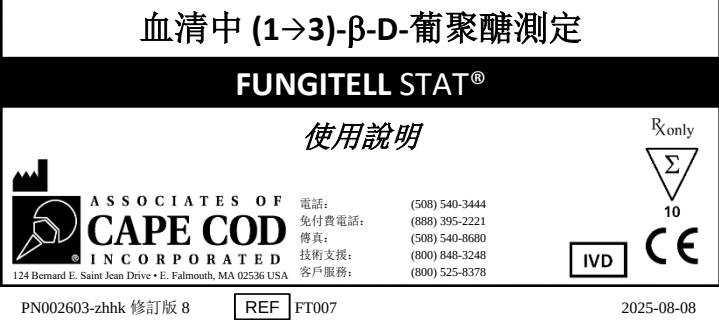




#### 1. 預期用途

Fungitell STAT® 測定是一種基於蛋白酶原的比色測定，用於定性檢測具有侵襲性真菌感染症狀或具有使患者易患侵襲性真菌感染的身體狀況的患者血清中的 (1→3)-β-D-葡聚糖。(1→3)-β-D-葡聚糖是多種醫學上重要的真菌的主要細胞壁組分<sup>1</sup>，其血清濃度可用於輔助診斷深部真菌病和真菌血症<sup>2</sup>。陽性結果並不表明哪種真菌屬可能在引起感染。

(1→3)-β-D-葡聚糖指數值應與其他診斷檢查程序結合使用，如微生物培養、活檢樣本的組織學檢查和放射學檢查。

本產品僅供體外診斷使用和專業人士使用。

#### 2. 摘要與說明

由機會性病原體引起的真菌感染的發生率不斷增加，尤其是免疫功能低下的患者<sup>3,4,5</sup>。作為機會性感染的侵襲性真菌病在血液系統惡性腫瘤和 AIDS 患者中很常見，並且導致越來越多的院內感染，特別是器官移植受體和其他接受免疫抑制治療的患者<sup>6,7</sup>。許多真菌病是通過吸入源自土壤、植物碎屑、空氣處理系統和/或暴露表面的真菌孢子感染的。有些機會性真菌在人體皮膚上、腸道和粘膜內就存在<sup>8,9</sup>。侵襲性真菌病和真菌血症的診斷通常基於非特異性診斷或放射學技術。最近，可供選擇的診斷方法中增加了真菌感染生物標誌物<sup>2</sup>。

機會性真菌病原體包括念珠菌屬、曲霉菌屬、镰刀菌屬、毛孢子菌屬、釀酒酵母、枝頂孢屬、粗球孢子菌、炭癭組織胞漿菌、申克孢子絲菌、喙狀凸臍孢以及耶氏肺孢子菌。Fungitell STAT® 測定可以檢測由這些生物和其他生物產生的 (1→3)-β-D-葡聚糖<sup>1,5,10,11</sup>。

#### 3. 測定程序原理

Fungitell STAT®（型錄號碼 FT007，Associates of Cape Cod, Inc.）測定是 Fungitell®（型錄號碼 FT001，Associates of Cape Cod, Inc. 或 ACC）測定方法的設計改進版。Fungitell STAT® 測定（2019 年 CE 標誌器材）的開發初衷是為了滿足對單次使用檢測形式和相對於 Fungitell® 96 孔板形式（美國实质等效比较产品和 2008 CE 標誌器材）測定更小尺寸試劑盒的需求。

Fungitell STAT® 測定提供 (1→3)-β-D-葡聚糖的定性測量。該測定基於對*絮變形細胞*裂解液 (LAL) 轉導通路的改進<sup>12,13,14,15</sup>（**圖 1**）。Fungitell STAT® 試劑經過改進，旨在消除細菌內毒素反應性，因此僅通過 G 因子介導側轉導通路與 (1→3)-β-D-葡聚糖反應。(1→3)-β-D-葡聚糖激活 G 因子，G 因子是一種絲氨酸蛋白酶原。被激活的 G 因子將無活性的促凝血酶轉化為有活性的凝血酶，後者又會裂解對硝基苯胺 Boc-Leu-Gly-Arg-pNA，產生一種生色團，即對硝基苯胺 (pNA)，在 405 nm 下吸收。下文所述的 Fungitell STAT® 動力學測定基於對患者血清樣本產生的光密度增加速率的測定。該速率與 Fungitell STAT® Standard（標準品）的光密度增加速率比較，產生一個指數。Fungitell STAT® Standard（標準品）在 80 +/- 8 pg/mL 下校準，80 +/- 8 pg/mL 是 Fungitell® 測定的陽性臨界值。該患者血清樣品指數值根據**表 1**中提供的指數值範圍，定性判讀為陰性、不確定或陽性結果。

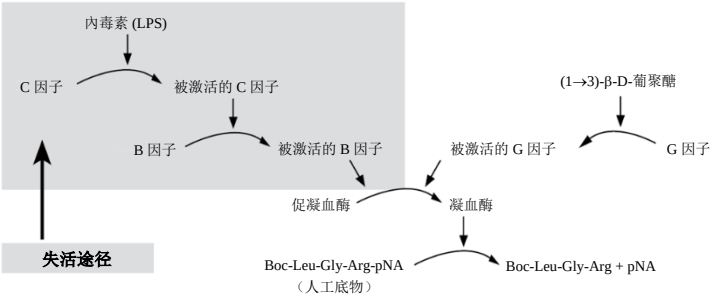


圖 1. 絮變形細胞裂解液轉導通路

| 表 1. Fungitell STAT® 指數範圍 |            |
|---------------------------|------------|
| 結果                        | 指數值        |
| 陰性                        | ≤ 0.74     |
| 不確定                       | 0.75 – 1.1 |
| 陽性                        | ≥ 1.2      |

