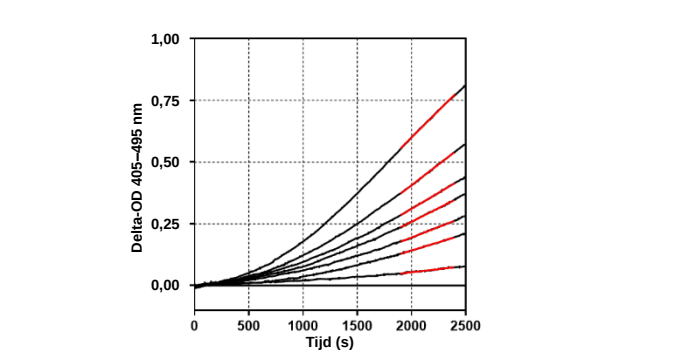


B. Als de bovenstaande criteria niet van toepassing zijn, controleert u de algemene

QC-criteria:

- De kinetische curve moet na 500 seconden positief zijn.
- De kinetische curve moet aan het eind van de test een OD ≥ 0,00 hebben.
- De helling moet numeriek positief zijn.
- De correlatiecoëfficiënt (r) moet ≥ 0,980 zijn.
- De kinetische curve moet een stijgende curvevorm hebben die overeenkomt met de voorbeelden in **afbeelding 3**.

Als het monsterresultaat niet voldoet aan de algemene QC-criteria 1 en 3–5, is het monsterresultaat ongeldig en moet het monster opnieuw worden getest. Er kan ook een andere methode worden gebruikt. Als het monsterresultaat niet voldoet aan QC-criterium 2, wijst dit erop dat het monstersignaal zwak is. In dat geval dient de gebruiker de verkregen curve zorgvuldig in de context te beoordelen en de geldigheid van de resultaten vast te stellen op basis van het interne kwaliteitssysteem van het laboratorium.



Afbeelding 3. Voorbeelden van juiste kinetische curvevormen

Kinetische curven moeten de vorm van een stijgende curve hebben, zoals in de bovenstaande voorbeelden. De hier getoonde monstervoorbeelden komen uit het gehele indexbereik van de Fungitell STAT®-assay. Gebruik deze voorbeelden om de kwaliteitscontrolecriteria te beoordelen.

Opmerking:

- Iedere gebruiker van de test moet een kwaliteitscontroleprogramma opstellen om verzekerd te zijn dat de test vakkundig wordt uitgevoerd overeenkomstig de voorschriften die van toepassing zijn op zijn of haar locatie.
- Het wordt aanbevolen serumcontrolemonsters (negatief, dicht bij de grenswaarde of sterk positief) te testen in de context van verdere laboratoriumcontroles en goede laboratoriumpraktijken. Deze worden niet meegeleverd in de Fungitell STAT®-kit.

11. Interpretatie van de resultaten

- Negatief resultaat**
Indexwaarden ≤ 0,74 worden geïnterpreteerd als een negatief resultaat.
Het laboratorium dat de test verricht, moet de aanvragende arts laten weten dat niet alle schimmelinfecties resulteren in verhoogde (1→3)-β-D-glucaanconcentraties in serum. Sommige schimmels, zoals het geslacht *Cryptococcus*^{16,17}, produceren zeer lage (1→3)-β-D-glucaanconcentraties. Van *Mucorales*, zoals *Absidia*, *Mucor* en *Rhizopus*¹⁻¹⁷, is niet bekend dat ze (1→3)-β-D-glucaan produceren. Evenzo produceert *Blastomyces dermatitidis* in de gistfase weinig (1→3)-β-D-glucaan en vertonen blastomycosepatiënten meestal geen detecteerbare (1→3)-β-D-glucaanconcentraties in de Fungitell STAT®-assay¹⁸.
- Onbepaald resultaat**
Indexwaarden van 0,75 tot 1,1 worden beschouwd als niet-eenduidig (twijfelachtig). Het verdient aanbeveling aanvullende monsters af te nemen en de sera te testen. Veelvuldige monsternames en tests verhogen het nut van de assay voor de diagnose.
- Positief resultaat**
Indexwaarden ≥ 1,2 worden geïnterpreteerd als een positief resultaat. Een positief resultaat betekent dat (1→3)-β-D-glucaan is gedetecteerd. Een positief resultaat betekent niet noodzakelijk dat een aandoening aanwezig is en andere klinische bevindingen moeten mee in overweging worden genomen bij de diagnosestelling.

