

Test auf (1→3)-β-D-Glukan in Serum



PN002603-de Rev7 REF FT007

2025-04-11

Die Gebrauchsanweisung in Ihrer Sprache finden Sie auf www.fungitell.com.

1. Verwendungszweck

Der Fungitell STAT®-Test ist ein kolorimetrischer Test auf Basis eines Proteasezymogens 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 relevanter Pilze¹, kann als Hilfsmittel bei der Diagnose tiefzitzender Mykosen und Fungämien herangezogen werden². Ein positives Ergebnis zeigt nicht an, welche Pilzgattung die Infektion verursachen könnte.

(1→3)-β-D-Glukan-Indexwerte sollten in Verbindung mit anderen diagnostischen Verfahren, wie beispielsweise mikrobiologischen Kulturen, der histologischen Untersuchung von Biopsieproben und radiologischen Untersuchungen, angewandt werden. *Dieses Produkt ist ein In-vitro-Diagnostikum und nur für Fachanwender bestimmt.*

Das Produkt ist ein In-vitro-Diagnostikum und nicht für den häuslichen Gebrauch bestimmt. Es ist nicht für Kinder geeignet.

2. Zusammenfassung und Erläuterung

Es ist eine Zunahme der Inzidenz von Pilzinfektionen durch opportunistische Pathogene festzustellen, vor allem bei immunkompromiierten 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 erhalten^{6,7}. 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 finden^{8,9}. Die Diagnose invasiver Mykosen und Fungämien beruht üblicherweise auf unspezifischen diagnostischen oder radiologischen Techniken. Vor kurzem wurden biologische Marker für Pilzinfektionen den verfügbaren Diagnosemethoden hinzugefügt².

Opportunistische Pilzpathogene sind unter anderem *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acremonium 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^{1,5,10,11}.

3. Verfahrensprinzip
Der Fungitell STAT®-Test (Best.-Nr. FT007, Associates of Cape Cod, Inc.) ist eine Designmodifikation des Fungitell® (Best.-Nr. FT001, Associates of Cape Cod, Inc. bzw. ACC)-Testformats. Der Fungitell STAT®-Test (CE-gekennzeichnetes Produkt 2019) wurde entwickelt, um dem Bedarf nach einem Testformat für den Einmalgebrauch und einer kleineren Kitgröße im Vergleich zum 96-Well-Plattenformat des Fungitell®-Tests (USA-Prädikat und CE-gekennzeichnetes Produkt 2008) gerecht zu werden.

Der Fungitell STAT®-Test ermöglicht eine qualitative Bestimmung 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-Boc-Leu-Gly-Arg-pNA abspaltet. Dabei entsteht ein Chromophor, para-Nitroanilin (pNA), der bei 405 nm absorbiert. Der unten beschriebene Fungitell STAT®-Kinetiktest beruht auf der Bestimmung der Rate des von einer Patientenserumprobe verursachten Anstiegs der optischen Dichte. Diese Rate wird mit der Rate der Zunahme der optischen Dichte des Fungitell STAT®-Standards verglichen, um einen Index zu erhalten. Der Fungitell STAT®-Standard ist auf 80 +/- 8 pg/ml kalibriert, was dem positiven Cut-off für den Fungitell®-Test entspricht. Dieser Indexwert der Patientenserumprobe wird qualitativ als negatives, ambivalentes oder positives Ergebnis gemäß den Indexwertbereichen in **Tabelle 1** unten interpretiert.

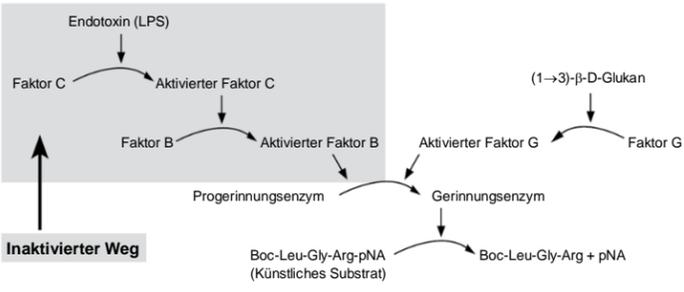


Abbildung 1. *Limulus*-Amöbozyten-Lysat-Weg

Tabelle 1. Fungitell STAT®-Indexbereiche	
Ergebnis	Indexwert
Negativ	≤ 0,74
Ambivalent	0,75–1,1
Positiv	≥ 1,2

4. Mit dem Fungitell STAT®-Produkt geliefertes Material
Das Fungitell STAT®-Produkt ist ein *In-vitro*-Diagnostikum.

Das folgende, mit jedem Produkt gelieferte Material ist ausreichend für insgesamt 10 Reaktionen (basierend auf den 10 Röhrchen mit Fungitell STAT®-Reagenz). Jedes Produkt enthält außerdem 5 Fungitell STAT®-Standardröhrchen.

- Fungitell STAT®-Reagenz, ein lyophilisiertes LAL, das für (1→3)-β-D-Glukan spezifisch ist (10 Röhrchen)

Das Fungitell STAT®-Reagenz besteht aus Limulus(Pfeilschwanzkrebs)-Amöbozyten-Lysat sowie kolorimetrischem Boc-Leu-Gly-Arg-pNA-Substrat und Tris-Puffer. Es enthält keine menschlichen oder Säugetierproteine. Fungitell STAT®-Reagenz ist frei von interferierenden Mengen an (1→3)-β-D-Glukan.
- Fungitell STAT®-Glukanstandard (5 Röhrchen) lyophilisiertes (1→3)-β-D-Glukan.

Der Fungitell STAT®-Glukanstandard besteht aus D-Lactose und (1→3)-β-D-Glukan, die aus Saccharomyces-cerevisiae-Hefeextrakt gewonnen werden.

