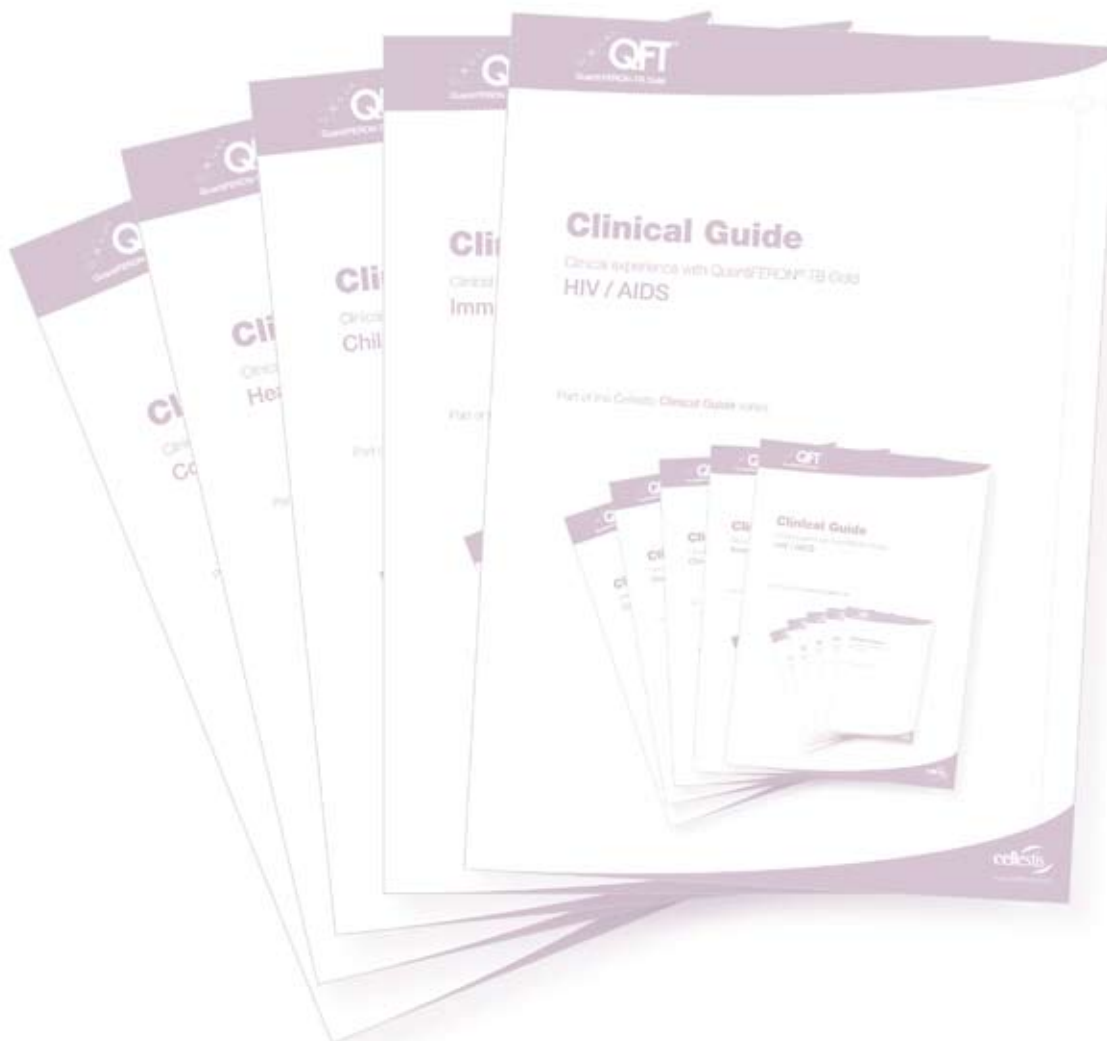


# Klinischer Leitfaden

Klinische Erfahrungen mit QuantIFERON®-TB Gold

## Therapie mit Immunsuppressiva



Dieser klinische Leitfaden soll Ärzten einen Überblick über die aktuellen klinischen Daten zum Einsatz des QuantiFERON®-TB Gold (QFT™) Tests bei Patienten geben, die aktuell mit **Immunsuppressiva** (Kortikosteroide, DMARDS\* oder Anti-Tumornekrose-Faktor-alpha) behandelt werden oder bei denen eine solche Therapie in Betracht gezogen wird.

