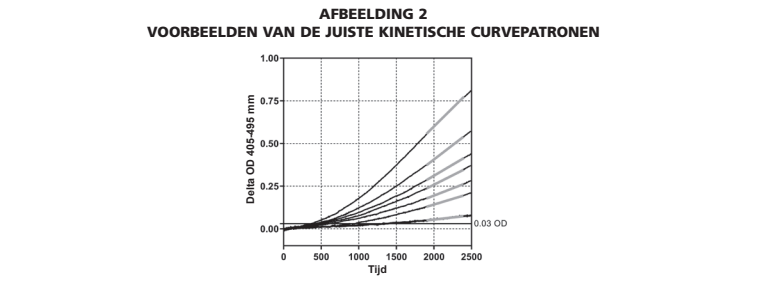




*Indien het monsterresultaat niet voldoet aan **alle** algemene kwaliteitscontrolecriteria van 1 tot 5, is het monstresultaat on geldig en dient het monster opnieuw te worden getest. Er kan ook een andere methode worden gebruikt.*



Controlemonsters (negatieve, afkapconcentraties of hoog-positieve concentraties) kunnen worden geanalyseerd om te verifiëren dat de reagentia en de assays naar behoren functioneren. Iedere gebruiker van de test moet een kwaliteitscontroleprogramma opstellen om zeker te zijn dat de test vakkundig wordt uitgevoerd overeenkomstig de voorschriften die van toepassing zijn op zijn of haar locatie.

##### INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN

De Fungitell® STAT-testresultaten moeten worden gebruikt als hulpmiddel bij de diagnose van een invasieve schimmelinfectie. De snelheden van het patiëntenmonster en van de Fungitell® STAT-standaard worden afgeleid door de helling (snelheid) tussen de 1900 en 2400 te berekenen op basis van het verschil in de resultaten optische dichtheid bij 405 - 495 nm. De Fungitell® STAT-indexresultaten worden uitgedrukt door de helling (snelheid) van het patiëntenmonster te delen door de snelheid (helling) van de Fungitell®STAT-standaard (*zie Afbeelding 3*). De indexresultaten variëren van ongeveer 0,4 tot 3,5, wat de volledige Standaardcurve (31 – 500 pg/mL) van de Fungitell® predictor dekt. Fungitell® STAT-indexwaarden moeten geïnterpreteerd worden zoals hieronder wordt beschreven:

##### NEGATIEF RESULTAAT

Indexwaarden ≤ 0,74 worden geïnterpreteerd als negatieve waarden.

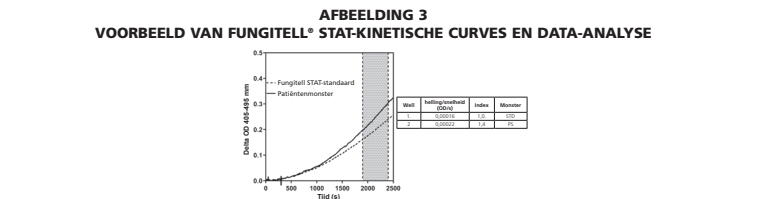
##### ONBEPAALD RESULTAAT

Indexwaarden van 0,75 tot 1,1 duiden op een mogelijke schimmelinfectie. 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.

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*<sup>16,17</sup> produceren zeer lage (1→3)-β-D-glucaanconcentraties. Van *Mucorales*, zoals *Absidia*, *Mucor* en *Rhizopus*<sup>17</sup> is niet bekend dat ze (1→3)-β-D-glucaan produceren. Evenzo produceert *Blastomyces dermatitidis*, in zijn gistfase weinig (1→3)-β-D-glucaan, en vertonen blastomycosepatiënten meestal geen detecteerbare (1→3)-β-D-glucaanconcentraties in de Fungitell® STAT-assay<sup>18</sup>.



De grijs gemarkeerde zone is de zone waar de snelheid wordt bepaald (1900 tot 2400 seconde(n)), de ononderbroken lijn is een voorbeeld van een patiëntenmonster (PS) en de stippellijn is de Fungitell® STAT-standaard (STD). De snelheid van het monster (d.w.z. 0,00022 OD/s) gedeeld door de snelheid van de 80 pg/mL Fungitell® STAT-standaard (d.w.z. 0,00016 OD/s) leidt tot een index van 1,4 voor het monster. Helling en snelheid zijn in deze toepassing synoniemen.

