

Analys av (1→3)- β -D-glukan i serum

FUNGITELL STAT®

Bruksanvisning



A S S O C I A T E S O F
CAPE COD
I N C O R P O R A T E D

124 Bernard E. Saint Jean Drive • E. Falmouth, MA 02536 USA



PN002603-sv Rev8

REF FT007

2025-08-08

1. Avsedd användning

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

(1→3)- β -D-glukan-indexvärdena ska användas i kombination med andra diagnostiska procedurer, t.ex. mikrobiologisk odling, histologisk undersökning av biopsiprover och radiologisk undersökning. *Denna produkt är endast för diagnostisk in vitro-användning och professionellt bruk.*

2. Sammanfattning och förklaring

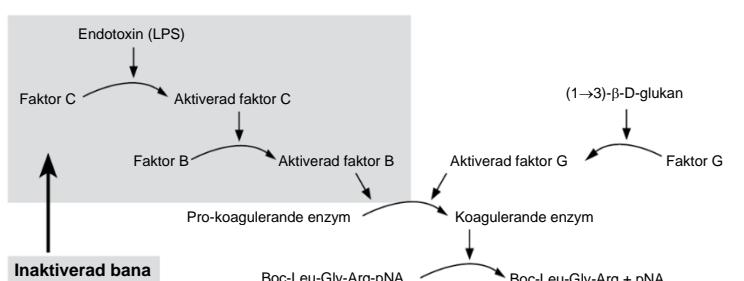
Förekomsten av svampinfektioner med opportunistiska patogener ökar, särskilt hos patienter med nedslatt immunförsvaret^{3,4,5}. Invasiva svampsjukdomar, som opportunistiska infektioner, är vanliga bland patienter i synnerhet bland hematologiska sjukdomar och AIDS och står för ett växande antal nosokomiala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

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

3. Princip för förarande

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

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



Figur 1. *Limulus-amöbocytlysat-bana*

Tabell 1. Fungitell STAT® indexintervall

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

4. Material som medföljer Fungitell STAT®-produkten

Fungitell STAT®-produkten är avsedd för diagnostisk *in vitro*-användning.

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

1. Fungitell STAT®-reagens, en frystorkad (1→3)- β -D-glukanatspecifik LAL (10 rör)
Fungitell STAT®-reagensen består av *Limulus (dvs. dolksvans), amebocytlysat, Boc-Leu-Gly-Arg-pNA kolometriskt substrat och iris-buffert*. Den innehåller inte proteiner från mänskliga eller däggdjur. Fungitell STAT®-reagensen är fri från interfererande nivåer av (1→3)- β -D-glukan.
2. Fungitell STAT®-glukanstandard (fem rör) frystorkad (1→3)- β -D-glukan.
Fungitell STAT®-glukanstandarden består av *D-laktos och (1→3)- β -D-glukan* deriverat från *Saccharomyces cerevisiae* jästextrakt.
3. Bruksanvisning
4. Visuell snabbguide

5. Material som krävs men som inte medföljer

Allt material måste vara fritt från interfererande glukan.

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

* Dessa produkter, vilka tillhandahålls av Associates of Cape Cod, Inc. (ACC), är certifierat fria från interfererande glucaner.

**Användarhandböcker kan laddas ner från ACC-webbplatsen: www.fungitell.com.

6. Reagensförvaring

- Förvara kletet i originalförpackningen som det levererades i, vid 2–8 °C och håll borta från soljus.
- Fungitell STAT®-reagens och Fungitell STAT®-standard är utformade för att användas i upp till en timme efter rekonstituering.

7. Varningar och försiktighetsåtgärder

- Pipettera inte något material med munnen. Undvik att röka, äta eller dricka i områden där prover eller satsreagenser hanteras.
- Använd skyddshandskar när du hanterar biologiska prover som kan vara smittsamma eller farliga. De handskbeklädda händerna ska anses som kontaminerade hela tiden, håll dina handskbeklädda händer borta från ögon, mun och näsa. Använd ett ögonskydd och skyddsmask om det finns en möjlighet för aerosolkontaminering.
- Använd inte produkter med skadat innehåll.
- Kassering: Rester av kemikalier och prepareringar ska i allmänhet anses vara farligt avfall. Kassering av denna typ av avfall regleras i nationella och regionala lagar och förordningar. Kontakta din lokala myndighet eller avfallhanteringsföretag för råd om kassering av farligt avfall.
- **Säkerhetsdatabladen** för Fungitell STAT®-reagensen, Fungitell STAT®-standard, LAL-reagensvatten och alkalisks förbehandlingslösning kan laddas ner från ACC-webbplatsen: www.acciusa.com.

