

Analyse af (1→3)-β-D-glukan i serum

FUNGITELL STAT®

Fungitiel STAT[®] analysen er en protease zymogen-baseret kolorimetrisk analyse til kvalitativ påvisning af (1→3)- β -D-glukan i serum hos patienter med symptomer på, eller medicinske tilstande, der gør patienter modtagelige for invasiv svampeinfektion. Serumkoncentrationen af (1→3)- β -D-glukan, en primær komponent i cellevæggen i forskelligeartede medicinsk vigtige svampetyper¹, kan anvendes som en hjælp ved diagnosticering af dybtgående mykoser og fungæmier². Et positivt resultat angiver ikke, hvilken svampeslæggt kan være årsag til infektionen.

Svampeinfektioner fra opportunistiske patogener ses i stigende grad, og især hos immunsupprimerede patienter^{3,4,5}. Invasive svampesygdomme, såsom opportunistiske infektioner, forekommer hyppigt hos patienter med hæmatologiske maligniteter eller aids og er årsagen til et voksende antal nosokomiale infektioner, især blandt modtagere af organtransplantationer og andre patienter, der får immunsupprimerende behandling^{6,7}. Mange svampesygdomme erhverves ved indånding af svampesporer fra jord, planteaffald, luftbehandlingssystemer og/eller udsatte områder. Nogle opportunistiske svampe er til stede i/på menneskehud, tarmkanal og slimhinder^{8,9}. Diagnosticering af invasive mykoser og fungæmier baseres normalt på ikke-specifikke diagnostiske eller røntgenteknikker. Biologiske markører for svampeinfektioner er for nylig blevet gjort tilgængelige som diagnostiske metoder².

Fungitell STAT® (katalog-nr. FT007, Associates of Cape Cod, Inc.) analysen er et modificeret design af Fungitell® (katalog-nr. FT001, Associates of Cape Cod, Inc. eller ACC) analysens format. Fungitell STAT® analysen (2019 CE-mærket produkt) blev udviklet for at imødekomme behovet for en engangsanalyse og en mindre sæstørrelse i forhold til 96-brønds plade-formatet i Fungitell® (USA-prædikat og 2008 CE-mærket produkt) analysen.

```

graph TD
    LPS[Endotoksin (LPS)] --> FC[Aktiveret Faktor C]
    FC --> FB[Aktiveret Faktor B]
    FB --> PKE[Pro-koagulationsenzym]
    PKE --> KE[Koagulationsenzym]
    AG[Aktiveret Faktor G] --> KE
    KE --> BLC[Boc-Leu-Gly-Arg-pNA  
(kunstigt substrat)]
    BLC --> BLC_P[Boc-Leu-Gly-Arg + pNA]
    BLC_P --> FC
    BLC_P --> FG[Aktiveret Faktor G]
    BLC_P --> FB
    BLC_P --> BG[(1->3)-β-D-glukan]
    BG --> FG
    
```

The diagram illustrates the coagulation cascade. It begins with Endotoxin (LPS) activating Factor C to Active Factor C. Active Factor C then activates Factor B to Active Factor B. Active Factor B activates Pro-coagulation enzyme, which is converted to Coagulation enzyme. Active Factor G also activates Coagulation enzyme. Coagulation enzyme then cleaves Boc-Leu-Gly-Arg-pNA (artificial substrate) into Boc-Leu-Gly-Arg and pNA. The products of this reaction, including pNA, provide feedback inhibition to the initial activation steps of the cascade.

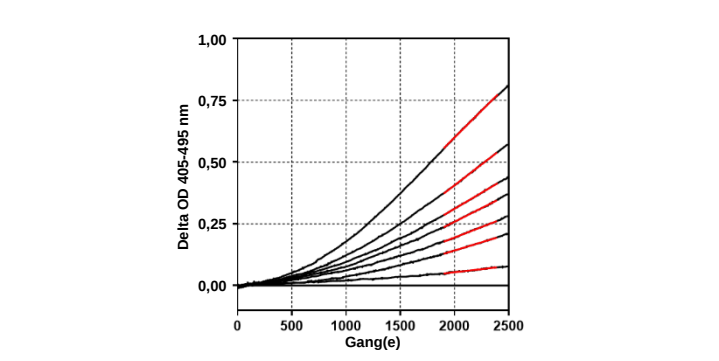
Tabel 1. Fungitell STAT® indeksområder	
Resultat	Indeksværdi
Negativ	$\leq 0,74$
Ubestemmelig	0,75-1,1
Positiv	$\geq 1,2$

