

Analys av (1→3)-β-D-glukan i serum

<div style="text-align: center;"> FUNGITELL STAT[®] </div>			
Bruksanvisning			
	<p>Telefon: +1 (508) 540-3444</p> <p>Kostnadsfritt: +1 (888) 395-2221</p> <p>Fax: +1 (508) 540-8680</p> <p>Teknisk support: +1 (800) 848-3248</p> <p>Kundservice: +1 (800) 525-8378</p>	 RxOnly Σ 10	 IVD CE
PN002603-sv Rev 5	 REF FT007	2023-06-13	

På www.accuisa.com finns bruksanvisningar på ditt språk.

Denna produkt är endast för diagnostisk in vitro-användning och professionell bruk.

1. Avsedd användning

Fungitell STAT[®]-analysen är en proteas-zymogen-baserad kolorimetrisk analys för kvalitativ detektion av (1→3)-β-D-glukan i serum hos patienter med symptom på, eller med medicinska tillstånd som predisponerar patienten för invasiv svampinfektion. Serumkoncentrationen av (1→3)-β-D-glukan, en viktig cellväggskomponent hos olika medicinsk viktiga svampar¹, kan användas som hjälpmedel för att diagnostisera djupliggande mykoser och fungemier². Ett positivt resultat visar inte vilken klass av svampar (fungi) som kan orsaka infektionen.

(1→3)-β-D-glukan-indexvärdn ska användas i kombination med andra diagnostiska procedurer, t.ex. mikrobiologisk odling, histologisk undersökning av biopsiprover och radiologisk undersökning.

2. **Sammanfattning och förklaring**
Förekomsten av svampinfektioner med opportunistiska patogener ökar, särskilt hos patienter med nedsatt immунförsva^{3,4,5}. Invasiva svampsjukdomar, som opportunistiska infektioner, är vanliga bland patienter med hematologiska sjukdomar och AIDS och står för ett växande antal nosokomiala infektioner, i synnerhet bland organmottagare och andra patienter som får immunsuppressiva behandlingar^{6,7}. Många svampsjukdomar förväras via inandning av svampsporer som härrör från jord, växtavfall, luftkonditioneringssystem och/eller exponerade ytor. Vissa opportunistiska svampar förekommer i/på människans hud, tarmkanal och slemhinnor^{8,9}. Diagnos på invasiva mykoser och fungemier grundas vanligtvis på icke-specifika diagnostiska eller radiologiska metoder. Nyligen har biologiska markörer av svampinfektioner lagts till de tillgängliga diagnostiska metoderna².

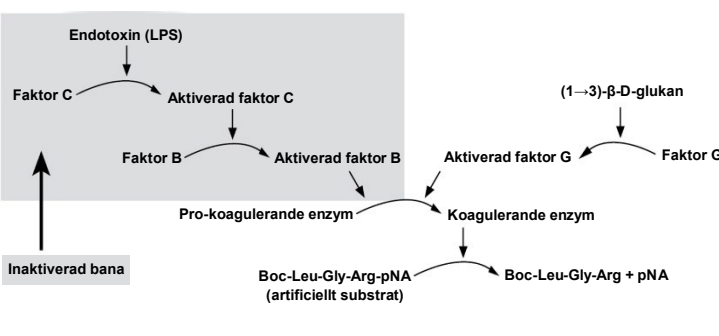
Opportunistiska svamppatogener innefattar *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acremonium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Exserohilum rostratum* och *Pneumocystis jirovecii*. Det (1→3)-β-D-glukan som produceras av dessa organismer och andra kan detekteras med Fungitell STAT[®] assa^{y1,5,10,11}.

3. **Princip för förfarandet**
Fungitell STAT[®]-analysen (katnr. FT007, Associates of Cape Cod, Inc.) är en designförändring av Fungitell[®]-analysformatet (katnr. FT001, Associates of Cape Cod, Inc. eller ACC). Fungitell STAT[®]-analysen (CE-märkt produkt av 2019) utveckledes för att hantera behovet av ett testformat för engångsbruk och en mindre storlek på setet som passar plattformatet med 96 brunnar i Fungitell[®]-analysen (USA-predikat och CE-märkt produkt av 2008).

Fungitell STAT[®]-analysen ger en kvalitativ mätning av (1→3)-β-D-glukan. Analysen baseras på en modifiering av banan för *Limulus*-amöbocytl^ysat^{12,13,14,15}, **figur 1**. Fungitell STAT[®]-reagensen är modifierad för att eliminera bakteriell endotoxinreaktivitet och på så sätt endast reagera på (1→3)-β-D-glukan via den faktor G-medierade sidan av banan. (1→3)-β-D-glukan aktiverar faktor G, ett serinproteaszymogen. Den aktiverade faktorn G omvandlar det inaktiva pro-koagulerande enzymet till det aktiva koagulerande enzymet, vilket i sin tur avskiljer paranitroanilid Boc-Leu-Gly-Arg-pNA och skapar en kromoför, paranitroanilin (pNA) som absorberar vid 405 nm. Fungitell STAT[®] kinetisk analys, som beskrivs nedan, är baserad på bestämmingen av frekvensen av optisk densitetsökning som produceras av ett patientserumprov. Denna frekvens jämförs med frekvensen av optisk densitetsökning i Fungitell STAT[®]-standarden för att producera ett index. Fungitell STAT[®]-standarden är kalibrerad vid 80 +/- 8 pg/ml, vilket är det positiva gränsvärdet för Fungitell[®]-analysen. Detta indexvärde för patientserumprov tolkas kvalitativt som negativt, obestämt eller positivt resultat enligt indexvärdesintervallen som anges i **tabell 1** nedan.

