC- und ESBL-KP-BSI	EC, KP
(Raviv et al., 2012)	2004-2007	Israel	Kohortenstudie, retrospektiv	1. Kontrollgruppe: Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger, 2. Kontrollgruppe: Keine Infektion	Patienten mit einer transplantierten Lunge	Nicht angegeben	Gesamt mortalität (28 Tage)	Outcome von Empfängern von Lungentransplantaten, die mit CRKP- und ESBL-Carbapenem-sensitivem KP infiziert sind (bezeichnet als MDR-KP)	KP
(Kim et al., 2013a)	2005-2010	Südkorea	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Medizinische Station	Gesamt mortalität (28 Tage), LOS	Klinisches Outcome von Patienten mit einer Infektion der Gallenwege: ESBL-produzierende Isolate im Vergleich zu nicht ESBL-produzierenden Isolaten, Prädiktoren für eine schlechte Prognose, Auswirkungen einer ineffektiven antimikrobiellen Therapie auf das klinische Ergebnis	EC, KP
(MacVane et al., 2014)	2011-2012	USA	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Attributable Mortalität, Gesamt mortalität, LOS	Klinisches und wirtschaftliches Outcome von Patienten mit ESBL-EC- und ESBL-KP-UTI im Vergleich zu Nicht-ESBL-EC- und Nicht-ESBL-KP-UTI	EC, KP
(Abhilash et al., 2010)	2007	Indien	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität (14 Tage)	Prävalenz & Risikofaktoren & Ergebnis der Antibiotikabehandlung bei hospitalisierten Patienten mit ESBL-EC- und ESBL-Ks-BSI	GNB
(Shanthi and Sekar, 2010)	2006	Indien	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität, LOS	Prävalenz und Einfluss auf das klinische Outcome von ESBL-Produktion bei nosokomialen Isolaten von EC & KP	EC, KP

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Han et al., 2015)	2009-2013	Südkorea	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Pädiatrische Patienten	Pädiatrische Station	Attributable Mortalität, Gesamt mortalität (28 Tage)	Klinisches Outcome von ESBL-EC- und ESBL-KP-BSI und deren Antibiotika-Empfindlichkeit	EC, KP
(Lee et al., 2014)	2009-2011	Südkorea	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten mit akuter Pyelonephritis	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität (14 Tage), LOS	Einfluss von ESBL auf das klinische Outcome einer mit empirischem Ceftriaxon behandelten akuten Pyelonephritis (was für ESBL-produzierende Organismen ungeeignet war)	EC
(Artero et al., 2017)	2013-2015	Spanien	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Ältere Patienten	Medizinische Station	Gesamt mortalität, LOS	Ermittlung klinischer Faktoren zur Vorhersage von ESBL-EC bei älteren Patienten mit HWI, die in ein Krankenhaus in einem hochfrequenten Umfeld von ESBL-EC in eingeliefert wurden	EC
(Chen et al., 2017)	2004-2015	Taiwan	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Neonatalogische Patienten	Neonatalogische Station	Gesamt mortalität	Vergleich der klinischen Merkmale und Labordaten von Frühgeborenen mit EC-BSI: Überlebens- und Nicht-Überlebensgruppen, ESBL- und Nicht-ESBL-Gruppen Bestimmung der prädiktiven Faktoren von EC-BSI bei Frühgeborenen	EC
(Islas-Munoz et al., 2018)	2016-2017	Mexiko	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Onkologische Patienten	Onkologische Station	Gesamt mortalität (28 Tage)	Bewertung der klinischen epidemiologischen Merkmale und Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Mortalität bei Krebspatienten mit BSI -Schwerpunkt auf MDR-Bakterien	GNB (und andere)
(Ma et al., 2017)	2012-2015	China	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten mit hämatologischen Erkrankungen	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität (28 Tage)	Bewertung der antimikrobiellen Resistenz und der klinischen Merkmale sowie der Risikofaktoren für septischen Schock und Tod bei nosokomialen EC-BSI	EC

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Man et al., 2017)	2009-2016	China	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten, außer Patienten der Verbrennungs-, oder Transplantationsstation oder mit Thoraxeingriffen)	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität (28 Tage)	Bewertung der Inzidenz und der klinischen Merkmale und des Outcomes von Patienten mit KP-BSI auf der Intensivstation und auf der peripheren Station	KP
(Marando et al., 2018)	2016	Tansania	Kohortenstudie,	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Neonatalogische Patienten	Neonatalogische Intensivstation	Gesamt mortalität	Untersuchung der mit ESBL- <i>Enterobakterien</i> -Sepsis und Mortalität bei Neugeborenen verbundenen Faktoren und Charakterisierung ausgewählter Isolate, um das Virulenzpotential und die Übertragungsdynamik aufzuzeigen	GNB
(Namikawa et al., 2011)	2011-2015	Japan	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität	Untersuchung der klinischen Merkmale von Patienten mit ESBL-EC-BSI	EC
(Shi et al., 2017)	2008-2015	China	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten mit pyogenem Leberabszess	Zentrum für hepato-pankreatische Erkrankungen	Gesamt mortalität, LOS	Ätiologie und Morbidität sowie klinische Merkmale von durch ESBL- <i>Enterobakterien</i> verursachten pyogenen Leberabszesses	GN
(Tanir Basaranoglu et al., 2017)	2011-2015	Türkei	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Pädiatrische Patienten	Pädiatrische Station	Gesamt mortalität (28 Tage)	Bewertung von Risikofaktoren von nosokomialen ESBL-KP-BSI bei Kindern und Analyse des klinischen Outcome: ESBL-KP vs. Nicht-ESBL-KP	KP
(Razazi et al., 2017)	2009-2015	Frankreich	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten auf der Intensivstation	Intensivstation	Gesamt mortalität, LOS, ITS-LOS	Bestimmung der Prävalenz von ESBL-PE-Pneumonie unter den ESBL- <i>Enterobakterien</i> -Trägern und die damit verbundenen Faktoren sowie die klinischen Auswirkungen. Bestimmung der mit ICUAP verbundenen Faktoren, die durch Carbapenem-resistente Bakterien verursacht werden	GNB

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Ray et al., 2018)	2014-2016	Indien	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten auf der Intensivstation	Intensivstation	Gesamtmortalität	Untersuchung des Spektrums der mikrobiellen Resistenzmuster in der Gesellschaft und deren Auswirkungen auf die Mortalität	GNB
(Haruki et al., 2018)	2006-2016	Japan	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten auf der Intensivstation	Intensivstation	Gesamtmortalität	Vergleich der klinischen Merkmale und Outcome kritisch kranker Patienten auf der ITS, die wegen BSI aufgrund von ESBL-EC oder Non-ESBL-EC ins Krankenhaus eingeliefert wurden.	GNB
(Lin et al., 2017)	2009-2014	Taiwan	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität	Untersuchung der klinischen Manifestationen und bakteriologischen Merkmale von in Kulturen nachgewiesenen GNB-Arthritiden	GNB
(Buys et al., 2016)	2006-2011	Südafrika	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Pädiatrische Patienten	Pädiatrische Station	Gesamtmortalität	Beschreibung der klinische Darstellung von KP-BSI, die mit ESBL-KP-BSI verbundenen Risikofaktoren, die Antibiotika-Empfindlichkeitsmuster der KP-Isolate und die KP-BSI-Mortalität, einschließlich der mit der stationären Mortalität verbundenen Faktoren	KP
(Lee et al., 2018)	2008-2013	Taiwan	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Notaufnahme/-station	Attributable Mortalität, Gesamtmortalität (28 Tage), LOS, ITS-LOS	Analyse des Einflusses von ESBL-produzierenden Isolaten auf das Outcome von BSI-Patienten, nachdem Sie die Baseline-Patienteneigenschaften und den Schweregrad der BSI mithilfe einer Propensity-Matched-Analyse überprüft haben.	GNB
(Huang et al., 2018)	2011-2013	Kanada	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität, LOS	Bestimmung der kumulativen Inzidenz der ESBL-Urosepsis, Ermittlung der Hauptrisikofaktoren für die ESBL-Urosepsis und Bestimmung des Einflusses internationaler Reisen auf die Entwicklung der ESBL-Urosepsis	EC, KP

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Komatsu et al., 2018)	2008-2013	Japan	Fall-Kontroll-Studie	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität (14 Tage)	Ermittlung von Risikofaktoren und klinisches Outcome bei Patienten mit BSI aufgrund von ESBL- oder Carbapenemase-produzierender EC, Bestimmung der Prävalenz und des genetischen Hintergrundes	EC
(Liu et al., 2018)	2011-2016	China	Fall-Kontroll-Studie	1. Kontrollgruppe: Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger, 2. Kontrollgruppe: Keine Infektion	Patienten auf der Intensivstation	Intensivstation	Gesamtmortalität	Ermittlung von Risikofaktoren für ESBL-produzierende EC-BSI bei Trägern auf der ITS	EC
(Nivesvivat et al., 2011)	2010-2017	Thailand	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Pädiatrische Patienten	Pädiatrische Station	Gesamtmortalität, LOS	Bestimmen der Prävalenz, der Risikofaktoren und des klinischen Outcome der ESBL-produzierenden EB bei pädiatrischen BSI	EC, KP
(Cordery et al., 2008)	2004-2006	Großbritannien	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten auf der Intensivstation	Intensivstation	Gesamtmortalität	Erläutern der spezifischen Risikofaktoren für den Erwerb von ESBL Infektionen auf Intensivstation; Gesamtmortalität bei Patienten mit Infektionen durch ESBL-produzierenden Organismen im Vergleich zu Patienten mit Infektionen durch nicht-ESBL-produzierenden Keimen	GNB
(Daikos et al., 2007)	2003-2005	Griechenland	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität	Ermittlung der mit BSI assoziierten Risikofaktoren, die durch Integron-tragende <i>Enterobakterien</i> verursacht werden; Bewertung der Konsequenzen dieser genetischen Elemente auf das Outcome des Patienten	GNB
(Gudiol et al., 2010)	2006-2008	Spanien	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Onkologische Patienten und Patienten mit einer Stammzelltransplantation	Gesamtes Krankenhaus	Gesamtmortalität	Bewertung der klinischen Merkmale, Risikofaktoren, molekularen Epidemiologie und des Outcome von ESBL-EC-BSI bei Krebspatienten im Krankenhaus	EC

	Jahre	Land	Studiendesign	Kontrollgruppe	Studienpopulation	Studiensetting	Endpunkte	Zielsetzung	Pathogen
(Marchaim et al., 2010)	2006-2008	Israel	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität, LOS	Definition von Prädiktoren und Outcome von ESBL-BSI bei Patienten mit EB-bedingter BSI bei Krankenhauseinweisung	GNB
(Menashe et al., 2001)	1997	Israel	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität	Bestimmung: Prävalenz von ESBL-P-Organismen bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer <i>Enterobakterien</i> -BSI, die in unserer Einrichtung behandelt wurden; Assoziation zwischen ESBL-Produktion und Resistenz gegen andere Antibiotika; klinische Merkmale von Patienten mit nosokomialer ESBL-BSI im Vergleich zu Patienten, die mit non-ESBL-Stämmen infiziert sind; Einfluss der ESBL-Produktion auf das Ergebnis von Patienten mit nosokomialer <i>Enterobakterien</i> -BSI	GNB
(Ortega et al., 2009)	1991-2007	Spanien	Kohortenstudie, prospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität	Beschreibung der Quelle, der Resistenzrate gegen Fluorchinolon- und Beta-Lactam-Antibiotika und der Mortalität von BSI-Episoden in einer einzelnen Einrichtung. Identifizierung prädiktiver Faktoren für die Isolierung von Fluorchinolon-resistenten oder ESBL-produzierenden Stämmen.	EC
(Szilagy et al., 2009)	2005-2008	Ungarn	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Alle Patienten	Gesamtes Krankenhaus	Attributable Mortalität, Gesamt mortalität,	Untersuchung der Risikofaktoren für und das Outcome von BSI, die durch ESBL- und non-ESBL-KP verursacht werden	KP
(Tsai et al., 2010)	2005-2006	Taiwan	Kohortenstudie, retrospektiv	Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Erreger	Patienten mit Diabetes	Gesamtes Krankenhaus	Gesamt mortalität	Analyse der Merkmale, Risikofaktoren und Ergebnisse von Diabetikern mit KP-BSI, die in der ambulant oder nosokomial erworben wurden	KP

Tabelle 3: Übersicht der in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien (Shamsrizi et al., 2020)

3.2 Metaanalyse

Da sich die Daten aus drei der untersuchten Studien als insuffizient für eine Metaanalyse – zum Beispiel durch fehlende relevante Daten für eine Metaanalyse – erwiesen, wurden 84 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen (Shamsrizi et al., 2020).

Aus diesen Studien wurden Daten von 22.030 Patienten und insgesamt 149 Zielgrößen erfasst.

57 dieser Studien befassten sich mit Blutstrominfektionen, zehn Studien mit nicht-invasiven Infektionen (Shamsrizi et al., 2020).

3.2.1 Gesamtmortalität

81 Studien bewerteten die Gesamtmortalität und erhoben dabei Daten von insgesamt 21.942 Patienten.

Diese Studien analysierten die Gesamtmortalität der Patienten mit Infektionen durch ESBL-produzierende Keimen im Vergleich zu den Patienten mit Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Keime (Shamsrizi et al., 2020).

3.2.1.1 Gesamtmortalität – Blutstrominfektionen

Die Metaanalyse dieser Daten bei Patienten mit Blutstrominfektionen ergab ein gepooltes relatives Risiko (RR) von 1,70 (95% KI 1,52-1,90; $p < 0,001$; $I^2 = 45,4\%$) (Shamsrizi et al., 2020).

Die Subgruppenanalyse ergab folgende weitere Ergebnisse:

Es lässt sich ein Anstieg dieses Wertes über die Jahre feststellen. Die Analyse der Studien aus den Jahren 1991-1999 ($n=9$) zeigte ein gepooltes RR von 1,56 (95% KI 1,15-2,11; p -Wert: 0,004), für die Studien aus den Jahren 2000-2009 ($n=32$) ergab sich ein Wert von 1,74 (95% KI 1,50-2,01; p -Wert: $< 0,001$), der für die Gruppe der Studien aus den Jahren 2010-2018 in ähnlicher Höhe verblieb ($n=5$): 1,72 (95% KI 1,39-2,13; p -Wert: $< 0,001$) (Shamsrizi et al., 2020).

33 der Zielgrößen wurden aus retrospektiven Kohortenstudien erhoben (gepooltes RR: 1,68 (95% KI 1,46-1,93; p-Wert: <0,001)), elf aus prospektiven Kohortenstudien (gepooltes RR: 1,78 (95% KI 1,15-2,17, p-Wert: <0,001)) und zwölf aus Fall-Kontroll-Studien ((gepooltes RR: 1,76 (95% KI 1,27-2,45, p-Wert: 0,001)) (Shamsrizi et al., 2020).

Aus den 81 Studien zur Gesamtmortalität konnten außerdem elf Zielgrößen ausgewertet werden, welche KP-Infektionen untersuchen. Diese Analyse ergab ein gepooltes RR von 1,44 (95% KI 1,12-1,85; p-Wert: 0,005).

Bei EC-Infektionen waren es 15 Zielgrößen, die erfasst werden konnten und deren Analyse ein gepooltes RR von 1,85 (95% KI 1,48-2,30), p-Wert: <0,001)) ergab. Vierzehnmal lagen Zielgrößen zu Patienten mit EC-und KP-Infektionen vor (gepooltes RR: 2,04 (95% KI 1,47-2,83, p-Wert: <0,001) und sechzehnmal zur Gruppe GNB (gepooltes RR 1,68 (95% KI 1,47-1,92; p-Wert: <0,001) (Shamsrizi et al., 2020).