#### 4. Fungitell STAT® 產品隨附的材料

Fungitell STAT® 產品供體外診斷使用。

每個產品隨附以下材料，這些材料足夠進行總共 10 次反應（基於 10 管 Fungitell STAT® 試劑）。每個產品同時包含 5 個 Fungitell STAT® Standard（標準品）試管。

- Fungitell STAT® 試劑，凍乾 (1→3)-β-D-葡聚糖特異性 LAL（10 管）  
*Fungitell STAT® 試劑由絮變形細胞裂解液、Boc-Leu-Gly-Arg-pNA 比色底物和 Tris 緩衝液組成。其中不含人類或哺乳動物蛋白。Fungitell STAT® 試劑不含干擾水平的 (1→3)-β-D-葡聚糖。*
- Fungitell STAT® 葡聚糖標準品（5 管）凍乾 (1→3)-β-D-葡聚糖。  
*Fungitell STAT® 葡聚糖標準品由 D-乳糖和 (1→3)-β-D-葡聚糖組成，這些葡聚糖來自釀酒酵母提取物。*  
*內控：Fungitell STAT® 標準品 (1→3) β-D-葡聚糖濃度根據 Fungitell® 產品的陽性限值（美國实质等效比较产品和 CE 標誌 2008）和內部參考標準校準。Fungitell STAT® Standard（標準品），含有已知量的葡聚糖。結果值在「質控」部分介紹，結果值作為 Fungitell STAT® 測定的內控。*
- 使用說明
- 快速圖解指南

#### 5. 需要但未提供的材料

所有材料皆不得含有干擾性葡聚糖。

- LAL 試劑水\*（5.5 mL 小瓶，型錄號碼 W0051-10）
- 鹼性預處理液 0.125 mol KOH 和 0.6 mol KCl\*（2.5 mL 小瓶，型錄號碼 APS51-5）
- 能夠移送 20-200 µL 和 100-1000 µL 液量的移液器
- 移液器吸頭\*（250 µL 型錄號碼 PPT25 和 1000 µL 型錄號碼 PPT10）
- 長移液器吸頭\*（20-200 µL，型錄號碼 TPT50）
- 試管\*，用於患者樣本製備和混合血清預處理液。（12 x 75 mm，型錄號碼 TB240-5）
- 試管檢測儀和動力學測定軟體
  - PKF08 孵育 8 孔試管檢測儀（PKF08-1，Lab Kinetics, LLC）\*\* 及 Beta Glucan Analytics（BG Analytics® 或 BG Analytics® 軟體）、《BG Analytics® 軟體手冊》和《BG Analytics® 系統確認方案》\*\*（BGA007，Associates of Cape Cod, Inc.）。PKF08 器材和 BG Analytics® 軟體由 Associates of Cape Cod, Inc. 提供（型錄號碼 PKF08-PKG\*\*）。PKF08-PKG 經過驗證，可用於 Fungitell STAT® 檢測。**或者**
  - 孵育 (37°C) 試管檢測儀，能夠在 405 nm 和 495 nm 下讀取，範圍至少為 0–1.0 吸光度單位，結合適當的基於電腦的動力學測定軟體，能夠分析反應動力學並支持對使用說明「質控」部分中所列之標準的評價。
- 用於分裝樣本的無菌、不含葡聚糖的試管。可以使用經認證無 RNase、DNase 和無熱原的試管。
- Parafilm®

\* 這些產品由 Associates of Cape Cod, Inc. (ACC) 提供，經認證不含干擾性葡聚糖。

\*\* 使用者手冊可從 ACC 網站下載：www.fungitell.com。

- 試劑存放**
  - 將原包裝中提供的試劑盒存放於 2-8°C，避免陽光直射。
  - Fungitell STAT® 試劑和 Fungitell STAT® 標準品設計為在重懸後最多 1 小時內使用。
- 警告和注意事項**
  - 請勿用嘴吸移任何材料。請勿在處理樣本或試劑盒試劑的區域吸菸或飲食。
  - 遵守操作和本地安全法規。
  - 處理可能具有傳染性或危險性的生物樣本時，請戴上防護手套。戴手套的手應始終被視為已污染；請勿用戴上手套的手接觸眼睛、嘴和鼻子。如果有氣溶膠污染的可能性，請戴上護目鏡和外科口罩。
  - 內容物如有損壞，請勿使用產品。
  - 棄置：化學品和製劑的殘留物一般被視為危險廢棄物。此類廢棄物的棄置受國家和地區法律法規的約束。請聯絡本地管理當局或廢棄物管理公司，以獲取有關危險廢棄物棄置的建議。
  - Fungitell STAT® 試劑、Fungitell STAT® 標準品、LAL 試劑水和鹼性預處理液的安全數據表可從 ACC 網站下載：www.acciusa.com。

