



- Führen Sie für alle Probenresultate Folgendes durch:**
  - Stellen Sie fest, ob das Ergebnis eventuell außerhalb des Messbereichs des Tests liegt**
    - Das Ergebnis liegt wahrscheinlich **oberhalb** des Indexbereichs, wenn:
      - Der Y-Achsenabschnitt der Kinetikkurve positiv ist und
      - Die Kinetikkurve vor 1000 Sekunden 0,4 OD überschreitet.
    - Das Ergebnis liegt wahrscheinlich **unterhalb** des Indexbereichs, wenn:
      - Die Kinetikkurve nach 500 Sekunden positiv ist und
      - Am Ende des Tests eine OD  $\geq 0,00$  und  $< 0,07$  hat.

*Sollte das Probenergebnis beide Kriterien oberhalb oder beide Kriterien unterhalb des Indexbereichs erfüllen, müssen die folgenden allgemeinen Qualitätskontroll(QK)-Kriterien nicht durchgeführt werden und der Indexwert sollte **nicht** berechnet werden. Alle Ergebnisse oberhalb des Indexbereichs sollten als „positiv“ und alle unterhalb des Indexbereichs als „negativ“ gewertet werden.*

- Sollten oben genannte Kriterien nicht zutreffen, überprüfen Sie die allgemeine QK:**
  - Die Kinetikkurve muss nach 500 Sekunden im positiven Bereich liegen,
  - Die Kinetikkurve muss am Ende des Tests eine OD  $\geq 0,00$  haben,
  - Die Steigung muss numerisch positiv sein,
  - Der Korrelationskoeffizient (r) muss  $\geq 0,980$  betragen und
  - Der kinetische Verlauf muss eine ansteigende Kurvenform aufweisen, die den in **Abbildung 3** dargestellten Beispielen entspricht.

*Entspricht das Probenergebnis nicht den allgemeinen QK-Kriterien Nr. 1, 3–5, ist das Probenergebnis ungültig und die Probe muss erneut getestet werden. Alternativ sollte eine andere Methode verwendet werden.*

*Wenn das Probenergebnis das QK-Kriterium Nr. 2 nicht erfüllt, deutet dies darauf hin, dass das Probensignal zu schwach ist. In diesem Fall sollte der Benutzer die erhaltene Kurve sorgfältig im Kontext prüfen und die Gültigkeit der Ergebnisse auf der Grundlage des laborinternen Qualitätssystems bestimmen.*

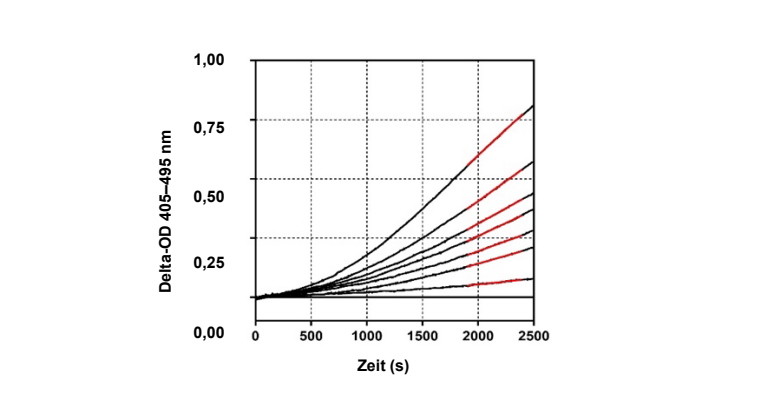


Abbildung 3. Beispiele für angemessene kinetische Reaktionsverläufe
Kinetische Verläufe sollten eine regelmäßige Form mit einer nach oben ansteigenden Kurve haben, wie in obigem Beispiel dargestellt. Die hier gezeigten Kurven decken den gesamten Indexbereich des Fungitell STAT®-Tests ab. Verwenden Sie diese Beispiele für die Überprüfung der Qualitätskriterien.

**Hinweis:**

- Jeder Testanwender sollte ein Qualitätskontrollprogramm einrichten, um sicherzustellen, dass der Test gemäß den für seinen Standort geltenden Vorschriften kompetent durchgeführt wird.
- Es wird empfohlen, im Rahmen von weiteren Laborkontrollen und der Guten Laborpraxis Serumkontrollproben (negativ, nahe am Grenzwert oder stark positiv) mit zu testen. Diese sind nicht im Fungitell STAT®-Kit enthalten.

