

Αυτά τα κριτήρια ελέγχου ποιότητας επικυρώθηκαν κατά τη διάρκεια των μελετών που παρουσιάστηκαν στην ενότητα «Χαρακτηριστικά απόδοσης».

- Για όλους τον αριθμούς βαθθρίων**, επιβεβαιώστε την εκχώρηση του αριθμού του Προτύπου Fungitell STAT® ή του Δείγματος

- Για το αποτέλεσμα του Προτύπου Fungitell STAT®**,
 - Ο συντελεστής συσχέτισης (r) πρέπει να είναι ≥ 0,980 και
 - η κλίση πρέπει να βρίσκεται εντός του αναμενόμενου εύρους τιμών κλίσης 0,00010 – 0,00024 OD/δευτερόλεπτα.

Αν το αποτέλεσμα του Προτύπου Fungitell STAT® δεν πληροί τα κριτήρια 1 και 2, η εκτέλεση είναι μη έγκυρη και όλα τα δείγματα θα πρέπει να προετοιμαστούν εκ νέου και να εξεταστούν.

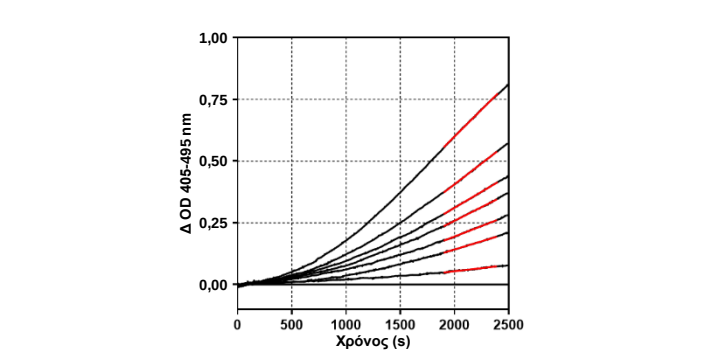
- Για όλα τα αποτελέσματα δείγματος ασθενούς, προβείτε στα ακόλουθα:**
 - Καθορίστε αν το αποτέλεσμα μπορεί να βρίσκεται στο εύρος τιμών μέτρησης της εξέτασης**
 - Το αποτέλεσμα είναι πιθανόν εκτός εύρους τιμών στη **θετική** πλευρά, αν:
 - Το σημείο τομής Y είναι θετικό και
 - Η καμπύλη κινητικής υπερβεί την τιμή 0,4 OD πριν από 1000 δευτερόλεπτα.
 - Το αποτέλεσμα είναι πιθανόν εκτός εύρους τιμών στην **αρνητική** πλευρά, αν:
 - Η καμπύλη κινητικής είναι θετική μετά από 500 δευτερόλεπτα και
 - Έχει OD ≥0,00 και <0,07 στο τέλος της εξέτασης.

Αν το αποτέλεσμα του Δείγματος πληροί και τα δύο κριτήρια, για είτε θετική είτε αρνητική τιμή εκτός εύρους, δεν είναι απαραίητο να πληρούνται τα παρακάτω γενικά κριτήρια ελέγχου ποιότητας (QC) και δεν θα πρέπει να υπολογιστεί η τιμή δείκτη. Όλα τα αποτελέσματα εκτός εύρους στη θετική πλευρά θα πρέπει να αναφέρονται ως «Θετικά» και όλα τα αποτελέσματα εκτός εύρους στην αρνητική πλευρά θα πρέπει να αναφέρονται ως «Αρνητικά».

- Αν τα παραπάνω κριτήρια δεν ισχύουν, επαληθεύστε το γενικό QC:**
 - Η καμπύλη κινητικής πρέπει να είναι θετική μετά από 500 δευτερόλεπτα,
 - Η καμπύλη κινητικής πρέπει να έχει OD ≥ 0,00 στο τέλος της εξέτασης,
 - Η κλίση πρέπει να είναι αριθμητικά θετική,
 - Ο συντελεστής συσχέτισης (r) πρέπει να είναι ≥ 0,980 και
 - Η καμπύλη κινητικής πρέπει να έχει σχήμα ανοδικά αυξανόμενης καμπύλης συμβατή με τα παραδείγματα που παρουσιάζονται στην **Εικόνα 3**.

