

(1→3)-β-D-Glucan: Ein Biomarker mit Potenzial und Fallstricken

Dr. med. Jürgen Held (Dipl. Biochem.)

Mikrobiologisches Institut



FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG

MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Universitätsklinikum
Erlangen



Vorkommen von (1→3)-β-D-Glucan

(1→6)- und (1→3)-β-D-Glucan

Viel

Candida
Aspergillus
Pneumocystis
Fusarium
Coccidioides
Histoplasma
Penicillium
Acremonium
u.a.

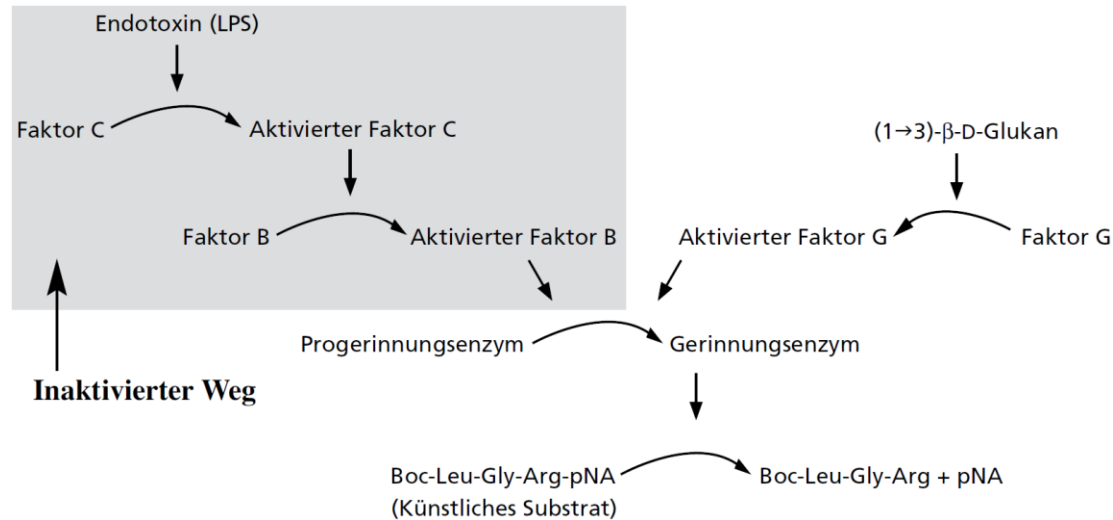
Wenig

Cryptococcus

Kein

Zygomyceten

Nachweismethode: Limulus Amöbozyten Lysat

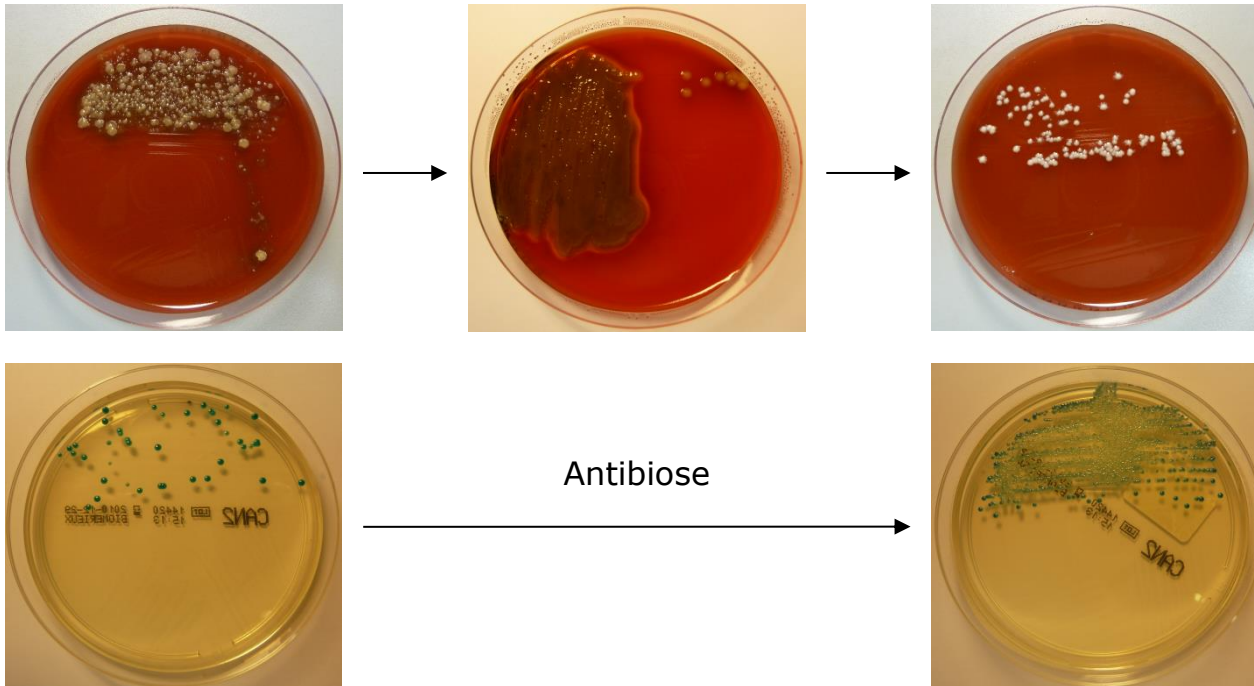


Quelle: Manual Fungitell Assay

Kit Product	Manufacturer	Photometric Principle	Standard	Positive Cut-Off (pg/mL)
Fungitell®	Associates of Cape Cod, Inc.	Chromogenic: Optical Density at 405nm -490 nm (ref.) nanometers	Pachyman	≥ 80
Fungitec G -MK ^a	Seikagaku Biobusiness Corporation	Chromogenic: Optical Density at 402 nm-492 nm (ref.) nanometers	Pachyman	≥ 20
β-Glucan Test ^a	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.	Turbidimetric: Optical Density at 660 nm	Curdlan	≥ 11
Beta Glucan Test	Maruha Nichiro Foods Inc.	Chromogenic: Optical Density at 730 nm-650 nm (ref.) nanometers	Lentinan	≥ 11

Invasive pulmonale Aspergillose

BDG aus BAL



Rachenflora ++
C. albicans +

Keine Bakterien
C. albicans ++

Invasive pulmonale Aspergillose

BDG aus BAL

