





Test auf (1→3)-β-D-Glukan in Serum

FUNGITELL® STAT

Gebrauchsanweisung

	<p>ASSOCIATES OF CAPE COD INCORPORATED</p> <p>124 Bernard E. Saint Jean Drive • E. Falmouth, MA 02536 USA</p>	<p>Telefon: (508) 540-3444 Gebührenfrei: (888) 395-2221 Fax: (508) 540-8680 Technischer Kundendienst: (800) 848-3248 Kundendienst: (800) 525-8378</p>	  5-9 
--	--	---	---

PN002603-de Rev002

2020-03-11

 Die Gebrauchsanweisung in Ihrer jeweiligen Sprache finden Sie auf [Fungitell.com](#)

VERWENDUNGSZWECK

Der Fungitell® STAT-Test ist ein kolorimetrischer Test auf Basis eines Proteasezymgens für den qualitativen Nachweis von (1→3)-β-D-Glukan im Serum von Patienten mit Symptomen einer invasiven Pilzkrankung bzw. einer medizinischen Erkrankung, die den Patienten für eine invasive Pilzkrankung anfällig macht. Die Serumkonzentration von (1→3)-β-D-Glukan, einem Hauptbestandteil der Zellwand verschiedener medizinisch bedeutsamer Pilze¹, kann als Hilfsmittel bei der Diagnose tiefzitzender Mykosen und Fungämien herangezogen werden.² Ein positives Ergebnis zeigt nicht an, welche Pilzartgattung die Infektion verursachen könnte.

(1→3)-β-D-Glukan-Titer sollten in Verbindung mit anderen diagnostischen Verfahren, wie beispielsweise mikrobiologischen Kulturen, der histologischen Untersuchung von Biopsieproben und radiologischen Untersuchungen, angewandt werden.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG

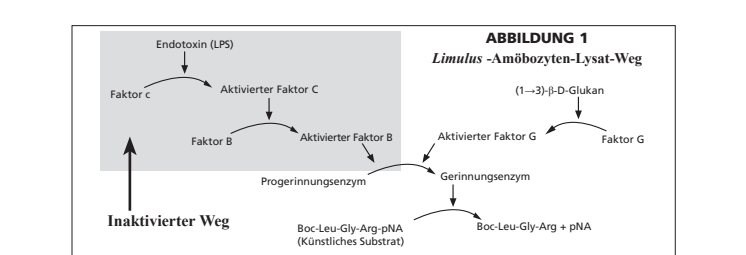
Es ist eine Zunahme der Inzidenz von Pilzinfektionen durch opportunistische Pathogene festzustellen, vor allem bei immunkompriimierten Patienten^{3,4,5}. Invasive Pilzkrankheiten wie auch opportunistische Infektionen kommen häufig bei Patienten mit hämatologischer Malignität und AIDS vor und machen eine steigende Anzahl von Nosokomialinfektionen aus, insbesondere bei Empfängern von Organtransplantaten und anderen Patienten, die immunsupprimierende Behandlungen erhalten⁶. Viele Pilzkrankheiten werden durch Einatmen von Pilzsporen aus der Erde, aus Pflanzendetritus, Luftumwälzungssystemen und/oder exponierten Oberflächen erworben. Einige opportunistische Pilze sind in/auf der Haut des Menschen, im Darmtrakt und auf den Schleimhäuten zu finden⁶. Die Diagnose invasiver Mykosen und Fungämien beruht üblicherweise auf unspezifischen diagnostischen oder radiologischen Techniken. Vor kurzem wurden biologische Marker für Pilzinfektionen den verfügbaren Diagnosemethoden hinzugefügt⁷.

Opportunistische Pilzpathogene sind unter anderem *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acromonium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Exserohilum rostratum* und *Pneumocystis jirovecii*. Der Fungitell® STAT-Test dient dem Nachweis des von diesen und anderen Organismen produzierten (1→3)-β-D-Glukans^{8,10,11}.

VERFAHRENSPRINZIP

Bei dem Fungitell® STAT-Test handelt es sich um eine Modifikation des Fungitell®-Testformats. Der Fungitell® STAT-Test wurde aufgrund der Nachfrage nach einem Testformat für den einmaligen Gebrauch sowie einer kleineren Set-Größe im Vergleich zum Plattenformat des Fungitell® Tests mit einer Kapazität für 96 Röhrcen entwickelt.

Der Fungitell® STAT-Test ermöglicht eine qualitative Messung von (1 → 3)-β-D-Glukan. Der Test beruht auf einer Modifikation des Limulus-Amöbozyten-Lysat (LAL)-Wegs^{12,13,14,15}. **Abbildung 1**. Das Fungitell® STAT-Reagenz ist modifiziert, um die bakterielle Endotoxin-Reaktivität zu eliminieren, und reagiert daher über die Faktor-G-vermittelte Seite des Wegs nur mit (1→3)-β-D-Glukan. (1→3)-β-D-Glukan aktiviert den Faktor G, ein Serinproteasezymogen. Der aktivierte Faktor G wandelt das inaktive Progerinnungsenzym zu dem aktiven Gerinnungsenzym um, welches wiederum para-Nitroanilid (pNA) von dem chromogenen Peptidsubstrat Boc-Leu-Gly-Arg-pNA abspaltet. Dabei entsteht ein Chromophor, para-Nitroanilid, der bei 405 nm absorbiert. Der unten beschriebene kinetische Fungitell® STAT-Test beruht auf der Bestimmung der Rate des von einer Probe produzierten Anstiegs der optischen Dichte. Diese Rate wird mit der Steigerungsrate der optischen Dichte des Fungitell® STAT-Standards verglichen, um einen Index zu erstellen. Dieser Indexwert der Patientenprobe wird qualitativ als negatives, ambivalent oder positives Ergebnis gemäß den in **Tabelle 1** unten angegebenen Indexwertbereichen ausgelegt.



STAT INDEXBEREICHE	
Ergebnis	Indexwert
Negativ	≤ 0,74
Ambivalent	0,75 – 1,1
Positiv	≥ 1,2

MIT DEM FUNGITELL® STAT-KIT GELIEFERTES MATERIAL.

Das Fungitell® STAT-Kit ist ein *In-vitro*-Diagnostikum. Die folgenden mit jedem Produkt gelieferten Materialien reichen für insgesamt 10 Reaktionen (basierend auf den enthaltenen 10 Fläschchen, Fungitell® STAT-Reagenz). Jedes Produkt enthält außerdem 5 Fungitell® STAT Standard-Fläschchen. Es können daher mit 1 Fungitell® STAT Standard-Fläschchen und 1 Patientenprobe pro Lauf bis zu fünf Läufe getestet werden. Alternativ kann ein einzelnes Fungitell® STAT Standard-Fläschchen für bis zu 9 Patientenproben verwendet werden.