Bei den meisten der 81 die Gesamtmortalität bewertenden Studien war die Mortalitätszeit nicht genauer definiert (n=27).

Für diese Gruppe lag das gepoolte RR bei 1,70 (95% KI 1,47-1,97; p-Wert: <0,001). Für die 28-Tage-Mortalität (n=22) betrug der Wert 1,62 (95% KI 1,35-1,97; p-Wert: <0,001) und für die 14-Tages-Mortalität (n=5) 1,77 (95% KI 1,15-2,72; p-Wert: 0,009) (Shamsrizi et al., 2020).

Die Subgruppenanalyse nach Kontinenten ergab folgende Ergebnisse:

Gepooltes RR für Nordamerika (n=4; RR = 2,837 (95% KI 1,11-7,256; p-Wert: 0,029). Für Asien (n=27) waren es: 1,724 (95% KI 1,43-2,077; p-Wert <0,001); für Afrika: (n=4; gepooltes RR 1,94 (95% KI 1,475-2,551; p-Wert <0,001); für Europa (n=18): 1,64 (95% KI 1,39-1,93; p-Wert: <0,001). Für Südamerika (n=3) ergab sich das geringste gepoolte RR: 1,33 (95% KI 1,01-1,74; p-Wert: 0,04).

Bei der Stratifizierung nach Einkommensklassifikation ergab die Analyse ein gepooltes RR von 1,56 (95% KI 1,25-1,96; p-Wert: <0,001) für die Gruppe der LMIC (n=15) und ein Wert von 1,76 (95% KI 1,55-2,00; p-Wert: <0,001) für HIC (n=41) (Shamsrizi et al., 2020).

Für die pädiatrische Patientengruppe (n= 7) ergab die Analyse ein gepooltes RR von 2,09 (95% KI 1,62-2,71; p-Wert: <0,001) und für onkologische Patienten (n=5) ein

gepooltes RR von 1,73 (95% KI 1,16-2,57; p-Wert 0,007). Die detaillierte Darstellung der stratifizierten Ergebnisse lässt sich aus der Abbildung 7 entnehmen (Shamsrizi et al., 2020).

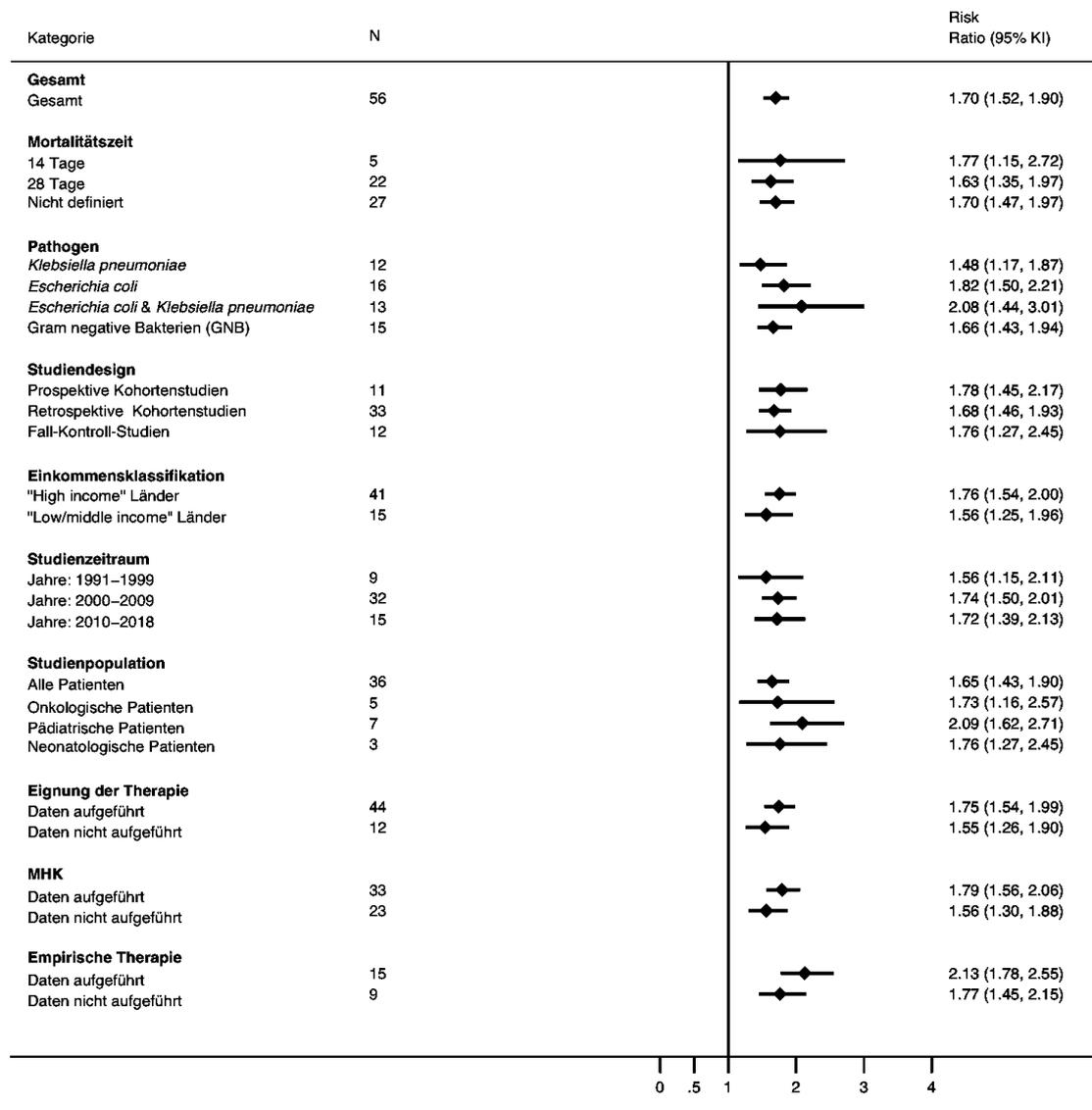


Abbildung 7: Gepoolte RRs, Gesamtmortalität, Patienten mit Blutstrominfektionen (Shamsrizi et al., 2020)

14 Studien bewerteten ebenfalls das auf den Faktor der inadäquaten Antibiotikatherapie adjustierte Outcome:

Die Analyse dieser Daten ergab eine nicht adjustierte OR für die Gesamtmortalität von 2,91 (95% KI 2,23-3,81 p-Wert: <0,001, $I^2=27,1\%$; p-Wert: 0,164).

Nach der Adjustierung betrug die OR: 3,22 (95% CI: 1,53-6,76; p-Wert: 0,002; $I^2=87,5\%$; p-Wert<0.001) (Shamsrizi et al., 2020).

3.2.1.2 Gesamtmortalität – Nicht-invasive Infektionen

Bei Patienten mit nicht-invasiven Infektionen (n=7) ergab die Analyse der Gesamtmortalität ein gepooltes RR von 1,58 (95% KI 1,23 – 2,02; p<0.001) (Shamsrizi et al., 2020).

Abbildung 8 gibt eine Übersicht der Ergebnisse zur Gesamtmortalität bei Patienten mit nicht-invasiven Infektionen.

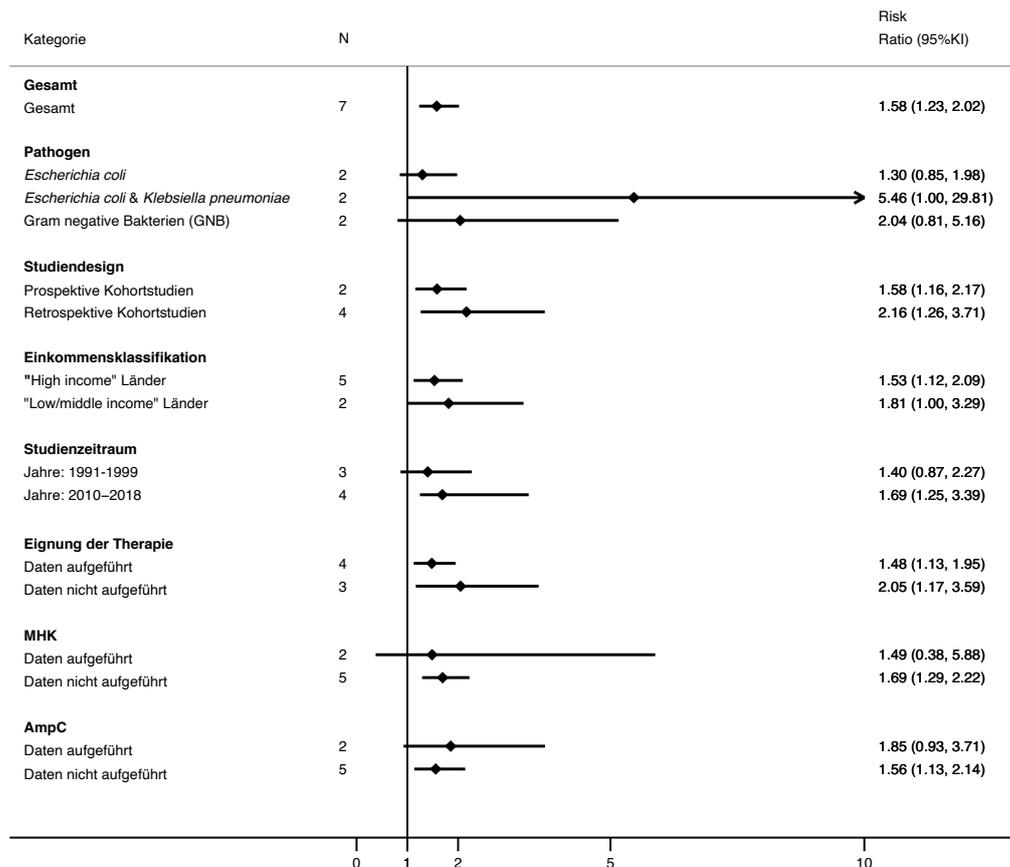


Abbildung 8: Gepoolte RRs, Gesamtmortalität bei Patienten mit nicht-invasiven Infektionen (Shamsrizi et al., 2020)

3.2.1.3 Gesamtmortalität – Analyse nach spezifischem Infektionstyp

Eine zusätzliche Subgruppenanalyse der Gesamtmortalität bezogen auf die detaillierten Infektionsarten (d.h. ohne die Untergruppierung „nicht-invasive Infektionen“) wurde ebenfalls durchgeführt (Shamsrizi et al., 2020). Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse.

Während für abdominelle Infektionen (n=3) das gepoolte RR bei 3,53 (95% KI 2,20-5,56, p<0,001) lag, ergab die Analyse der zwei Zielgrößen bei Atemwegsinfektionen (gepooltes RR 1,59 (1,18-2,15, p=0,003) und drei Zielgrößen bei Harnwegsinfekten (gepooltes RR 1,42 (0,83-2,44, p=0,201) niedrigere Werte.

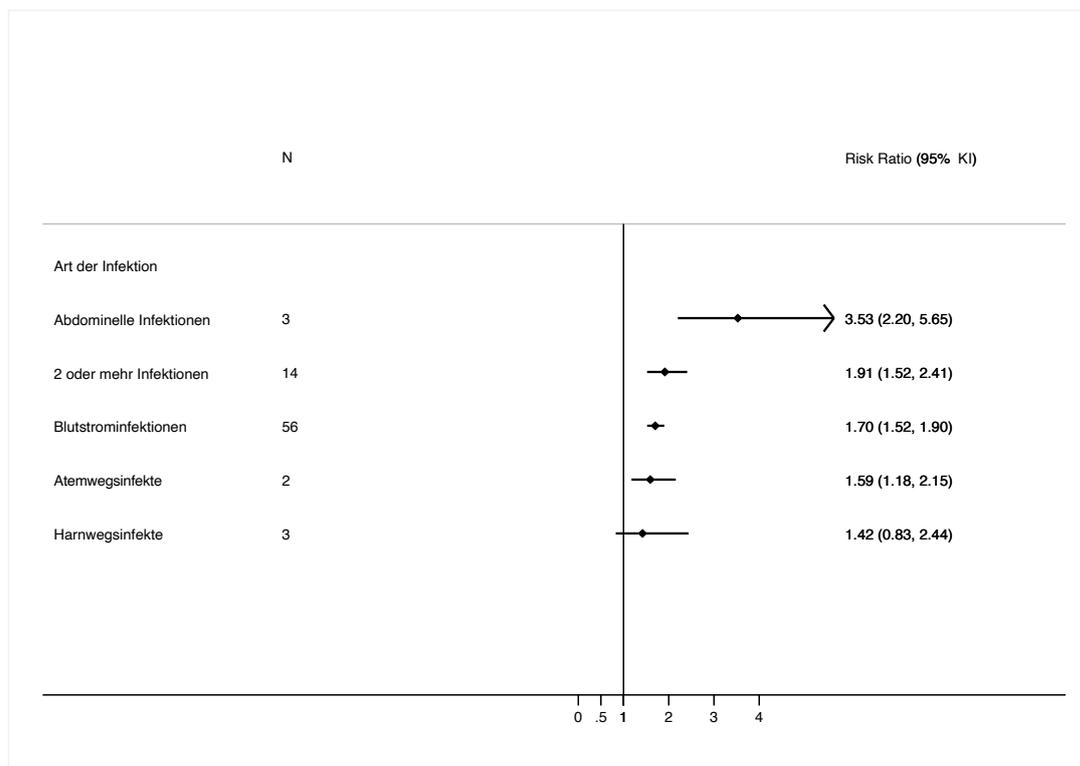


Abbildung 9: Analyse der Gesamtmortalität nach spezifischem Infektionstyp (Shamsrizi et al., 2020)

3.2.2 Attributable Mortalität

16 Studien bewerteten die attributable Mortalität und erhoben dabei Daten von insgesamt 2885 Patienten (Shamsrizi et al., 2020).

Diese Studien analysierten die attributable Mortalität der Patienten mit Infektionen durch ESBL-produzierende Keime im Vergleich zu den Patienten mit Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Keime (Shamsrizi et al., 2020).

Für die attributable Mortalität erfolgte die Analyse in den gleichen Subgruppen wie für die Gesamtmortalität. Die folgenden Analysen der attributablen Mortalität beziehen sich auf Blutstrominfektionen (Shamsrizi et al., 2020). Für nicht-invasive Infektionen lagen nicht ausreichend verwertbare Zielgrößen vor, um eine adäquate Analyse durchführen zu können. Dies gilt dementsprechend auch für die Analyse nach einzelnen spezifischen Infektionstypen.

Aus den Studien ließen sich elf geeignete Zielgrößen zur attributablen Sterblichkeit bei Blutstrominfektionen extrahieren. Die Analyse dieser elf Zielgrößen ergab ein gepooltes RR von 1,75 (95% KI 1,45-2,11, p-Wert <0,001) (Shamsrizi et al., 2020).

Sechs dieser Daten stammten aus retrospektiven Kohortenstudien, mit einem gepoolten RR von 1,80 (95% KI 1,37 -2,37, p-Wert <0,001), und zwei aus prospektiven Studien mit einem gepoolten RR von 1,92 (95% KI 0,91-4,04), p-Wert: 0,086).

Die drei restlichen Zielgrößen stammten aus Fall-Kontroll-Studien, hier lag das gepoolte RR bei 1,56 (95% KI 1,09-2,25, p-Wert: 0,016) (Shamsrizi et al., 2020).