Αν το αποτέλεσμα Δείγματος δεν πληροί τα γενικά κριτήρια QC 1, 3-5, το αποτέλεσμα του δείγματος δεν είναι έγκυρο και το δείγμα πρέπει να εξεταστεί και πάλι. Εναλλακτικά, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια διαφορετική μέθοδος.

Αν το αποτέλεσμα του Δείγματος δεν πληροί το κριτήριο QC 2, συνεπάγεται ότι το σήμα δείγματος είναι χαμηλό. Στην περίπτωση αυτή, ο χρήστης θα πρέπει να ανασκοπεί την παρεχόμενη καμπύλη προσεκτικά εντός του πλαισίου της συγκεκριμένης περίπτωσης και να καθορίσει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων με βάση το εργαστηριακό σύστημα εσωτερικού ελέγχου.



Εικόνα 3. Παραδείγματα κατάρλληλων σχημάτων καμπύλης κινητικής
Οι καμπύλες κινητικής θα πρέπει να έχουν σχήμα με ανοδικά αυξανόμενης καμπύλης, όπως στα παραπάνω παράδειγμα. Τα παραδείγματα δειγμάτων που εμφανίζονται εδώ είναι από το εύρος τιμών δείκτη του προσδιορισμού Fungitell STAT®. Χρησιμοποιήστε αυτά τα παραδείγματα για να ανασκοπήσετε τα κριτήρια ποιότητας.

- Σημείωση:**
- Κάθε χρήστης της εξέτασης θα πρέπει να καθιερώσει ένα πρόγραμμα ελέγχου ποιότητας για να διασφαλιστεί η επάρκεια στην πραγματοποίηση της εξέτασης σύμφωνα με τους κανονισμούς που ισχύουν στην τοποθεσία τους.
 - Συνιστάται να εξεταστούν τα δείγματα ελέγχου ορού (αρνητικά, πλησίον της οριακής τιμή ή έντονα θετικά) στο πλαίσιο περαιτέρω εργαστηριακών ελέγχων και ορθής εργαστηριακής πρακτικής. Αυτά δεν περιλαμβάνονται στο kit του Fungitell STAT®.

11. Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

- Αρνητικό αποτέλεσμα**

Οι τιμές δείκτη ≤ 0,74 ερμηνεύονται ως αρνητικά αποτελέσματα.

Το εργαστήριο που πραγματοποιεί την εξέταση θα πρέπει να ενημερώσει τον ιατρό που τη ζητήσει ότι δεν προκαλούν αυξημένα επίπεδα (1→3)-β-D-γλυκάνης στον ορό όλες οι μυκητιασικές λοιμώξεις. Ορισμένοι μύκητες, όπως το γένος *Cryptococcus*^{16,17}, παράγουν πολύ χαμηλά επίπεδα (1→3)-β-D-γλυκάνης. Οι μύκητες *Mucorales*, όπως οι *Absidia*, *Mucor* και *Rhizopus*^{1,17} δεν είναι γνωστό ότι παράγουν (1→3)-β-D-γλυκάνη. Παρομοίως, ο *Blastomyces dermatitidis*, στη φάση του ζυμομύκητα, παράγει μικρή ποσότητα (1→3)-β-D-γλυκάνης και οι ασθενείς με βλαστομυκητίαση έχουν συνήθως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (1→3)-β-D-γλυκάνης στον προσδιορισμό Fungitell STAT®¹⁸.
- Απροσδιόριστο αποτέλεσμα**

Οι τιμές δείκτη από 0,75 έως 1,1 θεωρούνται αμφίβολα (αμφίσημα). Συνιστάται η πρόσθετη δειγματοληψία και η εξέταση των ορών. Η συχνή δειγματοληψία και η εξέταση βελτιώνει τη χρησιμότητα της διάγνωσης.
- Θετικό αποτέλεσμα**

Οι τιμές δείκτη ≥ 1,2 ερμηνεύονται ως θετικό αποτέλεσμα. Ένα θετικό αποτέλεσμα σημαίνει ότι ανιχνεύτηκε (1→3)-β-D-γλυκάνη. Ένα θετικό αποτέλεσμα δεν καθορίζει την παρουσία νόσου και θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κλινικά ευρήματα για την τεκμρίωση της διάγνωσης.

