

Aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Fischer)

**Tigecyclin in der antibiotischen Drittlinientherapie bei Patienten mit
hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen: Eine retrospektive
Auswertung von 200 Fällen mit persistierender/rezidivierter febriler
Neutropenie**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von Daniel Geßner
aus Magdeburg

Magdeburg 2021

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Geßner, Daniel:

Tigecyclin in der antibiotischen Drittlinientherapie bei Patienten mit hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen: Eine retrospektive Auswertung von 200 Fällen mit persistierender/rezidivierter febriler Neutropenie. - 2021, - 83 Bl., 17 Abb., 13 Tab.

Kurzreferat:

Die febrile Neutropenie ist eine häufige Komplikation nach Chemotherapie (CTx) mit hoher Morbidität und Mortalität. Eine Antibiotikatherapie sollte rasch eingeleitet werden. Während die Effektivität der antibiotische Erstlinientherapie bei febriler Neutropenie durch viele Studien gut belegt ist, haben nur wenige Studien bisher die antibiotische Therapie bei persistierender/rezidivierter (p/r) febriler Neutropenie untersucht. Tigecyclin ist ein Reserve-Antibiotikum, das in einigen Zentren bei febriler Neutropenie, außerhalb der Zulassung, eingesetzt wird. In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurde das Therapieansprechen und die 30-Tage-Mortalität von Patienten untersucht, die bereits eine Zweitlinientherapie mit einem Carbapenem erhalten hatten und anschließend bei p/r febriler Neutropenie mit Tigecyclin behandelt wurden (TGC-Gruppe). Das Therapieansprechen wurde als Fieberfreiheit innerhalb von 5 Tagen und ≥ 7 Tage anhaltend definiert. Die Ergebnisse wurden mit Patienten verglichen, bei denen ein Antibiotikawechsel erfolgte, aber kein Tigecyclin gegeben wurde (ABW-Gruppe), oder eine Watch & Wait-Strategie ohne Umstellung durchgeführt wurde (W&W-Gruppe). Es wurden 200 Fälle mit p/r febriler Neutropenie von 176 Patienten mit hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen analysiert. Die häufigste Grunderkrankung war mit 61,0% der Fälle die akute myeloische Leukämie (AML). Alle Patienten entwickelten nach CTx eine febrile Neutropenie und wurden nach Versagen der Erstlinientherapie mit einem Carbapenem behandelt. Unter der Therapie mit einem Carbapenem entwickelten alle Patienten erneut p/r Fieber. In 84,0% der Fälle lag beim Versagen der Carbapenem-Therapie noch eine Neutropenie vor. Eine antibiotische Drittlinientherapie wurde in insgesamt 162 Fällen (81,0%) durchgeführt (TGC- und ABW-Gruppe). In die TGC-

Gruppe wurden 91 Fälle eingeteilt. Tigecyclin wurde in 87 Fällen (95,6%) mit Ceftazidim kombiniert. In der ABW-Gruppe waren 71 Fälle und in der W&W-Gruppe waren 38 Fälle vertreten. Ein Therapieansprechen, im Sinne einer zeitnahen anhaltenden Entfieberung, trat in 70,5% aller Fälle ein. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Therapieansprechen (TGC: 73,6%; ABW: 62,0%; W&W: 78,9%; $p=0,12$) oder der 30-Tage-Mortalität (TGC: 7,7%, ABW: 7,0%, W&W: 5,3%; $p=0,94$) im Vergleich der drei Therapiegruppen. Patienten mit Fieber unklarer Genese (FUO) hatten ein signifikant besseres Ansprechen als bei mikrobiologisch dokumentierten Infektionen (MDI) oder Pneumonie (MDI: 59,5%; Pneumonie: 58,7%; FUO: 86,7%; $p<0,001$). Diese Untersuchung zeigt, dass eine Kombinationstherapie mit TGC in der 3. Linie bei p/r febriler Neutropenie nach Versagen einer Carbapenem-Therapie das Ansprechen gegenüber anderen Antibiotika oder einer W&W-Strategie nicht signifikant verbessert. Insbesondere bei klinisch stabilen Patienten mit FUO könnten somit Reserve-Antibiotika eingespart werden.

Schlüsselwörter: febrile Neutropenie, antibiotische Therapie, hämatologische Neoplasien, Tigecyclin

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	2
Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	9
1. Einführung	10
1.1 Epidemiologie, Ursachen und Risikoeinteilung der febrilen Neutropenie	10
1.2 Prophylaxe der febrilen Neutropenie	11
1.3 Diagnostik der febrilen Neutropenie	12
1.4 Bakteriell es Erregerspektrum bei febriler Neutropenie	13
1.5 Antibiotische Therapie bei febriler Neutropenie	14
1.5.1 Initiale Therapie bei febriler Neutropenie	14
1.5.2 Therapie bei persistierender oder rezidivierter febriler Neutropenie.....	17
1.5.3 Tigecyclin bei febriler Neutropenie	18
1.6 Fragestellung.....	20
2. Patienten und Methoden.....	21
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.2 Datenerhebung.....	22
2.3 Therapiegruppen	23
2.4 Definitionen	24
2.5 Statistik.....	26
2.6 Ethikvotum.....	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Patientencharakteristika	28
3.2 Fieberursache und Erregerspektrum.....	32
3.2.1 Fieberursache	32
3.2.2 Erregerspektrum	33
3.2.3 Resistogramme	34
3.3 Antibiotikatherapie	35
3.3.1 Erste Therapielinie	35
3.3.2 Zweite Therapielinie	37
3.3.3 Dritte Therapielinie	39
3.3.4 Therapiedauer	40

3.3.5 Kombinationstherapie	41
3.4 Antimykotische, antivirale und supportive Therapie	42
3.5 Therapieansprechen und 30-Tage-Mortalität	43
3.5.1 Therapieansprechen	43
3.5.2 Therapieansprechen bei Neutropenie	46
3.5.3 Therapieansprechen in Abhängigkeit von der Fieberursache	47
3.5.4 Therapieansprechen in Abhängigkeit vom C-reaktiven Protein.....	47
3.5.5 Dauer bis zum Therapieansprechen	51
3.5.6 Entfieberung in Abhängigkeit von der Regeneration der Granulopoese ...	52
3.5.7 30-Tage-Mortalität.....	53
4. Diskussion	59
4.1 Antibiotikaumstellung bei persistierender/rezidivierter febriler Neutropenie	59
4.2 Tigecyclin bei febriler Neutropenie	62
4.3 Fieberursache bei persistierender/rezidivierter febriler Neutropenie	66
4.4 Antibiotische und antimykotische Therapie	67
4.5 Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen und die 30-Tage Mortalität.....	69
4.6 Limitationen der Studie.....	71
5. Zusammenfassung	72
6. Literaturverzeichnis.....	73
7. Danksagung	81
8. Ehrenerklärung	82
9. Darstellung des Bildungsweges.....	83

Abkürzungsverzeichnis

ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ANC	absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophile count)
ABW	Antibiotikawechsel
BAL	bronchoalveoläre Lavage
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	klinisch dokumentierte Infektionen (clinically documented infections)
CR	komplette Remission
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamasen
FUO	Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
HL	Hodgkin-Lymphom
KI	Konfidenzintervall
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDI	mikrobiologisch dokumentierte Infektion
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MPN	myeloproliferative Neoplasie
MRE	multiresistente Erreger
MRGN	multiresistente Gram-negative Stäbchenbakterien
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Chancenverhältnis (odds ratio)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PCT	Procalcitonin
PR	partielle Remission
p/r	persistierend/rezidiert

Ref.	Referenzvariable
SZT	Stammzelltransplantation
TGC	Tigecyclin
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
W&W	Beobachten & Abwarten (Watch & Wait)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	MASCC Risk Index Score für febrile Neutropenie.....	11
Tabelle 2.	Patientencharakteristika.....	31
Tabelle 3.	Spezielles Erregerspektrum bei MDI.....	34
Tabelle 4.	Antibiotika in 1. Therapielinie.....	36
Tabelle 5.	Antibiotika in 2. Therapielinie.....	38
Tabelle 6.	Antibiotika in 3. Therapielinie.....	40
Tabelle 7.	Dauer der Antibiotikatherapie.....	41
Tabelle 8.	Antimykotische Therapie.....	43
Tabelle 9.	Therapieansprechen.....	44
Tabelle 10.	C-reaktives Protein.....	48
Tabelle 11.	Dauer bis zur Entfieberung bei p/r Fieber	52
Tabelle 12.	30-Tage-Mortalität.....	54
Tabelle 13.	Tigecyclin bei Fieber/Infektionen in Neutropenie (Studienübersicht). 65	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Einteilung Therapiegruppen.....	23
Abbildung 2. Fallselektion.....	28
Abbildung 3. Fieberursache.....	32
Abbildung 4. Bakteriell es Erregerspektrum bei MDI.....	33
Abbildung 5. Antibiotikagruppen in 1. Therapielinie.....	37
Abbildung 6. Antibiotikagruppen in 2. Therapielinie.....	38
Abbildung 7. Antibiotikagruppen in 3. Therapielinie.....	39
Abbildung 8. H äufigkeit der Kombinationstherapie.....	42
Abbildung 9. Therapieansprechen in Abh ängigkeit von Neutropenie.....	46
Abbildung 10. Therapieansprechen in Abh ängigkeit von der Fieberursache.....	47
Abbildung 11. Therapieansprechen in Abh ängigkeit von der CrP-Ratio.....	49
Abbildung 12. Therapieansprechen in Abh ängigkeit vom initialen CrP-Wert.....	50
Abbildung 13. Fieberursache in Abh ängigkeit vom initialen CrP-Wert.....	51
Abbildung 14. Therapieansprechen in Abh ängigkeit von der Regeneration der Granulopoese.....	53
Abbildung 15. 30-Tage-Mortalit ät in Abh ängigkeit vom Therapieansprechen....	56
Abbildung 16. 30-Tage-Mortalit ät in Abh ängigkeit von der Fieberursache.....	56
Abbildung 17. 30-Tage-Mortalit ät in Abh ängigkeit von der CrP-Ratio.....	58

1. Einführung

1.1 Epidemiologie, Ursachen und Risikoeinteilung der febrilen Neutropenie

Neutropenie ist eine häufige Nebenwirkung nach Chemotherapie (CTx). Insbesondere die schwere Neutropenie mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von $<500/\mu\text{l}$ erhöht das Risiko für Komplikationen durch Infektionen. Fieber ist dabei ein wichtiges klinisches Infektzeichen. Die febrile Neutropenie ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Während das Risiko für eine febrile Neutropenie bei CTx-Protokollen für die Behandlung von soliden Tumoren (z.B. Mammakarzinom oder Kolonkarzinom) oft gering ist ($<20\%$), haben Protokolle für hämatologische Neoplasien meistens ein höheres Risiko für eine febrile Neutropenie. Ein besonders hohes Risiko besteht bei der kurativen Behandlung von aggressiven Lymphomen (20-40%) und akuten Leukämien ($\geq 40\%$), sowie nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation (SZT) (bis 100% in einzelnen Studien) (Trivedi et al. 2009; Vehreschild et al. 2014).

Infektionen sind die wichtigsten Differentialdiagnosen bei febriler Neutropenie. Bei 20-25% der Patienten können Infektionen mikrobiologisch nachgewiesen werden, z.B. durch Blutkulturen. Klinische Zeichen einer Infektion (z.B. Pneumonie, Enterokolitis oder Weichteilinfektionen) werden ebenfalls bei 20-25% der Patienten festgestellt, ohne dass aber ein Erreger mikrobiologisch dokumentiert werden kann. In weniger als 5% der Fälle liegt eine nicht-infektiöse Ursache vor (Transfusionsreaktion, Medikamentenfieber oder B-Symptomatik). Hierbei handelt es sich aber meist um Ausschlussdiagnosen. Bei 45-50% der Patienten kann letztendlich keine definitive Ursache des Fiebers gefunden werden. Dennoch sollte primär immer von einer Infektion ausgegangen werden, da diese unbehandelt in der Neutropenie eine sehr hohe Morbidität und Mortalität aufweist (Nesher et al. 2014).

Das Risiko für eine febrile Neutropenie kann durch mehrere Faktoren erhöht sein (Neutropeniedauer ≥ 8 Tage, Alter, reduzierter Allgemeinzustand, Komorbiditäten, aktive Tumorerkrankung oder vorherige Chemotherapien). Dabei wird zwischen Hochrisiko- und Standardrisikopatienten unterschieden. Patienten mit einer zu erwartenden Neutropeniedauer von ≥ 8 Tagen werden als Hochrisikopatienten klassifiziert (Heinz et al. 2017).

Bei Standardrisikopatienten kann das Risiko für Komplikationen zusätzlich durch den Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk-Index Score abgeschätzt werden (**Tabelle 1**). Patienten mit einem MASCC Risk-Index Score von ≥ 21 haben ein niedrigeres Risiko für Komplikationen und eine ambulante Behandlung kann gerechtfertigt sein (Klastersky et al. 2000).

Tabelle 1. MASCC Risk-Index Score für febrile Neutropenie

Klinische Parameter	Score
Ausmaß der Symptome*	
Milde oder keine Symptome	5
Moderate Symptome	3
Starke Symptome	0
Keine Hypotension (systolischer Blutdruck >90 mmHg)	5
Keine chronisch obstruktive Lungenerkrankung	4
Solider Tumor/ keine vorherige Pilzinfektion	4
Keine Dehydrierung	3
Ambulanter Patient	3
Alter <60 Jahre	2

Niedrigrisiko: MASCC-Score ≥ 21 ; Hochrisiko: MASCC-Score < 21 ; *Scores für Symptome sind nicht kumulativ; Maximaler Score=26; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer; adaptiert nach Klastersky et al. 2000.

1.2 Prophylaxe der febrilen Neutropenie

Die prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) kann die Neutropeniedauer verkürzen und damit das Risiko für eine febrile Neutropenie reduzieren. Bei einem Risiko für febrile Neutropenie $\geq 20\%$ ohne Risikofaktoren oder $< 20\%$ mit Risikofaktoren wird eine Prophylaxe mit G-CSF empfohlen (Vehreschild et al. 2014). Nach Induktionstherapie bei akuter myeloischer Leukämie (AML) oder nach autologer bzw. allogener SZT wird keine reguläre G-CSF-Gabe empfohlen, da trotz schnellerer Regeneration bzw. Anwachsens des Stammzelltransplantates keine relevante Verringerung der Inzidenz oder Dauer der febrilen Neutropenie gezeigt werden konnte (Trivedi et al. 2009).

Eine prophylaktische antibiotische Therapie kann erwogen werden, wobei sich die Empfehlungen hauptsächlich auf Hochrisikopatienten beziehen. Für die Prophylaxe sind Fluorchinolone, wie Ciprofloxacin und Levofloxacin, geeignet (Neumann et al.

2013). Es konnte zwar gezeigt werden, dass eine prophylaktische Therapie mit Fluorchinolonen die Inzidenz von febriler Neutropenie, mikrobiologisch und klinisch dokumentierten Infektionen reduzieren kann. Eine Reduktion der Mortalität konnte aber bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. In einigen Studien sind auch erhöhte Resistenzraten gegen Fluorchinolone beschrieben. Daher sollte die antibiotische Prophylaxe individuell abgewogen werden (Gafer-Gvili et al. 2012; Mikulska et al. 2018).

1.3 Diagnostik der febrilen Neutropenie

Es muss eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt werden. Vorherige Infektionen, Besiedlung mit multiresistenten Erregern (MRE) und Medikamentenallergien sollten bei der Therapieentscheidung bedacht werden. Bei der körperlichen Untersuchung muss auf häufige Infektionsstellen geachtet werden, wie die Haut, Schleimhäute, Atemwege, Magen-Darm-Trakt, Perianalregion und Einstichstellen von zentralen oder peripheren Venenkathetern (Heinz et al. 2017).

Beim Auftreten von febriler Neutropenie müssen vor Therapiebeginn Blutkulturen gewonnen werden. Hierbei werden mindestens 2 Sets von Blutkulturen (aerob, anaerob und Kultur auf Pilze) von 2 verschiedenen Stellen entnommen. Bei Vorliegen eines zentralvenösen Katheters muss jeweils ein Set peripher-venös und aus dem Katheter entnommen werden (Klastersky et al. 2016; Heinz et al. 2017; Böll et al. 2020). Kulturen aus Urin oder Stuhl sollten nur bei Symptomen veranlasst werden (Freifeld et al. 2011).

Bei der Labordiagnostik werden Blutbild (inklusive Differentialblutbild), Leber-, Nieren- und Gerinnungswerte, Urinstatus sowie Entzündungswerte untersucht. Als Entzündungsparameter wird von einigen Autoren das C-reaktive Protein (CrP) empfohlen (Klastersky et al. 2016; Heinz et al. 2017). CrP kann bei neutropenischen Patienten höher sein, als bei nicht-neutropenischen Patienten, zeigt aber eine vergleichbare Dynamik im Verlauf (Póvoa et al. 2011). CrP konnte in einigen Studien zur Abschätzung der Prognose (Ortega et al. 2004) oder der Wahrscheinlichkeit von mikrobiologisch dokumentierten Infektionen (MDI) genutzt werden (Verlinden et al. 2019). Für bakterielle Ursachen von febriler Neutropenie hat Procalcitonin (PCT) zwar eine höhere Spezifität als CrP, aber eine geringere Sensitivität (Wu et al. 2015).

Entzündungsparameter sollten immer im Verlauf betrachtet werden, zusammen mit dem klinischen Zustand des Patienten, und nie allein als Basis für eine Therapieentscheidung genutzt werden.

Bildgebende Diagnostik, wie Computertomographie (CT) oder Röntgen des Thorax, sollte symptomorientiert durchgeführt werden, oder zur Kontrolle vorbestehender Infektzeichen (Freifeld et al. 2011; Klastersky et al. 2016; Heinz et al. 2017). Da die konventionelle Röntgenaufnahme jedoch häufig falsch-negative Ergebnisse bietet, wird bei febriler Neutropenie die frühzeitige Durchführung einer CT des Thorax empfohlen. Beim Nachweis von Lungeninfiltraten sollte eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) veranlasst werden (Maschmeyer et al. 2015).

Zur Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen können verschiedene Tests wie der Galactomannan-Test zum Nachweis von *Aspergillus*-Antigen oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis von mykotischer DNA herangezogen werden. Die Sensitivität im Blut ist allerdings geringer als in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit und mehrere Faktoren können zu falsch-positiven (Gabe von Beta-Lactam-Antibiotika oder parenteraler Ernährung) oder zu falsch-negativen (vorherige antimykotische Therapie oder Prophylaxe) Ergebnissen führen (Maschmeyer et al. 2015).

1.4 Bakteriellies Erregerspektrum bei febriler Neutropenie

Bei der Therapieentscheidung sollte das potenzielle bakterielle Erregerspektrum mitberücksichtigt werden. Der Fokus einer Infektion kann dabei Hinweise auf den möglichen Erreger liefern. Bei kutanen Abszessen, erythematösen Hautinfektionen und entzündeten Stichstellen von Venenkathetern sollte an Gram-positive Erreger, wie *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken, gedacht werden. Nekrotisierende Hautinfektionen können durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden. Abdominelle Infektionen wie Enterokolitis sind meist polymikrobiell bedingt durch Enterobakterien, wie *Escherichia coli* und Anaerobier (Heinz et al. 2017). Lungeninfiltrate können durch ein breites Spektrum an Erregern ausgelöst werden. Neben Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien können auch Pilze (z.B. *Aspergillus*-Spezies oder *Pneumocystis jirovecii*) oder Viren (z.B. Influenza) die Ursache sein. Die häufigsten, in der BAL nachweisbaren, bakteriellen

Erreger sind *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* und *Klebsiella* spp. (Hummel et al. 2008).

Bei 10-29% der Patienten mit febriler Neutropenie können Blutstrominfektionen als Ursache gefunden werden (Klastersky et al. 2007; Gustinetti et al. 2016). Während lange Zeit hauptsächlich Gram-positive Erreger nachgewiesen werden konnten, verschiebt sich seit einigen Jahren das Verhältnis wieder zu Gram-negativen Erregern (Menzo et al. 2015; Gustinetti et al. 2016). Die häufigsten Gram-positiven Erreger sind Koagulase-negative Staphylokokken (20-50%), *S. aureus* (10-30%), *Enterococcus* spp. (5-15%) und *Streptococcus* spp. (3-27%), während bei den Gram-negativen Bakterien *E. coli* (18-45%), *P. aeruginosa* (18-24%) und *Klebsiella* spp. (11-18%) am meisten vertreten sind (Klastersky et al. 2007; Nesher et al. 2014). Die Inzidenz von MRE ist auch bei hämatologischen und onkologischen Patienten zunehmend, insbesondere ESBL-bildende Enterobakterien (*E. coli*, *K. pneumoniae*), Carbapenem-resistente Gram-negative Erreger (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), sowie Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA). Die Häufigkeit von MRE ist sehr variabel, weshalb die lokale Resistenzlage überprüft werden sollte (Gustinetti et al. 2016).

Die Kenntnis des Erregers ist entscheidend für die adäquate Behandlung der Infektion. Außerdem ist die Prognose abhängig von der Art des Erregers. Die Mortalität von Blutstrominfektionen mit Gram-negativen Erregern (18%) ist meistens höher als bei Gram-positiven Erregern (5%) (Klastersky et al. 2007). Eine der höchsten Mortalitätsraten haben Blutstrominfektionen mit *P. aeruginosa* mit 24-35% (Maschmeyer et al. 2000; Tofas et al. 2017).

1.5 Antibiotische Therapie bei febriler Neutropenie

1.5.1 Initiale Therapie bei febriler Neutropenie

Die febrile Neutropenie stellt einen infektiologischen Notfall dar. Innerhalb von 1-2 Stunden sollte deshalb eine antibiotische Therapie eingeleitet und nicht durch Diagnostik unnötig verzögert werden (Villafuerte-Gutierrez et al. 2014). Standardrisikopatienten können oft ambulant mit oralen Antibiotika wie Amoxicillin/Clavulansäure plus Ciprofloxacin oder Moxifloxacin als Monotherapie behandelt

werden (Kern et al. 2013; Heinz et al. 2017). Dabei sollte allerdings bedacht werden, dass Moxifloxacin keine ausreichende Aktivität gegen *P. aeruginosa* besitzt (Rolston et al. 2003). Hochrisikopatienten müssen mit intravenösen Antibiotika behandelt werden. Hierbei muss ein breites Spektrum an Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien abgedeckt werden, unter anderem Koagulase-negative Staphylokokken, *E. coli*, *S. aureus* und insbesondere *P. aeruginosa*. Für die initiale Therapie werden deshalb anti-pseudomonale Breitspektrum-Beta-Lactam-Antibiotika eingesetzt. Die meisten Leitlinien empfehlen Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Imipenem, Ceftazidim oder Cefepim als initiale Therapie (Freifeld et al. 2011; Klastersky et al. 2016; Heinz et al. 2017). Piperacillin/Tazobactam, Meropenem und Imipenem haben vergleichbar gute Ansprechraten. Für Ceftazidim konnte allerdings ein geringeres Therapieansprechen gezeigt werden (Horita et al. 2017). Eine Ursache könnte die Zunahme an ESBL-bildenden Enterobakterien sein (Baker et al. 2016). Aufgrund des geringeren Therapieansprechens empfehlen einige Autoren, Ceftazidim nicht mehr als Erstlinientherapie einzusetzen, unter anderem wegen der Schwächen im Gram-positiven Bereich (Horita et al. 2017). Dennoch wird Ceftazidim weiterhin bei febriler Neutropenie eingesetzt (Heinz et al. 2017). Cefepim hat *in vitro* prinzipiell ein breiteres Spektrum als Ceftazidim, unter anderem mit besserer Wirkung gegen Gram-positive Erreger wie *S. aureus* und *S. pneumoniae* (Fritsche et al. 2003). Weiterhin wurde eine Wirkung gegen bestimmte ESBL-Bildner beschrieben. Dennoch konnte in Metaanalysen eine erhöhte Mortalität für Cefepim nachgewiesen werden (Paul et al. 2010; Horita et al. 2017). Interessanterweise war nur die Gesamtmortalität erhöht, aber nicht die Infekt-bedingte Mortalität. Auch das Therapieansprechen war nicht signifikant geringer im Vergleich zu Piperacillin/Tazobactam, Imipenem und Meropenem (Horita et al. 2017), sodass unklar bleibt, warum die Gesamtmortalität erhöht ist. Cefepim ist zwar weiterhin zugelassen für die Behandlung der febrilen Neutropenie, die Autoren der genannten Metaanalysen empfehlen aber Cefepim nicht mehr einzusetzen (Paul et al. 2010; Horita et al. 2017).