Interne Kontrolle: Die (1→3)-β-D-Glukan-Konzentration des Fungitell STAT®-Standards ist auf den positiven Grenzwert des Fungitell®-Produkts (USA-Prädikat und CE-Zeichen 2008) und gegen einen internen Referenzstandard kalibriert. Der Fungitell STAT®-Standard enthält eine bekannte Menge an Glukan. Die resultierenden Werte werden im Abschnitt „Qualitätskontrolle“ beschrieben und dienen als interne Kontrolle für den Fungitell STAT®-Test.
- Gebrauchsanweisung
- Visuelle Kurzanleitung

5. Erforderliches, jedoch nicht mitgeliefertes Material
Alle Materialien müssen frei von interferierendem Glukan sein.

- LAL-Reagenzwasser* (5,5-ml-Fläschchen, Best.-Nr. W0051-10)
- Alkalische Vorbehandlungslösung 0,125 M KOH und 0,6 M KCl* (2,5-ml-Fläschchen, Best.-Nr. APS51-5)
- Pipetten zur Abgabe von Volumina von 20–200 µl und 100–1000 µl
- Pipettenspitzen* (250 µl – Best.-Nr. PPT25 und 1000 µl – Best.-Nr. PPT10)
- Lange Pipettenspitzen* (20–200 µl, Best.-Nr. TPT50)
- Teströhrchen* für die Vorbereitung von Patientenproben und die Kombination von Serumvorbehandlungslösungen (12 x 75 mm, Best.-Nr. TB240-5)
- Röhrchen-Photometer und Software für Kinetiktests
 - PKF08 8-Well-Röhrchen-Photometer mit Inkubationsfunktion (PKF08-1, Lab Kinetics, LLC)** mit Beta Glucan Analytics (BG Analytics® oder BG Analytics®-Software), BG Analytics®-Softwarehandbuch und BG Analytics®-Systemverifizierungsprotokoll** (BGA007, Associates of Cape Cod, Inc.). Das PKF08-Instrument und die BG Analytics®-Software werden von Associates of Cape Cod, Inc. (Best.-Nr. PKF08-PKG**) geliefert. Das PKF08-PKG wurde für die Verwendung mit dem Fungitell STAT®-Test validiert **oder**
 - Röhrchen-Photometer mit Inkubationsfunktion (37 °C), das bei 405 nm und 495 nm messen kann und über einen Bereich von mindestens 0–1,0 Absorptionseinheiten verfügt, gekoppelt mit einer geeigneten computerbasierten Software für Kinetiktests, die in der Lage ist, die Reaktionskinetik zu analysieren, und die außerdem die Überprüfung der im Abschnitt „Qualitätskontrolle“ der Gebrauchsanweisung aufgeführten Kriterien zu unterstützen.
- Sterile, glukangfreie Röhrchen zur Aliquotierung von Proben. Es können Röhrchen verwendet werden, die als RNase-, DNase- und pyrogenfrei geprüft sind.
- Parafilm®

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

***Benutzerhandbücher können von der ACC-Website heruntergeladen werden: www.fungitell.com.*

- Lagerung der Reagenzien**
 - Das Kit im Lieferzustand in der Originalverpackung, vor Sonnenlicht geschützt und bei 2 °C bis 8 °C lagern.
 - Fungitell STAT®-Reagenz und Fungitell STAT®-Standard sind zur Verwendung innerhalb von maximal 1 Stunde nach der Rekonstitution vorgesehen.

- ⚠️ Warnungen und Vorsichtshinweise**
 - 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.
 - Tragen Sie beim Umgang mit biologischen Proben, die infektiös oder gefährlich sein können, Schutzhandschuhe. Die behandschuhten Hände sollten stets als kontaminiert betrachtet werden; halten Sie Ihre behandschuhten Hände von Augen, Mund und Nase fern. Tragen Sie einen Augenschutz und eine chirurgische Maske, wenn die Möglichkeit einer Aerosolkontamination besteht.
 - Produkte mit beschädigten Bestandteilen dürfen nicht verwendet werden.
 - Entsorgung: Rückstände von Chemikalien und Präparationen gelten im Allgemeinen als gefährliche Abfälle. Die Entsorgung dieser Art von Abfällen wird durch nationale und regionale Gesetze und Vorschriften geregelt. Für Auskunft zur Entsorgung gefährlicher Abfälle wenden Sie sich an Ihre örtlichen Behörden oder Abfallmanagementunternehmen.
 - Die Sicherheitsdatenblätter** für das Fungitell STAT®-Reagenz, den Fungitell STAT®-Standard, das LAL-Reagenzwasser und die alkalische Vorbehandlungslösung können von der ACC-Website heruntergeladen werden: www.acciusa.com.

7.1 Verfahrensbezogene Vorsichtsmaßnahmen

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

- Zur Durchführung des Tests muss eine saubere Umgebung geschaffen werden.
- Es ist zu beachten, dass Glukan und eine 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.
- Mögliche Kontaminationsquellen sind u. a. zellulosehaltige Materialien wie Gaze, Papiertücher und Pappe, Glaspipetten mit Wattestopfen und Pipettenspitzen mit Zellulosefiltern. Auch chirurgische Mullbinden und Schwämme können große Mengen an (1→3)-β-D-Glukan freisetzen^{21,22}. Weitere Informationen zu patientenbezogenen Kontaminationsquellen finden Sie im Abschnitt „Grenzen des Tests“.
- Verwenden Sie die geöffneten Fläschchen mit der alkalischen Vorbehandlungslösung und dem LAL-Reagenzwasser unverzüglich und verwenden Sie diese Materialien nicht erneut, wenn eine mögliche Kontamination zu befürchten ist.
- Das Fungitell STAT®-Reagenz und der Fungitell STAT®-Standard werden als eine gepaarte Charge abgegeben. Aus diesem Grund sollten keine Fungitell STAT®-Reagenz- und Fungitell STAT®-Standardkomponenten aus anderen Produktchargen verwendet werden. Es wird daher

empfohlen, übrig gebliebene Fungitell STAT®-Standards zu entsorgen, sobald alle in einer Packung enthaltenen Fungitell STAT®-Reagenzröhrchen aufgebraucht sind.