- Fungitell® STAT-Reagenz, ein lyophilisiertes LAL, das für (1 → 3)-β-D-Glucan spezifisch ist (10 Fläschchen) *Fungitell® STAT-Reagenz ist frei von interferierenden Mengen an (1 → 3)-β-D-Glukan.*

- Fungitell® STAT-Standard (5 Fläschchen) mit Angabe des chargenspezifischen Rekonstitutionsvolumens auf dem Etikett

- Gebrauchsanweisung

- Kurzanleitung mit Abbildungen

ERFORDERLICHES, JEDOCH NICHT MITGELIEFERTES MATERIAL

Alle Materialien müssen frei von interferierenden Mengen an Glukan sein. Glasgegenstände müssen bei mindestens 235°C in trockener Hitze für 7 Stunden (oder mit einem geprüften äquivalenten Verfahren) entpyrogeniert sein, um für den Gebrauch infrage zu kommen.

- LAL-Reagenzwasser* (5,5-ml-Fläschchen, Bestellnr. W0051-10)
- Alkalische Vorbehandlungslösung 0,125 M KOH und 0,6 M KCl* (2,5-ml-Fläschchen, Bestellnr. APS51-5)
- Pipetten zur Abgabe von Volumina von 20 - 200 µl und 100 - 1000 µl
- Pipettenspitzen* (250 µl - Bestellnr. PPT25, 1000 µl - Bestellnr. PPT10)
- Lange Pipettenspitzen* (20 - 200 µl, Bestellnr. TPT50)
- Teströhrchen* zur Herstellung der Standardreihe und zur Kombination der Reagenzien zur Serumbehandlung (12 x 75 mm, Bestellnr. TB240-5)
- Plattenphotometer und computerbasierte Software für Kinetiktests
 - Ein automatisierter Lab Kinetics Incubating 8-Well Tube Reader (PKF08) und Beta Glucan Analytics (BG Analytics™). Diese Produkte werden von Associates of Cape Cod, Inc. (ACC) geliefert, Bestellnr. PKF08-PKG** **oder**
 - Plattenphotometer mit Inkubatorfunktion (37 °C), das bei 405 nm und 495 nm messen kann und über einen dynamischen Bereich von mindestens 0 bis 1,0 Absorptionseinheiten verfügt, gekoppelt mit einer geeigneten computerbasierten Software für Kinetiktests, um die Reaktionskinetik zu beobachten und zu analysieren sowie eine Überprüfung der im Abschnitt Qualitätskontrolle der Gebrauchsanweisung aufgeführten Kriterien zu ermöglichen. Das Gerät sollte Kavitäten für Fläschchen mit einem Durchmesser von 12 mm haben.
- Sterile, glukangfreie Aufbewahrungsröhrchen mit Schraubdeckel zur Aliquotierung der Proben (die meisten Röhrchen, die als RNase- DNase- und pyrogenfrei geprüft sind, weisen keine interferierenden Mengen an (1→3)-β-D-Glukan auf).

- Parafilm®

**Diese von Associates of Cape Cod, Inc. (ACC) gelieferten Produkte sind als frei von interferierenden Glukanen geprüft.*

***Die Benutzerhandbücher für die BG Analytics™,Software und den PKF08 können auf der ACC-Website heruntergeladen werden: www.aaccusa.com.*

Vorsicht - Glaspipetten mit Baumwollstopfen und Mikropipettenspitzen mit Zellulosefiltem sind eine potenzielle Quelle einer Kontaminierung mit Glukan.

WARNUNGEN UND VORSICHTSHINWEISE

Dieses Produkt ist ein IN-VITRO-DIAGNOSTIKUM.

Der Fungitell® STAT-Test verlangt strengste Beachtung der Technik und der Testumgebung. Eine gründliche Schulung des Laboranten in Bezug auf das Testverfahren und die Vermeidung einer Kontaminierung ist für die Effektivität des Tests ausschlaggebend.

- Bestimmte Pilzarten produzieren sehr geringe Mengen an (1→3)-β-D-Glukan und werden daher im Fungitell® STAT-Test üblicherweise nicht erkannt. Dazu gehören die Gattung Cryptococcus^{16,17} sowie die Mucorales wie Absidia, Mucor und Rhizopus^{11,17} Darüber hinaus produziert Blastomyces dermatitidis in der Hefephase wenig (1→3)-β-D-Glukan und wird daher im Fungitell® STAT-Reagenz üblicherweise nicht erkannt¹⁴.

- Nicht mit dem Mund pipettieren. In Bereichen, in denen mit Proben oder Kitreagenzien gearbeitet wird, nicht rauchen, essen oder trinken. Die betrieblichen und örtlichen Sicherheitsvorschriften befolgen.

3.Zur Durchführung des Tests muss eine saubere Umgebung geschaffen werden. Materialien und Reagenzien verwenden, die als „frei von messbaren Hintergrundkonzentrationen von (1→3)-β-D-Glukan“ geprüft sind. Es ist zu beachten, dass Glukan und Kontaminierung mit Pilzpartikeln aus dem menschlichen Körper, aus Kleidung, Behältern, Wasser und Staubpartikeln in der Luft eine Interferenz mit dem Fungitell® STAT-Test verursachen können. Zellulosehaltige Materialien wie Gaze, Papierwischtücher und Pappe können (1→3)-β-D-Glukan in die Umgebung bringen, in der der Test durchgeführt wird.

- Reagenzien nach Ablauf ihres Verfalldatums nicht mehr verwenden.

5.Verfärbte oder trübe Proben, beispielsweise solche, die stark hämolyisiert, lipämisch oder stark bilirubinhaltig sind, können beim Test eine optische Interferenz verursachen. Werden solche Proben getestet, sind die Testergebnisse auf Hinweise einer optischen Interferenz und/oder einen ungewöhnlichen kinetischen Verlauf zu untersuchen.

- Beim Umgang mit Patientenproben geeignete Schutzkleidung und ungepuderte Handschuhe tragen.

7.Das Serum von Hämodialysepatienten kann hohe Mengen an (1→3)-β-D-Glukan enthalten, wenn bestimmte Cellulosedialysemembranen verwendet werden^{19,20,38}. Eine Hämodialyse mit Cellulosetriacetat-, Polysulfon- oder Polymethylmethacrylatmembranen scheint den Test nicht zu beeinflussen.

8.Chirurgische Gaze und Schwämme können hohe Mengen an (1→3)-β-D-Glukan absondern, die zu einem kontaminationsbedingten, vorübergehend positiven Ergebnis im Fungitell®-Test führen können, wie bei Patienten nach einer Operation beobachtet wurde^{21,32}.