7.1 Försiktighetsåtgärder för procedur

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

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

7.2 Provhantering

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

7.3 Anmärkningar om testning:

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

8. Förfarande

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

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

8.1 Instrumentinställning och testprogrammering

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

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

8.2 Märka rör

- a. Märk ett tomt rör för varje patientserumprov som ska testas.
- b. Märk ett rör med Fungitell STAT®-reagens för varje patientserumprov som ska testas.
- c. Märk ett rör med Fungitell STAT®-reagens för Fungitell STAT®-standarden.

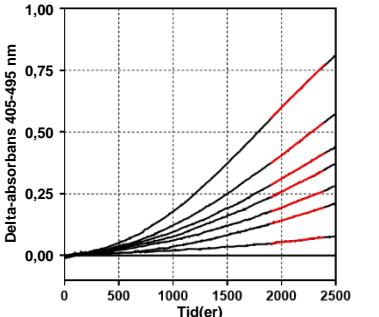
8.3 Preparera patientserumprov

- a. Vortexblanda patientserumprover i minst 20 sekunder för att säkerställa homogenitet.
Obs: Frysprocessen kan producera provheterogenitet på grund av vattenabstraktion till den växande iskristallen och därmed exkludera upplösta ämnen.
- b. Tillsätt patientserumprov och den alkaliska förbehandlingslösningen i ett förhållande på 1:4 till det motsvarande märkta, tomta röret. De rekommenderade volymerna är 50 μ l patientprov och 200 μ l alkalisks förbehandlingslösning.
Obs: Den alkaliska förbehandlingslösningen omvandlar trippelpiralglukan till ensträngade glukaner^{4,15} vilka är mer reaktiva i analysen. Det alkaliska pH-värdet inaktiviserar dessutom serumproteasern och hämmarna som kan störa analysen²⁴.
- c. Vortexblanda under 15 sekunder och täck över flaskan.

8.4 Preparera Fungitell STAT®-standard

- Obs!** Varje produkt (par med Fungitell STAT®-standard och Fungitell STAT®-reagens) testas och ges ut oberoende. Därmed är det viktigt att använda lotnumret för volymer på rekonstitution och

Om provresultatet inte uppfyller kvalitetskontrollkriteriet nr 2, anger detta att provsignalen är låg. I detta fall ska användaren noggrant granska den angivna kurvan i sammanhanget och fastställa giltigheten i resultaten baserat på laboratoriets interna kvalitetssystem.



Figur 3. Exempel på lämpliga kinetiska kurvor

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

Obs:

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

11. Tolkning av resultat

- Negativt resultat**
Indexvärdet $\leq 0,74$ tolkas som negativa resultat.
Laboratoriet som utför testet ska informera den beställande läkaren om att inte alla svampinfektioner resulterar i förhöjd nivåer av $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan i serum. Vissa svampar, t.ex. klassen Cryptococcus^{16,17} producerar mycket låga nivåer av $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan. *Mucorales*, t.ex. *Absidia*, *Mucor* och *Rhizopus*^{18,19} är inte kända för att producera $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glucan. På liknande sätt producerar *Blastomyces dermatitidis*, i dess jämför, föga $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan och blastomycospatienter har vanligen ej detekterbara nivåer av $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan i Fungitell STAT®-analysen¹⁸.
- Obestämt resultat**
Indexvärdet från 0,75 till 1,1 anses vara ofullständiga (tvetydiga). Ytterligare provtagning och testning av sera rekommenderas. Frekvent provtagning och testning förbättrar användbarheten för diagnos.
- Positivt resultat**
Indexvärdet $\geq 1,2$ tolkas som ett positivt resultat. Ett positivt resultat betyder att $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan detekterats. Ett positivt resultat definierar inte förekomsten av sjukdom och ska användas tillhandahålls endast som referens.

