

Verdacht auf *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie

## Ist es sinnvoll, (1→3)-β-D-Glucan im Serum zu bestimmen?

Dr. med. Sara I. Gironda Cuéllar<sup>a</sup>, PD Dr. med. Frédéric Lamothe<sup>b</sup>, Dr. med. Alexandra Schneider<sup>a</sup>

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

<sup>a</sup> Service de médecine interne; <sup>b</sup> Service de maladies infectieuses

## Fallbeschreibung

Eine 50-jährige Patientin wird aufgrund von Fieber, Dyspnoe und unproduktivem Husten, die sich seit einer Woche beständig verschlechtern, ins Spital eingeliefert. Sie leidet an einem seit 2006 fortschreitenden invasiven duktalem metastasierendem Mammakarzinom (mit Lungen-, Pleura-, Knochen-, Hirn- und Lebermetastasen). Aktuell erhält sie eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabin und Dexamethason 0,5 mg pro Tag.

Bei ihrer Aufnahme weist die Patientin Anzeichen einer Atemdepression mit Entsättigung (Atemfrequenz von 24/min, Sauerstoffsättigung unter Raumluft von 77%) sowie leichte bibasale Rasselgeräusche auf. Die bei der Spitaleinweisung durchgeführte Blutgasanalyse ergibt eine Hypoxämie (FiO<sub>2</sub> 60%, pH-Wert 7,48 [Normwert: 7,35–7,45], pO<sub>2</sub> 75 mm Hg [Normwert: 73–103], pCO<sub>2</sub> 35 mm Hg [Normwert: 35–45], Bicarbonat 25 mmol/l [Normwert: 22–26], Laktat 1,28 mmol/l [Normwert: 0,63–2,44]). Die Blutuntersuchung mit einem CRP-Wert von 186 mg/l (Normwert: <10) und einer Leukozytose von 9,7 G/l (Normwert: 4–10) mit Neutrophilen von 7,76 G/l (Normwert: 1,8–7,5), Lymphozyten von 0,97 G/l (Normwert: 1,5–4), Monozyten von 0,68 G/l (Normwert: 0,2–0,8) und Eosinophilen von 0,19 G/l (Normwert: 0,05–0,3) weist auf eine Entzündung hin. Ein Thorax-

Computertomogramm (CT) zeigt keine Anzeichen für eine Lungenembolie, jedoch beidseitige milchglasartige Infiltrate mit Verdickungen der interlobulären Septen (Abb. 1).

Zu diesem Zeitpunkt wird eine *Pneumocystis(P.)-jirovecii*-Pneumonie vermutet. Infolgedessen werden eine hochdosierte Antibiotikatherapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol begonnen und die Dosis der Kortikoidtherapie erhöht (80 mg Prednison pro Tag). Ferner werden Ceftriaxon und Clarithromycin verabreicht, um eine eventuelle ambulant erworbene oder atypische Pneumonie abzudecken. Als Differentialdiagnose wird weiter eine Progression der onkologischen Erkrankung geprüft, wobei festgestellt wird, dass sich der Wert des Tumormarkers CA 15–3 innerhalb von zwei Monaten von 1218 kU/l auf 4068 kU/l (Normwert: <30) erhöht hat. Eine diagnostische Bronchoskopie wird aufgrund des aktuellen klinischen Hintergrundes als zu riskant eingestuft, von einer eventuellen Intubation ganz zu schweigen. Daher wird ergänzend der (1→3)-β-D-Glucan-Wert im Serum (BDG) bestimmt. Dieser beträgt 11 pg/ml (Normwert: <60, Grauzone 60–79, positiv ≥80).

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 373 in dieser Ausgabe.



Sara I. Gironda Cuéllar

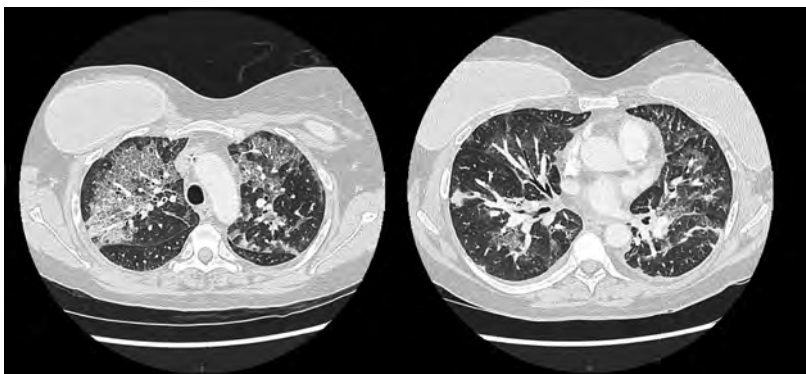


Abbildung 1: Thorax-Computertomogramm (Axial-Schnitte) mit beidseitigen milchglasartigen Infiltraten.