9.Zudem können fraktionierte Blutprodukte wie beispielsweise intravenöses Immunglobulin und Albumin mit (1→3)-β-D-Glukan belastet sein, das, wenn es injiziert oder infundiert wird, die (1→3)-β-D-Glukan-Serumtiter für einige Tage erhöht³¹.

- Kits mit beschädigten Bestandteilen dürfen nicht verwendet werden.

11. Materialien, die potenziell verunreinigten (pathogenhaltigen) Flüssigkeiten ausgesetzt wurden, sind nach den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

LAGERUNG DER REAGENZIEN

Alle Reagenzien im Lieferzustand dunkel und bei 2°C bis 8°C lagern. Fungitell® STAT-Reagenz and Fungitell® STAT-Standard sind innerhalb von 1 Stunde nach Rekonstruktion zu verwenden.

HANDHABUNG DER PROBEN

1. Probenahme: Blutproben können für die Serumpräparation in sterile Serumpräparationsröhrchen oder Serumentrennröhrchen (SST) gegeben werden.

2. Probenlagerung: Serumproben können vor dem Test vorübergehend bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt oder für eine längere Lagerung bei mindestens -20 °C eingefroren werden.

3. Probenkennzeichnung: Proben sind nach den anerkannten Vorgehensweisen der Einrichtung deutlich zu kennzeichnen.

VERFAHREN

Das Fungitell® STAT-Produktpaket enthält eine Kurzanleitung mit Abbildungen und einer Zusammenfassung des automatisierten PKF08-Geräts und der BG Analytics™ -Software.

Einige der im folgenden Verfahren beschriebenen Schritte werden bei Verwendung des PKF08-Geräts und der BG Analytics™ -Software automatisiert. Dazu gehören: Geräteeinstellung, Qualitätskontrolle und Auswertung der Ergebnisse. Weitere Informationen finden Sie im BG Analytics ™ Softwarehandbuch oder kontaktieren Sie alternativ den Hersteller.

Hinweise:

- Verwenden Sie gute Laborpraktiken gemäß Ihren örtlichen Vorschriften. Dieser Test ist empfindlich gegenüber Verschmutzungen und Ungenauigkeiten beim Pipettieren.*

- Es wird empfohlen, Schritte 3 bis 5 und 7 in einer biologischen Sicherheitswerkbank durchzuführen, um die Sicherheit des Bedieners während der Arbeit mit Patientenproben zu gewährleisten und das Kontaminationspotential durch (1 → 3) -β-D-Glucan aus der Umgebung während des Verfahrens zu verringern.*

- Es wird empfohlen, den Vortex-Generator in die biologische Sicherheitswerkbank zu stellen, um auf diese Weise unnötige Bewegungen der Glasfläschchen zu reduzieren (dabei sollte der kritische Luftstrom aufrechterhalten werden).*

- Es wird empfohlen, lange Pipettenspitzen zu verwenden, um eine Kreuzkontamination zwischen Fläschchen zu vermeiden.*

- Ein Fungitell® STAT-Standard (rote Kappe und Etikett mit roter Linie) sollte im Lauf immer unter den gleichen Bedingungen und zum gleichen Zeitpunkt wie die Patientenprobe(n) bearbeitet werden. Dies ist ausschlaggebend, da es sich bei dem Ergebnis des Tests um einen Index (Probe / Standard) der kinetischen Reaktionsgeschwindigkeit (oder Steigungen, OD/s) der Patientenprobe und des Fungitell® STAT-Standards handelt.*

- Es wird empfohlen, während des Verfahrens 2 Gestelle zu verwenden, ein Gestell für die Probenvorbereitung (Schritte 4-6) und ein Gestell für die Reagenzfläschchen (Schritte 7-8). Dies hilft ein Verwechseln der Fläschchen und eine Kreuzkontamination während des Verfahrens zu vermeiden.*

- Es wird empfohlen, den Fungitell® STAT-Standard im Gestell, dem Inkubator und dem Lesegeräts an einer festgelegten und konsistenten Position zu platzieren. Bei Verwendung des PKF08-Geräts und der BG Analytics™-Software die als "Standard" gekennzeichnete erste Kavität links verwenden.*

- Vergewissern Sie sich am Ende jedes Mischschritts visuell, dass die Lösung homogen gemischt ist.*

- Fungitell® STAT-Reagenz nicht zu lange mischen. Für jeden Vortex-Generator wird eine maximale Einstellung von 2000 U / min empfohlen. Nicht länger als 5 Sekunden lang auf dem Vortex mischen.*

- Geräteeinstellung** Die Einstellungen können je nach Instrument und Software variieren. Die folgenden Bedingungen müssen erfüllt sein: Das Gerät sollte in der Lage sein, eine Temperatur von 37 ° C ± 1 ° C zu erreichen und zu halten. Das Gerät und die Software müssen in der Lage sein, die optische Dichte (kinetische Daten) bei zwei Wellenlängen über eine Zeitspanne zu erfassen. Diese Wellenlängen sollten auf 405 nm und 495 nm eingestellt werden. Stellen Sie den kinetischen Modus auf eine Lesezeit von 40 Minuten (2400 Sekunden) ein. Das Intervall zwischen den kinetischen Messungen sollte auf das von Gerät und Software erlaubte Minimum über die 40-Minuten-Periode des Tests eingestellt werden. Die Messung sollte direkt nach dem Einsetzen der Probe erfolgen. Beziehen Sie sich auf das Softwarehandbuch, um zu erfahren, wie sich eine Ratenmessung (Steigungsmessung) aus dem Datensatz berechnen lässt. Für die Zwecke dieses Tests wird dies im Allgemeinen erreicht, indem eine lineare Regression der kinetischen Daten über den vorgeschlagenen Zeitrahmen ausgeführt wird. Verwenden Sie die „Slice“-Funktion der Software, um die lineare Regressionsberechnung so einzustellen, dass sie über den Bereich zwischen 1900 und 2400 Sekunden ausgeführt wird. Die Messung ohne Verzögerung beginnen.

- Die chargenspezifischen Informationen für Fungitell® STAT-Standard bestätigen**
 - Die Mengen der chargenspezifischen Rekonstitutions- und Vorbehandlungslösungen finden Sie auf dem Verpackungsetikett des Fungitell® STAT-Standard, auf dem Fungitell® STAT-Produktzertifikat und auf der ACC-Website. Diese Informationen sind erforderlich, um den folgenden Schritt 5 abzuschließen.
 - Es wird empfohlen, die chargenspezifischen Informationen in der mit dem Fungitell® STAT-Produkt gelieferten Kurzanleitung mit Abbildungen zu notieren, bevor Sie mit dem Verfahren beginnen.