12. Beperkingen van de test

- De weefsellocaties van de schimmelinfectie⁷, de inkapseling en de hoeveelheid (1→3)-β-D-glucaan die door bepaalde schimmels wordt geproduceerd, kunnen de serumconcentratie van deze analyt beïnvloeden. Als er minder (1→3)-β-D-glucaan aan de bloedbaan kan worden afgegeven, kan het zijn dat men niet in staat is bepaalde schimmelinfecties te detecteren.
- Sommige personen hebben indexwaarden van (1→3)-β-D-glucaan die in de onbepaalde zone vallen. In dergelijke gevallen worden aanvullende bewakingstests aanbevolen.
- De frequentie waarmee patiënten getest worden, is afhankelijk van het relatieve risico op een schimmelinfectie. Er wordt een monsternamefrequentie van ten minste twee tot drie keer per week aanbevolen voor risicopatiënten.
- Er zijn positieve resultaten gevonden bij hemodialysepatiënten^{19,20,39}, proefpersonen die met bepaalde gefractioneerde bloedproducten zoals serumalbumine en immunoglobulinen zijn behandeld^{23,24}, en in monsters of bij proefpersonen die aan gluciaan bevattende gazen en chirurgische sponzen zijn blootgesteld. Het duurt 3 à 4 dagen voordat de basale concentratie van (1→3)-β-D-glucaan in serum is hersteld bij patiënten die tijdens een operatie zijn blootgesteld aan sponzen en gazen die (1→3)-β-D-glucaan bevatten^{21,22}. Bij de timing van de monstername bij patiënten die een operatie hebben ondergaan, moet hiermee dus rekening worden gehouden. Uitgebreide informatie over factoren die bijdragen tot fout-positieve (1→3)-β-D-glucaan-resultaten is te vinden in Finkelman, M.A., Journal of Fungi (2021)⁴⁰.
- Met de hiel- of vingerprikmethode genomen monsters zijn niet aanvaardbaar, omdat is aangetoond dat het in alcohol gedrenkt gaasje waarmee de prikplaats wordt ontsmet (en mogelijk ook bloedophoping op het huidoppervlak) de monsters verontreinigt. Tot op heden zijn er in de onderzoeken geen verschillen waargenomen tussen monsters verkregen via een infuusslijn of via venapunctie^{25,26}.
- Er zijn testconcentraties vastgesteld bij volwassen proefpersonen. De normale en afkapconcentraties bij baby's en kinderen worden nog onderzocht^{77,28}.

13. Prestatiekenmerken

13.1 Verwachte waarden

- Diagnostische gevoeligheid en diagnostische specificiteit van de referentiemethode, Fungitell®-assay**
In een multicenter, prospectief onderzoek uitgevoerd ter bepaling van de diagnostische gevoeligheid en diagnostische specificiteit van de Fungitell®-assay ('predicate device' in de VS en hulpmiddel met CE-markering sinds 2008), is aangetoond dat de (1→3) β-D-glucaanwaarden bij diverse schimmelinfecties verhoogd zijn. Als tekenen en symptomen

aanwezig zijn bij een concentratie van 80 pg/ml of hoger, varieert de voorspellende waarde dat de proefpersoon positief is voor een schimmelinfectie van 74,4% tot 91,7%. Bij afwezigheid van tekenen en symptomen bij minder dan 60 pg/ml varieerden de negatief voorspellende waarden van 65,1% tot 85.1%²⁹.