* *Dessa produkter, vilka tillhandahålls av Associates of Cape Cod, Inc. (ACC), är certifierat fria från interfererande glukaner.*
***Användarhandböcker kan laddas ner från ACC-webbplatsen: www.accuisa.com.*

4. **Material som medföljer Fungitell STAT[®]-produkten**
Fungitell STAT[®]-produkten är avsedd för diagnostisk *in vitro*-användning.



Resultat	Indexvärde
Negativt	≤0,74
Obestämt	0,75 – 1,1
Positivt	≥1,2

4. **Material som medföljer Fungitell STAT[®]-produkten**
Fungitell STAT[®]-produkten är avsedd för diagnostisk *in vitro*-användning.

Följande material medföljer varje produkt och räcker för att analysera 10 reaktioner (baserat på 10 rör med Fungitell STAT[®]-reagens). Varje produkt innehåller även fem Fungitell STAT[®]-standardrör.

- Fungitell STAT[®]-reagens, en frystorkad (1→3)-β-D-glukanspecifik LAL (10 rör)
Fungitell STAT[®]-reagensen består av Limulus (dvs. dolksvans), amöbocytl^ysat, Boc-Leu-Gly-Arg-pNA kolimetriskt substrat och tris-buffert. Den innehåller inte proteiner från människa eller däggjur. Fungitell STAT[®]-reagensen är fri från interfererande nivåer av (1→3)-β-D-glukan.
- Fungitell STAT[®]-glukanstandard (fem rör) frystorkad (1→3)-β-D-glukan.
Fungitell STAT[®]-glukanstandarden består av D-laktos och (1→3)-β-D-glukan deriverad från Saccharomyces cerevisiae jästextrakt.
Intern kontroll: Fungitell STAT[®]-standarden (1→3) β-D-glukankoncentration är kalibrerad till det positiva gränsvärdet i Fungitell[®]-produkten (USA-predikat och CE-märkning av 2008) och mot intern referensstandard. Fungitell STAT[®]-standarden består av en känd mängd glukan. Resultatvärdena beskrivs i Kvalitetskontrollavsnittet och fungerar som en intern kontroll av Fungitell STAT[®]-analysen.
- Bruksanvisning
- Visuell snabbguide

5. **Material som krävs men som inte medföljer**
Allt material måste vara fritt från interfererande glukan.

- LAL-reagensvatten * (ampull 5,5 ml, katalognr. W0051-10)
- Alkalisk förbehandlingslösning 0,125 M KOH och 0,6 M KCl * (ampull 2,5 ml, katalognr. APS51-5)
- Pipetter som klarar att tillföra volymer på 20–200 µL och 100–1 000 µL
- Pipettspetsar * (250 µL katalognr. PPT25, 1 000 µL katalognr. PPT10)
- Långa pipettspetsar * (20–200 µL, katalognr. TPT50)
- Teströr * för preparering av patientprov och kombination av serumförbehandlingslösning. (12 x 75 mm, katalognr. TB240-5)
- Röravläsare och programvara för kinetisk analys
 - PKF08 inkuberande röravläsare för 8 brunnar (PKF08-1, Lab Kinetics, LLC)** med Beta Glucan Analytics (BG Analytics[®]-programvara, BG Analytics[®]-programvaruhandbok och BG Analytics[®]-systemverifikationsprotokoll** (BGA007, Associates of Cape Cod, Inc.). PKF08-produkten och BG Analytics[®]-programvaran levereras av Associates of Cape Cod, Inc. (katalognr. PKF08-PKG**). PKF08-PKG har validerats för användning med Fungitell STAT[®]-testet. **Eller...**
 - Inkuberande (37 °C) röravläsare som klarar avläsning vid 405 nm och 495 nm med ett intervall på åtminstone 0 – 1,0 absorbansenheter, ansluten till lämplig datorbaserad programvara för kinetisk analys som klarar att analysera reaktionskinetik. Den stödjer även granskning av kriteriet som anges i Kvalitetskontrollavsnittet i bruksanvisningen.
- Sterila, glukanfria rör för alikvotering av prover. Rör som är certifierade som RNase, DNase och icke-pyrogena kan användas.
- Parafilm[®]

* *Dessa produkter, vilka tillhandahålls av Associates of Cape Cod, Inc. (ACC), är certifierat fria från interfererande glukaner.*
***Användarhandböcker kan laddas ner från ACC-webbplatsen: www.accuisa.com.*

- Reagensförvaring**
 - Förvara setet märkt i leveransskick vid 2–8 °C.
 - Fungitell STAT[®]-reagens och Fungitell STAT[®]-standard är utformade för att användas i upp till en timme efter rekonstituering.
- ⚠ Varningar och försiktighetsåtgärder**
 - Pipettera inte något material med munnen. Undvik att röka, äta eller dricka i områden där prover eller satsreagenser hanteras.
 - Följ verk samma och lokala säkerhetsbestämmelser.
 - Använd skyddshandskar när du hanterar biologiska prover som kan vara smittsamma eller farliga. De handskbeklädda händerna ska anses som kontaminerade hela tiden, håll dina handskbeklädda händer borta från ögon, mun och näsa. Använd ett ögonskydd och skyddsmask om det finns en möjlighet för aerosolkontaminering.
 - Använd inte produkter med skadat innehåll.
 - Kassering: Rester av kemikalier och prepareringar ska i allmänhet anses vara farligt avfall. Kassering av denna typ av avfall regleras i nationella och regionala lagar och förordningar. Kontakta din lokala myndighet eller avfallhanteringsföretag för råd om kassering av farligt avfall.
 - Säkerhetsdatabladen** för Fungitell STAT[®]-reagensen, Fungitell STAT[®]-standard, LAL-reagensvatten och alkalisk förbehandlingslösning kan laddas ner från ACC-webbplatsen: www.accuisa.com.