Hinweis: Jedes Produkt (Fungitell® STAT Standard- und Fungitell® STAT Reagenz-Paar) wird unabhängig getestet und freigegeben. Daher ist es wichtig, die chargenspezifischen Informationen für jedes Paar zu beachten.

3. Röhrchen beschriften

- Ein leeres Röhrchen für jede zu testende Patientenprobe beschriften.
- Ein Fungitell® STAT-Reagenzröhrchen für jede zu testende beschriften.
- Ein Fungitell® STAT-Reagenzröhrchen für den Fungitell® STAT Standard beschriften.

4. Probenröhrchen vorbereiten

- Die Patientenproben für mindestens 20 Sekunden, um Homogenität zu gewährleisten.
 - Hinweis: Während des Gefrierprozesses kann es aufgrund der Wasserentnahme zur Bildung von Eiskristallen und somit zu einer Probenheterogenität kommen, wodurch gelöste Stoffe ausgeschloesen werden.*
- Die Patientenprobe und die alkalische Vorbehandlungslösung im Verhältnis 1: 4 in das entsprechend gekennzeichnete leere Röhrchen geben. Es werden Volumina von 50 µl Patientenprobe und 200 µl alkalische Vorbehandlungslösung empfohlen.
 - Hinweis: Die alkalische Lösung zur Vorbehandlung des Serums wandelt Glukane mit Dreifachhelix zu einzelfrängigen Glukanen^{14,15} um, die im Test reaktiver sind. Der alkalische pH-Wert inaktiviert außerdem die Proteasen und Inhibitoren im Serum, die den Test beeinflussen können³¹.*
- 15 Sekunden lang auf dem Vortex mischen und abdecken.

5. Fungitell® STAT Standard-Röhrchen vorbereiten

- Ein Fläschchen des Fungitell® STAT-Standards mit dem chargenspezifischen Volumen an LAL-Reagenzwasser rekonstituieren und 15 Sekunden auf dem Vortex mischen.
- Das chargenspezifische Volumen der alkalischen Vorbehandlungslösung hinzugeben.
 - Hinweis: Die Mengen der chargenspezifischen Rekonstitutions- und Vorbehandlungslösungen befinden sich auf dem Verpackungsetikett des Fungitell® STAT-Standard, auf dem Fungitell® STAT-Produktzertifikat und auf der ACC-Website.*
- 15 Sekunden lang auf dem Vortex mischen und abdecken.

6. Vorbehandlungskubation im Photometer

Die Patientenproben (ab Schritt 4) und das Fungitell® STAT Standard-Fläschchen (ab Schritt 5) 10 Minuten lang bei 37 ° C inkubieren.

7. Fungitell® STAT Reagenz-Röhrchen vorbereiten

- Jedes der Fungitell® STAT-Reagenzröhrchen (im Schritt 3 oben beschriftet) mit 300 µl LAL-Reagenzwasser rekonstituieren.
- Nicht länger als 5 Sekunden **vorsichtig** auf dem Vortex mischen.
 - Hinweis: Das Fungitell® STAT-Reagenz enthält eine Reihe von aktiven Proteinen, die für den Test erforderlich sind und es wird empfohlen, mit der Lösung vorsichtig umzugehen. Für jeden Vortex-Generator wird eine maximale Einstellung von 2000 U / min empfohlen. Nicht zu lange mischen.*
- Nach Beendigung der Vorinkubationbehandlung:
 - 75 µl jeder Patientenprobenlösung in das entsprechende Fungitell® STAT-Reagenzröhrchen übertragen.
 - 75 µl des Fungitell® STAT-Standard in das entsprechende Fungitell® STAT-Reagenzröhrchen übertragen.
 - Alle Röhrchen **nicht länger** als 5 Sekunden lang auf dem Vortex mischen und abdecken.

8. Lauf starten

- Stellen Sie die Röhrchen in den Photometer und vergewissern Sie sich, dass sie sich in den vorgesehenen Kavitäten befinden.
- Kinetische Daten bei 37 °C für 40 Minuten erfassen.

9. Kriterien zur Qualitätskontrolle überprüfen

*Siehe nachstehender Abschnitt Qualitätskontrolle unten und **Abbildung 2**.*

10. Auswertung der Ergebnisse

*Siehe nachstehender Abschnitt Auswertung der Ergebnisse und **Abbildung 3**.*

ENTSORGUNG DER FLÄSCHCHEN NACH ABSCHLUSS DES VERFAHRENS

• Es wird empfohlen, offene Fläschchen mit alkalischer Vorbehandlungslösung und LAL-Reagenzwasser gemäß Ihren Laborverfahren zu entsorgen. Verwenden Sie diese Materialien nicht für mehr als einen Lauf, um mögliche Kontaminationen zu vermeiden.

- Das Fungitell® STAT-Reagenz und der Fungitell® STAT-Standard werden im Rahmen der Produktherstellung als gepaarte Charge freigegeben. Aus diesem Grund sollten keine Fungitell® STAT-Reagenz- und Fungitell® STAT-Standardkomponenten aus anderen Produktchargen verwendet werden. Daher wird empfohlen, eventuell verbleibende Fläschchen des Fungitell® STAT-Standards zu entsorgen, sobald alle in einer Packung enthaltenen Fungitell® STAT-Reagenzienfläschchen aufgebraucht wurden.

QUALITÄTSKONTROLLE

- Zuteilung der Fungitell® STAT Standard- oder Probenbezeichnung** für jede der Kavitäten bestätigen

• Für das Fungitell® STAT Standard-Ergebnis,

- der Korrelationskoeffizient (r) muss ≥ 0,980 betragen und
- Die Steigung muss innerhalb des erwarteten Steigungsbereichs von 0,00010 - 0,00024 OD / Sekunde liegen. *Sollte das Ergebnis des Fungitell® STAT-Standards die Kriterien #1 und #2 nicht erfüllen, gilt dieser Lauf als ungültig und alle Proben müssen erneut bearbeitet werden.*

• Führen Sie für alle Probenresultate Folgendes durch:

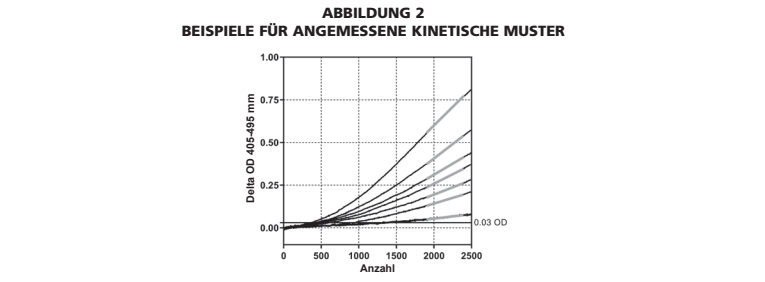
- Stellen Sie fest, ob das Ergebnis außerhalb des Indexbereichs des Tests liegt**
 - Das Ergebnis liegt wahrscheinlich außerhalb des positiven Bereichs, wenn:
 - Der Y-Achsenabschnitt positiv ist und
 - Die Kinetikkurve vor 1000 Sekunden 0,4 OD passiert.
 - Das Ergebnis liegt wahrscheinlich außerhalb des negativen Bereichs, wenn:
 - Die Kinetikkurve nach 500 Sekunden positiv ist und
 - Am Ende des Tests einen OD > 0,03 und <0,07 hat.