- Vaststelling van de Fungitell STAT®-afkapwaarden**

Voor het doel van dit onderzoek werden anonieme, bevroren serummonsters gebruikt die bij normale klinische zorg van de beoogde populatie waren afgenomen en door Beacon Diagnostics Laboratory, Inc waren ontvangen voor Fungitell®-tests. Beacon Diagnostics Laboratory, Inc is een erkend Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)-laboratorium dat deel uitmaakt van Associates of Cape Cod (ACC). Een populatie van 93 anonieme patiëntenserummonsters werd in het onderzoek opgenomen met (1→3)-β-D-glucaanconcentraties verdeeld over het volledige bereik van de Fungitell®-standaardcurve van 31–500 pg/ml. De vaststelling van de Fungitell STAT®-afkapwaarde volgde de analyse van de ROC-curve (Receiver Operating Characteristic-curve)³⁰. Uit de resultaten bleek dat Fungitell STAT β-glucaanindexwaarden ≥ 1,2 moeten worden geïnterpreteerd als een positief resultaat in overeenstemming met de afkapwaarde van 80 pg/ml van het Fungitell®-product, terwijl indexwaarden ≤ 0,74 moeten worden geïnterpreteerd als een negatief resultaat in overeenstemming met de afkapwaarde van 60 pg/ml van het Fungitell®-product. Deze afkapwaarden zijn gevalideerd in het kader van het methodevergelijkende onderzoek en de berekening van het percentage negatieve overeenstemming en het percentage positieve overeenstemming die hieronder worden gepresenteerd.

13.2. Methodevergelijking

Net als bij het onderzoek naar de afkapwaarde, maar met een andere set monsters, werden voor het doel van het methodevergelijkende onderzoek 488 anonieme, bevroren patiëntenserummonsters gebruikt, eveneens met (1→3)-β-D-glucaanconcentraties verdeeld over het volledige bereik van de Fungitell®-standaardcurve van 31–500 pg/ml³⁰. Hiervan vielen 309 monsters binnen de negatieve zone van de Fungitell®-testresultaten, 143 monsters binnen de positieve zone van de Fungitell® en 36 monsters binnen de onbepaalde zone van de Fungitell® (**tabel 2**). Tijdens dit onderzoek werden alle monsters zowel met de Fungitell STAT®-assay als met de Fungitell®-assay getest. Wanneer monsters die binnen de onbepaalde zone van de Fungitell STAT® vielen, van de analyse werden uitgesloten, bleven er 290 monsters over voor de analyse van het percentage negatieve overeenstemming en 119 monsters voor de analyse van het percentage positieve overeenstemming.

Tabel 2. Prestaties van Fungitell STAT® vergeleken met Fungitell®					
		Fungitell®			Totaal
		Negatief	Onbepaald	Positief	
Fungitell STAT®	Negatief	283	17	1	301 (61,7%)
	Onbepaald	19	17	24	60 (12,3%)
	Positief	7	2	118	127 (26,0%)
	Totaal	309 (63,3%)	36 (7,4%)	143 (29,3%)	488 (100%)
		NPA: 97,6%* (283/290) 95%-BI: (95,4, 99,9)		PPA: 99,2%* (118/119) 95%-BI: (95,4, 99,9)	

**Onbepaalde (d.w.z. twijfelachtige) resultaten zijn niet in de analyse opgenomen; als alle onbepaalde resultaten als afwijkende resultaten worden beschouwd (bijv. fout-positief of fout-negatief), zijn de prestaties als volgt: PPA – 73,8% (118/160), 95%-BI: (66,4%, 80,0%); NPA – 91,0% (283/311), 95%-BI: (87,3%, 93,7%)*

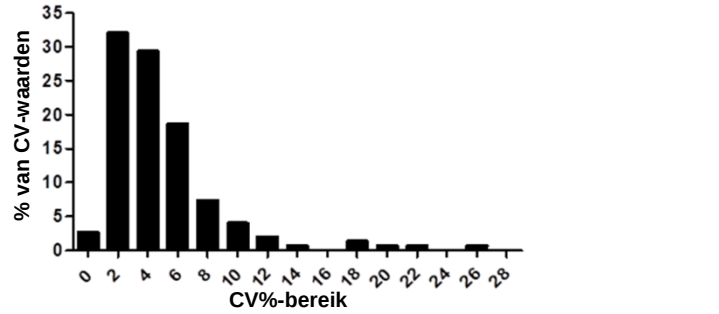
- Percentage negatieve overeenstemming**
Tweehonderddrieëntachtig (283) van de 290 monsters die negatief waren wanneer ze met het Fungitell®-hulpmiddel werden getest, waren ook negatief met de Fungitell STAT®-assay. Het berekende percentage negatieve overeenstemming (negative percent agreement, NPA) met de Fungitell®-methode bedroeg 97,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 95,4%, 99,9%) (**tabel 2**).
- Percentage positieve overeenstemming**
Honderdachtien (118) van de 119 monsters die positief waren wanneer ze met het Fungitell®-hulpmiddel werden getest, waren ook positief met de Fungitell STAT®-assay. Het berekende percentage positieve overeenstemming (positive percent agreement, PPA) met de Fungitell®-methode bedroeg 99,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 95,4%, 99,9%) (**tabel 2**).
- Meetbereik, lineariteit en nauwkeurigheid**
De indexresultaten varieerden van ongeveer 0,4 tot 3,5, wat de standaardcurve (31–500 pg/ml) van de Fungitell® bestrijkt. De lineaire correlatie tussen de Fungitell®-concentratie en de Fungitell STAT®-indexresultaten bedroeg 0,92 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 89,9% en 93,6%). **Opmerking:** Bij gebruik van PKF08 met BG Analytics®-software wordt het Fungitell STAT®-indexresultaat gebruikt om de categorisatie te bepalen. Een geschatte pg/ml-waarde wordt alleen ter referentie gegeven.

