

## Analyse for (1→3)-β-D-glukan i serum



Besøk www.accuisa.com for bruksanvisning på ditt språk.

*Dette produktet er kun for in vitro-diagnostisk bruk og profesjonell bruk.*

#### 1. Tiltenkt bruk

Fungitell STAT<sup>®</sup>-analysen er en protease zymogen-basert kolorimetrisk analyse for kvalitativ deteksjon av (1→3)-β-D-glukan i serum hos pasienter med symptomer på, eller medisinske tilstander som disponerer pasienten for, invasiv soppinfeksjon. Serumkonsentrasjonen av (1→3)-β-D-glukan, en viktig celleveggskomponent hos ulike medisinsk viktige sopper1, kan brukes som et hjelpemiddel ved diagnose av dyptliggende mykoser og fungemier<sup>2</sup>. Et positivt resultat indikerer ikke hvilken soppsekt som kan forårsake infeksjonen.

Indeksverdier av (1→3)-β-D-glukan skal brukes sammen med andre diagnoseprosedyrer, for eksempel mikrobiologisk dyrking, histologisk undersøkelse av biopsiprøver og radiologiske undersøkelser.

#### 2. Oppsummering og forklaring

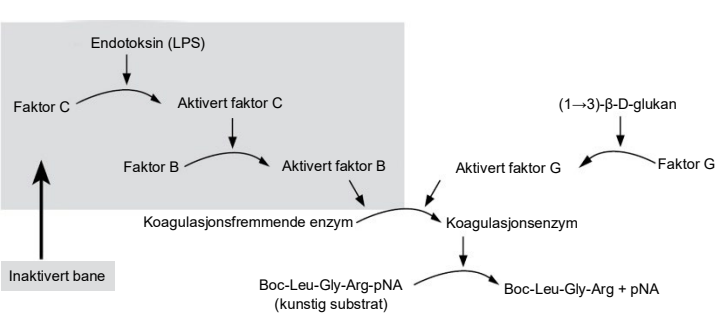
Det er en økende forekomst av soppinfeksjoner av opportunistiske patogener, spesielt hos immunkompromiterte pasienter<sup>3,4,5</sup>. Invasive soppsykdommer, som opportunistiske infeksjoner, er vanlig blant pasienter med hematologisk malignitet og aids og utgjør et voksende antall nosokomielle infeksjoner, spesielt blant mottakere av organtransplantat og andre pasienter som mottar immunsuppressive behandlinger<sup>6,7</sup>. Mange soppsykdommer erverves ved å inhalere soppsporer som stammer fra jord, planterester, ventilasjonssystemer og/eller eksponerte overflater. Enkelte opportunistiske sopper er til stede i/på menneskers hud, tarmkanalen og slimhinner<sup>8,9</sup>. Diagnose av invasive mykoser og fungemier baseres vanligvis på ikke-spesifikke diagnosteknikkiker eller radiologiske teknikker. Nylig er biologiske markører for soppinfeksjon lagt til de tilgjengelige diagnosemetodene<sup>2</sup>.

Opportunistiske soppatogener inkluderer *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acremonium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Exserohilum rostratum* og *Pneumocystis jirovecii*. (1→3)-β-D-glukan produsert av disse organismene, og andre, kan detekteres med Fungitell STAT<sup>®</sup>-analysen<sup>1,5,10,11</sup>.

#### 3. Prosedyrens prinsipp

Fungitell STAT<sup>®</sup>-analysen (katalognr. FT007, Associates of Cape Cod, Inc.) er en designmodifikasjon av Fungitell<sup>®</sup>-analyseformatet (katalognr. FT001, Associates of Cape Cod, Inc. eller ACC). Fungitell STAT<sup>®</sup>-analysen (enhet CE-merket i 2019) ble utviklet som svar på behovet for et engangstestformat og mindre settstørrelse sammenlignet med Fungitell<sup>®</sup>-analysens format med plate med 96 brønner (enhet som er «predicate» i USA og CE-merket i 2008).

Fungitell STAT<sup>®</sup>-analysen gir en kvalitativ måling av (1→3)-β-D-glukan. Analysen er basert på en modifikasjon av Limulus amobocytlysat (LAL)-banen<sup>12,13,14,15</sup>. **figur 1**. Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagens er modifisert for å eliminere bakteriell endotoksinreaktivitet og dermed kun reagere på (1→3)-β-D-glukan, gjennom den faktor G-medierte siden av banen. (1→3)-β-D-glukan aktiverer faktor G, et serin protease zymogen. Den aktiverte faktor G konverterer det inaktive koagulasjonsfremmende enzymet til det aktive koagulasjonsenzymet Boc-Leu-Gly-Arg-pNA, og danner en kromofor, para-nitroanilin (pNA), som absorberer ved 405 nm. Fungitell STAT<sup>®</sup> kinetisk analyse, beskrevet nedenfor, er basert på bestemmelse av hastigheten for økning av optisk tetthet produsert av serumprøve fra en pasient. Denne hastigheten sammenlignes med hastigheten for økning av optisk tetthet til Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden for å produsere en indeks. Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden er kalibrert ved 80 ± 8 pg/ml, som er den positive avskjæringen for Fungitell<sup>®</sup>-analysen. Denne indeksverdien for pasientens serumprøve tolkes kvalitativt som et negativt, ubestemt eller positivt resultat i henhold til indeksverdiområdene oppgitt i **tabell 1** nedenfor.



Figur 1. Limulus amobocytlysat-bane

Tabell 1. Fungitell STAT <sup>®</sup> indeksområder	
Resultat	Indeksverdi
Negativt	≤ 0,74
Ubestemt	0,75 – 1,1
Positivt	≥ 1,2

#### 4. Materialer som følger med Fungitell STAT<sup>®</sup>-produktet

Fungitell STAT<sup>®</sup>-produktet er for in vitro-diagnostisk bruk.