12. Testets begränsningar

- Vävdessätten med svampinfektion⁷, inkapsling, samt mängden av $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan som produceras av vissa svampar kan påverka serumkoncentrationen av denna analyt. Reducerad förmåga att föra ut $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan i blodomloppet kan minska förmågan att detektera vissa svampinfektioner.
- Vissa individer har $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukanindexvärdet som hamnar inom den obestämda zonen. I sådana fall rekommenderas ytterligare övervakande testning.
- Frekvensen av patienttestning beror på den relativa risken för svampinfektion.
- Positiva resultat har hittats hos hemodialysspatienter^{19,20,29}, patienter som behandlats med vissa traktionserade blodprodukter såsom serumalumin och immunoglobuliner^{23,24} samt i pröver eller hos patienter som exponerats för gasväv och kirurgiska svampar som innehåller glukan. Patienter behöver 3-4 dagar för att återställa baslinjenivåerna av $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan i serum efter kirurgisk exponering för svampar och gasväv som innehåller $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan^{21,22}. Ta detta med i beräkningen vid tidsanpassningen av provtagning på kirurgipatienter. En omfattande granskning av faktorer som bidrar till falska positiva $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan finns i Finkelman, M.A., Journal of Fungi (2021)⁴⁰.
- Pröver som erhållits genom stick i hälen eller fingret är acceptabla eftersom den alkoholindrinkta gasväv som används för att preparera stickstället (och, potentiellt, blodansamling på huden) har visat sig kontaminerera pröverna. I hittills utförda studier har inga skillnader observerats mellan pröver som tagits via slang eller venpunkt^{25,26}.
- Testnivåer fastställdes på vuxna patienter. Normala nivåer och gränsvärdenivåer för spädbarn och barn är under utredning^{27,28}.

13. Prestaendegskaper

- ##### 13.1 Förväntade värden
- Diagnostisk sensitivitet och diagnostisk specificitet för referensmetoden, Fungitell®-analys**
En prospektiv multicenterstudie, som utfördes för att fastställa den diagnostiska sensitiviteten och den diagnostiska specificiteten för Fungitell®-analysen (USA-predikat och CE-märkning av 2008) har visat att $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukanvärden ökar vid olika svampinfektioner. När tecken och symptom förekommer vid nivån 80 pg/ml eller högre, så varierar det prediktiva värdet för att patienten är positiv för en svampinfektion från 74,4 till 91,7 %. Frånvaro av tecken och symptom vid mindre än 60 pg/ml varierar det negativa prediktiva värdet från 65,1 till 85,1 %²⁹.

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

13.2. Metodjämförelse

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

Tabell 2. Fungitell STAT®-prestanda jämfört med Fungitell®

Fungitell STAT®	Fungitell®			Totalt
	Negativt	Obestämt	Positivt	
Negativt	283	17	1	301 (61,7 %)
Obestämt	19	17	24	60 (12,3 %)
Positivt	7	2	118	127 (26,0 %)
Totalt	309 (63,3 %)	36 (7,4 %)	143 (29,3 %)	488 (100 %)
	NPA: 97,6 % * (283/290)		PPA: 99,2 % * (118/119)	
	95 % CI: (95,4, 99,9)		95 % CI: (87,3, 93,7)	

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

13.3 Analytisk studie mellan laboratorier

Fungitell STAT® utvärderades för precision (dvs. upprepbarhet och reproducerbarhet), analytisk sensitivitet och analytisk specificitet genom att spika human serum med *Saccharomyces cerevisiae* $(1\rightarrow 3)$ - β -D-glukan för att producera en panel med fem medlemmar bestående av ett lågt negativt prov, högt negativt prov (strax under det lägre gränsvärde på 0,74), obestämt (tvetydig) prov, lågt positivt prov (strax över det övre gränsvärde på 1,2) och högt positivt prov (\sim 2x över det övre gränsvärde på 1,2). Panelen distribuerades till tre CLIA-laboratorier för testning med Fungitell STAT®-analysen. Varje laboratorium gav 150 datapunkter (dvs. 5 pröver x triplikat per köring x två operatörer som utför en köring per dag x 5 dagar) för totalt 450 datapunkter och inklusiv 30 köringar (dvs. analyser) och 90 datapunkter per prov (dvs. panelmedlem). Medelindexvärdet i studien som visas i tabell 3 nedan är deriverade från data som tillhandahållts av de tre laboratorier. Kolumnen med positivt procent representerar procentdelen av pröver för en given panelmedlem som hamnade inom den positiva zonen. Bland dessa tre laboratorier var det positiva procentresultaten 1,1 % för det lågt negativa provet, 0 % för det högt negativa provet, 3,3 % för det obestämda provet, 96,7 % för det lågt positiva provet och 100 % för det högt positiva pröverna.