##### BEPERKINGEN VAN DE TEST

1.De weefsellocaties van de schimmelinfectie<sup>9</sup>, de inkapseling en de hoeveelhed (1→3)-β-D-glucaan die wordt geproduceerd door bepaalde schimmels kan 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. *Cryptococcus spp.* produceren lage(1→3)-β-D-glucaanconcentraties<sup>16,17</sup>. Van *Mucorales*, waaronder *Absidia spp.*, *Mucor spp.* en *Rhizopus spp.* is niet bekend dat ze (1→3)-β-D-glucaan<sup>17</sup> produceren.*Blastomyces dermatitidis* produceert in zijn gistfase weinig (1→3)-β-D-glucaan en de testresultaten zijn meestal negatief<sup>18</sup>. Deze informatie moet verstrekt worden aan de aanvragende arts.

2.Sommige personen hebben (1→3)-β-D-glucaan indexwaarden die in de onbepaalde zone vallen. In deze gevallen worden aanvullende bewakingstests aanbevolen.

3.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.

4.Positieve resultaten zijn gevonden bij hemodialysepatiënten<sup>19,20</sup>, proefpersonen die met bepaalde gefractioneerde bloedproducten zoals serumalbumine en immunoglobulinen zijn behandeld en in monsters of bij proefpersonen die aan gazen en chirurgische sponzen zijn blootgesteld. Het duurt 3 tot 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<sup>21,22</sup>. Bij de timing van de monstername bij patiënten die een operatie hebben ondergaan, moet hiermee dus rekening worden gehouden.

5.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 bloedoploping op het huidoppervlak)

monsters verontreinigt. Tot op heden zijn er in de onderzoeken geen verschillen waargenomen tussen monsters verkregen via een infuuslijn of via venapunctie<sup>23,24</sup>.

6.Er zijn testconcentraties vastgesteld bij volwassen proefpersonen. De normale en afkapconcentraties bij baby's en kinderen worden nog onderzocht<sup>27,28</sup>.

##### STORENDE STOFFEN

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

- Hemolyse
- Troebelheid van het monster veroorzaakt door lipemie
- Aanwezigheid van visueel zichtbare bilirubine
- Troebel serum
- 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 serum<sup>29</sup>.

##### TE VERWACHTEN WAARDEN

Een multicenter-, prospectief onderzoek uitgevoerd om de prestatiekenmerken van de Fungitell (predictor)-assay te valideren, stelde vast dat diverse schimmelinfecties hogere β-glucaanwaarden vertonen. 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%.

De Fungitell® STAT β-glucaan indexwaarden ≥ 1,2 worden geïnterpreteerd als een positief resultaat in overeenstemming met de afkapconcentratie van 80 pg/mL met de Fungitell® predictor terwijl de indexwaarden ≤ 0, 74 worden geïnterpreteerd als negatieve resultaten in overeenstemming met de afkapconcentratie van 60 pg/mL met de Fungitell® predictor.

##### PRESTATIEKENMERKEN

##### METHODE VERGELIJKENDE TEST

Ten behoeve van het methode vergelijkende onderzoek werden anonieme, bevroren serummonsters van patiënten gebruikt die tijdens de routine klinische zorg van de beoogde populatie werden afgenomen en door het Beacon Diagnostics® Laboratory, Inc werden ontvangen voor de Fungitell® predictortest. Beacon Diagnostics® Laboratory, Inc is een erkend Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) laboratorium dat deel uitmaakt van ACC. Een populatie van 488 anonieme serummonsters van patiënten werd opgenomen in het onderzoek met (1→3)-β-D-Glucaan concentraties verdeeld over het volledige bereik van de standaardcurve van de Fungitell® predictor. Deze omvatten 309 monsters die binnen de Negatieve zone vielen van de testresultaten van de Fungitell® predictor, 143 monsters die binnen de Positieve zone van de testresultaten van de Fungitell® predictor vielen, en 36 monsters die binnen de Onbepaalde zone van de Fungitell® predictor vielen (**Tabel 2**). Alle monsters werden getest met zowel de Fungitell® STAT als de Fungitell®-assays tijdens dit onderzoek. Wanneer monsters die binnen de Onbepaalde zone vielen van de Fungitell® STAT van analyse werden uitgesloten, bleven er 290 monsters over voor de analyse percentage negatieve overeenstemming en 119 monsters voor de analyse percentage positieve overeenstemming

TABEL 2					
FUNGITELL® STAT-PRESTATIES VERGELEKEN MET DE FUNGITELL®					
	Fungitell® Predictor			Totaal	
	Negatief	Onbepaald	Positief		
<b>Fungitell® STAT</b>	283	17	1	301 (61,7%)	
	Onbepaald	17	24	60 (12,3%)	
	Positief	7	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 niet opgenomen in de analyse; als we alle onbepaalde resultaten beschouwen als afwijkende resultaten (d.w.z. vals positief of vals negatief), is de prestatie 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

Tweehonderddrieentachtig (283) van de 290 monsters die negatief waren met de Fungitell® predictortest waren ook negatief met de Fungitell® STAT-assay. Het berekende percentage negatieve overeenstemming (NPA) met de predictormethode was 97,6% (95% Betrouwbaarheidsinterval: 95,4%, 99,9%) (**Tabel 2**)

##### PERCENTAGE POSITIEVE OVEREENSTEMMING

Honderdachtien (118) van de 119 monsters die positief waren met de Fungitell® predictortest waren ook positief met de Fungitell® STAT-assay. Het berekende percentage positieve overeenstemming (PPA) met de Fungitell® predictormethode was 99,2% (95% Betrouwbaarheidsinterval: 95,4%, 99,9%) (**Tabel 2**).