Følgende materialer som følger med hvert produkt, er tilstrekkelig til totalt 10 reaksjoner (basert på de 10 rørene med Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagens). Hvert produkt inneholder også 5 Fungitell STAT<sup>®</sup>-standardrør.

- Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagens, et frysetørret (1→3)-β-D-glukan-spesifikt LAL (10 rør) *Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensen består av Limulus (dvs. hesteskokrabbe) amobocytlysat, Boc-Leu-Gly-Arg-pNA kolorimetrisk substrat og Tris-buffer. Den inneholder ikke proteiner fra mennesker eller pattedyr. Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensen er fri for interfererende nivåer av (1→3)-β-D-glukan.*
- Fungitell STAT<sup>®</sup> glukanstandard (5 rør) frysetørret (1→3)-β-D-glukan. *Fungitell STAT<sup>®</sup> glukanstandard består av D-laktose og (1→3)-β-D-glukan utvunnet fra ekstrakt fra gjæroppen Saccharomyces cerevisiae. Internkontroll: Fungitell STAT<sup>®</sup>-standardkonsentrasjonen av (1→3) β-D-glukan er kalibrert til den positive grenseverdien til Fungitell<sup>®</sup>-produktet («predicate» i USA og CE-merket i 2008) og mot en intern referansestandard. Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden inneholder en kjent mengde glukan. De resulterende verdiene er beskrevet i avsnittet Kvalitetskontroll og fungerer som internkontroll for Fungitell STAT<sup>®</sup>-analysen.*
- Bruksanvisning
- Visuell hurtigveiledning

#### 5. Nødvendige materialer som ikke følger med

Alle materialer må være frie for interfererende glukan.

- LAL-reagensvann\* (5,5 ml hetteglass, katalognr. W0051-10)
- Basisk forbehandlingsløsning 0,125 M KOH og 0,6 M KCl\* (2,5 ml hetteglass, katalognr. APS51-5)
- Pipetter som kan levere volumer på 20–200 µL og 100–1000 µL
- Pipettespisser\* (250 µL katalognr. PPT25 og 1000 µL katalognr. PPT10)
- Lange pipettespisser\* (20–200 µL, katalognr. TPT50)
- Testrør\* for klargjøring av pasientprøve og kombinasjon med forbehandlingsløsning for serum. (12 × 75 mm, katalognr. TB240-5)
- Rørleser og programvare for kinetisk analyse
  - PKF08 inkuberende 8 brønns rørleser (PKF08-1, Lab Kinetics, LLC)\*\* med Beta Glucan Analytics (BG Analytics<sup>®</sup>)-programvare, programvarehåndbok for BG Analytics<sup>®</sup> og BG Analytics<sup>®</sup> systemverifikasjonskontroll\*\* (BGA007, Associates of Cape Cod, Inc.). PKF08-enheten og BG Analytics<sup>®</sup>-programvaren leveres av Associates of Cape Cod, Inc. (katalognr. PKF08-PKG\*\*). PKF08-PKG er validert for bruk med Fungitell STAT<sup>®</sup>-testen. **Eller...**
  - Inkuberende (37 °C) rørleser som kan avlese ved 405 nm og 495 nm med et område på minst 0–1,0 absorbanseheter, sammen med egnet datamaskinbasert programvare for kinetisk analyse som kan analysere reaksjonskinetikk samt støtne gjennomgangen av kriteriene oppgitt i avsnittet Kvalitetskontroll i bruksanvisningen.
- Sterile, glukanfrie rør for alikvotering av prøver. Rør som er sertifisert RNAse-, DNase- og pyrogenfrie, kan brukes.
- Parafilm<sup>®</sup>

*\* Disse produktene, som leveres av Associates of Cape Cod, Inc. (ACC), er sertifisert frie for interfererende glukaner.*

*\*\* Brukerhåndbøker kan lastes ned fra nettstedet til ACC: www.accuisa.com.*

#### 6. Reagensopbevaring

- Oppbevar settet, slik det leveres, ved 2–8 °C på et mørkt sted.
- Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensen og Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden er designet for å brukes opptil 1 time etter rekonstitusjon.

#### 7. ⚠ Advarsler og forholdsregler

- Ikke pipetter noe materiale med munnen. Ikke røyk, spis eller drikk i områder hvor det håndteres prøver eller settreagenser.
- Følg driftsforskrifter og lokale sikkerhetsforskrifter.
- Bruk beskyttelseshandsker ved håndtering av biologiske prøver som kan være smittomme eller farlige. De hanskeklædde hendene skal anses som kontaminerte til enhver tid – hold de hanskeklædde hendene unna øyne, munn og nese. Bruk øyevern og kirurgisk munnbind hvis det er mulighet for aerosolkontaminasjon.
- Produkter med skadet innhold skal ikke brukes.
- Avhending: Rester av kjemikalier og preparater anses generelt som farlig avfall. Avhendingen av denne type avfall er regulert av nasjonale og regionale lover og forskrifter. Kontakt lokale myndigheter eller avfallshåndteringselskaper for råd om avhending av farlig avfall.
- Sikkerhetsdatabladene** for Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensen, Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden, LAL-reagensvannet og den basiske forbehandlingsløsningen kan lastes ned fra nettstedet til ACC: www.accuisa.com.

#### 7.1 Prosedyremessige forholdsregler

Fungitell STAT<sup>®</sup>-analysen krever grundig oppmerksomhet på teknikk og testmiljøet. Grundig opplæring av teknikeren i analysemetoden og i unngåelse av kontaminasjon er kritisk for analysens effektivitet.