Patienten mit Zeichen einer Sepsis sollten daher eine Therapie mit Piperacillin/Tazobactam, Meropenem oder Imipenem erhalten (Kochanek et al. 2019). Weiterhin kann eine zusätzliche Therapie mit Aminoglykosiden bei septischen Patienten erwogen werden (Legrand et al. 2012). Für einen generellen Einsatz von Glykopeptiden (Vardakas et al. 2005; Beyar-Katz et al. 2017) oder Aminoglykosiden (Paul

et al. 2003) in der Erstlinientherapie konnte bisher kein Vorteil gezeigt werden. Zusätzliche Antibiotika können zu Komplikationen, wie Nierenversagen, führen (Kobayashi et al. 2019) und die Bildung von zusätzlichen Resistenzen begünstigen. Daher sollte bei klinisch stabilen Patienten ohne Nachweis einer spezifischen Infektion keine Kombinationstherapie erfolgen und bereits begonnene Kombinations-therapien sollten im Verlauf beendet werden. Letztendlich müssen aber immer auch das lokale Erregerspektrum und die Resistenzlage beachtet werden (Heinz et al. 2017).

Eine Eskalation der antibiotischen Therapie kann, entsprechend des Risikos, erwogen werden. Patienten mit vielen Komorbiditäten, lokalisierten Infektionen (z.B. Pneumonie oder neutropenische Kolitis), Kreislaufinstabilität, langer Neutropeniedauer oder höherem Alter haben ein höheres Risiko für Komplikationen. Eine vorherige Behandlung mit Breit-Spektrum-Antibiotika (z.B. Cephalosporine der 3. Generation), Prophylaxe mit Fluorchinolonen, lange/häufige Krankenhausaufenthalte und Behandlung auf der Intensivstation können das Risiko für eine Infektion mit MRE erhöhen. Bei diesen Patienten kann initial eine breitere antibiotische Therapie mit Carbapenemen oder Kombinationen mit Aminoglykosiden, Glykopeptiden oder Fluorchinolonen gerechtfertigt sein, mit der Option der Deeskalation, wenn kein MRE nachgewiesen wurde (Averbuch et al. 2013).

Allerdings beruhen diese Empfehlungen hauptsächlich auf Expertenmeinungen oder Studien zu intensivpflichtigen Patienten ohne Neutropenie, sodass diese Strategie nicht bedenkenlos angewendet werden kann. Eine Besiedlung mit MRE kann ebenfalls Anlass für eine breitere antibiotische Therapie geben (z.B. Glykopeptide bei MRSA oder Carbapeneme bei ESBL-bildendem Enterobakterien) (Averbuch et al. 2013; Heinz et al. 2017). Aber auch hierfür gibt es kaum Daten, die dieses Vorgehen unterstützen. Bei Patienten mit Besiedlung durch VRE konnte zwar in einer retrospektiven Analyse eine VRE-Infektion durch die empirische Therapie mit Linezolid verhindert werden, die Mortalität war aber nicht signifikant verschieden (Lisboa et al. 2015).

Die Möglichkeit der Deeskalation oder des Beendens der Antibiotikatherapie sollte regelmäßig geprüft werden, um unnötige Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung zu vermeiden (Schmidt-Hieber et al. 2019). Lange Zeit galt es als Standard die antibiotische Therapie erst nach Regeneration der Granulopoese ($ANC \geq 500/\mu l$) zu

beenden (Freifeld et al. 2011). In den aktuellen Leitlinien wird allerdings empfohlen, die Antibiotikatherapie zu beenden, wenn mindestens 7 Tage lang keine Infektionszeichen vorlagen, unabhängig von der ANC (Averbuch et al. 2013; Heinz et al. 2017). Die Sicherheit dieses Vorgehens konnte durch eine randomisierte, kontrollierte Studie bestätigt werden (Aguilar-Guisado et al. 2017).

1.5.2 Therapie bei persistierender oder rezidivierter febriler Neutropenie

Die mediane Zeit bis zur Entfieberung kann unter der initialen Therapie 4-5 Tage dauern (Bow et al. 2006). Ein nicht unerheblicher Teil der Patienten entwickelt aber im Verlauf erneut Fieber oder andere Zeichen einer Infektion. Das Erregerspektrum kann dann verändert sein, und es können vermehrt Antibiotikaresistenzen auftreten (Nam et al. 2016). Es wird eine tägliche Überprüfung des klinischen Zustands der Patienten empfohlen. Wenn nach 72-96 Stunden antibiotischer Therapie weiterhin Fieber besteht, soll das weitere Vorgehen vom klinischen Zustand abhängig gemacht werden (Heinz et al. 2017).

Bei klinisch instabilen Patienten soll ein Wechsel der antibiotischen Therapie erwogen werden (z.B. Eskalation auf Carbapeneme, falls nicht initial erfolgt) oder eine Erweiterung der Therapie um Aminoglykoside oder Glykopeptide (Kochanek et al. 2019). Für klinisch stabile Patienten wird empfohlen, die antibiotische Erstlinientherapie unverändert fortzusetzen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Erweiterung der initialen Therapie um Glykopeptide das Therapieansprechen nicht verbessert (Erjavec et al. 2000; Cometta et al. 2003). Kombinationstherapien sollten daher beendet werden, wenn kein Hinweis auf eine spezifische Ursache des Fiebers besteht. Die mikrobiologische und klinische Diagnostik sollte wiederholt werden. Eine Eskalation auf Carbapeneme als Zweitlinientherapie erreichte in Studien ein Ansprechen von 43-66% (Engervall et al. 1996; Kobayashi et al. 2014). Ein Vorteil für Carbapeneme gegenüber anderen Antibiotika konnte aber bisher in den wenigen vorliegenden Studien nicht nachgewiesen werden (Link et al. 1994; Kobayashi et al. 2014; Kobayashi et al. 2018). Weiterhin gibt es kaum Studien, welche die Änderung der antibiotischen Therapie bei persistierendem Fieber unter Carbapenemen untersucht haben. In den wenigen bisher durchgeführten Studien konnte kein

verbessertes Therapieansprechen durch eine erneute Antibiotikaumstellung nach Therapie mit Carbapenemen gezeigt werden (Erjavec et al. 2000; Schiel et al. 2006).

Unabhängig vom klinischen Zustand sollte bei persistierendem Fieber nach Erstlinientherapie eine CT des Thorax erfolgen. Bei Nachweis von pilztypischen Infiltraten soll eine antimykotische Therapie durchgeführt werden, aber auch bei fehlenden Infiltraten wird eine empirische Antimykotikagabe empfohlen (Heinz et al. 2017; Ruhnke et al. 2020). Eine empirische antimykotische Therapie kann zur schnelleren Entfieberung führen (Schiel et al. 2006) und die Rate an invasiven Pilzinfektionen verringern (Goldberg et al. 2008). Eingesetzt werden Echinocandine (Caspofungin, Micafungin), Triazole (Posaconazol, Voriconazol, Isavuconazol), sowie liposomales Amphotericin B. Allerdings sind in Deutschland nur Caspofungin und liposomales Amphotericin B zur empirischen Therapie der febrilen Neutropenie zugelassen. Einige Studien konnten einen Vorteil im Therapieansprechen und der Mortalität für Echinocandine gegenüber den anderen Antimykotika zeigen. Auch die Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen waren geringer als bei Triazolen und liposomalem Amphotericin B (Chen et al. 2017). Allerdings besteht keine ausreichende Aktivität gegen Mucormykosen und Fusarien, sodass bei diesen Erregern liposomales Amphotericin B, Posaconazol oder Isavuconazol eingesetzt werden sollten (Skiada et al. 2018). Ob bei persistierender febriler Neutropenie eine Umstellung der antimykotischen Prophylaxe auf ein anderes Antimykotikum nötig ist, konnte zwar bisher nicht nachgewiesen werden, ein Wechsel der Antimykotika-Klasse sollte aber zumindest überdacht werden (Mousset et al. 2014).

1.5.3 Tigecyclin bei febriler Neutropenie

Tigecyclin ist die erste zugelassene Substanz aus der Antibiotikagruppe der Glycylcycline, einem Derivat der Tetracycline. Es bindet an die 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen, blockiert die Anlagerung der tRNA und somit die Proteinsynthese. Tigecyclin hat ein breites Wirkspektrum im Gram-positiven und Gram-negativen Bereich, u.a. gegen *S. aureus* (MRSA und MSSA), Koagulase-negative Staphylokokken, *E. coli*, *K. pneumoniae*, Enterokokken (inklusive VRE) und wirkt hauptsächlich bakteriostatisch mit teils bakterizider Wirkung gegen *S. pneumoniae*. Die wichtigste Ausnahme bildet *P. aeruginosa*, weshalb Tigecyclin bei neutro-

penischen Patienten immer mit einem anti-pseudomonalen Antibiotikum kombiniert werden sollte. Gegen *Proteus mirabilis* besteht ebenfalls keine ausreichende Aktivität. Ribosomale Resistenzmechanismen und Effluxpumpen können durch Tigecyclin umgangen werden (Greer 2006).

Tigecyclin wurde ursprünglich für die Behandlung von komplizierten intra-abdominellen Infektionen, sowie Haut- und Weichteilinfektionen zugelassen. Aber auch bei der Behandlung von Blutstrominfektionen und Pneumonie konnte die Effektivität von Tigecyclin bei immunkompetenten Patienten nachgewiesen werden (Xu et al. 2016; Wang et al. 2017).

In einigen Studien konnte auch für onkologischen Patienten eine Wirksamkeit gezeigt werden. In 2 retrospektiven und einer prospektiven Analyse war Tigecyclin wirksam bei der Behandlung der febrilen Neutropenie in der Zweit- und Drittlinientherapie (Chemaly et al. 2009; Schwab et al. 2014; Zhou et al. 2018). In einer prospektiven Studie konnte in der Erstlinientherapie sogar ein Vorteil im Therapieansprechen für eine Kombinationstherapie aus Piperacillin/Tazobactam und Tigecyclin gegenüber einer Monotherapie mit Piperacillin/Tazobactam gesehen werden. Die Mortalität wurde aber nicht beeinflusst (Bucaneve et al. 2014).

Für Patienten mit neutropenischer Kolitis konnte in einer Studie ein Überlebensvorteil für Patienten gezeigt werden, die mit Tigecyclin behandelt wurden (Pugliese et al. 2017). Auch bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Blutstrominfektionen durch MRE konnte die Wirksamkeit einer Therapie mit Tigecyclin nachgewiesen werden (Zhou et al. 2019). Zwar erwähnen einige Autoren den möglichen Nutzen von Tigecyclin bei der Behandlung von Patienten mit febriler Neutropenie, eine generelle Empfehlung wurde aber aufgrund der noch wenigen Studien bisher nicht gegeben (Heinz et al. 2017).

1.6 Fragestellung

Tigecyclin wird in ausgewählten Fällen seit ca. 07/2009 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg bei p/r febriler Neutropenie eingesetzt. Allerdings erfolgt dies außerhalb der Zulassung, und es gibt bisher nur wenige Studien, die dieses Vorgehen untersucht haben.

In dieser retrospektiven Studie sollen daher folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch sind das Therapieansprechen und die 30-Tage-Mortalität von Patienten, die wegen p/r febriler Neutropenie mit Tigecyclin behandelt wurden, und sind die Ergebnisse vergleichbar mit bisher publizierten Studien?
2. Haben Patienten, die mit Tigecyclin behandelt wurden, ein signifikant unterschiedliches Therapieansprechen oder 30-Tage-Mortalität im Vergleich zu Patienten, die in derselben Situation andere Antibiotika als Tigecyclin erhalten haben oder keine Umstellung der antibiotischen Therapie erfolgte?
3. Welche Faktoren beeinflussen das Therapieansprechen oder die 30-Tage-Mortalität bei p/r febriler Neutropenie?

2. Patienten und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Diese retrospektive Studie wurde anhand der Behandlungsdaten von Patienten durchgeführt, die zwischen 08/2003 und 05/2019 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikum Magdeburg wegen p/r febriler Neutropenie nach Chemotherapie stationär behandelt wurden.

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Hämatologische Neoplasie, myelodysplastisches Syndrom (MDS), rezidierte Keimzelltumore
- Myelosuppressive oder myeloablative Chemotherapie (z.B. Induktions- oder Konsolidierungstherapie bei AML, Hochdosistherapie vor autologer SZT, Konditionierung vor allogener SZT)
- Neutropenie mit ANC $< 500/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $< 1000/\mu\text{l}$ (wenn kein Differentialblutbild erfolgte) nach Chemotherapie
- Stationäre Behandlung
- 2 antibiotische Vortherapien im aktuellen Behandlungs-/Untersuchungszeitraum
- Zweitlinien-Antibiotikatherapie mit einem Carbapenem
- p/r Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) nach mindestens 3 Tagen Therapie mit einem Carbapenem

Ausschlusskriterien:

- Solide Tumore (außer rezidivierter Keimzelltumor)
- Chemotherapie mit geringem Risiko für febrile Neutropenie (z.B. R-CHOP) oder primär palliative Therapien (z.B. niedrig dosiertes Cytarabin)
- Kontinuierliche Therapie mit Antipyretika (z.B. Metamizol als Infusion über 24 Stunden)
- Tigecyclin vor 3. Therapielinie
- Carbapenem in 1. Therapielinie

2.2 Datenerhebung

Diese Studie wurde an der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg durchgeführt. Für die Suche nach passenden Fällen wurde die klinikinterne Datenbank (MEDOSWEB[®]) mit den gespeicherten Epikrisen verwendet. Die elektronische Speicherung begann 08/2003. Als Zeitraum für die Suche wurde 08/2003 bis 05/2019 festgelegt. Die Datenbank wurde nach den Stichworten "Tigecyclin" und „Meropenem“ durchsucht. Es wurde sich auf Meropenem beschränkt, da andere Carbapeneme (z.B. Imipenem) in unserer Klinik nur sehr selten eingesetzt wurden. Die dadurch identifizierten Epikrisen wurden dann manuell weiter gesichtet. Wenn die Patienten laut Epikrise Tigecyclin erhalten hatten oder es Hinweise auf p/r Fieber unter Meropenem gab, wurden die Akten der jeweiligen Aufenthalte analysiert. Die Patientenakten wurden auf die Einschlusskriterien hin untersucht und die Daten der passenden Fälle erhoben. Die Daten wurden mit Microsoft Excel[®] gespeichert und bearbeitet. Mehrere Fälle desselben Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn seit dem vorherigen Fall mindestens 30 Tage vergangen waren.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, hämatologische oder onkologische Grunderkrankung, Remissionsstatus, Todesursache
- Laborwerte: Anzahl der neutrophilen Granulozyten und CrP-Wert (Referenzbereich <5mg/l) bei Versagen der Carbapenem-Therapie, CrP-Verlaufswert nach 7 Tagen (+/- 2 Tage, wenn kein Wert an Tag 7 erhoben wurde)
- Mikrobiologische Befunde: Blut-/Urinkulturbefunde und Resistogramme, Nasen-/Rachenabstrich, Kultur und PCR aus BAL
- Klinische Befunde: ECOG-Status/Karnofsky-Index bei stationärer Aufnahme
- Diagnostische Befunde: radiologischer Nachweis von Infiltraten
- Zeitpunkte: Beginn und Ende des Fiebers, Beginn und Ende der Antibiotikatherapien, Beginn und Ende der Neutropenie, Todesdatum
- Therapie-assoziierte Befunde: eingesetzte Chemotherapieprotokolle, Antibiotika, Antimykotika, Virostatika, G-CSF

2.3 Therapiegruppen

Die Fälle der Patienten wurden in 3 Therapiegruppen eingeteilt (**Abbildung 1**), welche im Rahmen dieser Studie miteinander verglichen werden sollen. Mehrere Fälle desselben Patienten konnten unterschiedlichen Therapiegruppen zugewiesen werden, wenn die Fälle mindestens 30 Tage auseinanderlagen.

- Tigecyclin (TGC)-Gruppe: Fälle von Patienten, die als 3. Therapielinie Tigecyclin über mindestens 3 Tage erhalten hatten, wurden der TGC-Gruppe zugewiesen. Tigecyclin durfte mit anderen Antibiotika kombiniert werden.
- Antibiotikawechsel (ABW)-Gruppe: In die ABW-Gruppe wurden Fälle eingeteilt, bei denen in der 3. Therapielinie die antibiotische Therapie verändert wurde, aber nicht auf Tigecyclin umgestellt wurden. Es durfte im Rahmen des stationären Aufenthaltes kein Tigecyclin gegeben worden sein.
- Watch & Wait (W&W)-Gruppe: Wenn unter Carbapenem-Therapie keine Umstellung der antibiotischen Therapie aufgrund des p/r Fiebers erfolgte, wurde der Fall der W&W-Gruppe zugeteilt.

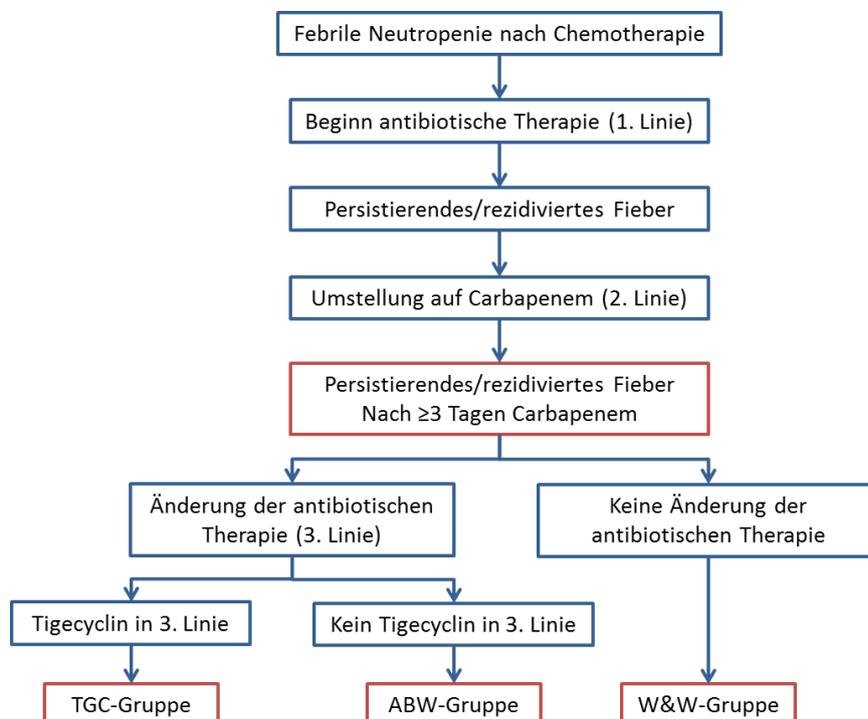


Abbildung 1. Einteilung der Therapiegruppen.

ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

2.4 Definitionen

Fieber

Fieber wurde definiert als eine erhöhte Körpertemperatur von einmalig $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Entfieberung

Als Entfieberung wurde eine Körpertemperatur von $< 38^{\circ}\text{C}$ gewertet, welche für mindestens 1 Tag anhalten musste. Als erster Tag der Entfieberung wurde der Tag gewertet an dem erstmalig nach 24 Stunden kein Fieber mehr bestand.

Persistierendes oder rezidiertes Fieber/Versagen der Carbapenem-Therapie

Fieber, welches unter Carbapenem-Therapie mehr als 3 Tage anhielt, wurde als persistierend definiert. Als rezidiert wurde Fieber gewertet, welches 3 Tage nach Entfieberung unter Carbapenem-Therapie erneut auftrat. Persistierendes/rezidiertes Fieber wurde als Versagen der Carbapenem-Therapie gewertet.

Neutropenie

Eine Reduktion der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) auf $< 500/\mu\text{l}$ oder auf $< 1000/\mu\text{l}$ mit einer weiteren Verringerung auf $< 500/\mu\text{l}$ in den nächsten 2 Tagen wurde als Neutropenie gewertet (Heinz et al. 2017).

Regeneration der Granulopoese

Anhaltender Anstieg der ANC auf $\geq 500/\mu\text{l}$.

Initialer CrP-Wert

CrP-Wert bei Versagen der Carbapenem-Therapie (\pm 2 Tage, wenn kein Wert an dem Tag erhoben wurde).

CrP-Verlaufswert

CrP-Wert 7 Tage nach bei Versagen der Carbapenem-Therapie (\pm 2 Tage, wenn kein Wert an Tag 7 erhoben wurde).

CrP-Ratio

Der Quotient aus CrP-Verlaufswert und initialem CrP-Wert wurde als CrP-Ratio bezeichnet ($\text{CrP-Ratio} = \text{CrP-Verlaufswert} / \text{initialer CrP-Wert}$) (Rabello et al. 2017).

Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen

Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen (MDI) waren Infektionen, welche mittels Kultur oder PCR nachgewiesen werden konnten und klinisch nachvollziehbar waren. Eingeschlossen wurden Blut- und Urinkulturen, Kulturen und PCR aus einer BAL, sowie PCR aus Nasen- und Rachenabstrichen. Blutkulturen wurden als positiv gewertet, wenn in mindestens einer Blutkulturflasche ein Erreger nachgewiesen werden konnte. Bei Nachweis eines Erregers aus der Gruppe von häufigen Hautkontaminanten (z.B. Koagulase-negative Staphylokokken, *Bacillus* spp.) mussten 2 Blutkulturflaschen von 2 verschiedenen Entnahmestellen positiv sein. Eine Urinkultur galt als positiv, wenn Erreger mit einer Konzentration von $\geq 10^5$ /ml nachgewiesen wurden. Die Klassifizierung der MDI erfolgte analog der CDC-Definitionen für nosokomiale Infektionen (Garner et al. 1988).

Pneumonie

Typische und atypische Lungeninfiltrate im Röntgen- oder CT-Thorax, unabhängig von Symptomen, wurden als Pneumonie gewertet. Wenn sowohl eine Pneumonie als auch eine MDI nachgewiesen werden konnten, wurde der Fall als MDI klassifiziert.

Fieber unklarer Genese

Wenn weder eine MDI noch eine Pneumonie nachgewiesen werden konnten, wurde der Fall als Fieber unklarer Genese (FUO) gewertet.

Therapielinien

Als 1. Therapielinie wurde die erste antibiotische Therapie des Aufenthaltes mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum gewertet.

Die 2. Therapielinie wurde als Umstellung von der Erstlinientherapie auf ein Carba-penem definiert.

Als 3. Therapielinie wurde die Ergänzung oder Umstellung der Zweitlinientherapie bei p/r Fieber gewertet. In der TGC-Gruppe musste die Ergänzung oder Umstellung Tigecyclin beinhalten. In der ABW-Gruppe wurde jede Veränderung der antibiotischen Therapie (außer auf Tigecyclin) als Drittlinientherapie gewertet (**Abbildung 1**).

Um in dieser Studie die 3 Therapiegruppen (TGC-, ABW- und W&W-Gruppe) miteinander zu vergleichen zu können, wurden das Therapieansprechen und die 30-Tage-Mortalität analysiert. Diese sind wie folgt definiert.

Therapieansprechen

Als Therapieansprechen wurde eine anhaltende Entfieberung $<38^{\circ}\text{C}$ über mindestens 7 Tage gewertet. Viele Patienten wurden aber schon vor dem Ablauf der 7 Tage entlassen. Wenn keine dokumentierte stationäre Wiederaufnahme wegen Fiebers erfolgte, wurde eine Entlassung vor Ende der 7 Tage als Therapieansprechen gewertet. In der TGC- und ABW-Gruppe musste der erste Tag der Entfieberung innerhalb von 5 Tagen nach Beginn der 3. Therapielinie eintreten. In der W&W-Gruppe musste die Entfieberung 5 Tage nach Versagen der Carbapenem-Therapie einsetzen. Es wurden 5 Tage als Grenze gewählt, da entsprechend den meisten Leitlinien nach 72-96 Stunden persistierenden Fiebers die Therapie überprüft werden sollte (Averbuch et al. 2013; Heinz et al. 2017). Anhand der Akten waren aber keine genauen Angaben in Stunden möglich. Es wurden 5 Tage gewählt, da zu diesem Zeitpunkt mindestens 96 Stunden vergangen waren.

30-Tage-Mortalität

Tod jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach Antibiotikaumstellung (TGC- und ABW-Gruppe) bzw. nach Versagen der Carbapenem-Therapie (W&W-Gruppe) wurde als 30-Tage-Mortalität definiert.

2.5 Statistik

Die Daten wurden retrospektiv erhoben und mittels deskriptiver Statistik analysiert. Um Unterschiede zwischen kategorialen Variablen festzustellen, wurden der χ^2 -Test nach Pearson oder der exakte Fisher-Test verwendet. Bei kontinuierlichen Variablen wurde der Kruskal-Wallis-Test oder Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Als Lagemaß wurde der Median verwendet. Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen und auf die 30-Tage-Mortalität wurden mittels schrittweiser logistischer Regression analysiert. In allen Tests wurde ein zweiseitiger p -Wert $<0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS Statistics, Version 25, verwendet.