Hvis prøveresultatet opfylder begge kriterier for enten positiv eller negativ "uden for område", er det ikke nødvendigt, at de nedenstående generelle kvalitetskontrolkriterier er opfyldt, og indeksværdien skal ikke beregnes. Alle "uden for område" resultater på den positive side skal rapporteres som "Positiv", og alle "uden for område" resultater på den negative side skal rapporteres som "Negativ".

B. Hvis ovenstående kriterier ikke er relevante, skal de generelle kvalitetskontrollkriterier bekræftes:

- Den kinetiske kurve skal være positiv efter 500 sekunder
- Den kinetiske kurve skal have en OD på ≥ 0,00 ved afslutningen på analysen
- Hældningen skal være numerisk positiv
- Skal korrelationskoefficienten (r) være ≥ 0,980 og
- Façonen på den kinetiske kurve skal være opadstigende, ligesom eksemplerne vist i **Figur 3**.

Hvis prøveresultatet ikke opfylder de generelle kriterier for kvalitetskontrol nr. 1 og 3-5, er prøveresultatet ugyldigt, og prøven skal analyseres igen. Der kan også bruges en anden metode. Hvis prøveresultatet ikke opfylder kvalitetskontrollkriterium nr. 2, kan det være et tegn på, at prøvesignalet er lavt. Brugeren skal i så fald nøje gennemgå den viste kurve i konteksten og afgøre om resultatet er gyldigt baseret på laboratoriets interne kvalitetssystem.



Figur 3. Eksempler på passende faconer af de kinetiske kurver

Kinetiske kurver skal have en facon, der er en opadstigende kurve, som i eksemplerne ovenfor. De eksempler på prøver, der er vist her, er fra hele indeksområdet for Fungitell STAT® analysen. Brug disse eksempler til at gennemgå kvalitetskriterierne.

Bemærk:

- Hver bruger af analysen bør etablere et kvalitetskontrolprogram for at sikre effektiv udførelse af testen i overensstemmelse med de gældende forskrifter på stedet.
- Det tilrådes at analysere serumkontrolprøver (negativ, tæt på grænseværdien eller stærkt positiv) i konteksten af yderligere laboratoriekontroller og god laboratoriepraksis. Disse er ikke inkluderet i Fungitell STAT® sættet.

11. Fortolkning af resultater

- Negativt resultat**
Indeksværdier på ≤ 0,74 fortolkes som negative resultater. Laboratoriet som udfører testen skal informere den rekvirerende læge om at ikke alle svampeinfektioner resulterer i eleverede niveauer af (1→3)-β-D-glukan i serum. Visse svampearter som slægten *Cryptococcus*^{16,17} producerer meget lave niveauer af (1→3)-β-D-glukan. *Mucorales*, såsom *Absidia*, *Mucor* og *Rhizopus*^{1,17} vidæs ikke at producere (1→3)-β-D-glukan. Tilsvarende producerer *Blastomyces dermatitidis*, i geringsfasen, kun lidt (1→3)-β-D-glukan, og blastomykosepatienter har normalt ikke-påviselige niveauer af (1→3)-β-D-glukan i Fungitell STAT® analysen¹⁸.
- Ubestemmeligt resultat**
Indeksværdier fra 0,75 til 1,1 betragtes som inkonklusive (tvetydige). Yderligere prøvetagning og analyse af sera anbefales. Jævnlig prøvetagning og analysering øger anvendeligheden ved diagnosticering.
- Positivt resultat**
Indeksværdier på ≥ 1,2 fortolkes som et positivt resultat. Et positivt resultat betyder, at der blev påvist (1→3)-β-D-glukan. Et positivt resultat definerer ikke tilstedeværelse af sygdom og skal bruges sammen med andre kliniske fund for at danne grundlag for en diagnose.