- Interpretation der Ergebnisse**
  - Negatives Ergebnis**

Indexwerte  $\leq 0,74$  gelten als negatives Ergebnis.

Das durchführende Labor sollte den anfordernden Arzt darüber in Kenntnis setzen, dass nicht alle Pilzinfektionen zu erhöhten Mengen an (1→3)-β-D-Glukan im Serum führen. Manche Pilzarten, beispielsweise die Gattung *Cryptococcus*<sup>16,17</sup>, produzieren sehr wenig (1→3)-β-D-Glukan. *Mucorales* wie *Absidia*, *Mucor* und *Rhizopus*<sup>1,17</sup> sind nicht dafür bekannt, (1→3)-β-D-Glukan zu produzieren. Gleichermaßen produziert *Blastomyces dermatitidis* in der Hefephase wenig (1→3)-β-D-Glukan, sodass bei Blastomykose-Patienten die (1→3)-β-D-Glukan-Mengen üblicherweise unter der Nachweisgrenze des Fungitell STAT®-Tests liegen<sup>18</sup>.
  - Ambivalentes Ergebnis**

Indexwerte zwischen 0,75 und 1,1 gelten als nicht eindeutiges Ergebnis. Es empfehlen sich die Entnahme und die Testung weiterer Serumproben. Häufige Probennahme und Testung erhöhen den Nutzen für die Diagnosestellung.
  - Positives Ergebnis**

Ein Wert von  $\geq 1,2$  gilt als positives Ergebnis und bedeutet, dass (1→3)-β-D-Glukan detektiert wurde. Ein positives Ergebnis zeigt nicht das Vorhandensein einer Krankheit an und ist zur Diagnosestellung nur in Verbindung mit anderen klinischen Befunden zu verwenden.

- Grenzen des Tests**
  - Die Serumkonzentrationen des Analyten können vom Gewebeort der Pilzinfektion<sup>7</sup>, der Verkapselung und der Menge an von bestimmten Pilzen produziertem (1→3)-β-D-Glukan beeinflusst werden. Eine verminderte Fähigkeit, (1→3)-β-D-Glukan in den Blutkreislauf abzugeben, kann die Fähigkeit zum Nachweis bestimmter Pilzinfektionen verringern.
  - Manche Personen weisen (1→3)-β-D-Glukan-Indexwerte auf, die in den ambivalenten Bereich fallen. In solchen Fällen werden zusätzliche Tests angeraten.
  - Die Häufigkeit der Testung eines Patienten richtet sich nach dem relativen Risiko einer Pilzinfektion. Bei Risikopatienten empfiehlt sich eine Probennahme mit einer Häufigkeit von mindestens zwei bis drei Mal pro Woche.
  - Bei Hämodialysepatienten<sup>19,20,39</sup>, Personen, die mit bestimmten fraktionierten Blutprodukten wie beispielsweise Serumalbumin und Immunglobulinen<sup>23,24</sup> behandelt worden sind, und bei Proben bzw. Personen, die glukanzhaltigen Mullbinden und chirurgischen Schwämmen ausgesetzt waren, sind positive Ergebnisse beobachtet worden. Es dauert 3 bis 4 Tage, bis Patienten nach einem intraoperativen Kontakt mit (1→3)-β-D-Glukan enthaltenden Schwämmen und Mullbinden wieder auf ihren Basisspiegel an (1→3)-β-D-Glukan im Serum zurückfallen<sup>21,22</sup>. Der Zeitpunkt der Probennahme bei Operationspatienten ist entsprechend darauf abzustimmen.

- Proben, die mit der Fersen- oder Fingerpunktmethode entnommen werden, sind ungeeignet, da die zur Vorbereitung der Entnahmestelle verwendete alkoholgetränkte Mullbinde (und möglicherweise auch die Blutansammlung auf der Haut) die Proben nachweislich kontaminiert. In den bisherigen Studien wurden keine Unterschiede zwischen über Venenkatheter und mittels Venenpunktion entnommenen Proben beobachtet<sup>25,26</sup>.
- Die Testkonzentrationen wurden bei erwachsenen Testpersonen bestimmt. Normal- und Grenzwertkonzentration für Säuglinge und pädiatrische Patienten sind Gegenstand der Forschung<sup>27,28</sup>.