Frage: Welche Aussage ist, ausgehend von diesem (1→3)-β-D-Glucan-Resultat (BDG), am zutreffendsten?

- Das BDG-Resultat ist nicht interpretierbar und eine zweite Blutprobe ist erforderlich, um eine Infektion mit *P. jirovecii* zu bestätigen oder zu entkräften.
- Angesichts dieses Resultats ist eine Infektion mit *P. jirovecii* unwahrscheinlich, weshalb die Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Prednison abgesetzt werden kann.
- Der BDG-Wert kann ohne Bronchoskopie mit Suche nach *P. jirovecii* in einem aus dem Atemwegsbereich entnommenen Direktpräparat nicht interpretiert werden.
- Die Bestimmung des BDG-Werts ist in diesem Fall unnötig.

Antwort

Die richtige Antwort ist b.

## Diskussion

*P. jirovecii* gehört zu den Schlauchpilzen (*Ascomycota*). Der Mensch, in dessen Atemwegen er sich ansiedelt, dient ihm als Wirt. Die *P.-jirovecii*-Pneumonie ist eine opportunistische Erkrankung, von der immunsupprimierte Patienten (mit HIV-Infektion, malignen Hämopathien, Karzinomen solider Organe, Langzeit-Kortikoidtherapie oder anderen immunsuppressiven Behandlungen) betroffen sind. Die Symptome sind unspezifischer Art, wie unproduktiver Husten, Dyspnoe und Fieber, was die Diagnosestellung schwierig gestaltet. Der Symptombeginn kann, insbesondere bei HIV-Patienten, schleichend oder plötzlich sein. Beidseitige diffuse milchglasartige Infiltrate im CT, die sich zu Konsolidationen entwickeln, können für eine *P.-jirovecii*-Infektion sprechen. Beim Vorliegen von Risikofaktoren des Wirtes und einem auffälligen CT wird häufig eine empirische Behandlung begonnen. Bei nicht mit HIV infizierten Personen wurde die Erkrankung in geringerem Masse untersucht, wodurch sie in dieser Population schwerer zu diagnostizieren ist. Für eine gesicherte Diagnose sind mikroskopische Untersuchungen mit den klassischen Färbemethoden oder der Nachweis monoklonaler Antikörper mittels Immunfluoreszenztest erforderlich. Diese Analysen erfolgen anhand eines Direktpräparats, das aus einfachem oder induziertem Sputum, der bronchoalveolären Lavage (BAL) bei einer Bronchoskopie oder bei einer Lungenbiopsie gewonnen wird. Ihre Spezifität ist hervorragend, ihre Sensitivität jedoch äusserst gering. Vor Kurzem wurden Molekularanalysen mittels PCR entwickelt. Bei einer BAL weisen diese eine hohe Sensitivität, jedoch eine geringe Spezifität auf. Bei induziertem Sputum oder einem Nasen-Rachen-Abstrich ist ihre Sensitivität geringer. Es gilt jedoch zu beachten, dass es nicht immer möglich ist, eine Sputumprobe von hoher Qualität zu erhalten, und möglicherweise Kontraindikationen gegen eine Bronchoskopie vorliegen (klinischer Zustand, Komorbiditäten). Infolgedessen ist es sinnvoll, sich bei der Diagnosestellung auf Blutmarker verlassen zu können. Einer davon ist BDG [1, 2].