12. Περιορισμοί της εξέτασης

- Οι θέσεις των ιστών στις οποίες αναπτύσσεται η μυκητιασική λοίμωξη⁷, η εγκύστωση και η ποσότητα της (1→3)-β-D-γλυκάνης που παράγεται από ορισμένους μύκητες μπορεί να επηρεάσουν τη συγκέντρωση αυτής της αναλύμενης ουσίας στον ορό. Η μειωμένη δυνατότητα απόδοσης της (1→3)-β-D-γλυκάνης στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να μειώσει τη δυνατότητα ανίχνευσης ορισμένων μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Ορισμένα άτομα έχουν τιμές δείκτη (1→3)-β-D-γλυκάνης, τα οποία εμπίπτουν στην απροσδιόριστη ζώνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστώνται πρόσθετες εξετάσεις επιτήρησης. Η συχνότητα της εξέτασης των ασθενών θα εξαρτηθεί από τον σχετικό κίνδυνο μυκητιασικής λοίμωξης. Συνιστώνται ρυθμοί δειγματοληψίας τουλάχιστον δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.
- Έχουν βρεθεί θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση^{19,20,39}, άτομα που λαμβάνουν ορισμένα προϊόντα κλασμάτων αίματος, όπως αλβουμίνη και ανασοφαρίνες ορού^{23,24}, καθώς και σε παρασκευάσματα ή άτομα που έχουν εκτεθεί σε γάζα ή χειρουργικούς σπόγγους που περιέχουν γλυκάνη. Μετά από χειρουργική έκθεση έχει καταδειχθεί ότι γάζα που περιέχουν (1→3)-β-D-γλυκάνη, τα επίπεδα (1→3)-β-D-γλυκάνης στο ορό των ασθενών χρειάζονται 3 – 4 ημέρες για να επανέλθουν στην τιμή βάσης^{21,22}. Αντίστοιχα, αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον χρόνο πραγματοποίησης δειγματοληψίας χειρουργικών ασθενών. Μια ενδOLEXής ανασκόπηση των παραγόντων που συμβάλλουν στα ψευδώς θετικά αποτελέσματα (1→3)-β-D-γλυκάνης, αναφέρεται στο άρθρο Finkelman, M.A., Journal of Fungi (2021)⁴⁰.
- Τα δείγματα που λαμβάνονται με μεθόδους τρυπήματος της πτέρνας ή του δακτύλου δεν είναι αποδεκτά, καθώς η εμποτισμένη με αλκοόλη γάζα που χρησιμοποιείται για την προετοιμασία της θέσης (και, δινητικά, η λίμνιση αίματος στην επιφάνεια του δέρματος) έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί μόλυνση των δειγμάτων. Σε μέχρι σήμερα μελέτες, δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές μεταξύ των δειγμάτων που λαμβάνονται από γραμμές αμοληψίας ή φλεβοπαρακέντησης^{25,26}.
- Τα επίπεδα της εξέτασης καθιερώθηκαν σε ενήλικους ασθενείς. Τα φυσιολογικά επίπεδα και τα επίπεδα του ορίου αποκοπής (cut-off) σε βρέφη και παιδιά βρίσκονται υπό διερεύνηση^{27,28}.

13. Χαρακτηριστικά απόδοσης

13.1 Αναμενόμενες τιμές

- Διαγνωστική ευαισθησία και διαγνωστική ειδικότητα της μεθόδου αναφοράς του προσδιορισμού Fungitell®**

Μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη που διεξάχθηκε για να προσδιοριστεί η διαγνωστική ευαισθησία και η διαγνωστική ειδικότητα του προσδιορισμού Fungitell® (τεχνολογικό προϊόν που έλαβε τη σήμανση CE το 2008) έχε δείξει ότι οι τιμές (1→3)-β-D-γλυκάνης αυξάνονται σε διάφορες μυκητιασικές λοιμώξεις. Όταν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα σε επίπεδο 80 pg/ml ή μεγαλύτερο, η προγνωστική αξία της θετικού τηςας ενός ασθενούς για μια μυκητιασική λοίμωξη κυμαίνεται από 74,4 έως 91,7%. Απουσία σημείων και συμπτωμάτων σε επίπεδο χαμηλότερο από 60 pg/ml, οι αρνητικές προγνωστικές τιμές κυμαίνονταν από 65,1% έως 85,1%²⁹.