#### 7.1 程序上的注意事項

Fungitell STAT® 測定需要嚴密注意技術和檢測環境。對技術人員進行測定法和避免污染方面的全面培訓對於測定的有效性至關重要。

- 建立一個清潔的測定環境。
- 請注意，來自人體、衣服、容器、水和空氣中灰塵的葡聚糖以及真菌顆粒污染可能會干擾 Fungitell STAT® 測定。
- 可能的污染源包括含纖維素的材料，例如紗布、紙巾和紙板、帶棉塞的玻璃移液器和帶纖維素濾紙的移液器吸頭。外科紗布和海绵也可能會藏匿大量的 (1→3)-β-D-葡聚糖<sup>21,22</sup>。有關與患者相關的其他污染源，請參閱檢測的「限制」部分。
- 立即使用裝有鹼性預處理液和 LAL 試劑水的開口小瓶，如果擔心潛在的污染，請勿重複使用這些材料。
- Fungitell STAT® 試劑和 Fungitell STAT® 標準品作為配對批次發布。因此，不應使用其他產品批次的 Fungitell STAT® 試劑和 Fungitell STAT® 標準品組分。因此，建議在包裝內含的所有 Fungitell STAT® 試劑管用完後即棄置所有剩餘的 Fungitell STAT® 標準品。
- 請勿使用超過有效期的材料。

#### 7.2 樣本處理

- 血樣採集和血清製備應按照適用的本地法規進行。樣本採集：血樣可收集在無菌血清製備管或血清分離管 (SST) 內，供製備血清使用。
- 樣本存放：血清樣本可在 2-8°C 下存放長達 15 天，或在 -20°C 下冷凍長達 27 天或在 -80°C 下存放長達 4 年。
- 樣本標示：樣本應按照醫療機構（實驗室）認可的規範進行明確標示。

#### 7.3 檢測注意事項：

- 根據本地法規遵循良好的實驗室管理規範。該測定對污染和移液不准確很敏感。
- 為確保操作者在處理血清樣本時的安全，並降低在處理過程中環境中 (1→3)-β-D-葡聚糖造成污染的可能性，建議在生物安全櫃中開展檢測工作。
- 為了減少在進出生物安全櫃時造成玻璃小瓶不必要的移動，建議將渦旋裝置帶到生物安全櫃內使用（只要保持臨界氣流即可）。

- 建議使用長移液器吸頭，以防止小瓶之間的交叉污染。
- Fungitell STAT® 標準品（紅帽和紅線標籤）在運行中應始終在相同的條件下與患者樣本同時進行處理。這一點至關重要，因為測定結果是患者樣本和 Fungitell STAT® Standard（標準品）的動力學反應速率（或斜率，OD/s）的指數（樣本/標準品）。
- 建議在此過程中使用單獨的管架，一個用於樣本製備管，一個用於試劑管，以避免混淆和交叉污染。
- 建議將 Fungitell STAT® Standard（標準品）放在管架、孵育箱和檢測儀內一個確定且一致的位置。在 PKF08 檢測儀中，使用左側第一個標示為“Standard”（標準品）的孔。
- 在每個混合步驟結束時，目視確認溶液混合均勻。

#### 8. 測定程序

Fungitell STAT® 產品隨附有插圖的快速圖解指南以及 PKF08 儀器和 BG Analytics® 軟體功能摘要。

以下測定程序使用 PKF08 器材和 BG Analytics® 軟體時已經預設的測定程序：器材設定、結果評估和質控。如需更多信息，請參閱《BG Analytics® 軟體使用者手冊》或聯絡製造商。

#### 8.1 儀器設定和檢測程式設計

8.1.1 使用 PKF08 及 BG Analytics® 軟體時：  
開啟器材並按照 BG Analytics® 軟體的說明進行操作。如需詳細信息，請參閱 BG Analytics® 手冊。

8.1.2 使用其他儀器和軟體時，應滿足以下條件：

- 儀器應能夠達到 37°C±1°C 並保持這一溫度。
- 儀器和軟體必須能夠在兩個波長下隨時間變化讀取光密度（動力學模式）。具體而言，這些波長應設定為 405 nm 和 495 nm。
- 設定動力學模式，將讀長設定為 40 分鐘（2400 秒）。將動力學讀取時間間隔設定為軟體/儀器允許的最小值。
- 插入樣本後應立即開始測量。
- 請參閱軟體手冊確定如何從數據集計算速率（斜率）測量值。出於此檢測之目的，這通常是通過在建議的時間範圍內對動力學數據執行線性回歸來實現的。使用軟體的“層面”功能將線性回歸計算設定為在 1900 到 2400 秒之間的範圍內執行。

#### 8.2 給試管貼標籤

- 為每個待測的患者血清樣本，取一空試管，貼上標籤。
- 為每個待測的患者血清樣本，取一 Fungitell STAT® 試劑管，貼上標籤。
- 為 Fungitell STAT® Standard（標準品），取一 Fungitell STAT® 試劑管，貼上標籤。

#### 8.3 製備患者血清樣本

- 渦旋混合患者血清樣本至少 20 秒，確保均勻。  
**附註：**由於冰晶生長的吸水作用，冷凍過程會導致樣本的不均勻性，從而使溶質析出。
- 將患者血清樣本和鹼性預處理液以 1:4 的比例加入相應的貼好標籤的空試管中。推薦液量為 50 µL 患者樣本和 200 µL 鹼性預處理液。  
**附註：**鹼性預處理液可將三螺旋葡聚糖轉化為單鏈葡聚糖<sup>14,15</sup>，後者在測定時更具反應性。此外，鹼性 pH 值可以使血清蛋白酶和抑製因子失活，這些蛋白酶和抑製因子會干擾測定<sup>24</sup>。
- 渦旋 15 秒並蓋上蓋子。