*Sollte das Probenergebnis beide Kriterien für den positiven oder negativen Grenzbereich erfüllen, müssen die folgenden allgemeinen QC-Kriterien nicht erfüllt werden, und der Indexwert sollte **nicht** berechnet werden. Alle außerhalb des Bereichs auf der positiven Seite liegenden Ergebnisse sollten als „positiv“ und alle außerhalb des Bereichs auf der negativen Seite liegenden Ergebnisse als „negativ“ gewertet werden.*

B. Sollte das Ergebnis die Kriterien für eine Wertung als außerhalb des Bereichs nicht erfüllen, überprüfen Sie die allgemeinen QC:

- Die Kinetikkurve muss nach 500 Sekunden positiv sein,
- Die Kinetikkurve muss am Ende des Tests einen OD ≥ 0,03 haben,
- die Steigung muss numerisch positiv sein,
- der Korrelationskoeffizient (r) muss ≥ 0,980 sein und
- Der kinetische Verlauf muss eine ansteigende Kurvenform aufweisen, die den in **Abbildung 2** dargestellten Beispielen entspricht.

Wenn das Probenergebnis nicht alle QC-Kriterien Nr. 1-5 erfüllt, ist das Probenergebnis ungültig und die Probe muss erneut getestet werden. Alternativ sollte eine andere Methode verwendet werden.



Kontrollproben (negativ, nahe am Grenzwert oder in stark positive Konzentrationen) können durchgeführt werden, um festzustellen, ob die Reagenzien und die Tests ordnungsgemäß funktionieren. Jeder Anwender sollte ein Qualitätskontrollprogramm einrichten, um sicherzustellen, dass der Tests gemäß den für seinen Standort geltenden Vorschriften durchgeführt wird.

AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse des Fungitell® STAT-Tests sollten als Hilfsmittel bei der Diagnose einer invasiven Pilzinfektion herangezogen werden. Die Standardraten der Patientenprobe und Fungitell® STAT werden aus der Berechnung der Steigung (Rate) zwischen 1900 und 2400 aus den Delta-OD 405 - 495 nm-Ergebnissen abgeleitet. Die Ergebnisse des Fungitell® STAT-Index ergeben sich aus der Division der Rate (Steigung) der Patientenprobe durch die Rate (Steigung) des Fungitell® STAT-Standards (*siehe Abbildung 3*). Die Indexergebnisse reichen von ungefähr 0,4 bis 3,5 und decken die vollständige Standardkurve (31 - 500 pg / ml) des Fungitell®-Prädikats ab. Fungitell® STAT-Indexwerte sollten wie folgt gelesen werden:

NEGATIVES ERGEBNIS

Werte ≤ 0, 74 gelten als negatives Ergebnis.

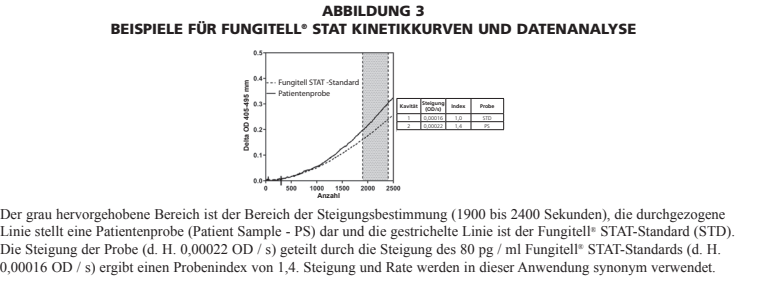
AMBIVALENTES ERGEBNIS

Werte im Bereich zwischen 0,75 und 1,1 legen eine mögliche Pilzinfektion nahe. Es empfiehlt sich die Entnahme weiterer Proben und die Testung der Seren. Häufige Probennahme und Testung verbessern den Nutzen für die Diagnosestellung.

POSITIVES ERGEBNIS

Ein Wert von ≥ 1,2 gilt als positives Ergebnis. Ein positives Ergebnis bedeutet, dass (1 → 3) -β-D-Glukan festgestellt wurde. Ein positives Ergebnis definiert nicht das Vorhandensein einer Krankheit und ist zur Diagnosestellung nur in Verbindung mit anderen klinischen Befunden zu verwenden.

Das den Test durchführende Labor sollte den anfordernden Arzt darüber in Kenntnis setzen, dass nicht alle Pilzinfektionen zu erhöhten Mengen an (1→3)-β-D-Glukan im Serum führen. Manche Pilzarten, beispielsweise die Gattung *Cryptococcus*^{6,17} produzieren sehr wenig (1→3)-β-D-Glukan. *Mucorales*, wie *Absidia*, *Mucor* und *Rhizopus*¹⁷ sind nicht bekannt dafür, (1→3)-β-D-Glukan zu produzieren. Gleichermaßen produziert *Blastomyces dermatitidis*, in der Hefephase wenig (1→3)-β-D-Glukan und bei Blastomykose-Patienten liegen üblicherweise Mengen an (1→3)-β-D-Glukan vor, die der Fungitell® STAT-Test nicht nachweisen kann⁶.



Der grau hervorgehobene Bereich ist der Bereich der Steigungsbestimmung (1900 bis 2400 Sekunden), die durchgezogene Linie stellt eine Patientenprobe (Patient Sample - PS) dar und die gestrichelte Linie ist der Fungitell® STAT-Standard (STD). Die Steigung der Probe (d. H. 0,00022 OD / s) geteilt durch die Steigung des 80 pg / ml Fungitell® STAT-Standards (d. H. 0,00016 OD / s) ergibt einen Probenindex von 1,4. Steigung und Rate werden in dieser Anwendung synonym verwendet.