- Materialien nach Ablauf ihres Verfalldatums nicht mehr verwenden.

- 7.2 Handhabung der Proben**
 - Die Blutentnahme und die Serumpräparation müssen in Übereinstimmung mit den geltenden örtlichen Vorschriften erfolgen. Probennahme: Für die Serumaufbereitung können Blutproben in sterilen Serumvorbereitungs- oder Serum-Trennröhrchen (SST) entnommen werden.
 - Probenlagerung: Serumproben können bei 2 °C bis 8 °C bis zu 15 Tage gelagert oder bei -20 °C bis zu 27 Tage oder bei -80 °C bis zu 4 Jahre eingefroren werden.
 - Probenkennzeichnung: Proben sind nach den anerkannten Vorgehensweisen der medizinischen Einrichtung (Labor) deutlich zu kennzeichnen.

- 7.3 Hinweise zum Test:**
 - Wenden Sie gute Laborpraktiken gemäß Ihren örtlichen Vorschriften an. Dieser Test ist empfindlich gegenüber Kontamination und Pipettierungsgenauigkeiten.
 - Um die Sicherheit des Anwenders bei der Arbeit mit Serumproben zu gewährleisten und die Möglichkeit einer Kontamination durch (1→3)-β-D-Glukan aus der Umgebung während des Prozesses zu verringern, wird empfohlen, in einer biologischen Sicherheitswerkbank zu arbeiten.
 - Um unnötiges Einbringen und Entnehmen von Glasfläschchen in die und aus der biologischen Sicherheitswerkbank zu vermeiden, wird empfohlen, das Vortex-Gerät innerhalb der biologischen Sicherheitswerkbank anzubringen (solange dadurch nicht der kritische Luftstrom beeinträchtigt wird).
 - Es wird empfohlen, lange Pipettenspitzen zu verwenden, um Kreuzkontaminationen zwischen den Fläschchen zu vermeiden.

- Ein Fungitell STAT®-Standard (Röhrchen mit roter Kappe und einem mit roten Linien gekennzeichneten Etikett) sollte immer unter den gleichen Bedingungen und zur gleichen Zeit wie die Patientenprobe(n) innerhalb eines Laufs verarbeitet werden. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da das Ergebnis des Tests in einem Index (Probe/Standard) der kinetischen Reaktionsraten (bzw. Steigungen, OD/s) der Patientenprobe und des Fungitell STAT®-Standards besteht.
- Es wird empfohlen, während des Verfahrens getrennte Röhrchenständer zu verwenden, einen für die Probenvorbereitungsröhrchen und einen für die Reagenzröhrchen, um Verwechslungen und Kreuzkontaminationen zu vermeiden.
- Es wird empfohlen, das Röhrchen, das den Fungitell STAT®-Standard enthält, an einer definierten und gleichbleibenden Position im Röhrchenständer, im Inkubator und im Reader zu platzieren. Verwenden Sie im PKF08-Photometer die erste Well auf der linken Seite, die mit „Standard“ beschriftet ist.
- Vergewissern Sie sich am Ende jedes Mischschritts durch Sichtprüfung, dass die Lösung homogen gemischt ist.

- 8. Verfahren**
Das Fungitell STAT®-Produkt enthält eine visuelle Kurzanleitung mit Abbildungen und einer Zusammenfassung der Funktionen des PKF08-Instruments und der BG Analytics®-Software.

Die folgenden Verfahren sind bei Verwendung des PKF08-Instruments und der BG Analytics®-Software bereits voreingestellt: Instrumenteneinrichtung, Auswertung der Ergebnisse und Qualitätskontrolle. Für weitere Informationen ziehen Sie das Benutzerhandbuch der BG Analytics®-Software zurate oder wenden Sie sich an den Hersteller.

- 8.1 Instrumenteneinrichtung und Testprogrammierung**
 - 8.1.1 Bei Verwendung des PKF08 mit der BG Analytics®-Software:**
Schalten Sie das Instrument ein und folgen Sie den Anweisungen der BG Analytics®-Software. Ausführliche Informationen finden Sie im Handbuch zu BG Analytics®.

- 8.1.2 Bei Verwendung eines anderen Instruments und anderer Software** sollten die folgenden Bedingungen erfüllt sein:
 - Das Instrument sollte in der Lage sein, eine Temperatur von 37 °C ± 1 °C zu erreichen und zu halten.
 - Das Instrument und die Software müssen in der Lage sein, die optische Dichte im Zeitverlauf (Kinetikmodus) bei zwei Wellenlängen zu messen. Typischerweise sollten diese Wellenlängen auf 405 nm und 495 nm eingestellt werden.
 - Stellen Sie den Kinetikmodus auf eine Leselänge von 40 Minuten (2400 Sekunden) ein. Stellen Sie das Intervall für die Kinetikmessung auf das für die Software/das Instrument zulässige Minimum ein.
 - Die Messung sollte sofort nach dem Einsetzen der Probe beginnen.
 - Entnehmen Sie dem Softwarehandbuch, wie Sie aus dem Datensatz eine Ratenmessung (Steigung) berechnen können. Für die Zwecke dieses Tests wird dies im Allgemeinen durch die Durchführung einer linearen Regression der kinetischen Daten über den empfohlenen Zeitraum erreicht. Stellen Sie die lineare Regressionsberechnung so ein, dass sie in einem Bereich zwischen 1900 und 2400 Sekunden ausgeführt wird, indem Sie die Funktion „Slice“ (Zeitfenster) der Software verwenden.

- 8.2 Beschriften der Röhrchen**
 - Beschriften Sie ein leeres Röhrchen für jede zu untersuchende Patientenserumprobe.
 - Beschriften Sie ein Fungitell STAT®-Reagenzröhrchen für jede zu untersuchende Patientenserumprobe.
 - Beschriften Sie ein Fungitell STAT®-Röhrchen für den Fungitell STAT®-Standard.