#### 8.4 準備 Fungitell STAT® Standard（標準品）

**附註：**每個產品（Fungitell STAT® Standard（標準品）和 Fungitell STAT® 試劑對）是獨立測試和發布的。因此，務必使用特定批號規定的重懸和鹼性預處理液液量。這些資訊可以在 Fungitell STAT® Standard（標準品）包裝標籤、Fungitell STAT® 產品分析證書上找到，也可以在 ACC 網站上找到。建議：在開始檢測之前，在隨附的快速圖解指南上記下這些資訊。

- 以特定批號規定的 LAL 試劑水液量重懸一瓶 Fungitell STAT® Standard（標準品），渦旋 15 秒。
- 加入特定批號規定的鹼性預處理液液量。
- 渦旋 15 秒並蓋上蓋子。

#### 8.5 在試管檢測儀中預處理孵育

將患者血清樣本管（來自步驟 8.3）和 Fungitell STAT® Standard（標準品）小瓶（來自步驟 8.4）在 37°C 下孵育 10 分鐘。

附註：若使用的是 PKF08 儀器，將試管插入孔中時，指示燈會從紅色變為綠色。將試管插到底，直到指示燈變為綠色。

**小心**，試管易碎。如果有玻璃碎片和液體進入 PKF08 的測量站內，請聯絡 Associates of Cape Cod, Inc. 技術服務。

#### 8.6 準備 Fungitell STAT® 試劑管

- 以 300 µL 的 LAL 試劑水重懸每個 Fungitell STAT® 試劑小瓶（在上面的步驟 8.2 中貼好標籤）。
- 輕輕渦旋不超過 5 秒。  
**附註：**Fungitell STAT® 試劑含有多種測定所需的活性蛋白，建議輕拿輕放。無論任何渦旋裝置，建議最大設定均為 2000 RPM。請勿過度混合。
- 在預孵育結束時：
  - 將 75 µL 的每個患者血清樣本溶液轉移至其相應的 Fungitell STAT® 試劑管中。
  - 將 75 µL 的 Fungitell STAT® Standard（標準品）轉移至其相應的 Fungitell STAT® 試劑管中。
  - 渦旋所有試管不超過 5 秒並蓋上蓋子。

#### 8.7 開始運行

- 將試管插入試管檢測儀，同時確認每個試管都在預期的孔內。
- 在 37°C 下開始 40 分鐘的動力學讀數讀取。

#### 9 計算結果

##### 9.1 測量原理

Fungitell STAT® 檢測的結果應作為侵襲性真菌感染診斷的一個輔助手段。患者樣本和 Fungitell STAT® 的標準速率是根據 Δ OD 405 - 495 nm 結果計算 1900 和 2400 秒之間的斜率（速率）得出的。Fungitell STAT® 指數的結果是通過患者樣本的斜率除以 Fungitell STAT® 標準品的斜率獲得的（見圖 2）。

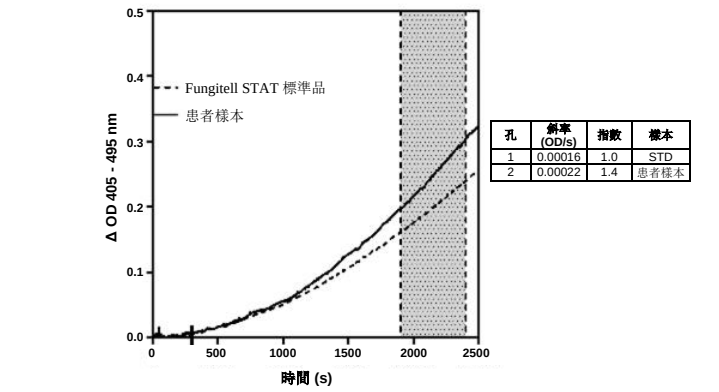


圖 2. Fungitell STAT® 動力學曲線和數據分析示例  
以灰色突出顯示的區域是斜率確定區域（1900 到 2400 秒），實線是示例患者樣本 (PS)，虛線是 Fungitell STAT® 標準品 (STD)。樣本的斜率（即 0.00022 OD/s）除以 80 pg/mL Fungitell STAT® 標準品的斜率（即 0.00016 OD/s）得出樣品的指數為 1.4。

##### 9.2 使用 PKF08 及 BG Analytics® 軟體時：

- 質量標準的評價由軟體自動完成。結果顯示在最終報告中。
- 對於有效的檢測運行，BG Analytics® 軟體會確定每個樣本的指數值，或者為樣本指定一個明確的陰性或陽性結果。
- 如果軟體在結果評估中顯示任何無效參數的跡象，請按照《BG Analytics® 軟體手冊》中的說明進行操作。

##### 9.3 使用其他軟體時：

確認是否滿足所有質量標準。

#### 10. 質控

下列為 Fungitell STAT® Standard（標準品）和患者血清樣本結果的質控標準，包括預期動力學曲線形狀的示例。這些質控標準是在「性能特徵」部分中介紹的研究期間驗證的。

- 對於所有孔編號**，確認 Fungitell STAT® Standard（標準品）或樣本編號分配

- 對於 Fungitell STAT® 標準品結果**，
  - 相關係數 (r) 必須 ≥ 0.980 且
  - 斜率必須在 0.00010 – 0.00024 OD/s 的預期斜率範圍內。如果 Fungitell STAT® 標準品結果不符合標準 1 和 2，則運行無效，所有樣本必須重新製備並檢測。