7.1 Försiktighetsåtgärder för procedur

Fungitell STAT[®]-analysen kräver omfattande uppmärksamhet på teknik och testmiljö. Grundlig utbildning av teknikern om analysmetoden och om undvikande av kontamination är avgörande för analysens effektivitet.

- Etablera en ren miljö i vilken analysen utförs.
- Notera att glukan- såväl som svampartikelkontamination från den mänskliga kroppen, kläder, behållare, vatten och luftburet damm kan störa Fungitell STAT[®]-testet.
- Möjliga kontamineringskällor: cellulosa**ma**terial som gasväv, pappersservetter och kartong, glaspipetter med bomullskorkar och pipettspetsar med cellulosa**f**ilter. Kirurgiska gasbinder och svampar kan också utsöndra stora mängder av (1→3)-β-D-glukan^{21,22}. Se avsnittet Testets begränsningar för andra patientrelaterade kontaminationskällor.
- Använd de öppna ampullerna med alkalin förbehandlingslösning och LAL-reagensvatten omedelbart och om potentiell kontaminering är ett problem, återanvänd inte dessa material.
- Fungitell STAT[®]-reagensen och Fungitell STAT[®]-standard ges ut som en parad sats. Av detta skäl ska inte andra komponenter från andra produktsatser som inte är Fungitell STAT[®]-reagens och Fungitell STAT[®]-standard användas. Därför rekommenderas det att du kasserar alla kvarvarande Fungitell STAT[®]-standarder så snart alla Fungitell STAT[®]-reagensrör i förpackningen har använts.
- Använd inte material efter utgångsdatumet.

7.2 Provantering

- Blodprovstagning och preparering av serum ska utföras enligt tillämpliga, lokala förordningar. Provtagnig: Blodproverna kan tappas i sterila serumprepareringsrör eller serumsepareringsrör (SST) för preparering av serum.
- Provförvaring: Serumprover kan förvaras vid 2–8 °C i upp till 15 dagar, eller frysas vid -20 °C i upp till 27 dagar eller -80 °C i upp till fyra år.
- Provmärkning: Prover ska märkas tydligt enligt den medicinska institutionens (laboratorium) vedertagna praxis.

7.3 Anmärkningar om testning:

- Använd god labororiesed enligt de lokala förordningarna. Denna analys är känslig mot kontamination och felaktig pipettering.
- Arbete i dragskåp rekommenderas för att kunna säkerställa operatörens säkerhet vid arbete med serumprover och för att minska möjligheten för kontamination av (1 → 3)-β-D-glukan från miljön under processen.
- Det rekommenderas att vortexprodukten förs in i dragskåpet (så länge som kritiskt luftflöde upprätthålls), för att minska onödiga förflyttningar av glasampuller in och ut från dragskåpet.
- Det rekommenderas att långa pipettspetsar används för att förhindra korskontaminering mellan ampullerna.
- En Fungitell STAT[®]-standardrör (röd kork och röd linjemärkning) ska alltid bearbetas under samma förhållanden och vid samma tid som patientprov(er) inom en körning. Detta är viktigt då analysens resultat är ett index (prov/standard) av de kinetiska reaktionsfrekvenserna (eller lutningar, absorbans/sek) från patientprovet och Fungitell STAT[®]-standarden.
- Det rekommenderas att du använder separata rörställ under proceduren, ett för provprepareringsrör och ett för reagensrören för att undvika förvirring och korskontamination.
- Det rekommenderas att du placerar Fungitell STAT[®]-standarden i en definierad och konsekvent position i rörstället, inkubatorn och avläsaren. Använd den första brunnen till vänster märkt ”Standard” i PKF08-avläsaren.
- I slutet av varje blandningssteg ska du bekräfta visuellt att lösningen är homogent blandad.

8. Förfarande

Fungitell STAT[®]-produkten innehåller en visuell snabbguide med bilder och en sammanfattning av funktionerna i PKF08-instrumentet och BG Analytics[®]-programvaran.

Följande procedurer är redan förinställda vid användning av PKF08-produkten och BG Analytics[®]-programvaran: Produktinställning, resultatutvärdering och kvalitetskontroll. För mer information, se BG Analytics[®]-programvarans användarhandbok eller kontakta tillverkaren.

8.1 Instrumentinställning och testprogrammering

8.1.1 **Vid användning av PKF08 med BG Analytics[®]-programvaran:**
Sätt på enheten och följ anvisningarna i BG Analytics[®]-programvaran. Se handboken till BG Analytics[®] för detaljerad information.

- 8.1.2 **När du använder ett annat instrument och annan programvara** ska följande villkor uppfyllas:
 - Instrumentet ska kunna uppnå och hålla en temperatur på 37 °C±1 °C.
 - Instrumentet och programvaran måste kunna avläsa optisk densitet över tid (kinetiskt läge) vid två våglängder. Dessa våglängder ska specifikt ställas in på 405 nm och 495 nm.
 - Ställ in det kinetiska läget på en avläsningslängd på 40 minuter (2 400 sekunder). Ställ in det kinetiska avläsningsintervallet på det minimum som tillåts av programvaran/instrumentet.
 - Mätningen ska initieras omedelbart vid provinsättning.
 - Se programvarans handbok för att fastställa hur du ska beräkna en frekvensmätning (lutning) från datauppsättningen. För detta tests ändamål uppnås detta i allmänhet genom att utföra en linjär regression av kinetiska data under den föreslagna tidsramen. Ställ in att den linjära regressionsberäkningen ska utföras över intervallet mellan 1 900 och 2 400 sekunder med programvarans ”skivfunktion”.