- GM, BDG, Aspergillus-LFD, Kultur & PCR aus BAL zur Diagnose der IPA (Hoenigl *et al*, JCM 2014)
 - 78 BALs, 3 bewiesene, 14 wahrscheinliche und 17 mögliche IPAs
 - Diagnostische Leistungsfähigkeit (proven/probable vs no IPA)
 - Sensitivität: 88% (200 pg/ml cut-off: 71%)
 - Spezifität: 73% (200 pg/ml cut-off: 84%) **64%/72%**
- BDG & GM aus BAL zur Diagnose der IA (Rose *et al*, J Infect 2014)
 - Datenanalyse, 132 BALs, 34 bewiesene/wahrscheinliche IFI
 - Diagnostische Leistungsfähigkeit
 - Sensitivität: 71% Spezifität: 67%
 - Wiederholungstestung
 - Serum: 77% in CV 20%
 - BAL: 1/17 BALs (5%) in CV 20%!!!, 11/17 BALs ergeben „major error“

Invasive Candidose und Candidämie

- **Meta-Analyse** (Karageorgopoulos *et al*, CID 2011)
 - 11 Studien, Subgruppe Invasive Candidose
 - Diagnostische Leistungsfähigkeit
 - Sensitivität: 57-97 %
 - Spezifität: 56-93 %
- **BDG zur Diagnose der Candidämie** (Held *et al*, JCM 2011)
 - Retrospektive Studie, 52 Candidämiepatienten, 200 Kontrollen
 - Diagnostische Leistungsfähigkeit
 - Sensitivität: 87,5 % Median BDG: 427 pg/ml
 - Spezifität: 85,5 %
 - Patienten mit negativer Blutkultur: 90,0%
 - Patienten mit Bakteriämie: 81,0%
 - Positiv prädiktiver Wert (BSI): 37,9 %
 - Negativ prädiktiver Wert (BSI): 98,6 %

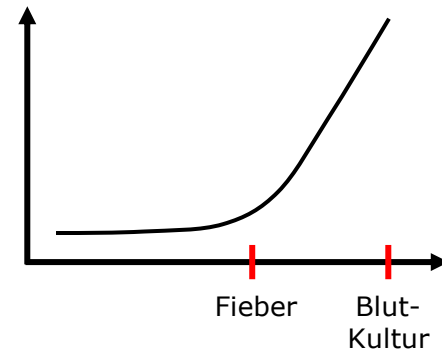
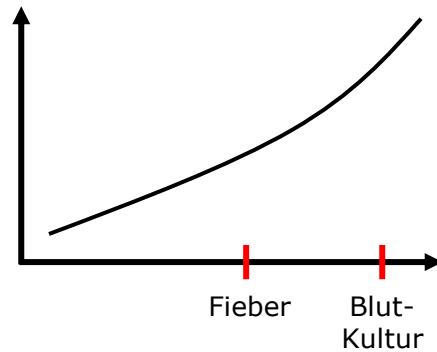
BDG-Kinetiken in Patienten mit Candidämie