- 對於所有患者樣本結果，執行以下操作：**
  - 確定結果是否可能超出檢測的測量範圍**
    - 如果出現以下情況，結果可能會陽性側超出範圍：
      - Y 截距為陽性且
      - 動力學曲線在 1000 秒前通過 0.4 OD。
    - 如果出現以下情況，結果可能會陰性側超出範圍：
      - 500 秒後動力學曲線為陽性，且
      - 在檢測結束時 OD ≥ 0.00 且 < 0.07。

如果樣本結果符合陽性側或陰性側超出範圍的兩個標準，則不需要完成下面的一般 QC 標準確認步驟，並且不應計算指標值。陽性側所有超出範圍的結果皆應報告為「陽性」，而陰性側所有超出範圍的結果皆應報告為「陰性」。

##### B. 如果上述標準不適用，則確認一般 QC：

- 500 秒後動力學曲線必須為陽性，
- 在檢測結束時，動力學曲線必須有 OD ≥ 0.00，
- 斜率必須為正值，
- 相關係數 (r) 必須 ≥ 0.980 且
- 動力學曲線必須具有與圖 3 所示示例一致的上升曲線形狀。

如果樣本結果不符合一般 QC 標準 1 之 3-5，則樣本結果無效，樣本必須重新檢測。或者，應該換一種檢測方法。

如果樣本結果不符合 QC 標準 2，則表明樣本信號較差。在這種情況下，使用者應仔細檢查相應背景下得到的曲線，並根據實驗室內部質量體系確定結果的有效性。

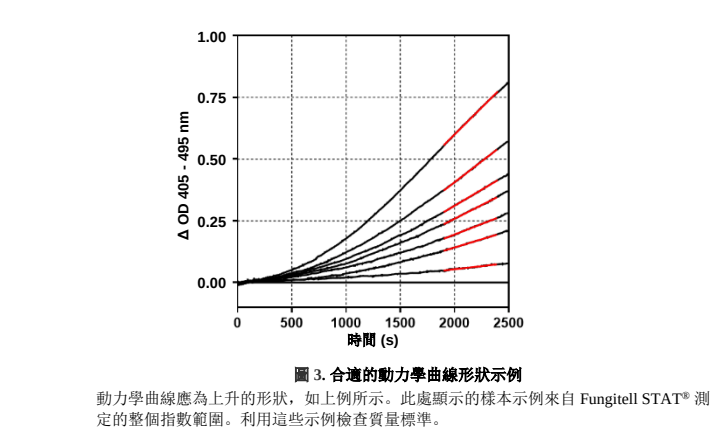


圖 3. 合適的動力學曲線形狀示例  
動力學曲線應為上升的形狀，如上例所示。此處顯示的樣本示例來自 Fungitell STAT® 測定的整個指數範圍。利用這些示例檢查質量標準。



- 附註：**
- 檢測的每個使用者皆應制訂質控方案，以確保依據適用於其所在地的法規熟練進行檢測。
  - 建議在進一步實驗室檢查和良好實驗室管理規範的背景下檢測血清對照樣本（陰性、接近限值或強陽性）。Fungitell STAT® 试剂盒中不包含這些內容。

#### 11. 結果的判讀

- 陰性結果**

指數值≤0.74 判讀為陰性結果。

進行檢測的實驗室應告知主治醫師，並非所有真菌感染皆會導致血清（1→3）-β-D-葡聚醣水平升高。有些真菌，如隱球菌屬<sup>16,17</sup>產生的（1→3）-β-D-葡聚醣水平較低。毛霉屬，如犁頭霉菌、毛霉菌和根霉菌<sup>1,17</sup>已知不會產生（1→3）-β-D-葡聚醣。與此類似，皮炎芽生菌在其酵母階段幾乎不產生（1→3）-β-D-葡聚醣，芽生菌病患者通常在 Fungitell STAT® 測定中（1→3）-β-D-葡聚醣達不到可檢測水平<sup>18</sup>。
- 不確定結果**

從 0.75 到 1.1 的指數值被視為不確定（模稜兩可）。建議做進一步的血清採樣和檢測，增加採樣和檢測頻率會提高診斷的效用。
- 陽性結果**

指數值≥1.2 判讀為陽性結果。陽性結果意味着檢測到（1→3）-β-D-葡聚醣。陽性結果並不表示肯定患病，應結合其他臨床發現來做出診斷。

##### 12. 檢測的限制

- 真菌感染<sup>7</sup>的組織位置、血細胞包裹和某些真菌產生的（1→3）-β-D-葡聚醣量可能會影響該待測物的血清濃度。向血流貢獻（1→3）-β-D-葡聚醣能力的降低會降低檢測某些真菌感染的能力。
- 有些人（1→3）-β-D-葡聚醣指數值會落入不確定區域。在此類情況下，建議做進一步的監測性檢測。
- 患者檢測的頻率取決於真菌感染的相對風險。對於有風險的患者，建議每周至少採樣 2 到 3 次。
- 在血液透析患者<sup>19,20,39</sup>、接受某些分離血液製品（例如血清白蛋白和免疫球蛋白<sup>23,24</sup>）治療的受試者以及接觸含葡聚醣的紗布和外科海綿的樣本或受試者中均發現了陽性結果。手術中接觸含（1→3）-β-D-葡聚醣的海綿和紗布後，患者血清（1→3）-β-D-葡聚醣需要 3-4 天才能恢復到基線水平<sup>21,22</sup>。因此，選擇對手術患者的採樣時機時應考慮到這一點。有關導致（1→3）-β-D-葡聚醣假陽性的因素的綜合評價，請參閱 Finkelman, M.A.,（Journal of Fungi）(2021)<sup>40</sup>。
- 足跟或指尖採樣法不可取，因為用於備皮的浸透酒精的紗布（以及可能的皮膚表面積血）經證明會污染樣本。迄今為止的研究顯示，管路抽取或靜脈穿刺獲得的樣本之間無差異<sup>25,26</sup>。
- 既有檢測水平是針對成人受試者的。嬰兒和小兒的正常和臨界值水平尚待研究<sup>27,28</sup>。