- 8.2 **Märka rör**
 - Märk ett tomt rör för varje patientserumprov som ska testas.
 - Märk ett rör med Fungitell STAT[®]-reagens för varje patientserumprov som ska testas.
 - Märk ett rör med Fungitell STAT[®]-reagens för Fungitell STAT[®]-standarden.

8.3 Preparera patientserumprov

- Vortexblanda patientserumprover i minst 20 sekunder för att säkerställa homogenitet.
Obs: Frysprocessen kan producera provheterogenitet på grund av vattenabstraktion till den växande iskristallen och därmed exkludera upplösta ämnen.
- Tillsätt patientserumprovet och den alkaliska förbehandlingslösningen i ett förhållande på 1:4 till det motsvarande märkta, tomma röret. De rekommenderade volymerna är 50 µL patientprov och 200 µL alkalisk förbehandlingslösning.
Obs: Den alkaliska förbehandlingslösningen omvandlar trippelspiralglukaner till ensträngade glukaner^{14,15}, vilka är mer reaktiva i analysen. Det alkaliska pH-värdet inaktiverar dessutom serumproteaserna och hämmarna som kan störa analysen²⁴.
- Vortexblanda under 15 sekunder och täck över flaskan.

8.4 Preparera Fungitell STAT[®]-standard

Obs: Varje produkt (par med Fungitell STAT[®]-standard och Fungitell STAT[®]-reagens) testas och ges ut oberoende. Därmed är det viktigt att använda lotnumret för volymer av rekonstitution och alkalisk förbehandlingslösning. Dessa finns på förpackningsmärkingen till Fungitell STAT[®]-standarden, på Fungitell STAT[®]-produktens analyscertifikat och på ACC-webbplatsen. Rekommendation: Skriv ner denna information på visuell snabbguide som medföljer, innan du påbörjar testet.

- Rekonstituera en ampull med Fungitell STAT[®]-standarden med den lotnummer-specifika volymen av LAL-reagensvatten och vortexblanda under 15 sekunder.
- Tillsätt den lotnummer-specifika volymen av alkalisk förbehandlingslösning.
- Vortexblanda under 15 sekunder och täck över flaskan.

8.5 Förbehandlande inkubation i röravläsaren

Inkubera rören med patientserumprov (från steg 8.3) och Fungitell STAT[®]-standardampullen (från steg 8.4) under 10 minuter vid 37 °C.

Obs: När du använder PKF08-instrumentet och sätter in ett rör i en brunn, ändras indikator från röd till grön. Tryck in röret helt tills indikatorn blir grön.

⚠ Var försiktig, rören är sköra. Om glasskärvor och vätskor tränger in i en mätstation i PKF08, kontakta Associates of Cape Cod, Inc., teknisk service.

- 8.6 **Preparera Fungitell STAT[®]-reagensrör**
 - Rekonstituera var och en av Fungitell STAT[®]-reagensampuller (märkta i steg 8.2 ovan) med 300 µL av LAL-reagensvatten.
 - Vortexblanda försiktigt i **maximalt** fem sekunder.
Obs: Fungitell STAT[®]-reagenserna innehåller ett antal aktiva proteiner som krävs för analysen och det rekommenderas att lösningen hanteras varsamt. En högsta inställning på 2 000 RPM rekommenderas för alla vortexprodukter. Blanda inte för mycket.
 - I slutet av förinkubationen:
 - Överför 75 µL av varje patientserumprovlösning i dess motsvarande Fungitell STAT[®]-reagensrör.
 - Överför 75 µL av Fungitell STAT[®]-standard till dess motsvarande Fungitell STAT[®]-reagensrör.

- Vortexblanda alla rör **maximalt** i fem sekunder och täck över rören.

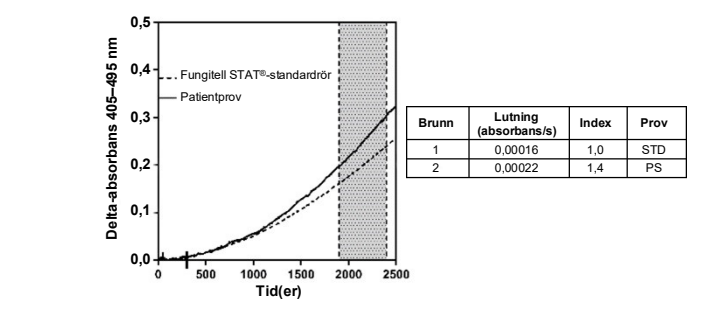
8.7 Starta körningen

- Sätt in rören i röravläsaren medan du bekräftar att vart och ett är i den avsedda brunnen.
- Starta den kinetiska avläsningen för en 40-minutersperiod, vid 37 °C.

9 Beräkna resultatn

9.1 Mätprincip

Fungitell STAT[®]-testresultaten ska användas som en hjälp vid diagnostisering av invasiv svampinfektion. Standardfrekvenserna i patientprovet och Fungitell STAT[®] deriveras från beräkningen av lutningen (frekvensen) mellan 1 900 och 2 400 från resultaten av delta-absorbansen 405 - 495 nm. Fungitell STAT[®]-indexresultaten erhålls från divisionen av lutningen för patientprovet genom lutningen för Fungitell STAT[®]-standarden (se figur 2).



