

# **(1→3)- $\beta$ -D-Glucan: Ein Biomarker mit Potenzial und Fallstricken**

Dr. med. Jürgen Held (Dipl. Biochem.)

Mikrobiologisches Institut



# 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.

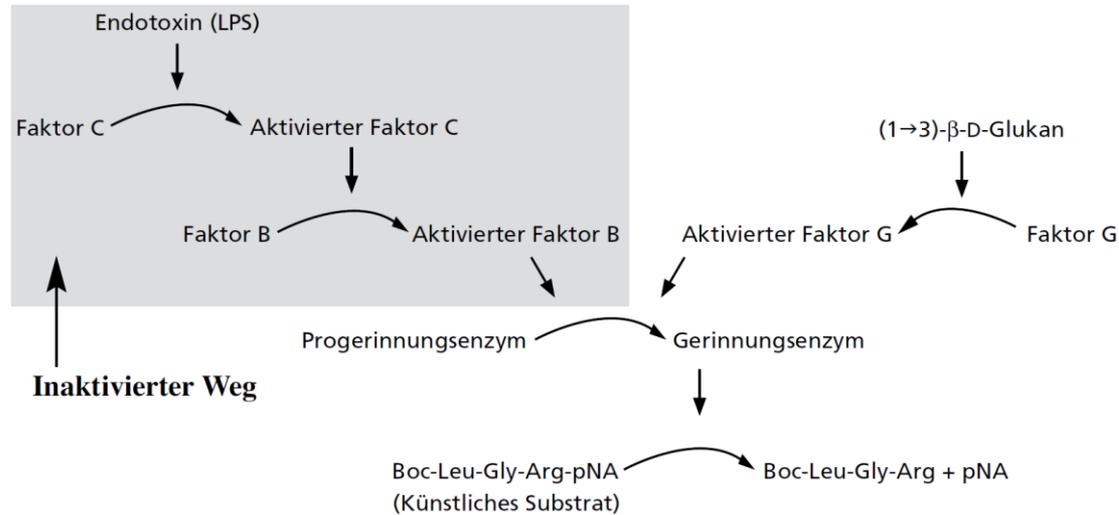
## Wenig

*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 <sup>a</sup>	Seikagaku Biobusiness Corporation	Chromogenic: Optical Density at 402 nm-492 nm (ref.) nanometers	Pachyman	≥ 20
β-Glucan Test <sup>a</sup>	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 %

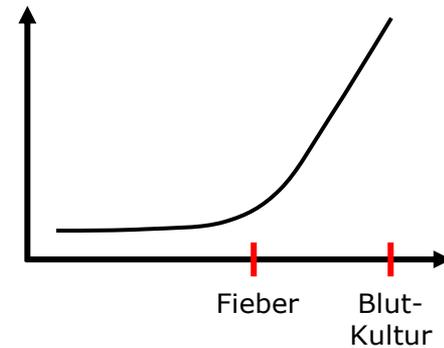
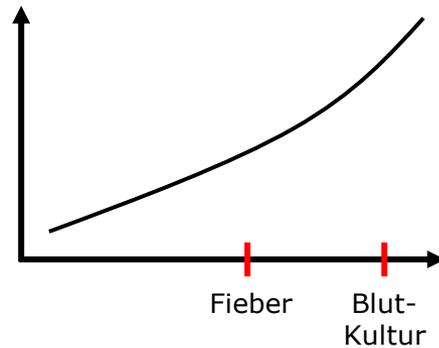
# BDG-Kinetiken in Patienten mit Candidämie

- 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

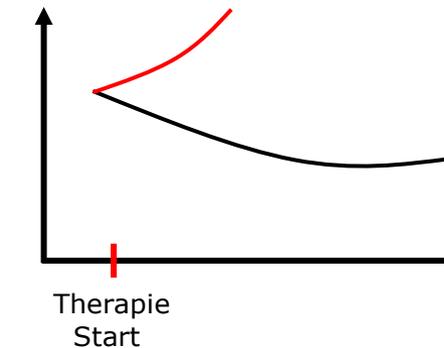
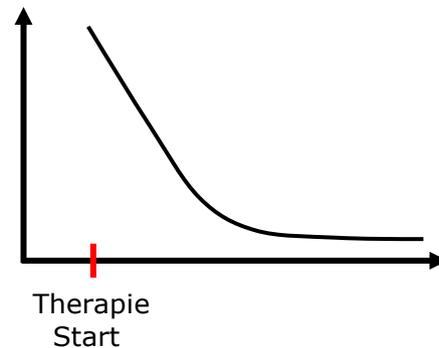