- Προσδιορισμός των τιμών αποκοπής του Fungitell STAT®**

Τα αποταυτοποιημένα, κατενυγμένα δείγματα ορού ασθενών που συλλέχθηκαν για κλινική φροντίδα ρουτίνας του προοριζόμενου πληθυσμού και ελήφθησαν στο Beacon Diagnostics Laboratory, Inc για τις εξετάσεις Fungitell® χρησιμοποιήθηκαν για τον σκοπό της παρούσας μελέτης. Η εταιρεία Beacon Diagnostics Laboratory, Inc είναι ένα αδειοδοτημένο εργαστήριο βάσει των κανονισμών Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) και ανήκει στην εταιρεία Associates of Cape Cod (ACC). Ένας πληθυσμός 93 αποταυτοποιημένων δειγμάτων ορού ασθενών συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη με συγκεντρώσεις (1→3)-β-D-γλυκάνης που κατανέμονται στο πλήρες εύρος τιμών της πρότυπης καμπύλης Fungitell® που κυμαίνεται μεταξύ 31 – 500 pg/ml. Η αξιολόγηση του ορίου αποκοπής του Fungitell STAT® ακολουθήσε την ανάλυση των καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (Receiver Operating Characteristic Curves, ROC)³⁰. Τα αποτελέσματα υποδήλωσαν ότι οι τιμές δείκτη β-γλυκάνης ≥ 1,2 του Fungitell STAT θα ερμηνεύονται ως θετικό αποτέλεσμα που συνάδει με την τιμή αποκοπής 80 pg/ml του προϊόντος Fungitell®, ενώ οι τιμές δείκτη ≤ 0,74 θα ερμηνεύονται ως αρνητικά αποτελέσματα που συνάδουν με την τιμή αποκοπής 60 pg/ml του προϊόντος Fungitell®. Αυτές οι τιμές αποκοπής επικυρώθηκαν στο πλαίσιο της μελέτης Σύγκρισης Μεθόδων και του υπολογισμού της Συμφωνίας Αρνητικού Ποσοστού και της Συμφωνίας Θετικού Ποσοστού που παρουσιάζονται παρακάτω.

13.2. Σύγκριση μεθόδων

Ομοίως με τη μελέτη της τιμής αποκοπής, αλλά χρησιμοποιώντας ένα διαφορετικό σύνολο δειγμάτων, χρησιμοποιήθηκαν και 488 αποταυτοποιημένα, κατενυγμένα δείγματα ορού ασθενών με συγκεντρώσεις (1→3)-β-D-γλυκάνης που κατανέμονται στο πλήρες εύρος της πρότυπης καμπύλης του Fungitell® που κυμαίνεται μεταξύ 31 – 500 pg/ml για τον σκοπό της μεθόδου σύγκρισης μεθόδων³⁰. Αυτές περιλάμβαναν 309 δείγματα που βρίσκονταν εντός της Αρνητικής ζώνης των αποτελεσμάτων της εξέτασης Fungitell®, 143 δείγματα που βρίσκονταν εντός της Θετικής ζώνης του Fungitell® και 36 δείγματα που βρίσκονταν εντός της Απροσδιόριστης ζώνης του Fungitell® (Πίνακας 2). Όλα τα δείγματα εξετάστηκαν και με τους δύο προσδιορισμούς Fungitell STAT® και Fungitell® κατά τη διάρκεια της παρούσας μελέτης. Όταν αποκλείστηκαν από την ανάλυση, δείγματα που βρίσκονταν στην απροσδιόριστη ζώνη του Fungitell STAT®, υπήρξαν 290 εναπομείναντα δείγματα για την ανάλυση συμφωνίας αρνητικού ποσοστού και 119 εναπομείναντα δείγματα στην ανάλυση συμφωνίας θετικού ποσοστού.