Vier Zielgrößen zu KP-Infektionen wurden extrahiert (gepooltes RR: 1,60 (95% KI 1,18-2,15, p-Wert: 0,002).

Die erhobenen Daten aus der Subgruppe „KP- und EC-Infektionen“ lieferten zwei Zielgrößen zum Analysieren. Hier ergab sich ein gepooltes RR von 2,84 (95% KI 1,34-6,02, p-Wert: 0,007).

Fünfmal lagen Daten zur Gruppe der GNB vor (gepooltes RR: 1,76 (95% KI 1,33-2,34, p-Wert <0,001) (Shamsrizi et al., 2020).

Neun der elf Zielgrößen zur attributablen Mortalität fielen in der Einteilung nach Mortalitätszeit in die Subgruppe „time not defined“, hier betrug das gepoolte RR 1,74 (95% KI 1,45-2,11, p-Wert <0,001) (Shamsrizi et al., 2020).

Acht der elf Zielgrößen zur attributablen Mortalität wurden aus Studien, welche in Asien durchgeführt wurden erhoben, das gepoolte RR ergab hier 1,76 (95% KI 1,35-2,28, p-Wert <0,001). Drei weitere Zielgrößen aus Studien, welche in Europa durchgeführt wurden (gepooltes RR: 1,73 (95% KI 1,236-2,43, p-Wert: 0,001)) (Shamsrizi et al., 2020).

Alle elf Zielgrößen bezüglich der abhängigen Sterblichkeit stammten aus Studien aus HIC (Shamsrizi et al., 2020).

Die Analyse der Daten nach Jahresgruppen ergab folgende Ergebnisse:

Bei den Daten aus der Gruppe 1993-1999 (n=3) ergab sich ein gepooltes RR von 1,53 (95% KI 1,10-2,12, p-Wert 0,011), bei den Daten aus der Jahresgruppe „2000-2009“ (n=7) lag das gepoolte RR bei 1,91 (95% KI 1,43-2,54, p-Wert <0,001). Eine der Zielgrößen entstammte aus der Gruppe 2000-2018 (Shamsrizi et al., 2020).

Die Stratifizierung nach Patientenpopulation ergab, dass neun der verwertbaren Zielgrößen auf alle Arten von Patienten bezogen waren. Hier ergab sich ein gepooltes RR von 1,73 (95% KI 1,34-2,15, p-Wert <0,001). Die Subgruppenanalyse nach dem jeweiligen Setting zeigte, dass sieben der erfassten und verwertbaren Zielgrößen aus Studien stammten, welche Patienten aus dem gesamten Krankenhaus untersuchten (gepooltes RR: 1,88 (95% KI 1,50-2,36, p-Wert <0,001)), und zwei der Zielgrößen aus Studien, welche Patienten aus der Notaufnahme einschlossen (gepooltes RR: 1,37 (95% KI 0,82-2,28, p-Wert <0,233). Zu den anderen Patientensupgruppen bzw. anderen Abteilungen konnte keine ausreichenden Anzahl von Zielgrößen erfasst werden, um eine Analyse durchzuführen.

Die Analyseergebnisse der weiteren verwertbaren Zielgrößen sind in Abbildung 10 genau aufgeführt (Shamsrizi et al., 2020).

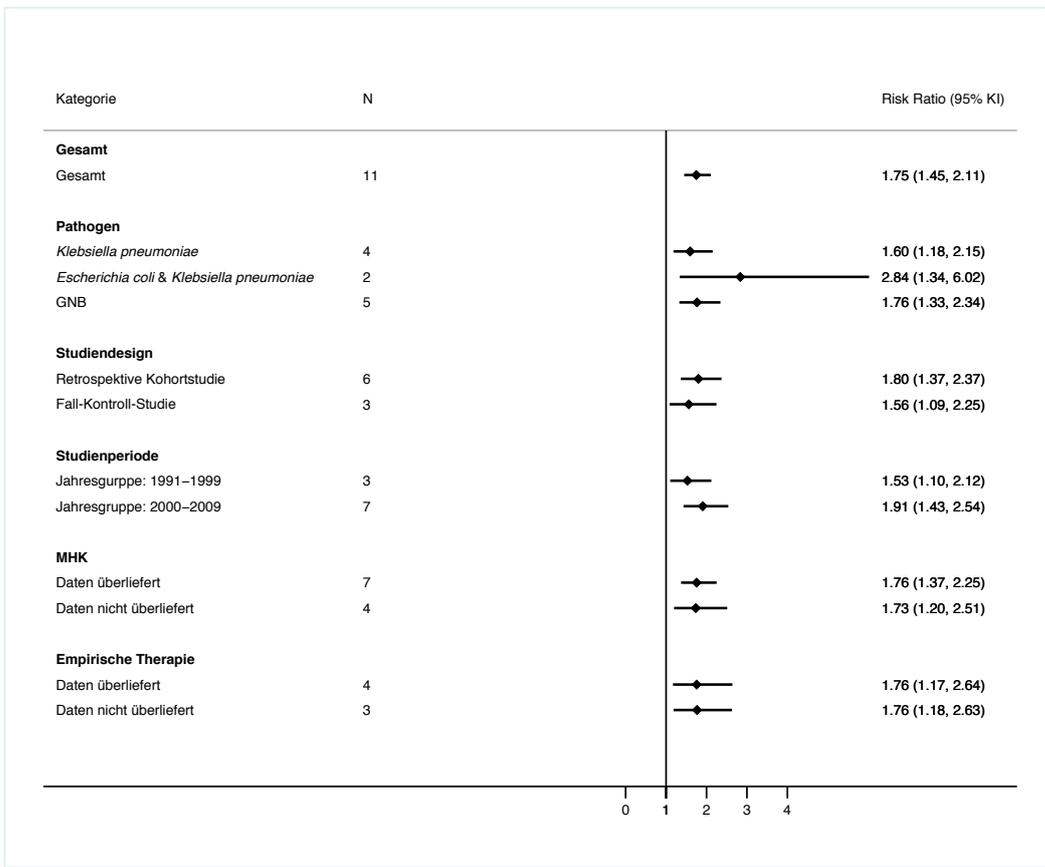


Abbildung 10: Gepoolte RRs, attributable Mortalität bei Patienten mit Blutstrominfektionen (Shamsrizi et al., 2020)

3.2.3 Länge des Aufenthaltes

37 Studien untersuchten die Länge des Aufenthaltes von Patienten. 38 Zielgrößen konnten aus diesen Studien erhoben werden (Shamsrizi et al., 2020).

Die Dauer wurde in allen Studien in Tagen angegeben. Die Ergebnisse unserer Analyse sind die jeweils gewichtete mittleren Differenzen der Aufenthaltsdauer (GMD) – im Vergleich zwischen Patienten mit ESBL-positiven Infektionen und ESBL-negativen-Infektionen. (Shamsrizi et al., 2020).

Da häufig die Standardabweichung (SD) nicht gegeben war, stellten sich viele der Daten als für die Analyse ungeeignet heraus.

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der verwertbaren Zielgrößen aufgezählt, d.h. es wurden nur die Subgruppen analysiert, zu denen ausreichende Mengen an Daten vorlagen (siehe Methoden).

3.2.3.1 Länge des Aufenthaltes – Blutstrominfektionen

Die zur Analyse geeignete Anzahl an Zielgrößen, welche sich auf Blutstrominfektionen bezogen und die Länge des Krankenhausaufenthaltes (d.h. Nicht-Intensivstationsaufenthalt) bewerteten, betrug 17. Die Analyse dieser Daten ergab eine gewichtete mittlere Differenz von 4,41 Tagen (95% KI 3,37-5,46, p-Wert <0,001) (Shamsrizi et al., 2020).

Zur Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (ITS) stellten sich vier der 38 Zielgrößen als suffizient für die Analyse heraus. Die Analyse dieser vier verwendbaren Zielgrößen ergab eine GMD von 3,07 Tagen (95% KI 1,61-4,54, p-Wert <0,001). (Shamsrizi et al., 2020).

Elf verwertbare Zielgrößen zur Länge des Aufenthaltes bewerteten die gesamte Länge des Aufenthaltes (gewichtete mittlere Differenz: 4,05 Tage (95% KI 2,89-5,22, p-Wert <0,001)); Acht Zielgrößen bewerteten die Zeit nach Ausbruch der Infektion (gewichtete mittlere Differenz: 4,58 Tage (95% KI 2,95-6,20, p-Wert <0,001)) (Shamsrizi et al., 2020).

Da einige Studien Daten zu beiden Zeiträumen lieferten, wurden für die Analyse in diesen Fällen die gesamte Aufenthaltsdauer verwendet (Shamsrizi et al., 2020) .

Neun verwertbare Zielgrößen wurden aus retrospektiven Kohortenstudien erhoben und ergaben eine gewichtete mittlere Differenz von 6,43 Tagen (95% KI 4,66 -8,21, p-Wert < 0,001). Sieben Zielgrößen wurden aus Fall-Kontroll-Studien erhoben (gewichtete mittlere Differenz: 3,32 Tage (95% KI 2,03-4,61, p-Wert <0,001) und eine Zielgröße aus einer prospektiven Kohortenstudie (Shamsrizi et al., 2020).

Die Analyse der Daten aus Studien, welche KP-Infektionen untersuchten (n=3), ergab eine höhere GMD als die Analyse der Daten aus Studien, welche EC-Infektionen untersuchten (n=4): 7,67 Tage (95% KI 2,63-10,71 p-Wert <0,001) vs. 6,07 Tage (95% KI 3,71-8,43, p-Wert <0,001) (Shamsrizi et al., 2020)

Die Analyse der Daten aus Studien, welche EC und KP gemeinsam (n=5) untersuchten, ergab eine GMD von 6,37 Tagen (95% KI 4,22-8,52, p-Wert <0,001). Für die Daten aus Studien, welche die Gruppe der GNB untersuchten (n=5), ergab die Analyse eine GMD von 1,83 Tagen (95% KI 0,28-3,38, p-Wert: < 0,001) (Shamsrizi et al., 2020).

Auch bei der Länge des Aufenthaltes wurden die geografischen und wirtschaftlichen Aspekte untersucht.

Bei sieben der verwertbare Zielgrößen handelte es sich um Daten aus Studien aus Asien, GMD: 2,08 Tage ((95% KI 0,72 -3,44), p-Wert 0,003).

Für Zielgrößen aus Europa (n=6) lag die GMD bei 7,96 Tagen (95% KI 6,12-9,80, p-Wert <0,001) und für die Zielgrößen aus Nordamerika (n=3) lag die GMD bei 6,39 Tagen (95% KI 2,72-10,05, p-Wert 0,001.) (Shamsrizi et al., 2020).

Für die verwertbaren Zielgrößen aus Studien aus HIC (n=13) ergab die Analyse eine GMD von 4,561 Tagen (95% KI 3,43-5,69, p-Wert <0,001) und für diejenigen aus LMIC (n=4) eine GMD von 3,55 Tagen (95% KI 0,84-6,26, p-Wert 0,01) (Shamsrizi et al., 2020).

Die Stratifizierung nach Jahresgruppen lieferte folgende Ergebnisse: Für die Gruppe 1991-1999 (n=2) ergab sich eine GMD von 5,72 Tagen (95% KI 2,64-8,75, p-Wert <0,001), für die Gruppe 2000-2009 (n=12) eine GMD von 4,22 Tagen (95% KI 3,02-5,43, p-Wert <0,001) und für die Gruppe 2010-2018 (n=3) eine GMD von 4,30 Tagen (95% KI 1,38-7,22, p-Wert 0,004) (Shamsrizi et al., 2020).

Die Ergebnisse der verwertbaren Zielgrößen aus den Studien, aufgeteilt nach Subgruppenanalysen, lassen sich in Abbildung 11 nachvollziehen.

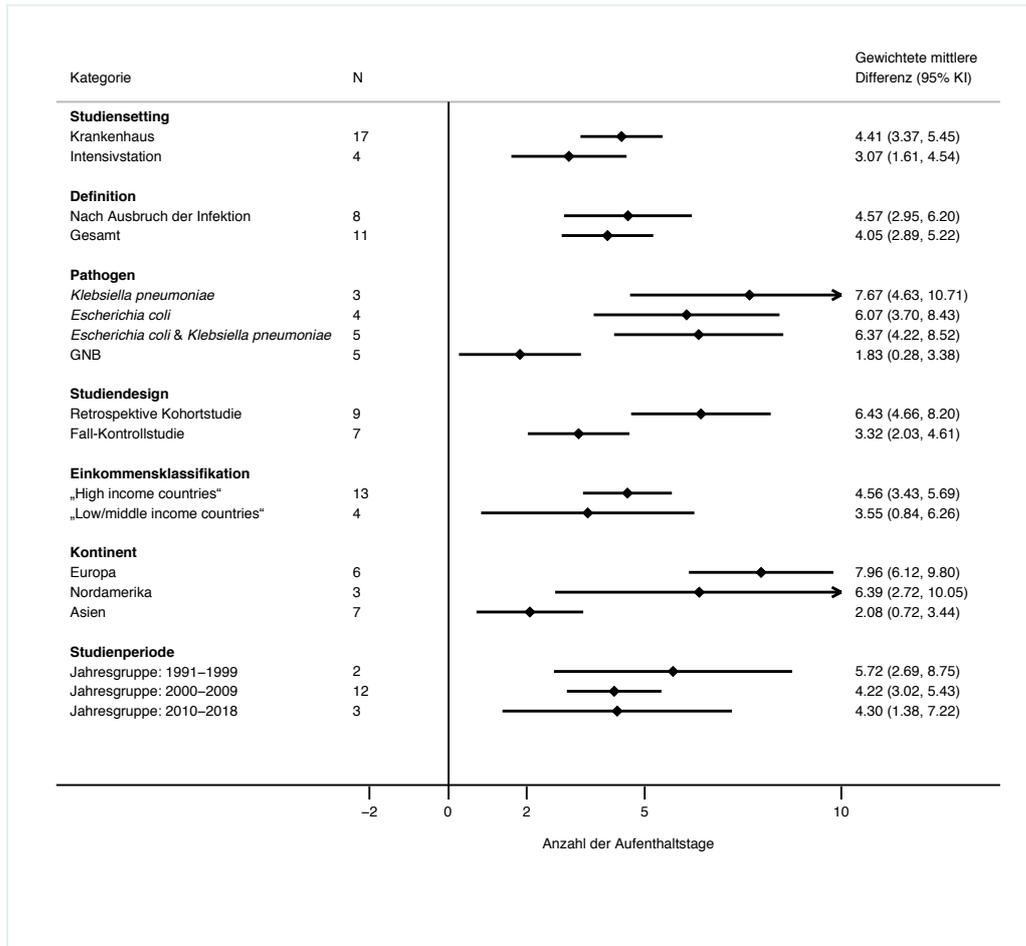


Abbildung 11: GMD, Länge des Krankenhausaufenthaltes, Patienten mit Blutstrominfektionen (Shamsrizi et al., 2020)

3.2.3.2 Länge des Aufenthaltes – Nicht-invasive Infektionen

Acht verwertbare Zielgrößen zur Länge des Aufenthaltes bei Patienten mit nicht-invasiven Infektionen ergaben in der Analyse eine GMD von 2,19 Tagen (95% KI 1,56-2,81, p-Wert <0,001). Jede dieser acht Zielgrößen bezog sich dabei auf die gesamte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.

(Shamsrizi et al., 2020).