12. Testens begrænsninger

- Svampeinfektionens placering i vævet⁷, indkapsling og mængden af (1→3)-β-D-glukan, der produceres af bestemte svampe, kan have indflydelse på serumkoncentrationen i denne analyse. En reduceret evne til at overføre (1→3)-β-D-glukan til blodet kan ned sætte analysens evne til at påvise nogle svampeinfektioner.
- Nogle personer har indeksværdier af (1→3)-β-D-glukan, som falder inden for den ubestemmelige zone. I disse tilfælde anbefales yderligere overvågningstestning.
- Hyppigheden af patienttestning afhænger af den relative risiko for svampeinfektion. Prøverater på mindst to til tre gange om ugen anbefales for risikopatienter.
- Positive resultater er fundet i hæmodialysepatienter^{19,20,39}, patienter behandlet med visse fraktionerede blodprodukter som serumalbumin og immunglobuliner^{23,24} og i prøver eller hos patienter, der eksponeres for glukanolholdig gaze- og kirurgiske tamponer. Patienter kræver 3-4 dage for at genoprette basislinjeniveauer af (1→3)-β-D-glukan i serum, efter kirurgisk eksponering for tamponer og gaze indeholdende (1→3)-β-D-glukan^{21,22}. Derfor skal tilrettelæggelsen af prøvetagningen for kirurgiske patienter tages i betragtning. En omfattende gennemgang af faktorer, der bidrager til falsk positive resultater for (1→3)-β-D-glukan, findes i Finkelman, M.A., Journal of Fungi (2021)⁴⁰.
- Prøver indsamlet med hæl- eller fingerpriekr er uacceptable, da den alkoholvædede gaze, der bruges til at klargøre indstiksstedet (og potentielt ansamlinger af blod på hudoverfladen) har vist sig at kontaminere prøverne. I studier er der til dato ikke blevet observeret forskelle mellem prøver taget fra et anlagt kateter og fra venepunktur^{25,26}.
- Testniveauer blev etableret for voksne patienter. Normale værdier og cut-off-værdier for spædbørn og børn er ved at blive undersøgt^{27,28}.

13. Ydelseskarakteristik

13.1 Forventede værdier

- Diagnostisk sensitivitet og diagnostisk specificitet af referencemetoden, Fungitell® analyse** Et prospektivt multicenterforsøg der blev gennemført for at bestemme den diagnostiske sensitivitet og diagnostiske specificitet af Fungitell® analysen (USA-prædikæt og 2008 CE-mærket) har vist, at (1→3) β-D-glukan-værdier er forhøjede i forskellige svampeinfektioner. Når tegn og symptomer er til stede ved 80 pg/ml-niveauet eller højere, varierer den prædiktive værdi for, at patienten er positiv for en svampeinfektion mellem 74,4 og 91,7 %. Ved manglende tegn og symptomer ved mindre end 60 pg/ml varierer de negative prædiktive værdier fra 65,1 til 85,1 %²⁹.

- Bestemmelse af Fungitell STAT® cut-off-værdierne**
Der blev til dette forsøg brugt anonymiserede, frosne patientserumprøver indsamlet til rutinemæssig klinisk behandling af målpopulationen og modtaget på Beacon Diagnostics

Laboratory, Inc til Fungitell® analyse. Beacon Diagnostics Laboratory, Inc er et godkendt CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments)-laboratorium, en del af Associates of Cape Cod (ACC). En population på 93 anonymiserede patientserumprøver blev inkluderet i forsøget med (1→3)-β-D-glukan-koncentrationer fordelt over hele området for Fungitell® standardkurven på 31-500 pg/ml. Vurderingen af Fungitell STAT® cut-off-værdi fulgte efter ROC-kurveanalysen (Receiver Operating Characteristic-kurver)³⁰. Resultaterne indikerede, at Fungitell STAT β-glukanindeksværdier på ≥ 1,2 skal fortolkes som et positivt resultat i overensstemmelse med Fungitell® produktets 80 pg/ml-grænse, mens indeksværdier på ≤ 0,74 skal fortolkes som negative resultater i overensstemmelse med Fungitell® produktets 60 pg/ml-grænse. Disse cut-off-værdier blev valideret som en del af forsøget til metodesammenligning og beregning af den negative procentvise overensstemmelse og positive procentvise overensstemmelse som vist nedenfor.