- 8.3 Vorbereiten der Patientenserumprobe**
 - Patientenproben mindestens 20 Sekunden lang auf dem Vortex mischen, um sie zu homogenisieren.

Hinweis: Der Gefriervorgang kann zu einer Heterogenität der Probe führen, da der wachsende Eiskristall Wasser aus der Probe aufnimmt, wodurch ihr die darin gelösten Stoffe entzogen werden.
 - Die Patientenprobe und alkalische Vorbehandlungslösung im Verhältnis 1:4 in das entsprechend beschriftete leere Röhrchen geben. Die empfohlenen Volumina sind 50 µl Patientenprobe und 200 µl alkalische Vorbehandlungslösung.

Hinweis: Die alkalische Vorbehandlungslösung wandelt Glukane mit Dreifachhelix zu einzelsträngigen Glukanen um^{14,15}, die im Test reaktiver sind. Der alkalische pH-Wert inaktiviert außerdem die Proteasen und Inhibitoren im Serum, die den Test beeinflussen können²⁴.
 - 15 Sekunden lang auf dem Vortex mischen und abdecken.

- 8.4 Vorbereiten des Fungitell STAT®-Standards**

Hinweis: Jedes Produkt (Fungitell STAT®-Standard und Fungitell STAT®-Reagenzienpaar) wird unabhängig voneinander getestet und freigegeben. Daher ist es wichtig, die für die Chargennummer spezifischen Volumina der Rekonstitutionslösung und alkalischen Vorbehandlungslösung zu verwenden. Diese befinden sich auf dem Verpackungsetikett des Fungitell STAT®-Standards, auf dem Analysezertifikat des Fungitell STAT®-Produkts und stehen

aufßerdem auf der ACC-Website zur Verfügung. Empfehlung: Notieren Sie diese Informationen in der mitgelieferten visuellen Kurzanleitung, bevor Sie mit dem Test beginnen.

- Ein Fläschchen Fungitell STAT®-Standard mit dem für die Chargennummer spezifischen Volumen LAL-Reagenzwasser rekonstituieren und 15 Sekunden lang auf dem Vortex mischen.
- Das für die Chargennummer spezifische Volumen alkalische Vorbehandlungslösung zugeben. 15 Sekunden lang auf dem Vortex mischen und abdecken.

8.5 Vorbehandlungsinkubation im Röhrchen-Photometer

Die Röhrchen mit Patientenserumproben (aus Schritt 8.3) und das Fläschchen mit dem Fungitell STAT®-Standard (aus Schritt 8.4) 10 Minuten lang bei 37 °C inkubieren.

Hinweis: Bei der Verwendung des PKF08-Instruments wechselt beim Einsetzen eines Röhrchen in eine Well wechselt eine Anzeige von rot nach grün. Das Röhrchen vollständig einschieben, bis die Anzeige nach grün wechselt.

⚠️ Vorsicht, die Röhrchen sind zerbrechlich. Bei Eindringen von Glasscherben und Flüssigkeiten in eine Messstation des PKF08 wenden Sie sich an den Technischen Kundendienst von Associates of Cape Cod, Inc.

- 8.6 Vorbereiten der Fungitell STAT®-Reagenzröhrchen**
 - Rekonstituieren Sie jedes der Fläschchen mit dem Fungitell STAT®-Reagenz (in Schritt 8.2 beschriftet) mit 300 µl LAL-Reagenzwasser.
 - Nicht länger** als 5 Sekunden vorsichtig auf dem Vortex mischen.

Hinweis: Das Fungitell STAT®-Reagenz enthält eine Reihe aktiver Proteine, die für den Test erforderlich sind, und es wird empfohlen, die Lösung vorsichtig zu handhaben. Für jede Art von Vortex-Mixer wird eine maximale Einstellung von 2000 U/min empfohlen. Nicht übermischen.
 - Nach abgeschlossener Vorinkubation:
 - 75 µl jeder Patientenserum-Probenlösung in das entsprechende Fungitell STAT®-Reagenzröhrchen überführen.
 - 75 µl Fungitell STAT®-Standard in das entsprechende Fungitell STAT®-Reagenzröhrchen überführen.
 - Alle Röhrchen **nicht länger** als 5 Sekunden vortexen und abdecken.

- 8.7 Starten des Laufs**
 - Die Röhrchen in das Röhrchen-Photometer einsetzen und sicherstellen, dass sich jedes Röhrchen in der vorgesehenen Well befindet.
 - Die Kinetikmessung starten und über einen Zeitraum von 40 Minuten bei 37 °C laufen lassen.

9 Berechnung der Ergebnisse

9.1 Messprinzip
Die Ergebnisse des Fungitell STAT®-Tests sollten als Hilfsmittel bei der Diagnose einer invasiven Pilzinfektion herangezogen werden. Die Raten der Patientenprobe und des Fungitell STAT®-Standards werden durch Berechnung der Steigung (Rate) zwischen 1900 und 2400 aus den Delta-OD-Messwerten bei den Wellenlängen 405–495 nm ermittelt. Die Werte des Fungitell STAT®-Index ergeben sich aus der Division der Steigung der Patientenprobe durch die Steigung des Fungitell STAT®-Standards (siehe Abbildung 2).

