

(1→3)-beta-D-Glucan im Blut als diagnostischer Test für *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie in HIV-seropositiven Patienten

Paul E. Sax, Lauren Komarow, Malcolm A. Finkelman, Philip M. Grant, Janet Andersen, Eileen Scully, William G. Powderly, and Andrew R. Zolopa, for the AIDS Clinical Trials Group Study A5164 Team.
Clin Infect Dis. (2011) 53 (2): 197-202.

Editorial commentary by Morris and Masur, on pages 203-204

Hintergrund:

- *P. jirovecii* Pneumonie (PCP) Inzidenz bei Patienten mit AIDS (Westeuropa und USA) ca. 2-3 Fälle/100 Personenjahre
- Goldstandard für Diagnose einer PCP ist der Direktnachweis des Erregers im respiratorischen Material (aus induziertem Sputum oder BAL) oder Lungenbiopsie
- andere nicht-invasive Tests wie LDH, induziertes Sputum haben variable Sensitivität (Induz. Sputum: Sens. 55% bis 92%, Spez. fast 100%)
- (1→3)-beta-D-Glucan (β -Glucan) ist ein zirkulierender Zellwandbestandteil verschiedener Pilze einschliesslich *P. jirovecii*
- kleine retrospektive Studien konnten erhöhte β -Glucan-Spiegel zeigen bei HIV- und nicht-HIV-assoziiertes PCP (Desmet et al. J Clin Microbiol 2009, Watanabe et al. CID 2009)
- hilfreich bei respiratorisch kompromittierten Patienten zur Verminderung des Risikos einer Intubation durch Bronchoskopie
- Charakterisierung des beta-Glucan Serumtests bei AIDS-Patienten mit unterschiedlichsten opportunistischen Erkrankungen (OIs)

Methodik:

- 282 Teilnehmer aus der ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Studie A5164 (Studie von 2003-2007 zur Evaluation bezüglich raschem oder verzögertem Start der cART bei Patienten mit diversen akuten AIDS-assoziierten OIs, primäre und sekundäre Resultate anderweitig publiziert)
- ACTG A5164 Einschlusskriterium war (u.a.): bestätigte oder mögliche PCP
 - bestätigt: (1) Dyspnoe innerhalb der letzten 3 Monate, Husten oder Fieber + (2) histologische oder zytologische Evidenz für PCP aus BAL, Sputum oder Lungenbiopsie
 - möglich: (1) Dyspnoe, Husten oder Fieber + (2) Infiltrat im Rx oder CT Thorax, PaO₂ von < 80mmHg in ABGA oder aA-O₂-Gradient > 15mmHg bei Raumluft + (3) spezifische PCP-Therapie
 - wenn nicht angegeben wurde ob „möglich“ oder „bestätigt“ → möglich
- ACTG A5164 Ausschlusskriterien:
 - Tbc, PML oder Cryptosporidiose
 - IPS-pflichtige Patienten (wenn nicht fähig, informed consent zu unterzeichnen) und Patienten, welche Medikamente nicht p.o. einnehmen konnten
- Plasma der Teilnehmer bei Einschluss wurde auf β -Glucan getestet (Fungitell® Assay bei Associates of Cape Cod Inc., Firma für klin. Diagnostik, Biotechnologie und Biopharmazeutische Produkte)
 - Referenzwerte: < 60 pg/ml negativ, 60-79 pg/ml grenzwertig, \geq 80 pg/ml positiv
 - zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität, dem negativen Prädiktivwert und positiven Prädiktivwert wurde β -Glucan kategorisiert als positiv wenn \geq 80 pg/ml und negativ wenn < 80 pg/ml (minimalster Wert < 31 und > 500 pg/ml maximalster Wert)
- Statistik: Wilcoxon Rangsummentest, Fisher's exact test, p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet

Resultate:

- 252 (89%) von 282 Studienteilnehmer mit analysierbarem β -Glucan-Wert (9 ohne verfügbare Probe, 21 mit ungültigem Resultat wg. optischen Artefakten resp. Hämolyse)
- Table 1, p. 199: Median-Wert CD-4 Zellzahl 26 Zellen/ul (IQR 10-53), häufigste OI war PCP gefolgt von Cryptokokken Meningitis (69 vs 14%), 112 (44%) mit oraler/oesophagealer Candidiasis zusätzlich zu einer anderen OI
- Behandlung OI bei Studieneintritt bereits 11 Tage (IQR 9-13) (nicht in Tabelle)
- Table 2 u. Figure 1: Vgl. baseline β -Glucan-Werte PCP vs. non PCP (keine statistisch signifikante Differenz der β -Glucan-Werte zw. möglicher und definitiver PCP)
 - sign. Unterschied des β -Glucan Mittelwertes PCP vs. non PCP (349.8 vs. 142 pg/ml, p < 0.001)

- Median β -Glucan-Wert (mit PCP) 408 pg/mL (IQR 209-500) vs. (ohne PCP) 37 pg/ml (31-235)
- Table 3 and 4, Figure 2: wenn Cutoff von Beta-Glucan bei ≥ 80 pg/mL
 - signifikant weniger Teilnehmer der PCP Gruppe mit negativem β -Glucan-Wert (< 80 pg/ml) vs. non PCP Gruppe (13 vs. 51 $p < 0.001$)
 - 92% mit richtig positivem und 65% mit richtig negativem Wert (PPV und NPV von 85.1% resp. 79.7%)
- andere OIs und Beta-Glucan Wert-Erhöhung:
 - 89 von 112 Patienten mit oraler u/o oesoph. Candidiasis mit erhöhtem β -Glucan:
 - 91 davon mit PCP (von den 21 ohne PCP hatten 5 auch erhöhten β -Glucan-Wert)
 - 6 von 8 mit Histoplasmose (21% aller non PCP mit erhöhtem Beta-Glucan)
- 12 Teilnehmer ohne PCP mit Beta-Glucan Wert > 500 pg/ml (3 Histoplasmose, 5 Cryptococcose, 1 St.n. PCP 1 Monat vor Einschluss, 1 Bakt. Pneumonie, 1 bakt. Pneumonie + enoraler Soor, 1 multiple Infektionen inkl. enoraler Soor)

Diskussion:

- grösste Studie betreffend β -Glucan-Messung bei HIV-Infizierten mit 173 PCP-pos. Individuen
- scheinbar starke Korrelation zw. positivem β -Glucan-Wert und Diagnose einer PCP
- Sensitivität vergleichbar mit max. Sensitivität induziertes Sputum wenn Cutoff bei ≥ 80 pg/ml
- β -Glucan Messung scheint nicht Therapieabhängig zu sein
- keine Korrelation mit Schwere der PCP (Messung in Korrelation mit Einsatz von Steroiden)

Mögliche Limitationen:

- Methodik: fehlende Informationen bez. Diagnosestellung PCP
- Generalisierbarkeit: Ausschluss von Patienten mit Tbc oder wg. Unmöglichkeit peroraler Therapie
- Hoher Anteil an oraler/oesophagealer Candidiasis in PCP-Gruppe
- Problem der Spezifität: andere Pilzkrankungen wie Candidämie, Aspergillose, Fusariose oder Histoplasmose Trigger für β -Glucan- Freisetzung, ausserdem Hämodialyse, Immunglobuline u. Antibiotika
- bei tief positivem β -Glucan Wert keine Unterscheidung zw. Kolonisation u. Infektion
- conflict of interest?
- „...die Studie wurde an einer hoch selektionierten Patientengruppe durchgeführt: 69% hatten eine PCP! Trotzdem waren die Spezifität nur 65%, der PPV und NPV nur 85 und 80%. Da die Patientengruppe im USB komplett anders ist (häufig Verdacht auf PCP, selten P. jirovecii positiv, häufiger Pilzinfekte), sind diese Werte bei unserer Epidemiologie viel schlechter, so dass ein negatives und vor allem positives Ergebnis klinisch kaum weiterhelfen würde“ (Zitat Dr. Reno Frei, Leiter Mikrobiologie, USB)

Fazit:

- β -Glucan-Messung bringt keinen Vorteil als nicht invasiver Test bei hoher Sensitivität des induzierbaren Sputums (Immunfluoreszenzfärbung)
 - auf die Bronchoskopie werden wir auch in Zukunft nicht verzichten können