- Prospektive Studie in Patienten mit BK-positiver Candidämie
 - Studienpopulation und Proben
 - 52 Patienten mit Candidämie
 - 512 Seren (1-30 pro Patient)
 - Seren 10 Tage vor bis 120 Tage nach BK-Entnahme (Tag 0)
 - Diagnostische Leistungsfähigkeit
 - Sensitivität an Tag 0: 86,5%
 - Medianer BDG-Wert an Tag 0: 280 pg/ml (IQR 106-634)
 - BDG-Kinetik
 - 30 Patienten (88%) hatten positives BDG vor Tag 0 (Max 5)
 - 7 von 20 Patienten mit Exitus zeigten einen massiven BDG-Anstieg

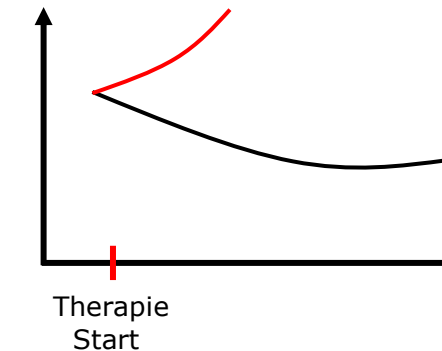
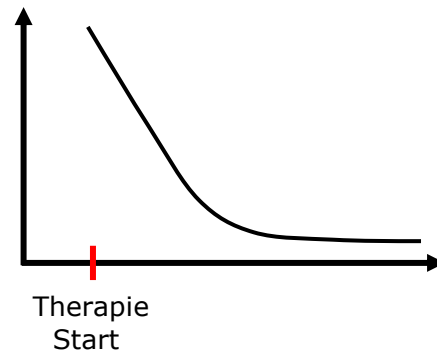


Denkbare BDG-Kinetiken

Vor BK-Positivität



Nach Beginn der Therapie



Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PCP)

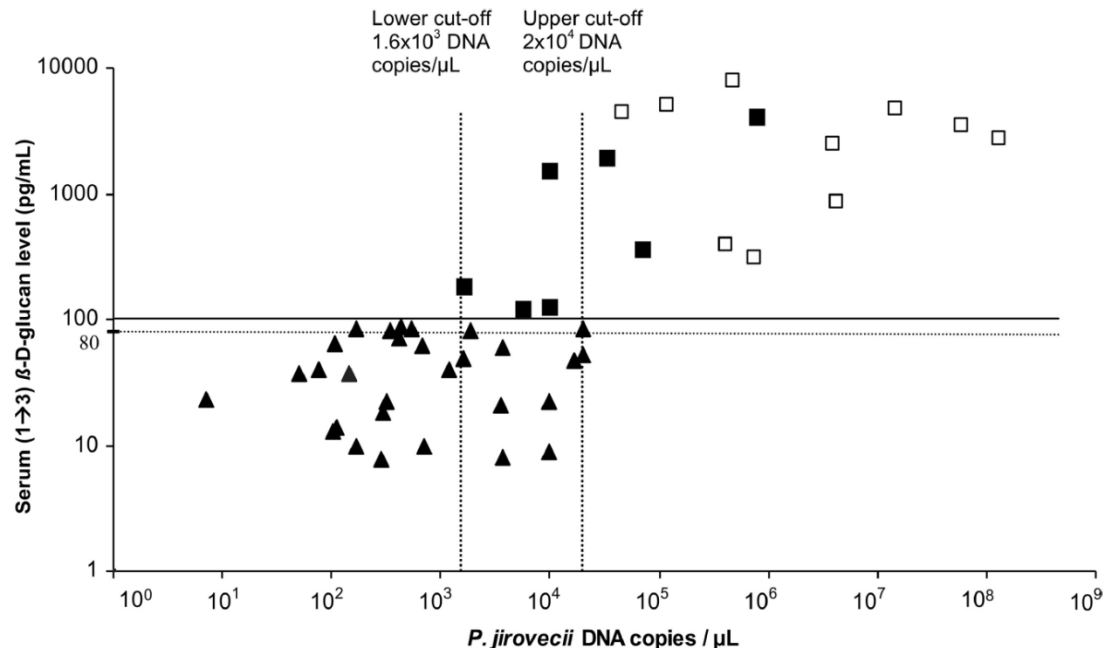
Diagnose

- **BDG zur Diagnose der PCP** (Held *et al*, CMI 2011)
 - Retrospektive Studie, 50 Patienten mit PCP, 50 Kontrollen
 - Diagnostische Leistungsfähigkeit
 - Sensitivität: 98,0 % Median BDG: 823 pg/ml !!!
 - Spezifität: 94,0 %
 - Positiv prädiktiver Wert: 64,7 %
 - Negativ prädiktiver Wert: 99,8 %
- **Meta-Analyse** (Karageorgopoulos *et al*, CMI 2012)
 - 14 Studien, 357 PCP-Patienten, 1723 Kontrollen
 - Diagnostische Leistungsfähigkeit
 - Sensitivität: 94,8 %
 - Spezifität: 86,3 %
 - Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis: 6,9
 - Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis: 0,06