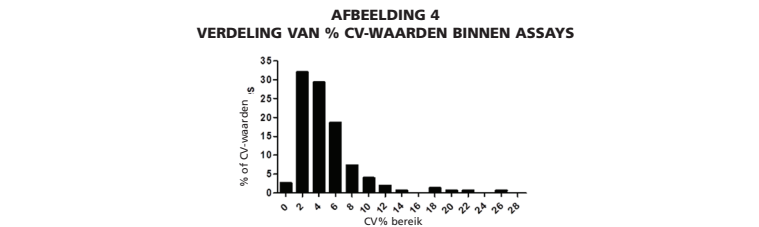
##### ONDERZOEK REPRODUCEERBAARHEID

De Fungitell® STAT werd geëvalueerd voor reproduceerbaarheid door Saccharomyces cerevisiae (1→3)-β-D-Glucaan toe te voegen aan menselijk serum om een vijfdelig panel te verkrijgen bestaande uit een laag-negatief monster, een hoog-negatief monster (net onder de onderste afkapconcentratie van 0,74), een onbepaald (twijfelachtig) monster, een laag-positief monster (net boven de bovenste afkapconcentratie van 1,2) en een hoog-positief monster (~2x boven de bovenste afkapconcentratie van 1,2). Het panel werd verdeeld over drie CLIA-laboratoria voor de test met de Fungitell® STAT-assay. Elk laboratorium verschafte 150 gegevenspunten (d.w.z. 5 monsters in drievoud per analyse x twee operators die een analyse per dag uitvoerden x 5 dagen) voor een totaal van 450 gegevenspunten. De gemiddelde indexwaarden van het onderzoek weergegeven in **Tabel 3** hieronder zijn afgeleid van de gegevens die verstrekt zijn door de drie laboratoria. De kolom Percentage positief geeft het percentage monsters weer voor een bepaald panellicht dat in de Positieve zone viel. Over alle drie de laboratoria, bedroeg het Percentage Positieve resultaten 1,1% voor de Laag-negatieve monsters, 0% voor de Hoog-negatieve monsters, 3,3% voor de Onbepaalde monsters, 96,7% voor het Laag-positieve monsters en 100% voor de Hoog-positieve monsters.

Panellid	Gemiddelde indexwaarde	Standaarddeviatie	% CV	Percentage Positief (Aantal pos./Aantal getest)
Laag-negatief	0,55	0,10	20,4%	1,1% (1/90)
Hoog-negatief	0,75	0,08	11,1%	0% (0/90)
Onbepaald	0,94	0,10	11,1%	3,3% (3/90)
Laag-positief	1,6	0,30	18,7%	9,7% (87/90)
Hoog-positief	2,6	0,40	15,4%	100% (90/90)

##### NAUWKEURIGHEID

De variatie binnen assays (d.w.z. % CV) lag tussen 0,4 en 26,8% en de waarden tussen assays varieerden van 11 tot 20,4%. De verdeling van het % CV met betrekking tot de variatie binnen assays, wordt hieronder weergegeven in **Afbeelding 4**. Algemeen genomen was 94% van de CV-waarden gelijk aan 10% of minder en 75% van de CV-waarden gelijk aan 6% of minder.



##### META-ANALYSES

Daarnaast is er 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 schimmelziekte, inclusief meta-analyses van diagnostische prestaties<sup>30,31,32,33,34,35,36,37</sup>.

##### VERKLARING VAN SYMBOLEN

	“Uiterste gebruiksdatum”		“Temperatuurlimieten”
	“Bevat voldoende voor ‘N’ aantal tests”		“Fabrikant”
	“Batchcode”		Gebruiksaanwijzing raadplegen”
	“Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnose”		“Erkende vertegenwoordiger”
	“Catalogusnr.”		“CE-markering”

**X**only “Uitsluitend op voorschrift gebruiken”

	ASSOCIATES OF CAPE COD INCORPORATED	Telefoon: (508) 540-3444 Gratis: (888) 395-2221 Fax: (508) 540-8680 Technische ondersteuning: (800) 848-3248 Klantenservice: (800) 525-8378
124 Bernard E. Saint Jean Drive • E. Falmouth, MA 02536 USA <b>EC REP</b> Associates of Cape Cod Europe GmbH, Opelstrasse 14, D-64546 Mörfelden-Walldorf, Duitsland		