- Etabler et rent miljø hvor analysen skal utføres.
- Merk at glukan samt soppartikkelkontaminasjon fra menneskekropper, klær, beholdere, vann og luftbårent støv kan forårsake interferens med Fungitell STAT<sup>®</sup>-testen.
- Mulige kilder til kontaminasjon: materialer som inneholder cellulose, for eksempel gasbind, papirservietter og papp, glasspipetter med bomullsp lugger og pipettespisser med cellulosefiltre. Kirurgiske gasbindbandsjer og svamper kan også avgi store mengder (1→3)-β-D-glukan<sup>21,22</sup>. Se testens avsnitt Begrensninger for andre pasientrelaterte kilder til kontaminasjon.
- Bruk de åpne hetteglassene med basisk forbehandlingsløsning og LAL-reagensvann umiddelbart, og ikke gjenbruk disse materialene hvis det er mulighet for kontaminasjon.
- Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensen og Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden slippes som et paretparti. Derfor skal det ikke brukes noen Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagens- og Fungitell STAT<sup>®</sup>-standardkomponenter fra andre produktpartier. Det anbefales derfor å avhende eventuell gjenværende Fungitell STAT<sup>®</sup>-standard straks alle Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensrørene i en pakke er brukt opp.
- Ikke bruk materialer etter utløpsdatoen.

#### 7.2 Provehåndtering

- Blodprøvetaking og klargjøring av serum skal utføres i henhold til gjeldende lokale forskrifter. Prøvetaking: Blodprøver kan tas i sterile serumklargjøringsrør eller serumseparasjonsrør (SST) for klargjøring av serum.
- Oppbevaring av prøver: Serumprøver kan oppbevares ved 2–8 °C i opptil 15 dager, eller fryst ved -20 °C i opptil 27 dager eller -80 °C i opptil 4 år.
- Merking av prøver: Prøver skal merkes tydelig i samsvar med godkjent praksis ved den medisinske institusjonen (laboratoriet).

#### 7.3 Merknader om testing:

- Bruk god laboratoriepraksis i henhold til lokale forskrifter. Denne analysen er følsom for kontaminasjon og uøyaktig pipettering.
- For å sikre brukerens sikkerhet mens han/hun arbeider med serumprøver, og for å redusere potensialet for kontaminasjon med (1→3)-β-D-glukan fra omgivelsene i løpet av prosessen, anbefales det å arbeide i en sikkerhetsbenk.
- For å redusere unødvendige bevegelser av hetteglass inn og ut av sikkerhetsbenken anbefales det å bringe vortex-enheten inn i sikkerhetsbenken (såfremt kritisk luftstrom opprettholdes).
- Det anbefales å bruke lange pipettespisser for å bistå med å forhindre krysskontaminasjon mellom hetteglass.
- Ei Fungitell STAT<sup>®</sup>-standardrør (rød hette og etikett med rød linje) skal alltid prosesseres under samme forhold som og samtidig med pasientprøvene innenfor en kjøring. Dette er kritisk siden resultatet av analysen er en indeks (prøve/standard) av de kinetiske reaksjonshastighetene (eller stigningene, absorbans/sek) fra pasientprøven og Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden.
- Det anbefales å bruke separate rørstativer i løpet av prosedyren, ett for prøveklargjøringsrørene og ett for reagensrørene, for å unngå sammenblanding og krysskontaminasjon.
- Det anbefales å plassere Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden i en definert og konsekvent posisjon i rørstativet, inkubatoren og leseren. I PKF08-leseren bruker du den første brønnen til venstre, som er merket «Standard».
- Ved slutten av hvert blandetrinn bekrefter du visuelt at løsningen er homogent blandet.

#### 8. Prosedyre

Fungitell STAT<sup>®</sup>-produktet inneholder en visuell hurtigveiledning med illustrasjoner og en oppsummering av funksjonene til PKF08-instrumentet og BG Analytics<sup>®</sup>-programvaren.

Følgende prosedyrer er allerede forhåndsvalgt når PKF08-enheten og BG Analytics<sup>®</sup>-programvaren brukes: enhetsinnstilling, evaluering av resultater og kvalitetskontroll. Se brukerhåndboken for BG Analytics<sup>®</sup>-programvaren eller kontakt produsenten for mer informasjon.

#### 8.1 Innstilling av instrument og programmering av test

8.1.1 **Ved bruk av PKF08 med BG Analytics<sup>®</sup>-programvaren:** Slå på enheten og følg instruksjonene til BG Analytics<sup>®</sup>-programvaren. Se håndboken for BG Analytics<sup>®</sup> for detaljert informasjon.

- 8.1.2 **Ved bruk av et annet instrument og annen programvare** skal følgende betingelser oppfylles:
  - Instrumentet skal kunne oppnå og holde en temperatur på 37 °C ± 1 °C.
  - Instrumentet og programvaren må kunne lese optisk tetthet over tid (kinetisk modus) ved to bølglengder. Spesifikt skal disse bølglengdene settes til 405 nm og 495 nm.
  - Sett den kinetiske modusen til en leselengde på 40 minutter (2400 sekunder). Sett det kinetiske leseintervallet til det minste som er tillatt av programvaren/instrumentet. Målingen skal startes umiddelbart etter innsetting av prøven.
  - Se programvarens håndbok for å bestemme hvordan du beregner en hastighetsmåling (stigning) fra datasettet. For denne testens formål oppnås dette generelt ved å utføre en lineær regresjon av de kinetiske dataene over den foreslåtte tidsrammen. Sett beregningen av den lineære regresjonen til å utføres over området mellom 1900 og 2400 sekunder ved å bruke programvarens «slice» (snitt)-funksjon.

#### 8.2 Merke rør

- Merk ett tomt rør for hver pasientserumprøve som skal testes.
- Merk ett Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensrør for hver pasientserumprøve som skal testes.
- Merk ett Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensrør for Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden.

#### 8.3 Klargjøre pasientserumprøvene

- Vortex-bland pasientserumprøvene i minst 20 sekunder for å sikre homogenitet.

***Merk:** Fryseprosessen kan produsere proveheterogenitet på grunn av vannabstraksjon til den voksende iskrystallen og dermed ekskludere oppløste stoffer.*
- Tilsett pasientserumprøven og den basiske forbehandlingsløsningen i et forhold på 1:4 i det tilsvarende merkede tomme røret. De anbefalte volumene er 50 µL pasientprøve og 200 µL basisk forbehandlingsløsning.