2.6 Ethikvotum

Diese Studie wurde von der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg am 09.07.2018 geprüft (Aktenzeichen 92/18). Gegen die Durchführung dieser Studie wurden keine ethischen Bedenken festgestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden die digital gespeicherten Epikrisen von Patienten analysiert, die von 08/2003 bis 05/2019 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg behandelt wurden. Die 45.033 gespeicherten Arztbriefe wurden auf die Stichworte "Tigecyclin" und "Meropenem" mittels einer klinikinternen Software durchsucht und es wurden 905 ("Tigecyclin") bzw. 1760 ("Meropenem") Epikrisen gefunden. Enthielt ein Arztbrief beide Stichworte, wurde er zu „Tigecyclin“ gezählt. Die Epikrisen wurden auf die Einschlusskriterien hin geprüft. Es wurden dadurch 157 Fälle mit dem Stichwort "Tigecyclin" und 144 Fälle mit dem Stichwort "Meropenem" identifiziert. Die Krankenakten dieser 157 bzw. 144 Aufenthalte wurden erneut anhand der Einschlusskriterien begutachtet. Es wurden dadurch insgesamt 200 Fälle von 176 Patienten identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllen. Die Fälle wurden den 3 Therapiegruppen zugewiesen. In die TGC-Gruppe wurden 91 Fälle eingeteilt. In der ABW-Gruppe und W&W-Gruppe waren es 71 bzw. 38 Fälle (**Abbildung 2**).

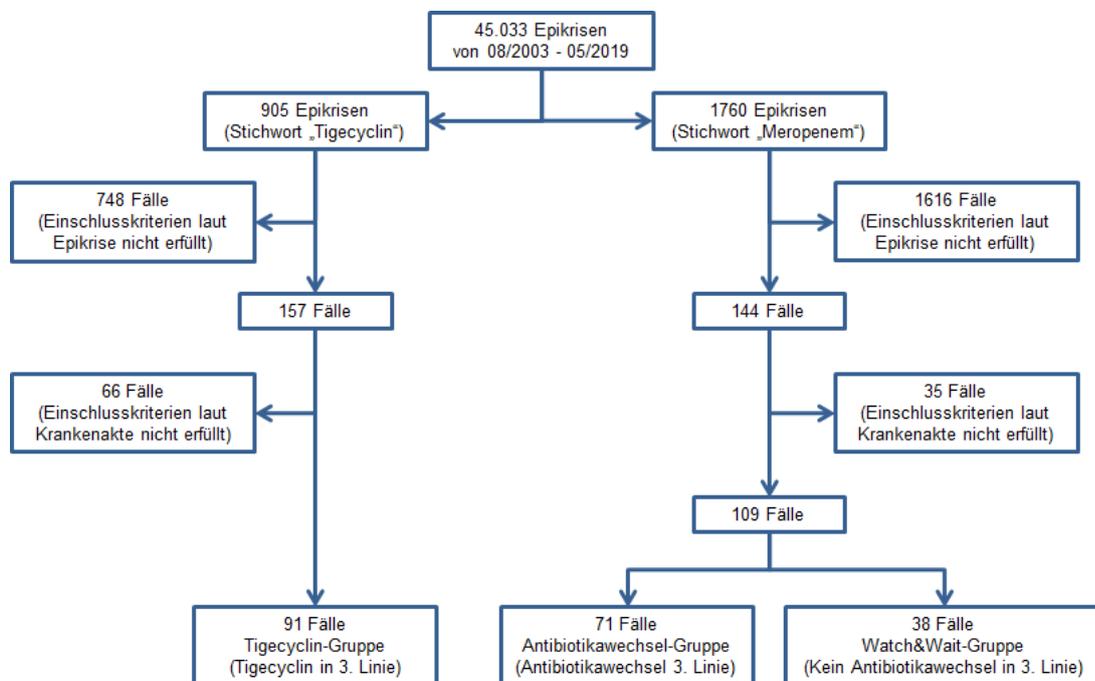


Abbildung 2. Fallselektion

Von den 176 Patienten hatten 156 nur 1 eingeschlossenen Fall. 16 Patienten waren mit jeweils 2 Fällen und 4 Patienten mit jeweils 3 Fällen vertreten. Insgesamt 10 Patienten waren in 2 verschiedenen Therapiegruppen eingeteilt. Kein Patient hatte Fälle in allen 3 Therapiegruppen.

Von den 200 Fällen waren insgesamt 107 Fälle (53,5%) von männlichen Patienten. Davon waren 50 (54,9%) in der TGC-Gruppe, 34 (47,9%) in der ABW-Gruppe und 23 (60,5%) in der W&W-Gruppe. Das mediane Alter lag bei 59 Jahren (Spanne 18-74 Jahre) in der TGC-Gruppe, bei 58 Jahren (Spanne 19-77 Jahre) in der ABW-Gruppe und bei 59,5 Jahren (Spanne 18-75 Jahre) in der W&W-Gruppe. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim Geschlecht ($p=0,42$) oder beim Alter ($p=0,88$) zwischen den drei Gruppen. Die Patientencharakteristika sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Es wurde der Allgemeinzustand der Patienten vor dem Chemotherapiezyklus erhoben, der zum Einschluss in diese Studie führte. Die meisten Patienten hatten einen ECOG-Status von 0-1. Es gab keinen signifikanten Unterschied im ECOG-Status zwischen den drei Gruppen ($p=0,94$). Der mediane Karnofsky-Index war in allen drei Gruppen mit jeweils 90% gleich. In der ABW-Gruppe waren für 11 Patienten und in der W&W-Gruppe für 9 Patienten keine Werte bezüglich des ECOG-Status oder des Karnofsky-Index dokumentiert.

In allen Fällen lag eine hämatologische oder onkologische Grunderkrankung vor. Die häufigste Diagnose war AML mit 52 Fällen (57,1%) in der TGC-Gruppe, 48 (67,6%) in der ABW-Gruppe und 22 (57,9%) in der W&W-Gruppe. Weitere Diagnosen waren ALL, B-NHL/T-NHL, Multiples Myelom, Hodgkin-Lymphom, MPN, MDS und Rezidiv eines Keimzelltumors. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Grunderkrankungen zwischen den drei Therapiegruppen ($p=0,27$).

Es wurde der Remissionsstatus bezüglich der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erhoben. In der TGC-Gruppe wurden 26 Patienten (28,6%) nach Erstdiagnose ihrer Grunderkrankung behandelt. In der ABW-Gruppe waren es 35 (49,3%) und in der W&W-Gruppe 17 Patienten (44,7%). Die meisten Patienten waren bereits chemotherapeutisch vorbehandelt. Eine komplette Remission lag in 33 Fällen (36,3%) in der TGC-Gruppe, in 21 Fällen (29,6%) in der ABW-Gruppe und in 12 Fällen (31,6%) in der W&W-Gruppe vor. Der Rest der Patienten hatte eine

partielle Remission erreicht oder wurde wegen Progress oder Rezidiv der Grunderkrankung behandelt. Insgesamt gab es keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf den Remissionsstatus zwischen den drei Therapiegruppen ($p=0,36$).

Jeder Patient hatte nach stationärer Aufnahme eine konventionelle (myelosuppressive) oder myeloablative (vor autologer/allogener SZT) Chemotherapie erhalten. Die meisten Patienten wurden mit einer myelosuppressiven Chemotherapie behandelt (z.B. Induktions- bzw. Konsolidierungstherapien bei AML oder ALL). Myelosuppressive Chemotherapien wurden signifikant häufiger in der ABW-Gruppe (80,3%) und in der W&W-Gruppe (76,3%) eingesetzt als in der TGC-Gruppe (59,3%) ($p<0,001$). In der TGC-Gruppe wurden signifikant mehr Patienten einer allogenen SZT unterzogen (27,5%) als in der ABW-Gruppe (2,8%) oder W&W-Gruppe (2,6%) ($p<0,001$).

Alle Patienten entwickelten nach Chemotherapie eine Neutropenie. Zum Beginn der Drittlinientherapie waren noch 72 Patienten (79,1%) neutropenisch in der TGC-Gruppe und 62 Patienten (87,3%) in der ABW-Gruppe. In der W&W-Gruppe waren noch 34 Patienten (89,5%) neutropenisch bei Versagen der Carbapenem-Therapie. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Neutropenierate (zum Zeitpunkt des p/r Fiebers nach Carbapenem-Therapie) zwischen den drei Therapiegruppen ($p=0,22$). Die mediane Dauer der Neutropenie lag bei 22 Tagen (Spanne 1-67 Tage) in der TGC-Gruppe, bei 19 Tagen (Spanne 2-57 Tage) in der ABW-Gruppe und bei 17 Tagen (Spanne 4-37 Tage) in der W&W-Gruppe. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen bezüglich der Neutropeniedauer ($p=0,10$).

Tabelle 2. Patientencharakteristika

Charakteristika	TGC-Gruppe	ABW-Gruppe	W&W-Gruppe	p-Wert
Fälle (Patienten), n	91 (82)	71 (69)	38 (35)	
Alter, Jahre				0,88 ^a
Median	59	58	59,5	
Spanne	18-74	19-77	18-75	
Männliches Geschlecht, n (%)	50 (54,9)	34 (47,9)	23 (60,5)	0,42 ^b
ECOG-Status, n (%)*				0,94 ^b
0-1	87 (95,6)	58 (96,7)	28 (96,6)	
2-4	4 (4,4)	2 (3,3)	1 (3,4)	
Karnofsky-Index, %*				0,53 ^a
Median	90	90	90	
Spanne	60-100	60-100	40-100	
Diagnose, n (%)				0,27 ^b
Akute myeloische Leukämie	52 (57,1)	48 (67,6)	22 (57,9)	
Akute lymphatische Leukämie	16 (17,6)	5 (7,0)	5 (13,2)	
Non-Hodgkin-Lymphom	11 (12,1)	14 (19,7)	6 (15,8)	
Multiples Myelom	7 (7,7)	2 (2,8)	2 (5,3)	
Hodgkin-Lymphom	1 (1,1)	1 (1,4)	2 (5,3)	
MDS/MPN	4 (4,4)	0	0	
Keimzelltumor	0	1 (1,4)	1 (1,4)	
Remissionsstatus, n (%)				0,36 ^b
Erstdiagnose	26 (28,6)	35 (49,3)	17 (44,7)	
Komplette Remission	33 (36,3)	21 (29,6)	12 (31,6)	
Partielle Remission	13 (14,3)	6 (8,5)	3 (7,9)	
Rezidiv	10 (10,9)	4 (5,6)	3 (7,9)	
Refraktär	9 (9,9)	5 (7,0)	3 (7,9)	
Therapie, n (%)				<0,001 ^b
Konventionelle CTx**	54 (59,3)	57 (80,3)	29 (76,3)	
Konditionierung Autologe SZT	12 (13,2)	12 (16,9)	8 (21,1)	
Konditionierung Allogene SZT	25 (27,5)	2 (2,8)	1 (2,6)	
Neutropenie bei p/r Fieber, n (%)	72 (79,1)	62 (87,3)	34 (89,5)	0,22 ^b
Neutropenedauer, Tage				0,10 ^a
Median	22	19	17	
Spanne	0-67	2-57	4-37	

*Für ABW-Gruppe (11 Fälle) und W&W-Gruppe (9 Fälle) keine Daten für ECOG-Status/Karnofsky-Index dokumentiert; **106x Induktion ALL/AML, 25x Konsolidierung ALL/AML, 9x CTx NHL/MM; ^aKruskal-Wallis-Test; ^b χ^2 -Test nach Pearson; ABW, Antibiotikawechsel; CTx, Chemotherapie; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; MPN, myeloproliferative Neoplasie, MDS, myelodysplastisches Syndrom; p/r, persistierendes/rezidiertes; SZT, Stammzelltransplantation; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

3.2 Fieberursache und Erregerspektrum

3.2.1 Fieberursache

Es wurden mögliche Ursachen für das p/r Fieber erfasst (**Abbildung 3**). MDI konnten in 14 Fällen (15,4%) in der TGC-Gruppe, in 14 Fällen (19,7%) in der ABW-Gruppe und in 14 Fällen (36,8%) in der W&W-Gruppe nachgewiesen werden. Eine Pneumonie bestand in 38 Fällen (41,8%) in der TGC-Gruppe, in 24 Fällen (33,8%) in der ABW-Gruppe und in 13 Fällen (34,2%) in der W&W-Gruppe. Bei einem Teil der Patienten konnten sowohl pulmonale Infiltrate, als auch eine MDI nachgewiesen werden. In diesem Fall wurde die MDI als Fieberursache gewertet. Bei den verbleibenden Patienten konnte keine infektiöse Ursache für das Fieber nachgewiesen werden und wurde als Fieber unklarer Genese gewertet (FUO). In der TGC-Gruppe bestand in 39 Fällen (42,8%) FUO. In der ABW-Gruppe waren es 33 Fälle (46,5%) und in der W&W-Gruppe 11 Fälle (28,9%). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Fieberursache in den drei Therapiegruppen ($p=0,07$).

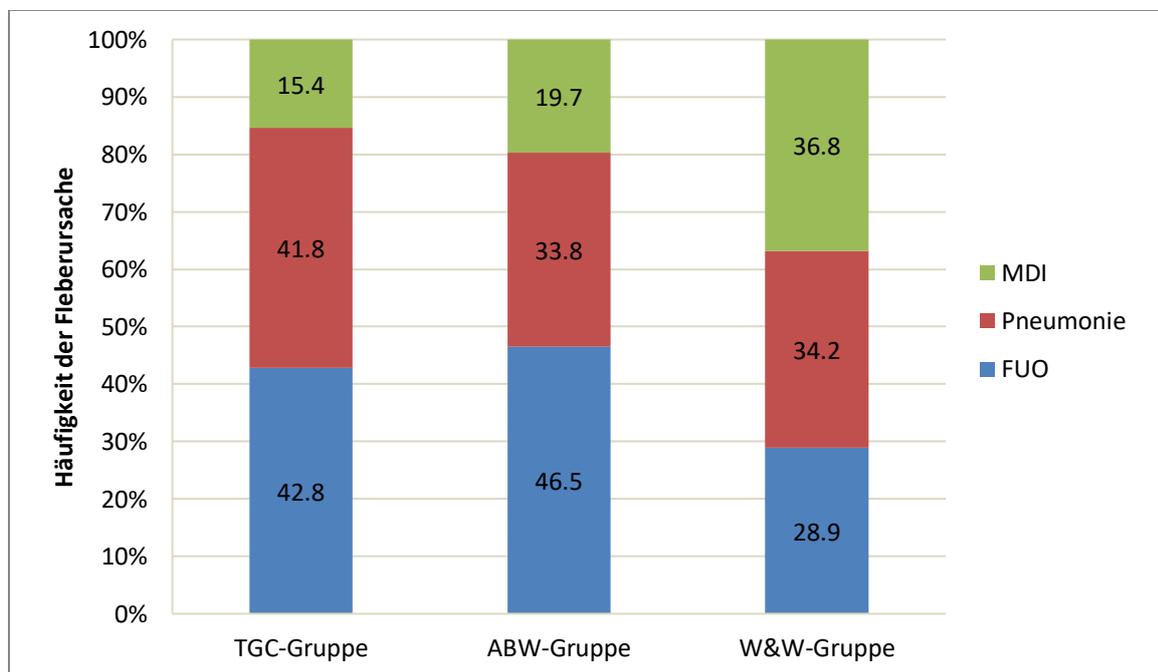


Abbildung 3. Fieberursache.

ABW Antibiotikawechsel; FUO, Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin); MDI, mikrobiologisch dokumentierte Infektionen; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

3.2.2 Erregerspektrum

In 42 Fällen (21,0%) konnten Infektionen mikrobiologisch nachgewiesen werden, wovon in 39 Fällen bakterielle Infektionen diagnostiziert wurden. Die bakterielle Infektion wurde in 38 Fällen mittels positiver Blutkultur festgestellt. Bei 3 Patienten konnte mittels einer BAL ein Erreger als Ursache der Infektion nachgewiesen werden (Influenza A, *P. jirovecii*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Bei 1 Patienten konnte im Rachenabstrich Influenza A nachgewiesen werden. Insgesamt konnten 47 Erreger isoliert werden, wovon 44 bakterielle Erreger waren. Davon waren 33 (75,0%) Gram-positiv, 9 in der TGC-Gruppe, 16 in der ABW-Gruppe und 8 in der W&W-Gruppe. Insgesamt 11 (25,0%) bakterielle Erreger waren Gram-negativ, 5 in der TGC-Gruppe und 6 in der W&W-Gruppe. Bemerkenswert war ein Fall mit Sepsis durch *B. cereus* (Nachweis in der peripher-venösen und zentral-venösen Blutkultur). Bei 5 Patienten konnten zeitgleich 2 verschiedene Erreger in der Blutkultur nachgewiesen werden. 4 Erreger (9,1%) waren multiresistent (2x 4MRGN und 2x 3MRGN). Das Erregerspektrum ist in **Tabelle 3** und **Abbildung 4** dargestellt.

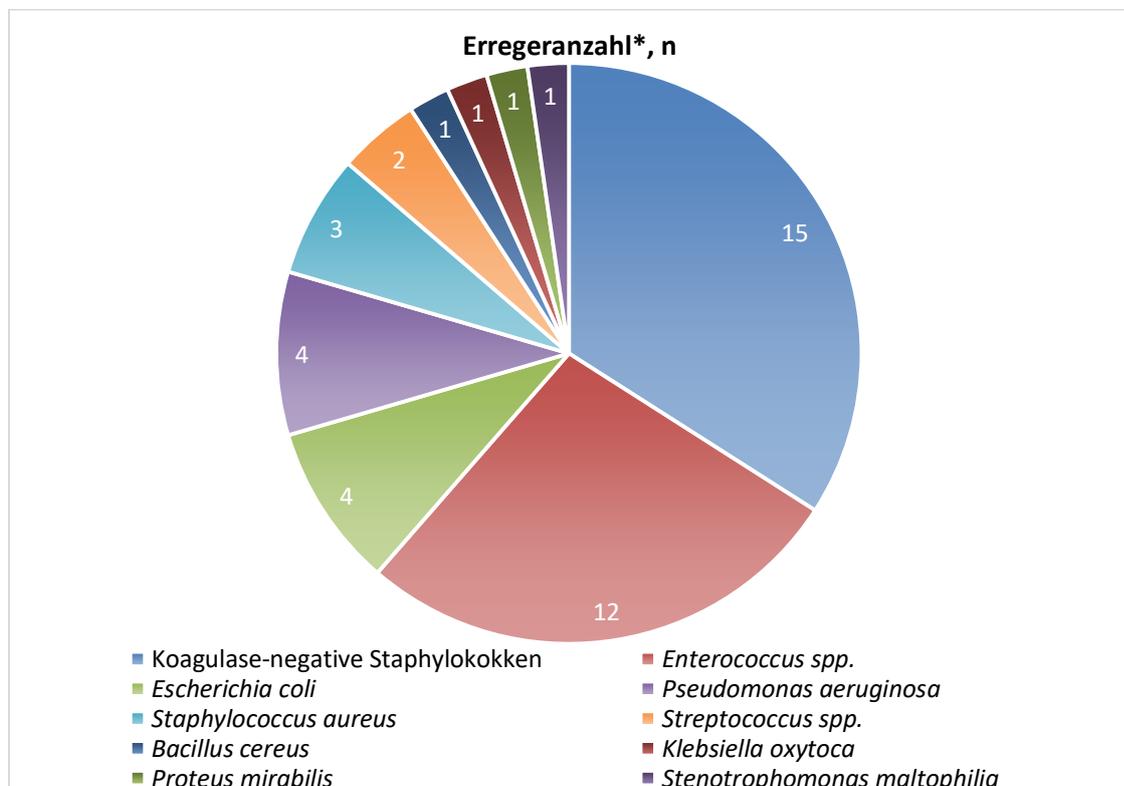


Abbildung 4. Bakteriellies Erregerspektrum bei MDI.

*44 Erreger aus 39 Fällen mit bakteriellen Infektionen

Tabelle 3. Spezielles Erregerspektrum bei MDI

Erreger	TGC n=16	ABW n=16	W&W n=15
Gram-positive Bakterien, n	9	16	8
<i>Bacillus cereus</i>	0	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1	0
<i>Enterococcus faecium</i>	4	5	1
<i>Enterococcus gallinarum</i>	0	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	5	2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	3	1
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0	0	1
<i>Streptococcus mitis</i>	0	0	1
Gram-negative Bakterien, n	5	0	6
<i>Escherichia coli</i>	0	0	2
<i>Escherichia coli</i> (3MRGN)	0	0	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4MRGN)	1	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (4MRGN)	1	0	0
Weitere Erreger, n	2	0	1
Influenza A	2	0	0
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	0	0	1

ABW, Antibiotikawechsel; MRGN, multiresistente Gram-negative Stäbchenbakterien; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

3.2.3 Resistogramme

In der TGC-Gruppe waren insgesamt 7 von den 14 Erregern sensibel getestet auf Tigecyclin. In 2 Fällen wurde zwar nicht auf Tigecyclin getestet, eine Sensibilität war aber prinzipiell anzunehmen (*E. faecium*, *S. haemolyticus*). In 6 von diesen 9 Fällen mit nachgewiesener oder vermuteter Tigecyclin-Sensibilität war Tigecyclin das einzige der eingesetzten Antibiotika, welches als sensibel getestet wurde (1x *S. epidermidis*, 2x *E. faecium*, 3x *S. haemolyticus*). Bei den 4 Infektionen mit *P. aeruginosa* bestand eine natürliche Resistenz gegen Tigecyclin. In 3 von 4 *P. aeruginosa*-Infektionen war der Erreger aber sensibel auf die anderen eingesetzten Antibiotika (Ceftazidim). Ein Fall von 4MRGN-*P. aeruginosa* war resistent auf alle in der 3. Therapielinie eingesetzten Antibiotika und wurde im Verlauf mit Colistin behandelt. Der Patient verstarb aber dennoch aufgrund eines septischen Schocks. In

nur 1 Fall konnte eine erworbene Resistenz gegen Tigecyclin, sowie alle anderen eingesetzten Antibiotika nachgewiesen werden (4MRGN *S. maltophilia* in der BAL). Eine Therapieänderung erfolgte nicht, da die Patientin anhaltend entfieberte.

In der ABW-Gruppe waren 14 von 16 Erregern sensibel getestet auf mindestens eines der verabreichten Antibiotika. In 1 Fall bestand eine natürliche Resistenz auf Meropenem und Clarithromycin bei *E. faecium*. Da der Patient entfieberte, wurde die Therapie nicht verändert. Bei 1 Patientin bestand eine natürliche Resistenz auf Vancomycin und Clarithromycin bei *E. gallinarum*, sowie eine zu erwartende Toleranz auf das zusätzlich eingesetzte Ceftazidim (Monticelli et al. 2018). Wegen fehlender Entfieberung wurde auf Piperacillin/Tazobactam und Linezolid umgestellt, worunter im Verlauf die Entfieberung eintrat.

In der W&W-Gruppe waren 11 von 14 Erregern sensibel getestet auf mindestens eines der eingesetzten Antibiotika. In 2 Fällen war keine Testung auf die verabreichten Antibiotika erfolgt, eine Sensibilität ist aber anzunehmen (Cefazolin bei *S. aureus* und Meropenem bei *S. mitis*). Es bestand in 1 Fall eine zu vermutende Resistenz auf Meropenem bei *S. epidermidis*, da Imipenem resistent getestet war. Der Patient entfieberte ohne Therapieumstellung.

3.3 Antibiotikatherapie

3.3.1 Erste Therapielinie

Als erste Therapielinie wurde in der TGC-Gruppe in 56 Fällen (61,5%), in der ABW-Gruppe in 50 Fällen (70,4%) und in der W&W-Gruppe in 25 Fällen (65,8) eine Monotherapie durchgeführt. Die restlichen Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus einem Breitspektrum-Beta-Laktam (z.B. Piperacillin/ Tazobactam oder Meropenem) und mindestens einem zusätzlichen Antibiotikum (z.B. Vancomycin oder Tobramycin). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Mono- und Kombinationstherapie zwischen den drei Therapiegruppen ($p=0,50$). Bis auf 2 Fälle erhielten alle Patienten Piperacillin/Tazobactam (75,5%) oder Ceftazidim (23,5%), entweder als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren Antibiotika. Piperacillin/Tazobactam wurde in der TGC-Gruppe in 87 Fällen (95,6%), in der ABW-Gruppe in 39 Fällen (54,9%) und in der W&W-Gruppe in 25 Fällen (65,8%)

verabreicht. Piperacillin/Tazobactam wurde signifikant häufiger in der TGC-Gruppe eingesetzt ($p < 0,001$). Ceftazidim wurde signifikant häufiger in der ABW-Gruppe und W&W-Gruppe verabreicht, als in der TGC-Gruppe ($p < 0,001$). Mit insgesamt 28 Fällen (14,0%) wurde Tobramycin am häufigsten in Kombination mit Piperacillin/Tazobactam oder Ceftazidim eingesetzt. Tobramycin wurde signifikant häufiger in der TGC-Gruppe eingesetzt ($p = 0,002$). Vancomycin war mit 22 Fällen (11,0%) die zweithäufigste Kombinationstherapie. Die eingesetzten Antibiotika sind in **Tabelle 4** dargestellt. **Abbildung 5** zeigt zusammengefasst die in der 1. Linie eingesetzten Antibiotikagruppen.