Bei der Stratifizierung nach Studiendesign ergab sich für die prospektiven Kohortenstudien (n=3) eine gewichtete mittlere Differenz von 1,14 Tagen (95% KI 0,26-2,01, p-Wert 0,011) und für die retrospektiven Kohortenstudien (n=5) eine GMD von 3,27 Tagen (95% KI 2,38-4,15, p-Wert <0,001) (Shamsrizi et al., 2020).

Für EC-Infektionen (n=2) ergab sich hier eine GMD von 1,33 Tagen (95% KI 0,471-2,185, p-Wert 0,002), für EC & KP-Infektionen (n=2) eine GMD von 2,70 Tagen (95% KI 1,74-3,66, p-Wert <0,001) und für die Gruppe GNB-Infektionen (n=3) eine GMD von 5,96 Tagen (95% KI 2,76-9,15, p-Wert <0,001) (Shamsrizi et al., 2020).

Bei der Stratifizierung nach der WHO-Einkommensliste ergab sich eine GMD von 1,78 Tagen (95% KI 1,15-2,42, p-Wert <0,001) für die Gruppe der HIC (n=6) und eine GMD von 10,13 Tagen (95% KI 7,29-12,98, p-Wert <0,001) für die Gruppe der LMIC (n=2) (Shamsrizi et al., 2020).

Es ließ sich ein Abstieg der GMD im Laufe der Jahre feststellen:

Für die Studien aus der Jahresgruppe 2000-2009 (n=5) ergab sich ein Wert von 7,66 Tagen (95% KI 5,86-9,46, p-Wert <0,001), der für die Gruppe 2010-2018 (n=3) auf 1,44 (95% KI 0,77-2,10, p-Wert <0,001) absank (Shamsrizi et al., 2020).

Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

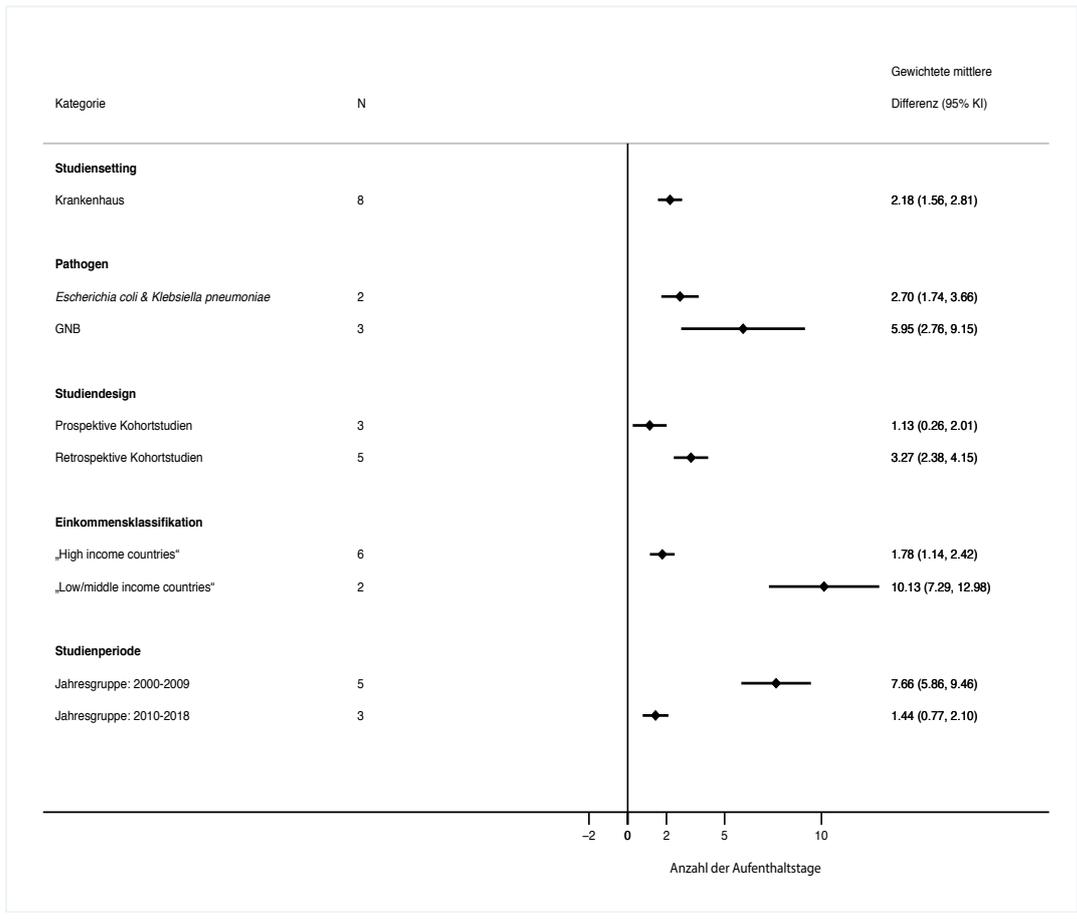


Abbildung 12: GMD, Länge des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit nicht-invasiven Infektionen (Shamsrizi et al., 2020)

3.2.3.3 Länge des Aufenthaltes – Analyse nach spezifischem Infektionstyp

Eine Subgruppenanalyse der Länge des Krankenhausaufenthaltes bezogen auf die Art der Infektion bzw. den Infektionsfokus (d.h. ohne die Untergruppierung „nicht-invasive Infektionen“) wurde ebenfalls durchgeführt (Shamsrizi et al., 2020). Abbildung 13 zeigt die Ergebnisse. Die fünf verwertbaren Zielgrößen zur Länge des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit Harnwegsinfektionen ergab sich eine GMD von 1,78 (95% KI 1,14-2,42, $p < 0,001$), während die Analyse der jeweils zwei Zielgrößen bei Patienten mit Atemwegsinfektionen (GMD: 8,51 (95% KI 3,50-13,51, $p < 0,001$)) und Abdominellen Infektionen (GMD: 7,03 (95% KI 4,13-9,94, $p < 0,001$)) höher ausfiel.

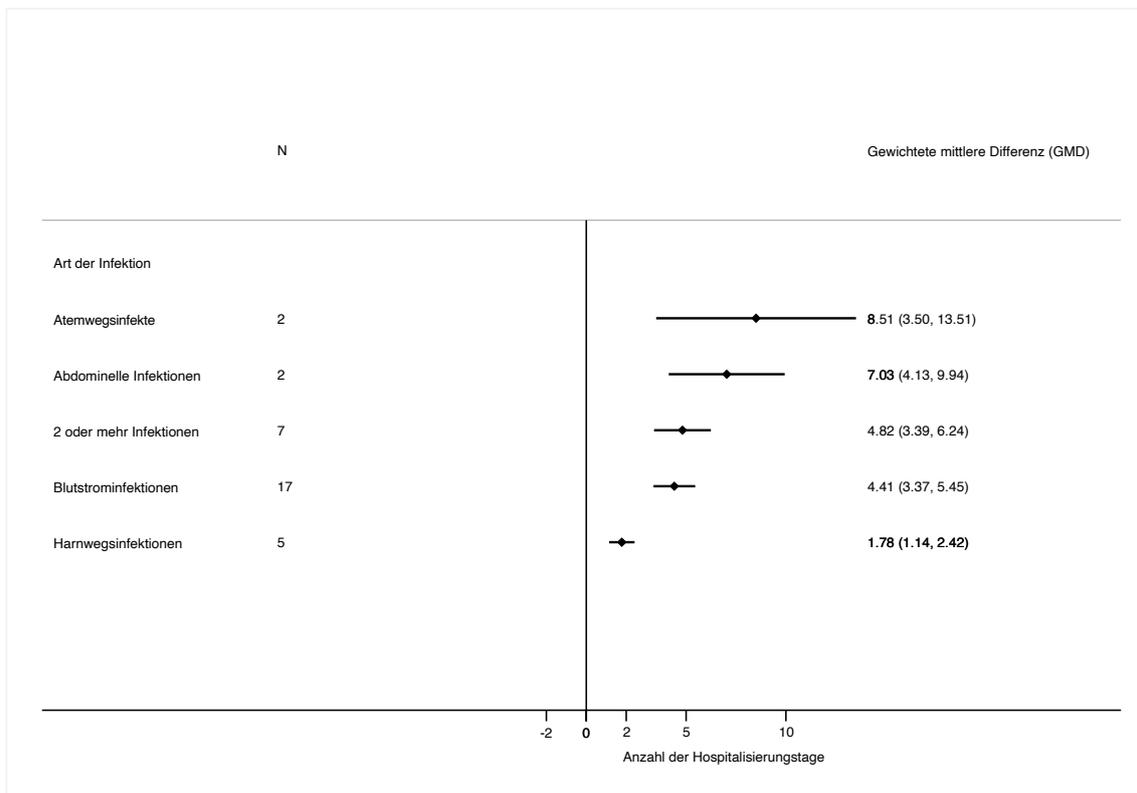


Abbildung 13: Analyse der Länge des Krankenhausaufenthaltes nach spezifischem Infektionstyp (Shamsrizi et al., 2020)

3.3 Metaregression

Die Heterogenität der untersuchten Variablen, auf denen die Einteilung der Subgruppen erfolgte, erreichte bei der Bewertung durch eine Metaregressionsberechnung keine statistische Signifikanz.

Die Ergebnisse der Metaregressionsberechnung sind in Tabelle 4 aufgelistet:

Subgruppe	Gesamtmortalität	Länge des Aufenthaltes
Mortalitätszeit	0,85	-
Erreger	0,45	0,34
Studiendesign	0,51	0,21
Land	0,22	0,09
Einkommensklassifikationsgruppe	0,17	0,80
Zeitraum der Studie	0,57	0,78
Setting: ITS	0,78	0,97
Setting: Neonatologische Station	0,62	0,97
Setting: Pädiatrische Station	0,96	0,96
Studienpopulation: Patienten der ITS	1,00	-
Studienpopulation: Kinder	0,96	0,96
Studienpopulation: Neugeborene	0,62	0,97
Informationen über Therapie	0,53	-
Adäquanz der Therapie überliefert	0,68	-
Outcome der Therapie überliefert	0,74	-
MHK überliefert	0,28	-

Tabelle 4: Ergebnisse der Metaregressionsberechnung (Shamsrizi et al., 2020)

3.4 Qualitätsbewertung nach Kriterien der NOS und Bias

Bei der Qualitätsbewertung fielen 58,3% der Studien in die Kategorie „gute Qualität“ (n=49), 27,3% der Studien in die Kategorie „durchschnittliche Qualität“ (n=23) und 14,3% der Studien in die Kategorie „schlechte Qualität“ (n=12).

Die detaillierten Ergebnisse sind in den Tabellen 5 und 6 dargestellt.

Assessment criteria / Study author	1. Wurden die Fälle adäquat definiert?	2. Sind die Fälle repräsentativ?	3. Sind die Kontrollen repräsentativ, erfolgte eine adäquate Auswahl der Kontrollen?	4. Wurden die Kontrollen adäquat definiert?	5. Ist die Vergleichbarkeit der ‚Fälle‘ und ‚Kontrollen‘ gegeben?	6. Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition?	7. Erfolgte die Erfassung der ‚Fälle‘ und ‚Kontrollen‘ identisch?	8. Kann die ‚Non-Response-Rate‘ als valide betrachtet werden?
Lautenbach, E.	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
Apisarntharak, A.	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
Briongos-Figuero, L-S.	Green	Green	Yellow	Green	Grey	Green	Green	Green
Stone, P.W.	Green	Green	Red	Yellow	Grey	Green	Green	Green
Kola, A.	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
Tsai, M.H.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Maslikowska, J.A.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Nguyen, M. L.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Denis, B.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Chopra, T.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Skippen, I.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Grey	Green
Apisarntharak, A.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Tumbarello, M.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Apisarntharak, A.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Kanafani, Z. A.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Zaoutis, T. E.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Song, K. H.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Kang, C. I.	Green	Green	Yellow	Green	Grey	Green	Green	Green
Rodriguez-Bano, J.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Lin, J. N.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Ku, N. S.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Kang, C. I.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Huang, Y. Y.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Komatsu, Y.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green
Liu, M. M.	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green

Tabelle 5: Ergebnisse der Qualitätsbewertung bei den Fall-Kontroll-Studien (Shamsrizi et al., 2020)

Study author / Assessment criteria	1. Ist die exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition?	2. Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, wurde sie adäquat ausgewählt?	3. Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition?	4. Ist davon auszugehen, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war?	5. Ist die Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben?	6. Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte?	7. Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte?	8. Erfolgte ein adäquates Follow-up der Kohorten?
Jean, S.S.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Bhavnani, S. M.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Blomberg, B.	Yellow	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
Pena, C.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Onken, A.	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
Melzer, M.	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
Bennet, J.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Wu, Y.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Abhilash, K.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
Artero, A.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Islas-Munos, B.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Marando, R.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Razazi, K.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ray, S.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Panhotra, B.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Kim, S.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Chayakulkeeree, M.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Apisarnthanarak, A.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ha, Y.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Du, B.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Pillay, T.	Yellow	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
Kim, B.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Kim, Y.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Marra, A.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Schwaber, M.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Leistner, R.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Loh, L.C.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Trecarichi, E.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Tuon, F.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Kang, C. I.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Pena, C.	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
Tumbarello, M.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Gurntke, S.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Oh, M.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Leistner, R.	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
Anunnatsiri	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

Raviv, Y.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Kim, H.J.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
MacVane, S.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Shanthi	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Han, S.B.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Lee, S.	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Chen, I-L.	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Ma, J.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Man, M.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Namikawa, H.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Shi, S.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Grey	Yellow	Green	Green
Tanir Basarangolu, S.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Haruki, Y.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Lin, W.	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Yellow	Green	Green
Buys, H.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Lee, C.C.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Nivesvivat, T.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green

Tabelle 6: Ergebnisse der Qualitätsbewertung bei den Kohortenstudien (Shamsrizi et al., 2020)

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der Qualität der Studien ergab keine Differenz in den Schätzwerten nach Ausschluss der Studien mit geringer Qualität.

Es konnten Nachweise für Kleinstudieneffekte ($p < 0,001$) und Publikationsbias gefunden werden (siehe Abbildungen 14 und 15): Egger's Test $< 0,001$ (Shamsrizi et al., 2020).