### 13. Leistungsmerkmale

- Erwartete Werte**
  - Diagnostische Sensitivität und Spezifität des Referenzverfahrens (Fungitell-Test)**

Eine prospektive multizentrische Studie, die zur Bestimmung der Leistungsmerkmale des Fungitell®-Tests (Predicate Device in den USA und Produkt mit CE-Kennzeichnung 2008) im Hinblick auf diagnostische Sensitivität und diagnostische Spezifität durchgeführt wurde, hat gezeigt, dass die (1→3)-β-D-Glukan-Werte bei verschiedenen Pilzinfektionen erhöht sind. Wenn bei einer Konzentration von 80 pg/ml oder darüber Anzeichen und Symptome vorhanden sind, liegt der positive prädiktive Wert einer Pilzinfektion bei 74,4 % bis 91,7 %. Bei Nichtvorhandensein von Anzeichen und Symptomen und einer Konzentration unter 60 pg/ml liegt der negative prädiktive Wert bei 65,1 % bis 85,1 %<sup>29</sup>.
  - Bestimmung der Fungitell STAT®-Grenzwerte**

Für diese Studie wurden anonymisierte, eingefrorenre Patientenserumproben verwendet, die für die klinische Routineversorgung der vorgeschienen Population gesammelt und bei Beacon Diagnostics Laboratory, Inc. mit Fungitell® getestet wurden. Beacon Diagnostics Laboratory, Inc. ist ein lizenziertes CLIA-Labor (Clinical Laboratory Improvement Amendments), das zu Associates of Cape Cod (ACC) gehört. Für die Studie wurden 93 anonymisierte Patientenserumproben verwendet, deren (1→3)-β-D-Glukan-Konzentrationen über den gesamten Bereich der Fungitell®-Standardkurve von 31 - 500 pg/ml verteilt waren. Die Auswertung der Fungitell STAT®-Grenzwerte erfolgte mit der ROC-Kurvenanalyse (Receiver Operating Characteristic Curves)<sup>30</sup>. Die Ergebnisse bedeuten, dass Fungitell STAT® β-Glukan-Indexwerte  $\geq 1,2$  dem Grenzwert von 80 pg/ml beim Fungitell® Produkt entsprechen und somit als kategorisches positives Ergebnis zu interpretieren sind, während Indexwerte  $\leq 0,74$  dem Grenzwert des Fungitell®-Produkts von 60 pg/ml entsprechen und als negativ zu interpretieren sind. Die Beziehungen dieser Grenzwerte wurden im Rahmen der Methodenvergleichsstudie validiert. Die Berechnung der negativen prozentualen Übereinstimmung und positiven prozentualen Übereinstimmung wird nachstehend dargestellt.

#### 13.2 Methodenvergleichsstudie

Hierzu wurde ähnlich vorgegangen wie bei der Grenzwertstudie, jedoch ein anderer Probensatz mit 488 anonymisierten, tiefgefrorenen Patientenserumproben verwendet, die ebenso eine (1→3)-β-D-Glukan-Konzentrationsverteilung über den gesamten Bereich der Fungitell®-Standardkurve von 31 - 500 pg/ml umfassten<sup>30</sup>. Darunter befanden sich 309 Proben, die in den negativen Bereich, 143 Proben, die in den positiven Bereich und 36 Proben, die in den ambivalenten Bereich der Fungitell®-Testergebnisse fielen (**Tabelle 2**). Alle Proben wurden im Rahmen dieser Studie sowohl mit dem Fungitell STAT® als auch mit dem Fungitell®-Test getestet. Wenn Proben, die in den ambivalenten Bereich des Fungitell STAT® fielen, von der Analyse ausgeschlossen wurden, blieben 290 Proben für die Analyse der negativen prozentualen Übereinstimmung und 119 Proben für die Analyse der positiven prozentualen Übereinstimmung übrig.

Tabelle 2. Leistung des Fungitell STAT® im Vergleich zum Fungitell®					
		Fungitell®			
		Negativ	Ambivalent	Positiv	Gesamt
Fungitell STAT®	Negativ	283	17	1	301 (61,7 <span> </span> %)
	Ambivalent	19	17	24	60 (12,3 <span> </span> %)
	Positiv	7	2	118	127 (26,0 <span> </span> %)
Gesamt		309 (63,3 <span> </span> %)	36 (7,4 <span> </span> %)	143 (29,3 <span> </span> %)	488 (100 <span> </span> %)
		<b>NPA: 97,6<span> </span>%*</b> (283 / 290) 95 <span> </span> % CI: (95,4, 99,9)		<b>PPA: 99,2<span> </span>%*</b> (118/119) 95 <span> </span> % CI: (95,4, 99,9)	