13.2 Metodesammenligning

I lighed med forsøget til fastsættelse af cut-off-værdierne, men ved brug af et andet sæt prøver, blev 488 anonymiserede, frosne patientserumprøver også med (1→3)-β-D-glukan-koncentrationer fordelt over hele området for Fungitell® standardens kurve på 31-500 pg/ml brugt med det formål at udføre et forsøg til metodesammenligning³⁰. Dette inkluderede 309 prøver, der faldt inden for den negative zone for Fungitell® analysens resultater, 143 prøver der faldt inden for den positive zone for Fungitell®, og 36 prøver der faldt inden for den ubestemmelige zone for Fungitell® (**Tabel 2**). Alle prøverne blev analyseret med både Fungitell STAT® og Fungitell® analyserne under dette forsøg. Når de prøver, der faldt inden for den ubestemmelige zone for Fungitell STAT®, blev udelukket fra analysen, var der 290 prøver tilbage til analysen af den negative procentvise overensstemmelse og 119 prøver tilbage til analysen af den positive procentvise overensstemmelse.

Tabel 2. Fungitell STAT® ydelse sammenlignet med Fungitell®				
		Fungitell®		
		Negativ	Ubestemmelig	Positiv
		Total		
Fungitell STAT®	Negativ	283	17	1
	Ubestemmelig	19	17	24
	Positiv	7	2	118
	Total	309 (63,3 %)	36 (7,4 %)	143 (29,3 %)
		NPA: 97,6 %* (283/290) 95 % CI: (95,4, 99,9)		PPA: 99,2 %* (118/119) 95 % CI: (95,4, 99,9)

**Ubestemmelige (dvs. tvetydige) resultater, ikke inkluderet i analysen. Hvis alle ubestemmelige resultater betragtes som diskordante resultater (f.eks. falsk positiv eller falsk negativ), er ydeevnen som følger: PPA - 73,8 % (118/160), 95 % CI: (66,4 %, 80,0 %); NPA - 91,0 % (283/311), 95 % CI: (87,3 %, 93,7 %)*

- Negativ procentvis overensstemmelse**
Tohundredtetreogfirs (283) af de 290 prøver, der var negative, når de blev analyseret med Fungitell® produktet var også negative med Fungitell STAT® analysen. Den beregnede negative procentvise overensstemmelse (NPA, Negative Percent Agreement) med Fungitell® metoden var 97,6 % (95 % konfidensinterval: 95,4 %, 99,9 %) (**Tabel 2**).
- Positiv procentvis overensstemmelse**
Ethundredeogatten (118) af de 119 prøver, der var positive, når de blev analyseret med Fungitell® produktet var også positive med Fungitell STAT® analysen. Den beregnede positive procentvise overensstemmelse (PPA, Positive Percent Agreement) med Fungitell® metoden var 99,2 % (95 % konfidensinterval: 95,4 %, 99,9 %) (**Tabel 2**).
- Måleområde, linearitet og nøjagtighed**
Indeksresultaterne lå i området fra ca. 0,4 til 3,5, som dækkede standardkurven (31-500 pg/ml) for Fungitell®. Den lineære korrelation mellem Fungitell® koncentrationen og Fungitell STAT® indeksresultaterne var 0,92 (95 % konfidensinterval: 89,9 % og 93,6 %). **Bemærk:** Når PKF08 anvendes med BG Analytics® softwaren, anvendes Fungitell STAT® indeksresultatet til at bestemme kategoriseringen. En estimeret pg/ml-værdi er kun angivet som reference.

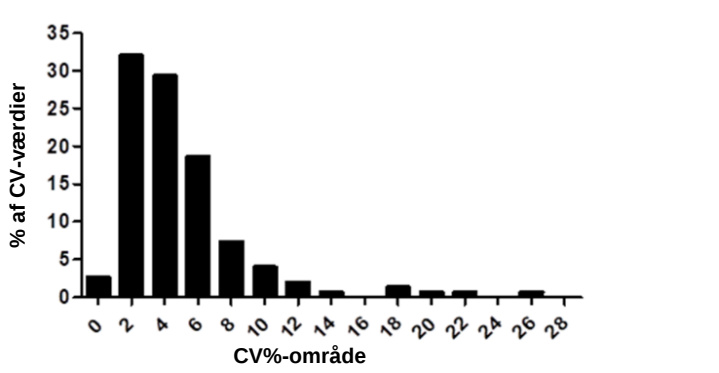
13.3 Analytisk forsøg laboratorier imellem