# Denkbare BDG-Kinetiken

*Vor BK-Positivität*



*Nach Beginn der Therapie*



# *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PCP)

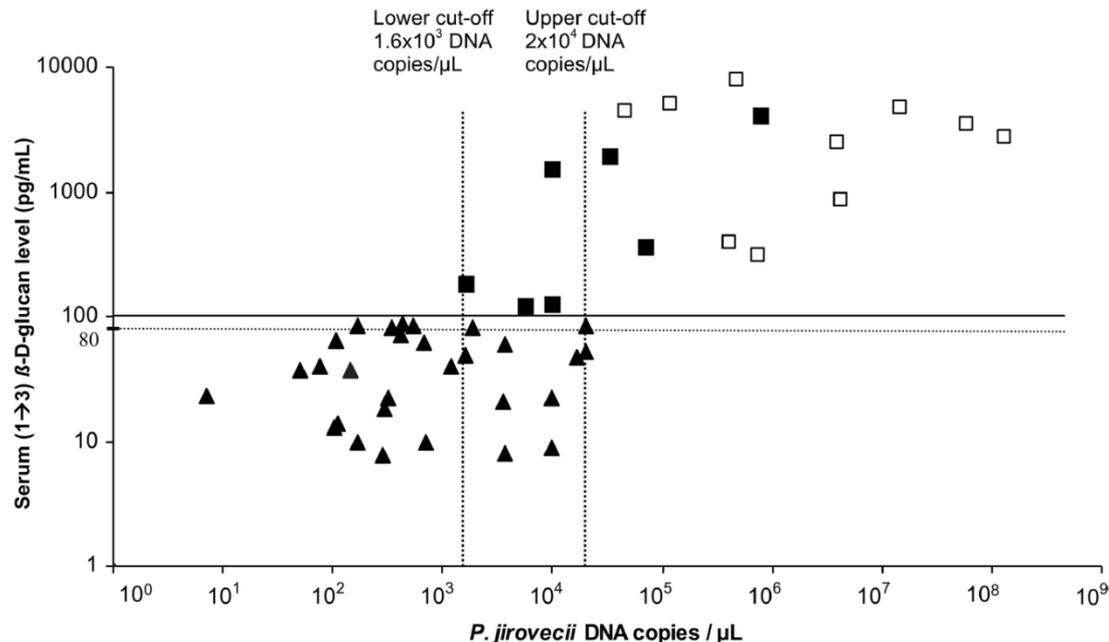
## *Diagnose*

- **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



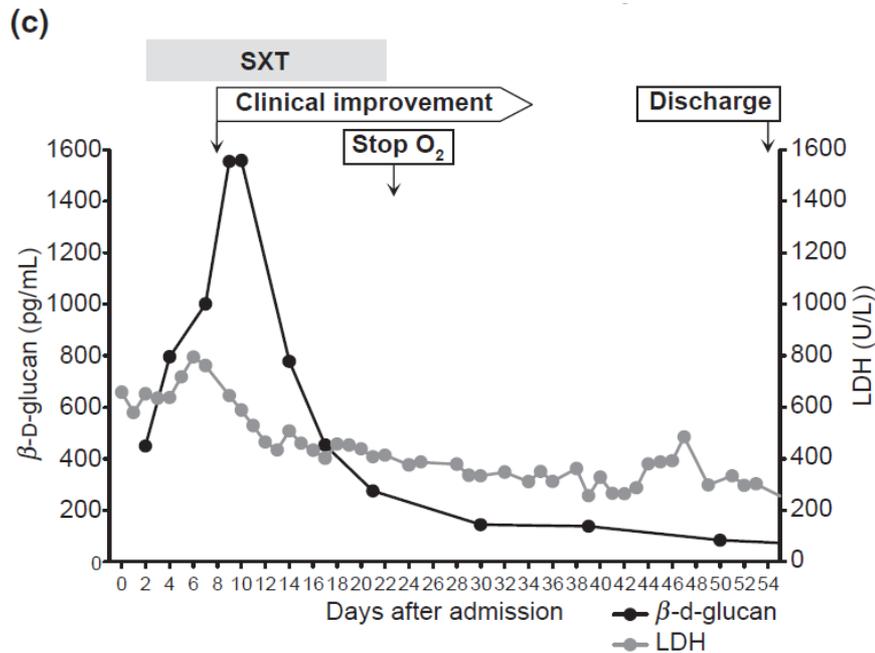
# *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PCP): Infektion versus Kolonisation