Figur 2. **Exempel på Fungitell STAT[®]-kinetiska kurvor och dataanalys**
Det grå markerade området är området för fastställning av lutningen (1 900 till 2 400 sekunder), den fasta linjen representerar ett patientprov (PS) och den streckade linjen är Fungitell STAT[®]-Standard (STD). Lutningen för provet (dvs. 0,00022 absorbans/s) delad av lutningen hos Fungitell STAT[®]-standarden (dvs., 0,00016 absorbans/s) ger ett provindex på 1,4 för provet.

9.2 Vid användning av PKF08 med BG Analytics[®]-programvaran:

- Granskningen av kvalitetskriteriet utförs automatiskt av programvaran. Resultatet visas i den slutliga rapporten.
- För giltiga testkörningar fastställer BG Analytics[®]-programvaran ett indexvärde för varje prov, eller tilldelar ett tydligt negativt eller positivt resultat för provet.
- Om programvaran visar några indikatorer på ogiltiga parametrar i resultatutvärderingen, ska du följa anvisningarna i BG Analytics[®]-programvaruhandboken.

9.3 Vid användning av annan programvara:

Verifiera att alla kvalitetskontrollkriterier är uppfyllda.

10. Kvalitetskontroll

Kvalitetskontrollkriterieamanges nedan för resultaten av Fungitell STAT[®] Standard och patientserumprov, inklusive exempel på förväntade kinetiska kurvformer. Dessa kvalitetskontrollkriterier validerades i studierna som presenteras i avsnittet Prestandaegenskaper.

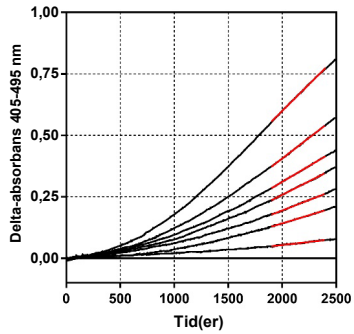
- För alla brunnnummer**, bekräfta tilldelning av Fungitell STAT[®]-standard eller provnummer

- För Fungitell STAT[®]-standardresultatet**,
 - korrelationskoefficienten (r) måste vara ≥0,980 och
 - lutningen måste vara inom det förväntade lutningsintervallet på 0,00010 – 0,00024 absorbans/sekund.
- Om Fungitell STAT[®]-standardresultatet inte uppfyller kriteriet nr 1 och nr 2, är körningen ogiltig och alla prover måste prepareras och testas igen.*

- Gör följande för alla patientprovresultat:**
 - Fastställ om resultatet kan vara utanför testets mätintervall**
 - Resultatet är troligen utanför intervallet på den **positiva** sidan om:
 - Y-skärningspunkten är positiv och
 - Den kinetiska kurvan passerar 0,4 i absorbans före 1 000 sekunder.
 - Resultatet är troligen utanför intervallet på den **negativa** sidan om:
 - Den kinetiska kurvan är positiv efter 500 sekunder och
 - Har en absorbans på ≥0,00 och <-0,07 i slutet av testet.
- Om provresultaten uppfyller båda kriterierna för antingen positivt eller negativt utanför intervall, behöver inte det allmänna kvalitetskontrollkriteriet nedan slutföras och indexvärdet ska **inte** beräknas. Alla resultat utanför intervallet på den positiva sidan ska rapporteras som "Positiva" och alla resultat utanför intervallet på den negativa sidan ska rapporteras som "Negativa".*

- B. Om det ovanstående kriteriet inte gäller, ska du verifiera den allmänna kvalitetskontrollen:**
 - den kinetiska kurvan måste vara positiv efter 500 sekunder,
 - den kinetiska kurvan måste ha en absobans på ≥0,00 i slutet av testet,
 - lutningen måste vara numeriskt positiv,
 - korrelationskoefficienten (r) måste vara ≥0,980 och
 - den kinetiska kurvan måste ha en uppåtgående, ökande kurvform som är konsekvent med exemplen som visas i **figur 3**.

Om provresultatet inte uppfyller det allmänna kvalitetskontrollkriteriet nr 1, 3-5, är provresultatet ogiltigt och provet måste testas igen. Alternativt ska en annan metod användas. Om provresultatet inte uppfyller kvalitetskontrollkriteriet nr 2, anger detta att provsignalen är låg. I detta fall ska användaren noggrant granska den angivna kurvan i sammanhanget och fastställa giltigheten i resultatn baserat på laboratoriets interna kvalitetssystem.



Figur 3. Exempel på lämpliga kinetiska kurvformer

Kinetiska kurvor ska ha en form med en uppgående, ökande kurva som i exempen ovan. Exempen på prover som visas här är från hela indexintervallet för Fungitell STAT®-analysen. Använd dessa exempel för att granska kvalitetskriteriet.

Obs:

- Alla användare av testet ska etablera ett kvalitetskontrollprogram för att försäkra sig om att testet utförs korrekt enligt gällande bestämmelser på plats.
- Det rekommenderas att testa serumkontrollprover (negativa, nära gränsvärdet eller starkt positiva) i sammanhanget av ytterligare laboratoriekontroller och god laboratoriesed. Dessa ingår inte i Fungitell STAT®-setet.