Fungitell STAT® blev evalueret for nøjagtighed (dvs. repeterbarhed og reproducerbarhed), analytisk sensitivitet og analytisk specificitet ved at tilsætte *Saccharomyces cerevisiae* (1→3)-β-D-glukan til humant serum for at opnå et panel med fem medlemmer bestående af en lav negativ prøve, høj negativ prøve (lige under den nedre cut-off-værdi på 0,74), ubestemmelig (tvetydig) prøve, lav positiv prøve (lige over den øvre cut-off-værdi på 1,2) og høj positiv prøve (ca. 2 gange mere end den øvre cut-off-værdi på 1,2). Panelet blev fordelt på tre CLIA-laboratorier til analyse med Fungitell STAT® analysen. Hvert laboratorium tilvejb bragte 150 datapunkter (dvs. 5 prøver x tre gange pr. kørsel x to operatører, der udførte én kørsel pr. dag x 5 dage), for en total på 450 datapunkter og inkl. 30 kørsler (dvs. analyser) og 90 datapunkter pr. prøve (dvs. panelmedlem). Forsøgets gennemsnitlige indeksværdier, der fremgår af **Tabel 3** nedenfor, er afledt af data fra de tre laboratorier. Kolonnen med Procentvis positiv repræsenterer procentdelen af prøver for et givent panelmedlem, der falder inden for den positive zone. Blandt alle tre laboratorier var de procentvise positive resultater 1,1 % for den lave negative prøve, 0 % for den høje negative prøve, 3,3 % for den ubestemmelige prøve, 96,7 % for den lave positive prøve og 100 % for de høje positive prøver.

Tabel 3. Analytisk forsøg laboratorier imellem					
Panelmedlemmer	Gennem-snitligt indeks	Standard-afvigelse	% CV	Procentvis positiv (antal pos./antal testet)	Analytisk specificitet (sand negativ) og analytisk sensitivitet (sand positiv)
Lav negativ	0,55	0,10	20,4 %	1,1 % (1/90)	89/90 sand negativ
Høj negativ	0,75	0,08	11,1 %	0 % (0/90)	90/90 sand negativ
Ubestemmelig	0,94	0,10	11,1 %	3,3 % (3/90)	87/90 ikke positiv
Lav positiv	1,6	0,30	18,7 %	96,7 % (87/90)	87/90 sand positiv
Høj positiv	2,6	0,40	15,4 %	100 % (90/90)	90/90 sand positiv

Som det fremgår af Tabel 3 lå variationen analyserne imellem (dvs. %CV) på 11 til 20,4 % og tjente som en måling af reproducerbarhed. Variationen inden for analysen lå i området 0,4 % til 26,8 % og tjente som en

måling af repeterbarhed. Fordelingen inden for analysen for % CV-område fremgår af **Figur 4** nedenfor. Samlet var 94 % af CV-værdierne 10 % eller derunder, og 75 % af CV-værdierne var 6 % eller derunder.



Figur 4. Fordelingen inden for analysen for % CV-værdier

13.4 Sandhed

For hver lot Fungitell STAT® produkt kalibreres Fungitell STAT® standardens (1→3)-β-D-glukan-koncentration til 80 +/- 8 pg/ml ved brug af Fungitell® referencemetoden og op mod en intern (1→3)-β-D-glukan-referencestandard.