- 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)

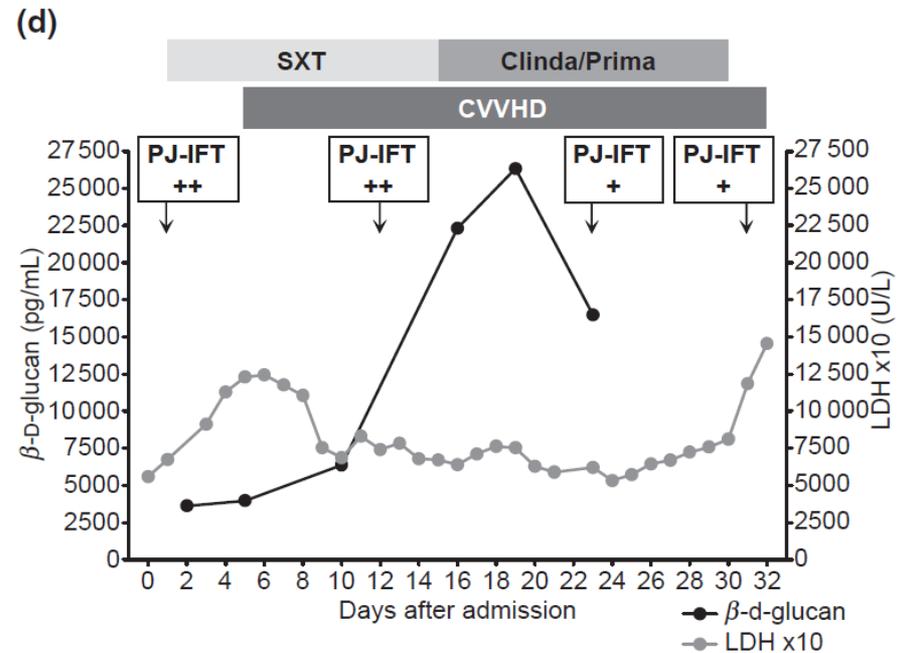


# *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PCP): Verlaufskontrolle

- Abfall des BDG spiegelt klinischen Verlauf wider



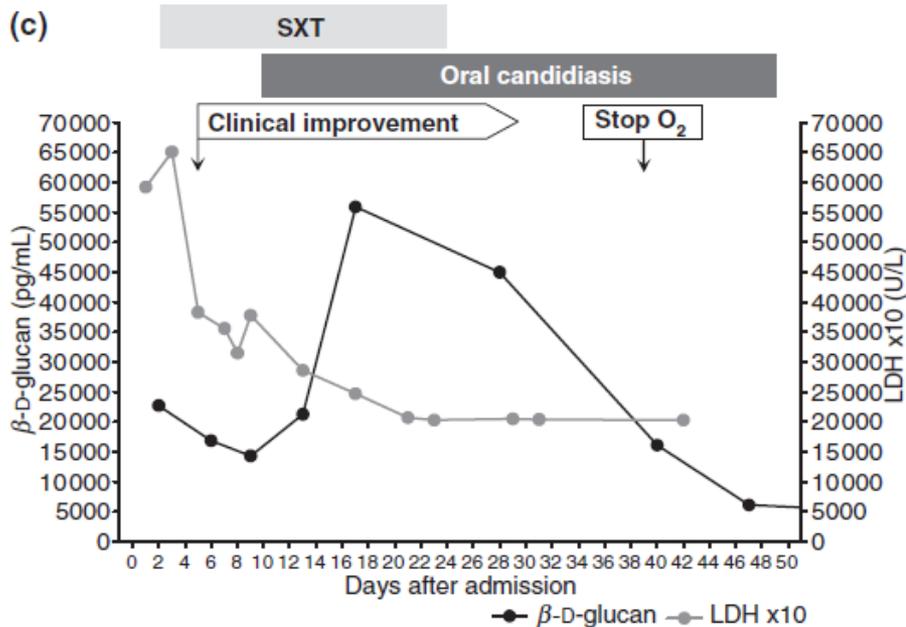
*Patient mit initialer Verschlechterung und anschließend gutem Verlauf*