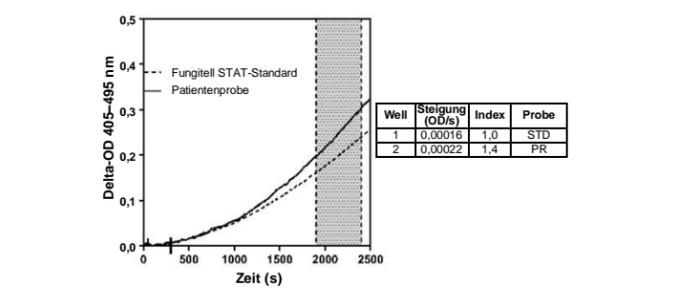


Abbildung 2. Beispiel für Fungitell STAT®-Kinetikkurven und -Datenanalyse
Der grau unterlegte Bereich ist der Bereich der Steigungsbestimmung (1900 bis 2400 Sekunden), die durchgezogene Linie stellt eine beispielhafte Patientenprobe (PS) dar und die gestrichelte Linie zeigt den Fungitell STAT®-Standard (STD). Die Steigung der Probe (d. h. 0,00022 OD/s) dividiert durch die Steigung von 80 pg/ml Fungitell STAT®-Standard (d. h. 0,00016 OD/s) ergibt einen Index von 1,4 für die Probe.

- 9.2 Bei Verwendung des PKF08 mit der BG Analytics®-Software:**
 - Die Überprüfung der Qualitätskontrollkriterien wird automatisch von der Software durchgeführt. Das Ergebnis wird im Abschlussbericht angezeigt.
 - Bei gültigen Testläufen ermittelt die BG Analytics®-Software für jede Probe einen Indexwert oder ordnet der Probe ein eindeutig negatives oder positives Ergebnis zu.
 - Wenn die Software bei der Ergebnisauswertung Hinweise auf ungültige Parameter anzeigt, folgen Sie den Anweisungen im Handbuch der BG Analytics®-Software.

- 9.3 Bei Verwendung anderer Software:**
Stellen Sie sicher, dass alle Qualitätskontrollkriterien erfüllt sind.

10. Qualitätskontrolle
Nachfolgend sind die Qualitätskontrollkriterien für die Ergebnisse von Testläufen mit dem Fungitell STAT®-Standard und Patientenserumproben aufgeführt, einschließlich Beispiele für erwartete Kinetikkurvenformen. Diese Qualitätskontrollkriterien wurden im Rahmen der im Abschnitt „Leistungsmerkmale“ vorgestellten Studien validiert.

- Überprüfen Sie **bei allen Wellnummern** die korrekte Zuordnung der Fungitell STAT®-Standard- bzw. Probennummern.

- Für das Ergebnis des Fungitell STAT®-Standards**
 - muss der Korrelationskoeffizient (r) ≥ 0,980 sein und
 - die Steigung muss innerhalb des erwarteten Steigungsbereichs von 0,00010–0,00024 OD/s liegen.

Wenn das Ergebnis des Fungitell STAT®-Standards die Kriterien 1 und 2 nicht erfüllt, ist der Lauf ungültig und alle Proben müssen erneut vorbereitet und getestet werden.

- Gehen Sie bei allen Patientenergebnissen wie folgt vor:**
 - Überprüfen Sie, ob das Ergebnis möglicherweise außerhalb des Messbereichs des Tests liegt

- Das Ergebnis liegt wahrscheinlich nach der **positiven** Seite hin außerhalb des Bereichs, wenn:
 - der Y-Achsenabschnitt positiv ist und die Kinetikkurve 0,4 OD vor 1000 Sekunden schneidet.
- Das Ergebnis liegt wahrscheinlich nach der **negativen** Seite hin außerhalb des Bereichs, wenn:
 - die Kinetikkurve nach 500 Sekunden positiv ist und
 - am Ende des Tests einen OD-Wert von ≥ 0,00 und < 0,07 aufweist.

*Wenn das Probenergebnis beide Kriterien für die positive oder negative Bereichsüberschreitung erfüllt, müssen die folgenden allgemeinen Qualitätskontrollkriterien nicht mehr überprüft werden, und der Indexwert sollte **nicht** berechnet werden. Alle Ergebnisse, die nach der positiven Seite hin außerhalb des Bereichs liegen, sollten als „positiv“ und alle Ergebnisse, die nach der negativen Seite hin außerhalb des Bereichs liegen, sollten als „negativ“ betrachtet werden.*

- B. Wenn die oben genannten Kriterien nicht zutreffen, müssen die allgemeine Qualitätskontrollkriterien überprüft werden:**
- die Kinetikkurve muss nach 500 Sekunden positiv sein,
 - die Kinetikkurve muss am Ende des Tests einen OD-Wert ≥ 0,00 aufweisen,
 - die Steigung muss numerisch positiv sein,
 - muss der Korrelationskoeffizient (r) ≥ 0,980 sein und
 - die Kinetikkurve muss eine ansteigende Kurvenform aufweisen, die den in **Abbildung 3** dargestellten Beispielen entspricht.

Entspricht das Probenergebnis nicht den allgemeinen Qualitätskontrollkriterien 1, 3–5, ist das Probenergebnis ungültig und die Probe muss erneut getestet werden. Alternativ dazu sollte eine andere Methode verwendet werden.

Wenn das Probenergebnis nicht dem Qualitätskontrollkriterium 2 entspricht, deutet dies darauf hin, dass das Probensignal zu schwach ist. In diesem Fall sollte der Benutzer die erhaltene Kurve sorgfältig im Kontext prüfen und die Gültigkeit der Ergebnisse auf der Grundlage des laborinternen Qualitätssystems bestimmen.

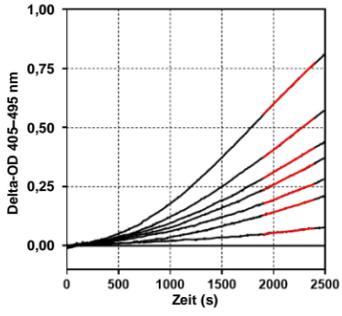


Abbildung 3. Beispiele für geeignete Kinetikkurvenformen

Die Kinetikkurven sollten wie in den obigen Beispielen eine ansteigende Kurvenform aufweisen. Die hier gezeigten Probenbeispiele wurden aus dem gesamten Indexbereich des Fungitell STAT®-Tests entnommen. Verwenden Sie diese Beispiele, um die Qualitätskontrollkriterien zu überprüfen.