11. Tolkning av resultat

- Negativt resultat** Indexvärdet ≤0,74 tolkas som negativa resultat. Laboratoriet som utför testet ska informera den beställande läkaren om att inte alla svampinfektioner resulterar i förhöjda nivåer av (1→3)-β-D-glukan i serum. Vissa svampar, t.ex. klassen Cryptococcus^{16,17} producerar mycket låga nivåer av (1→3)-β-D-glukan. *Mucorales*, t.ex. *Absidia*, *Mucor* och *Rhizopus*¹⁷ producerar inte, såvitt känt, (1→3)-β-D-glukan. På liknande sätt producerar *Blastomyces dermatitidis*, i dess jästfas, föga (1→3)-β-D-glukan och blastomykospatienter har vanligen ej detekterbara nivåer av (1→3)-β-D-glukan i Fungitell STAT®-analysen¹⁸.
- Obestämt resultat** Indexvärdet från 0,75 till 1,1 anses vara ofullständiga (tveetydiga). Ytterligare provtagning och testning av sera rekommenderas. Frekvent provtagning och testning förbättrar användbarheten för diagnos.
- Positivt resultat** Indexvärdet ≥1,2 tolkas som ett positivt resultat. Ett positivt resultat betyder att (1→3)-β-D-glukan detekteras. Ett positivt resultat definierar inte förekomsten av sjukdom och ska användas tillsammans med andra kliniska fynd för att fastställa en diagnos.

12. Testets begränsningar

- Vävnadsställen med svampinfektion⁷, inkapsling, samt mängden av (1→3)-β-D-glukan som produceras av vissa svampar kan påverka serumkoncentrationen av denna analyt. Reducerad förmåga att föra ut (1→3)-β-D-glukan i blodomloppet kan minska förmågan att detektera vissa svampinfektioner.
- Vissa individer har (1→3)-β-D-glukanindexvärdet som hamnar inom den obestämda zonen. I sådana fall rekommenderas ytterligare övervakande testning.
- Frekvensen av patienttestning beror på den relativa risken för svampinfektion.
- Provtagningsfrekvenser på minst två till tre gånger per vecka rekommenderas för riskpatienter.
- Positiva resultat har hittats hos hemodialyspatienter^{19,20,39}, patienter som behandlats med vissa fraktionerade blodprodukter såsom serumalbumin och immunglobuliner^{23,24} samt i prover eller hos patienter som exponerats för gasväv och kirurgiska svampar som innehåller glukau. Patienter behöver 3-4 dagar för att återställa baslinjenivåerna av (1→3)-β-D-glukan i serum efter kirurgisk exponering för svampar och gasväv som innehåller (1→3)-β-D-glukan^{21,22}. Ta detta med i beräkningen vid tidsanpassningen av provtagning på kirurgipatienter.
- Prover som erhållits genom stick i hälen eller fingret är acceptabla eftersom den alkoholindränkta gasväv som används för att preparera stickstället (och, potentiellt, blodsamling på huden) har visat sig kontaminera proverna. I hittills utförda studier har inga skillnader observerats mellan prover som tagits via slang eller venpunktion.^{25,26}
- Testnivåer fastställdes på vuxna patienter. Normala nivåer och gränsvärdesnivåer för spädbarn och barn är under utredning^{27,28}.

13. Prestandaegenskaper

13.1 Förväntade värden

- Diagnostisk sensitivitet och diagnostisk specificitet för referensmetoden, Fungitell®-analys*** En prospektiv multicenterstudie, som utfördes för att fastställa den diagnostiska sensitiviteten och den diagnostiska specificiteten för Fungitell®-analysen (USA-predikat och CE-märkning av 2008) har visat att (1→3) β-D-glukanvärdet ökar vid olika svampinfektioner. När tecken och symptom förekommer vid nivån 80 pg/ml eller högre, så varierar det prediktiva värdet för patienten är positiv för en svampinfektion från 74,4 till 91,7 %. I frånvaro av tecken och symptom vid mindre än 60 pg/ml varierade det negativa prediktiva värdet från 65,1 till 85.1 %⁹.

- Fastställa Fungitell STAT®-gränsvärden*** Avidentifierade, frysta patientserumprover som samlats in för rutinsjukvård hos den avsedda populationen och mottagna vid Beacon Diagnostics Laboratory Inc för Fungitell®-testning användes för denna studies ändamål. Beacon Diagnostics Laboratory, Inc är en licensierad laboratoriedel för kliniska laboratorieförbättringar (CLIA) hos Associates of Cape Cod (ACC). En population med 93 avidentifierade patientserumprover ingick i studien med (1→3)-β-D-glukankoncentrationer, distribuerade över hela intervallet av Fungitell®-standardkurvan på 31 – 500 pg/ml. Fungitell STA T® gränsvärdesbedömning följt av ROC-kurvanalys (mottagarens funktionskaraktäristiska kurvor)³⁰. Resultaten angav att Fungitell STAT® β-glukanindexvärdet ≥1,2 ska tolkas som ett positivt resultat i linje med Fungitell®-produkten 80 pg/ml gränsvärde medan indexvärdet ≤0,74 ska tolkas som negativa resultat i linje med Fungitell®-produkten 60 pg/ml gränsvärde. Dessa gränsvärden validerades som en del av metodjämförelsestudien och beräkningen av den negativa procentöverensstämmelsen och den positiva procentöverensstämmelsen som visas nedan.