#### 13. 性能特徵

##### 13.1 期望值

- 參考方法 Fungitell® 測定的診斷敏感性和診斷特异性**

為確定 Fungitell® 測定（美國实质等效比较产品和 2008 年 CE 標誌）的診斷敏感性和診斷特异性而開展的多中心前瞻性研究表明，在發生各種真菌感染時（1→3）β-D-葡聚醣值會上升。水平在 80 pg/mL 或以上且有體徵和症狀時，受試者真菌感染呈陽性的預測值為 74.4% 至 91.7%。水平低於 60 pg/mL 且無體徵和症狀時，陰性預測值為 65.1% 至 85.1%<sup>29</sup>。

- Fungitell STAT® 臨界值的確定**

本研究使用的是為目標人群的常規臨床照護而採集並在 Beacon Diagnostics Laboratory, Inc 收到的用於 Fungitell® 檢測的已匿名處理冷凍患者血清樣本。Beacon Diagnostics Laboratory, Inc 是持照經營的《臨床實驗室改進修正案（CLIA）》實驗室，隸屬於 Associates of Cape Cod (ACC)。研究中包括 93 個已匿名處理的患者血清樣本，其中（1→3）-β-D-葡聚醣濃度分佈於整個 Fungitell® 標準曲線範圍 31 – 500 pg/mL 內。Fungitell STAT® 臨界值評估採用 ROC 曲線分析（受試者工作特徵曲線）<sup>30</sup>。結果表明，Fungitell STAT-β 葡聚醣指數值≥1.2 將判讀為陽性結果，與 Fungitell® 產品的 80 pg/mL 臨界值一致；而指數值≤0.74 將判讀為陰性結果，與 Fungitell® 產品的 60 pg/mL 臨界值一致。這些臨界值在如下所示的比較研究和陰性百分比一致性和陽性百分比一致性計算中得到了驗證。

#### 13.2. 方法比較

與臨界值研究類似，但使用一組不同的樣本，488 個已匿名處理的冷凍患者血清樣本，同樣（1→3）-β-D-葡聚醣濃度分佈於整個 Fungitell® 標準曲線範圍 31 – 500 pg/mL 內，進行方法比較研究<sup>30</sup>。其中包括落在 Fungitell® 檢測結果陰性區域內的 309 個樣本、落在 Fungitell® 陽性區域內的 143 個樣本以及落在 Fungitell® 不確定區域內的 36 個樣品（**表 2**）。在本研究期間，所有樣本皆分別使用 Fungitell STAT® 和 Fungitell® 測定進行了檢測。如果將落入 Fungitell STAT® 不確定區域內的樣本排除在分析之外，則有 290 個樣本剩下用於陰性一致性百分比分析，119 個樣本剩下用於陽性百分比一致性分析。

| 表 2. Fungitell STAT® 與 Fungitell® 性能比較 |     |                                                               |           |                                                               |
|----------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------|
|                                        |     | Fungitell®                                                    |           |                                                               |
|                                        |     | 陰性                                                            | 不確定       | 陽性                                                            |
| Fungitell STAT®                        | 陰性  | 283                                                           | 17        | 1                                                             |
|                                        | 不確定 | 19                                                            | 17        | 24                                                            |
|                                        | 陽性  | 7                                                             | 2         | 118                                                           |
| 總計                                     |     | 309 (63.3%)                                                   | 36 (7.4%) | 143 (29.3%)                                                   |
|                                        |     | <b>NPA:</b><br>97.6%*<br>(283/290)<br>95% CI:<br>(95.4, 99.9) |           | <b>PPA:</b><br>99.2%*<br>(118/119)<br>95% CI:<br>(95.4, 99.9) |

*\*分析中不包括不確定（即模稜兩可的）的結果；如果所有不確定的結果皆被視為不一致的結果（例如假陽性或假陰性），則性能如下：PPA - 73.8% (118/160)，95% CI: (66.4%, 80.0%); NPA - 91.0% (283/311)，95% CI: (87.3%, 93.7%)*

- 陰性百分比一致性**

在使用 Fungitell® 器材檢測時呈陰性的 290 個樣本中，有二百八十三 (283) 個在使用 Fungitell STAT® 測定檢測時也呈陰性。使用 Fungitell® 方法計算得出的陰性百分比一致性 (NPA) 為 97.6%（95% 信賴區間：95.4%, 99.9%）（**表 2**）
- 陽性百分比一致性**

在使用 Fungitell® 器材檢測時呈陽性的 119 個樣本中，有一百一十八 (118) 個在使用 Fungitell STAT® 測定檢測時也呈陽性。使用 Fungitell® 方法計算得出的陽性百分比一致性 (PPA) 為 99.2%（95% 信賴區間：95.4%, 99.9%）（**表 2**）
- 測量範圍、線性和精確度**