Hinweis:

- Jeder Anwender des Tests sollte ein Qualitätskontrollprogramm gemäß den Vorschriften der jeweiligen Einrichtung etablieren, um die Befähigung zur Durchführung des Tests sicherzustellen.
- Es wird empfohlen, im Rahmen weiterer Laborkontrollen und einer guten Laborpraxis Serumkontrollproben (negativ, grenzwertnah oder stark positiv) zu testen. Diese sind nicht im Fungitell STAT®-Kit enthalten.

11. Auswertung der Ergebnisse

- Negatives Ergebnis**

Indexwerte ≤ 0,74 werden als negative Ergebnisse interpretiert.

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*^{16,17}, produzieren sehr wenig (1→3)-β-D-Glukan. *Mucorales* wie *Absidia*, *Mucor* und *Rhizopus*^{1,17} sind nicht bekannt dafür, (1→3)-β-D-Glukan zu produzieren. Gleichermaßen produziert *Blastomyces dermatitidis* in der Hephasphase 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 kann¹⁸.
- Ambivalentes Ergebnis**

Indexwerte von 0,75 bis 1,1 gelten als nicht eindeutig (ambivalent). Es empfiehlt sich die Entnahme und die Testung weiterer Seren. Häufige Probennahme und Testung verbessern den Nutzen für die Diagnosestellung.
- Positives Ergebnis**

Indexwerte ≥ 1,2 werden als positives Ergebnis gewertet. 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.

12. Grenzen des Tests

- Der Gewebeernt der Pilzinfektion⁷, die Verkapselung und die Menge an von bestimmten Pilzen produziertem (1→3)-β-D-Glukan können die Serumkonzentration dieses Analyten beeinflussen. Eine verminderte Fähigkeit, (1→3)-β-D-Glukan in den Blutkreislauf abzugeben, kann die Fähigkeit zum Nachweis bestimmter Pilzinfektionen verringern.
- Manche Personen weisen (1→3)-β-D-Glukan-Indexwerte auf, die in den ambivalenten Bereich fallen. 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^{19,20,39} und Testpersonen, die mit bestimmten fraktionierten Blutprodukten wie Serumalbumin und Immunglobulinen behandelt worden sind^{23,24}, sowie bei 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. Ein umfassender Überblick über die Faktoren, die zu falsch

positiven (1→3)-β-D-Glukanen beitragen, ist in Finkelman, M.A., Journal of Fungi (2021)⁴⁰ zu finden.

- Proben, die mit der Fersen- oder Fingerpunktionsmethode 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^{25,26}.
- Die Testkonzentrationen wurden bei erwachsenen Testpersonen bestimmt. Normal- und Grenzwertkonzentration für Säuglinge und pädiatrische Patienten sind Gegenstand der Forschung^{27,28}.

13. Leistungsmerkmale

13.1 Erwartete Werte

- Diagnostische Sensitivität und diagnostische Spezifität der Referenzmethode, Fungitell®-Test***

Eine prospektive multizentrische Studie, die zur Bestimmung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität des Fungitell®-Tests (USA-Prädikat und CE-Zeichen 2008) durchgeführt wurde, hat gezeigt, dass die (1→3)-β-D-Glukan-Werte bei einer Vielzahl von 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 %²⁹.

- Bestimmung der Fungitell STAT®-Cut-off-Werte***

Für diese Studie wurden anonymisierte, gefrorene Patientenserumproben verwendet, die im Rahmen der klinischen Routineversorgung der Zielpopulation entnommen wurden und bei Beacon Diagnostics Laboratory, Inc. für Fungitell®-Tests eingegangen sind. Beacon Diagnostics Laboratory, Inc. ist ein lizenziertes CLIA-Labor (Clinical Laboratory Improvement Amendments) und gehört zu Associates of Cape Cod (ACC). Eine Population von 93 anonymisierten Patientenserumproben mit (1→3)-β-D-Glukan-Konzentrationen, die über den gesamten Bereich der Fungitell®-Standardkurve von 31–500 pg/ml verteilt waren, wurde in die Studie aufgenommen. Die Bewertung des Fungitell STAT®-Cut-off-Punktes erfolgte mittels ROC-Kurvenanalyse (Receiver Operating Characteristic Curves)³⁰. Die Ergebnisse zeigten, dass Fungitell STAT-β-Glukan-Indexwerte ≥ 1,2 als positives Ergebnis hinsichtlich des Cut-off-Werts von 80 pg/ml des Fungitell®-Produkts zu interpretieren sind, während Indexwerte ≤ 0,74 als negative Ergebnisse hinsichtlich des Cut-off-Werts von 60 pg/ml des Fungitell®-Produkts zu interpretieren sind. Diese Cut-off-Werte wurden im Rahmen der Methodenvergleichsstudie validiert und die Berechnung der negativen prozentualen Übereinstimmung und der positiven prozentualen Übereinstimmung wird im Folgenden dargestellt.

13.2 Methodenvergleich

Es wurden ähnlich wie bei der Cut-off-Wert-Studie, jedoch unter Verwendung eines anderen Probenatzes, 488 anonymisierte, gefrorene Patientenserumproben, ebenfalls mit (1→3)-β-D-Glukan-Konzentrationen, die über den gesamten Bereich der Fungitell®-Standardkurve von 31–500 pg/ml verteilt waren, für die Zwecke der Methodenvergleichsstudie verwendet³⁰. Darunter befanden sich 309 Proben, die in den negativen Bereich der Fungitell®-Testergebnisse fielen, 143 Proben, die in den positiven Fungitell®-Bereich fielen, und 36 Proben, die in den ambivalenten Fungitell®-Bereich fielen (Tabelle 2). Alle Proben wurden im Rahmen dieser Studie sowohl mit dem Fungitell STAT®- als auch mit dem Fungitell®-Test untersucht. Nachdem Proben, die in den ambivalenten Fungitell STAT®-Bereich fielen, von der Analyse ausgeschlossen wurden, blieben 290 Proben für die Analyse der negativen prozentualen Übereinstimmung und 119 Proben für die Analyse der positiven prozentualen Übereinstimmung übrig.