Vertegenwoordiger VK: Associates of Cape Cod, Intl., Inc, Deacon Park, Moorgate Road, Knowsley, Liverpool, L33 7RX, VK  
Australische opdrachtgever: Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park, 201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Australië

##### Literatuur

- Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-glycan levels of culture supernatants of a variety of fungi. Medical Mycology 44: 267-272.
- De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P. et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institutes of Allergy and Infectious disease Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Concensus Group. Clin. Inf. Dis. 46: 1813-1821.
- Walsh, T.J., Groll, A.H. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. Transpl. Infectious Dis. 1999: 1:247-261.
- Fishman, J.A., Rubin, R.H. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine. 1998: 338:1741-1751.
- Obayashi, T., Yoshida, M., Mori, T., Goto, H. Yasuoka, A., Iwasaki, H., Teshima, H., Kohno, S., Horichi, A., Ito, A., Yamaguchi, H., Shimada, K., and Kawai, T. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet. 345: 17-20.
- Fridkin, S.K. and Jarvis, W.R. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Micro. Rev. 9: 499-511.
- Alexander, B., Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. Transpl. Infectious Dis. 2002: 4 (Suppl. 3):32-37
- Lass-Flori, C. 2009. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 52: 197-205.
- Nucci, M. and Anaisse, E. 2009. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation - Focus on aspergillosis. Clin. Chest Med. 30: 295-306.
- Litvintseva, 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.

11. Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarjian, H., Saeki, F., Ridge, R., Ketchum, P., Finkelman, M., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2004. β-Glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. CID 39: 199-205.

12. Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in *Limulus*. Thrombosis Res. 68: 1-32.

13. Tanaka, S., Aketagawa, J., Takahashi, S., Tsumuraya, Y., and Hashimoto, Y. 1991. Activation of a Limulus coagulation factor G by (1→3)-β-D-Glucans. Carbohydrate Res. 218:167-174.

14. Saito, H., Yoshioka, Y., Uehara, N., Aketagawa, J., Tanaka, S., and Shibata, Y. 1991. Relationship between conformation and biological response for (1→3)-β-D-Glucans in the activation of coagulation factor G from Limulus ameboocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. Carbohydrate Res. 217:181-190.

15. Aketagawa, J., Tanaka, S., Tamura, H., Shibata, Y., and Saito, H. 1993. Activation of Limulus coagulation factor G by several (1→3)-β-D-Glucans: Comparison of the potency of glucans with identical degree of polymerization but different conformations. J. Biochem 113:683-686.

16 . Miyazaki, T., Kohno, S., Mitutake, K., Maesaki, S., Tanaka, K-I., Ishikawa, N., and Hara, K. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. J. Clinical Microbiol. 33: 3115-3118.

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

18. Girouard, G., Lachance, C., and Pelletier, R. 2007. Observations of (1→3)-β-D-Glucan detection as a diagnostic tool in endemic mycosis caused by *Histoplasma* or *Blastomyces*. J. Med. Mycology 56: 1001-1002.

19. Kanda, H., Kubo, K., Hamasaki, K., Kanda, Y., Nakao, A., Kitamura, T., Fujita, T., Yamamoto, K., and Mimura, T. 2001. Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1→3)-β-D-Glucan level. Kidney International 60: 319-323.

20. Kato, A., Takita, T, Furuhashi, M., Takahashi, T., Maruyama, Y., and Hishida, A. 2001. Elevation of blood (1→3)-β-D-Glucan concentrations in hemodialysis patients. Nephron 89:15-19.

21. Kanamori, H., Kanemitsu, K., Miyasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoayagi, 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 gauge types. Tohoku J. Exp. Med. 217: 117-121.

22. Mohr, J., Paetznick, V., Rodriguez, J., Finkelman, M., Coceanour, C., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2005. A prospective pilot assay of β-glycan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) ICAC 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. Posteroaró 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 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-glycan test in children. Clin. Vaccine Immunol. 14: 924-925.

28. Goudjil, S., Kongofo, 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. Issa, N.C., Koo, S., Lynch, R.C., Gay, C., Hammond, S.P., Baden, L.R., Ghorbali, 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.

30. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafaílidis PI, Falagas ME. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2011; 52:750-70.

31. 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.

32. Lamothe 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.

33. Onishi AI, 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.

34. 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.

35. 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.

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. Wong J, Zhang Y, Patidar A, Vilar E, Finkelman M, Farrington K. Is Endotoxemia in Stable Hemodialysis Patients an Artefact? Limitations of the Limulus Ameboocyte 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.