Πίνακας 2. Απόδοση του Fungitell STAT® σε σύγκριση με το Fungitell®					
		Fungitell®			
		Αρνητικό	Απροσδιόριστο	Θετικό	Σύνολο
Fungitell STAT®	Αρνητικό	283	17	1	301 (61,7%)
	Απροσδιόριστο	19	17	24	60 (12,3%)
	Θετικό	7	2	118	127 (26,0%)
	Σύνολο	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)	

**Στην ανάλυση δεν περιλαμβάνονται απροσδιόριστα (δηλαδή, αμφίσημα) αποτελέσματα. Αν όλα τα απροσδιόριστα αποτελέσματα θεωρηθούν ασύμφωνα αποτελέσματα (π.χ. ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά), η απόδοση είναι η ακόλουθη: PPA - 73,8% (118/160), 95% CI: (66,4%, 80,0%); NPA - 91,0% (283/311), 95% CI: (87,3%, 93,7%)*

- Συμφωνία αρνητικού ποσοστού**

Διακόσια ογδόντα τρία (283) από 290 δείγματα που ήταν αρνητικά όταν εξετάστηκαν με το τεχνολογικό προϊόν Fungitell® ήταν επίσης αρνητικά με τον προσδιορισμό Fungitell STAT®. Η

- συμφωνία του υπολογισμένου αρνητικού ποσοστού (NPA) με τη μέθοδο Fungitell® ήταν 97,6% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 95,4%, 99,9%) (Πίνακας 2)
- Συμφωνία θετικού ποσοστού**

Εκατό δεκαοκτώ (118) από 119 δείγματα που ήταν θετικά όταν εξετάστηκαν με το τεχνολογικό προϊόν Fungitell® ήταν επίσης θετικά με τον προσδιορισμό Fungitell STAT®. Η συμφωνία του υπολογισμένου θετικού ποσοστού (PPA) με τη μέθοδο Fungitell® ήταν 99,2% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 95,4%, 99,9%) (Πίνακας 2)
- Εύρος τιμών μέτρησης, γραμμικότητα και ακρίβεια**

Τα αποτελέσματα του δείκτη κυμαίνονταν από περίπου 0,4 έως 3,5 και κάλυπταν την πρότυπη καμπύλη (31 – 500 pg/ml) του Fungitell®. Η γραμμική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του Fungitell® και των αποτελεσμάτων του δείκτη του Fungitell STAT® ήταν 0,92 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 89,9% και 93,6%).

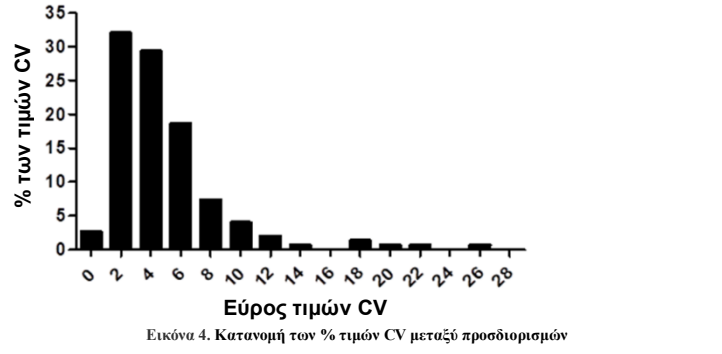
Σημείωση: Κατά τη χρήση του PKF08 με το λογισμικό BG Analytics®, τα αποτελέσματα του Fungitell STAT® χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της κατηγοριοποίησης. Η εκτιμώμενη τιμή pg/ml παρέχεται μόνο για αναφορά.