***Merk:** Den basiske forbehandlingsløsningen konverterer glukaner med trippelheliks til enkeltrådede glukaner<sup>14,15</sup>, som er mer reaktive i analysen. I tillegg tjener den basiske pH-en til å inaktivere proteaser og hemmere i serumet som kan interferere med analysen<sup>24</sup>.*
- Vortex-bland i 15 sekunder og lukk.

#### 8.4 Klargjøre Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden

***Merk:** Hvert produktpar (Fungitell STAT<sup>®</sup>-standard og Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagens) testes og slippes uavhengig. Det er derfor viktig å bruke de partinummerspesifikke volumene med rekonstitusjon og basisk forbehandlingsløsning. Du finner disse på pakningsetiketten til Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden, på Fungitell STAT<sup>®</sup>-produktets analysesertifikat og på nettstedet til ACC. Anbefaling: Før du starter testen, skriver du ned denne informasjonen på den medfølgende visuelle hurtigveiledningen.*

- Rekonstituer ett hetteglass Fungitell STAT<sup>®</sup>-standard med det partinummerspesifikke volumet med LAL-reagensvann og vortex-bland i 15 sekunder.
- Tilsett det partinummerspesifikke volumet med basisk forbehandlingsløsning.
- Vortex-bland i 15 sekunder og lukk.

#### 8.5 Forbehandlingsinkubering i rørleseren

Inkuber rørene med pasientserumprøve (fra trinn 8.3) og hetteglasset med Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden (fra trinn 8.4) i 10 minutter ved 37 °C.

Merk: Når PKF08-instrumentet brukes, skifter en indikator fra rød til grønn når det settes et rør inn i en brønn. Skyv røret helt inn til indikatoren blir grønn.

**⚠** Forsiktig, rørene er skjøre. Hvis glasskår og væske penetrerer inn i en målestasjon på PKF08, kontakter du teknisk service hos Associates of Cape Cod, Inc.

#### 8.6 Klargjøre Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensrør

- Rekonstituer hvert av hetteglassene med Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagens (merket i trinn 8.2 over) med 300 µL LAL-reagensvann.
- Vortex-bland forsiktig i **maks 5** sekunder.

***Merk:** Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensen inneholder en rekke aktive proteiner som er nødvendige for analysen, og det anbefales å håndtere løsningen varsomt. En maksimumsinnstilling på 2000 o/min anbefales for enhver vortex-enhet. Ikke bland for mye.*
- Ved slutten av pre-inkuberingen:
  - Overfør 75 µL av hver løsning med pasientserumprøve i sitt tilhørende Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensrør.
  - Overfør 75 µL Fungitell STAT<sup>®</sup>-standard i sitt tilhørende Fungitell STAT<sup>®</sup>-reagensrør.
  - Vortex-bland alle rørene i **maks 5** sekunder og lukk.

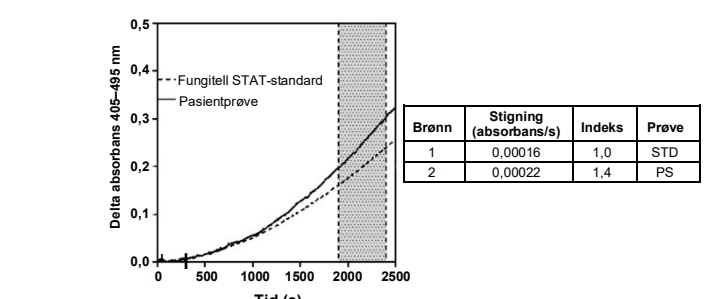
#### 8.7 Start kjøringen

- Sett rørene inn i rørleseren mens du bekrefter at hvert enkelt er i den tiltenkte brønnen.
- Start den kinetiske avlesingen i en periode på 40 minutter ved 37 °C.

#### 9 Beregn resultatene

#### 9.1 Måleprinsipp

Resultatene av Fungitell STAT<sup>®</sup>-testen skal brukes som et hjelpemiddel ved diagnose av en invasiv soppinfeksjon. Standardhastighetene til pasientprøven og Fungitell STAT<sup>®</sup> utledes fra beregning av stigningen (hastigheten) mellom 1900 og 2400 fra resultatene av delta absorbans 405–495 nm. Resultatene til Fungitell STAT<sup>®</sup>-indeksen innhentes fra deling av pasientprøvens stigning med stigningen til Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden (se figur 2).


 Figur 2. Eksempel på Fungitell STAT<sup>®</sup> kinetiske kurver og dataanalyse Området som er merket med grått, er området for stigningsbestemmelse (1900 til 2400 sekunder), den heltrukne linjen representerer en pasientprøve, og den stiplede linjen er Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden. Provens stigning (dvs. 0,00022 absorbans/s) delt på stigningen til Fungitell STAT<sup>®</sup>-standarden (dvs. 0,00016 absorbans/s) gir en prøveindeks på 1,4.

#### 9.2 Ved bruk av PKF08 med BG Analytics<sup>®</sup>-programvaren:

- Gjennomgangen av kvalitetskriteriene utføres automatisk av programvaren. Resultatet vises i den endelige rapporten.
- For gyldige testkjøringer bestemmer BG Analytics<sup>®</sup>-programvaren en indeksverdi for hver prøve, eller tilordner prøven et klart negativt eller positivt resultat.
- Hvis programvaren viser noen indikasjoner på ugyldige parametere i evalueringen av resultatene, følger du instruksjonene i håndboken for BG Analytics<sup>®</sup>-programvaren.

#### 9.3 Ved bruk av annen programvare:

Verifiser at alle kvalitetskontrollkriterier er oppfylt.

#### 10. Kvalitetskontroll

Oppgitt nedenfor er kvalitetskontrollkriteriene for Fungitell STAT<sup>®</sup>-standardresultatet og pasientserumprøveresultatene, inkludert eksempler på forventede former på kinetiske kurver. Disse kvalitetskontrollkriteriene ble validert under studiene som presenteres i avsnittet Ytelseegenskaper.