Tabelle 2. Leistung von Fungitell STAT® im Vergleich zu Fungitell®					
		Fungitell®			
		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 (negative prozentuale Übereinstimmung):	PPA (positive prozentuale Übereinstimmung):		
		97,6 % [*] (283/290)	99,2 % [*] (118/119)		
		95 % CI: (95,4, 99,9)	95 % CI: (95,4, 99,9)		

^{}Ambivalente (d. h. zweifelhafte) Ergebnisse werden nicht in die Analyse einbezogen; wenn alle ambivalenten Ergebnisse als diskordante Ergebnisse (z. B. falsch positiv oder falsch negativ) betrachtet werden, ergibt sich folgende Leistung: 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**

Zweihundertdreißig (283) der 290 Proben, die bei der Untersuchung mit dem Fungitell®-Produkt als negativ bestimmt wurden, wurden auch mit dem Fungitell STAT®-Test als negativ bestimmt. Die mit der Fungitell®-Methode berechnete negative prozentuale Übereinstimmung (NPA) betrug 97,6 % (95%-Konfidenzintervall: 95,4 %, 99,9 %) (Tabelle 2).
- Positive prozentuale Übereinstimmung**

Einhundertachtzehn (118) der 119 Proben, die bei der Untersuchung mit dem Fungitell®-Produkt als positiv bestimmt wurden, wurden auch mit dem Fungitell STAT®-Test als positiv bestimmt. Die mit der Fungitell®-Methode berechnete positive prozentuale Übereinstimmung (PPA) betrug 99,2 % (95%-Konfidenzintervall: 95,4 %, 99,9 %) (Tabelle 2).
- Messbereich, Linearität und Genauigkeit**

Die Indexergebnisse reichten von etwa 0,4 bis 3,5 und deckten die Standardkurve (31–500 pg/ml) des Fungitell® ab. Die lineare Korrelation zwischen der Fungitell®-Konzentration und den Ergebnissen des Fungitell STA[®]-Index betrug 0,92 (95%-Konfidenzintervall: 89,9 % und 93,6 %).

Hinweis: Bei Verwendung des PKF08 mit der BG Analytics®-Software wird das Fungitell STAT®-Indexergebnis zur Bestimmung der Kategorisierung genutzt. Ein geschätzter pg/ml-Wert wird nur zu Referenzzwecken angegeben.

13.3 Analytische Laborvergleichsstudie

Der Fungitell STAT®-Test wurde auf seine Präzision (d. h. Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit), analytische Sensitivität und analytische Spezifität hin bewertet, indem Humanserum mit *Saccharomyces cerevisiae* (1→3)-β-D-Glukan aufgestockt wurde, um ein fünffaches Panel zu erstellen, das aus einer niedrig negativen Probe, einer hoch negativen Probe (knapp unter dem unteren Cut-off von 0,74), einer ambivalenten (diskordanten) Probe, einer niedrig positiven Probe (knapp über dem oberen Cut-off von 1,2) und einer hoch positiven Probe (~2-fach über dem oberen Cut-off von 1,2) bestand. Das Panel wurde an drei CLIA-Labore zur Untersuchung mit dem Fungitell STAT®-Test verteilt. Jedes Labor lieferte 150 Datenpunkte (d. h. Dreifachtest mit jeweils 5 Proben pro Lauf durch zwei Bediener, die über 5 Tage jeweils einen Lauf pro Tag durchführen), sodass insgesamt 450 Datenpunkte vorlagen, die 30 Läufe (d. h. Tests) und 90 Datenpunkte pro Probe (d. h. Panelmitglied) umfassten. Die in der nachstehenden **Tabelle 3** dargestellten mittleren Indexwerte der Studie wurden aus den von den drei Laboren vorgelegten Daten abgeleitet. Die Spalte „Prozent positiv“ gibt den Prozentsatz der Proben eines bestimmten Panelmitglieds an, die in den positiven Bereich fielen. Bei allen drei Laboren betrugen die Prozent-positiv-Ergebnisse 1,1 % für die niedrig negative Probe, 0 % für die hoch negative Probe, 3,3 % für die ambivalente Probe, 96,7 % für die niedrig positive Probe und 100 % für die hoch positiven Proben.

Tabelle 3. Analytische Laborvergleichsstudie					
	Mittlerer Index	Standardabweichung	% CV	Prozent positiv (Anzahl pos./Anzahl getestet)	Analytische Spezifität (wahr negativ) und analytische Sensitivität (wahr positiv)
Niedrig negativ	0,55	0,10	20,4 %	1,1 % (1/90)	89/90 wahr negativ
Hoch negativ	0,75	0,08	11,1 %	0 % (0/90)	90/90 wahr negativ
Ambivalent	0,94	0,10	11,1 %	3,3 % (3/90)	87/90 nicht positiv
Niedrig positiv	1,6	0,30	18,7 %	96,7 % (87/90)	87/90 wahr positiv
Hoch positiv	2,6	0,40	15,4 %	100 % (90/90)	90/90 wahr positiv

Wie in Tabelle 3 angegeben, lag die Inter-Assay-Variabilität (d. h. der prozentuale CV-Wert [% CV]) zwischen 11 % und 20,4 % und diente als Maß für die Reproduzierbarkeit. Die Intra-Assay-Variabilität lag im Bereich von 0,4 % bis 26,8 % und diente als Maß für die Wiederholbarkeit. Die Verteilung des Intra-Assay-%CV-Bereichs ist in **Abbildung 4** dargestellt. Insgesamt lagen 94 % der CV-Werte bei 10 % oder weniger und 75 % der CV-Werte bei 6 % oder weniger.