Tabelle 4. Antibiotika in 1. Therapielinie

Antibiotikum n (%)	TGC n=91	ABW n=71	W&W n=38	p-Wert
Monotherapie				<0,001^a
Piperacillin/Tazobactam	53 (58,2)	30 (42,2)	17 (44,7)	
Ceftazidim	3 (3,3)	20 (28,2)	8 (21,1)	
Kombinationstherapien				
Breitspektrum-Beta-Laktame				<0,001^a
Piperacillin/Tazobactam	34 (37,4)	9 (12,7)	8 (21,1)	
Ceftazidim	0	12 (16,9)	4 (10,5)	
Amoxicillin/Clavulansäure	1 (1,1)	0	0	
Ampicillin/Sulbactam	0	0	1 (2,6)	
Zusätzliche Antibiotika				0,002^a
Tobramycin	23 (25,3)	0	5 (13,2)	
Vancomycin	12 (13,2)	6 (8,5)	4 (10,5)	
Gentamicin	3 (3,3)	3 (4,2)	0	
Levofloxacin	1 (1,1)	3 (4,2)	1 (2,6)	
Fludoxacillin	0	3 (4,2)	1 (2,6)	
Ciprofloxacin	0	2 (2,8)	1 (2,6)	
Clindamycin	0	2 (2,8)	0	
Clarithromycin	0	1 (1,4)	1 (2,6)	
Metronidazol	0	0	1 (2,6)	
Doxycyclin	0	1 (1,4)	0	

^a χ^2 -Test nach Pearson; ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

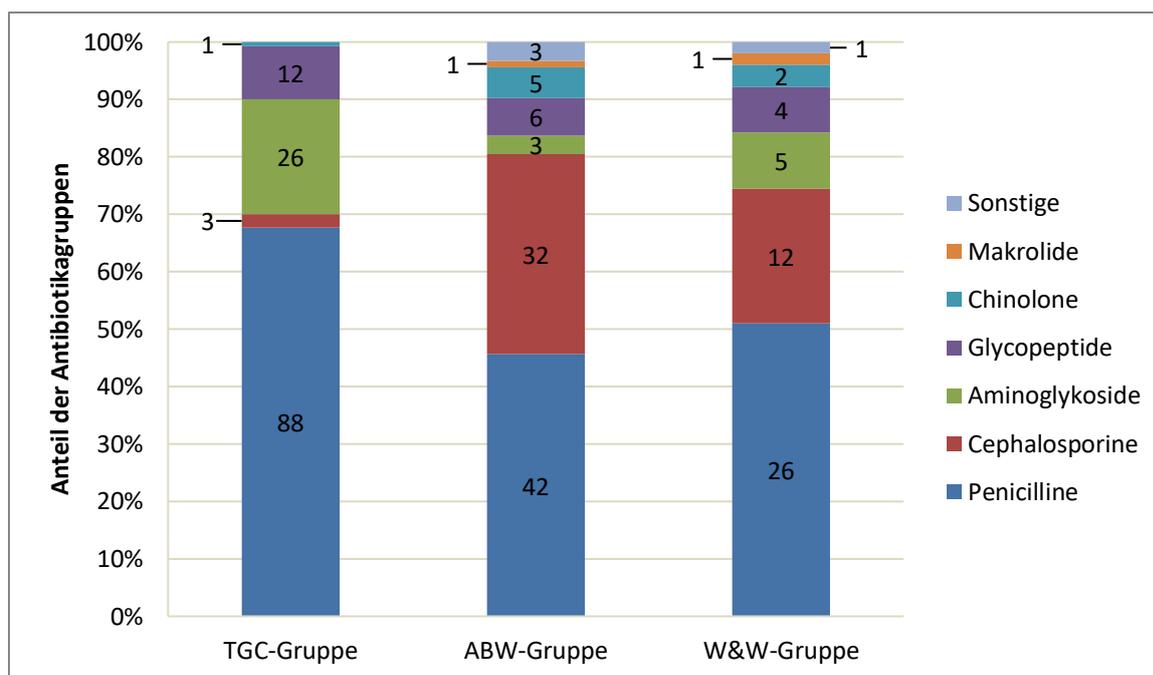


Abbildung 5. Antibiotikagruppen in 1. Therapielinie.

ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

3.3.2 Zweite Therapielinie

Als 2. Therapielinie wurde in der TGC-Gruppe in 30 Fällen (33,0%), in der ABW-Gruppe in 42 Fällen (59,2%) und in der W&W-Gruppe in 13 Fällen (34,2%) eine Monotherapie durchgeführt. Die Monotherapie wurde signifikant häufiger in der ABW-Gruppe eingesetzt ($p=0,002$). Im Rahmen der Monotherapie erhielten alle Patienten Meropenem. In der Kombinationstherapie wurde ebenfalls hauptsächlich Meropenem eingesetzt. Nur in 2 Fällen in der TGC-Gruppe wurde Imipenem verwendet. Vancomycin war mit insgesamt 78 Fällen (39,0%) das am häufigsten zusätzlich eingesetzte Antibiotikum. In der TGC-Gruppe wurde mit 46 Fällen (50,5%) häufiger Vancomycin in der 2. Therapielinie eingesetzt als in der ABW-Gruppe (25,3%) oder der W&W-Gruppe (36,8%). Der Unterschied bezüglich der zusätzlichen Antibiotika in der Kombinationstherapie war aber nicht signifikant ($p=0,06$). Die in der 2. Therapielinie verwendeten Antibiotika sind in **Tabelle 5** dargestellt. **Abbildung 6** zeigt zusammengefasst die in der 2. Linie eingesetzten Antibiotikagruppen.

Tabelle 5. Antibiotika in 2. Therapielinie

Antibiotikum n (%)	TGC n=91	ABW n=71	W&W n=38	p-Wert
Monotherapie				0,002^a
Meropenem	30 (33,0)	42 (59,2)	13 (34,2)	
Kombinationstherapie				
Carbapeneme				0,41 ^a
Meropenem	59 (64,8)	29 (40,8)	25 (65,8)	
Imipenem	2 (2,2)	0	0	
Zusätzliche Antibiotika				0,06 ^a
Vancomycin	46 (50,5)	18 (25,3)	14 (36,8)	
Tobramycin	10 (10,9)	2 (2,8)	6 (15,8)	
Clarithromycin	7 (7,7)	1 (1,4)	2 (5,2)	
Levofloxacin	5 (5,5)	3 (4,2)	3 (7,9)	
Penicillin	2 (2,2)	0	0	
Gentamicin	2 (2,2)	1 (1,4)	0	
Flucloxacillin	1 (1,1)	3 (4,2)	1 (2,6)	
Linezolid	1 (1,1)	1 (1,4)	1 (2,6)	
Ciprofloxacin	0	1 (1,4)	0	
Clindamycin	0	1 (1,4)	0	
Metronidazol	0	0	3 (7,9)	
Doxycyclin	0	1 (1,4)	0	
Cefazolin	0	0	1 (2,6)	

^a χ^2 -Test nach Pearson; ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

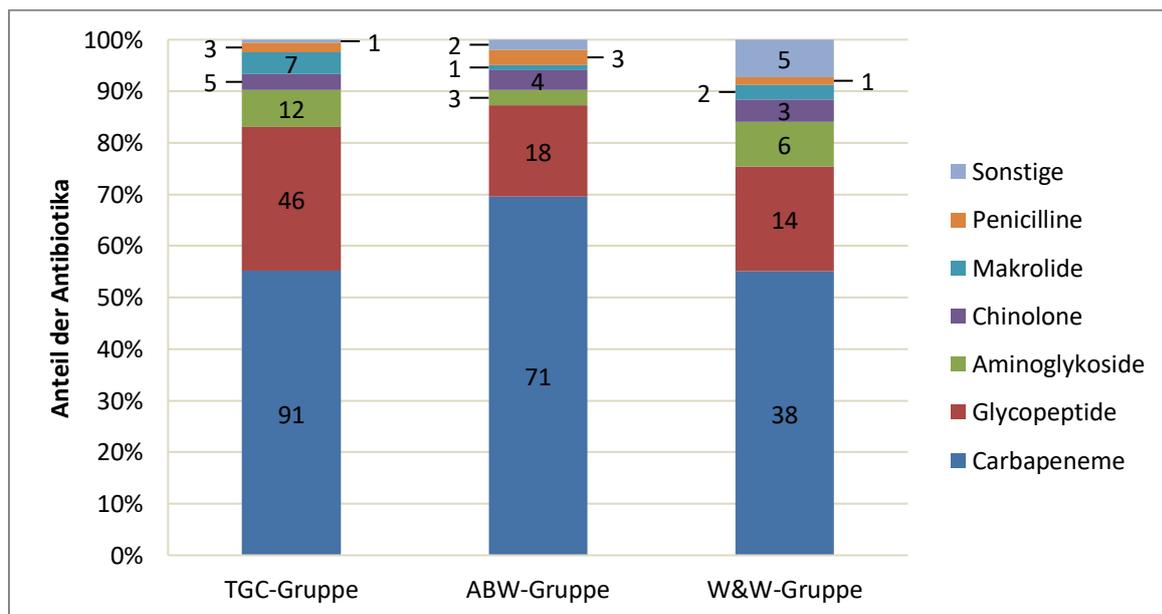


Abbildung 6. Antibiotikagruppen in 2. Therapielinie.

ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

3.3.3 Dritte Therapielinie

In der TGC-Gruppe erfolgte in allen Fällen eine Kombinationstherapie wovon 87 Fälle (95,6%) eine Kombination aus Tigecyclin und Ceftazidim waren. Tigecyclin wurde ausschließlich in der zugelassenen Dosierung von 100 mg als einmalige Anfangsdosis und 50 mg alle 12 Stunden gegeben. Ceftazidim wurde signifikant häufiger in der TGC-Gruppe als 3. Therapielinie eingesetzt als in der ABW-Gruppe (95,6% vs. 19,7%; $p < 0,001$). In der ABW-Gruppe erfolgte in 65 Fällen (91,5%) eine Kombinationstherapie. Es wurden signifikant häufiger Meropenem (54,9% vs. 2,2%; $p < 0,001$) und Piperacillin/Tazobactam (16,9% vs. 0%; $p < 0,001$) in der ABW-Gruppe eingesetzt als in der TGC-Gruppe. Vancomycin war nach Tigecyclin das häufigste zusätzlich eingesetzte Antibiotikum mit insgesamt 38 Fällen (23,5%). Vancomycin wurde häufiger in der ABW-Gruppe verwendet als in der TGC-Gruppe (46,5% vs. 5,5%). Eine statistische Auswertung der zusätzlichen Antibiotika wurde nicht durchgeführt, da die Therapie mit Tigecyclin in der TGC-Gruppe durch das Studiendesign vorgegeben war. Die in der dritten Therapielinie eingesetzten Antibiotika sind in **Tabelle 6** dargestellt. **Abbildung 7** zeigt zusammengefasst die in der 3. Linie eingesetzten Antibiotikagruppen.

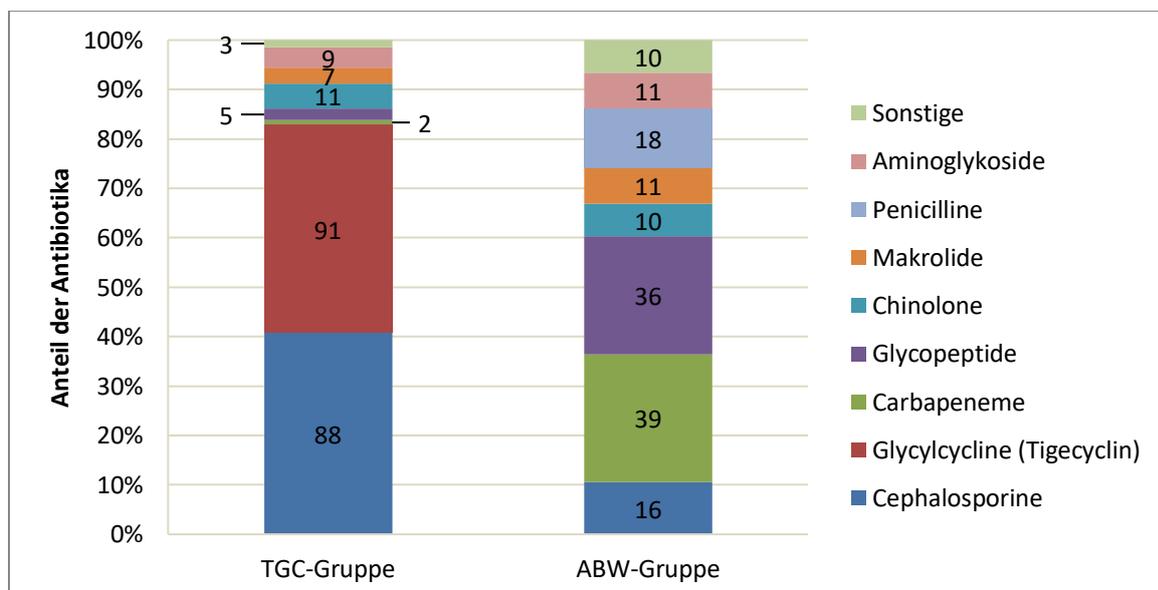


Abbildung 7. Antibiotikagruppen in 3. Therapielinie.

ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin.

Tabelle 6. Antibiotika in 3. Therapielinie

Antibiotikum n (%)	TGC n=91	ABW n=71	p-Wert
Monotherapie			*
Piperacillin/Tazobactam	0	3 (4,2)	
Ceftazidim	0	1 (1,4)	
Vancomycin	0	1(1,4)	
Cotrimoxazol	0	1(1,4)	
Kombinationstherapie			
Breitspektrum-Beta-Laktame			<0,001 ^a
Ceftazidim	87 (95,6)	14 (19,7)	
Meropenem	2 (2,2)	39 (54,9)	
Piperacillin/Tazobactam	0	12 (16,9)	
Ceftriaxon	1 (1,1)	0	
Zusätzliche Antibiotika			**
Tigecyclin	91 (100)	0	
Vancomycin	5 (5,5)	33 (46,5)	
Tobramycin	8 (8,8)	4 (5,6)	
Clarithromycin	7 (7,7)	11 (15,5)	
Levofloxacin	4 (4,4)	9 (12,7)	
Gentamicin	1 (1,1)	7 (9,9)	
Linezolid	0	7 (9,9)	
Ciprofloxacin	7 (7,7)	1 (1,4)	
Metronidazol	3 (3,3)	2 (2,8)	
Fosfomycin	0	1 (1,4)	
Teicoplanin	0	2 (2,8)	

^a χ^2 -Test nach Pearson; *keine statistische Auswertung erfolgt, da keine Fälle mit Monotherapie in der TGC-Gruppe vorkamen; **keine statistische Auswertung erfolgt, da Tigecyclin-Therapie in der TGC-Gruppe durch das Studiendesign vorgegeben war; ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin.

3.3.4 Therapiedauer

Die mediane Gesamtdauer der Antibiotikatherapie war in der TGC-Gruppe mit 23 Tagen (Spanne 9-55 Tage) signifikant länger als in der ABW-Gruppe (20 Tage; Spanne 10-44 Tage) und der W&W-Gruppe (18,5 Tage; Spanne 9-35) ($p=0,025$). Die mediane Dauer der Erstlinientherapie lag in allen 3 Gruppen bei 5 Tagen. In der W&W-Gruppe war die Zweitlinientherapie mit 12 Tagen (Spanne 6-30 Tage) im Median signifikant länger als in der TGC-Gruppe (8 Tage; Spanne 4-29 Tage) und der ABW-Gruppe (6 Tage; Spanne 4-18 Tage) ($p<0,001$). Dies ist aber dadurch

bedingt, dass in der W&W-Gruppe keine Therapieumstellung erfolgte. Im direkten Vergleich war die mediane Dauer der 2. Linie signifikant länger in der TCG-Gruppe als in der ABW-Gruppe (8 Tage vs. 6 Tage; $p=0,013$). Die Drittlinientherapie war ebenfalls signifikant länger in der TCG-Gruppe als in der ABW-Gruppe (9 Tage vs. 8 Tage; $p=0,043$). Die antibiotische Therapiedauer ist in **Tabelle 7** dargestellt.

Tabelle 2. Dauer der Antibiotikatherapie

Dauer der Antibiotikatherapie	TGC n=91	ABW n=71	W&W n=38	p-Wert
Gesamte Therapie, Tage				0,025^a
Median	23	20	18,5	
Spanne	9-55	10-44	9-35	
Dauer 1. Linie, Tage				0,51 ^a
Median	5	5	5	
Spanne	2-32	2-27	2-23	
Dauer 2. Linie, Tage				<0,001^a
Median	8	6	12	
Spanne	4-29	4-18	6-30	
Dauer 3. Linie, Tage				0,043^b
Median	9	8	*	
Spanne	3-25	4-24		

^aKruskal-Wallis-Test; ^bMann-Whitney-U-Test; *keine Angabe, da keine 3. Therapielinie in W&W-Gruppe erfolgt; ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

3.3.5 Kombinationstherapie

Die Häufigkeit an Kombinationstherapien war mit dem Wechsel der Therapielinien zunehmend. In der 1. Therapielinie erfolgte in insgesamt 69 Fällen (34,5%) eine Kombinationstherapie. In der 2. Linie erhielten in 115 Fällen (57,5%) Patienten eine Kombinationstherapie. Für die 3. Therapielinie wurden nur die TGC-Gruppe und die ABW-Gruppe berücksichtigt, da in der W&W-Gruppe nur die Zweitlinientherapie fortgesetzt wurde. Mit 156 Fällen (96,3%) wurde in der 3. Linie signifikant häufiger eine Kombinationstherapie durchgeführt als in der Erstlinien-therapie (34,5%) und der Zweitlinientherapie (57,5%) ($p<0,001$). Die Häufigkeit der Kombinationstherapien ist in **Abbildung 8** dargestellt.

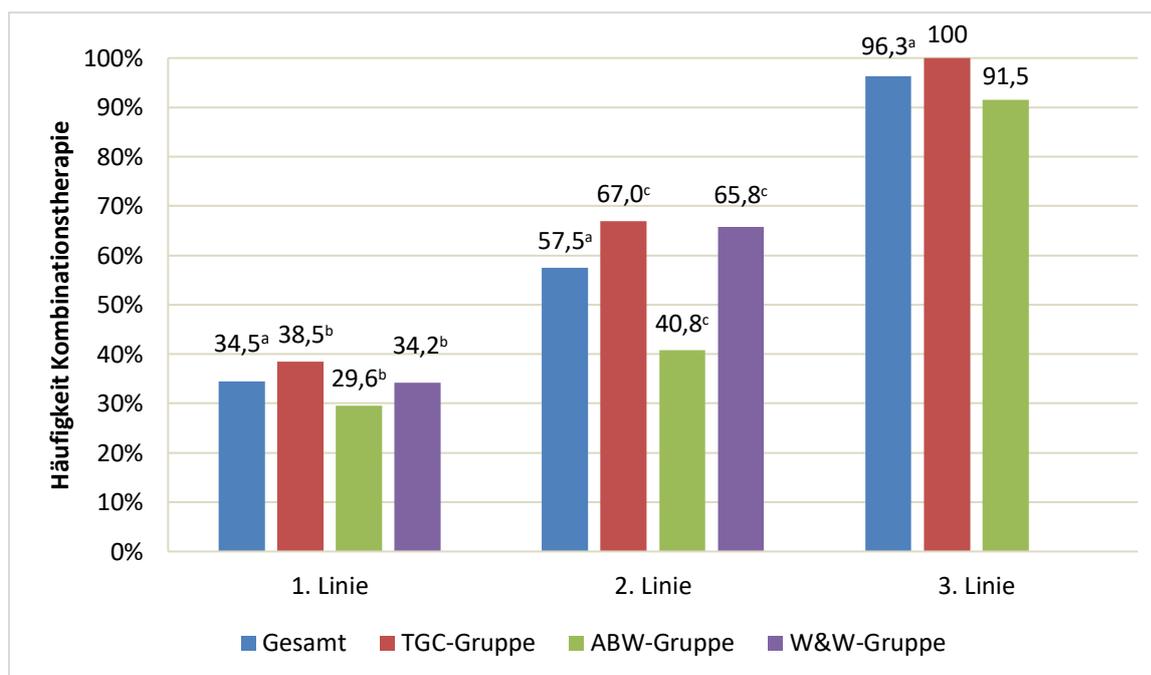


Abbildung 8. Häufigkeit der Kombinationstherapie.

ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait; ^a $p < 0,001$; ^b $p = 0,50$; ^c $p = 0,002$.

3.4 Antimykotische, antivirale und supportive Therapie

In insgesamt 178 Fällen (89,0%) wurde eine antimykotische Therapie parallel zur 3. Therapielinie bzw. bei p/r Fieber nach Zweitlinientherapie durchgeführt. Die Antimykotikagabe erfolgte empirisch oder gezielt bei Nachweis einer invasiven Pilzinfektion. In der TGC-Gruppe wurde in 81 Fällen (89,0%) antimykotisch behandelt. In der ABW-Gruppe waren es 63 Fälle (88,7%) und in der W&W-Gruppe 34 Fälle (89,5%). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit der antimykotischen Therapie zwischen den drei Therapiegruppen ($p = 0,99$). Das am häufigsten eingesetzte Antimykotikum war Voriconazol mit insgesamt 84 Fällen (42,0%). Voriconazol wurde mit 50,7% am häufigsten in der ABW-Gruppe eingesetzt. Caspofungin war mit 40 Fällen (20,0%) das zweithäufigste Antimykotikum und häufiger in der TGC-Gruppe (21,9%) und W&W-Gruppe (39,5%) eingesetzt als in der ABW-Gruppe (7,0%). Liposomales Amphotericin B wurde häufiger in der TGC-Gruppe (26,4%) eingesetzt als in der ABW-Gruppe (5,6%) oder der W&W-Gruppe (2,6%). Posaconazol wurde häufiger in der ABW-Gruppe (21,1%) eingesetzt als in der TGC-Gruppe (1,1%) oder der W&W-Gruppe (0%). Die Unterschiede in den

eingesetzten Antimykotika waren signifikant ($p < 0,001$). Die Häufigkeit der verwendeten Antimykotika ist in **Tabelle 8** dargestellt.

Tabelle 8. Antimykotische Therapie

	TGC n=91	ABW n=71	W&W n=38	p-Wert
Antimykotikatherapie, n (%)	81 (89,0)	63 (88,7)	34 (89,5)	0,99 ^a
Eingesetzte Antimykotika, n (%)				<0,001^a
Caspofungin	20 (21,9)	5 (7,0)	15 (39,5)	
Fluconazol	3 (3,3)	3 (4,2)	2 (5,3)	
Isavuconazol	1 (1,1)	0	0	
Liposomales Amphotericin B	24 (26,4)	4 (5,6)	1 (2,6)	
Posaconazol	1 (1,1)	15 (21,1)	0	
Voriconazol	32 (35,2)	36 (50,7)	16 (42,1)	

^a χ^2 -Test nach Pearson; ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

Antivirale Medikamente wurden in 49 Fällen (53,8%) in der TGC-Gruppe, in 16 Fällen (22,5%) in der ABW-Gruppe und in 6 Fällen (15,8%) in der W&W-Gruppe eingesetzt. Das am häufigsten verwendete Virostatikum war Aciclovir (95,8%). Weiterhin eingesetzt wurden Ganciclovir und Valganciclovir.

Ein Teil der Patienten erhielt G-CSF im Rahmen der Neutropenie. In der TGC-Gruppe wurde in 46 Fällen (50,5%), in der ABW-Gruppe in 21 Fällen (29,6%) und in der W&W-Gruppe in 22 Fällen (57,9%) mit G-CSF behandelt.

3.5 Therapieansprechen und 30-Tage-Mortalität

3.5.1 Therapieansprechen

Das Therapieansprechen der Gesamtpopulation lag bei 70,5%. Das Ansprechen lag in der TGC-Gruppe bei 73,6%, in der ABW-Gruppe bei 62,0% und in der W&W-Gruppe bei 78,9%. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Therapieansprechen zwischen den drei Gruppen ($p=0,12$). Patienten ≥ 60 Jahre hatten eine signifikant höhere Ansprechrate als Patienten unter 60 Jahre (80,6% vs. 61,7%; $p=0,005$). Auch

in der multivariaten Regressionsanalyse hatte ein Alter ≥ 60 Jahre einen positiven Effekt auf das Therapieansprechen (OR 3,10 [95% KI 1,34-7,20]; $p=0,008$). Geschlecht, ECOG-Status, Diagnose, Remissionsstatus, Neutropenie und Therapie der Grunderkrankung hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Therapieansprechen (**Tabelle 9**).