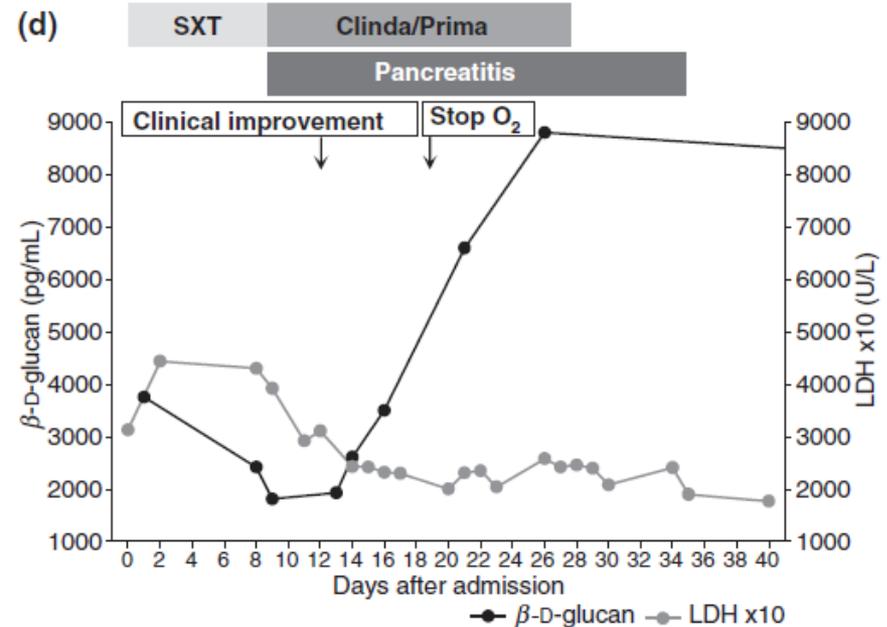
*Patient mit schlechtem Verlauf und Exitus*