- For alle brønnnumre** bekrefter du tilordningen av Fungitell STAT<sup>®</sup>-standard eller prøvenummer

- For Fungitell STAT<sup>®</sup>-standardresultat**
  - Korrelasjonskoeffisienten (r) må være ≥ 0,980, og stigningen må være innenfor det forventede stigningsområdet på 0,00010–0,00024 absorbans/sekund.

*Hvis Fungitell STAT<sup>®</sup>-standardresultatet ikke oppfyller kriterium nr. 1 og nr. 2, er kjøringen ugyldig, og alle prøvene må klargjøres på nytt og testes.*

- For alle pasientprøveresultater gjøres følgende:**

- Bestem om resultatet kan være utenfor testens måleområde**
  - Resultatet er sannsynligvis utenfor området på den **positive** siden hvis:
    - Y-skjæringspunktet er positivt og
    - Den kinetiske kurven passerer 0,4 absorbans før 1000 sekunder.
  - Resultatet er sannsynligvis utenfor området på den **negative** siden hvis:
    - Den kinetiske kurven er positiv etter 500 sekunder og
    - Har en absorbans ≥ 0,00 og < 0,07 ved testens slutt.

*Hvis prøveresultatet oppfyller begge kriteriene for utenfor enten det positive eller det negative området, trenger ikke de generelle QC-kriteriene under å fullføres, og indeksverdien skal **ikke** beregnes. Alle resultater utenfor området på den positive siden skal rapporteres som «Positivt», og alle resultater utenfor området på den negative siden skal rapporteres som «Negativt».*

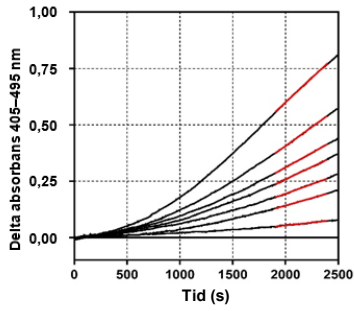
#### B. Hvis kriteriene over ikke gjelder, verifiserer du den generelle QC-en:

- Den kinetiske kurven må være positiv etter 500 sekunder,
- Den kinetiske kurven må ha en absorbans ≥ 0,00 ved testens slutt,
- Stigningen må være numerisk positiv,
- Korrelasjonskoeffisienten (r) må være ≥ 0,980, og
- Den kinetiske kurven må ha en kurveform som stiger oppover i samsvar med eksemplene presentert i **figur 3**.

*Hvis prøveresultatet ikke oppfyller de generelle QC-kriteriene nr. 1, 3–5, er prøveresultatet ugyldig, og prøven må testes på nytt. Alternativt kan det brukes en annen metode.*

*Hvis prøveresultatet ikke oppfyller QC-kriterium nr. 2, antyder dette at prøvesignalet er lavt. I det tilfellet skal brukeren gå grundig gjennom den oppgitte kurven i kontekst og bestemme resultatenes gyldighet basert på laboratoriets interne kvalitetssystem.*





Figur 3. Eksempler på kinetiske kurver med riktige former

Kinetiske kurver skal ha en form med en kurve som stiger oppover som i eksemplene over. Prøveeksemplene som vises her, er fra hele indeksområdet til Fungitell STAT®-analysen. Bruk disse eksemplene til å gå gjennom kvalitetskriterier.

**Merk:**

- Hver bruker av testen skal etablere et kvalitetskontrollprogram for å sikre kompetanse i utførelse av testen i samsvar med forskriftene som gjelder for deres sted.
- Det anbefales å teste serumkontrollprøver (negative, i nærheten av grenseverdien eller sterkt positive) i sammenheng med videre laboratoriekontroller og god laboratoripraksis. Disse er ikke inkludert i Fungitell STAT®-settet.

**11. Tolkning av resultater**

- Negativt resultat** Indeksverdier ≤ 0,74 tolkes som negative resultater. Laboratoriet som utfører testen, skal informere bestillende lege om at ikke alle soppinfeksjoner medfører forhøyede nivåer av (1→3)-β-D-glukan i serum. Noen sopparter, for eksempel slekten *Cryptococcus*<sup>6,17</sup>, produserer svært lave nivåer av (1→3)-β-D-glukan. *Mucorales*, som *Absidia*, *Mucor* og *Rhizopus*<sup>1,17</sup>, er ikke kjent for å produsere (1→3)-β-D-glukan. Tilsvarende produserer *Blastomyces dermatitidis*, i gjersoppfasen, lite (1→3)-β-D-glukan, og blastomykosepasienter har vanligvis nivåer av (1→3)-β-D-glukan som er udetekterbare i Fungitell STAT®-analysen<sup>18</sup>.
- Ubestemte resultater** Indeksverdier fra 0,75 til 1,1 anses som usikre (tvetydige). Ytterligere prøvetaking og testing av serumer anbefales. Hyppig prøvetaking og testing forbedrer nytten for diagnose.
- Positivt resultat** Indeksverdier ≥ 1,2 tolkes som et positivt resultat. Et positivt resultat betyr at (1→3)-β-D-glukan ble detektert. Et positivt resultat definerer ikke tilstedeværelsen av sykdom og skal brukes sammen med andre kliniske funn for å etablere en diagnose.