Tabelle 9. Therapieansprechen

	Therapieansprechen (Univariate Analyse)		Therapieansprechen (Regressionsanalyse)		
	n/N (%)	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Gesamt	141/200 (70,5)				
Therapiegruppe		0,12 ^a			0,10
TGC	67/91 (73,6)		0,27	0,06-1,17	0,08
ABW	44/71 (62,0)		0,19	0,04-0,87	0,03
W&W	30/38 (78,9)		Ref.		
Geschlecht		0,76 ^a			0,31
Männlich	74/107 (69,2)		1,6	0,64-4,06	
Weiblich	67/93 (72,0)		Ref.		
Alter		0,005^a			0,008
<60 Jahre	66/107 (61,7)		Ref.		
≥ 60 Jahre	75/93 (80,6)		3,10	1,34-7,20	
ECOG-Status*		0,09 ^a			0,49
0-1	128/173 (74,0)		2,08	0,26-16,81	
2-4	3/7 (42,9)		Ref.		
Diagnose		0,33 ^a			0,97
AML	83/122 (68,0)		1,476	0,11-20,27	0,771
ALL	19/26 (73,1)		0,792	0,05-12,09	0,867
HL	4/4 (100)		****	0,000-****	0,999
Keimzelltumor	1/2 (50,0)		0,950	0,001-621	0,988
MDS/MPN	4/4 (100)		****	0,000-****	0,999
MM	10/11 (90,9)		3,212	0,173	0,434
NHL	20/31 (64,5)		Ref.		
Remissionsstatus**		0,76 ^a			0,23
ED	52/78 (66,7)		0,859	0,19-3,88	0,844
CR	47/66 (71,2)		2,579	0,47-14,09	0,27
PR	18/22 (81,8)		11,180	0,97-128,2	0,052
Rezidiv	12/17 (70,6)		Ref.		
Refraktär	12/17 (70,6)		1,314	0,18-9,67	0,789

Fortsetzung Tabelle 9. Therapieansprechen

	Therapieansprechen (Univariate Analyse)		Therapieansprechen (Regressionsanalyse)		
	n/N (%)	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Neutropenie		0,09 ^a			0,51
Ja	114/168 (67,9)		0,641	0,17-2,42	
Nein	27/32 (84,4)		Ref.		
Neutropeniedauer		0,35 ^a			0,41
<21 Tage	76/103 (73,8)		0,639	0,22-1,87	
≥21 Tage	65/97 (67,0)		Ref.		
Therapie		0,13 ^a			0,65
Konv. CTx ^{***}	94/140 (67,1)		Ref.		
Kond. Autologe SZT	23/32 (71,9)		0,700	0,23-2,12	0,528
Kond. Allogene SZT	24/28 (85,7)		1,485	0,36-6,09	0,583
Fieberursache		<0,001^a			0,001
FUO	72/83 (86,7)		Ref.		
MDI	25/42 (59,5)		0,17	0,05-0,54	0,002
Pneumonie	44/75 (58,7)		0,19	0,07-0,49	0,001
CrP-Ratio^{*****}		<0,001^a			0,001
<0,4	83/96 (86,5)		6,11	2,58-14,48	
≥0,4	50/93 (53,8)		Ref.		
CrP initial		0,14 ^a			0,06
<100 mg/l	52/67 (77,6)		2,37	0,95-5,91	
≥100 mg/l	89/133 (66,9)		Ref.		

^aχ²-Test nach Pearson; *20 Fälle zensiert wegen fehlender Daten; **Remissionsstatus zu Beginn der CTx, die zur febrilen Neutropenie führte; ***106x Induktion ALL/AML, 25x Konsolidierung ALL/AML, 9x CTx NHL/MM; ****kein valider Wert, a.e. aufgrund der kleinen Subgruppe; *****11 Fälle zensiert wegen fehlender Daten; ABW, Antibiotikawechsel; AML, akute myeloische Leukämie; ALL, akute lymphatische Leukämie; CR, komplette Remission; CrP, C-reaktives Protein; CTx, Chemotherapie; ED, Erstdiagnose; FUO, Fieber unklarer Genese; HL, Hodgkin-Lymphom; KI, Konfidenzintervall; Kond. Konditionierung; Konv. Konventionelle; MDI, mikrobiologisch dokumentierte Infektion; MDS, myelodysplastisches Syndrom; MPN, myeloproliferative Neoplasie; MM, Multiples Myelom; NHL, Non-Hodgkin-Lymphom; OR, odds ratio; PR, partielle Remission; Ref., Referenzvariable; SZT, Stammzelltransplantation; TGC, Tigecyclin; Ref., Referenzvariable; W&W, Watch & Wait.

3.5.2 Therapieansprechen bei Neutropenie

Bei neutropenischen Patienten wurde in 50 Fällen (71,4%) in der TGC-Gruppe eine anhaltende Entfieberung erreicht. In der ABW-Gruppe zeigte sich in 37 Fällen (59,7%) und in der W&W-Gruppe in 27 Fällen (71,1%) ein Therapieansprechen (**Abbildung 9**). Es bestand kein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen bei neutropenischen Patienten zwischen den drei Gruppen ($p=0,13$).

Bei nicht-neutropenischen Patienten kam es in der TGC-Gruppe in 17 Fällen (89,5%), in der ABW-Gruppe in 7 Fällen (77,8%) und in der W&W-Gruppe in 3 Fällen (75,0%) zur anhaltenden Entfieberung. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Therapieansprechen zwischen den neutropenischen und den nicht-neutropenischen Patienten, weder in der TGC-Gruppe ($p=0,13$), noch in der ABW-Gruppe ($p=0,50$), noch in der W&W-Gruppe ($p=0,99$).

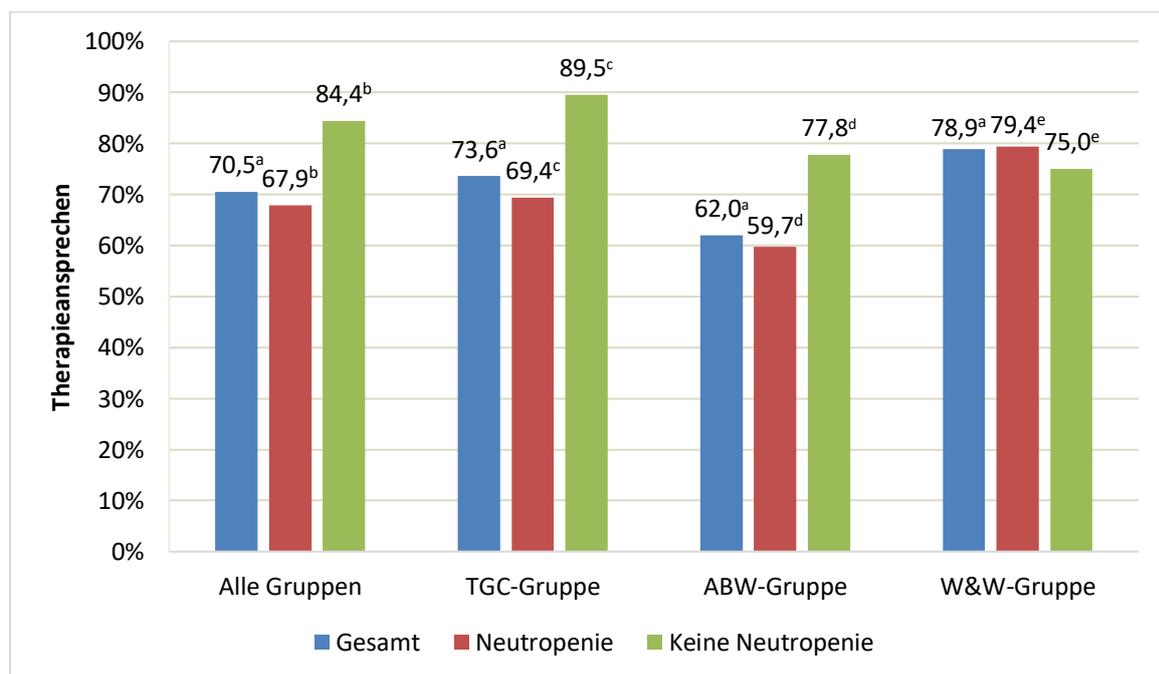


Abbildung 9. Therapieansprechen in Abhängigkeit von Neutropenie.

ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait; ^a $p=0,12$; ^b $p=0,09$; ^c $p=0,13$; ^d $p=0,50$; ^e $p=0,99$.

3.5.3 Therapieansprechen in Abhängigkeit von der Fieberursache

Patienten mit einer MDI oder Pneumonie hatten insgesamt ein signifikant geringeres Therapieansprechen als Patienten mit FOU (MDI: 59,5%; Pneumonie: 58,7%; FOU: 86,7%; $p < 0,001$), was sich auch in der Regressionsanalyse bestätigte. Im Vergleich mit FOU als Referenzvariable verringerten MDI (OR 0,17 [95% KI 0,05-0,54; $p = 0,002$]) und Pneumonie (OR 0,19 [95% KI 0,07-0,49]; $p = 0,001$) die Chance auf ein Therapieansprechen. In der Subgruppenanalyse zeigte sich in der TGC-Gruppe und in der ABW-Gruppe ebenfalls ein besseres Ansprechen für Patienten mit FOU (**Abbildung 10**). In der W&W-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen bezüglich der Fieberursache ($p = 0,48$).

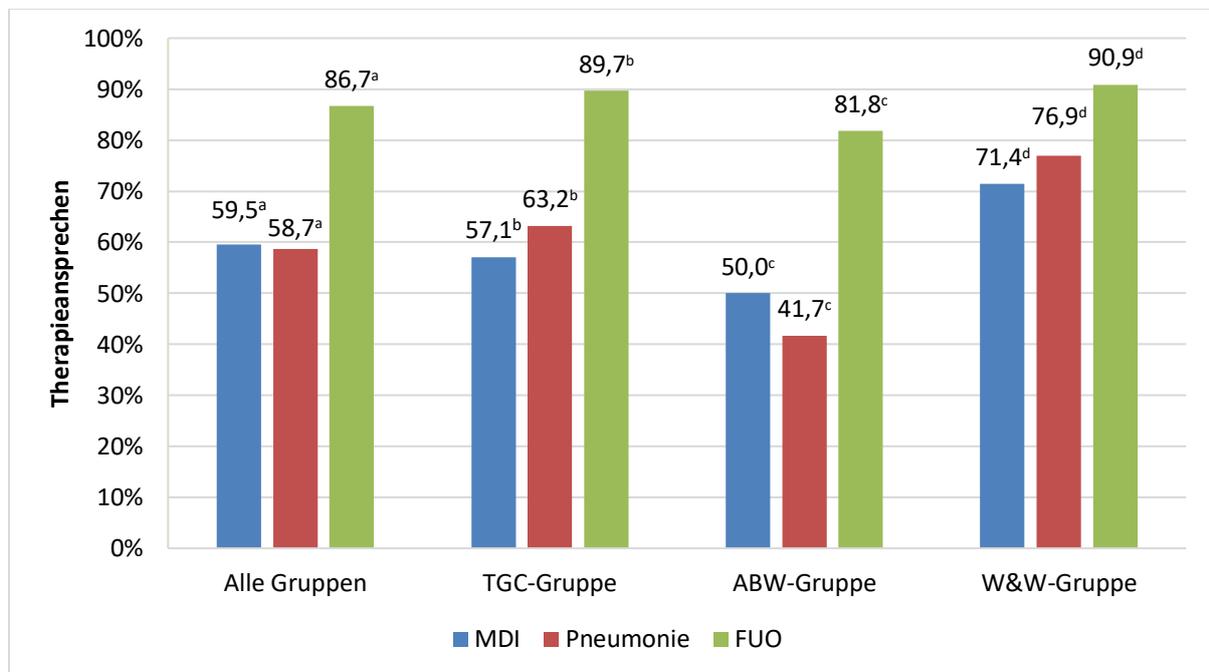


Abbildung 10. Therapieansprechen in Abhängigkeit von der Fieberursache.

ABW, Antibiotikawechsel; FOU, Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin); MDI, mikrobiologisch dokumentierte Infektionen; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait; ^a $p < 0,001$; ^b $p = 0,009$; ^c $p = 0,005$; ^d $p = 0,48$.

3.5.4 Therapieansprechen in Abhängigkeit vom C-reaktiven Protein

Der mediane CrP-Wert bei Versagen der Carbapenem-Therapie lag bei 127,0 mg/l in der TGC-Gruppe, bei 135,4 mg/l in der ABW-Gruppe und bei 150,0 mg/l in der W&W-

Gruppe. Im Verlauf war der mediane CrP-Wert signifikant höher in der ABW-Gruppe, als in der TGC- und W&W-Gruppe (TGC: 46,0 mg/l; ABW: 68,3 mg/l; W&W: 38,5 mg/l; $p=0,025$). Die mediane CrP-Ratio lag bei 0,36 in der TGC- und W&W-Gruppe und bei 0,50 in der ABW-Gruppe, ohne signifikanten Unterschied ($p=0,20$). Die mediane CrP-Ratio der Gesamtpopulation lag bei 0,41. Die CrP-Werte und Ratio sind in **Tabelle 10** dargestellt.

Patienten mit Neutropenie hatten im Median einen initialen CrP-Wert von 136,5 mg/l und nicht-neutropenische Patienten hatten einen medianen Wert von 101,1 mg/l. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen neutropenischen und nicht-neutropenischen Patienten ($p=0,44$).

Tabelle 10. C-reaktives Protein

	TGC n=91	ABW n=71	W&W n=38	p-Wert
CrP initial, mg/l				0,18 ^a
Median	127,0	135,4	150,0	
Spanne	10,2-326,5	26,0-569,3	20,9-402,6	
CrP Verlauf, mg/l				0,025^a
Median	46,0	68,3	38,5	
Spanne	1,5-255,3	5,8-460,5	5,6-477,6	
CrP-Ratio				0,20 ^a
Median	0,36	0,50	0,36	
Spanne	0,05-4,13	0,05-5,4	0,05-2,34	

^aKruskal-Wallis-Test; ABW, Antibiotikawechsel; CrP, C-reaktives Protein; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait; CrP initial, CrP Wert bei Versagen der Carbapenem-Therapie; CrP Verlauf, CrP-Wert 7 Tage (+/- 2 Tage) nach Versagen der Carbapenem-Therapie.

Die CrP-Ratio hatte Einfluss auf die Ansprechrate (**Tabelle 9**). Als Grenzwert wurde 0,4 gewählt, da der Median bei 0,41 lag. Patienten mit einer CrP-Ratio <0,4, also einem Rückgang des CrP-Wertes um mindestens 60%, hatten insgesamt ein besseres Therapieansprechen (CrP-Ratio <0,4 vs. $\geq 0,4$: 86,5% vs. 53,8%; $p<0,001$). Auch in der Regressionsanalyse hatte eine CrP-Ratio von <0,4 einen positiven Einfluss auf das Therapieansprechen (OR 6,11 [95% KI 2,58-14,48]; $p=0,001$). In der

TGC- und ABW-Gruppe hatten Patienten mit einer CrP-Ratio $<0,4$ ebenfalls ein besseres Therapieansprechen, während in der W&W-Gruppe der Unterschied nicht signifikant war (**Abbildung 11**).

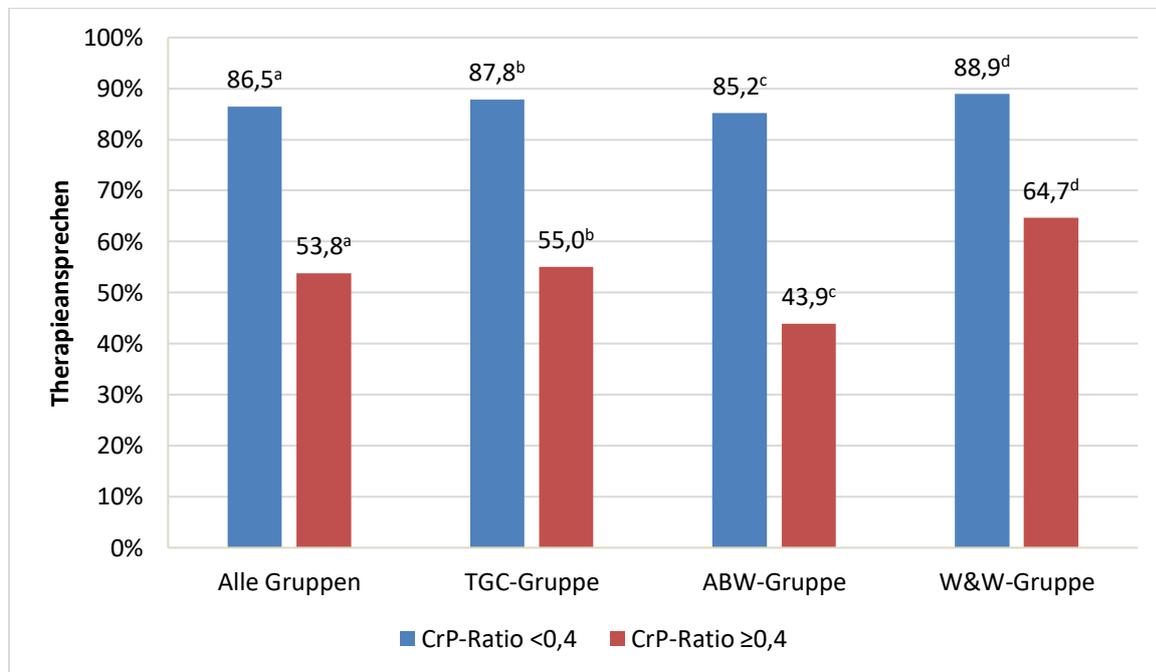


Abbildung 11. Therapieansprechen in Abhängigkeit von der CrP-Ratio.

ABW, Antibiotikawechsel; CrP, C-reaktives Protein; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait; ^a $p < 0,001$; ^b $p < 0,001$; ^c $p < 0,001$; ^d $p = 0,19$.

Es wurde untersucht, ob der initiale CrP-Wert bei Versagen der Carbapenem-Therapie Einfluss auf das Therapieansprechen hatte. Als Grenzwerte wurden 50 mg/l, 100 mg/l und 150 mg/l gewählt. In 29 Fällen (14,5%) lag der CrP-Wert unter 50 mg/l, in 67 Fällen (33,5%) unter 100 mg/l und in 114 Fällen (57,0%) unter 150 mg/l. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Ansprechen gesehen werden, weder für 50 mg/l (<50 mg/l vs. ≥ 50 mg/l: 75,9% vs. 69,6%; $p = 0,52$) noch für 100 mg/l (<100 mg/l vs. ≥ 100 mg/l: 77,6% vs. 66,9%; $p = 0,14$) noch für 150 mg/l (<150 mg/l vs. ≥ 150 mg/l: 71,9% vs. 68,6%; $p = 0,64$) (**Abbildung 12**).

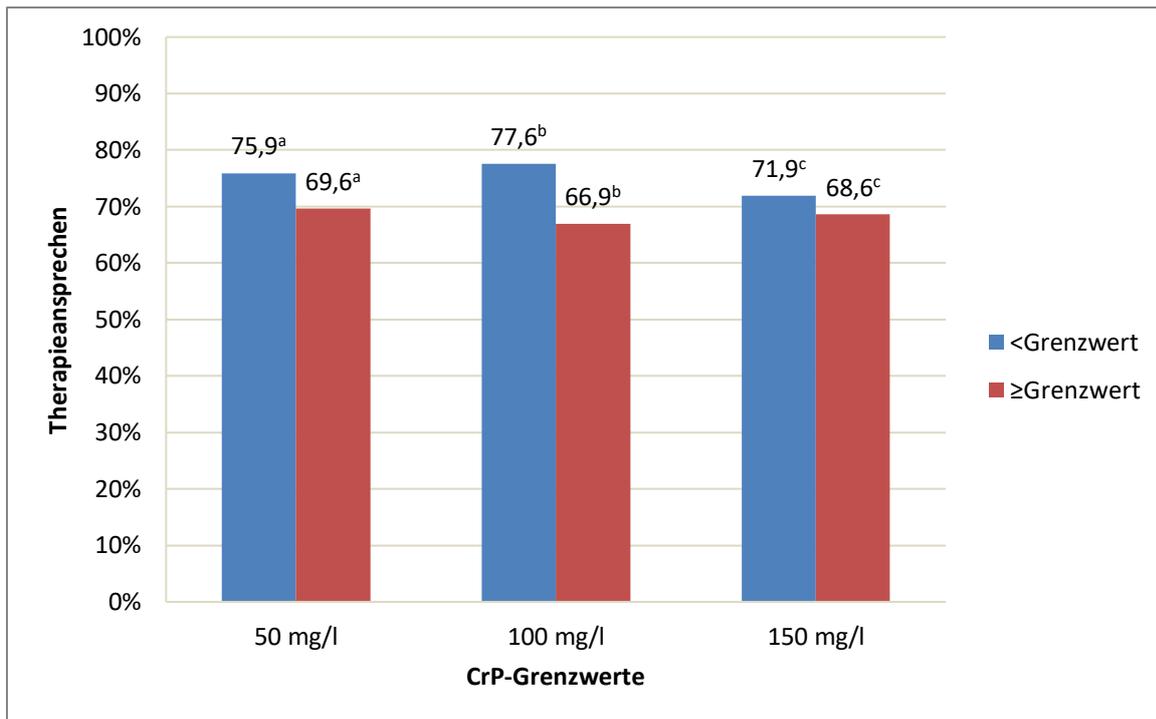


Abbildung 12. Therapieansprechen in Abhängigkeit vom initialen CrP-Wert.

CrP, C-reaktives Protein; ^a $p=0,52$; ^b $p=0,14$; ^c $p=0,64$.

Weiterhin wurde der Einfluss des initialen CrP-Wertes auf die Fieberursache untersucht. Bei Patienten mit einem initialen CrP-Wert von ≥ 50 mg/l konnte signifikant häufiger eine MDI oder Pneumonie nachgewiesen werden als bei einem Wert von < 50 mg/l (**Abbildung 13**). Für die Grenzwerte von 100 mg/l und 150 mg/l bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von MDI, Pneumonie oder FUO.

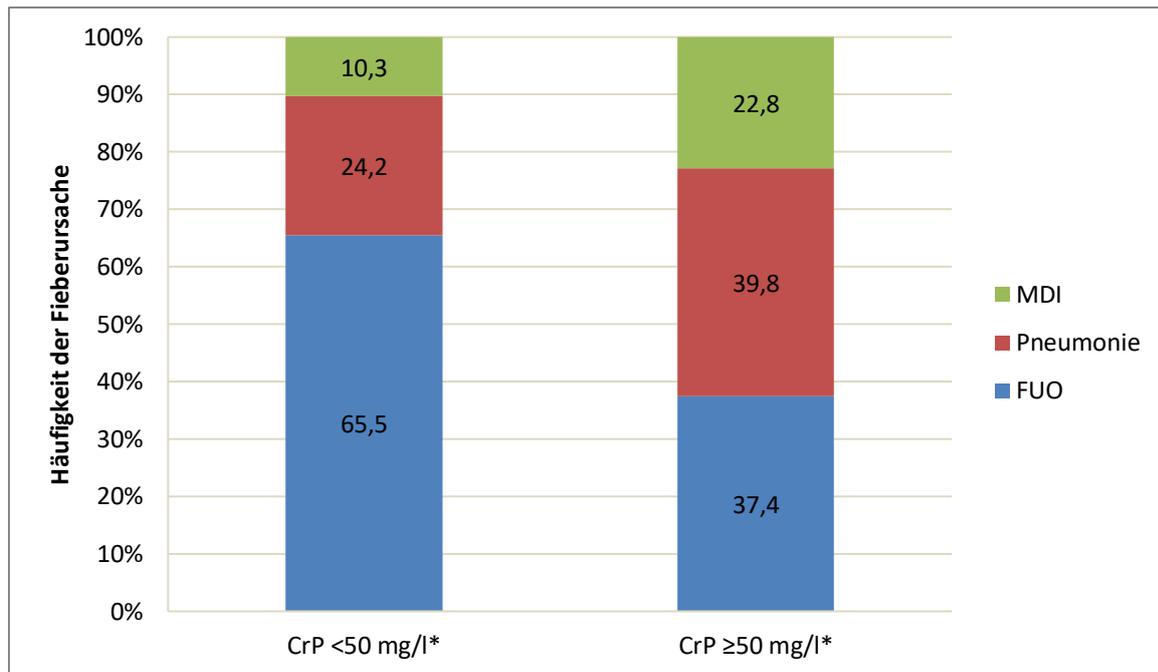


Abbildung 13. Fieberursache in Abhängigkeit vom initialen CrP-Wert.

CrP, C-reaktives Protein; FUO, Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin); MDI, mikrobiologisch dokumentierte Infektionen; * $p=0,019$.