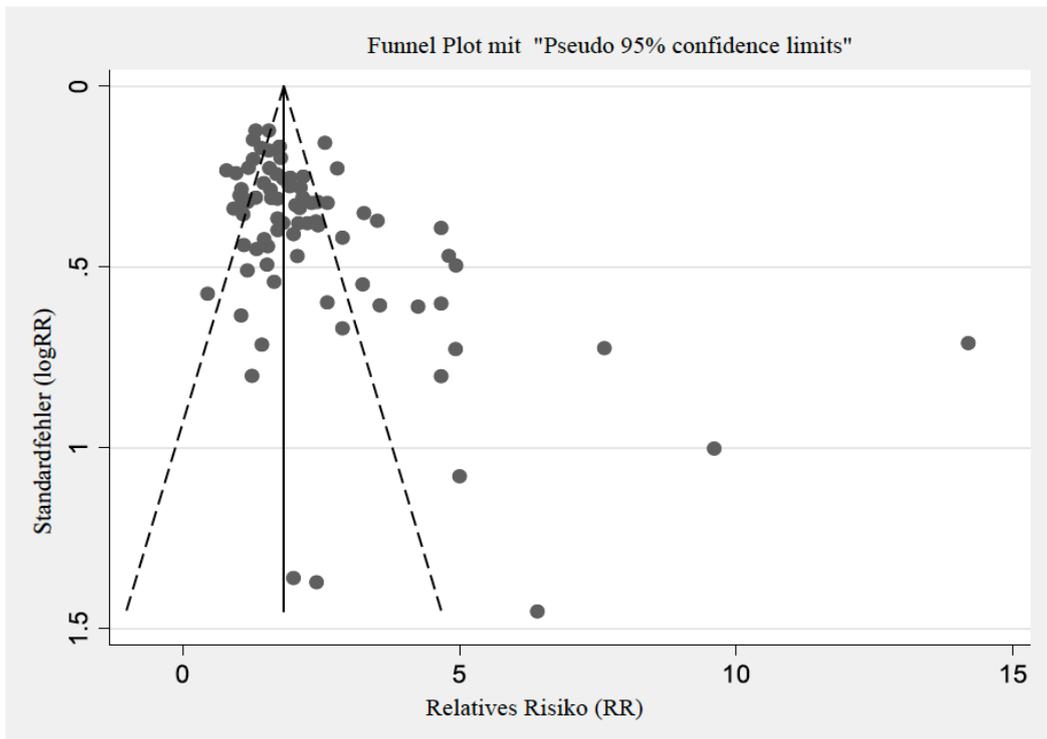


Abbildung 14: Funnel Plot zur Darstellung der Bias (RR) (Shamsrizi et al., 2020)

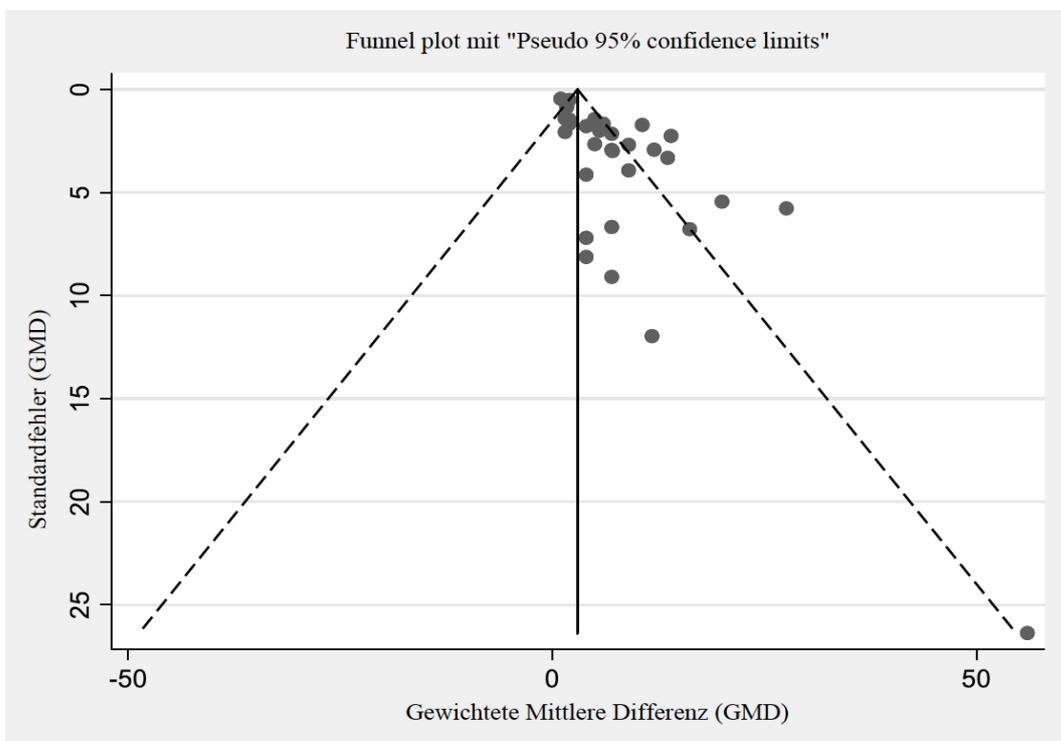


Abbildung 15: Funnel Plot zur Darstellung der Bias (GMD) (Shamsrizi et al., 2020)

4. Diskussion

4.1 Bewertung und Einordnung der Ergebnisse

Diese systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass die Produktion von ESBL einen signifikanten Einfluss auf die relevantesten klinischen Endpunkte hat (Shamsrizi et al., 2020).

In den Subgruppenanalysen ergab sich eine jeweils höhere Gesamtmortalität, attributable Mortalität und Länge des Krankenhaus- und ITS-Aufenthaltes bei Patienten mit durch ESBL produzierenden Keime verursachten Blutstrominfektionen als bei Patienten mit BSI, welche durch nicht-ESBL produzierende Keime verursacht wurden (Shamsrizi et al., 2020).

Patienten mit nicht-invasiven Infektionen, welche durch ESBL-produzierende Keime ausgelöst wurden, zeigten ebenfalls eine höhere Gesamtmortalität und Länge des Krankenhausaufenthaltes (Shamsrizi et al., 2020).

Unter der Einschränkung, dass es zu einigen spezifischen Populationsgruppen nur wenige Daten gab, schienen pädiatrische und onkologische Patienten im Vergleich zur Gesamtpopulation besonders stark vom klinischen Einfluss von invasiven Infektionen betroffen, welche durch ESBL-produzierende Keime ausgelöst wurden (Shamsrizi et al., 2020).

Nach Erregergruppe stratifiziert, zeigte sich ein höherer Einfluss von ESBL-Produktion auf das Outcome bei durch EC ausgelösten BSI als bei durch KP ausgelösten BSI (Shamsrizi et al., 2020).

Die nach Studiendesign und Einkommensklassifikation stratifizierte Analyse ergab keine relevanten Unterschiede in der Gesamt- und attributablen Mortalität (Shamsrizi et al., 2020).

Der Einfluss auf die Mortalität wurde in den neueren Studien deutlicher (Shamsrizi et al., 2020).

Studien, welche die Adäquanz der empirischen Therapie, den ESBL Resistenzmechanismus und die MHK bei der Gesamtmortalität bei Patienten mit BSI betrachteten, zeigten einen höheren klinischen Einfluss von ESBL Infektionen als Studien, welche diese Parameter nicht betrachteten (Shamsrizi et al., 2020).

Insbesondere die auf den Faktor „inadäquate empirische Therapie“ adjustierten gepoolten ORs zeigten eine bemerkenswert höhere OR für Patienten mit ESBL Infektionen im Hinblick auf die Gesamtmortalität bei BSI (Shamsrizi et al., 2020).

Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse früherer systematischer Übersichtsarbeiten.

Schwaber et al. führten eine systematische Übersichtsarbeit durch, in der sie die Mortalität von durch ESBL-produzierende Erregern ausgelösten BSI mit der durch nicht-ESBL-produzierende Erreger ausgelösten BSI verglichen. Die eingeschlossenen Studien reichten bis in das Jahr 2003 (Schwaber and Carmeli, 2007).

Die Autoren zeigten ein gepooltes RR für die Gesamtmortalität von 1,85.

Im Gegensatz zu unserer Studie kombinierten sie aufgrund der limitierten Daten die Zahlen von durch EC-, KP-, und Proteus verursachten BSI (Shamsrizi et al., 2020).

Rottier et al. analysierten Studien, welche bis zum Jahr 2010 publiziert wurden (Rottier et al., 2012).

Die auf den Faktor „inadäquate empirische Therapie“ adjustierte OR betrug 1,37.

In unserer Studie konnten der Analyse nun Daten aus mehr als 50 Studien der vergangenen 17 Jahre zu Rottiers Studie hinzugefügt werden (Shamsrizi et al., 2020).

Diese klinische Bedeutung der ESBL Produktion auf die Gesamtmortalität konnte bestätigt und die Rolle der ESBL Produktion auf die attributable Mortalität zum ersten Mal bewertet werden (Shamsrizi et al., 2020).

Es erfolgte eine Untersuchung der relevanten Kovariablen durch Subgruppenanalysen und es zeigte sich, dass die Studienpopulation (vor allem pädiatrische und onkologische Patienten), der pathogene Keim und das Vorhandensein von Daten zur empirischer Therapie einen Einfluss auf die RR hatte.

Um die Rolle von adäquater empirischer Therapie bei invasiven Infektionen zu zeigen, wurde eine zweite Analyse durchgeführt.

Es erfolgte eine Auswertung der adjustierten ORs und diese bestätigte den signifikanten Einfluss der Antibiotikaresistenzen selbst, wie er bereits in einer zuvor veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit von Carrara et al. aufgezeigt wurde (Carrara et al., 2018, Shamsrizi et al., 2020).

Die oftmals mangelnde Berücksichtigung des Faktors „inadäquate/adäquate Therapie“ in vielen Studien verleitet dazu, den Einfluss der ESBL-Produktion auf die Mortalität zu unterschätzen (Shamsrizi et al., 2020).

Studien, welche den Einfluss von adäquaten Therapien bewerteten, verwendeten wiederum oftmals keine einheitlichen Definitionen und könnten sich damit sowohl auf empirische als auch gezielte Therapien beziehen, oder auf eine einzelne Komponente, unabhängig von der Dosierung der Therapiemedikation. Dadurch erschwert sich die endgültige Interpretation der Ergebnisse (Shamsrizi et al., 2020).

Insbesondere bei Infektionen von verschiedenen Infektionsquellen und mit unterschiedlichen klinischen Schweregraden stellt die gesonderte Betrachtung der empirischen Therapie eine Herausforderung dar (Shamsrizi et al., 2020).

Beispielsweise können Patienten mit Harnwegsinfektionen, die eine inadäquate empirische Antibiotikatherapie erhalten, ein günstiges Ergebnis zeigen, welches höchstwahrscheinlich auf die hohe Konzentration des Antibiotikums im Harntrakt zurückzuführen ist (Horcajada et al., 2013, Shamsrizi et al., 2020).

Ambulant erworbene Infektionen durch ESBL-produzierende Bakterien traten vermehrt in den späten 1990er Jahren auf und zeigen einen ansteigenden Trend (Pitout et al., 2005, Pitout and Laupland, 2008, Shamsrizi et al., 2020).

Aktuelle Studien verdeutlichen, dass solche ambulant erworbenen Infektionen im Vergleich zu nosokomialen ESBL mit einer geringeren Sterblichkeit assoziiert sind (Palacios-Baena et al., 2017).

Aufgrund von fehlenden Daten konnte dieser Parameter nicht ausführlich in unserer Metaanalyse betrachtet werden (Shamsrizi et al., 2020).

Diese systematische Übersichtsarbeit leistet einen Beitrag zur Diskussion über die Einschränkungen und Limitationen von aktuellen Daten zur Einschätzung der Sterblichkeit von Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger.

Die Ergebnisse zeigen auch bei der Länge des Krankenhausaufenthaltes einen Einfluss der ESBL-Produktion. Sowohl bei BSI als auch bei nicht-invasiven Infektionen verlängerte sich die Hospitalisierung bei ESBL-Produktion (Shamsrizi et al., 2020).

4.2 Limitationen

Die Studie hat Limitationen (Shamsrizi et al., 2020).

Auch wenn alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen signifikant waren, konnte nur eine limitierte Anzahl von Studien einbezogen werden, aus denen Daten für Subgruppen wie hämatologische Patienten oder Low-income-Länder erhoben werden konnten (Shamsrizi et al., 2020).

Durch diese Einschränkung gestaltet sich die Verallgemeinerung und Interpretation der Ergebnisse schwierig (Shamsrizi et al., 2020).

Dass eingeschlossene Studien oftmals Zielgrößen lieferten, die für eine Metaanalyse nicht geeignet waren, zum Beispiel auf Grund von fehlender SD-Angaben, limitierte die Zahl der auswertbaren Daten zusätzlich.

Zum Beispiel wurden in den Jahren von 1991-1999 viel weniger Studien durchgeführt als in späteren Jahresgruppen, aus denen Daten in die Analyse einbezogen werden konnten.

Dies macht einen Vergleich mit späteren Zeiträumen schwierig.

Aus 16 der eingeschlossenen Studien konnten Daten/Zielgrößen zur attributablen Mortalität erfasst werden. Dies ermöglicht eine Analyse, allerdings zeigt sich auch hier der Mangel an Daten bei bestimmten Subgruppen, wie zum Beispiel die attributable Mortalität bei bestimmten Patientenpopulationen oder in bestimmten Abteilungen. Auch dies erschwert einen Vergleich.

Bei der Analyse der Mortalität bzw. der Länge des Krankenhausaufenthaltes nach spezifischem Infektionstyp, d.h. ohne Zusammenfassung in der Gruppe „nicht-invasive Infektionen“, zeigte sich vor allem bei der Länge des Krankenhausaufenthaltes ebenfalls, dass wenige Daten eine Interpretation erschweren können. So lagen nur jeweils zwei Zielgrößen zu den Infektionsarten Abdominelle Infektionen und Atemwegsinfektionen vor. Die GMD fiel hier höher aus als die der Harnwegsinfektionen, dort lagen allerdings auch mehr Zielgrößen zur Analyse vor.

Außerdem wurden in nur wenigen Studien die MHK oder AmpC als spezifischer Resistenzmechanismus betrachtet und definiert (Shamsrizi et al., 2020).

Darüber hinaus wurde in beiden Hauptanalysen (Gesamtmortalität und Länge des Aufenthaltes) ein Publikationsbias festgestellt. Dies impliziert die Möglichkeit, dass Ergebnisse aus kleineren Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen nicht veröffentlicht wurden. Das wiederum kann zu einer falschen Einschätzung der Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit führen (Shamsrizi et al., 2020).

Die uneinheitlichen Darstellungen und Definitionen einiger relevanter Parameter in der Literatur könnte die Genauigkeit der Ergebnisse ebenfalls beeinträchtigen. Dies betrifft beispielweise die Definitionen von Infektionstyp, Schwere der Krankheit, zugrundeliegende Komorbiditäten oder Resistenzmechanismen (Shamsrizi et al., 2020). Auch die bereits im Methodenteil erwähnte unterschiedliche Definition und Benutzung der Begriffe „inappropriate/appropriate“ bzw. „inadäquate/adäquate“ Therapie erschwert eine Verallgemeinerung, sodass in dieser Studie die Begriffe für die Auswertung synonym verwendet wurden (siehe Methoden).

Des Weiteren konnte nur eine begrenzte Anzahl von Daten über Patienten mit nicht-invasiven Infektionen in unsere Studie einbezogen werden. Auch das vermindert die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Population (Shamsrizi et al., 2020). Patienten mit Infektionen durch ESBL-produzierende Erreger sind oftmals grundsätzlich schon einem höheren Komplikations- und Sterblichkeitsrisiko ausgesetzt, da sie meist älter sind, an mehr Komorbiditäten leiden, öfter Antibiotikagaben und auch öfter unsachgemäßen empirischen Therapien ausgesetzt sind (Gandra et al., 2014, Shamsrizi et al., 2020).

4.3 Schlussfolgerung

Es lässt sich sagen, dass diese systematische Übersichtsarbeit die Bedeutung der frühzeitigen Erkennung und Bestätigung von durch ESBL-produzierende Erregern hervorgerufenen Infektionen betont (Shamsrizi et al., 2020). Sie zeigt auf, wie das Risiko der Gesamt- und attributablen Mortalität bei Patienten mit Infektionen durch ESBL-produzierende Keime im Vergleich zu Patienten mit Infektionen durch nicht ESBL-produzierende Keime steigt, genau wie die Länge des Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte; und das sogar nach der Adjustierung auf den Faktor der inadäquaten empirischen Therapie (Shamsrizi et al., 2020).