**12. Testens begrensninger**

- Soppinfeksjonens vevsplassering<sup>7</sup>, innkapsling og mengden (1→3)-β-D-glukan produsert av visse sopper kan påvirke serumkonsentrasjonen av denne analytten. Redusert evne til å tilføre (1→3)-β-D-glukan til blodmiljøet kan redusere evnen til å detektere visse soppinfeksjoner.
- Noen personer har indeksverdier for (1→3)-β-D-glukan som faller i den ubestemte sonen. I slike tilfeller anbefales ytterligere overvåkingstesting.
- Hyppigheten av pasienttesting vil avhenge av den relative risikoen for soppinfeksjon. Prøvehyppighet på minst to til tre ganger i uken anbefales for utsatte pasienter.
- Positive resultater er funnet hos hemodialysepasienter<sup>19,20,33</sup>, forsøkspersoner behandlet med visse fraksjonerte blodprodukter som serumalbumin og immunoglobuliner<sup>23,24</sup> og i prøver eller forsøkspersoner eksponert for gasbind og kirurgiske svamper som inneholder glukan. Pasienter trenger 3–4 dager for gjenoppretting av baselinjenivåer av (1→3)-β-D-glukan i serum etter kirurgisk eksponering for svamper og gasbind som inneholder (1→3)-β-D-glukan<sup>11,22</sup>. Timingen av prøvetaking fra kirurgiske pasienter skal derfor ta hensyn til dette.
- Prøver fra hæl- eller fingerstikkmetoder er ikke akseptable siden det alkoholvætede gasbindet som brukes til å klargjøre stedet (og potensielt ansamling av blod på hudoverflaten) er vist å kontaminere prøvene. I studier så langt er det ikke observert noen forskjeller mellom prøver tatt fra kateter/veneport eller med venepunksjon<sup>25,26</sup>.
- Testnivåene ble etablert hos voksne forsøkspersoner. Normale nivåer og avskjæringsnivåer for spedbar og barn undersøkes<sup>27,28</sup>.

**13. Ytelseegenskaper**

***13.1 Forventede verdier***

- Den diagnostiske sensitiviteten og den diagnostiske spesifisiteten til referansemetoden, Fungitell®-analysen*** En prospektiv studie på flere steder utført for å bestemme den diagnostiske sensitiviteten og den diagnostiske spesifisiteten til Fungitell®-analysen («predicates» i USA og CE-merket i 2008) har vist at verdiene for (1→3) β-D-glukan er forhøyet ved forskjellige soppinfeksjoner. Når tegn og symptomer er til stede ved 80 pg/ml eller mer, varierer den prediktive verdien for at forsøkspersonen er positiv for en soppinfeksjon fra 74,4 til 91,7 %. Ved fravær av tegn og symptomer ved mindre enn 60 pg/ml varierte de negative prediktive verdiene fra 65,1 % til 85,1 %<sup>29</sup>.
- Bestemmelse av avskjæringsverdiene til Fungitell STAT®*** Det ble brukt avidentifiserte, fryste pasientserumprøver tatt for rutinemessig klinisk behandling av den tiltenkte populasjonen og mottatt ved Beacon Diagnostics Laboratory, Inc for Fungitell®-testing for denne studiens formål. Beacon Diagnostics Laboratory, Inc er et lisensiert CLIA-laboratorium (Clinical Laboratory Improvement Amendments) som er en del av Associates of Cape Cod (ACC). En populasjon på 93 avidentifiserte pasientserumprøver ble inkludert i studien med konsentrasjoner av (1→3)-β-D-glukan distribuert over hele området til standardkurven til Fungitell® på 31–500 pg/ml. Avskjæringsvurderingen av Fungitell STAT® fulgte ROC-kurveanalysen (Receiver Operating Characteristic Curves)<sup>30</sup>. Resultatene indikerte at Fungitell STAT® β-glukan indeksverdier ≥ 1,2 skal tolkes som et positivt resultat i samsvar med Fungitell®-produktets avskjæring på 80 pg/ml, mens indeksverdier ≤ 0,74 skal tolkes som negative resultater i samsvar med Fungitell®-produktets avskjæring på 60 pg/ml. Disse avskjæringsverdiene ble validert som en del av metodesammenligningsstudien, og beregning av det negative samsvaret i prosent og det positive samsvaret i prosent er presentert nedenfor.

***13.2. Metodesammenligningsstudie***

Tilsvarende som for studien av avskjæringsverdi, men med et annet sett med prøver, ble 488 avidentifiserte, fryste pasientserumprøver også med konsentrasjoner av (1→3)-β-D-glukan fordelt over hele området til standardkurven til Fungitell® på 31–500 pg/ml ble bruk til metodesammenligningsstudien<sup>30</sup>. Disse inkluderte 309 prøver som falt innenfor den negative sonen til Fungitell®-testresultatene, 143 prøver som falt innenfor den positive sonen til Fungitell®, og 36 prøver som falt innenfor den ubestemte sonen til Fungitell® (**tabell 2**). Alle prøvene ble testet med både Fungitell STAT®- og Fungitell®-analysen i løpet av denne studien. Når prøver som faller innenfor den ubestemte sonen til Fungitell STAT®, ble ekskludert fra analysen, gjensto det 290 prøver for analysen av negativt samsvar i prosent og 119 prøver for analysen av positivt samsvar i prosent.

Tabell 2. Ytelsen til Fungitell STAT® sammenlignet med Fungitell®					
		Fungitell®			
		Negativt	Ubestemt	Positivt	Totalt
Fungitell STAT®	Negativt	283	17	1	301 (61,7 <span> </span> %)
	Ubestemt	19	17	24	60 (12,3 <span> </span> %)
	Positivt	7	2	118	127 (26,0 <span> </span> %)
	Totalt	309 (63,3 <span> </span> %)	36 (7,4 <span> </span> %)	143 (29,3 <span> </span> %)	488 (100 <span> </span> %)
		<b>NPA:</b> 97,6 <span> </span> %* (283/290) 95 <span> </span> % CI: (95,4; 99,9)		<b>PPA:</b> 99,2 <span> </span> %* (118/119) 95 <span> </span> % CI: (95,4; 99,9)	

*\*Ubestemte (dvs. tvetydige) resultater ikke inkludert i analysen. Hvis alle ubestemte resultater ble ansett som avvikende resultater (f.eks. falske positive eller falske negative), er ytelsen som følger: PPA – 73,8 % (118/160), 95 % CI: (66,4 %; 80,0 %); NPA – 91,0 % (283/311), 95 % CI: (87,3 %; 93,7 %).*