13.3 Analytisch interlaboratoriumonderzoek

De Fungitell STAT® is geëvalueerd op precisie (d.w.z. herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid), analytische gevoeligheid en analytische specificiteit door (1→3)-β-D-glucaan van *Saccharomyces cerevisiae* aan humaan serum toe te voegen om een vijfdelig panel te verkrijgen bestaande uit een laag-negatief monster, een hoog-negatief monster (net onder de onderste afkapwaarde van 0,74), een onbepaald (twijfelachtig) monster, een laag-positief monster (net boven de bovenste afkapwaarde van 1,2) en een hoog-positief monster (~2x boven de bovenste afkapwaarde van 1,2). Het panel werd over drie CLIA-laboratoria verdeeld om te worden getest met de Fungitell STAT®-assay. Elk laboratorium leverde 150 gegevenspunten (d.w.z. 5 monsters x drieduovd per run x twee operators die een run per dag uitvoerden x 5 dagen). Dit bracht het totaal op 450 gegevenspunten en omvatte 30 runs (d.w.z. assays) en 90 gegevenspunten per monster (d.w.z. panellid). De gemiddelde indexwaarden van het onderzoek, die in **tabel 3** hieronder worden gepresenteerd, zijn afgeleid van de gegevens die door de drie laboratoria zijn verstrekt. De kolom Percentage positief geeft het percentage weer van de monsters voor een bepaald panellid die in de positieve zone vielen. Over alle drie laboratoria bedroegen de resultaten voor Percentage positief 1,1% voor het laag-negatieve monster, 0% voor het hoog-negatieve monster, 3,3% voor het onbepaalde monster, 96,7% voor het laag-positieve monster en 100% voor het hoog-positieve monster.

Tabel 3. Analytisch interlaboratoriumonderzoek					
Panellid	Gemiddelde indexwaarde	Standaard-deviatie	% CV	Percentage positief (Aantal pos./Aantal getest)	Analytische specificiteit (echt negatief) en analytische gevoeligheid (echt positief)
Laag-negatief	0,55	0,10	20,4%	1,1% (1/90)	89/90 echt negatief
Hoog-negatief	0,75	0,08	11,1%	0% (0/90)	90/90 echt negatief
Onbepaald	0,94	0,10	11,1%	3,3% (3/90)	87/90 niet positief
Laag-positief	1,6	0,30	18,7%	96,7% (87/90)	87/90 echt positief
Hoog-positief	2,6	0,40	15,4%	100% (90/90)	90/90 echt positief

Zoals aangegeven in tabel 3 varieerde de variatie tussen assays (d.w.z. % CV) van 11% tot 20,4%; deze fungeerde als maat voor de reproduceerbaarheid. De variatie binnen assays varieerde van 0,4% tot 26,8% en fungeerde als maat voor de herhaalbaarheid. De verdeling van het % CV-bereik binnen assays wordt hieronder in **afbeelding 4** gepresenteerd. In totaal was 94% van de CV-waarden gelijk aan 10% of minder en 75% van de CV-waarden gelijk aan 6% of minder.