3.5.5 Dauer bis zum Therapieansprechen

Im Median lag die Dauer zwischen Beginn der 2. Therapielinie (Carbapenem-Therapie) und p/r Fieber bei 4 Tagen in der TGC- und ABW-Gruppe. In der W&W-Gruppe war die Dauer mit 3 Tagen signifikant niedriger ($p=0,014$). Das bedeutet das in den meisten Fällen entweder das Fieber unter dem Carbapenem persistierte oder nach kurzer Entfieberung innerhalb von nur wenigen Tagen wieder auftrat. Die mediane Dauer vom Versagen der Carbapenem-Therapie bis zur Umstellung auf die 3. Therapielinie lag bei 0 Tagen. Das bedeutet, dass mindestens die Hälfte der Patienten in der TGC- und ABW-Gruppe noch am selben Tag nach Versagen der Carbapenem-Therapie umgestellt worden. Obwohl in beiden Gruppen der Median bei 0 Tagen lag gab es einen signifikanten Unterschied ($p=0,004$). Dies ist am ehesten auf die große Spannweite (0-25 Tage in der TGC-Gruppe) zurückzuführen, da durch die eingesetzte statistische Methode (Mann-Whitney-U-Test) nicht der Median direkt, sondern die Verteilung der Werte geprüft wird. Die Dauer vom Versagen der Carbapenem-Therapie bis zur anhaltenden Entfieberung lag im Median bei 2 Tagen (Spanne 1-5 Tage) in der TGC-Gruppe, bei 2 Tagen (Spanne 0-5 Tage) in der ABW-

Gruppe und bei 1 Tag (Spanne 1-5 Tage) in der W&W-Gruppe (**Tabelle 11**). Es gab keinen signifikanten Unterschied der Dauer bis zur Entfieberung zwischen den drei Therapiegruppen ($p=0,58$). Für 2 Fälle in der TGC-Gruppe und für einen Fall in der ABW-Gruppe wurden die Daten zensiert, da keine Entfieberung eingetreten war.

Tabelle 11. Dauer bis zur Entfieberung bei p/r Fieber

Dauer	TGC n=91	ABW n=71	W&W n=38	p-Wert
2. Linie bis p/r Fieber, Tage				0,014^a
Median	4	4	3	
Spanne	3-31	3-17	3-14	
p/r Fieber bis 3. Linie, Tage				0,004^b
Median	0	0	-	
Spanne	0-25	0-5	-	
Zeit bis Entfieberung, Tage^{**}				0,58^a
Median	2	2	1	
Spanne	1-5	0-5	1-5	

^aKruskal-Wallis-Test; ^bMann-Whitney-U-Test; ^{**}2 Fälle in der TGC-Gruppe und 1 Fall in der ABW-Gruppe zensiert, da keine Entfieberung eintrat; ABW, Antibiotikawechsel; p/r, persistierendes/rezidiertes; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

3.5.6 Entfieberung in Abhängigkeit von der Regeneration der Granulopoese

In insgesamt 93 Fällen (46,5%) trat die Entfieberung während der Neutropenie ein und davon kam es in 36 Fällen (18,0%) zur anhaltenden Entfieberung vor der Regeneration der Granulopoese. In 57 Fällen (28,5%) kam es innerhalb von 7 Tagen zur Regeneration und in 48 Fällen trat die Entfieberung erst nach Ende der Neutropenie ein. Somit kam es in 105 Fällen (74,5% aller Fälle mit Therapieansprechen) erst nach der Regeneration zur anhaltenden Entfieberung. Patienten, die 7 Tage nach Beginn der Drittlinientherapie bzw. nach Versagen der Carbapenem-Therapie noch neutropenisch waren, hatten ein signifikant geringeres Therapieansprechen, als bei Patienten, bei denen die Regeneration der Granulopoese eingetreten war (57,5% vs. 80,5%; $p<0,001$) (**Abbildung 14**).

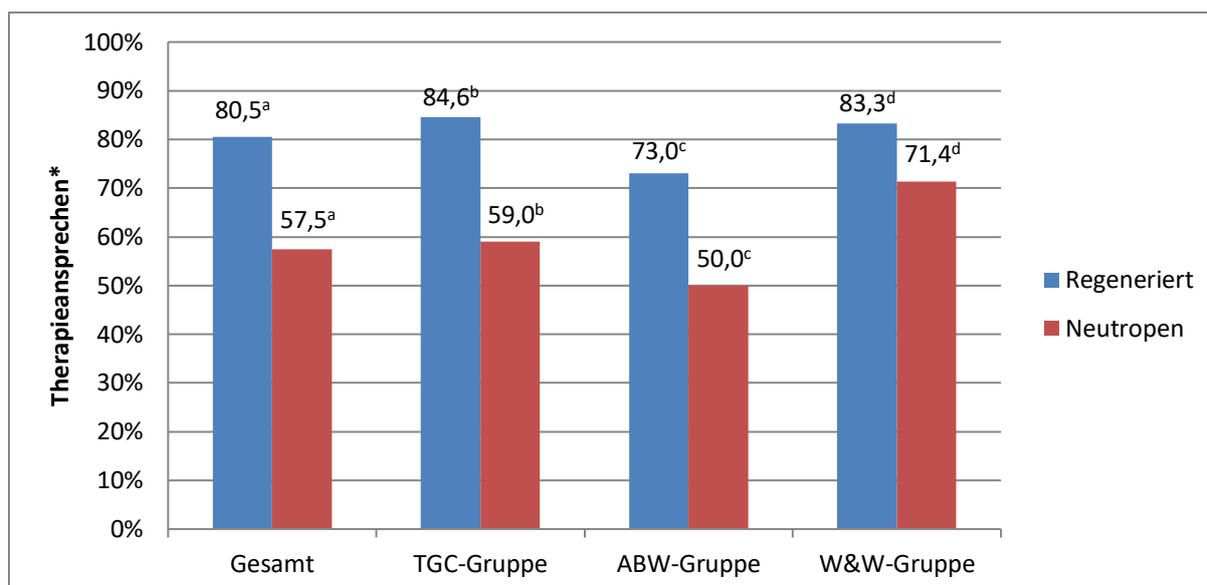


Abbildung 14. Therapieansprechen in Abhängigkeit von der Regeneration der Granulopoese.

*7 Tage nach Beginn der Drittlinientherapie bzw. nach Versagen der Carbapenem-Therapie; ABW, Antibiotikawechsel; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait; ^a $p < 0,001$; ^b $p = 0,006$; ^c $p = 0,046$; ^d $p = 0,39$.

3.5.7 30-Tage-Mortalität

Insgesamt sind 14 Patienten (7,0%) innerhalb von 30 Tagen nach Antibiotikawechsel bzw. nach Versagen der Carbapenem-Therapie verstorben. Die 30-Tage-Mortalität lag in der TGC-Gruppe bei 7,7% (7 Patienten), bei 7,0% (5 Patienten) in der ABW-Gruppe und bei 5,3% (2 Patienten) in der W&W-Gruppe. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tage-Mortalität zwischen den drei Gruppen ($p = 0,94$). Von den 14 Patienten starben 11 an Infektionskomplikationen (septischer Schock, Pneumonie). Drei Patienten starben am Progress der onkologischen Grunderkrankung. Es wurde der Effekt von verschiedenen Variablen auf die 30-Tage-Mortalität mittels univariater und Regressionsanalyse untersucht. In der univariaten Analyse zeigte sich eine signifikante Erhöhung der 30-Tage-Mortalität für Patienten mit hohem ECOG-Status, rezidivierender/refraktärer Grunderkrankung, geringerem Rückgang des CrP-Wertes, sowie Patienten, die keine anhaltende Entfieberung erreichten. In der Regressionsanalyse gab es allerdings keinen Einfluss dieser Faktoren auf die 30-Tage-Mortalität. Die 30-Tage-Mortalität mit Analyse der Einflussfaktoren ist in **Tabelle 12** dargestellt.

Tabelle 12. 30-Tage-Mortalität

	30-Tage-Mortalität (univariate Analyse)		30-Tage-Mortalität (Regressionsanalyse)		
	n/N (%)	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
30-Tage-Mortalität	14/200 (7,0)				
Tod durch Infektion	11/200 (5,5)				
Therapiegruppe		0,94 ^a			0,96
TGC	7/91 (7,7)		****	****	0,99
ABW	5/71 (7,0)		****	****	0,99
W&W	2/38 (5,3)		Ref.		
Geschlecht		0,42 ^a			0,89
Männlich	9/107 (8,4)		1,22	0,07-20,17	
Weiblich	5/93 (5,4)		Ref.		
Alter		0,42 ^a			0,78
<60 Jahre	5/93 (5,4)		Ref.		
≥60 Jahre	9/107 (8,4)		1,43	0,11-17,94	
ECOG-Status*		0,007^a			0,19
0-1	9/173 (5,2)		0,06	0,001-3,98	
2-4	3/7 (42,9)		Ref.		
Diagnose		0,06 ^a			0,49
AML	4/122 (3,3)		0,04	0-8,56	0,27
ALL	5/26 (19,2)		5,78	0,02-1519,4	0,54
HL	0/4		137,92	****	1,0
Keimzelltumor	0/2		0,003	****	1,0
MDS/MPN	0/4		****	****	0,99
MM	0/11		****	****	0,99
NHL	5/31 (16,1)		Ref.		
Remissionsstatus**		0,002^a			0,42
ED	3/78 (3,8)		1,19	0,016-85,61	0,94
CR	3/66 (4,5)		Ref.		
PR	0/22		****	****	0,99
Rezidiv	4/17 (23,5)		39,14	0,24-6469,1	0,16
Refraktär	4/17 (23,5)		0,12	8,30	0,33
Neutropenie		1,0 ^a			0,15
Ja	12/168 (7,1)		39,78	0,28-5698,0	
Nein	2/32 (6,3)		Ref.		
Neutropeniedauer		1,0 ^a			0,90
<21 Tage	7/103 (6,8)		1,31	0,02-87,69	
≥21 Tage	7/97 (7,2)		Ref.		
Therapie		0,63 ^a			0,77
Konv. CTx***	11/140 (7,9)		Ref.		
Kond. Autologe SZT	1/31 (3,1)		****	****	0,99
Kond. Allogene SZT	2/28 (7,1)		5,69	0,05-654,35	0,47

Fortsetzung Tabelle 12. 30-Tage-Mortalität

	30-Tage-Mortalität (univariate Analyse)		30-Tage-Mortalität (Regressionsanalyse)		
	n/N (%)	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Entfiebung		0,03^a			0,71
Ja	6/141 (4,3)		1,60	0,13-19,68	
Nein	8/59 (13,6)		Ref.		
Fieberursache		0,12^a			0,56
FUO	5/83 (6,0)		Ref.		
MDI	6/42 (14,3)		2,29	0,07-73,63	0,64
Pneumonie	3/75 (4,0)		6,74	0,21-220,49	0,28
CrP-Ratio^{*****}		0,01^a			0,12
<0,4	1/96 (1,0)		0,02	0-2,86	
≥0,4	10/93 (10,8)		Ref.		
CrP initial		0,56^a			0,40
<100 mg/l	6/67 (8,9)		3,49	0,189-64,42	
≥100 mg/l	8/133 (6,0)		Ref.		

^a χ^2 -Test nach Pearson; *20 Fälle zensiert wegen fehlender Daten; ** Remissionsstatus zu Beginn der CTx, die zur febrilen Neutropenie führte; ***106x Induktion ALL/AML, 25x Konsolidierung ALL/AML, 9x CTx NHL/MM; ****kein valider Wert, a.e. aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen; *****11 Fälle zensiert wegen fehlender Daten; ABW, Antibiotikawechsel; AML, akute myeloische Leukämie; ALL, akute lymphatische Leukämie; CR, komplette Remission; CrP, C-reaktives Protein; CTx, Chemotherapie; ED, Erstdiagnose; FUO, Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin); HL, Hodgkin-Lymphom; Kond. Konditionierung; Konv. Konventionelle; MDI, mikrobiologisch dokumentierte Infektion; MDS, myelodysplastisches Syndrom; MPN, myeloproliferative Neoplasie; MM, Multiples Myelom; NHL, Non-Hodgkin-Lymphom; PR, partielle Remission; Ref., Referenzvariable; SZT, Stammzelltransplantation; TGC, Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

Bei Patienten, die keine anhaltende Entfiebung erreichten, war die 30-Tage-Mortalität signifikant höher als bei Patienten, die anhaltend entfieberten (13,6% vs. 4,3%; $p=0,03$) (**Abbildung 15**).

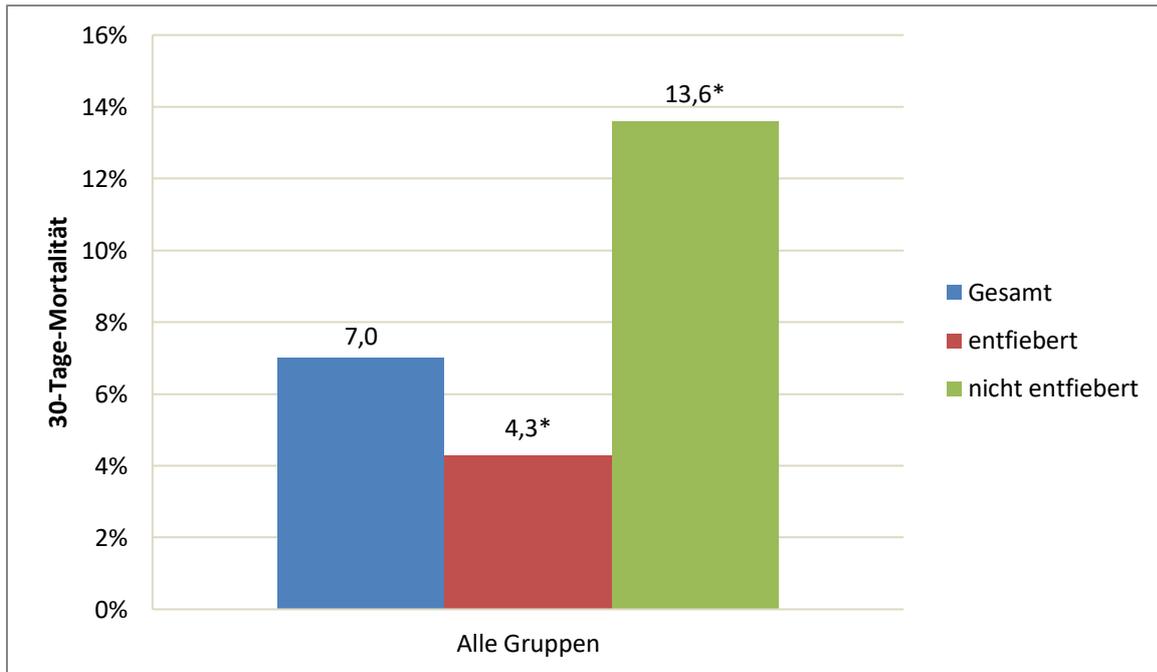


Abbildung 15: 30-Tage-Mortalität in Abhängigkeit vom Therapieansprechen.

* $p=0,03$.

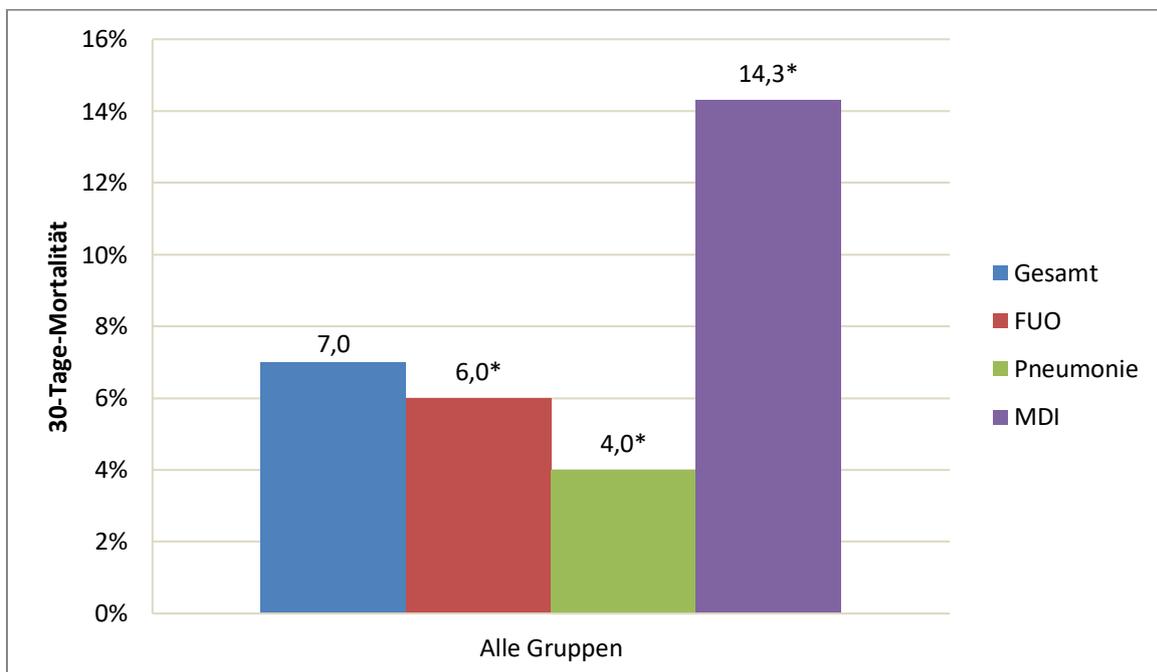


Abbildung 16. 30-Tage-Mortalität in Abhängigkeit von der Fieberursache.

FUO, Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin); MDI, mikrobiologisch dokumentierte Infektionen; * $p=0,12$.

Für Patienten mit MDI zeigte sich zwar eine Tendenz zur höheren 30-Tage-Mortalität (**Abbildung 16**), der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (TGC: 6,0%; ABW: 4,0%; W&W: 14,3%; $p=0,12$). Von den 6 verstorbenen Patienten mit MDI, konnten bei 2 Patienten zwei Erreger gleichzeitig nachgewiesen werden (*E. faecium* und *P. aeruginosa* sowie *P. aeruginosa* sensibel und 4MRGN). Bei den anderen Patienten wurden *S. epidermidis* (1 Fall), *E. faecium* (2 Fälle) und *S. aureus* (1 Fall) nachgewiesen. Sepsis war die Todesursache in allen 6 Fällen.

Patienten mit einem ECOG-Status von 2-4 bei der stationären Aufnahme hatten eine höhere 30-Tage-Mortalität als Patienten mit einem besseren ECOG-Status (ECOG 0-1 vs. 2-4: 5,2% vs. 42,9%; $p=0,002$), allerdings hatten nur 7 Patienten einen ECOG-Status von 2-4. Die CrP-Ratio hatte ebenfalls Einfluss auf die Mortalität (**Abbildung 17**). In Fällen mit einer CrP-Ratio von $<0,4$, also einem stärkeren Abfall des CrP-Wertes im Verlauf, bestand eine deutlich geringere 30-Tage-Mortalität (CrP-Ratio $<0,4$ vs. $\geq 0,4$: 1,0% vs. 10,8%; $p=0,01$). Die 30-Tage-Mortalität war tendenziell höher in Fällen mit ALL (19,2%) oder NHL (16,1%) als bei AML (3,3%). Der Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p=0,06$). Kein Patient mit MM, HL, MDS/MPN oder Keimzelltumor verstarb im Rahmen des p/r Fiebers. Patienten, die im Rezidiv oder bei refraktärer Grunderkrankung behandelt wurden, hatten mit jeweils 23,5% eine höhere 30-Tage-Mortalität, als Patienten in kompletter (4,5%) oder partieller (0%) Remission, oder bei Erstdiagnose (3,8%). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,002$). In der Regressionsanalyse hatte keine Variable einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität (**Tabelle 12**).

Insgesamt 6 Patienten verstarben während der Neutropenie, 2 in der TGC-Gruppe, 3 in der ABW-Gruppe und 1 in der W&W-Gruppe. Von den 6 verstorbenen Patienten hatten 4 eine MDI und 2 hatten FUO. Alle 6 Patienten waren mit Antimykotika behandelt.

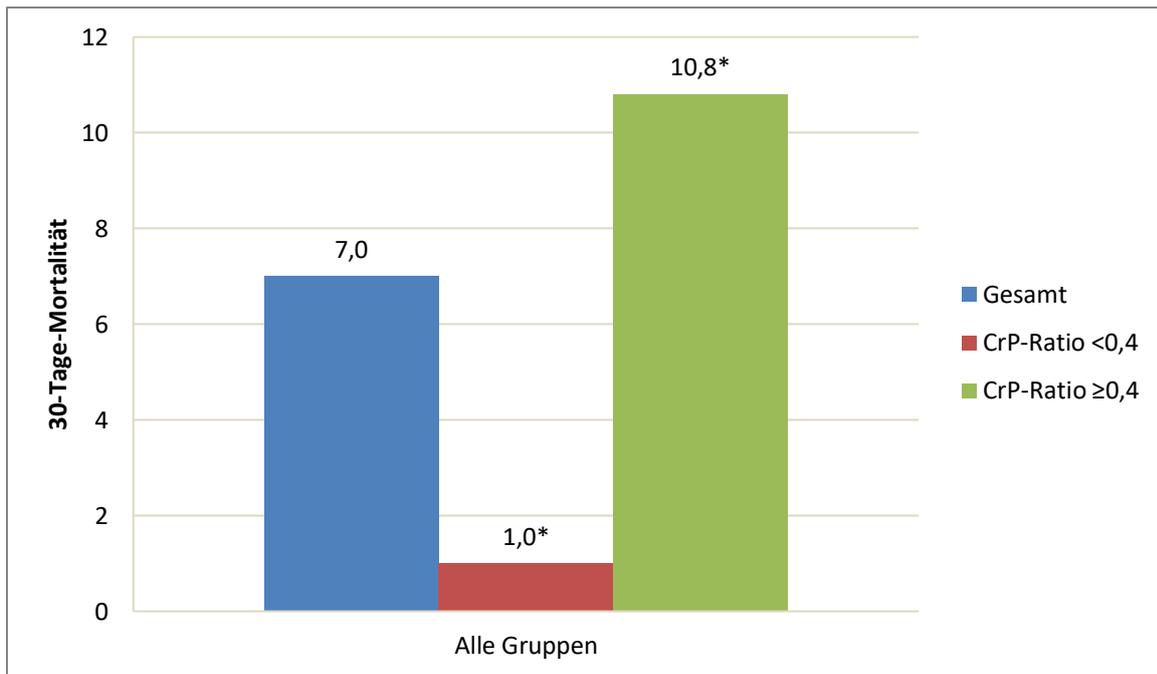


Abbildung 17. 30-Tage-Mortalität in Abhängigkeit von der CrP-Ratio.

CrP, C-reaktives Protein; * $p=0,01$.

4. Diskussion

In dieser Studie wurden 200 Fälle von 176 Patienten mit hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen und p/r Fieber (trotz Carbapenem-Therapie) nach CTx analysiert. Es wurden Daten von Patienten erfasst, die an der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg über einen Zeitraum von fast 16 Jahren behandelt wurden. Dadurch gibt diese Studie einen guten Einblick in die Behandlung des p/r Fiebers im klinischen Alltag. Hierbei wurden drei Therapiegruppen verglichen: Einsatz des Reserve-Antibiotikums Tigecyclin (TGC-Gruppe), Antibiotikawechsel ohne Einsatz von Tigecyclin (ABW-Gruppe) und Belassen der antibiotischen Therapie (W&W-Gruppe). In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen oder der 30-Tage-Mortalität zwischen den drei Therapiegruppen nachgewiesen werden. Wie die Ergebnisse dieser Studie zu werten sind, soll im Folgenden diskutiert werden.

4.1 Antibiotikaumstellung bei persistierender/rezidivierter febriler Neutropenie

Intensive CTx und die SZT haben aufgrund der langen Neutropeniephasen bzw. Immunsuppression ein erhebliches Infektionsrisiko. Ohne adäquate antibiotische Therapie wären viele dieser Behandlungen nicht möglich. Viele Studien und Metaanalysen befassen sich deshalb mit der Frage nach der optimalen Antibiotikatherapie bei febriler Neutropenie (Paul et al. 2010; Horita et al. 2017). Die initiale empirische Therapie ist insgesamt gut untersucht und es existieren klare Empfehlungen zum Einsatz von Antibiotika in der 1. Therapielinie (Freifeld et al. 2011; Klastersky et al. 2016; Heinz et al. 2017). Es gibt aber nur wenige Studien, die sich mit der optimalen antibiotischen Therapie bei p/r Fieber befassen. Noch weniger Studien haben die Wirksamkeit einer Drittlinientherapie untersucht.

Ein Vergleich der Ansprechraten zwischen verschiedenen Studien wird durch die sehr unterschiedlichen Kriterien für das Therapieansprechen erschwert. Gerade in retrospektiven Studien ist die Beurteilung klinischer Symptome schwierig zu objektivieren, weshalb sich in dieser hier vorgelegten Studie auf Entfieberung als objektivierbaren Wert zur Beurteilung des Therapieansprechens beschränkt wurde.