GRENZEN DES TESTS

- Die Serumkonzentrationen des Analyten können vom Gewebeerort der Pilzinfektion⁶, der Verpackung und der Menge an von bestimmten Pilzen produziertem (1→3)-β-D-Glukan beeinflusst werden. Eine verminderte Fähigkeit, (1→3)-β-D-Glukan in den Blutkreislauf abzugeben, kann die Fähigkeit zum Nachweis bestimmter Pilzinfektionen verringern. *Cryptococcus spp.* produzieren wenig (1→3)-β-D-Glukan^{6,17}. *Mucorales*, einschließlich *Absidia spp.*, *Mucor spp.* und *Rhizopus spp.* sind nicht bekannt dafür, (1→3)-β-D-Glukan zu produzieren¹⁷. *Blastomyces dermatitidis* produziert in seiner Hefephase wenig (1→3)-β-D-Glukan, und Testergebnisse sind in der Regel negativ⁶. Diese Informationen sollten dem anfordernden Arzt zur Verfügung gestellt werden.
- Manche Personen weisen einen erhöhten Spiegel an (1→3)-β-D-Glukan auf, der in den ambivalenten Bereich fällt. In solchen Fällen werden zusätzliche Tests angeraten.
- Die Häufigkeit der Testung eines Patienten richtet sich nach dem relativen Risiko einer Pilzinfektion. Bei Risikopatienten empfiehlt sich eine Probennahme mit einer Häufigkeit von mindestens zwei bis drei Mal pro Woche.
- Bei Hämodialysepatienten^{6,20}, Personen, die mit bestimmten fraktionierten Blutprodukten wie beispielsweise Serumalbumin und Immunglobulinen behandelt worden sind, und bei Proben bzw. Personen, die glukanehaltiger Gaze und glukanehaltigen chirurgischen Schwämmen ausgesetzt waren, sind positive Ergebnisse erhalten worden. Es dauert 3 bis 4 Tage, bis die Patienten wieder auf ihren Basisspiegel an (1→3)-β-D-Glukan im Serum zurückfallen, nachdem sie während einer Operation mit Schwämmen und Gaze in Kontakt waren, die (1→3)-β-D-Glukan enthalten^{21,22}. Der Zeitpunkt der Probennahme bei Operationspatienten ist entsprechend darauf abzustimmen.

5. Proben, die mit der Fersen- oder Fingerpunktmethode erhalten werden, sind ungeeignet, da die zur Vorbereitung der Entnahmestelle verwendete alkoholgetränkte Gaze (und möglicherweise auch die Blutansammlung auf der Haut) die Proben nachweislich kontaminiert. In den bisherigen Studien wurden keine Unterschiede zwischen über Venenkatheter und mittels Venenpunktion entnommenen Proben beobachtet^{21,23}.

6. Die Testkonzentrationen wurden bei erwachsenen Testpersonen bestimmt. Normal- und Grenzwertkonzentration für Säuglinge und pädiatrische Patienten sind Gegenstand der Forschung^{27,28}.

INTERFERIERENDE SUBSTANZEN

Folgende Probenzustände können mit einem akkuraten Fungitell® STAT-Testergebnis interferieren:

- Hämolyse
- Probeneintrübung aufgrund einer Lipämie
- Das Vorhandensein von visuell sichtbarem Bilirubin
- Trübheit des Serums
- Ein erhöhter Immunglobulin-G-Spiegel, wie er im Serum aufgrund multipler Myelome vorkommen kann, kann nach der Zugabe von Fungitell® STAT zum vorbehandelten Serum zu einer Ausfällung in der Reaktionsmischung führen²⁹.

ERWARTETE WERTE

Es wurde eine prospektive multizentrische Studie durchgeführt, um die Leistungsmerkmale des Fungitell®-Tests zu prüfen. Die Studie hat gezeigt, dass die Betaglukanwerte bei verschiedenen Pilzinfektionen erhöht sind. Wenn bei einer Konzentration von 80 pg/ml oder darüber Anzeichen und Symptome vorhanden sind, liegt der prädiktive Wert der Wahrscheinlichkeit, dass die Testperson positiv auf eine Pilzinfektion ist, bei 74,4 % bis 91,7 %. Bei Nichtvorhandensein von Anzeichen und Symptomen bei unter 60 pg/ml liegt der negative prädiktive Wert bei 65,1 % bis 85,1 %.

Die Fungitell® STAT β-Glukan-Indexwerte ≥ 1,2 gelten in Übereinstimmung mit dem Grenzwert von 80 pg / ml des Fungitell® -Vergleichsprodukts als positives Ergebnis, während Indexwerte ≤ 0,74 in Übereinstimmung mit dem Grenzwert von 60 pg / ml des Fungitell®-Vergleichsprodukts als negative Ergebnisse gewertet werden.

LEISTUNGSMERKMALE

VERGLEICHSTEST

Für die Methodenvergleichsstudie wurden anonymisierte, gefrorene Serumproben verwendet, die für die routinemäßige klinische Versorgung der vorgesehenen Population entnommen und von Beacon Diagnostics® Laboratory, Inc für Fungitell® Vergleichstests erhalten wurde. Beacon Diagnostics® Laboratory, Inc ist eine lizenzierte CLIA-Laboreinrichtung (Clinical Laboratory Improvement Amendments) von ACC. Die Studie umfasst eine Population von 488 anonymisierten Serumproben von Patienten mit (1 → 3) -β-D-Glukankonzentrationen, die über den gesamten Bereich der Standardkurve des Fungitell®-Prädikats verteilt waren. Hierzu zählen 309 Proben, die in den negativen Bereich, 143 Proben, die in den positiven Bereich und 36 Proben, die in den ambivalenten Bereich des Fungitell®Vergleichstests fielen (**Tabelle 2**). Alle Proben wurden während dieser Studie sowohl mit dem Fungitell® STAT als auch mit dem Fungitell®-Test getestet. Bei Ausschluss von Proben aus der Analyse, die in den ambivalenten Bereich des Fungitell® STAT fallen, verbleiben 290 Proben für die Analyse der negativen prozentualen Übereinstimmung und 119 Proben für die Analyse der positiven prozentualen Übereinstimmung

TABELLE 2 FUNGITELL® STAT LEISTUNG IM VERGLEICH ZU FUNGITELL®					
		Fungitell® Prädikat			
		Negativ	Ambivalent	Positiv	Gesamt
Fungitell® STAT	Negativ	283	17	1	301 (61,7 %)
	Ambivalent	19	17	24	60 (12,3 %)
	Positiv	7	2	118	127 (26,0 %)
Gesamt		309 (63,3 %)	36 (7,4 %)	143 (29,3 %)	488 (100 %)
		NPA: 97,6 %* (283 / 290) 95 % CI: (95,4, 99,9)		PPA: 99,2 %* (118 / 119) 95 % CI: (95,4, 99,9)	