13.3 Αναλυτική διεργαστηριακή μελέτη

Το Fungitell STAT® αξιολογήθηκε για πιστότητα (δηλαδή, επαναληπτικότητα και αναπαραγωμότητα), αναλυτική ευαισθησία και αναλυτική ειδικότητα με ενοφθαλμιμό του ανθρώπινου ορού με (1→3)-β-D-γλυκάνη των ζυμομυκήτων *Saccharomyces cerevisiae* για να δημιουργηθεί ένα πενταμελές πάνελ που αποτελείται από ένα χαμηλά αρνητικό δείγμα, ένα υψηλά αρνητικό δείγμα (μόλις κάτω από το χαμηλότερο όριο αποκοπής 0,74), ένα απροσδιόριστο (αμφίσημο) δείγμα, ένα χαμηλά θετικό δείγμα (μόλις πάνω από το ανώτερο όριο αποκοπής 1,2) και υψηλά θετικό δείγμα (~2x πάνω από το ανώτερο όριο αποκοπής 1,2). Το πάνελ κατανεμήθηκε σε τρία εργαστήρια CLIA για εξέταση με τον προσδιορισμό Fungitell STAT®. Κάθε εργαστήριο παρέιχε 150 σημεία δεδομένων (δηλαδή, 5 δείγματα x τριπλούν ανά εκτέλεση x δύο χειριστές που πραγματοποιούν μια εκτέλεση την ημέρα x 5 ημέρες) για συνολικά 450 σημεία δεδομένων και περιλαμβάνουν 30 εκτελέσεις (δηλαδή, προσδιορισμοί) και 90 σημεία δεδομένων ανά δείγματα (δηλαδή, μέλος πάνελ). Οι μέσες τιμές δείκτη της μελέτης που παρουσιάζονται στον παρακάτω **Πίνακα 3** προκύπτουν από τα δεδομένα που παρέχονται από τα τρία εργαστήρια. Η στήλη Ποσοστό Θετικό αντιπροσωπεύει το ποσοστό των δειγμάτων για ένα δεδομένο μέλος πάνελ που βρέθηκε εντός της Θετικής ζώνης. Ανάμεσα και στα τρία εργαστήρια, τα αποτελέσματα Ποσοστό Θετικό ήταν 1,1% για το Χαμηλά Αρνητικό δείγμα, 0% για το Υψηλά Αρνητικό δείγμα, 3,3% για το Αδιευκρίνιστο δείγμα, 96,7% για το Χαμηλά Θετικό δείγμα και 100% για τα Υψηλά Θετικά δείγματα.

Πίνακας 3. Αναλυτική διεργαστηριακή μελέτη					
	Μέση τιμή δείκτη	Τυπική απόκλιση	% CV	Ποσοστό θετικό (Αριθμός θετικών/Αριθμός εξετασθέντων)	Αναλυτική ειδικότητα (αλθθώς αρνητικό) και αναλυτική ευαισθησία (αλθθώς θετικό)
Χαμηλά αρνητικό	0,55	0,10	20,4%	1,1 (1/90)	89/90 Αλθθώς αρνητικό
Υψηλά Αρνητικό	0,75	0,08	11,1%	0% (0/90)	90/90 Αλθθώς αρνητικό
Απροσδιόριστο	0,94	0,10	11,1%	3,3 (3/90)	87/90 Μη θετικό
Χαμηλά θετικό	1,6	0,30	18,7%	96,7% (87/90)	87/90 Αλθθώς θετικό
Υψηλά θετικό	2,6	0,40	15,4%	100% (90/90)	90/90 Αλθθώς θετικό

Όπως αναφέρεται στον Πίνακα 3, η διακύμανση μεταξύ προσδιορισμών (δηλαδή, % CV) κυμάνθηκε από 11 έως 20,4% και χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο μέτρησης της αναπαραγωμότητας. Η διακύμανση μεταξύ προσδιορισμών κυμάνθηκε από 0,4% έως 26,8% και χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο μέτρησης της επαναληψιμότητας. Η κατανομή του εύρους % CV μεταξύ προσδιορισμών παρουσιάζεται παρακάτω στην **Εικόνα 4**. Συνολικά, 94% των τιμών CV ήταν 10% ή λιγότερο και 75% των τιμών CV ήταν 6% ή λιγότερο.



13.4 Ορθότητα

Για κάθε παρτίδα του προϊόντος Fungitell STAT®, η συγκέντρωση της (1→3)-β-D-γλυκάνης στο Πρότυπο Fungitell STAT® βαθμονομήθηκε στα 80 +/- 8 pg/ml με τη χρήση της μεθόδου αναφοράς Fungitell® και κατά ενός εσωτερικού πρότυπου αναφοράς της (1→3)-β-D-γλυκάνης.