Zukünftige Studien sollten bei der Untersuchung von klinischen Auswirkungen von Antibiotikaresistenzen die ESBL-Produktion mit einbeziehen und ebenfalls den Einfluss des Resistenzmechanismus und den Effekt auf kleinere Patientengruppen wie hämatologische Patienten und Patienten in LMIC bewerten (Shamsrizi et al., 2020).

4.4 Anhang: PRISMA-Checkliste

Publikationsabschnitt	#	Zusammenfassung	Erwähnt auf Seite #
TITEL			
Titel	1	Identifikation als Bericht einer systematischen Übersicht, Meta-Analyse oder beidem.	1
ZUSAMMENFASSUNG			
Strukturierte Zusammenfassung	2	Strukturierte Zusammenfassung mit den Stichworten (sofern geeignet): Hintergrund; Ziele; Datenquellen; Auswahlkriterien der Studien, Teilnehmer und Interventionen; Bewertung der Studie und Methoden der Synthese; Ergebnisse; Einschränkungen; Schlussfolgerungen und Implikation der wichtigsten Ergebnisse; Registrierungsnummer der systematischen Übersicht.	65-66
EINLEITUNG			
Hintergrund und Rationale	3	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie.	6-12
Ziele	4	Präzise Angabe der Fragestellungen mit Bezug auf Teilnehmer, Interventionen, Vergleiche, Zielkriterien und Studiendesign (engl.: participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design; PICOS)).	12
METHODEN			
Protokoll und Registrierung	5	Existiert ein Studienprotokoll für die Übersichtsarbeit? Wenn ja, wo kann es gefunden bzw. wie kann es bezogen werden (z.B. Webseite); wenn verfügbar: Informationen zur Registrierung einschließlich Angabe der Registrierungsnummer.	21
Auswahlkriterien	6	Merkmale der Studien (z.B., PICOS, Dauer der Nachbeobachtung) und der Berichte (z.B., Zeitraum der Studien, Sprache, Publikationsstatus), die als Auswahlkriterien verwendet wurden, mit Begründung.	15
Informationsquellen	7	Beschreibung aller Informationsquellen (z.B., Datenbanken mit Zeitpunkten der Berichterstattung, Kontakt mit Autoren von Studien, um zusätzliche Studien zu identifizieren), die bei der Suche verwendet wurden einschließlich des letzten Suchdatums.	13
Suche	8	Beschreibung der vollständigen elektronischen Suchstrategie für mindestens eine Datenbank, einschließlich gewählter Limitierungen, so dass die Suche repliziert werden könnte.	13-14
Auswahl der Studien	9	Beschreibung des Auswahlprozesses von Studien (das heißt Vorauswahl, Eignung, Einschluss in die systematische Übersicht und, falls zutreffend, in die Meta-Analyse).	15

Prozess der Datengewinnung	10	Beschreibung der Methode der Datenextraktion aus Berichten (z.B. Erhebungsbogen, unabhängig, doppelt) und alle Prozesse, um Daten von Untersuchern zu erhalten und zu bestätigen.	15-16
Datendetails	11	Aufzählung und Definition aller Variablen, nach denen gesucht wurde (z.B., PICOS, Finanzierungsquellen) sowie Annahmen und durchgeführte Vereinfachungen..	16-17
Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien	12	Methoden zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen der einzelnen Studien (einschließlich der Angabe, ob dieses auf der Studienebene oder für das Zielkriterium durchgeführt wurde) und wie diese Information bei der Datensynthese berücksichtigt wurde.	19-21
Effektschätzer	13	Wichtigste Effektschätzer (z.B. relatives Risiko, Mittelwertsdifferenz).	17, 18
Synthese der Ergebnisse	14	Beschreibung der Methoden zum Umgang mit den Daten und der Kombination der Ergebnisse der Studien; falls diese berechnet wurden, einschließlich Maßzahlen zur Homogenität der Ergebnisse (z.B. I^2) für jede Meta-Analyse.	17, 18
Risiko der Verzerrung über Studien hinweg	15	Beschreibung der Beurteilung des Risikos von Verzerrungen, die die kumulative Evidenz beeinflussen könnten (z.B. Publikationsverzerrung, selektives Berichten innerhalb von Studien).	18
Zusätzliche Analysen	16	Methoden für zusätzliche Analysen (z.B. Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen, Meta-Regression) mit Beschreibung, welche vorab spezifiziert waren.	18
ERGEBNISSE			
Auswahl der Studien	17	Anzahl der Studien, die in die Vorauswahl aufgenommen, auf Eignung geprüft und in die Übersicht eingeschlossen wurden, mit Begründung für Ausschluss in jeder Stufe, idealerweise unter Verwendung eines Flussdiagramms.	22
Studienmerkmale	18	Für jede Studie Darstellung der Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden (z.B. Fallzahl, PICOS, Nachbeobachtungszeitraum), Literaturstelle der Studie.	22-39
Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien	19	Daten zum Risiko von Verzerrungen innerhalb jeder Studie und, falls verfügbar, eine Beurteilung der Güte der Zielkriterien (siehe Item 12).	54-57
Ergebnisse der einzelnen Studien	20	Für jede Studie Darstellung aller Endpunkte (Wirksamkeit und Nebenwirkungen): (a) einfache zusammenfassende Daten für jede Interventionsgruppe, (b) Effektschätzer und Konfidenzintervalle, idealerweise mit Forest Plot.	26-53
Ergebnissynthese	21	Darstellung der Meta-Analyse, einschließlich Konfidenzintervalle und Heterogenitätsmaße.	40-53
Risiko von Verzerrungen über Studien hinweg	22	Darstellung der Ergebnisse zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen über alle Studien hinweg (siehe Item 15).	57-58
Zusätzliche Analysen	23	Präsentation der Ergebnisse der zusätzlichen Analysen, falls durchgeführt (z.B. Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen, Meta-Regression [siehe Item 16]).	54, 57

DISKUSSION			
Zusammenfassung der Evidenz	24	Zusammenfassung der Hauptergebnisse einschließlich der Stärke der Evidenz für jedes Hauptzielkriterium; Relevanz für Zielgruppen (z.B. Gesundheitsdienstleister, Anwender, politische Entscheidungsträger).	59-61
Einschränkungen	25	Diskutiere Einschränkungen der Studie auf Studienebene und auf Ebene der Zielkriterien (z.B. Risiko von Verzerrungen) sowie auf Ebene der Übersicht (z.B. unvollständiges Auffinden der identifizierten Forschung, Verzerrung des Berichts).	61-63
Schlussfolgerungen	26	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Stands der Forschung und Schlussfolgerungen für weitere Forschung.	63

Tabelle 7: Deutsche Version der PRISMA Checkliste (Moher et al., 2009b)

5. Zusammenfassung

Infektionen, welche durch ESBL-produzierende Keime verursacht werden, sind weltweit für eine hohe Morbidität und Mortalität verantwortlich (Shamsrizi et al., 2020, Tacconelli et al., 2018).

Für die WHO-Liste der antibiotikaresistenten Erreger von 2018 zählt die Mortalität als wichtigstes Kriterium, um eine Rangfolge der Wichtigkeit von Bakterien bzw. deren Resistenzen zu erstellen. Diese Rangfolge dient der Priorisierung für die Forschung an neuen, wirksamen Antibiotika. Bei dieser Priorisierung wurden die ESBL-produzierenden Enterobakterien aufgrund der durch sie hervorgerufenen hohen Gesamtmortalität und der weltweit hohen Prävalenz bei nosokomialen und ambulant erworbenen Infektionen als kritisch eingestuft (Tacconelli et al., 2018, Shamsrizi et al., 2020).

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse ist die Analyse von Mortalität und Länge des Aufenthaltes (Krankenhaus und Intensivstation) bei Patienten mit Infektionen, welche durch ESBL-produzierende Keime ausgelöst wurden, und die Analyse der Schwankungen der Effektschätzer in einzelnen Subgruppen (Shamsrizi et al., 2020).

Für die Literaturrecherche wurde die Datenbank PubMed auf alle Studien durchsucht, welche im Zeitraum vom 1. Januar 1960 bis zum 1. Oktober 2018 veröffentlicht wurden (Shamsrizi et al., 2020).

Als primäres Outcome für den klinischen Einfluss von ESBL-Produktion wurden das relative Risiko (RR) der Gesamtmortalität und der attributablen Mortalität bzw. die gewichtete mittlere Differenz (GMD) der Länge des Aufenthaltes (Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltes) von Patienten mit Infektionen durch ESBL-produzierende Keime, verglichen mit Patienten mit Infektionen durch nicht-ESBL-produzierende Keime und – falls dazugehörige Zielgrößen erhoben werden konnten – mit Patienten ohne Infektion, festgelegt (Shamsrizi et al., 2020).

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse nach folgenden Gruppierungen:

Mortalitätszeit („time not defined“ vs. sieben Tage vs. 14 Tage), Ätiologie/Pathogengruppe, Infektionslokalisation, Studiensetting (Pädiatrie, Onkologie, Intensivstation), Einkommensklassifikation (nach dem World Bank Account; „*High income countries*“ [HIC], „*Low-/or Middle-income countries*“ [LMIC]), Studiendesign, Datenüberlieferung über empirische Therapie (Ja/Nein) und Jahresgruppe (Shamsrizi et al., 2020).

Die Heterogenität wurde durch die Benutzung von I^2 -Statistik evaluiert und es wurde eine Metaregression durchgeführt.

84 Studien mit Daten von 22.030 Patienten und 149 Zielgrößen wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Bei der Mehrzahl der Studien handelte es sich um retrospektive Kohortenstudien aus High-income-Ländern, die unadjustierte Daten lieferten.

Bei Patienten mit BSI zeigte die Produktion von ESBL bei den auslösenden Erregern ein um den Faktor 1,70 (95% KI 1,52-1,90; $p < 0,001$) erhöhtes gepooltes relatives Risiko.

Für die attributable Mortalität lag dieser Wert bei 1,75 (95% KI 1,45-2,1; $p < 0,001$).

Die GMD für die Länge des Krankenhausaufenthaltes war sowohl bei BSI (4,41 Tage; 95% KI 3,37-5,46; $p < 0,001$) als auch bei nicht-invasiven Infektionen (2,19 Tage; 95% KI 1,56-2,81; $p < 0,001$) erhöht.

Die Subgruppenanalyse zeigte Schwankungen der Effektschätzer nach Studiendesign, Population, Erregergruppe und wenn Studien den Faktor adäquate empirische Therapie bewertet haben.

Es wurde in allen Analysen eine hohe Heterogenität festgestellt.

Die aktuellen Daten zu klinischen Auswirkungen von durch ESBL-produzierenden Erregern ausgelösten Infektionen sind heterogen und basieren oftmals auf unadjustierten Schätzwerten von retrospektiven Studien.

Trotz dieser Limitationen zeigt sich, dass ESBL-Produktion bei Blutstrominfektionen eine höhere Mortalität und längerer Hospitalisierung verursacht.

6. Literaturverzeichnis

- ABHILASH, K. P., VEERARAGHAVAN, B. & ABRAHAM, O. C. 2010. Epidemiology and outcome of bacteremia caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in a tertiary care teaching hospital in south India. *J Assoc Physicians India*, 58 Suppl, 13-7.
- AMINOV, R. I. 2010. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*, 1, 134.
- ANUNNATSIRI, S., TOWIWAT, P. & CHAIMANEE, P. 2012. Risk factors and clinical outcomes of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* septicemia at Srinagarind University Hospital, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 43, 1169-77.
- APISARNTHANARAK, A., KIRATISIN, P. & MUNDY, L. M. 2008a. Predictors of mortality from community-onset bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 29, 671-4.
- APISARNTHANARAK, A., KIRATISIN, P., SAIFON, P., KITPHATI, R., DEJSIRILERT, S. & MUNDY, L. M. 2007a. Clinical and molecular epidemiology of community-onset, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infections in Thailand: a case-case-control study. *Am J Infect Control*, 35, 606-12.
- APISARNTHANARAK, A., KIRATISIN, P., SAIFON, P., KITPHATI, R., DEJSIRILERT, S. & MUNDY, L. M. 2007b. Risk factors for and outcomes of healthcare-associated infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in Thailand. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28, 873-6.
- APISARNTHANARAK, A., KIRATISIN, P., SAIFON, P., KITPHATI, R., DEJSIRILERT, S. & MUNDY, L. M. 2008b. Predictors of mortality among patients with community-onset infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Thailand. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 29, 80-2.
- ARCILLA, M. S., VAN HATTEM, J. M., HAVERKATE, M. R., BOOTSMA, M. C. J., VAN GENDEREN, P. J. J., GOORHUIS, A., GROBUSCH, M. P., LASHOF, A. M. O., MOLHOEK, N., SCHULTSZ, C., STOBBERINGH, E. E., VERBRUGH, H. A., DE JONG, M. D., MELLES, D. C. & PENDERS, J. 2017. Import and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*, 17, 78-85.
- ARTERO, A., ESPARCIA, A., ALBEROLA, J., MADRAZO, M., NOGUEIRA, J. M. & EIROS, J. M. 2017. Prospective cohort study of risk factors for extended-spectrum ss-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in elderly patients admitted to hospital. *Int J Clin Pract*, 71.
- BENNETT, J. W., ROBERTSON, J. L., HOSPENTHAL, D. R., WOLF, S. E., CHUNG, K. K., MENDE, K. & MURRAY, C. K. 2010. Impact of extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* infections in severely burned patients. *J Am Coll Surg*, 211, 391-9.