*\*Ambivalente Ergebnisse wurden nicht in die Analyse einbezogen; wenn alle ambivalenten Ergebnisse als diskordant angesehen werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), ist die Leistung wie folgt: PPA - 73,8 % (118/160), 95 % CI: (66,4 % 80,0 %); NPA - 91,0 % (283/311), 95 % CI: (87,3 % 93,7 %)*

- Negative prozentuale Übereinstimmung (Negative Percent Agreement - NPA)**

Zweihundertdreundachtzig (283) der 290 Proben, die bei Testung mit dem Fungitell®-Test negativ waren, fielen auch mit dem Fungitell STAT®-Test negativ aus. Die berechnete negative prozentuale Übereinstimmung (Negative Percent Agreement - NPA) mit der Fungitell®-Methode betrug 97,6 % (95%-Konfidenzintervall: 95,4 %, 99,9 %) (**Tabelle 2**).
- Positive prozentuale Übereinstimmung (Positive Percent Agreement - PPA)**

Einhundertachtzehn (118) der 119 Proben, die bei Testung mit dem Fungitell-Test positiv waren, fielen auch im Test mit dem Fungitell STAT® positiv aus. Die berechnete positive prozentuale Übereinstimmung (Positive Percent Agreement - PPA) mit der Fungitell®-Methode betrug 99,2 % (95%-Konfidenzintervall: 95,4 %, 99,9 %) (**Tabelle 2**).
- Messbereich, Linearität und Genauigkeit**

Die Indexergebnisse reichten von etwa 0,4 bis 3,5 und deckten die gesamte Standardkurve (31 - 500 pg/ml) von Fungitell® ab. Die lineare Korrelation zwischen der Fungitell®-Konzentration und den Fungitell STAT®-Indexergebnissen betrug 0,92 (95%-Konfidenzintervall: 89,9 % und 93,6 %).

#### 13.3 Analytische Interlabor-Studie

Der Fungitell STAT® wurde auf Präzision (d. h. Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit), analytische Sensitivität und analytische Spezifität untersucht, indem Humanserum mit (1→3)-β-D-Glukan aus *Saccharomyces cerevisiae* versetzt wurde, um eine Auswahl an Proben aus fünf Bereichen zu erhalten: aus dem unteren negativen, oberen negativen (knapp unter dem unteren Grenzwert von 0,74), ambivalenten, unteren positiven (knapp über dem oberen Grenzwert von 1,2) und oberen positiven Bereich (~ 2x über dem oberen Grenzwert von 1,2). Der Probensatz wurde an drei CLIA-Labore verteilt, um mit dem Fungitell STAT® getestet zu werden. Jedes Labor lieferte 150 Datenpunkte (d. h. 5 Proben in Dreifachbestimmung pro Lauf; je zwei Anwender, die einen Lauf pro Tag durchführen x 5 Tage), insgesamt also 450 Datenpunkte, die 30 Läufe (d. h. Assays) und 90 Datenpunkte pro Probe (d. h. 6 Probenbereich) umfassen. Die in der nachfolgenden **Tabelle 3** angegebenen mittleren Indexwerte der Studie wurden aus den Daten der drei Laboratorien abgeleitet. Die Spalte „Prozent positiv“ gibt den Prozentsatz an positiven Proben für einen bestimmten Probenbereich an, die in den positiven Bereich fielen. Unter allen drei Laboratorien betrugen die prozentualen positiven Ergebnisse für Proben im unteren negativen Bereich 1,1 %; für Proben im oberen negativen Bereich 0 %; für Proben im ambivalenten Bereich 3,3 %; für Proben im unteren positiven Bereich 96,7 % und für Proben im oberen positiven Bereich 100 %.

Tabelle 3. Analytische Interlabor-Studie					
Probenbereich	Mittlerer Index	Standardabweichung	% VarK	Prozent positiv (Anzahl positiv / Anzahl getestet)	Analytische Spezifität (wahr negativ) und analytische Sensitivität (wahr positiv)
Unterer negativer Bereich	0,55	0,10	20,4 <span> </span> %	1,1 <span> </span> % (1/90)	89/90 wahr negativ
Oberer negativer Bereich	0,75	0,08	11,1 <span> </span> %	0 <span> </span> % (0/90)	90/90 wahr negativ
Ambivalenter Bereich	0,94	0,10	11,1 <span> </span> %	3,3 <span> </span> % (3/90)	87/90 nicht positiv
Unterer positiver Bereich	1,6	0,30	18,7 <span> </span> %	96,7 <span> </span> % (87/90)	87/90 wahr positiv
Oberer positiver Bereich	2,6	0,40	15,4 <span> </span> %	100 <span> </span> % (90/90)	90/90 wahr positiv