指數結果範圍約為 0.4 到 3.5，涵蓋 Fungitell® 的標準曲線（31 – 500 pg/ml）。Fungitell® 濃度和 Fungitell STAT® 指數結果之間的線性相關度為 0.92（95% 信賴區間：89.9% 和 93.6%）。指數結果範圍約為 0.4 到 3.5，涵蓋 Fungitell® 的標準曲線（31 – 500 pg/ml）。**注意事項** 當：一起使用 PKF08 與 BG Analytics® 軟體時，Fungitell STAT® 指數結果用於確定分類。估計的 pg/mL 值僅供參考。

#### 13.3 測定實驗室間研究

Fungitell STAT® 經在在入血清中加入釀酒酵母（1→3）-β-D-葡聚醣產生一個五樣本檢測組來評估精確度（即重複性和再現性）、測定敏感性和測定特异性，一組五檢測結果為低值陰性樣本、高值陰性樣本（剛好低於 0.74 的下限）、不確定（模稜兩可）樣本、低值陽性樣本（剛好高於 1.2 的上限）和高值陽性樣本（高於臨界值上限 1.2 約 2 倍）。該檢測組分配給三個 CLIA 實驗室，使用 Fungitell STAT® 測定進行檢測。每個實驗室提供 150 個數據點（即 5 個樣本 x 每次運行三重測試 x 兩名操作者每天執行一次運行 x 5 天）總共 450 個數據點，包括 30 次運行（即測定）和每個樣本（即檢測組樣本）90 個數據點。下**表 3**中所示的平均研究指數值來自三個實驗室提供的數據。「陽性百分比」欄表示落入陽性區域的給定檢測組樣本的比例。在所有三個實驗室中，低值陰性樣本的「陽性百分比」結果為 1.1%，高值陰性樣本為 0%，不確定樣本為 3.3%，低值陽性樣本為 96.7%，高值陽性樣本為 100%。

| 表 3. 測定實驗室間研究 |      |      |       |                |                       |
|---------------|------|------|-------|----------------|-----------------------|
| 檢測組樣本         | 平均指數 | 標準差  | % CV  | 陽性百分比（陽性數/檢測數） | 測定特异性（真陰性）和測定敏感性（真陽性） |
| 低值陰性          | 0.55 | 0.10 | 20.4% | 1.1% (1/90)    | 89/90 真陰性             |
| 高值陰性          | 0.75 | 0.08 | 11.1% | 0% (0/90)      | 90/90 真陰性             |
| 不確定           | 0.94 | 0.10 | 11.1% | 3.3% (3/90)    | 87/90 非陽性             |
| 低值陽性          | 1.6  | 0.30 | 18.7% | 96.7% (87/90)  | 87/90 真陽性             |
| 高值陽性          | 2.6  | 0.40 | 15.4% | 100% (90/90)   | 90/90 真陽性             |

如表 3 所示，批間變異（即 % CV）範圍為 11% 到 20.4%，並作為再現性的一個衡量指標。批間變異範圍為 0.4% 至 26.8%，作為重複性的一個衡量指標。批間 % CV 範圍的分佈如下**圖 4**所示。總體而言，94% 的 CV 值為 10% 或更低，75% 的 CV 值為 6% 或更低。

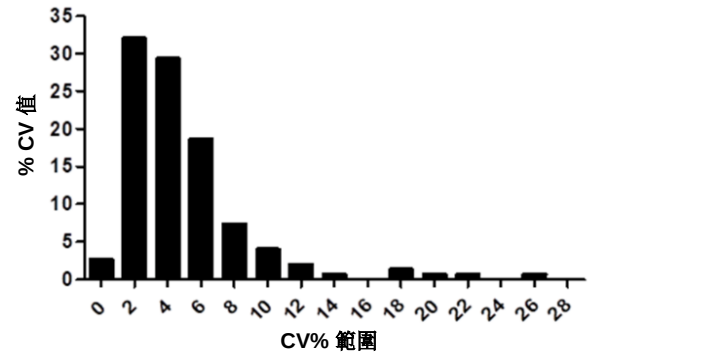


圖 4. 批間 % CV 值的分佈

#### 13.4 真實度

對於每批 Fungitell STAT® 產品，Fungitell STAT® 標準品（1→3）-β-D-葡聚醣濃度使用 Fungitell® 參考方法並對照內部（1→3）-β-D-葡聚醣參考標準標準為 80 +/- 8 pg/mL。

#### 13.5 干擾物質

以下樣本狀況會干擾 Fungitell STAT® 測定結果的準確度：

- 變色或混濁的樣本，如嚴重溶血、脂血或膽紅素含量過多的樣本，可能會對測定造成光學干擾。如果檢測此類樣本，應檢查檢測結果是否有光學干擾及/或異常動力學形態的證據。
- 免疫球蛋白 G 水平升高，比如可能由於多發性骨髓瘤而在血清中存在，在將 Fungitell STAT® 添加到預處理血清後可能導致反應混合物中出現沉澱<sup>31</sup>。
- 截止撰寫本文時為止，除（1→3）-β-葡聚醣外，無文獻談及 Fungitell® 試劑其他激活因子 G（（1→3）-β 葡聚醣檢測組分）。在一些已經斷言交叉反應的研究中，用純化的（1→3）-β-葡聚醣酶處理假定的激活材料已經消除了信號，證明觀察到的激活是由於污染（1→3）-β- 葡聚醣導致的<sup>12</sup>。絲氨酸蛋白酶污染也可能導致 Fungitell® 反應混合物中釋放對硝基苯胺，但這些在預處理過程中會做失活處理。