- BHAVNANI, S. M., AMBROSE, P. G., CRAIG, W. A., DUDLEY, M. N., JONES, R. N. & PROGRAM, S. A. S. 2006. Outcomes evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 54, 231-6.
- BLOMBERG, B., JUREEN, R., MANJI, K. P., TAMIM, B. S., MWAKAGILE, D. S., URASSA, W. K., FATAKI, M., MSANGI, V., TELLEVIK, M. G., MASELLE, S. Y. & LANGELAND, N. 2005. High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamases in Dar es Salaam, Tanzania. *J Clin Microbiol*, 43, 745-9.
- BRIONGOS-FIGUERO, L. S., GOMEZ-TRAVESO, T., BACHILLER-LUQUE, P., DOMINGUEZ-GIL GONZALEZ, M., GOMEZ-NIETO, A., PALACIOS-MARTIN, T., GONZALEZ-SAGRADO, M., DUENAS-LAITA, A. & PEREZ-CASTRILLON, J. L. 2012. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract*, 66, 891-6.
- BUYS, H., MULOIWA, R., BAMFORD, C. & ELEY, B. 2016. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections at a South African children's hospital 2006-2011, a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*, 16, 570.
- CARRARA, E., PFEFFER, I., ZUSMAN, O., LEIBOVICI, L. & PAUL, M. 2018. Determinants of inappropriate empirical antibiotic treatment: systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*, 51, 548-553.
- CASSINI, A., HOGBERG, L. D., PLACHOURAS, D., QUATTROCCHI, A., HOXHA, A., SIMONSEN, G. S., COLOMB-COTINAT, M., KRETZSCHMAR, M. E., DEVLEESSCHAUWER, B., CECCHINI, M., OUAKRIM, D. A., OLIVEIRA, T. C., STRUELENS, M. J., SUETENS, C., MONNET, D. L. & BURDEN OF, A. M. R. C. G. 2019. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*, 19, 56-66.
- CDC. 2020. *About Antibiotic Resistance* [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> [Accessed 02 April 2020].
- CHAYAKULKEEREE, M., JUNSRIWONG, P., KEERASUNTONPONG, A., TRIBUDDHARAT, C. & THAMLIKITKUL, V. 2005. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase producing gram-negative bacilli at Siriraj Hospital, Thailand, 2003. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 36, 1503-9.
- CHEN, I. L., HUANG, H. C., WU, C. T., OU-YANG, M. C., CHUNG, M. Y., CHEN, C. C., SUEN, J. L. & HUNG, C. H. 2017. Analysis of early-onset bloodstream infection due to *Escherichia coli* infection in premature babies. *Medicine (Baltimore)*, 96, e7748.
- CHOPRA, T., MARCHAIM, D., JOHNSON, P. C., CHALANA, I. K., TAMAM, Z., MOHAMMED, M., ALKATIB, S., TANSEK, R., CHAUDHRY, K., ZHAO, J. J., POGUE, J. M. & KAYE, K. S. 2015. Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime. *Am J Infect Control*, 43, 719-23.
- CORDERY, R. J., ROBERTS, C. H., COOPER, S. J., BELLINGHAN, G. & SHETTY, N. 2008. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with

- extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect*, 68, 108-15.
- DAIKOS, G. L., KOSMIDIS, C., TASSIOS, P. T., PETRIKKOS, G., VASILAKOPOULOU, A., PSYCHOGIOU, M., STEFANOY, I., AVLAMI, A. & KATSILAMBROS, N. 2007. Enterobacteriaceae bloodstream infections: presence of integrons, risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 2366-72.
- DENIS, B., LAFAURIE, M., DONAY, J. L., FONTAINE, J. P., OKSENHENDLER, E., RAFFOY, E., HENNEQUIN, C., ALLEZ, M., SOCIE, G., MAZIER, N., PORCHER, R. & MOLINA, J. M. 2015. Prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia: a five-year study. *Int J Infect Dis*, 39, 1-6.
- DU, B., LONG, Y., LIU, H., CHEN, D., LIU, D., XU, Y. & XIE, X. 2002. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med*, 28, 1718-23.
- ECDC. 2018. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe* [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf> [Accessed 10 January 2020].
- FLEMING, A. 2001. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. *Bull World Health Organ*, 79, 780-90.
- GANDRA, S., BARTER, D. M. & LAXMINARAYAN, R. 2014. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? *Clin Microbiol Infect*, 20, 973-80.
- GOLKAR, Z., BAGASRA, O. & PACE, D. G. 2014. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries*, 8, 129-36.
- GUDIOL, C., CALATAYUD, L., GARCIA-VIDAL, C., LORA-TAMAYO, J., CISNAL, M., DUARTE, R., ARNAN, M., MARIN, M., CARRATALA, J. & GUDIOL, F. 2010. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother*, 65, 333-41.
- GURNTKE, S., KOHLER, C., STEINMETZ, I., PFEIFER, Y., ELLER, C., GASTMEIER, P., SCHWAB, F. & LEISTNER, R. 2014. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *Klebsiella pneumoniae* from bloodstream infections and risk factors for mortality. *J Infect Chemother*, 20, 817-9.
- HA, Y. E., KANG, C. I., CHA, M. K., PARK, S. Y., WI, Y. M., CHUNG, D. R., PECK, K. R., LEE, N. Y. & SONG, J. H. 2013. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with cancer. *Int J Antimicrob Agents*, 42, 403-9.
- HAN, S. B., JUNG, S. W., BAE, E. Y., LEE, J. W., LEE, D. G., CHUNG, N. G., JEONG, D. C., CHO, B., KANG, J. H., KIM, H. K. & PARK, Y. J. 2015. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in febrile neutropenic children. *Microb Drug Resist*, 21, 244-51.
- HARUKI, Y., HAGIYA, H., HARUKI, M. & SUGIYAMA, T. 2018. Clinical characteristics and outcome of critically ill patients with bacteremia caused by extended-spectrum

- beta-lactamase-producing and non-producing *Escherichia coli*. *J Infect Chemother*.
- HIGGINS JPT, G. S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration (editors), 2011* [Online]. [Accessed 24 February 2020].
- HOF, H. S., DIRK 2019. Grundlagen der antibakteriellen Chemotherapie. *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie*. Thieme.
- HORCAJADA, J. P., SHAW, E., PADILLA, B., PINTADO, V., CALBO, E., BENITO, N., GAMALLO, R., GOZALO, M., RODRIGUEZ-BANO, J., GROUP, I., GRUPO DE ESTUDIO DE INFECCION, H. & SOCIEDAD ESPANOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGIA, C. 2013. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*, 19, 962-8.
- HUANG, Y. Y., ALLEYNE, A., LEUNG, V. & CHAPMAN, M. 2018. Urosepsis Due to Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli*: A Retrospective, Single-Centre Review of Risk Factors and Clinical Outcomes. *Can J Hosp Pharm*, 71, 119-127.
- ISLAS-MUNOZ, B., VOLKOW-FERNANDEZ, P., IBANES-GUTIERREZ, C., VILLAMAR-RAMIREZ, A., VILAR-COMPTE, D. & CORNEJO-JUAREZ, P. 2018. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis*, 71, 59-64.
- JACOBY, G. A. 1994. Genetics of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 13 Suppl 1, S2-11.
- JEAN, S. S., KO, W. C., XIE, Y., PAWAR, V., ZHANG, D., PRAJAPATI, G., MENDOZA, M., KIRATISIN, P., RAMALHEIRA, E., CASTRO, A. P., ROSSO, F. & HSUEH, P. R. 2014. Clinical characteristics of patients with community-acquired complicated intra-abdominal infections: a prospective, multicentre, observational study. *Int J Antimicrob Agents*, 44, 222-8.
- KANAFANI, Z. A., MEHIO-SIBAI, A., ARAJ, G. F., KANAAN, M. & KANJ, S. S. 2005. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: a case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control*, 33, 326-32.
- KANG, C. I., CHUNG, D. R., KO, K. S., PECK, K. R., SONG, J. H. & KOREAN NETWORK FOR STUDY OF INFECTIOUS, D. 2012. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*, 91, 115-21.
- KANG, C. I., KIM, S. H., KIM, D. M., PARK, W. B., LEE, K. D., KIM, H. B., OH, M. D., KIM, E. C. & CHOE, K. W. 2004. Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25, 860-7.
- KANG, C. I., SONG, J. H., CHUNG, D. R., PECK, K. R., KO, K. S., YEOM, J. S., KI, H. K., SON, J. S., LEE, S. S., KIM, Y. S., JUNG, S. I., KIM, S. W., CHANG, H. H., RYU, S. Y., KWON, K. T., LEE, H., MOON, C., SHIN, S. Y. & KOREAN NETWORK FOR STUDY OF

- INFECTIOUS, D. 2010. Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*, 36, 284-7.
- KIM, B. N., WOO, J. H., KIM, M. N., RYU, J. & KIM, Y. S. 2002a. Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Hosp Infect*, 52, 99-106.
- KIM, H. J., PARK, J. H., PARK, D. I., CHO, Y. K., SOHN, C. I., JEON, W. K. & KIM, B. I. 2013a. Clinical impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in patients with biliary tract infection. *Dig Dis Sci*, 58, 841-9.
- KIM, S. H., KWON, J. C., CHOI, S. M., LEE, D. G., PARK, S. H., CHOI, J. H., YOO, J. H., CHO, B. S., EOM, K. S., KIM, Y. J., KIM, H. J., LEE, S., MIN, C. K., CHO, S. G., KIM, D. W., LEE, J. W. & MIN, W. S. 2013b. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum beta-lactamase production and its impact on outcome. *Ann Hematol*, 92, 533-41.
- KIM, Y. K., PAI, H., LEE, H. J., PARK, S. E., CHOI, E. H., KIM, J., KIM, J. H. & KIM, E. C. 2002b. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*, 46, 1481-91.
- KOLA, A., MACIEJEWSKI, O., SOHR, D., ZIESING, S. & GASTMEIER, P. 2007. Clinical impact of infections caused by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*. *Scand J Infect Dis*, 39, 975-82.
- KOMATSU, Y., KASAHARA, K., INOUE, T., LEE, S. T., MURATANI, T., YANO, H., KIRITA, T. & MIKASA, K. 2018. Molecular epidemiology and clinical features of extended-spectrum beta-lactamase- or carbapenemase-producing *Escherichia coli* bacteremia in Japan. *PLoS One*, 13, e0202276.
- KU, N. S., CHUNG, H. S., CHOI, J. Y., YONG, D., LEE, K., KIM, J. M. & CHONG, Y. 2015. Clinical usefulness of the 2010 clinical and laboratory standards institute revised breakpoints for cephalosporin use in the treatment of bacteremia caused by *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. *Biomed Res Int*, 2015, 831074.
- KUENZLI, E. 2016. Antibiotic resistance and international travel: Causes and consequences. *Travel Med Infect Dis*, 14, 595-598.
- LAUTENBACH, E., PATEL, J. B., BILKER, W. B., EDELSTEIN, P. H. & FISHMAN, N. O. 2001. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*, 32, 1162-71.
- LEE, C. C., LEE, C. H., HONG, M. Y., HSIEH, C. C., TANG, H. J. & KO, W. C. 2018. Propensity-matched analysis of the impact of extended-spectrum beta-lactamase production on adults with community-onset *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, and *Proteus mirabilis* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*, 51, 519-526.
- LEE, J., PAI, H., KIM, Y. K., KIM, N. H., EUN, B. W., KANG, H. J., PARK, K. H., CHOI, E. H., SHIN, H. Y., KIM, E. C., LEE, H. J. & AHN, H. S. 2007. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *J Antimicrob Chemother*, 60, 629-37.

- LEE, S., SONG, D. Y., CHO, S. H. & KWON, K. T. 2014. Impact of extended-spectrum beta-lactamase on acute pyelonephritis treated with empirical ceftriaxone. *Microb Drug Resist*, 20, 39-44.
- LEISTNER, R., GURNTKE, S., SAKELLARIOU, C., DENKEL, L. A., BLOCH, A., GASTMEIER, P. & SCHWAB, F. 2014a. Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *K. pneumoniae* and *E. coli*: an analysis of the disease burden in a large cohort. *Infection*, 42, 991-7.
- LEISTNER, R., SAKELLARIOU, C., GURNTKE, S., KOLA, A., STEINMETZ, I., KOHLER, C., PFEIFER, Y., ELLER, C., GASTMEIER, P. & SCHWAB, F. 2014b. Mortality and molecular epidemiology associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* from bloodstream infection. *Infect Drug Resist*, 7, 57-62.
- LIN, J. N., CHEN, Y. H., CHANG, L. L., LAI, C. H., LIN, H. L. & LIN, H. H. 2011. Clinical characteristics and outcomes of patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteremias in the emergency department. *Intern Emerg Med*, 6, 547-55.
- LIN, W. T., TANG, H. J., LAI, C. C. & CHAO, C. M. 2017. Clinical manifestations and bacteriological features of culture-proven Gram-negative bacterial arthritis. *J Microbiol Immunol Infect*, 50, 527-531.
- LIU, M., LI, M., WU, L., SONG, Q., ZHAO, D., CHEN, Z., KANG, M. & XIE, Y. 2018. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* septicemia among rectal carriers in the ICU. *Medicine (Baltimore)*, 97, e12445.
- LLOR, C. & BJERRUM, L. 2014. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*, 5, 229-41.
- LOH, L. C., NOR IZRAN HANIM BT ABDUL, S., ROSDARA MASAYUNI BT MOHD, S., RAMAN, S., THAYAPARAN, T. & KUMAR, S. 2007. Hospital Outcomes of Adult Respiratory Tract Infections with Extended-Spectrum B-Lactamase (ESBL) Producing *Klebsiella Pneumoniae*. *Malays J Med Sci*, 14, 36-40.
- MA, J., LI, N., LIU, Y., WANG, C., LIU, X., CHEN, S., XIE, X., GAN, S., WANG, M., CAO, W., WANG, F., LIU, Y., WAN, D., SUN, L. & SUN, H. 2017. Antimicrobial resistance patterns, clinical features, and risk factors for septic shock and death of nosocomial *E coli* bacteremia in adult patients with hematological disease: A monocenter retrospective study in China. *Medicine (Baltimore)*, 96, e6959.
- MACVANE, S. H., TUTTLE, L. O. & NICOLAU, D. P. 2014. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *J Hosp Med*, 9, 232-8.
- MAN, M. Y., SHUM, H. P., CHAN, Y. H., CHAN, K. C., YAN, W. W., LEE, R. A. & LAU, S. K. P. 2017. Clinical predictors and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in a regional hospital in Hong Kong. *J Hosp Infect*, 97, 35-41.
- MARANDO, R., SENI, J., MIRAMBO, M. M., FALGENHAUER, L., MOREMI, N., MUSHI, M. F., KAYANGE, N., MANYAMA, F., IMIRZALIOGLU, C., CHAKRABORTY, T. & MSHANA, S. E. 2018. Predictors of the extended-spectrum-beta lactamases producing Enterobacteriaceae neonatal sepsis at a tertiary hospital, Tanzania. *Int J Med Microbiol*.

- MARCHAIM, D., GOTTESMAN, T., SCHWARTZ, O., KOREM, M., MAOR, Y., RAHAV, G., KARPLUS, R., LAZAROVITCH, T., BRAUN, E., SPRECHER, H., LACHISH, T., WIENERWELL, Y., ALON, D., CHOWERS, M., CIOBOTARO, P., BARDENSTEIN, R., PAZ, A., POTASMAN, I., GILADI, M., SCHECHNER, V., SCHWABER, M. J., KLARFELD-LIDJI, S. & CARMELI, Y. 2010. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 54, 5099-104.
- MARRA, A. R., WEY, S. B., CASTELO, A., GALES, A. C., CAL, R. G., FILHO, J. R., EDMOND, M. B. & PEREIRA, C. A. 2006. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infect Dis*, 6, 24.
- MASLIKOWSKA, J. A., WALKER, S. A., ELLIGSEN, M., MITTMANN, N., PALMAY, L., DANEMAN, N. & SIMOR, A. 2016. Impact of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* species on outcome and hospitalization costs. *J Hosp Infect*, 92, 33-41.
- MELZER, M. & PETERSEN, I. 2007. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect*, 55, 254-9.
- MENASHE, G., BORER, A., YAGUPSKY, P., PELED, N., GILAD, J., FRASER, D., RIESENBERG, K. & SCHLAEFFER, F. 2001. Clinical significance and impact on mortality of extended-spectrum beta lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in nosocomial bacteremia. *Scand J Infect Dis*, 33, 188-93.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, D. G. & GROUP, P. 2009a. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 6, e1000097.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, D. G., GRUPPE, P., ZIEGLER, A., ANTES, G. & KÖNIG, I. R. 2009b. *Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA Statement* [Online]. Available: <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20German%20Statement.pdf> [Accessed 09 September 2020].
- NAMIKAWA, H., YAMADA, K., FUJIMOTO, H., OINUMA, K. I., TOCHINO, Y., TAKEMOTO, Y., KANEKO, Y., SHUTO, T. & KAKEYA, H. 2017. Clinical Characteristics of Bacteremia Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a Tertiary Hospital. *Intern Med*, 56, 1807-1815.
- NGUYEN, M. L., TOYE, B., KANJI, S. & ZVONAR, R. 2015. Risk Factors for and Outcomes of Bacteremia Caused by Extended-Spectrum ss-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species at a Canadian Tertiary Care Hospital. *Can J Hosp Pharm*, 68, 136-43.
- NIVESVIVAT, T., PIYARAJ, P., THUNYAHARN, S., WATANAVEERADEJ, V. & SUWANPAKDEE, D. 2018. Clinical epidemiology, risk factors and treatment outcomes of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae

- bacteremia among children in a Tertiary Care Hospital, Bangkok, Thailand. *BMC Res Notes*, 11, 624.
- OH, M. M., CHAE, J. Y., KIM, J. W., KIM, J. W., YOON, C. Y., PARK, M. G. & MOON DU, G. 2013. Positive culture for extended-spectrum beta-lactamase during acute prostatitis after prostate biopsy is a risk factor for progression to chronic prostatitis. *Urology*, 81, 1209-12.
- ONKEN, A., SAID, A. K., JORSTAD, M., JENUM, P. A. & BLOMBERG, B. 2015. Prevalence and Antimicrobial Resistance of Microbes Causing Bloodstream Infections in Unguja, Zanzibar. *PLoS One*, 10, e0145632.
- ORTEGA, M., MARCO, F., SORIANO, A., ALMELA, M., MARTINEZ, J. A., MUNOZ, A. & MENSA, J. 2009. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother*, 63, 568-74.
- PALACIOS-BAENA, Z. R., GUTIERREZ-GUTIERREZ, B., DE CUETO, M., VIALE, P., VENDITTI, M., HERNANDEZ-TORRES, A., OLIVER, A., MARTINEZ-MARTINEZ, L., CALBO, E., PINTADO, V., GASCH, O., ALMIRANTE, B., ANTONIO LEPE, J., PITOUT, J., AKOVA, M., PENA-MIRALLES, C., SCHWABER, M. J., TUMBARELLO, M., TACCONELLI, E., ORIGUEN, J., PRIM, N., BOU, G., GIAMARELLOU, H., BERMEJO, J., HAMPRECHT, A., PEREZ, F., ALMELA, M., LOWMAN, W., HSUEH, P. R., NAVARRO-SAN FRANCISCO, C., TORRE-CISNEROS, J., CARMELI, Y., BONOMO, R. A., PATERSON, D. L., PASCUAL, A., RODRIGUEZ-BANO, J. & GROUP, R. E. I. 2017. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*, 72, 906-913.
- PANHOTRA, B. R., SAXENA, A. K. & AL-GHAMDI, A. M. 2004. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* hospital acquired bacteremia. Risk factors and clinical outcome. *Saudi Med J*, 25, 1871-6.
- PENA, C., GUDIOL, C., CALATAYUD, L., TUBAU, F., DOMINGUEZ, M. A., PUJOL, M., ARIZA, J. & GUDIOL, F. 2008. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect*, 68, 116-22.
- PENA, C., PUJOL, M., ARDANUY, C., RICART, A., PALLARES, R., LINARES, J., ARIZA, J. & GUDIOL, F. 2001. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect*, 47, 53-9.
- PILLAY, T., PILLAY, D. G., ADHIKARI, M. & STURM, A. W. 1998. Piperacillin/tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonates. *Am J Perinatol*, 15, 47-51.
- PITOUT, J. D. & LAUPLAND, K. B. 2008. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*, 8, 159-66.
- PITOUT, J. D., NORDMANN, P., LAUPLAND, K. B. & POIREL, L. 2005. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother*, 56, 52-9.

- RAVIV, Y., SHITRIT, D., AMITAL, A., FOX, B., BAKAL, I., TAUBER, R., BISHARA, J. & KRAMER, M. R. 2012. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition in lung transplant recipients. *Clin Transplant*, 26, E388-94.
- RAY, S., ANAND, D., PURWAR, S., SAMANTA, A., UPADHYE, K. V., GUPTA, P. & DHAR, D. 2018. Association of high mortality with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive cultures in community acquired infections. *J Crit Care*, 44, 255-260.
- RAZAZI, K., MEKONTSO DESSAP, A., CARTEAUX, G., JANSEN, C., DECOUSSER, J. W., DE PROST, N. & BRUN-BUISSON, C. 2017. Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ann Intensive Care*, 7, 61.
- RKI. 2007. *ESBL und AmpC: β -Laktamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien* [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/ESBL/ESBL_28_07.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 06 May 2019].
- RODRIGUEZ-BANO, J., GUTIERREZ-GUTIERREZ, B., MACHUCA, I. & PASCUAL, A. 2018. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*, 31.
- RODRIGUEZ-BANO, J., PICON, E., GIJON, P., HERNANDEZ, J. R., RUIZ, M., PENA, C., ALMELA, M., ALMIRANTE, B., GRILL, F., COLOMINA, J., GIMENEZ, M., OLIVER, A., HORCAJADA, J. P., NAVARRO, G., COLOMA, A., PASCUAL, A. & SPANISH NETWORK FOR RESEARCH IN INFECTIOUS, D. 2010. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*, 50, 40-8.
- ROTTIER, W. C., AMMERLAAN, H. S. & BONTEN, M. J. 2012. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 67, 1311-20.
- SCHLÜTER, D. 2019. Enterobacterales. *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie*. Georg Thieme Verlag KG
- SCHMUCKER C, N. M., RÜCKER G, MUCHE-BOROWSKI C, KOPP I, MEERPOHL JJ. 2016. *Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung* [Online]. Available: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160428_Bewertung_von_klinischen_Studien_für_LL.pdf [Accessed 24 February 2020].
- SCHWABER, M. J. & CARMELI, Y. 2007. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 60, 913-20.
- SCHWABER, M. J., NAVON-VENEZIA, S., KAYE, K. S., BEN-AMI, R., SCHWARTZ, D. & CARMELI, Y. 2006. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*, 50, 1257-62.

- SHAMSRIZI, P., GLADSTONE, B. P., CARRARA, E., LUISE, D., CONA, A., BOVO, C. & TACCONELLI, E. 2020. Variation of effect estimates in the analysis of mortality and length of hospital stay in patients with infections caused by bacteria-producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 10, e030266.
- SHANTHI, M. & SEKAR, U. 2010. Extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *J Assoc Physicians India*, 58 Suppl, 41-4.
- SHI, S. H., FENG, X. N., LAI, M. C., KONG, H. S. & ZHENG, S. S. 2017. Biliary diseases as main causes of pyogenic liver abscess caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Liver Int*, 37, 727-734.
- SKIPPEN, I., SHEMKO, M., TURTON, J., KAUFMANN, M. E., PALMER, C. & SHETTY, N. 2006. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect*, 64, 115-23.
- SONG, K. H., JEON, J. H., PARK, W. B., PARK, S. W., KIM, H. B., OH, M. D., LEE, H. S., KIM, N. J. & CHOE, K. W. 2009. Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a retrospective matched case-control study. *BMC Infect Dis*, 9, 41.
- STONE, P. W., GUPTA, A., LOUGHREY, M., DELLA-LATTA, P., CIMIOTTI, J., LARSON, E., RUBENSTEIN, D. & SAIMAN, L. 2003. Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24, 601-6.
- SZILAGYI, E., FUZI, M., BOROCZ, K., KURCZ, A., TOTH, A. & NAGY, K. 2009. Risk factors and outcomes for bloodstream infections with extended-spectrum beta - lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ; Findings of the nosocomial surveillance system in Hungary. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 56, 251-62.
- TACCONELLI, E., CARRARA, E., SAVOLDI, A., HARBARTH, S., MENDELSON, M., MONNET, D. L., PULCINI, C., KAHLMETER, G., KLUYTMANS, J., CARMELI, Y., OUELLETTE, M., OUTTERSON, K., PATEL, J., CAVALERI, M., COX, E. M., HOUCHEMS, C. R., GRAYSON, M. L., HANSEN, P., SINGH, N., THEURETZBACHER, U., MAGRINI, N. & GROUP, W. H. O. P. P. L. W. 2018. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 18, 318-327.
- TANIR BASARANOGU, S., OZSUREKCI, Y., AYKAC, K., KARADAG ONCEL, E., BICAKCIGIL, A., SANCAK, B., CENGIZ, A. B., KARA, A. & CEYHAN, M. 2017. A comparison of blood stream infections with extended spectrum beta-lactamase-producing and non-producing *Klebsiella pneumoniae* in pediatric patients. *Ital J Pediatr*, 43, 79.
- TRECARICHI, E. M., TUMBARELLO, M., SPANU, T., CAIRA, M., FIANCHI, L., CHIUSOLO, P., FADDA, G., LEONE, G., CAUDA, R. & PAGANO, L. 2009. Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect*, 58, 299-307.

- TSAI, M. H., LEE, I. T., CHU, S. M., LIEN, R., HUANG, H. R., CHIANG, M. C., FU, R. H., HSU, J. F. & HUANG, Y. C. 2016. Clinical and Molecular Characteristics of Neonatal Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteremia: A 12-Year Case-Control-Control Study of a Referral Center in Taiwan. *PLoS One*, 11, e0159744.
- TSAI, S. S., HUANG, J. C., CHEN, S. T., SUN, J. H., WANG, C. C., LIN, S. F., HSU, B. R., LIN, J. D., HUANG, S. Y. & HUANG, Y. Y. 2010. Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in community-acquired and nosocomial infections in diabetic patients. *Chang Gung Med J*, 33, 532-9.
- TUMBARELLO, M., SPANU, T., DI BIDINO, R., MARCHETTI, M., RUGGERI, M., TRECARCHI, E. M., DE PASCALE, G., PROLI, E. M., CAUDA, R., CICHETTI, A. & FADDA, G. 2010. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 54, 4085-91.
- TUMBARELLO, M., SPANU, T., SANGUINETTI, M., CITTON, R., MONTUORI, E., LEONE, F., FADDA, G. & CAUDA, R. 2006. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*, 50, 498-504.
- TUON, F. F., KRUGER, M., TERRERI, M., PENTEADO-FILHO, S. R. & GORTZ, L. 2011. *Klebsiella* ESBL bacteremia-mortality and risk factors. *Braz J Infect Dis*, 15, 594-8.
- VENTOLA, C. L. 2015. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*, 40, 277-83.
- VISWANATHAN, V. K. 2014. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes*, 5, 3-4.
- WELLS GA, S. B., O'CONNELL D, ET AL. . 2015. *The Newcastle–Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta- analyses*. Ottawa, Canada: *The Ottawa Health Research Institute*. [Online]. Available: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. [Accessed 14 April 2015].
- WHO. 2020. *Antibiotic resistance* [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> [Accessed 10 January 2020].
- WITTE, W. M. M. 2003. β -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum, Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 10, 881–890.
- WORLD BANK. 2019. *The World Bank. What is the world bank atlas method?* [Online]. Available: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/77933-what-is-the-world-bank-atlas-method>, [Accessed 14 Jan 2019].
- WU, Y. H., CHEN, P. L., HUNG, Y. P. & KO, W. C. 2014. Risk factors and clinical impact of levofloxacin or cefazolin nonsusceptibility or ESBL production among uropathogens in adults with community-onset urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect*, 47, 197-203.
- ZAOUTIS, T. E., GOYAL, M., CHU, J. H., COFFIN, S. E., BELL, L. M., NACHAMKIN, I., MCGOWAN, K. L., BILKER, W. B. & LAUTENBACH, E. 2005. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-

lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children.
Pediatrics, 115, 942-9.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Prof. Evelina Tacconelli durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in gemeinsamer Arbeit mit Prof. Tacconelli.

Die Datenerhebung wurde von mir eigenständig nach anfänglicher Einarbeitung und mit Unterstützung durch Dr. Andrea Cona durchgeführt.

Die analytische Auswertung erfolgte, nach Einarbeitung durch Dr. Beryl Primrose Gladstone, eigenständig durch mich.

Die Arbeit an der aus dem Projekt ebenfalls hervorgegangenen Publikation (*“Variation of effect estimates in the analysis of mortality and length of hospital stay in patients with infections caused by bacteria-producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 10, e030266“*), deren Erstautor ich bin und welche an den entsprechenden Stellen in dieser Dissertationsschrift als Quelle angegeben wird, erfolgte unter folgender Zusammensetzung: Die Konzeption der Studie erfolgte in gemeinsamer Arbeit mit Prof. Tacconelli. Die Datenerhebung wurde von mir eigenständig nach anfänglicher Einarbeitung und mit Unterstützung durch Dr. Andrea Cona durchgeführt. Die analytische Auswertung erfolgte, nach Einarbeitung durch Dr. Beryl Primrose Gladstone, eigenständig durch mich. Das Manuskript dieser englischsprachigen Publikation wurde von mir in Zusammenarbeit mit Dr. Andrea Cona und Dr. Dora Luise verfasst. Es erfolgte eine finale Überarbeitung des Manuskriptes der genannten Veröffentlichung in Zusammenarbeit mit Prof. Evelina Tacconelli und Dr. Elena Carrara und eine letzte Revision durch Dr. Chiara Bovo. Anne McDonough überprüfte als Medical Writerin für die englischsprachigen Publikation nochmals die Formalien. Sie ist im Acknowledgement der Publikation erwähnt.

Ich versichere, das Manuskript dieser hier eingereichten deutschen Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, den 18. September 2020

8. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in folgender Publikation veröffentlicht, deren Erstautorin die Doktorandin Parichehr Shamsrizi ist:

SHAMSRIZI, P., GLADSTONE, B. P., CARRARA, E., LUISE, D., CONA, A., BOVO, C. & TACCONELLI, E. 2020.

Variation of effect estimates in the analysis of mortality and length of hospital stay in patients with infections caused by bacteria-producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis.

BMJ Open, 10, e030266.

Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Frau Professor Evelina Tacconelli.

Sie ist Doktormutter, Mentorin und Vorbild zugleich. Ich fühle mich geehrt, von ihr lernen zu können, denn sie zeigt mir stets, was Frauen erreichen können.

Evelina getroffen zu haben, hat meinen Berufswunsch geprägt und damit mein Leben verändert. Gracie mille.

Der Arbeitsgruppe Tacconelli danke ich für den stets umsorgenden Rahmen, innerhalb dem ich meine ersten Schritte in der Wissenschaft gehen konnte.

Mein besonderer Dank gilt dabei Dr. Primrose Beryl, die mich mit einer unendlichen Geduld in die Statistik eingeführt und jederzeit eine wundervolle Betreuerin war.

Auch bei Dr. Elena Carrara möchte ich mich besonders bedanken. Beide waren stets für mich da um jede Nachfrage zu beantworten und auch um die eine oder andere Träne der Frustration zu trocknen.

Dr. Andrea Cona und Dr. Dora Luisa haben ebenfalls bei der der Arbeit zugrunde liegenden Studie geholfen – auch ihnen gilt mein Dank.

Dr. Stefanie Döbele möchte ich für die Mühen des Korrekturlesens danken, genauso wie Jakob Hinze und Dr. Valerie Meister, die außerdem immer eine unterstützende Freundin war. Auch meinen weiteren Freunden möchte ich danken. Sie waren stets eine große Motivation für mich, diese Arbeit fertigzustellen.

Mein größter Dank gilt meiner Familie.

Meinen Eltern, Dr. Shahin Shamsrizi und Dr. Mojtaba Shamsrizi danke ich für ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung und die Flügel, die sie mir mit auf meinen Weg gegeben haben. Ohne sie hätte ich mein Studium und diese Arbeit nicht geschafft. Ich könnte mir keine besseren Eltern wünschen.

Meinem Bruder Manouchehr Shamsrizi danke ich für seine besonders konsequente Art mich zu fordern und mich zu ermutigen, meine Ziele stets hoch zu setzen.

Mein Dank gilt auch meinen Großeltern, ob nah oder fern, für ihre Liebe und die Opfer, die sie gebracht haben, damit ich heute ein freies Leben führen kann, in dem ich als Ärztin und Forscherin arbeiten kann. Cheli mamnun.