13.2. Metodjämförelsestudie

I likhet med gränsvärdesstudien, men med användning av en annan uppsättning prover, distribuerades också 488 avidentifierade, frysta patientserumprover med (1→3)-β-D-glukankoncentrationer över hela intervallet av Fungitell®-standardkurvan på 31 – 500 pg/ml och användes för metodjämförelsestudiens ändamål³⁰. Dessa innefattade 309 prover som hamnade inom den negativa zonen av Fungitell®-testresultaten, 143 prover som hamnade inom den positiva zonen av Fungitell® och 36 prover som hamnade inom den obestämda zonen av Fungitell® (**tabell 2**). Alla prover testades med både Fungitell STAT®- och Fungitell®-analyserna under denna studie. När prover som hamnade inom den obestämda zonen av Fungitell STAT® exkluderades från analysen, var det 290 prover kvar för den negativa procentöverensstämmelsens analys och 119 prover kvar för den positiva procentöverensstämmelsens analys.

Tabell 2. Fungitell STAT®-prestanda jämfört med Fungitell®					
		Fungitell®			
		Negativt	Obestämt	Positivt	Totalt
Fungitell STAT®	Negativt	283	17	1	301 (61,7 %)
	Obestämt	19	17	24	60 (12,3 %)
	Positivt	7	2	118	127 (26,0 %)
	Totalt	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)	

**Obestämda (dvs. tveetydiga) resultat ingår inte i analysen, om alla obestämda resultat anses vara mostridiga resultat (t.ex. falskt positiva eller falskt negativa) är prestandan enligt följande: PPA - 73,8 % (118/160), 95 % CI: (66,4 %, 80,0 %); NPA - 91,0 % (283/311), 95 % CI: (87,3 %, 93,7 %)*

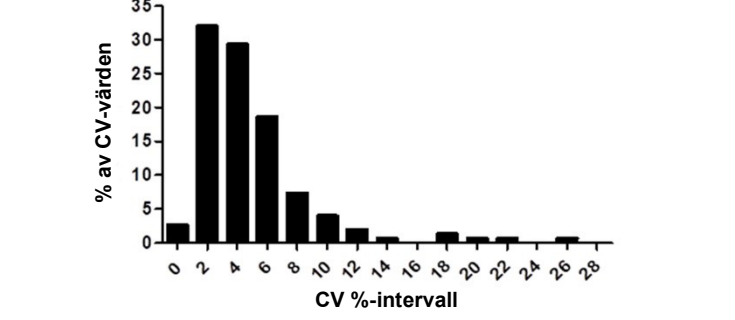
- Negativ procentöverensstämmelse** Tvåhundraåtiotre (283) av de 290 proverna som var negativa när de testades med Fungitell®-produkten var också negativa med Fungitell STAT®-analysen. Den beräknade negativa procentöverensstämmelsen (NPA) med Fungitell®-metoden var 97,6 % (95 % konfidensintervall: 95,4 %, 99,9 %) (**tabell 2**)
- Positiv procentöverensstämmelse** Ethundraarton (118) av de 119 proverna som var positiva när de testades med Fungitell®-produkten var också positiva med Fungitell STAT®-analysen. Den beräknade positiva procentöverensstämmelsen (PPA) med Fungitell®-metoden var 99,2 % (95 % konfidensintervall: 95,4 %, 99,2 %) (**tabell 2**).
- Mätintervall, linjäritet och noggrannhet** Indexresultaten var i intervallet från cirka 0,4 till 3,5, vilket täckte hela standardkurvan (31 – 500 pg/ml) av Fungitell®. Den linjära korrelationen mellan Fungitell®-koncentrationen och Fungitell STAT®-indexresultat var 0,92 (95 % konfidensintervall: 89,9 % och 93,6 %).

13.3 Analytisk studie mellan laboratorier

Fungitell STAT® utvärderades för precision (dvs. uppreparhet och reproducerbarhet), analytisk sensitivet och analytisk specificitet genom att spika humant serum med *Saccharomyces cerevisiae* (1→3)-β-D-glukan för att producera en panel med fem medlemmar bestående av ett lågt negativt prov, högt negativt prov (strax under det lägre gränsvärdet på 0,74), obestämt (tveetydigt) prov, lågt positivt prov (strax över det övre gränsvärdet på 1,2) och högt positivt prov (~2x över det övre gränsvärdet på 1,2). Panelen distribuerades till tre CLIA-laboratorier för testning med Fungitell STAT®-analysen. Varje laboratorium gav 150 datapunkter (dvs. 5 prover x triplikat per körning x två operatörer som utför en körning per dag x 5 dagar) för totalt 450 datapunkter och inklusive 30 körningar (dvs. Analyser) och 90 datapunkter per prov (dvs. Panelmedlem). Medelindexvärdet i studien som visas i **tabell 3** nedan är deriverade från data som tillhandahållits av de tre laboratorerna. Kolumnen med positiv procent representerar procentdelen av prover för en given panelmedlem som hamnade inom den positiva zonen. Bland dessa laboratorium var det positiva procentresultaten 1,1 % för det lågt negativa provet, 0 % för det högt negativa provet, 3,3 % för det obestämda provet, 96,7 % för det lågt positiva provet och 100 % för de högt positiva proverna.

Tabell 3. Analytisk studie mellan laboratorier					
	Medel-index	Standard-avvikelse	% CV	Positiv procent (antal pos. / antal testade)	Analytisk specificitet (sant negativ) och analytisk sensitivitet (sant positiv)
Lågt negativ	0,55	0,10	20,4 %	1,1 % (1/90)	89/90 sant negativ
Högt negativ	0,75	0,08	11,1 %	0 % (0/90)	90/90 sant negativ
Obestämt	0,94	0,10	11,1 %	3,3 % (3/90)	87/90 inte positiv
Lågt positiv	1,6	0,30	18,7 %	96,7 % (87/90)	87/90 sant positiv
Högt positiv	2,6	0,40	15,4 %	100 % (90/90)	90/90 sant positiv

Som anges i tabell 3, sträckte sig analysvariationen mellan laboratorier (dvs. % CV) från 11 till 20,4 % och fungerade som ett mått på reproducerbarhet. Analysvariationen mellan laboratorier sträckte sig från 0,4 % till 26,8 % och fungerade som ett mått på uppreparhet. Distributionen av analysen mellan laboratoriers % CV-intervall visas nedan i **figur 4**. Totalt var 94 % av CV-värden 10 % eller mindre och 75 % av CV-värden var 6 % eller mindre.