13.4 Echtheid

Voor elke partij van het Fungitell STAT®-product wordt de (1→3)-β-D-glucaanconcentratie van de Fungitell STAT®-standaard gekalibreerd op 80 +/- 8 pg/ml met behulp van de Fungitell®-referentiemethode en ten opzichte van een interne (1→3)-β-D-glucaanreferentiestandaard.

13.5 Storende stoffen

De volgende monstercondities kunnen de nauwkeurigheid van het resultaat van de Fungitell STAT®-assay beïnvloeden:

- Monsters die niet van de juiste kleur of troebel zijn, zoals monsters die zwaar gehemolyseerd of lipemisch zijn of die een overmaat aan bilirubine bevatten, kunnen de assay optisch verstoren. Als deze monsters worden getest, moeten de testresultaten worden onderzocht op tekenen van optische verstoring en/of ongebruikelijke kinetische patronen.
- Verhoogde concentraties van immunoglobuline G, zoals die bijvoorbeeld in serum kunnen optreden als gevolg van multipel myeloom, kunnen resulteren in neerslag in het reactiemengsel na de toevoeging van Fungitell STAT® aan het voorbehandelde serum³¹.
- Op het moment van schrijven van deze tekst is geen andere activerende factor G ((1→3)-β-glucaandetectie-element) van het Fungitell®-reagens beschreven dan (1→3)-β-glucaan. In sommige onderzoeken, waarin beweringen over kruisreactiviteit zijn gedaan, is het signaal geëlimineerd door behandeling van het veronderstelde activerende materiaal met gezuiverd (1→3)-β-glucanase, wat aantoont dat de waargenomen activering was veroorzaakt door verontreiniging van (1→3)-β-glucaan¹². Verontreiniging van serineprotease kan ook leiden tot het vrijkomen van parantroaniline in Fungitell®-reactiemengsels, maar dit wordt tijdens de voorbehandelingsprocedure geïnactiveerd.

14. Meta-analyses

Daarnaast is een groot aantal collegiaal getoetste onderzoeken gepubliceerd over het gebruik van (1→3)-β-D-glucaanconcentraties in serum ter ondersteuning van de diagnose van invasieve schimmeliziekte, inclusief meta-analyses van diagnostische prestaties^{32,33,34,35,36,37,38,39}.

15. Verklaring van symbolen

	Uiterste gebruiksdatum		Gebruiksaanwijzing raadplegen
	Bevat voldoende voor "N" tests		Gemachtigde EU
	Batchcode		CE-markering
	Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek		Uitsluitend voor gebruik op voorschrift
	Catalogusnr.		Let op
	Temperatuurlimieten		Niet blootstellen aan zonlicht
	Fabrikant		Importeur
	Gemachtigde Zwitserland		

16. Gemachtigden/Importeur

Emergo Europe, Westervoortsedijk 60, 6827 AT Arnhem, Nederland

	Gemachtigde Zwitserland MedEnvoy Zwitserland Gothardstrasse 28, 6302 Zug, Zwitserland
	Importeur MedEnvoy Global B.V. Prinses Margrietplantsoen 33- Suite 123 2595 AM The Hague, Nederland

Australische opdrachtgever:
Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park
201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Australië

Opmerking: Elk ernstig incident dat zich in verband met het hulpmiddel voordoet, moet worden gemeld aan de fabrikant en de bevoegde autoriteit van de lidstaat waarin de gebruiker en/of de patiënt is gevestigd.

17. Contactgegevens

Hoofdkantoor

Associates of Cape Cod, Inc.
124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445, Verenigde Staten
Tel: (888) 395-2221 of (508) 540-3444, Fax: (508) 540-8680
E-mail: custservice@acciusa.com • www.acciusa.com