Die meisten Leitlinien für die Behandlung von febriler Neutropenie empfehlen keine generelle Umstellung der antibiotischen Therapie bei klinisch stabilen Patienten mit persistierendem Fieber, insbesondere nicht bei FUO (Klastersky et al. 2016; Heinz et al. 2017). Allerdings gibt es nur wenige Studien, die dieses Vorgehen überprüft haben. Zwei Studien haben prospektiv und Placebo-kontrolliert den Einsatz von Glykopeptiden in der Zweitlinientherapie untersucht. Für die zusätzliche Gabe von Vancomycin zu Piperacillin/Tazobactam konnte in einer Studie mit 165 Patienten kein signifikanter Vorteil im Therapieansprechen gegenüber Placebo gezeigt werden (Vancomycin vs. Placebo: 95% vs. 92%; $p=0,52$). Bemerkenswert sind die relativ hohe Rate an Entfieberungen und der hohe Anteil (72,7%) an Patienten mit FUO (Cometta et al. 2003). Ursache ist möglicherweise der Ausschluss von Patienten mit Gram-negativen Bakteriämien oder mit Nachweis von Piperacillin/Tazobactam-resistenten Gram-positiven Erregern sowie klinisch instabilen Patienten. Dadurch wurde vielleicht eine Gruppe mit insgesamt niedrigem Risiko selektioniert. Weiterhin musste die Entfieberung nur mindestens 3 Tage anhalten um als Therapieansprechen zu gelten. Für Teicoplanin, als zusätzliche Therapie zu Imipenem in der Zweitlinientherapie, konnte ebenfalls kein Vorteil gegenüber Placebo festgestellt werden (Erjavec et al. 2000). In der Teicoplanin-Gruppe erreichten 44,6% der Patienten eine Entfieberung und in der Placebo-Gruppe waren es 46,6%. Interessant ist der deutliche Unterschied im Vergleich zur Studie von Cometta et al. (2003), die Ansprechraten von 92% (Placebo-Gruppe) bis 95% (Vancomycin-Gruppe) berichteten. Dies lässt sich aber durch die unterschiedlichen Ansprechkriterien erklären, da Erjavec et al. (2000) eine Therapieumstellung nach Beginn des Studienprotokolls als Nichtansprechen gewertet hatten. Betrachtet man in der Studie von Cometta et al. (2003) nur die Patienten, die unter der Studientherapie entfieberten, sind die Ansprechraten von 46-49% vergleichbar mit denen von Erjavec et al. (2000).

In der hier vorgelegten Studie mit 200 Fällen lag das Therapieansprechen einer 3. Therapielinie oder Watch & Wait-Strategie bei insgesamt 70,5%. Eine Drittlinientherapie wurde in 162 Fällen verabreicht. Die Ansprechraten lagen zwischen 62,0% in der ABW-Gruppe und 73,6% in der TGC-Gruppe. Das Ansprechen einer 3. Therapielinie nach einer Carbapenem-basierten Zweitlinientherapie lag in einer prospektiven Studie bei 70,6% (Schiel et al. 2006). Allerdings hatten nur 17 Patienten die Randomisierung in die 3. Therapielinie erreicht. In einer Studie mit 251 Fällen von 109 Kindern mit febriler Neutropenie wurde das Ansprechen einer Drittlinientherapie

mit Meropenem und Glykopeptiden untersucht (Kobayashi et al. 2013). Das Therapieansprechen lag bei 58%. Es ist aber auch hier die geringe Zahl der Fälle (n=24) zu beachten, die eine Drittlinientherapie erhalten hatten. In einer der bisher größten randomisierten Studien über Zweit- und Drittlinientherapie bei febriler Neutropenie wurden Patienten in der 2. Therapielinie randomisiert mit Vancomycin oder Aminoglykosiden zusätzlich zu einer Kombination von Acylaminopenicillin (Azlocillin oder Piperacillin) und einem Drittgenerations-Cephalosporin behandelt (Link et al. 1994). Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied in den Ansprechraten (Vancomycin vs. Aminoglykosid: 52,9% vs. 55,4%; $p=0,87$). In derselben Studie wurden die Patienten in der 3. Therapielinie entweder mit einer Kombination aus Acylaminopenicillin und einem Drittgenerations-Cephalosporin (n=40) oder Imipenem (n=59) randomisiert behandelt. Beide Gruppen erhielten zusätzlich Rifampicin, Amphotericin B und 5-Flucytosin. Die Ansprechraten lagen in der Acylaminopenicillin/Cephalosporin-Gruppe bei 62,5% und in der Imipenem-Gruppe bei 79,7%. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,07$). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus dieser Studie, allerdings sind die in der publizierten Studie eingesetzten Antibiotikakombinationen heute nicht mehr geläufig. Weiterhin sind aufgrund des Alters der Studie (aus den Jahren 1985-1991) mögliche Veränderungen im Erregerspektrum, sowie der Resistenzlage zu beachten.

In dieser aktuellen Studie konnte in der Watch & Wait-Gruppe ein Ansprechen von 78,9% verzeichnet werden. Es konnte zwar hier ein relativ hohes Therapieansprechen einer Drittlinientherapie gezeigt werden, es gab aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Antibiotikatherapien und der Watch & Wait-Strategie (TGC: 73,6%; ABW: 62,0%; W&W: 78,9%; $p=0,12$).

Die 30-Tage-Mortalität lag in der Gesamtpopulation bei 7,0% und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den 3 Therapiegruppen (TGC: 7,7%; ABW: 7,0%; W&W: 5,3%; $p=0,94$). Die Mortalitätsraten in den bereits genannten Studien zu persistierender febriler Neutropenie (FUO und dokumentierte Infektionen) lagen bei 7,0% bis 9,9% (Link et al. 1994; Erjavec et al. 2000; Cometta et al. 2003) und sind vergleichbar mit denen aus dieser Studie.

Letztendlich konnte bisher keine Studie den Nutzen eines generellen Antibiotikawechsels bei persistierender febriler Neutropenie nachweisen, weder in der Zweitlinien- noch in der Drittlinientherapie. Allerdings sind die relativ geringe Anzahl

der Patienten in den Studien und der Ausschluss von wichtigen Subgruppen wie Gram-negativen Bakteriämien und klinisch instabilen Patienten in einigen Studien zu beachten. Diese Studie kommt insgesamt zu vergleichbaren Ergebnissen und unterstützt die Empfehlung der meisten Leitlinien, keine generelle Antibiotikaaumstellung vorzunehmen.

4.2 Tigecyclin bei febriler Neutropenie

Obwohl Tigecyclin nur für intraabdominelle Infektionen und Hautinfektionen in Deutschland zugelassen ist, wird Tigecyclin auch bei der Behandlung von Pneumonien und Blutstrominfektionen eingesetzt. Zwei Metaanalysen mit 7434 bzw. 7689 Fällen zeigten aber bei schweren Infektionen für Tigecyclin ein schlechteres Therapieansprechen und eine höhere Mortalität als in den Kontrollgruppen, selbst für die Hauptindikationen von Haut- und intraabdominellen Infektionen (Prasad et al. 2012; Shen et al. 2015). Blutstrominfektionen waren in diesen Studien aber ausgeschlossen. In einer Metaanalyse von 24 Studien über Blutstrominfektionen mit insgesamt 1961 Patienten konnte ein Vorteil für Tigecyclin bezüglich des klinischen Ansprechens gezeigt werden (OR 1,76, [95% KI 1,26-2,45]; $p=0,001$). Die Mortalität war allerdings nicht signifikant verbessert (Wang et al. 2017).

Diese Studien bezogen sich jedoch hauptsächlich auf immunkompetente Patienten. In einer Studie mit 207 Patienten, die wegen schwerer Infektionen mit Tigecyclin behandelt wurden, hatten insgesamt 129 Patienten (62,3%) eine solide oder hämatologische Neoplasie (Bassetti et al. 2010). Allerdings hatten nur 29 Patienten (14%) eine schwere Neutropenie (ANC $<500/\mu\text{l}$). Die Ansprechrate lag insgesamt bei 73%. Die Ansprechraten waren niedriger bei empirischer Therapie von febriler Neutropenie (58%), Pneumonie (67%) und Bakteriämie (70%). Zu bedenken sind auch hier die geringen Fallzahlen in den Untergruppen ($n=12$ für die empirische Therapie der febrilen Neutropenie). In einer retrospektiven Studie mit 110 kritisch kranken onkologischen Patienten konnte eine ähnlich gute Ansprechrate gezeigt werden (Chemaly et al. 2009). Von den Patienten hatten 64 (58%) eine hämatologische Neoplasie und 31 (28%) waren neutropenisch (ANC $<500/\mu\text{l}$). Neutropenische Patienten hatten unter Tigecyclin eine Ansprechrate von 67%.

Nur wenige prospektive Studien haben gezielt die Wirksamkeit von Tigecyclin bei febriler Neutropenie untersucht. Im Rahmen der Erstlinientherapie konnte Tigecyclin in Kombination mit Piperacillin/Tazobactam das Therapieansprechen im Vergleich zur Piperacillin/Tazobactam-Monotherapie verbessern (Bucaneve et al. 2014). Mit Tigecyclin lag die Ansprechrate bei 67,9% und bei 44,3% ohne Tigecyclin. Die Mortalitätsrate war aber nicht signifikant besser unter Tigecyclin im Vergleich zu Placebo (8,5% vs. 7,3%; $p=0,40$). Von den Patienten, die nicht auf die Monotherapie mit Piperacillin/Tazobactam ansprachen, erhielten 34 Patienten Tigecyclin in der 2. Linie. Bei den 26 auswertbaren Fällen wurden Ansprechraten von 69% bei MDI und 86% bei FUO berichtet. Die Effektivität von Tigecyclin in der Zweitlinientherapie bei febriler Neutropenie konnte in einer prospektiven Studie von 125 Patienten mit hämatologischen Neoplasien gezeigt werden (Zhou et al. 2018). Alle 125 Patienten hatten Tigecyclin in Kombination mit anderen Antibiotika erhalten, nach Versagen der Erstlinientherapie. Das Therapieansprechen lag bei 68,0%, allerdings gab es keine Kontrollgruppe. Insgesamt ist das Ansprechen einer Tigecyclin-Kombinationstherapie der genannten Studien vergleichbar mit dem Therapieansprechen in dieser hier vorgelegten Studie. In der TGC-Gruppe lag das Ansprechen insgesamt bei 73,6%. Neutropenische Patienten in der TGC-Gruppe hatten ein Ansprechen von 69,4%. In der Studie von Zhou et al. (2018) lag die Mortalität mit 18,4% allerdings deutlich höher als in dieser hier vorgelegten Studie (7,7% für TGC-Gruppe). Dieser Unterschied könnte durch das Design der Studie von Zhou et al. (2018) bedingt sein, da eine Verschlechterung des klinischen Zustandes ein Einschlusskriterium war.

In einer retrospektiven Studie mit 35 Patienten, die Tigecyclin bei febriler Neutropenie erhalten hatten, wurde ein Ansprechen von 43% berichtet (Schwab et al. 2014). Auch diese Patienten waren bereits antibiotisch vorbehandelt (im Median 2 Vortherapien) und die Kriterien für das Therapieansprechen waren vergleichbar mit dieser vorgelegten Studie (Fieberfreiheit für ≥ 7 Tage). Der deutliche Unterschied im Therapieansprechen (43% vs. 73,6%) könnte durch die kleinere Fallzahl bedingt sein und dadurch, dass in der Studie von Schwab et al. (2014) nicht alle Patienten im Rahmen einer Drittlinientherapie behandelt wurden. Außerdem wurden klinische Infektzeichen (außer Fieber) in der hier vorgelegten Studie nicht beim Therapieansprechen berücksichtigt.

In einer retrospektiven Studie über 27 Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Blutstrominfektionen durch multiresistente Gram-negative Erreger (im Sinne von 4MRGN) zeigte Tigecyclin eine Ansprechrate von 62,5% (Zhou et al. 2019). Zwar waren neutropenische Patienten miteingeschlossen, die genaue Anzahl wurde aber nicht angegeben. Im Vergleich dazu konnten in dieser Studie hier nur 4 MDI mit MRGN nachgewiesen werden, wovon 3 Blutstrominfektionen waren. Nur 1 von den 3 Patienten entfieberte anhaltend und 1 Patient verstarb an den Folgen der Sepsis. Aufgrund der geringen Anzahl der Fälle kann durch diese Studie keine Aussage zur Effektivität von Tigecyclin bei MRGN getroffen werden.

In **Tabelle 13** ist eine Übersicht der diskutierten Studien zu Tigecyclin bei Fieber/Infektionen in Neutropenie dargestellt.

Tigecyclin scheint eine akzeptable Alternative bei der Behandlung von febriler Neutropenie bzw. Infektionen bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen zu sein, was diese Studie mit einer guten Ansprechrate von 73,6% in der Drittlinientherapie bestätigt. Im direkten Vergleich zu anderen Antibiotika (ABW-Gruppe) zeigte sich aber keine statistisch signifikante Überlegenheit von Tigecyclin (62,0% vs. 73,6%; $p=0,16$). Zu bedenken ist hierbei, dass Tigecyclin bei der Behandlung von febriler Neutropenie immer mit mindestens einem anti-pseudomonalem Antibiotikum kombiniert werden muss. In dieser Studie wurde Tigecyclin in 95,6% der Fälle mit Ceftazidim kombiniert. Dadurch ist es schwer den Therapieerfolg einem speziellen Antibiotikum zuzuordnen. Im Vergleich zur Watch & Wait-Strategie konnte für Tigecyclin aber letztendlich kein Vorteil gezeigt werden (W&W vs. TGC: 78,9% vs. 73,6%; $p=0,69$), sodass ein genereller Einsatz von Tigecyclin bei p/r febriler Neutropenie nicht empfohlen werden kann.

Tabelle 13. Tigecyclin bei Fieber/Infektionen in Neutropenie (Studienübersicht)

Autor/Jahr (Studienzeitraum)	Studienart	Fälle (n) Neutropenie (n) Tigecyclin (n)	Vortherapien (n)	Behandlungsgrund	Therapieansprechen	Mortalität
Chemaly et al. 2009 (2005-2006)	retrospektiv	110 31 110	1	FUO, MDI, Pneumonie, CDI	67,7% (21/31)	k. A. für neutropenische Patienten
Bassetti et al. 2010 (2007-2010)	prospektiv	207 29 207	k. A.	FUO, MDI, Pneumonie, CDI	58,3% (7/12)	k. A.
Bucaneve et al. 2014 (2008-2010)	prospektiv	390 390 187	0	FUO, MDI, Pneumonie, CDI	TGC: 67,9% (127/187) Kein TGC: 44,3% (90/203)	TGC: 8,6% (16/187) Kein TGC: 7,4% (15/203)
Schwab et al. 2014 (2006-2009)	retrospektiv	35 35 35	1-5	FUO, MDI, Pneumonie, CDI	42,8% (15/35)	22,9% (8/35)
Pugliese et al. 2017 (2002-2012)	retrospektiv	100 100 29	1	Neutropenische Entero-kolitis mit oder ohne MDI	k. A.	TGC: 6,9% (2/29) Kein TGC: 29,6% (21/71)
Zhou et al. 2018 (2014-2016)	prospektiv	125 125 125	1	FUO, MDI, Pneumonie, CDI	68,0% (85/125)	18,4% (23/125)
Zhou et al. 2019 (2013-2017)	retrospektiv	27 k. A.* 16	≥1	Blutstrominfektion mit multiresistenten Erregern	62,5% (10/16)	37,5% (6/16)
Diese Studie 2021 (2003-2019)	retrospektiv	200 200 91	2	FUO, MDI, Pneumonie	TGC: 73,6% (67/91) ABW: 62,0% (44/71) W&W: 78,9% (30/38)	TGC: 7,7% (7/91) ABW: 7,0% (5/71) W&W: 5,3% (2/38)

*neutropenische Patienten eingeschlossen, aber keine genaue Angabe; FUO, Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin); MDI, mikrobiologisch dokumentierte Infektion; CDI, klinisch dokumentierte Infektion (clinically documented infection); k. A., keine Angabe; TGC, Tigecyclin; ABW, Antibiotikawechsel ohne Tigecyclin; W&W, Watch & Wait.

4.3 Fieberursache bei persistierender/rezidivierter febriler Neutropenie

In dieser Studie wurde in 42 Fällen (21,0%) eine MDI nachgewiesen, wovon 38 Fälle (19,0%) Blutstrominfektionen waren. Diese Häufigkeit ist vergleichbar mit anderen Studien. In einer Studie mit 687 Fieberepisoden wurden 245 Episoden als Durchbruchfieber, im Sinne eines p/r Fiebers, gewertet (Nam et al. 2016). Mit 16,3% war der Anteil von Fieberepisoden mit MDI ähnlich hoch wie in dieser Studie. Ein nicht unerheblicher Anteil an Patienten entwickelt demnach eine MDI unter Antibiotika. Diese Ergebnisse bestätigen die Relevanz der erneuten mikrobiologischen Diagnostik trotz laufender antibiotischer Therapie.

Insgesamt wurden in dieser Studie 44 bakterielle Erreger nachgewiesen. Davon waren 75,0% Gram-positiv. Die häufigsten Erreger waren Koagulase-negative Staphylokokken und Enterokokken. Im Gram-negativen Bereich waren *E. coli* und *P. aeruginosa* am häufigsten. In den letzten Jahren wurde zwar über eine Zunahme von Gram-negativen Erregern bei febriler Neutropenie berichtet (Gustinetti et al. 2016; Beyar-Katz et al. 2017), diese Daten beziehen sich aber meist auf die erste Fieberepisode. Bei rezidiviertem Fieber kann das Erregerspektrum aber verändert sein und es können weniger Gram-negative Erreger nachweisbar sein als bei der ersten Fieberepisode (Nam et al. 2016).

Die Ansprechrate von MDI lag insgesamt bei 59,5% und war signifikant geringer als bei FUO (59,5% vs. 86,7%; $p < 0,001$) aber vergleichbar zu Fällen mit Pneumonie (58,7%). In der TGC- und ABW-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein geringeres Ansprechen von MDI und Pneumonie im Vergleich zu FUO. Es gab aber keinen Unterschied zwischen der TGC- und ABW-Gruppe bezüglich der Ansprechraten von MDI, Pneumonie und FUO. Aufgrund der wenigen Studien zur Drittlinientherapie und den geringen Fallzahlen ist ein Vergleich bezüglich des Ansprechens der verschiedenen Fieberursachen schwierig. In Studien zu febriler Neutropenie zeigte sich aber ebenfalls ein besseres Ansprechen für Patienten mit FUO (50-92,9%) als bei Lungeninfiltraten (25-61,3%) oder bei MDI (36,7-81,5%) (Link et al. 1994; Erjavec et al. 2000; Schiel et al. 2006).

Die 30-Tage-Mortalität war in dieser Studie tendenziell höher in Fällen mit MDI, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (TGC: 6,0%; ABW: 4,0%; W&W: 14,3%; $p = 0,12$). Die Mortalität durch Blutstrominfektionen bei onkologischen

Patienten konnte über die Jahre deutlich von ca. 25% auf 6% gesenkt werden (Beyar-Katz et al. 2017), wobei auch hier hauptsächlich Studien zur Erstlinientherapie betrachtet wurden. Die Ergebnisse dieser hier vorgelegten Studie könnten darauf hinweisen, dass Patienten mit p/r febriler Neutropenie und MDI generell eine höhere Mortalität haben. Aufgrund der geringen Fallzahl (6/42) ist, aber keine definitive Aussage möglich.

Die hohe Rate von Entfieberungen bei FUO in dieser Studie unterstützt die Empfehlung der meisten Leitlinien, keine Umstellung der antibiotischen Therapie durchzuführen, wenn keine Fieberursache gefunden werden kann. Dennoch sollte bei persistierendem Fieber neben der klinischen auch eine gründliche mikrobiologische und radiologische Diagnostik durchgeführt werden, um mögliche Infektionen adäquat zu diagnostizieren und zu behandeln.

4.4 Antibiotische und antimykotische Therapie

Beta-Laktam-Antibiotika bildeten die Basis für die meisten antibiotischen Therapien in dieser Studie und am häufigsten wurden Ceftazidim, Piperacillin/Tazobactam und Meropenem eingesetzt. Piperacillin/Tazobactam wurde in der Erstlinientherapie häufiger in der TGC-Gruppe eingesetzt als in der ABW- und W&W-Gruppe. Ursache könnte die Umstellung der bevorzugten Erstlinientherapie in unserer Klinik von Ceftazidim auf Piperacillin/Tazobactam sein, welche 2012 erfolgte. In einigen Studien konnte seitdem ein geringeres Ansprechen für Ceftazidim in der initialen empirischen Therapie gezeigt werden, auch wenn die Mortalität nicht höher war (Horita et al. 2017). Kombinationstherapien waren mit 34,5% seltener in der ersten Therapielinie als in der Zweit- und Drittlinientherapie (57,5% bzw. 96,3%). Vancomycin und Tobramycin wurden am häufigsten als zusätzliche Antibiotika in der 1. Linie eingesetzt. Mehrere Metaanalysen konnten keinen Vorteil für eine empirische Therapie mit Glykopeptiden oder Aminoglykosiden zeigen (Paul et al. 2003; Beyar-Katz et al. 2017). Die Fieberursache in der ersten Therapielinie wurde nicht erfasst. Deshalb lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht feststellen, ob die Kombinationstherapie empirisch oder gezielt erfolgte. Dennoch ist davon auszugehen, dass ein Teil der zusätzlichen Antibiotika gezielt gegeben wurde, entweder bei Nachweis einer spezifischen Infektion oder klinischer Instabilität. Somit

wäre der Anteil von empirischer Kombinationstherapie in der ersten Therapielinie in dieser Studie relativ gering, was den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien entsprechen würde (Heinz et al. 2017).

In der zweiten Therapielinie erhielten alle Patienten in dieser Studie ein Carbapenem, bedingt durch die Einschlusskriterien. Zwar wird in den meisten Leitlinien keine generelle Umstellung auf Carbapeneme bei klinisch stabilen Patienten mit persistierender febriler Neutropenie empfohlen, ist aber nach eigener Erfahrung Realität in vielen Kliniken. In einer Umfrage in Japan zur antibiotischen Therapie von Infektionen bei AML berichteten 72% der 141 befragten Institutionen, dass sie die Therapie bei persistierendem Fieber umstellen würden, auch wenn der klinische Zustand des Patienten unverändert ist. Von den Befragten gaben 52% an, in diesem Fall zwischen Cephalosporinen und Carbapenemen zu wechseln oder um Aminoglykoside zu erweitern (Kimura et al. 2017).

In der Zweitlinientherapie in der vorgelegten Studie wurde häufiger eine Kombinationstherapie durchgeführt als in der 1. Linie (57,5% vs. 34,5%). Vancomycin war mit 78 Fällen (39,0%) das häufigste in Kombination eingesetzte Antibiotikum. Ob dies empirisch oder gezielt geschah, kann anhand der erhobenen Daten nicht gesagt werden, dennoch ist der Anteil an Kombinationstherapien in der 2. Therapielinie mit 57,5% relativ hoch. Dies steht im Gegensatz zu den Empfehlungen der Leitlinien, keine generelle Kombinationstherapie durchzuführen, da zwei randomisierte Studien keinen Nutzen einer Umstellung auf ein Glykopeptid in der Zweitlinientherapie feststellen konnten (Erjavec et al. 2000; Cometta et al. 2003).

In insgesamt 89,0% der Fälle wurde ein Antimykotikum zusätzlich aufgrund des p/r Fiebers verabreicht. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der antimykotischen Therapie zwischen den drei Therapiegruppen (TGC: 89,0%; ABW: 88,7%; W&W: 89,5%; $p=0,99$). Da nur in 37,5% aller Fälle pulmonale Infiltrate nachgewiesen wurden, war der größte Anteil der antimykotischen Therapie empirisch gegeben worden. Dieses Vorgehen entspricht den Erkenntnissen mehrerer Studien, dass eine empirische antimykotische Therapie das Therapieansprechen verbessern kann und weniger invasive Pilzinfektionen auftreten (Goldberg et al. 2008).

Eine antibiotische Drittlinientherapie wurde in 81,0% der Fälle durchgeführt. In 96,3% davon wurde eine Kombinationstherapie durchgeführt. Dieser hohe Anteil kann

dadurch bedingt sein, dass Tigecyclin nicht *Pseudomonas*-wirksam ist und daher immer mit einem anti-pseudomonalem Antibiotikum kombiniert wurde, meistens Ceftazidim. Da auch in der ABW-Gruppe alle Patienten bereits mit einem Carbapenem in der zweiten Linie behandelt wurden, kann eine Änderung zu einer Therapie mit ähnlich breitem Wirkspektrum meist nur durch eine Kombinationstherapie erreicht werden. In der TGC-Gruppe wurde in 95,6% der Fälle eine Kombination aus Ceftazidim und Tigecyclin eingesetzt. Die ABW-Gruppe war aber bezüglich der Antibiotikatherapie deutlich heterogener, weshalb die ABW-Gruppe möglicherweise benachteiligt war, auch wenn der Unterschied letztendlich nicht signifikant war (TGC vs. ABW: 73,6% vs. 62,0%; $p=0,16$). In 83 Fällen (41,5%) konnte keine Fieberursache gefunden werden. Dennoch wurde in 72 von diesen Fällen die antibiotische Therapie umgestellt. Da Patienten mit FUO, unabhängig von der Therapiegruppe, ein sehr gutes Therapieansprechen hatten (81,8-90,9%), wurde ca. ein Drittel der Patienten möglicherweise unnötig mit Antibiotikakombinationen und Reserveantibiotika behandelt. Dies sollte Anlass geben, die Strategie bei persistierendem Fieber zu überdenken. Eine Möglichkeit wäre bei klinisch stabilen Patienten das Ergebnis der erneuten mikrobiologischen und radiologischen Diagnostik abzuwarten, um dann gezielt zu therapieren.