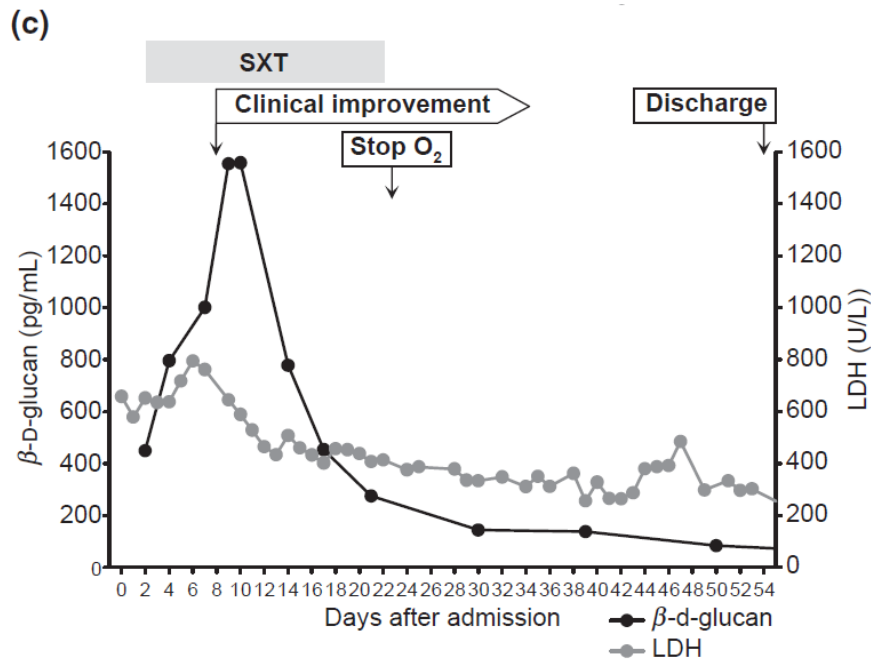
Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PCP): Infektion versus Kolonisation

- 46 Patienten mit *Pneumocystis*-Nachweis in der BAL (IFT ± PCR)
 - 17 mit PCP und 29 mit Kolonisation (CDC-Kriterien für PCP)
 - Quantitative Real-Time PCR (mtLSU rRNA-Gen) aus BAL
 - BDG aus Serum (-8 bis + 15 Tage)