**Ambivalente (d. h. zweideutige) Ergebnisse, die nicht in die Analyse einbezogen wurden; Wenn alle ambivalenten Ergebnisse als abweichende Ergebnisse angesehen werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), ist die Leistung wie folgt: PPA - 73,8 % (118/160), 95 % CI: (66,4 %, 80,0 %); NPA - 91,0 % (283/311), 95 % CI: (87,3 %, 93,7 %)*

NEGATIVE PROZENTUALE ÜBEREINSTIMMUNG (NEGATIVE PERCENT AGREEMENT - NPA)

Zweihundertdreundachtzig (283) der 290 Proben, die beim Testen mit dem Fungitell® -Vergleichsprodukt negativ waren, fielen auch mit dem Fungitell® STAT-Test negativ aus. Die anhand der Vergleichsmethode berechnete negative prozentuale Übereinstimmung (Negative Percent Agreement - NPA) betrug 97,6 % (95 % Konfidenzintervall: 95,4 %, 99,9 %) (**Tabelle 2**)

POSITIV PROZENTUALE ÜBEREINSTIMMUNG (POSITIVE PERCENT AGREEMENT - PPA)

Einhundertachtzehn (118) der 119 Proben, die im Test mit dem Fungitell®-Vergleichsprodukt positiv gewertet wurden, waren auch im Test mit dem Fungitell® STAT positiv. Die anhand der Fungitell®Vergleichsmethode berechnete positive prozentuale Übereinstimmung (Positive Percent Agreement - PPA) betrug 99,2 % (95 % Konfidenzintervall: 95,4 %, 99,9 %) (**Tabelle 2**).

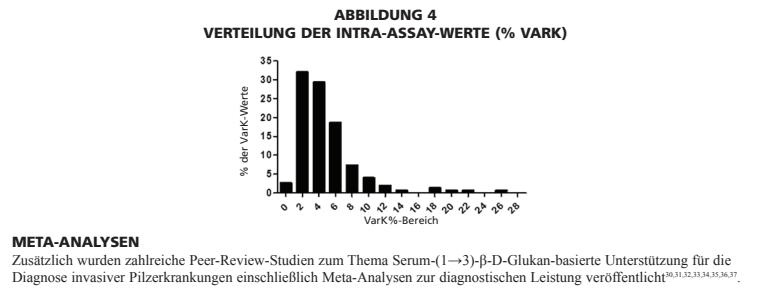
REPRODUZIERBARKEITSSTUDIE

Der Fungitell® STAT wurde auf Reproduzierbarkeit untersucht, indem Humanserum mit Saccharomyces cerevisiae (1 → 3)-β-D-Glucan versetzt wurde, um eine Auswahl aus fünf Probanden zu erhalten, die aus einer gering negativen Probe und einer stark negativen Probe (knapp unter dem unteren Grenzwert von 0,74), einer ambivalenten (nicht eindeutigen) Probe, einer gering positiven Probe (knapp über dem oberen Grenzwert von 1,2) und einer stark positiven Probe (~ 2x über dem oberen Grenzwert von 1,2) besteht. Die Palette wurde an drei CLIA-Labors verteilt, um mit dem Fungitell® STAT-Test getestet zu werden. Jedes Labor stellt 150 Datenpunkte (d. H. 5 Proben x Triplikate pro Lauf x zwei Bediener, die einen Lauf pro Tag durchführen x 5 Tage) für insgesamt 450 Datenpunkte. Die in der nachfolgenden **Tabelle 3** angegebenen mittleren Indexwerte der Studie werden aus den Daten der drei Laboratorien abgeleitet. Die Spalte Prozent Positiv gibt den Prozentsatz der Proben für einen bestimmten Probanden an, der sich im positiven Bereich befindet. Unter allen drei Laboratorien betragen die prozentualen positiven Ergebnisse 1,1 % für gering negative Proben, 0 % für stark negative Proben, 3,3 % für ambivalente Proben, 96,7 % für gering positive Proben und 100 % für stark positive Proben.

Probanden	Mittlerer Index	Standardabweichung	% VarK	Prozent positiv (Anzahl positiv / Anzahl getestet)
Gering negativ	0,55	0,10	20,4 %	1,1 % (1 / 90)
Stark negativ	0,75	0,08	11,1 %	0 % (0 / 90)
Ambivalent	0,94	0,10	11,1 %	3,3 % (3 / 90)
Gering positiv	1,6	0,30	18,7 %	96,7 % (87 / 90)
Stark positiv	2,6	0,40	15,4 %	100 % (90 / 90)

PRÄZISION

Die Intra-Assay-Variabilität (d.h. % VarK) lag im Bereich von 0,4 % bis 26,8 %. Die Inter-Assay-Werte lagen im Bereich von 11 % bis 20,4 %. In Bezug auf den Intra-Assay-Variationsbereich ist die Verteilung des % VarK-Bereichs in der nachfolgenden **Abbildung 4** dargestellt. Insgesamt lagen 94 % der VarK-Werte bei 10 % oder drunter und 75 % der VarK-Werte lagen bei 6 % oder drunter.



META-ANALYSEN

Zusätzlich wurden zahlreiche Peer-Review-Studien zum Thema Serum-(1→3)-β-D-Glukan-basierte Unterstützung für die Diagnose invasiver Pilzkrankungen einschließlich Meta-Analysen zur diagnostischen Leistung veröffentlicht^{6,9,31,32,33,34,35,36,37}.

SYMBOLLEGENDE

	“Verwendbar bis”		“Temperaturbegrenzung”
	“Inhalt ausreichend für ‚N‘ Tests”		“Hersteller”
	“Chargenbezeichnung”		“Gebrauchsanweisung beachten”
	“In-vitro-Diagnostikum”		“Bevollmächtigter”
	“Bestellnummer”		“CE-Zeichen”

only “Verschreibungspflichtig”

	Telefon:	(508) 540-3444
	Gebührenfrei:	(888) 395-2221
	Fax:	(508) 540-8680
	Technischer Kundendienst:	(800) 848-3248
124 Bernard E. Saint Jean Drive • E. Falmouth, MA 02536 USA	Kundendienst:	(800) 525-8378

EC REP Associates of Cape Cod Europe GmbH, Opelstrasse 14, D-64546 Mörfelden-Walldorf, Deutschland

Vertreter in GB: Associates of Cape Cod, Int'l, Inc, Deacon Park, Moorgate Road, Knowsley, Liverpool, L33 7RX, GB

Australischer Sponsor: Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park, 201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Australien