Wie in Tabelle 3 angegeben, lag die Inter-Assay-Variation (d. h. der % VarK) zwischen 11 und 20,4 % und diente als Maß für die Reproduzierbarkeit. Die Intra-Assay-Variation reichte von 0,4 % bis 26,8 % und diente als Maß für die Wiederholbarkeit. Was den Bereich der Intra-Assay-Variation betrifft, so ist die Verteilung des % VarK-Bereichs unten in **Abbildung 4** dargestellt. Insgesamt lagen 94 % der VarK-Werte bei 10 % oder weniger und 75 % der VarK-Werte bei 6 % oder weniger.

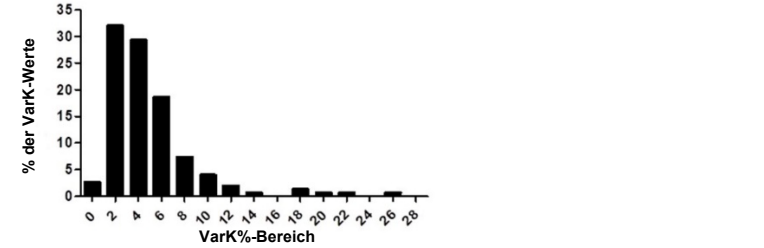


Abbildung 4. Verteilung der Intra-Assay-Werte

#### 13.4 Richtigkeit

Für jede Charge des Fungitell STAT®-Produkts wird die (1→3)-β-D-Glukan-Konzentration des Fungitell® STAT®-Standards mithilfe der Fungitell-Referenzmethode und gegen einen internen (1→3) β-D-Glukan-Referenzstandard auf 80 +/- 8 pg/ml kalibriert.

#### 13.5 Interferierende Substanzen

Folgende Probenzustände können mit einem akkuraten Fungitell STAT®-Testergebnis interferieren:

- Verfärbte oder trübe Proben, beispielsweise solche, die stark hämolyziert, lipämisch oder stark bilirubin-haltig sind, können beim Test eine optische Interferenz verursachen. Werden solche Proben getestet, sind die Testergebnisse auf Hinweise einer optischen Interferenz und/oder einen ungewöhnlichen kinetischen Verlauf zu untersuchen.
- Ein erhöhter Immunglobulin-G-Spiegel, wie er im Serum aufgrund eines multiplen Myeloms vorkommen kann, kann nach der Zugabe von Fungitell STAT® zum vorbehandelten Serum zu einer Ausfällung in der Reaktionsmischung führen<sup>31</sup>.
- Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Gebrauchsanweisung sind, außer (1→3)-β-Glukan, keine anderen aktivierenden Substanzen für den Faktor G ((1→3)-β-Glukan-Erkennungselement) des Fungitell®-Reagenzes beschrieben worden. In einigen Studien, in denen eine Kreuzreaktivität behauptet wurde, hat die Behandlung des vermeintlich aktivierenden Materials mit gereinigter (1→3)-β-Glukan das Signal eliminiert und gezeigt, dass die beobachtete Aktivierung auf kontaminiertes (1→3)-β-D-Glukan zurückzuführen war<sup>12</sup>. Eine Kontamination mit Serinproteasen kann auch zur Freisetzung von para-Nitroanilin in Fungitell®-Reaktionsmischungen führen, diese werden jedoch im Rahmen der Vorbehandlung inaktiviert.

#### 14. Meta-Analysen

Zusätzlich sind zahlreiche Peer-Review-Studien zum Thema Serum-(1→3)-β-D-Glukan-basierte Unterstützung für die Diagnose invasiver Pilzkrankungen einschließlich Meta-Analysen zur diagnostischen Leistung veröffentlicht worden<sup>32,33,34,35,36,37,38,39</sup>.

#### 15. Symbollegende

	„Verwendbar bis“		„Temperaturbegrenzung“
	„Inhalt ausreichend für ‚N‘ Tests“		„Hersteller“
	„Chargenbezeichnung“		„Gebrauchsanweisung beachten“
	„In-vitro-Diagnostikum“		„Bevollmächtigter“
	„Bestellnummer“		„CE-Zeichen“
	„Verschreibungspflichtig“		„Vor Sonnenlicht schützen“
	„Vorsicht“		

#### 16. Bevollmächtigter

**Hinweis:** Ein schwerwiegendes Vorkommnis im Zusammenhang mit dem Produkt ist dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient niedergelassen ist, zu melden.