##### 14. 薈萃分析

此外，關於基於血清（1→3）-β-D-葡聚醣的侵襲性真菌病診斷支持這一主題已經有許多同行評審的研究發表，包括診斷性能的薈萃分析<sup>32,33,34,35,36,37,38,39</sup>。

##### 15. 符號圖例

|  |               |  |        |
|--|---------------|--|--------|
|  | 有效期           |  | 參閱使用說明 |
|  | 內容物足夠完成「N」次檢測 |  | 歐盟授權代表 |
|  | 批號            |  | CE 標誌  |

|  |          |  |        |
|--|----------|--|--------|
|  | 體外診斷醫療器材 |  | 僅供處方使用 |
|  | 型錄號碼     |  | 小心     |
|  | 溫度限制     |  | 遠離陽光   |
|  | 製造商      |  | 進口商    |
|  | 瑞士授權代表   |  |        |

##### 16. 授權代表進口商

|  |                                                                                                                                          |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | Emergo Europe, Westervoortsedijk 60, 6,827 AT Arnhem, The Netherlands（荷蘭）                                                                |
|  | <b>瑞士授權代表</b> <div>MedEnvoy Switzerland<br/>Gotthardstrasse 28, 6802 Zug, Switzerland（瑞士）</div>                                          |
|  | <b>進口商</b> <div><b>MedEnvoy Global B.V.</b><br/>Prinses Margrietplantsoen 33-<br/>Suite 123 2595 AM The Hague, The Netherlands（荷蘭）</div> |

澳洲贊助商：  
Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park  
201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Australia（澳洲）

**附註：**與器材有關的嚴重事故應報告給製造商和使用者及/或患者所在成員國的主管當局。

#### 17. 聯絡資訊

**公司總部**  
**Associates of Cape Cod, Inc.**  
124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445 USA（美國）  
電話：(888) 395-2221 或 (508) 540-3444，傳真：(508) 540-8680  
電子郵件：custservice@acciusa.com • www.acciusa.com

**英國/歐洲**  
**Associates of Cape Cod Int’l, Inc.**  
Unit 1 F/G/H Academy Business Park, Lees Road  
Knowsley, Liverpool L33 7SA, United Kingdom（英國）  
電話：(44) 151–547–7444，傳真：(44) 151–547–7400  
電子郵件：info@acciu.co.uk • www.acciu.co.uk

#### 18. 修訂歷史記錄

修訂版 1-3: 新增 PKF08-PKG 型錄號碼及相關說明；有關 Fungitell STAT® 標準品作為內控的詳細資訊、聯絡資訊、澄清及格式。澄清一般 QC 標準 3。新增樣本穩定性數據和臨界值的確定、「測量範圍-線性-準確度」和「真實度」部分。修訂版 4: 變更歐盟代表，在「質量控制」部分將 0.03 值更改為 0.00，並進行小變更以進行澄清。修訂版 5：移除了歐盟代表 (EC REP) Emergo Europe。修訂版 6：更新了使用的符號。新增 MedEnvoy 為歐盟進口商，並從第 17 節中移除子 ACC Europe GmBh。更新了使用的符號。新增 EC-REP、瑞士進口商和 CH-REP 名稱和位址。修訂版 7：試劑儲存的說明 新增了 PKF08-BGA 報告提供的 Fungitell 估算值：pg/mL，更新了標誌以及對 ACC 網站 www.fungitell.com 的引用，以便獲取標籤存取權限。修訂版 8：輕微的格式改動。

#### 19. 參考文獻

- 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.
- Litvitneva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgurich, D.E., Kerkering, T.M., Brandt, M.E., and Park, B.J. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. J. Clin. Microbiol. 2015; 53:618-25.
- Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarjian, H., Saeki, F., Ridge, R., Ketchum, P., Finkelman, M., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2004. β-Glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. CID 39: 199-205.
- Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in Limulus. Thrombosis Res. 68: 1-32.
- Tanaka, S., Aketagawa, J., Takahashi, S., Tsumuraya, Y., and Hashimoto, Y. 1991. Activation of a Limulus coagulation factor G by (1→3)-β-D-Glucans. Carbohydrate Res. 218:167-174.
- Saito, H., Yoshioka, Y., Uehara, N., Aketagawa, J., Tanaka, S., and Shibata, Y. 1991. Relationship between conformation and biological response for (1→3)-β-D-Glucans in the activation of coagulation factor G from Limulus amoebocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. Carbohydrate Res. 217:181-190.
- Aketagawa, J., Tanaka, S., Tamura, H., Shibata, Y., and Saito, H. 1993. Activation of Limulus coagulation factor G by several (1→3)-β-D-Glucans: Comparison of the potency of glucans with identical degree of polymerization but different conformations. J. Biochem 113:683-686.

- Miyazaki, T., Kohno, S., Mitutake, K., Maesaki, S., Tanaka, K-I, Ishikawa, N., and Hara, K. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. J. Clinical Microbiol. 33: 3115-3118.
- Binder, U., Maurer, E., and Lass-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.
- Posteroaro 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.
- 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 Waldenstrom'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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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