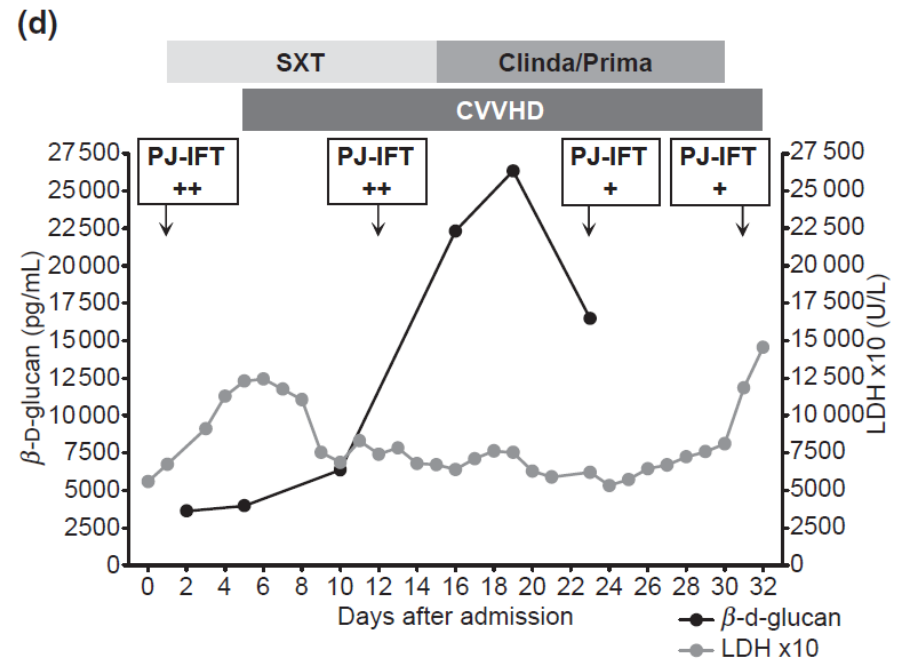


Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PCP): Verlaufskontrolle

- Abfall des BDG spiegelt klinischen Verlauf wider



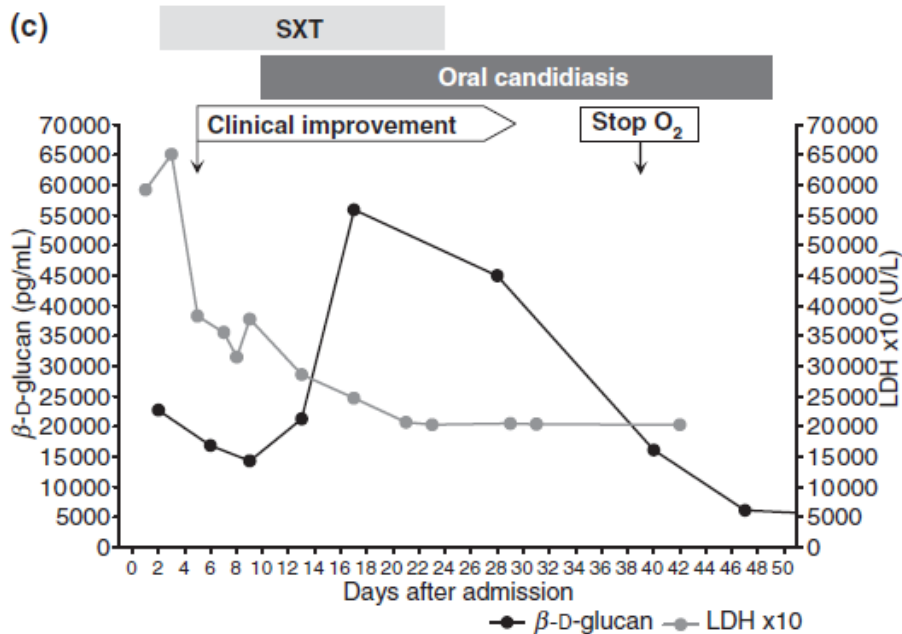
Patient mit initialer Verschlechterung und anschließend gutem Verlauf



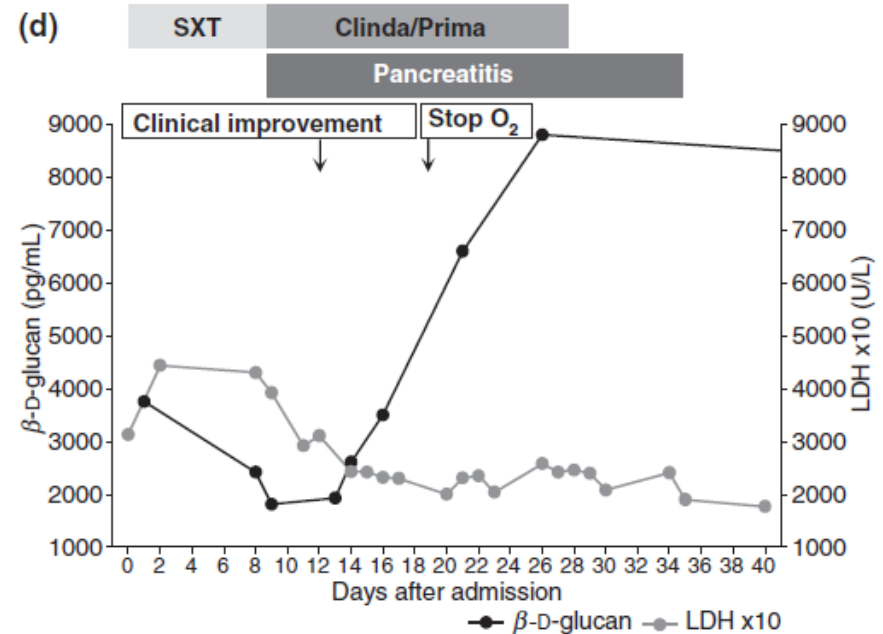
Patient mit schlechtem Verlauf und Exitus

Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PCP): Verlaufskontrolle

■ Anstieg des BDG trotz klinischer Besserung

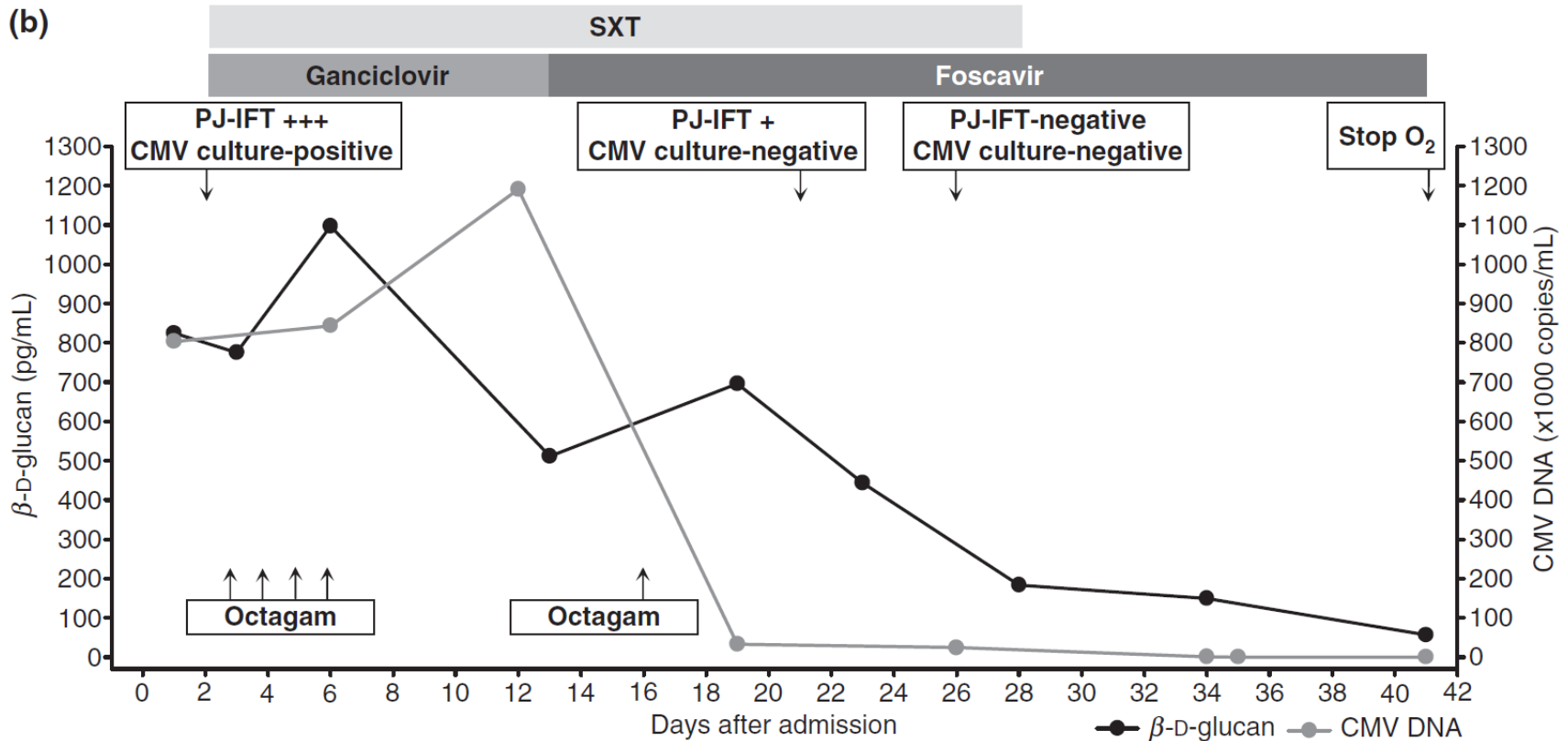


Patient mit gutem Verlauf



Patient mit gutem Verlauf

IVIG-Effekt auf den BDG-Wert

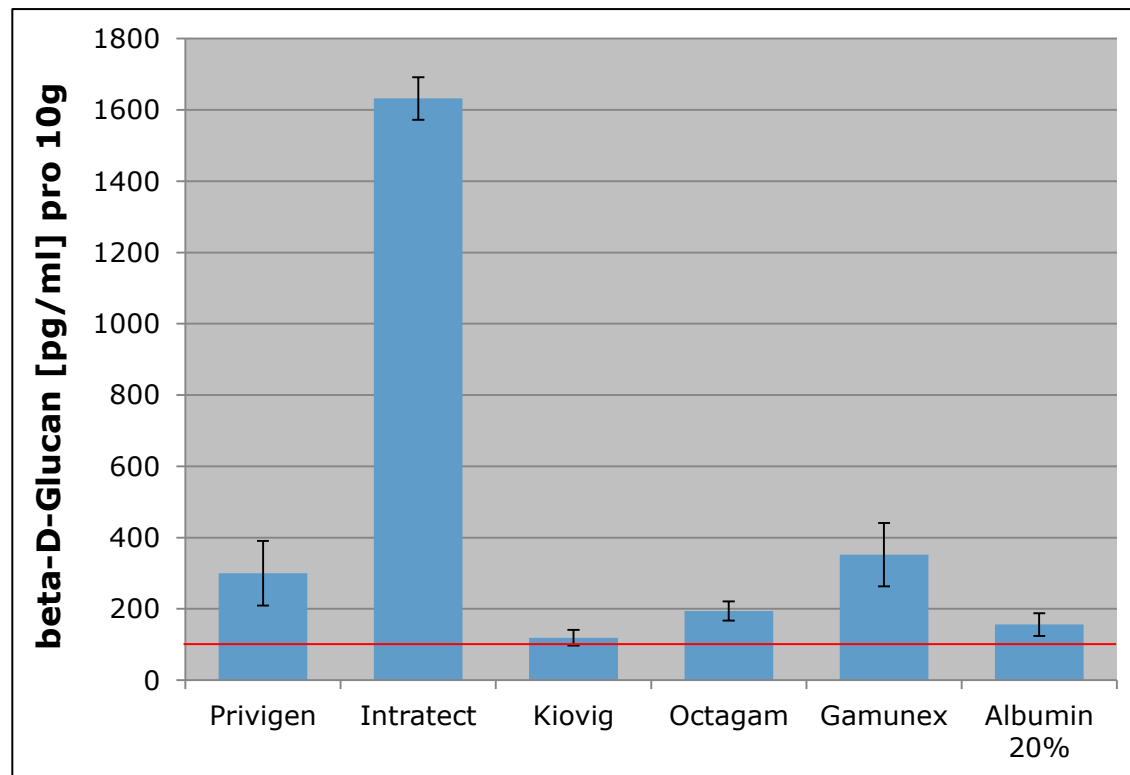


*Patient mit Pneumocystis-CMV-Co-Infektion.
Ganciclovir Therapieversagen und guter PCP-Verlauf*

Störfaktoren der BDG-Bestimmung

IVIg und Albumin

- Serumentnahme vor und 15 min nach Verabreichung



Störfaktoren der BDG-Bestimmung

Antibiotika und fraktionierte Blutprodukte

Infusionslösung	BDG Differenz vor/nach Infusion [pg/ml]
Penicillin G	0
Ampicillin/Sulbactam	0
Piperacillin/Tazobactam	7
Cefazolin	0
Cefuroxim	9
Ceftriaxon	0
Cefepim	0
Imipenem/ Meropenem	0
Gentamicin	0
Vancomycin	0

Infusionslösung	BDG in Infusionslösung [pg/ml]
Thrombozytenkonzentrat	35 ± 29
Plasma	2,8 ± 6
Buffy Coat	50 ± 24
Octaplex	103 ± 25
Nutriflex	0