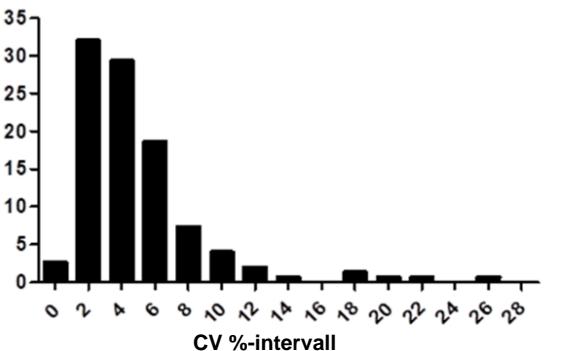
Tabell 3. Analytisk studie mellan laboratorier

Panelmedlem	Medelindex	Standardavvikelse	% CV	Procent positiva (Antal pos./antal testade)	Analytisk specificitet (sant negativ) och analytisk sensitivitet (sant positiv)
Lågt negativ	0,55	0,10	20,4 %	1,1 % (1/90)	89/90 sant negativ
Högt negativ	0,75	0,08	11,1 %	0 % (0/90)	90/90 sant negativ
Obestämt	0,94	0,10	11,1 %	3,3 % (3/90)	87/90 inte positiv
Lågt positiv	1,6	0,30	18,7 %	96,7 % (87/90)	87/90 sant positiv
Högt positiv	2,6	0,40	15,4 %	100 % (90/90)	90/90 sant positiv

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

13.4 Sannfärdighet

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



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

13.5 Interfererande ämnen

- Följande provförhållanden kan störa ett korrekt resultat av Fungitell STAT®-analysen:
- Missfärgade eller grumliga pröver, t.ex. sådana som är kraftigt hemolyserade, lipemiska eller som innehåller överskott på bilirubin, kan orsaka optisk interferens för analysen. Om sådana pröver testas, ska testresultaten undersökas avseende på optisk interferens och/eller onormala kinetiska kurvmönster.
 - Förhöjd nivå av immunoglobulin G, som kan förekomma i serum på grund av multipelt myelom, kan resultera i utfallning i reaktionsblandning vid tillstånd av Fungitell STAT® till förhållandet serum³¹.
 - Då detta skrives hade ingen aktiverande faktor G (($1\rightarrow 3$)- β -glukan detektionselement) av Fungitell®-reagensen beskrivits som annan än ($1\rightarrow 3$)- β -glukan. I vissa studier, där påstående om korsreaktivitet gjorts, har behandling av det troliga aktiverande materialet med renat ($1\rightarrow 3$)- β -glukan eliminert signalen, vilket visar att den observerade aktiveringens berott på kontaminerande ($1\rightarrow 3$)- β -glukan¹². Kontaminering med serinproteas kan också resultera i para-nitroanilinlösläpp i Fungitell®-reaktionsblandningar, men dessa inaktiveras som en del av förbehandlingsprocessen.

14. Meta-analys

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

15. Symbolförklaring

	Används senast		Se bruksanvisningen
	Innehåller tillräckligt med material för "N"-tester		Auktoriserade representanter i EU
	Satskod		CE-märkning
	Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik		Endast receptbelagd
	Katalognr		Var försiktig
	Temperaturbegränsning		Håll borta från solljus
	Tillverkare		Importör
	Auktoriserad representant i Schweiz		
	MedEnvoy Switzerland Gothardstrasse 28, 6302 Zug, Schweiz		
	Importör MedEnvoy Global B.V. Prinses Margrietplantsoen 33-Suite 123 2595 AM The Hague, Nederländerna		

16. Auktoriserade representanter/importör

<img alt="EC

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 Artifact? 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