Referenzen

- Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-galucan levels of culture supernatants of a variety of fungi. Medical Mycology 44: 267-272.
- De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P. et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institutes of Allergy and Infectious disease Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin. Inf. Dis. 46: 1813-1821.
- Walsh, T.J., Groll, A.H. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. Transpl. Infectious Dis. 1999: 1:247-261.
- Fishman, J.A., Rubin, R.H. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine. 1998: 338:1741-1751.
- Obayashi, T., Yoshida, M., Mori, T., Goto, H. Yasuoka, A., Iwasaki, H., Teshima, H., Kohno, S., Horichi, A., Ito, A., Yamaguchi, H., Shimada, K., and Kawai, T. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet. 345: 17-20.
- Fridkin, S.K. and Jarvis, W.R. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Micro. Rev. 9: 499-511.
- Alexander, B., Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. Transpl. Infectious Dis. 2002: 4 (Suppl. 3):32-37
- Lass-Florl, C. 2009. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 52: 197-205.
- Nucci, M. and Anaissie, E. 2009. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation - Focus on aspergillosis. Clin. Chest Med. 30: 295-306.
- Litvinseva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grigurich, D.E., Kerkering, T.M., Brandt, M.E., and Park, B.J. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. J. Clin. Microbiol. 2015; 53:618-25.

- Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarjian, H., Saeki, F., Ridge, R., Ketchum, P., Finkelman, M., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2004. β-Glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. CID 39: 199-205.
- Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in *Limulus*. Thrombosis Res. 68: 1-32.
- Tanaka, S., Aketagawa, J., Takahashi, S., Tsumuraya, Y., and Hashimoto, Y. 1991. Activation of a Limulus coagulation factor G by (1→3)-β-D-Glucans. Carbohydrate Res. 218:167-174.
- Saito, H., Yoshioka, Y., Uehara, N., Aketagawa, J., Tanaka, S., and Shibata, Y. 1991. Relationship between conformation and biological response for (1→3)-β-D-Glucans in the activation of coagulation factor G from Limulus ameocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. Carbohydrate Res. 217:181-190.
- Aketagawa, J., Tanaka, S., Tamura, H., Shibata, Y., and Saito, H. 1993. Activation of Limulus coagulation factor G by several (1→3)-β-D-Glucans: Comparison of the potency of glucans with identical degree of polymerization but different conformations. J. Biochem 113:683-686.
- Miyazaki, T., Kohno, S., Mitutake, K., Maesaki, S., Tanaka, K-I., Ishikawa, N., and Hara, K. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. J. Clinical Microbiol. 33: 3115-3118.
- Binder, U., Maurer, E., and Lass-Florl, C. 2014. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. Lin. Microbiol. Infect. 20 (Suppl.6): 60-66.
- Girouard, G., Lachance, C., and Pelletier, R. 2007. Observations of (1→3)-β-D-Glucan detection as a diagnostic tool in endemic mycosis caused by *Histoplasma* or *Blastomyces*. J. Med. Mycology 56: 1001-1002.
- Kanda, H., Kubo, K., Hamasaki, K., Kanda, Y., Nakao, A., Kitamura, T., Fujita, T., Yamamoto, K., and Mimura, T. 2001. Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1→3)-β-D-Glucan level. Kidney International 60: 319-323.
- Kato, A., Takita, T, Furuhashi, M., Takahashi, T., Maruyama, Y., and Hishida, A. 2001. Elevation of blood (1→3)-β-D-Glucan concentrations in hemodialysis patients. Nephron 89:15-19.
- Kanamori, H., Kanemitsu, K., Miyasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, K., Hatta, M., Yamamoto, N., Kunishima, H., Yano, H., Kaku, K., Hirakat, Y., and Kaku, M. 2009. Measurement of (1→3)-β-D-Glucan derived from different gauze types. Tohoku J. Exp. Med. 217: 117-121.
- Mohr, J., Paetznick, V., Rodriguez, J., Finkelman, M., Coeaur, C., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2005. A prospective pilot assay of β-galucan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) ICAC Poster #M-168.
- Held J, Wagner D β-d-Glucan kinetics for the assessment of treatment response in Pneumocystis jirovecii pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1118-22.
- OGawa, M., Hori, H., Niiguchi, S., Azuma, E., and Komada, Y. 2004. False positive plasma (1→3)-β-D-Glucan following immunoglobulin product replacement in adult bone marrow recipient. Int. J. Hematol. 80: 97-98.
- Racil, Z., Kocmanova, I., Lengerova, M., Weinbergerova, B., Buresova, L., Toskova, M., Winterova, J., Timilsina, S., Rodriguez, I., and Mayer, J. Difficulties in using 1,3- {beta}-D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies–high frequency of false-positive results and their analysis. J. Med. Microbiol. 2010; 59:1016-22.

- Posteraro B., De Pascale, G., Tumbarello, M., Torelli, R., Pennisi,M.A., Bello, G., Maviglia, R., Fadda, G., Sanguinetti, M., and Antonelli, M. 2011 Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. Crit Care.15: R249.
- Smith, P.B., Benjamin, D.K., Alexander, B.D., Johnson, M.D., Finkelman, M.A., and Steinbach, W.J. 2007. (1→3)-β-D-Glucan levels in pediatric patients: Preliminary data for the use of the beta-glucan test in children. Clin. Vaccine Immunol. 14: 924-925.
- Goudjil, S., Kongolo, G., Dusol, L., Imestouren, F., Cornu, M., Leke, A., and Chouaki, T. 2013. (1→3)-β-D-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. J. of Maternal-Fetal and Neonatal Med. 26: 44-48.
- Issa, N.C., Koo, S., Lynch, R.C., Gay, C., Hammond, S.P., Baden, L.R., Ghobrial, I.M., Finkelman, M.A., and Marty, F.M... 2012 Serum galactomannan and (1->3)-β-D-glucan assays for patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia. J.Clin. Microbiol. 50:1054-6.
- Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2011; 52:750-70.
- Hou TY, Wang SH, Liang SX, Jiang WX, Luo DD, Huang DH. The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. PLoS One. 2015 Jul 6;10:e0131602.
- Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, Marchetti O. β-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECL1-3). Clin Infect Dis. 2012; 54:633-43.
- Onishi AI, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, Morinobu A, Nishimura K, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2012; 50:7-15.
- Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:39-49.
- He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-β-d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. J Microbiol Immunol Infect; 2015 Aug;48:351-61.
- Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:39-49.
- He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-β-d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. J Microbiol Immunol Infect; 2015 Aug;48:351-61.
- Wong J, Zhang Y, Patidar A, Vilar E, Finkelman M, Farrington K. Is Endotoxemia in Stable Hemodialysis Patients an Artefact? Limitations of the Limulus Amebocyte Lysate Assay and Role of (1→3)-β-D Glucan. PLoS One. 2016 Okt 20;11(10):e0164978. doi: 10.1371/journal.pone.0164978. eCollection 2016.