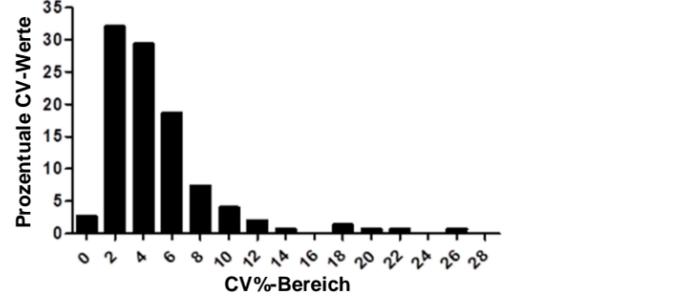


Abbildung 4. Verteilung der Intra-Assay-Werte in % CV

13.4 Richtigkeit

Für jede Charge des Fungitell STAT®-Produkts wird die (1→3)-β-D-Glukan-Konzentration des Fungitell STAT®-Standards mithilfe der Fungitell®-Referenzmethode und gegen einen internen (1→3)-β-D-Glukan-Referenzstandard auf 80 +/- 8 pg/ml kalibriert.

13.5 Interferierende Substanzen

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

- Verfärbte oder trübe Proben, beispielsweise solche, die stark hämolysiert, lipämisch oder stark bilirubinhalting 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.
- 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 führen³¹.
- Bis heute ist keine weitere aktivierende Substanz für den Faktor G ((1→3)-β-Glukan-Nachweiselement) des Fungitell®-Reagenzes mit Ausnahme von (1→3)-β-Glukan bekannt. In einigen Studien, in denen Aussagen über Kreuzreaktivität gemacht wurden, hat die Behandlung des angeblich aktivierenden Materials mit gereinigter (1→3)-β-Glukanasase das Signal eliminiert, was zeigt, dass die beobachtete Aktivierung auf eine Kontamination mit (1→3)-β-Glukan zurückzuführen war¹². Eine Serinproteasen-Kontamination kann auch zur Freisetzung von para-Nitroanilin in Fungitell®-Reaktionsmischungen führen, diese werden jedoch im Rahmen des Vorbehandlungsprozesses inaktiviert.

14. 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^{32,33,34,35,36,37,38,39}.

15. Symbollegende

	Verwendbar bis		Gebrauchsanweisung beachten
	Inhalt ausreichend für „N“ Tests		Bevollmächtigter in der EU
	Chargenbezeichnung		CE-Zeichen
	In-vitro-Diagnostikum		Verschreibungspflichtig
	Bestellnummer		Vorsicht
	Temperaturbegrenzung		Vor Sonnenlicht schützen

	Hersteller		Importeur
	Bevollmächtigter in der Schweiz		

16. Bevollmächtigter/Importeur

	Bevollmächtigter in der Schweiz MedEnvoy Switzerland Gotthardstrasse 28, 6302 Zug, Schweiz		Importeur MedEnvoy Global B.V. Prinses Margrietplantsoen 33- Suite 123 2595 AM The Hague, Niederlande
--	---	--	--

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

Hinweis: Alle im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetretenen schwerwiegenden Vorkommnisse sind dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zu melden, in dem der Anwender und/oder der Patient ansässig sind/ist.

17. Kontaktdaten

Konzernzentrale
Associates of Cape Cod, Inc.
124 Bernard E. Saint Jean Drive, E. Falmouth, MA 02536-4445, USA
Tel.: 888 395-2221 oder 508 540-3444, Fax: 508 540-8680
E-Mail: custservice@acciua.com • www.acciua.com

Vereinigtes Königreich/Europa
Associates of Cape Cod Int’l, Inc.
Unit 1 F/G/H Academy Business Park, Lees Road
Knowsley, Liverpool L33 7SA, Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 151 547-7444, Fax: +44 151 547-7400
E-mail: info@acciuk.co.uk • www.acciuk.co.uk

18. Revisionsverlauf

Rev. 1-3: PKF08-PKG-Best.-Nr. und zugehörige Anweisungen hinzugefügt; Details über Fungitell STAT®-Standard als interne Kontrolle, Kontaktinformationen, Klarstellungen und Formatierung. Klärung der allgemeinen Qualitätskontrollkriterien Nr. 3. Daten zur Probenstabilität und zur Bestimmung des Cut-off-Wertes hinzugefügt; Abschnitte „Messbereich, Linearität und Genauigkeit“ sowie „Richtigkeit“ hinzugefügt. Rev. 4: EU-Bevollmächtigten geändert, Wert 0,03 im Abschnitt „Qualitätskontrolle“ in 0,00 geändert sowie kleinere Änderungen zur Klarstellung. Rev. 5: EU-Bevollmächtigten Emergo Europe entfernt. Rev. 6: Aktualisierte Symbole verwendet. MedEnvoy als EU-Importeur hinzugefügt und ACC Europe GmbH aus Abschnitt 17 entfernt. Aktualisierte Symbole verwendet. Name und Adresse des EU-Bevollmächtigten, des Importeurs in der Schweiz und des Bevollmächtigten in der Schweiz hinzugefügt. Rev. 7: Klarstellung der Lagerung der Reagenzien. Hinzugefügt, dass ein geschätzter pg/ml-Wert für Fungitell; mit dem PKF08-BGA-Bericht bereitgestellt wird, Logo aktualisiert und Verweis auf die ACC-Website für den Zugriff auf die Kennzeichnung zu www.fungitell.com geändert.

19. Referenzen

- Odabasi, Z., Patznick, 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/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.
- Litvinetsva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgrulich, 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 amoebocyte 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.

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., 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., Hata, 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-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, L., 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., 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-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 systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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 Oct 20;11(10):e0164978. doi: 10.1371/journal.pone.0164978. eCollection 2016.
40. Finkelman M. Specificity Influences in (1→3)-β-d-Glucan-Supported Diagnosis of Invasive Fungal Disease. *J. Fungi (Basel)* 2020 Dec 29;7(1):14