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

18. Revisiegeschiedenis

Rev. 1-3: Toegevoegd: catalogusnr. PKF08-PKG en bijbehorende instructies; details over Fungitell STAT®-standaard fungerend als interne controle, contactgegevens, verduidelijkingen en opmaak. Algemene QC-criteria nr. 3 verduidelijkt. Toegevoegd: stabiliteitsgegevens van monsters en bepaling van afkapwaarde, hoofdstukken Meetbereik, lineariteit en nauwkeurigheid en Echtheid. Rev. 4: EU-gemachtigde gewijzigd, waarde 0,03 gewijzigd in 0,00 in paragraaf Kwaliteitscontrole en kleine wijzigingen ter verduidelijking. Rev. 5: EG-vertegenwoordiger Emergo Europe verwijderd. Rev. 6: Gebruikte symbolen bijgewerkt. MedEnvoy toegevoegd als EU-importeur en ACC Europe GmBh verwijderd uit paragraaf 17. Gebruikte symbolen bijgewerkt. Naam en adres van EC-REP, Zwitserse importeur en CH-REP toegevoegd. Rev. 7: Verduidelijking van opslag van reagentia. Een geschatte Fungitell; pg/ml is toegevoegd aan het PKF08-BGA-rapport. Daarnaast is het logo bijgewerkt en is de verwijzing naar de ACC-website aangepast naar www.fungitell.com, waar de etikettering van hulpmiddelen geraadpleegd kan worden.

19. Literatuur

- 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) 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-Flori, 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.
- Litvinitseva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgurich, D.E., Kerkerling, T.M., Brandt, M.E., and Park, B.J. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. J. Clin. Microbiol. 2015; 53:618-25.
- Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarjian, H., Saeki, F., Ridge, R., Ketchum, P., Finkelman, M., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2004. β-Glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. CID 39: 199-205.
- Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in Limulus. Thrombosis Res. 68: 1-32.
- Tanaka, S., Aketagawa, J., Takahashi, S., Tsumuraya, Y., and Hashimoto, Y. 1991. Activation of a Limulus coagulation factor G by (1→3)-β-D-Glucans. Carbohydrate Res. 218:167-174.
- Saito, H., Yoshioka, Y., Uehara, N., Aketagawa, J., Tanaka, S., and Shibata, Y. 1991. Relationship between conformation and biological response for (1→3)-β-D-Glucans in the activation of coagulation factor G from Limulus ameocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. Carbohydrate Res. 217:181-190.
- Aketagawa, J., Tanaka, S., Tamura, H., Shibata, Y., and Saito, H. 1993. Activation of Limulus coagulation factor G by several (1→3)-β-D-Glucans: Comparison of the potency of glucans with identical degree of polymerization but different conformations. J. Biochem 113:683-686.
- Miyazaki, T., Kohno, S., Mitutake, K., Maesaki, S., Tanaka, K-I., Ishikawa, N., and Hara, K. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. J. Clinical Microbiol. 33: 3115-3118.
- Binder, U., Maurer, E., and Lass-Flori, C. 2014. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. Lin. Microbiol. Infect. 20 (Suppl.6): 60-66.
- Girouard, G., Lachance, C., and Pelletier, R. 2007. Observations of (1→3)-β-D-Glucan detection as a diagnostic tool in endemic mycosis caused by Histoplasma or Blastomyces. J. Med. Mycology 56: 1001-1002.
- Kanda, H., Kubo, K., Hamasaki, K., Kanda, Y., Nakao, A., Kitamura, T., Fujita, T., Yamamoto, K., and Mimura, T. 2001. Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1→3)-β-D-Glucan level. Kidney International 60: 319-323.
- Kato, A., Takita, T., Furuhashi, M., Takahashi, T., Maruyama, Y., and Hishida, A. 2001. Elevation of blood (1→3)-β-D-Glucan concentrations in hemodialysis patients. Nephron 89:15-19.

- 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-glucan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) ICAAC Poster #M-168.
- 23.Held J, Wagner D.β-d-Glucan kinetics for the assessment of treatment response in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1118-22.
- 24.Ogawa, M., Hori, H., Niiguchi, S., Azuma, E., and Komada, Y. 2004. False positive plasma (1→3)-β-D-Glucan following immunoglobulin product replacement in adult bone marrow recipient. *Int. J. Hematol.* 80: 97-98.
- 25.Racil, Z., Kocmanova, I., Lengerova, M., Weinbergerova, B., Buresova, L., Toskova, M., Winterova, J., Timilsina, S., Rodriguez, I., and Mayer, J. Difficulties in using 1,3-(beta)-D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies--high frequency of false-positive results and their analysis. *J. Med. Microbiol.* 2010; 59:1016-22.
- 26.Posteraro B, De Pascale, G., 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 Waldenstrom'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 jiroveci* 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