13.5 Ουσίες παρεμβολής

Οι παρακάτω καταστάσεις του δείγματος μπορεί να προκαλέσουν παρεμβολή στην ακρίβεια του αποτελέσματος του προσδιορισμού Fungitell STA T®:

- Δείγματα που δεν έχουν το σωστό χρώμα ή θολερά δείγματα, όπως αυτά που παρουσιάζουν έντονη αμόλυνση, λιπαμμία ή περιέχουν υπερβολική ποσότητα χολερυθρίνης ενδέχεται να προκαλέσουν οπτική παρεμβολή στον προσδιορισμό. Εάν εξεταστούν τέτοιου είδους δείγματα, τα αποτελέσματα της ανάλυσης θα πρέπει να εξετάζονται για τυχόν ενδείξεις οπτικής παρεμβόδισης ή/και ασυνήθιστων κινητικών μοτίβων.
- Αυξημένα επίπεδα ανοσοφαρίνης G, όπως αυτά που μπορεί να παρουσιαστούν στον ορό λόγω πολλαπλού μωλόμεματος, ενδέχεται να δημιουργήσουν ίζημα στο μέγμα της αντίδρασης μετά την προσθήκη του Fungitell STAT® στον προεπεξεργασμένο ορό³¹.
- Κατά τον χρόνο σύνταξης του παρόντος, δεν έχει περιγραφεί άλλος ενεργοποιητικός Παράγοντας G (στοιχείο ανίχνευσης της (1→3)-β-γλυκάνης) του αντιδραστήριου Fungitell® πλην της (1→3)-β-γλυκάνης. Σε ορισμένες μελέτες, όπου έχουν υπάρχουν ισχυρισμοί διασταυρούμενης αντιδραστικότητας, η επεξεργασία του υποτιθέμενου ενεργοποιούμενου υλικού με καθαρή (1→3)-β-γλυκανάση έχει εξελίξει το σήμα, καταδεικνύοντας ότι η παρατηρηθείσα ενεργοποίηση οφειλόταν στη μόλυνση (1→3)-β-γλυκάνη¹². Η μόλυνση από σερινοπρωτεάση μπορεί, επίσης, να καταλήξει σε απελευθέρωση παρα-νιτροανιλιδίου στα μείγματα αντίδρασης Fungitell®, αλλά αυτά αδρανιοποιούνται στο πλαίσιο της διαδικασίας προεπεξεργασίας.

14. Μετα-ανάλυσεις
Επιπλέον, έχουν δημοσιευθεί διάφορες μελέτες που αξιολογήθηκαν από ομότιμους ειδικούς σχετικά με το θέμα της υποστήριξης της (1→3)-β-D-γλυκάνης στον ορό για τη διάγνωση διηθητικών μυκητιασικών νόσων, συμπεριλαμβανομένων μετα-ανάλυσεων διαγνωστικής απόδοσης^{32,33,34,35,36,37,38,39}.

15. Επεξήγηση συμβόλων

	Ημερομηνία λήξης		Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Περιεχόμενο επαρκές για «N» εξετάσεις		Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος για την ΕΕ
	Κωδικός παρτίδας		Σήμανση CE
	In Vitro διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό		Για χρήση με ιατρική συνταγή μόνο
	Αρ. καταλόγου		Προσοχή
	Περιορισμός θερμοκρασίας		Μακριά από το ηλιακό φως
	Κατασκευαστής		Εισαγωγέας
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος για την Ελβετία		

16. Εξουσιοδοτημένοι αντιπρόσωποι/Εισαγωγέας

	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος για την Ελβετία
	MedEnvoy Switzerland Gothardstrasse 28, 6302 Zug, Ελβετία
	Εισαγωγέας MedEnvoy Global B.V. Prinses Margrietplantsoen 33- Suite 123 2595 AM The Hague, Ολλανδία

Χορηγός στην Αυστραλία:
Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park
201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Αυστραλία

Σημείωση: Ένα σοβαρό περιστατικό που έχει πραγματοποιηθεί σε σχέση με το τεχνολογικό προϊόν θα αναφερθεί στον κατασκευαστή και στην αρμόδια αρχή του Κράτους Μέλους όπου είναι εγκατεστημένος ο χρήστης ή/και ο ασθενής.