BDG stellt den Hauptbestandteil der Zystenwand von *P. jirovecii* und den meisten anderen Pilzarten dar (z.B. von *Candida* spp., *Aspergillus* spp.). Davon ausgenommen sind die *Mucorales* sowie einige Basidiomyceten (z.B. *Cryptococcus* spp.). Das Polysaccharid sorgt für die Stabilität der Zellwand und ist zum Teil für die Entzündungsreaktion beim infizierten Wirt verantwortlich. Letztere wird durch komplexe Interaktionen von CD4-Lymphozyten, alveolären Makrophagen und Neutrophilen mediiert und ist die Ursache für die diffusen alveolären Läsionen, die zunächst zu einem verschlech-

terten Gasaustausch und schliesslich zum Atemstillstand führen. *P. jirovecii* kommt während seines Lebenszyklus in zwei Formen vor, der Trophozoiten- und der Zystenform. In der Trophozoitenform bindet er sich an das Endothel, wodurch es zur Infektion und Zystenbildung kommt. Während dieses Prozesses wird BDG in löslicher Form in den Blutkreislauf sezerniert, worauf der Labortest basiert. Die Zysten vermehren sich und bilden schliesslich neue Trophozoitenformen [1, 3].

Im Institut für Mikrobiologie des CHUV bestimmen wir den BDG-Wert mithilfe des Fungitell®-Tests (Associates of Cape Cod, MA, USA), der an einer Testreihe von 20 Proben durchgeführt wird und pro Analyse 29 CHF kostet. Damit können mittels Spektrophotometrie BDG-Aggregate im Blutkreislauf nachgewiesen werden. Die Blutentnahme erfolgt in ein steriles Serumröhrchen, das je nach Gebrauchsanweisung des Herstellers bei 2–8 °C aufbewahrt werden und innerhalb von zwei Stunden nach der Entnahme verwendet werden muss. Für eine Haltbarkeit von bis zu 20 Tagen kann es bei –20 °C eingefroren werden. Der Test muss vor Ablauf des Haltbarkeitsdatums der Reagenzien unter sauberen Umgebungsbedingungen durchgeführt werden, wobei der Kontakt mit Wasser, Staub, Kleidung und Haut (Tragen von Handschuhen) zu vermeiden ist. Die Interpretation des Befundes erfolgt nach den Normen des Herstellers. Bei unter 60 pg/ml ist das Resultat negativ, bei 60–79 pg/ml in der Grauzone und ab 80 pg/ml positiv [3].

Die Performance des BDG-Serumtests bei der Diagnostik der *P.-jirovecii*-Pneumonie wurde hauptsächlich bei HIV-Patienten untersucht. In der Gesamtbevölkerung betragen die Sensitivität des Tests 90–95% und die Spezifität 80–85% [2]. Laut der Metaanalyse von Wei-Jie Li et al. ist die Sensitivität bei HIV-Patienten höher (92%) als bei aus anderen Gründen immunsupprimierten Patienten (85%) [5]. Dies könnte durch die höhere Pilzlast bei HIV-Patienten zu erklären sein, die aufgrund einer geringeren CD4-Lymphozytenzahl entsteht [1, 2]. Wenn man einen Wert von 80 pg/ml als unteren positiven Grenzwert betrachtet, betragen der positive prädiktive Wert des Tests 86,7% und der negative prädiktive Wert 97,1% [3].

Wenn eine direkte mikrobiologische Analyse anhand einer aus dem Atemwegsbereich entnommenen Probe nicht möglich ist, kann eine *P.-jirovecii*-Infektion bei HIV-positiven Patienten wegen der hohen Sensitivität in dieser Population durch die Bestimmung des BDG-Werts häufig ausgeschlossen werden [5]. Aufgrund der etwas geringeren Sensitivität in den anderen Populationen ist es umso wichtiger, die Vortestwahrscheinlichkeit zu berücksichtigen. Somit kann die Hypothese einer *P.-jirovecii*-Infektion bei Patienten mit niedriger

Korrespondenz:  
Dr. med.  
Sara I. Gironda Cuellar  
Département universitaire  
de médecine et santé  
communautaires  
Centre hospitalier  
universitaire vaudois  
CH-1011 Lausanne  
sara.gironda-cuellar[at]  
chuv.ch

bis moderater Vortestwahrscheinlichkeit durch ein negatives BDG-Resultat entkräftet werden [4]. Bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit hingegen ist ein negatives BDG-Resultat anhand weiterer diagnostischer Hinweise, wie dem klinischen Erscheinungsbild und vorhandenen CT-Aufnahmen, zu gewichten. Dies gilt insbesondere für die Initialstadien der Erkrankung, in denen die Zystenformen, von denen das meiste BDG sezerniert wird, in geringerer Menge vorhanden sind, was zu falsch negativen Werten führen kann [2].