Störfaktoren der BDG-Bestimmung

Bakteriämie

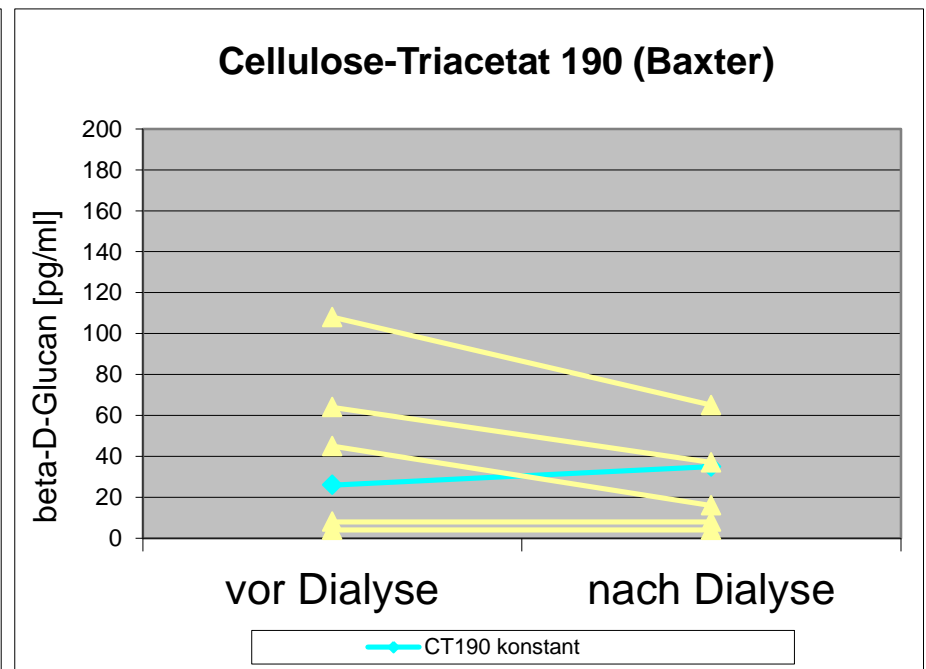
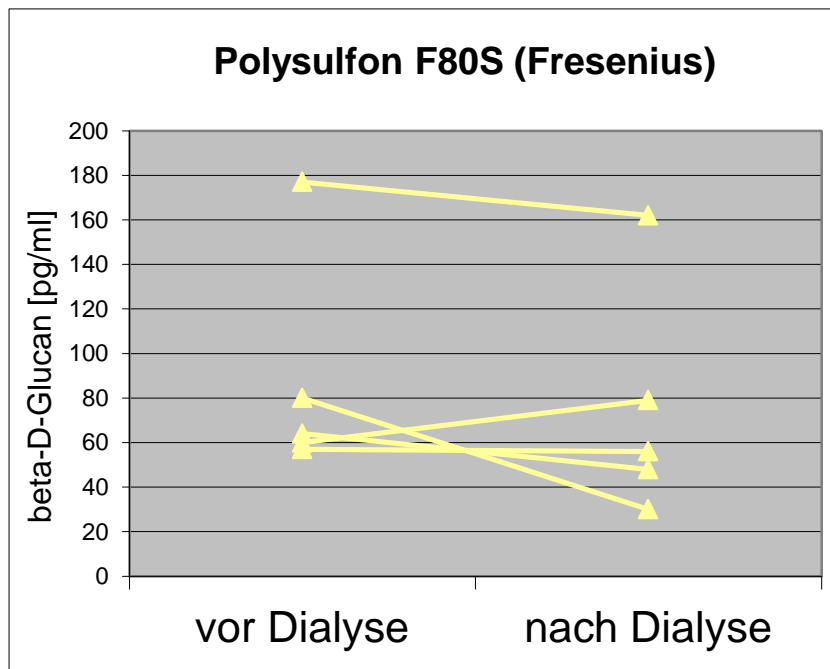
- BDG in Serum von 192 Patienten mit Bakteriämie (39 Spezies)
 - 39 (20%) Proben BDG pos (19 Spezies)
 - Verhältnis positiver zu negativer Proben
 - *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: 100%
 - *Staphylococcus hominis*: 60%
 - *Enterococcus faecalis*: 40%
 - *Enterococcus faecium*: 40%
 - Höchste BDG-Werte:
 - *Enterococcus faecalis*: 1101 pg/ml
 - *Enterococcus faecium*: 1704 pg/ml
- BDG im Kulturüberstand
 - *Pseudomonas aeruginosa*: 940 pg/ml
 - Mukoide Stämme vs nicht-mukoide Stämme: 1224 vs 823 pg/ml ($p=0,44$)

Störfaktoren der BDG-Bestimmung

Dialyse

■ Serumentnahme vor und 15 min nach Dialyse

- Mittlerer BDG-Wert vor Dialyse: 72 ± 44 pg/ml
- Mittlerer BDG-Wert nach Dialyse: 47 ± 37 pg/ml p=0,056



BDG auf der Intensivstation

■ *Presterl et al. Int J Infect Dis 2009*

- Studienpopulation:
 - 58 Patienten auf der Intensivstation ohne Invasive Mykose
 - Dauer des Aufenthaltes: > 7 Tage
- Ergebnisse
 - Tag 7: 14 Patienten (24%) mit β -D-Glucan > 40 pg/ml
 - Tag 14: 8 weitere Patienten (14%) mit β -D-Glucan > 40 pg/ml
 - β -D-Glucan-Werte blieben nicht dauerhaft erhöht
- Daten vom Uniklinikum Freiburg 2010
 - Kardiochirurgische-ITS (n=30): 63% positive Tests
 - Häm-Onko-Stationen (n=868): 20% positive Tests



Zusammenfassung

- BDG ist ein Biomarker mit guter Sensitivität bei
 - PCP !!!
 - Invasiver pulmonaler Aspergillose
 - Invasiver Candidose, insbesondere Candidämie
- BDG-Kinetiken
 - PCP
 - Ein Abfall geht mit einem guten Verlauf einher
 - Ein Anstieg ist nicht zwangsweise ein Therapieversagen
 - Candidämie: „*Ergebnisse ausstehend*“
- Störfaktoren erschweren die BDG-Interpretation
 - Gesichert: IVIG, Albumin, *chirurgische Gaze*
 - Möglich/wahrscheinlich: *Pseudomonas aeruginosa*-Bakteriämie
 - Möglich/unwahrscheinlich: Antibiotika, frakt. Blutprodukte, Dialyse

VIELEN DANK