Figur 4. Distribution av analys mellan laboratoriers % CV-värden

13.4 Sannfördighet

För varje lot av Fungitell STAT®-produkten, kalibreras Fungitell STAT®-standarden (1→3)-β-D-glukankoncentration till 80 +/- 8 pg/ml med Fungitell®-referensmetoden och mot en intern (1→3)-β-D-glukan referensstandard.

13.5 Interfererande ämnen














Följande provförhållanden kan störa ett korrekt resultat av Fungitell STAT®-analysen:

- Missfärgade eller grumliga prover, t.ex. sådana som är kraftigt hemolyserade, lipemiska eller som innehåller överskott på bilirubin, kan orsaka optisk interferens för analysen. Om sådana prover testas, ska testresultaten undersökas avseende tecken på optisk interferens och/eller onormala kinetiska kurvmönster.
- Förhöjda nivåer av immunoglobulin G, som kan förekomma i serum på grund av multipelt myelom, kan resultera i utfällning i reaktionsblandning vid tillsats av Fungitell STAT® till förbehandlat serum³¹.
- Då detta skrevs hade ingen aktiverande faktor G ((1→3)-β-glukan detektionselement) av Fungitell®-reagensen beskrivits utom (1→3)-β-glukan. I vissa studier, där påståenden om korsreaktivitet gjorts, har behandling av det troliga aktiverande materialet med renat (1→3)-β-glukanas eliminerat signalen, vilket visar att den observerade aktiveringen berott på kontaminerande (1→3)-β-glukan¹². Kontaminering med serinproteas kan också resultera i para-nitroamilinutsläpp i Fungitell®-reaktionsblandningar, men dessa inaktiveras som en del av förbehandlingsprocessen.

14. Meta-analyser

Utöver detta har flera vetenskapligt granskade studier publicerats i ämnet stöd för (1→3)-β-D-glukan serum vid diagnos av invasiv svampsjukdom som innefattar meta-analyser av diagnostiska prestanda^{32,33,34,35,36,37,38,39}.

15. Symbolförklaring

	”Används senast”		”Temperaturbegränsning”
	”Innehåller tillräckligt med material för 'N' tester”		”Tillverkare”
	”Satskod”		”Se bruksanvisningen”
	”Medicinsk enhet för in vitro-diagnostik”		”Behörig representant”
	”Katalognr.”		”CE-märkning”
	”Endast receptbelagd”		”Häll borta från solljus”
	”Försiktighet”		

16. Auktoriserade representanter

Obs: allvarliga tillbud som har inträffat i relation till produkten ska rapporteras till tillverkaren och den behöriga myndigheten i den medlemsstat där användaren och/eller patienten har sin hemvist.

17. Kontaktinformation

Företagets huvudkontor
Associates of Cape Cod, Inc., 124 Bernard E. Saint Jean Drive
East Falmouth, MA 02536-4445 USA
Tel: +1 (888) 395-2221 eller +1 (508) 540-3444, Fax: +1 (508) 540-8680
E-post: custservice@acciusa.com, www.acciusa.com
Storbritannien
Associates of Cape Cod Int’l, Inc., Deacon Park, Moorgate Road
Knowsley, Liverpool L33 7RX, Storbritannien
Tel: (44) 151–547–7444, Fax: (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
Tel: (49) 61 05–96 10 0, Fax: (49) 61 05–96 10 15, E-post: service@acciusa.de, www.acciusa.de

18. Revisionshistorik

Rev 1-3: Lade till PKF08-PKG katalognr. och relaterade anvisningar, information om Fungitell STAT®-standards funktion som intern kontroll, kontaktinformation, tydliggöranden och formatering. Tydliggjorde allmänt kvalitetskontrollkriterium nr 3. Lade till provstabilitetsdata och fastställande av gränsvärde, avsnitt om mätintervall -linjäritet -noggrannhet och sannfördighet.

Rev 4: Ändrade EG-representant, ändrade värdet 0,03 till 0,00 i avsnittet kvalitetskontroll och mindre ändringar för tydlighet.

Rev 5: EG-representant Emergo Europe borttagen.

19. Referenser

- Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-galcan 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) Concensus 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.Litvinseva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgrurich, D.E., Kerkring, 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., 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.

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., Uchura, 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., Mitutake, K., Maesaki, S., Tanaka, K.-I., Ishikawa, N., and Hara, K. 1995. Plasma (1→3)-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 International 60: 319-323.

20.Kato, A., Takita, T, Furuhashi, M., Takahashi, T., Manyama, 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., 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.

22.Mohr, J., Paetznick, V., Rodriguez, J., Finkelman, M., Cocanour, C., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2005. A prospective pilot survey of β-galcan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) ICAC 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;17:118-22.

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.Posteroaro 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.

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-galcan test in children. Clin. Vaccine Immunol. 14: 924-925.

28.Goudjil, S., Kongofo, 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, Ntzioza 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 systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECL-3). Clin Infect Dis. 2012 ; 54:633-43.

35.Onishi A1, 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 jirovecii pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2012 ; 50:7-15.