Aufgrund der unspezifischen Eigenschaften dieses Markers, der nicht auf die Pilzart schliessen lässt, müssen bei einem positiven Resultat Zusatzuntersuchungen veranlasst werden, um den verantwortlichen Erreger nachzuweisen und/oder ein falsch positives Resultat aufgrund von Kontaminationen vor oder während des Tests auszuschliessen. Obgleich in Studien bei *P. jirovecii* im Vergleich zu anderen Pilzinfektionen, wie insbesondere Aspergillose, ein höherer BDG-Wert nachgewiesen wurde, kann aufgrund der unzureichenden Datenlage kein Grenzwert festgelegt werden, um diese beiden Kategorien voneinander abzugrenzen [3, 5].

Falsch positive Resultate werden durch die Verwendung von Zellulosemembranen bei der Hämodialyse, von bestimmten glukanhaltigen chirurgischen Gaze-materialien oder Schwämmen, die Verabreichung fraktionierter Blutprodukte (Albumine, Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline oder Frischplasma), Bakteriämien mit gramnegativen und -positiven Bakterien (hauptsächlich *Escherichia coli*, *Pseudomonas* oder *Streptococcus*), die Gabe bestimmter Antibiotika (z.B. Amoxicillin-Clavulansäure) sowie Nierenfunktionsstörungen oder schwere Mukosiden begünstigt. Auch hohe Triglyzerid- oder Bilirubinwerte sowie hämolytische Blutproben können die Aussagekraft des Resultats beeinflussen [3, 4].

Die Kinetik, nach der sich die BDG-Serumwerte entwickeln, ist unbekannt, weshalb ihre Bestimmung zur Kontrolle des therapeutischen Ansprechens derzeit nicht empfohlen wird.

Bei der im Fallbeispiel beschriebenen Patientin ist aufgrund des klinischen und respiratorischen Zustands keine Probeentnahme mittels Bronchoskopie möglich. Nach dem Erhalt des negativen BDG-Resultats wird aufgrund des guten negativen prädiktiven Werts, einer moderaten Vortestwahrscheinlichkeit (moderate Immunsuppression, klinisches Erscheinungsbild im Laufe einer Woche leicht progredient) und anderer wahrscheinlicherer Diagnosehypothesen (Progression der onkologischen Erkrankung, bakterielle Infektion) beschlossen, die Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Prednison abzusetzen. Die Blutkulturen und die Sputumkultur sind unauffällig. Die PCR-Testreihe auf respiratorische Viren ist ebenso wie der Antigennachweis auf *Legionella pneumophila* und *Streptococcus pneumoniae* im Urin negativ. Trotz unterstützender Massnahmen verschlechtert sich ihre Atmung weiter und die Patientin verstirbt acht Tage nach der Aufnahme. Die Autopsie ergibt metastatische Läsionen der Lungen aufgrund ihres Mammakarzinoms, eine schwere beidseitige karzinomatöse Lymphangitis der Lungen und Bronchopneumonieherde unterschiedlichen Entstehungsdatums im rechten oberen Lungenlappen, weshalb die Hypothese einer Progression der onkologischen Erkrankung mit bakterieller Superinfektion am wahrscheinlichsten ist.

#### Verdankung

Die Autoren danken der radiologischen Abteilung des CHUV, welche die in Abbildung 1 gezeigten CT-Scans angefertigt hat.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med. 2004;350:2487–98.
- 2 White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2017;15(5):435–47.
- 3 Tran T, Beal SG. Application of the 1,3-b-D-Glucan (Fungitell) Assay in the diagnosis of invasive fungal infections. Arch Pathol Lab Med. 2016;140(2):181–5.
- 4 Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, et al. Accuracy of b-D-Glucan for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2013;19(1):39–49.
- 5 Li WJ, Guo YL, Liu TJ, et al. Diagnosis of pneumocystis pneumonia using serum (1–3)-b-D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. J Thorac Dis. 2015;7(12):2214–25.

## Hauptbotschaften

- Derzeit stellt die Bestimmung des (1→3)-β-D-Glucan (BDG) bei einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie, vor allem wenn keine Bronchoskopie durchgeführt werden kann, ein gutes diagnostisches Hilfsmittel dar.
- Ein negatives Resultat weist im Allgemeinen einen guten negativen Vorhersagewert auf. Bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit und insbesondere in der Population ohne HIV reicht die BDG-Bestimmung – vor allem im Initialstadium – jedoch nicht aus, um eine Infektion mit dem Erreger auszuschliessen. Deshalb ist das Resultat anhand weiterer vorhandener diagnostischer Hinweise zu gewichten.