13.5 Interfererende stoffer

De følgende prøvebetingelser kan påvirke nøjagtige resultater af en Fungitell STAT® analyse:

- Misfarvede eller uklare prøver som f.eks. prøver, der er kraftigt hæmolyserede, lipemiske eller som indeholder meget bilirubin, kan forårsage optisk interferens i analysen. Hvis sådanne prøver testes, bør testresultaterne undersøges for bevis på optisk interferens og/eller usædvanlige kinetiske kurvemønstre.
- Forhøjede niveauer af immunglobulin G, som kan forekomme i serum pga. multiple melanomer, kan resultere i udfældning i reaktionsblandingen efter tilsætningen af Fungitell STAT® til det forbehandlede serum³¹.
- I skrivende stund er der ikke beskrevet nogen anden aktiverende Faktor G ((1→3)-β-glukan-påvisningselement) af Fungitell® reagens (end (1→3)-β-glukan). I nogle forsøg, hvor der har været påstande om krydsreaktivitet, har behandling af det formodede aktiveringsmateriale med rensed (1→3)-β-glukanase elimineret signalet, hvilket beviste, at den observerede aktivering skyldtes kontaminering (1→3)-β-glukan¹². Serinproteasekontaminering kan også give udslag i frigivelse af paranitroanilin i Fungitell® reaktionsblandinger, men disse inaktiveres som en del af forbehandlingsprocessen.

14. Metaanalyser

Derudover er der publiceret utallige fagfællebedømte studier af emnet serum (1→3)-β-D-glukanbaseret støtte til diagnosticering af invasiv svampesygdом, herunder metaanalyser af diagnostisk ydeevne^{32,33,34,35,36,37,38,39}.

15. Symbolforklaring

	Anvendes inden		Se brugsanvisningen
	Indeholder tilstrækkeligt til "N" test		Autoriseret EU-repræsentant
	Batchkode		CE-mærke
	Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik		Receptpligtig
	Katalognummer		Forsigtig
	Temperaturbegrænsning		Beskyttes mod sollys
	Producent		Importør
	Autoriseret repræsentant i Schweiz		

16. Autoriserede repræsentanter/importør

Emergo Europe, Westervoortsedijk 60, 6827 AT Arnhem, Nederlandene

CH	REP	
		Autoriseret repræsentant i Schweiz MedEnvoy Switzerland Gotthardstrasse 28, 6302 Zug, Schweiz
		Importør MedEnvoy Global B.V. Prinses Margrietplantsoen 33- Suite 123 2595 AM The Hague, Nederlandene

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

Bemærk: Alvorlige hændelser, der er forekommet i relation til produktet, skal indberettes til fabrikanten og den kompetente myndighed i det medlemsland, hvor brugeren og/eller patienten er hjemmehørende.

17. Kontaktoplysninger

Hovedkontor
Associates of Cape Cod, Inc.
124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445 USA
Tlf.: +1 (888) 395-2221 eller +1 (508) 540-3444, Fax: +1 (508) 540-8680
E-mail: custservice@acciua.com • www.acciua.com

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

18. Revisionshistorik

Revision 1-3: Tilføjede PKF08-PKG's katalognummer og relaterede anvisninger, oplysninger om at Fungitell STAT® standarden tjener som intern kontrol, kontaktoplysninger, præciseringer og formatering. Præciserede generelle kvalitetskontrollkriterium nr. 3. Tilføjede data om prøvestabilitet og bestemmelse af cut-off-værdi, afsnittene Måleområde, linearitet og nøjagtighed og Sandhed. Revision 4: Ændrede EU-repræsentant, ændrede værdien 0,03 til 0,00 i afsnittet Kvalitetskontrol, foruden mindre ændringer til forklaring. Revision 5: Fjernede EU-repræsentant, Emergo Europe. Revision 6: Opdaterede anvendte symboler. Tilføjede MedEnvoy som EU-importør og fjernede ACC Europe GmBh fra afsnit 17. Opdaterede anvendte symboler. Tilføjede navn og adresse på EC-REP, importør i Schweiz og CH-REP. Revision 7: Præcisering af reagensopbevaring. Tilføjede, at der følger en estimeret Fungitell pg/ml-værdi med PKF08-BGA rapporten; opdaterede logoet og henvisningen til ACC-webstedet til www.fungitell.com for oplysninger om udstyrets mærkning. Revision 8: Mindre formateringsændringer.

19. Litteraturhenvisninger

- 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.
- Litvinetsa, A.P., Lindsley M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grigurich, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Posteroarо B, De Pascale, G., Tumbarello, M., Torelli, R., Pennisi,M.A., Bello, G., Maviglia, R., Fadda, G., Sanguineti, 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 Care15: R249.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 $\rightarrow$ 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