#### 17. Kontaktinformationen

**Konzernzentrale**  
Associates of Cape Cod, Inc., 124 Bernard E. Saint Jean Drive  
East Falmouth, MA 02536-4445 USA  
Tel.: (888) 395-2221 oder (508) 540-3444, Fax: (508) 540-8680  
E-Mail: custservice@acciusa.com, www.acciusa.com  
**Großbritannien**  
Associates of Cape Cod Int’L, Inc., Deacon Park, Moorgate Road  
Kingsley, Liverpool L33 7RX, United Kingdom  
Tel.: (44) 151-547-7444, Fax: (44) 151-547-7400  
E-Mail: info@acciuk.co.uk, www.acciuk.co.uk  
**Europa**  
Associates of Cape Cod Europe GmbH, Opelstrasse 14, D-64546 Mörfelden-Walldorf, Germany  
Tel.: (49) 61 05-96 10 0, Fax: (49) 61 05-96 10 15  
E-Mail: service@acciusa.de,www.acciusa.de

#### 18. Revisionshistorie

Rev. 1-3: Bestellnummer PKF08-PKG und zugehörige Anweisungen hinzugefügt; Einzelheiten zum Fungitell STAT®-Standard als interne Kontrolle, Kontaktinformationen, Klarstellungen und Formatierung. Klarstellung des allgemeinen QK-Kriteriums Nr. 3. Hinzufügung von Daten zur Probenstabilität und zur Bestimmung des Cut-Off-Werts, in den Abschnitten: Messbereich-Linearität-Genauigkeit und Richtigkeit.

Rev. 4: Aktualisierung EU-Bevollmächtigter, Wert von 0,03 im Abschnitt „Qualitätskontrolle“ auf 0,00 geändert und kleinere Änderungen zum besseren Verständnis.

Rev. 5: EU-Bevollmächtigten Emergo Europe entfernt.

#### 19. Referenzen

- 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. Yasuka, 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-Florl, 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.
- Litvinkevich, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgrulich, 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., Tsunumura, 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-Glucan 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-Florl, 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., Coanour, 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.
- Posteraro B., De Pascale, G., Tumbarello, M., Torelli, R., Pennisi,M.A., Bello, G., Maviglia, R., Fadda, G., Sanguinetti, M., and Antonelli, M. 2011 Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, Candida score, and colonization index. Crit Care.15: R249.

27. Smith, P.B., Benjamin, D.K., Alexander, B.D., Johnson, M.D., Finkelman, M.A., and Steinbach, W.J. 2007. (1→3)-β-D-Glucan levels in pediatric patients: Preliminary data for the use of the beta-glucan test in children. *Clin. Vaccine Immunol.* 14: 924-925.
28. Goudjil S., Kongolo, G., Dusol, L., Imestouren, F., Cornu, M., Leke, A., and Chouaki, T. 2013. (1→3)-β-D-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. *J. of Maternal-Fetal and Neonatal Med.* 26: 44-48.
29. Ostrosky-Zeichner, L., Alexander, B.D., Kett, D.H., Vazquez, J., Pappas, P.G., Saeki, F., Ketchum, P.A., Wingard, J., Schiff, R., Tamura, H., Finkelman, M.A., Rex, J.H. 2005. Multicenter clinical evaluation of the (1→3)-β-D-Glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin. Inf. Dis.* 41: 299-305.
30. D'Ordine, R.L., Garcia, K.A., Roy, J., Zhang, Y., Markley, B. and Finkelman, M.A. 2021. Performance characteristics of Fungitell STAT™, a rapid (1→3)-β-D-glucan single patient sample in vitro diagnostic assay. *Med Mycol.* 59(1):41-49.
31. Issa, N.C., Koo, S., Lynch, R.C., Gay, C., Hammond, S.P., Baden, L.R., Ghobrial, I.M., Finkelman, M.A., and Marty, F.M... 2012 Serum galactomannan and (1->3)-β-D-glucan assays for patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia. *J.Clin. Microbiol.* 50:1054-6.
32. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011; 52:750-70.
33. Hou TY, Wang SH, Liang SX, Jiang WX, Luo DD, Huang DH. The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One.* 2015 Jul 6;10:e0131602.
34. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, Marchetti O. β-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis.* 2012; 54:633-43.
35. Onishi A1, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, Morinobu A, Nishimura K, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for Pneumocystis 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 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.