4.5 Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen und die 30-Tage Mortalität

Abgesehen von der Fieberursache gab es weitere Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen. Interessanterweise hatten Patienten ≥ 60 Jahre eine höhere Rate von anhaltenden Entfieberungen im Vergleich zu jüngeren Patienten (≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre: 80,6% vs. 61,7%; $p=0,005$). Dies widerspricht den bisherigen Studien, in denen höheres Alter als Risikofaktor für Komplikationen identifiziert werden konnte (Klastersky et al. 2000). Vielleicht erfolgte eine Selektion von älteren Patienten im besseren Allgemeinzustand und mit weniger Risikofaktoren, sodass Patienten im schlechteren Zustand und mit mehr Komorbiditäten möglicherweise erst gar keine intensive Chemotherapie erhalten hatten, schon vor der dritten Therapielinie in eine palliative Versorgung entlassen wurden oder bereits verstorben waren. Die 30-Tage-Mortalität wurde nicht durch das Alter beeinflusst.

Der CrP-Verlauf hatte ebenfalls Auswirkung auf das Therapieansprechen. Patienten mit einer CrP-Ratio $<0,4$, also einem stärkeren Rückgang des CrP-Wertes hatten insgesamt ein besseres Therapieansprechen ($<0,4$ vs. $\geq 0,4$: 86,5% vs. 53,8%; $p < 0,001$) und eine geringere 30-Tage-Mortalität ($<0,4$ vs. $\geq 0,4$: 1,0% vs. 10,8%; $p = 0,01$). Eindeutige Grenzwerte des CrP bei febriler Neutropenie zur Abschätzung der Prognose oder der Fieberursache konnten bisher nicht etabliert werden. In einigen Studien wurden Grenzwerte von ≥ 100 mg/l zur Diagnostik von MDI beschrieben (Rose et al. 1981; Kim et al. 2011; Verlinden et al. 2019) und Werte von < 100 mg/l im Verlauf mit einem Therapieansprechen assoziiert (Ortega et al. 2004). Bei immunkompetenten Patienten werden Grenzwerte von ≥ 50 mg/l bei Infektionen genannt (Póvoa et al. 2005). Der mediane CrP-Wert lag in dieser Studie hier bei 130 mg/l, sodass als dritter Grenzwert 150 mg/l für diese Untersuchung gewählt wurde. Der CrP-Wert nach Versagen der Carbapenem-Therapie hatte hier jedoch keinen Einfluss auf das Therapieansprechen. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Ansprechen gesehen werden, weder für ≥ 50 mg/l noch für ≥ 100 mg/l oder für ≥ 150 mg/l als Grenzwert. Insgesamt scheint ein deutlicher Rückgang des CrP im Verlauf relevanter für das Therapieansprechen zu sein als der initiale CrP-Wert.

Ein initialer CrP-Wert von ≥ 100 mg/l war in dieser Studie nicht mit einer bestimmten Fieberursache assoziiert, im Gegensatz zu vorherigen Studien (Rose et al. 1981; Verlinden et al. 2019). Patienten mit einem CrP-Wert ≥ 50 mg/l hatten aber signifikant häufiger eine MDI oder Pneumonie als Patienten mit einem Wert von < 50 mg/l. Da aber nur in 14,5% der Fälle ein CrP-Wert von < 50 mg/l vorlag, ist fraglich, ob dieser Grenzwert zur Therapieentscheidung genommen werden kann.

Neutropenie zum Zeitpunkt des Versagens der Carbapenem-Therapie hatte keinen signifikanten Effekt auf das Therapieansprechen. Allerdings hatten Patienten, die neutropenisch blieben, ein geringeres Therapieansprechen als Patienten, die innerhalb von 7 Tagen die Regeneration der Granulopoese erreichten (57,5% vs. 80,5%; $p < 0,001$). In insgesamt 36 Fällen (18,0%) wurde sogar eine anhaltende Entfieberung während der Neutropenie erreicht. In einer Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Patienten mit steigenden Leukozytenwerten ein signifikant besseres Therapieansprechen und Mortalität hatten, als Patienten mit stabilen oder fallenden Leukozyten von (Link et al. 1994).

4.6 Limitationen der Studie

Die Aussagekraft dieser Studie ist eingeschränkt, da sie retrospektiv und monozentrisch durchgeführt wurde. Einen wichtigen Einfluss könnte die unbewusste Selektion bestimmter Patientengruppen gehabt haben. Insbesondere die W&W-Gruppe wurde möglicherweise dadurch begünstigt. Zwar gab es keinen signifikanten Unterschied in der Fieberursache zwischen den drei Therapiegruppen, die W&W-Gruppe hatte aber dennoch den geringsten Anteil an Fällen mit FOU und insgesamt hatten Patienten mit MDI oder Pneumonie ein schlechteres Therapieansprechen. Andererseits war der Unterschied im Therapieansprechen bezüglich der Fieberursache in der W&W-Gruppe nicht signifikant gewesen (MDI: 71,4%; Pneumonie: 76,9%; FOU: 90,9%; $p=0,48$). Es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass bei Patienten, die insgesamt einen klinisch besseren Zustand hatten, eher keine Therapieumstellung erfolgte. Außerdem war die W&W-Gruppe die kleinste der drei Gruppen, wodurch mögliche Abweichungen stärker ins Gewicht fallen.

Patienten, die im Rahmen der Erst- oder Zweitlinientherapie auf die Intensivstation verlegt werden mussten, sind zum Teil in diese Studie nicht miteingeschlossen worden, da die Auswahl der Fälle auf der Analyse der klinikinternen Epikrisen beruhte. Somit wurden vielleicht schwer erkrankte Patienten ausgeschlossen, weshalb die Ergebnisse dieser Studie nicht auf intensivpflichtige Patienten übertragen werden sollten.

5. Zusammenfassung

Diese retrospektive Studie wurde durchgeführt um das Therapieansprechen und die 30-Tage-Mortalität einer antibiotischen Drittlinientherapie mit Tigecyclin bei Patienten mit p/r febriler Neutropenie zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden mit Fällen verglichen, in denen kein Tigecyclin eingesetzt wurde oder keine Therapieumstellung erfolgte. Insgesamt 200 Fälle von 176 Patienten mit hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen und p/r febriler Neutropenie unter einer laufenden Zweitlinientherapie mit einem Carbapenem wurden analysiert.

Diese Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Das Therapieansprechen einer antibiotischen Drittlinientherapie mit Tigecyclin bei p/r febriler Neutropenie lag in dieser Studie bei 73,6% und die 30-Tages-Mortalität lag bei 7,7%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit vorherigen Studien zum Einsatz von Tigecyclin bei febriler Neutropenie.

2. Die mit Tigecyclin behandelte Patientengruppe hatte kein signifikant besseres Therapieansprechen oder 30-Tage-Mortalität als Patienten, die mit anderen Antibiotika behandelt wurden oder bei denen keine Umstellung der Therapie erfolgte.

3. Patienten bei denen keine MDI oder Pneumonie vorlag hatten ein signifikant besseres Therapieansprechen. Ebenso hatte ein um mindestens 60% gefallener CrP-Wert einen positiven Effekt auf das Ansprechen. Auch Patienten ≥ 60 Jahre sprachen interessanterweise besser an als jüngere Patienten. Hoher ECOG-Status, rezidierte/refraktäre Grunderkrankung, fehlende Entfieberung und geringer Rückgang des CrP-Wertes erhöhten in der univariaten Analyse die 30-Tage-Mortalität. Dies konnte in der multivariaten Analyse allerdings nicht bestätigt werden.

Anhand dieser Studie kann der generelle Einsatz von Tigecyclin bei p/r febriler Neutropenie nach Versagen einer Carbapenem-Therapie nicht empfohlen werden. Allerdings ergeben sich Limitationen der Studie aufgrund des retrospektiven Charakters. Es sind weitere prospektive, multizentrische Studien nötig, welche die Effektivität von Tigecyclin bei febriler Neutropenie untersuchen. Bis zum Nachweis des Nutzens einer regulären Antibiotikaumstellung bei p/r febriler Neutropenie sollten Reserveantibiotika, wie Tigecyclin, möglichst nur gezielt eingesetzt werden, um Antibiotika einzusparen und Resistenzbildungen zu vermeiden.

6. Literaturverzeichnis

1. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, Vázquez-López L, Montero M, Rosso-Fernández C, de la Luz Martino M, Parody R, González-Campos J, Garzón-López S, Calderón-Cabrera C, Barba P, Rodríguez N, Rovira M, Montero-Mateos E, Carratalá J, Pérez-Simón J, Cisneros J: Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol.* 4. e573-e583 (2017)
2. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 98. 1826-1835 (2013)
3. Baker TM, Satlin MJ: The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk. Lymphoma.* 57. 2245-2258 (2016)
4. Bassetti M, Nicolini L, Repetto E, Righi E, Del Bono V, Viscoli C: Tigecycline use in serious nosocomial infections: a drug use evaluation. *BMC Infect. Dis.* 10. 287 (2010)
5. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L, Paul M: Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* CD003914. (2017)
6. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, Seymour JF, Szer J, Sanche S: A randomized open-label multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin. Infect. Dis.* 43. 447-459 (2006)
7. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, Kochanek M, Koldehoff M, Kostrewa P, Claßen AY, Mellinghoff SC, Metzner B, Penack O, Ruhnke M, Vehreschild MJGT, Weissinger F, Wolf HH, Karthaus M, Hentrich M: Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann. Hematol.* (2020)
8. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutari P, Specchia G, Fanci R, Luppi M, Cudillo L, Cantaffa R, Milone G, Bocchia M, Martinelli G, Offidani M, Chierichini A, Fabbiano F, Quarta G, Primon V, Martino B, Manna A, Zuffa E, Ferrari A, Gentile G, Foà R, Del Favero A: Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. *J. Clin. Oncol.* 32. 1463-1471 (2014)

9. Chemaly RF, Hanmod SS, Jiang Y, Rathod DB, Mulanovich V, Adachi JA, Rolston KV, Raad II, Hachem RY: Tigecycline use in cancer patients with serious infections. A report on 110 cases from a single institution. *Medicine (Baltimore)*. 88. 211-220 (2009)
10. Chen K, Wang Q, Pleasants RA, Ge L, Liu W, Peng K, Zhai S: Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 17. 159 (2017)
11. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberghe M, Crokaert F, Engelhard D, Marchetti O, Akan H, Skoutelis A, Korten V, Vandercam M, Gaya H, Padmos A, Klastersky J, Zinner S, Glauser MP, Calandra T, Viscoli C: Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin. Infect. Dis.* 37. 382-389 (2003)
12. Engervall P, Günther G, Ljungman P, Lönnqvist B, Hast R, Stiernstedt G, Kalin M, Ringertz S, Björkholm M: Imipenem/cilastatin monotherapy as salvage treatment in febrile neutropenic patients. *J Chemother.* 8. 382-386 (1996)
13. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 45. 843-849 (2000)
14. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 52. 56-93 (2011)
15. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN: Comparative activity and spectrum of broad-spectrum β -lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001-2002). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 47. 435-440 (2003)
16. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 16. 128-140 (1988)
17. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M: Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 44. 2192-2203 (2008)
18. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, Kremer LC, Leibovici L: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* CD004386 (2012)
19. Greer, ND: Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylicycline class of antibiotics. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 155-161 (2006)

20. Gustinetti G, Mikulska M: Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 7. 280-297 (2016)
21. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, Karthaus M, Link H, Mahlberg R, Neumann S, Ostermann H, Penack O, Ruhnke M, Sandherr M, Schiel X, Vehreschild JJ, Weissinger F, Maschmeyer G: Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann. Hematol.* 96. 1775-1792 (2017)
22. Horita N, Shibata Y, Watanabe H, Namkoong H, Kaneko T: Comparison of antipseudomonal β -lactams for febrile neutropenia empiric therapy. Systematic review and network meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 23. 723-729 (2017)
23. Hummel M, Rudert S, Hof H, Hehlmann R, Buchheidt D: Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Ann. Hematol.* 87. 291-297 (2008)
24. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, de Bock R, Paesmans M, Viscoli C, Calandra T: Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer. A double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy-EORTC infectious diseases group trial XV. *J. Clin. Oncol.* 31. 1149-1156 (2013)
25. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS: The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat.* 43. 176-180 (2011)
26. Kimura SI, Fujita H, Kato H, Hiramoto N, Hosono N, Takahashi T, Shigeno K, Hatsumi N, Minamiguchi H, Miyatake J, Handa H, Akiyama N, Kanda Y, Yoshida M, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T, Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG): Management of infection during chemotherapy for acute leukemia in Japan: a nationwide questionnaire-based survey by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Support Care Cancer* 25. 3515-3521 (2017)
27. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport B, Rolston K, Paesmans M: Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int. J. Antimicrob. Agents* 30. 51-59 (2007)
28. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Apro M, Herrstedt J, ESMO Guidelines Committee: Management of febrile neutropenia. *ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol.* 27. 111-118 (2016)
29. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 18. 3038-3051 (2000)

30. Klastersky J: Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin. Infect. Dis.* 39. 32-37 (2004)
31. Kobayashi R, Hori D, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, Kobayashi K: Meropenem versus piperacillin/tazobactam with or without immunoglobulin as second-line therapy for febrile neutropenia in pediatric patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 51. 473-477 (2018)
32. Kobayashi R, Suzuki D, Sano H, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K: Effect of meropenem with or without immunoglobulin as second-line therapy for pediatric febrile neutropenia. *Pediatr Int.* 56. 526-529 (2014)
33. Kobayashi S, Ito M, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Waragai T, Hosoya M, Kikuta A: Clinical analysis of combination therapy for febrile neutropenic patients in childhood cancer. *Pediatr Int.* 55. 65-71 (2013)
34. Kobayashi S, Yasu T, Momo K: Acute kidney injury incidence in patients with hematological malignancy treated with meropenem and vancomycin for febrile neutropenia. *Clin. Nephrol.* 91. 392-394 (2019)
35. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, Henze L, Kiehl M, Liebrechts T, von Lilienfeld-Toal M, Classen A, Mellinshoff S, Penack O, Piepel C, Böll B: Management of sepsis in neutropenic cancer patients. 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann. Hematol.* 98. 1051-1069 (2019)
36. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, Lemiale V, Seguin A, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E: Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit. Care Med.* 40. 43-49 (2012)
37. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam, D: Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann. Hematol.* 69. 231-243 (1994)
38. Lisboa LF, Miranda BG, Vieira MB, Dulley FL, Fonseca GG, Guimarães T, Levin AS, Shikanai-Yasuda MA, Costa SF: Empiric use of linezolid in febrile hematology and hematopoietic stem cell transplantation patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. *Int. J. Infect. Dis.* 33. 171-176 (2015)
39. Maschmeyer G, Braveny I: Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 19. 915-925 (2000)
40. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, Lorenz J, Neumann S, Rieger C, Ruhnke M, Salwender H, Schmidt-Hieber M, Azoulay E: Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann. Oncol.* 26. 21-33 (2015)

41. Menzo SL, Ia Martire G, Ceccarelli G, Venditti M: New insight on epidemiology and management of bacterial bloodstream infection in patients with hematological malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 7. e2015044 (2015)
42. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, Ceppi M, Bruzzi P, Viscoli C, European Conference on Infections in Leukemia (ECIL): Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* 76. 20-37 (2018)
43. Monticelli J, Knezevich A, Luzzati R, Di Bella S: Clinical management of non-faecium non-faecalis vancomycin-resistant enterococci infection. Focus on *Enterococcus gallinarum* and *Enterococcus casseliflavus/flavescens*. *J. Infect. Chemother.* 24. 237-246 (2018)
44. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely O, Egerer G, Krüger W, Link H, Neumann S, Ostermann H, Panse J, Penack O, Rieger C, Schmidt-Hieber M, Silling G, Südhoff T, Ullmann A, Wolf H, Maschmeyer G, Böhme A: Treatment of invasive fungal infections in cancer patients - updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 93. 13-32 (2014)
45. Nam EY, Song KH, Kim NH, Kim M, Kim CJ, Lee JO, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, Park SW, Kim HB, Bang SM, Kim NJ, Oh MD: Differences in characteristics between first and breakthrough neutropenic fever after chemotherapy in patients with hematologic disease. *Int. J. Infect. Dis.* 44. 4-7 (2016)
46. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M: Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 92. 433-442 (2013)
47. Neshar L, Rolston KV: The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection.* 42. 5-13 (2014)
48. Ortega M, Rovira M, Almela M, de la Bellacasa JP, Carreras E, Mensa J: Measurement of C-reactive protein in adults with febrile neutropenia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 33. 741-744 (2004)
49. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia. Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 326. 1111 (2003)
50. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L: Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia. Comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev.* CD005197 (2010)
51. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 11. 101-108 (2005)

52. Póvoa P, Souza-Dantas VC, Soares M, Salluh JF: C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Crit Care*. 15. R129. (2011)
53. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C: Excess Deaths Associated With Tigecycline After Approval Based on Noninferiority Trials. *Clin. Infect. Dis.* 54. 1699-1709 (2012)
54. Pugliese N, Salvatore P, Iula DV, Catania MR, Chiurazzi F, Della Pepa R, Cerchione C, Raimondo M, Giordano C, Simeone L, Caruso S, Pane F, Picardi M: Ultrasonography-driven combination antibiotic therapy with tigecycline significantly increases survival among patients with neutropenic enterocolitis following cytarabine-containing chemotherapy for the remission induction of acute myeloid leukemia. *Cancer Med*. 6. 1500-1511 (2017)
55. Rabello LSCF, Póvoa P, Lapa E Silva JR, Azevedo LCP, da Silva Ramos FJ, Lisboa T, Soares M, Salluh JIF: Patterns of C-reactive protein ratio predicts outcomes in healthcare-associated pneumonia in critically ill patients with cancer. *J Crit Care*. 42. 231-237 (2017)
56. Rolston KV, Frisbee-Hume S, LeBlanc B, Streeter H, Ho DH: In vitro antimicrobial activity of moxifloxacin compared to other quinolones against recent clinical bacterial isolates from hospitalized and community-based cancer patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 47. 441-449 (2003)
57. Rose PE, Johnson S, Meakin M, Mackiet P, Stuart T: Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia. *J. Clin. Pathol.* 34. 263-266 (1981)
58. Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M, Alakel N, Boell B, Buchheidt D, Christopeit M, Hasenkamp J, Heinz W, Hentrich M, Karthaus M, Koldehoff M, Maschmeyer G, Panse J, Penack O, Schleicher J, Teschner D, Ullmann A, Vehreschild M, von Lilienfeld-Toal M, Weissinger F, Schwartz S: Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients—Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses*. 63. 653-682 (2020)
59. Schiel X, Link H, Maschmeyer G, Glass B, Cornely OA, Buchheidt D, Wilhelm M, Silling G, Helmerking M, Hiddemann W, Ostermann H, Hentrich M: A prospective, randomized multicenter trial of the empirical addition of antifungal therapy for febrile neutropenic cancer patients. Results of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) Multicenter Trial II. *Infection*. 34. 118-126 (2006)
60. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E: Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 17. 983-995 (2019)
61. Schwab KS, Hahn-Ast C, Heinz WJ, Germing U, Egerer G, Glasmacher A, Leyendecker C, Marklein G, Nellessen CM, Brossart P, von Lilienfeld-Toal M: Tigecycline in febrile neutropenic patients with haematological malignancies. A retrospective case documentation in four university hospitals. *Infection*. 42. 97-104 (2014)

62. Shen F, Han Q, Xie D, Fang M, Zeng H, Deng Y: Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of severe infectious diseases: an updated meta-analysis of RCTs. *Int. J. Infect. Dis.* 39. 25-33 (2015)
63. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G: Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol.* 56. 93-101 (2018)
64. Trivedi M, Martinez S, Corringham S, Medley K, Ball ED: Optimal use of G-CSF administration after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 43. 895-908 (2009)
65. Tofas P, Samarkos M, Piperaki ET, Kosmidis C, Triantafyllopoulou ID, Kotsopoulou M, Pantazatou A, Perlorentzou S, Poulli A, Vagia M, Daikos GL: *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in patients with hematologic malignancies: risk factors, treatment and outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 88. 335-341(2017)
66. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME: Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 5. 431-439 (2005)
67. Vehreschild JJ, Böhme A, Cornely OA, Kahl C, Karthaus M, Kreuzer KA, Maschmeyer G, Mousset S, Ossendorf V, Penack O, Vehreschild MJ, Bohlius J: Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann. Oncol.* 25. 1709-1718 (2014)
68. Verlinden A, De Vroey V, Goossens H, Roelant E, Van De Velde AL, Berneman ZN, Schroyens WA, Gadisseur AP: Comparison of the power of procalcitonin and C-reactive protein to discriminate between different aetiologies of fever in prolonged profound neutropenia: A single-centre prospective observational study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 11. e2019023 (2019)
69. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C: Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies. A critical review and update. *Adv Hematol.* 2014. 986938 (2014)
70. Wang J, Pan Y, Shen J, Xu Y: The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections. A systematic review and meta-analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 16. 24 (2017)
71. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee MT, Chang SS, Lee CC: Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 23. 2863-2872 (2015)
72. Xu L, Wang YL, Du S, Chen L, Long LH, Wu Y: Efficacy and safety of tigecycline for patients with hospital-acquired pneumonia. *Chemotherapy.* 61. 323-330 (2016)

73. Zhou L, Feng S, Sun G, Tang B, Zhu X, Song K, Zhang X, Lu H, Liu H, Sun Z, Zheng C: Extensively drug-resistant Gram-negative bacterial bloodstream infection in hematological disease. *Infect Drug Resist.* 12. 481-491 (2019)
74. Zhou X, Ye X, Shen J, Lan J, Jiang H, Zhang J, Zhang X, Li L, Qian S, Tong H: Salvage tigecycline in high risk febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a prospective multicenter study. *Leuk. Lymphoma.* 59. 2679-2685 (2018)

7. Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Enrico Schalk für die Vergabe dieses interessanten Themas, sowie für die sehr gute Betreuung bei der Erstellung und Kontrolle dieser Dissertation. Seine Anregungen und das schnelle Feedback zu jeglichen Fragen haben mir sehr geholfen.

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Fischer danke für seine stetige Unterstützung und Ermutigung zur Erstellung dieser Arbeit. Insbesondere die zeitliche Freistellung (im Rahmen der GEROK-Stelle des SFB-854) zur Beendigung der Dissertation war sehr hilfreich.

Für die Unterstützung bei der Beschaffung der Patientenakten und der Datenerhebung danke ich der Medizinstudentin Frau Stefanie Deubrecht, sowie Frau Marlies Kühn und Herrn Rainer Bartsch (Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Magdeburg).

Weiterhin möchte ich Herrn Dipl.-Phys. M.Sc. Dirk Schomburg (Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Magdeburg) für die Beratung bei der statistischen Auswertung danken.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie für die moralische Unterstützung danken.

8. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Tigecyclin in der antibiotischen Drittlinientherapie bei Patienten mit hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen: Eine retrospektive Auswertung von 200 Fällen mit persistierender/rezidivierender febriler Neutropenie

in der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Enrico Schalk ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Daniel Geßner

9. Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten:

Name: Daniel Geßner
Geburtsdatum, -ort: (Aus Datenschutzgründen in dieser Version nicht veröffentlicht)
Adresse: (Aus Datenschutzgründen in dieser Version nicht veröffentlicht)

Bildungsweg:

(Aus Datenschutzgründen in dieser Version nicht veröffentlicht)

Berufliche Tätigkeit:

seit 01/2013 Assistenzarzt in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg

Publikationen:

1. **Geßner D**, Deubrecht S, Fischer T, Schalk E: Effectiveness of tigecycline (TGC) in hematological patients (pts) with persisting or recurring fever: a retrospective, monocentric review of 78 cases. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Leipzig, 14.-18. Oktober 2016; Abstracts. Oncol Res Treat. 39(suppl 3). 296 (2016)
2. **Geßner D**, Deubrecht S, Fischer T, Schalk E: Tigecyclin bei hämatologisch-onkologischen Patienten mit persistierendem oder rezidivierendem Fieber: eine retrospektive, monozentrische Auswertung von 124 Fällen. Sachsen-Anhaltinische Krebsgesellschaft: 7. Sachsen-Anhaltinischer Krebskongress 2017, 10.-11. März 2017, Halle/Saale
3. **Geßner D**, Fischer T, Geginat G, Schalk E: Antibiotic switch in hematological patients with persistent or recurrent fever after second-line antibiotic treatment: a retrospective, monocentric review of 169 cases. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Berlin, 11.-14. Oktober 2019; Abstracts. Oncol Res Treat. 42(suppl 4). 259 (2019)

Posterpreis im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie vom 11.-14. Oktober 2019, Berlin

Magdeburg, den

Daniel Geßner