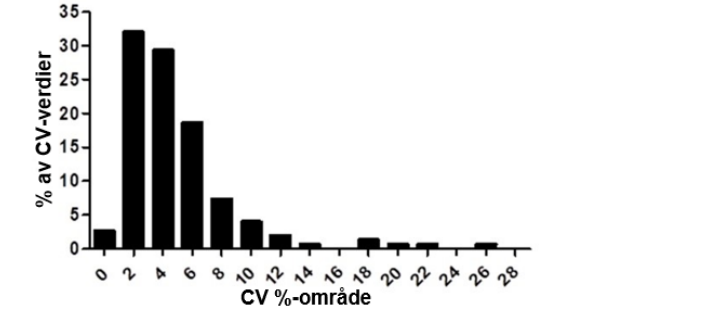
- Negativt samsvar i prosent** To hundre og åttitre (283) av de 290 prøvene som var negative da de ble testet med Fungitell®-enheten, var også negative med Fungitell STAT®-analysen. Det beregnede negative samsvaret i prosent (NPA) med Fungitell®-metoden var 97,6 % (95 % konfidensintervall: 95,4 %; 99,9 %) (**tabell 2**).
- Positivt samsvar i prosent** Hundre og atten (118) av de 119 prøvene som var positive da de ble testet med Fungitell®-enheten, var også positive med Fungitell STAT®-analysen. Det beregnede positive samsvaret i prosent (PPA) med Fungitell®-metoden var 99,2 % (95 % konfidensintervall: 95,4 %; 99,9 %) (**tabell 2**).
- Måleområde, linearitet og nøyaktighet** Indeksresultatene varierte fra cirka 0,4 til 3,5 og dekket hele standardkurven (31–500 pg/ml) til Fungitell®. Den lineære korrelasjonen mellom Fungitell®-konsentrasjonen og indeksresultatene til Fungitell STAT® var 0,92 (95 % konfidensintervall: 89,9 % og 93,6 %).

***13.3 Analytisk studie mellom laboratorier***

Fungitell STAT® ble evaluert for presisjon (dvs. repeterbarhet og reproduserbarhet), analytisk sensitivitet og analytisk spesifisitet ved å tilsette *Saccharomyces cerevisiae* (1→3)-β-D-glukan i humant serum for å produsere et panel med fem medlemmer som besto av en lav negativ prøve, en høy negativ prøve (rett under den nedre avskjæringen på 0,74), en ubestemt (tvetydиг) prøve, en lav positiv prøve (rett over avskjæringen på 1,2) og en høy positiv prøve (~2x over avskjæringen på 1,2). Panelet ble distribuert til tre CLIA-laboratorier for testing med Fungitell STAT®-analysen. Hvert laboratorium leverte 150 datapunkter (dvs. 5 prøver × triplikat per kjøring × 3 operatorer som utførte en kjøring per dag × 5 dager) for totalt 450 datapunkter og inkluderte 30 kjøringer (dvs. analyser) og 90 datapunkter per prøve (dvs. panelmedlem). De gjennomsnittlige indeksverdiene fra studien presentert i **tabell 3** nedenfor er avledet fra dataene oppgitt av de tre laboratoriene. Kolonnen Prosent positive representerer prosentandelen av prøvene for et gitt panelmedlem som falt innenfor den positive sonen. Blant alle de tre laboratoriene var prosent positive-resultatene 1,1 % for den lavt negative prøven, 0 % for den høyt negative prøven, 3,3 % for den ubestemte prøven, 96,7 % for den lavt positive prøven og 100 % for den høyt positive prøven.

Tabell 3. Analytisk studie mellom laboratorier					
Panelmedlem	Gjennomsnittlig indeks	Standardavvik	% CV	Prosent positive (antall positive / antall testet)	Analytisk spesifisitet (sanne negative) og analytisk sensitivitet (sanne positive)
Lav negativ	0,55	0,10	20,4 <span> </span> %	1,1 <span> </span> % (1/90)	89/90 sanne negative
Høy negativ	0,75	0,08	11,1 <span> </span> %	0 <span> </span> % (0/90)	90/90 sanne negative
Ubestemt	0,94	0,10	11,1 <span> </span> %	3,3 <span> </span> % (3/90)	87/90 ikke positive
Lav positiv	1,6	0,30	18,7 <span> </span> %	96,7 <span> </span> % (87/90)	87/90 sanne positive
Høy positiv	2,6	0,40	15,4 <span> </span> %	100 <span> </span> % (90/90)	90/90 sanne positive

Som indikert i tabell 3 varierte variasjonen mellom analyser (dvs. % CV) fra 11 til 20,4 % og fungerte som et mål på reproduserbarhet. Variasjonen innen analysen varierte fra 0,4 % til 26,8 % og fungerte som et mål på repeterbarhet. Distribusjonen av % CV-området innen analysen presenteres nedenfor i **figur 4**. Totalt var 94 % av CV-verdiene 10 % eller mindre, og 75 % av CV-verdiene var 6 % eller mindre.



Figur 4. Distribusjon av % CV-verdier innen analysen

***13.4 Sannhet***

For hvert parti med Fungitell STAT®-produktet kalibreres konsentrasjonen av (1→3)-β-D-glukan i Fungitell STAT®-standarden til 80 ± 8 pg/ml med Fungitell®-referansemetoden og mot en intern referansestandard for (1→3)-β-D-glukan.