17. Στοιχεία επικοινωνίας

Κεντρικά Γραφεία
Associates of Cape Cod, Inc.
124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445 H.Π.Α.
Τηλ.: (888) 395-2221 ή (508) 540-3444, Φαξ: (508) 540-8680
E-mail: custservice@acciusa.com • www.acciusa.com

Ηνωμένο Βασίλειο/Ευρώπη
Associates of Cape Cod Int’l, Inc.
Unit 1 F/G/H Academy Business Park, Lees Road
Knowsley, Liverpool L33 7SA, Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ.: (44) 151–547–7444, Φαξ: (44) 151–547–7400
E-mail: info@accuik.co.uk • www.accuik.co.uk

18. Ιστορικό αναθεωρήσεων

Αναθ. 1-3: Προστέθηκαν ο αριθμός καταλόγου του PKF08-PKG και σχετικές οδηγίες, λεπτομέρειες για το Πρότυπο Fungitell STAT® που λειτουργεί ως εσωτερικός έλεγχος, στοιχεία επικοινωνίας, διευκρινίσεις και μορφοποίηση. Διευκρινίστηκε το γενικό κριτήριο QC 3. Προστέθηκαν δεδομένα σταθερότητας του παρασκευάματος και προσδιορισμός της τιμής αποκοπής, των ενότιων Εύρος Τιμών Μέτρησης-Γραμμικότητα-Ακρίβεια και Ορθότητα. Αναθ. 4: Αλλαγή αντιπροσώπου EC, αλλαγή τιμής 0,03 σε 0,00 στην ενότητα Ποιοτικός Έλεγχος και μικρές διευκρινιστικές αλλαγές. Αναθ. 5: Αφαίρεση του EC REP Emergo Europe. Αναθ. 6: Επικαιροποιήθηκαν τα σύμβολα που χρησιμοποιούνται. Προστέθηκε η MedEnvoy ως εισαγωγέας στην ΕΕ και αφαιρέθηκε η ACC Europe GmbH από την ενότητα 17. Επικαιροποιήθηκαν τα σύμβολα που χρησιμοποιούνται. Προστέθηκε το όνομα και η διεύθυνση του αντιπροσώπου για την ΕΕ, του εισαγωγέα της Ελβετίας και του αντιπροσώπου για την Ελβετία. Αναθ. 7: Αποσαφήνιση της ούλαξης των αντιδραστηρίων. Προστέθηκε ότι μια εκτιμώμενη τιμή Fungitell® pg/ml παρέχεται μαζί με την αναφορά PKF08-BGA, επικαιροποιήθηκε το λογότυπο και η παρατομητή στον ιστότοπο της ACC στη διεύθυνση www.fungitell.com, όπου είναι δυνατή η πρόσβαση στην επισήμανση.

19. Βιβλιογραφία

- Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-glucan levels of culture supernatants of a variety of fungi. Medical Mycology 44: 267-272.
- De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P. et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/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.
- 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-Flörl, C. 2009. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 52: 197-205.
- Nucci, M. and Anaissie, E. 2009. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation - Focus on aspergillosis. Clin. Chest Med. 30: 295-306.
- Litvinseva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgrurich, D.E., Kerkering, T.M., Brandt, M.E., and Park, B.J. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and

monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53:618-25.

11.Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., 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 $\rightarrow$ 3)- β -D-Glucans. *Carbohydrate Res.* 218:167-174.

14.Saito, H., Yoshioka, Y., Uehara, N., Aketagawa, J., Tanaka, S., and Shibata, Y. 1991. Relationship between conformation and biological response for (1 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 3)- β -D-Glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. *J. Clinical Microbiol.* 33: 3115-3118.

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

18.Girouard, G., Lachance, C., and Pelletier, R. 2007. Observations of (1 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 3)- β -D-Glucan following immunoglobulin product replacement in adult bone marrow recipient. *Int. J. Hematol.* 80: 97-98.

25.Racil, Z., Kocmanova, I., Lengerova, M., Weinbergerova, B., Buresova, L., Toskova, M., Winterova, J., Timilsina, S., Rodriguez, I., and Mayer, J. Difficulties in using 1,3-(beta)-D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies--high frequency of false-positive results and their analysis. *J. Med. Microbiol.* 2010; 59:1016-22.

26.Posteraro B., De Pascale, G., 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 3)- β -d-Glucan-Supported Diagnosis of Invasive Fungal Disease. *J. Fungi (Basel)* 2020 Dec 29;7(1):14