# *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PCP): Verlaufskontrolle

## ■ Anstieg des BDG trotz klinischer Besserung

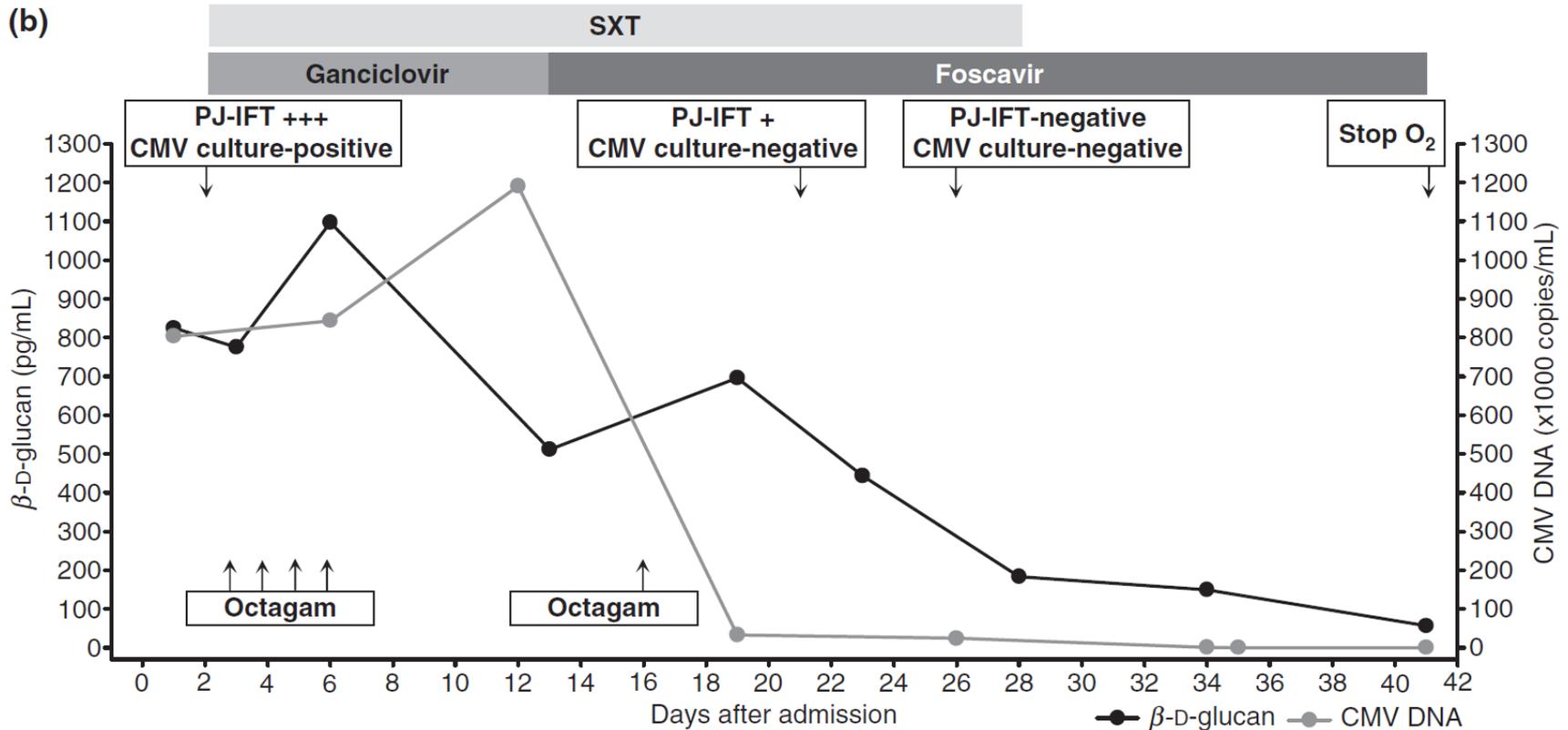


*Patient mit gutem Verlauf*



*Patient mit gutem Verlauf*

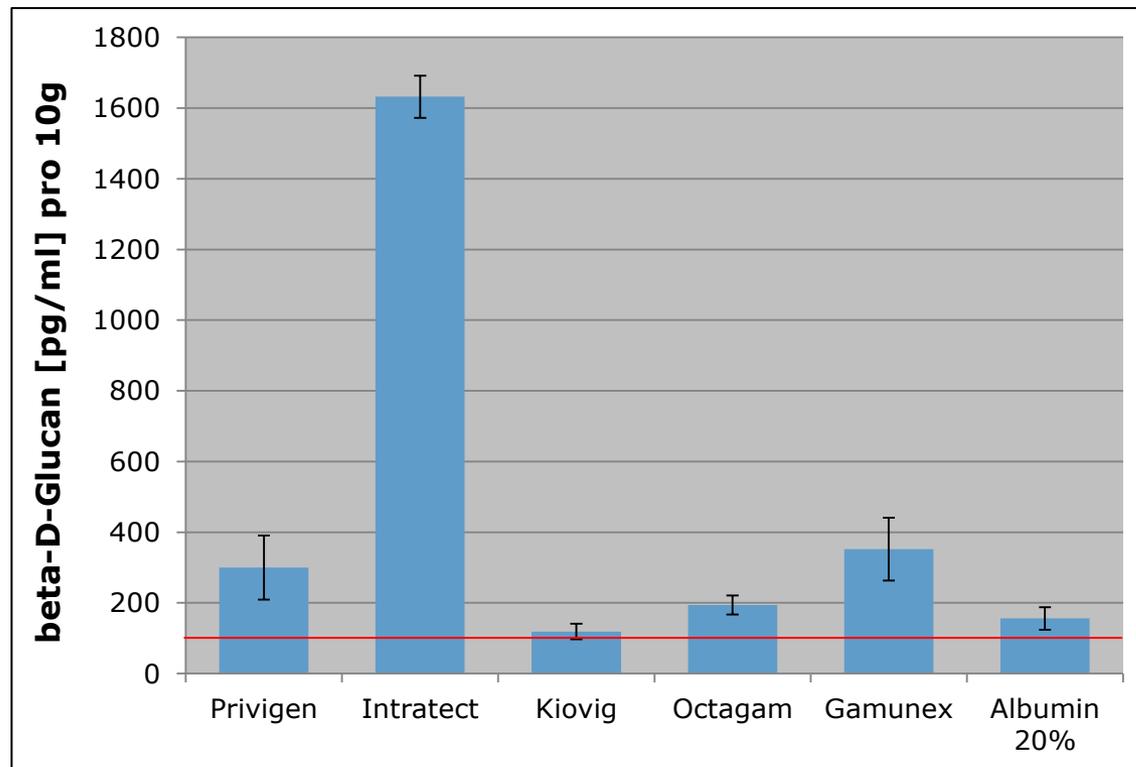
# IVIG-Effekt auf den BDG-Wert



*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*

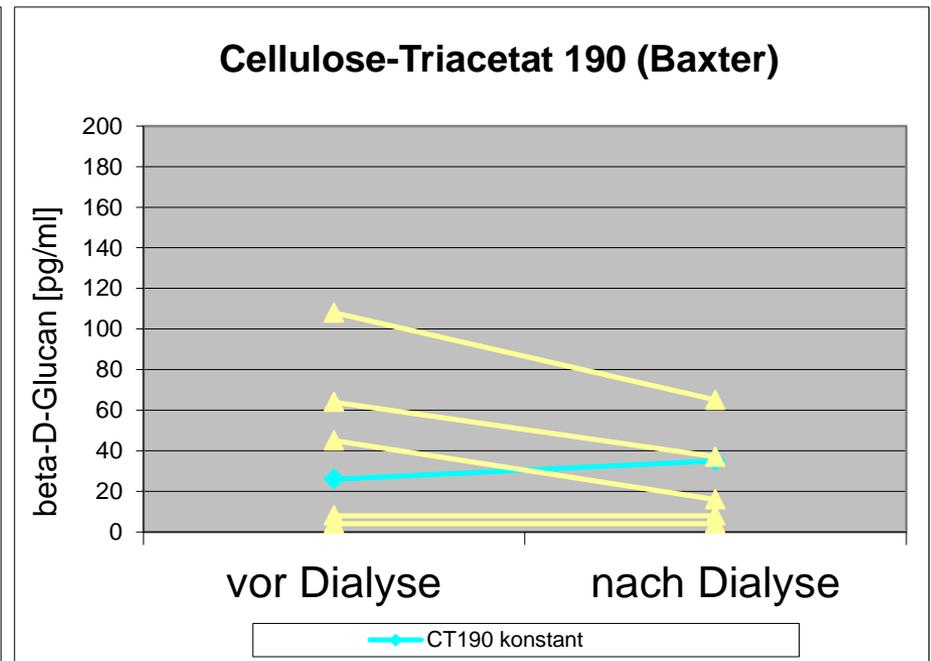
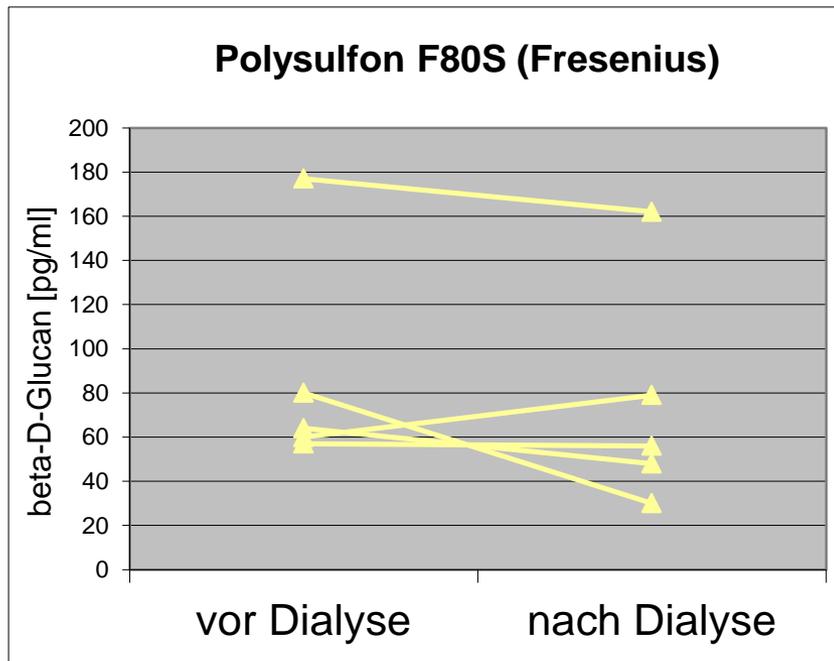
- BDG in Serum von 192 Patienten mit Bakteriämie (39 Spezies)
  - 39 (20%) Proben BDG pos (19 Spezies)
  - Verhältnis positiver zu negativer Proben
    - *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: 100%
    - *Staphylococcus hominis*: 60%
    - *Enterococcus faecalis*: 40%
    - *Enterococcus 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:  $72 \pm 44$  pg/ml
- Mittlerer BDG-Wert nach Dialyse:  $47 \pm 37$  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  $\beta$ -D-Glucan > 40 pg/ml
  - Tag 14: 8 weitere Patienten (14%) mit  $\beta$ -D-Glucan > 40 pg/ml
  - $\beta$ -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