***13.5 Interfererende stoffer***














Følgende prøvetilstander kan interferere med et nøyaktig Fungitell STAT®-analyseresultat:

- Misfargede eller grumsete prøver som dem ser et svært hemolyserte, lipemiske eller inneholder for mye bilirubin, kan forårsake optisk interferens med analysen. Hvis slike prøver testes, skal testresultatene undersøkes for bevis på optisk interferens og/eller uvanlige kinetiske mønstre.
- Forhøyede nivåer av immunoglobulin G, som for eksempel kan finnes i serumet på grunn av flere myelomer, kan føre til utfelling i reaksjonsblandingen ved tilsetning av Fungitell STAT® i det klargjorte serumet<sup>31</sup>.
- I skrivende stund er det ikke beskrevet noen annen aktiverende faktor G (deteksjonselement for (1→3)-β-glukan) for Fungitell®-reagens enn (1→3)-β-glukan. I noen studier, hvor det er fremmet påstander om kryssreaktivitet, har behandling av det antatt aktiverende materialet med renset (1→3)-β-glukanase eliminert signalet, noe som viste at den observerte aktiveringen skyldtes kontaminasjon av (1→3)-β-glukan<sup>12</sup>. Kontaminasjon av serinproteaser kan også føre til frigjøring av para-nitroanilin i Fungitell®-reaksjonsblandinger, men disse inaktiveres som en del av forbehandlingsprosessen.

**14. Metaanalyser**

I tillegg har det vært publisert mange fagfellevurderte studier om serum (1→3)-β-D-glukan-basert støtte for diagnose av invasiv sopp sykdom, inkludert metaanalyser av diagnostisk ytelse<sup>22,33,34,35,36,37,38,39</sup>.

**15. Symbolforklaring**

	«Brukes innen»		«Temperaturgrense»
	«Inneholder tilstrekkelig for 'N' tester»		«Produsent»
	«Partikode»		«Se bruksanvisningen»
	«In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr»		«Autorisert representant»
	«Katalognummer»		«CE-merke»
	«Kun på resept»		«Holdes unna sollys»
	«Forsiktig»		

**16. Autoriserte representanter**

**Merk:** Alvorlige hendelser som har oppstått i forbindelse med enheten, skal rapporteres til produsenten og den kompetente myndigheten i medlemslandet hvor brukeren og/eller pasienten er etablert.

**17. Kontaktinformasjon**

**Hovedkontor**
Associates of Cape Cod, Inc., 124 Bernard E. Saint Jean Drive
East Falmouth, MA 02536-4445 USA
Tlf: +1 888-395-2221 eller +1 508-540-3444, Faks: +1 508-540-8680
E-post: custservice@acciusa.com, www.acciusa.com

**Storbritannia**
Associates of Cape Cod Int'l, Inc., Deacon Park, Moorgate Road
Knowsley, Liverpool L33 7RX, Storbritannia
Tlf: +44 151-547-7444, Faks: +44 151-547-7400
E-post: info@acciu.co.uk, www.acciu.co.uk

**Europa**
Associates of Cape Cod Europe GmbH, Opelstrasse 14, D-64546 Mörfelden-Walldorf, Tyskland
Tlf: +49 61 05-96 10 0, Faks: +49 61 05-96 10 15, E-post: service@acciusa.de, www.acciusa.de

**18. Revisjonshistorikk**

Rev. 1-3: Lagt til katalognr. og relaterte instruksjoner for PKF08-PKG; detaljer om Fungitell STAT®-standarden som fungerer som intermkontroll, kontaktinformasjon, presiseringer og formattering. Presisert generelt QC-kriterium nr. 3. Lagt til holdbarhetsdata for prøver og bestemmelse av avskjæringsverdi, avsmittene Måleområde, linearitet og nøyaktighet og Sannhet.

Rev. 4: Endret EF-representant, endret 0,03-verdi til 0,00 i avsnittet Kvalitetskontroll og mindre endringer for avklaring.

Rev. 5: Fjernet EC representant Emergo Europe.

**19. Referanser**

- Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-glucan 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/Infections 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.

3. 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.

4. Fishman, J.A., Rubin, R.H. Infection in organ-transplant recipients. *New England Journal of Medicine.* 1998: 338:1741-1751.

5. 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.

6. Fridkin, S.K. and Jarvis, W.R. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin. Micro. Rev.* 9: 499-511.

7. Alexander, B., Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. *Transpl. Infectious Dis.* 2002: 4 (Suppl. 3):32-37

8. Lass-Flörl, C. 2009. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses.* 52: 197-205.

9. 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.

10.Litvinsteva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgrurich, 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.

11.Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarijian, 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.

12.Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in *Limulus*. *Thrombosis Res.* 68: 1-32.

13.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.

14.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* amoebocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. *Carbohydrate Res.* 217:181-190.

15.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.

16.Miyazaki, T., Kohno, S., Miutake, 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.

17.Binder, U., Maurer, E., and Lass-Flörl, C. 2014. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. *Lin. Microbiol. Infect.* 20 (Suppl.6): 60-66.

18.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.

19.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 Internationalal* 60: 319-323.

20.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.

21.Kanamori, H., Kanemitsu, K., Miyasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, K., Hatta, M., Yamamoto, N., Kunishima, H., Yano, H., Kaku, K., Hirakai, Y., and Kaku, M. 2009. Measurement of (1→3)-β-D-Glucan derived from different gauze types. *Tohoku J. Exp. Med.* 217: 117-121.

22.Mohr, J., Paetznick, V., Rodriguez, J., Finkelman, M., Coanour, C., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2005. A prospective pilot survey of β-glucan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) ICAAC Poster #M-168.

23.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.

24.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.

25.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.

26.Posteraro B., De Pascale, G., Tambarello, 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.

27.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.

28.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.

29.Ostrosky-Zeichner, L., Alexander, B.D., Kett, D.H., Vazquez, J., Pappas, P.G., Saeki, F., Ketchum, P.A., Wingard, J., Schiff, R., Tamura, H., Finkelman, M.A., Rex, J.H. 2005. Multicenter clinical evaluation of the (1→3)-β-D-Glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin. Inf. Dis.* 41: 299-305.

30.D’Ordine, R.L., Garcia, K.A., Roy, J., Zhang, Y., Markley, B. and Finkelman, M.A. 2021. Performance characteristics of Fungitell STAT™, a rapid (1→3)-β-D-glucan single patient sample in vitro diagnostic assay. *Med Mycol* 59(1):41-49.

31.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 Waldenström’s macroglobulinemia. *J.Clin. Microbiol.* 50:1054-6.

32.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.

33.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.

34.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