## Häufig gestellte Fragen

### Warum muss man Patienten, die Immunsuppressiva benötigen, auf latente TB untersuchen?

Bei Patienten, die Immunsuppressiva bekommen, sind die meisten TB-Fälle vermutlich auf die Reaktivierung einer latenten TB-Infektion zurückzuführen. <sup>(2,4,5)</sup> Studien haben gezeigt, dass Patienten, die mit Steroidhormonen behandelt werden (z.B. Dexamethason, Prednisolon) ein fünf Mal höheres Risiko für die Reaktivierung einer latenten TB-Infektion hin zur aktiven Erkrankung haben als die Normalbevölkerung. Bei Patienten, die eine Anti-TNF-alpha-Therapie erhalten (z.B. Infliximab, Etanercept, Adalimumab), ist das Risiko 4- bis 8-fach erhöht. <sup>(2)</sup> Es hat sich gezeigt, dass Infliximab das TB-Risiko von Patienten mit Rheumatoider Arthritis von 6,2 auf 52,5 Fällen pro 100.000 Patientenkontaktjahre erhöht. <sup>(3)</sup>

Bei Patienten, die Immunsuppressiva wie Anti-TNF-alpha erhalten, kann die Behandlung von TB schwierig sein und die Reaktion auf die Therapie kann unvorhersehbar sein. <sup>(6)</sup> Die Hauptgefahr besteht hier im Auftreten eines Immunrekonstitutionssyndroms bei Patienten, die mit TNF-alpha-Blockern behandelt werden. <sup>(7,8)</sup> Aus diesen Gründen empfiehlt sich bei allen Patienten vor Therapiebeginn mit TNF-alpha-Blockern ein LTBI-Screening. <sup>(9)</sup> Dies sollte eine sorgfältige Anamnese mit Abklärung eines möglichen Kontakts mit *M. tuberculosis* umfassen sowie einen THT und eine Thorax-Röntgenuntersuchung. Einige Autoren sprechen sich sogar für den Zwei-Schritt-THT vor Gabe von TNF-alpha-Blockern aus. <sup>(10)</sup>

Im Oktober 2001 ließ die amerikanische Zulassungsbehörde FDA der Infliximab-Produktdokumentation einen Warnhinweis bezüglich der mit Infliximab assoziierten TB hinzufügen, der auch die Anweisung zum TB-Screening, zur LTBI-Behandlung vor der Infliximab-Gabe sowie die TB-Überwachung während der Infliximab-Therapie beinhaltet. <sup>(18)</sup>

### Wo stößt der Tuberkulin-Hauttest (THT) bei Immunsupprimierten an seine Grenzen?

Der THT ist bei der Abklärung von TB-Verdachtsfällen weit verbreitet, trotz seiner bekannten Grenzen. Man weiß, dass außer einer Infektion mit *M. tuberculosis* eine Reihe weiterer Faktoren zu einem positiven THT-Ergebnis führen können. Hierzu zählt z.B. die Impfung mit Bacille Calmette-Guérin (BCG), der Kontakt mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien, die inhärente Unfähigkeit des Tests, zwischen einer aktuellen und einer älteren Infektion zu unterscheiden sowie die Subjektivität beim Ablesen der Testergebnisse. Die so erzielten falsch-positiven Ergebnisse führen häufig zur unnötigen TB-Behandlung mit den möglichen schädlichen Nebenwirkungen.

In Studien hat sich unter der Therapie mit Immunsuppressiva eine hohe Prävalenz von Anergie gezeigt. <sup>(11)</sup>

**Nach dem FDA-Warnhinweis bezüglich der mit Infliximab assoziierten TB gingen zwischen 1. November 2001 und 30. Mai 2006 bei der Behörde 130 Meldungen über TB bei mit Infliximab behandelten Patienten ein. Von diesen 130 Patienten starben 19. Eine Analyse der THT-Ergebnisse einer Untergruppe von 67 Fällen zeigte, dass 47 Patienten vor Therapiebeginn einem THT unterzogen wurden (70%). 34 dieser Patienten (d.h. etwa 3 von 4 Fällen) wiesen ein negatives THT-Ergebnis auf. <sup>(19)</sup>**

Da die Sensitivität des THT bei Patienten, die bereits mit Immunsuppressiva behandelt werden, begrenzt ist und es durchaus zu falsch-negativen Ergebnissen kommt <sup>(7)</sup>, ist eine präzisere Methode zum Nachweis der TB-Infektion erforderlich.

\*Krankheitsmodifizierende Antirheumatika

## Zusammenfassung veröffentlichter Studien

Publikation	Hauptergebnisse
<p>Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger P, Zellweger J. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. <i>Swiss Med Wkly</i> 2007; 137:620–2.</p>	<p>Empfehlung von Schweizer Experten zur Benutzung von Interferon-Gamma-Release-Assays (wie QFT) anstatt THT zum TB-Screening vor dem Beginn einer Anti-TNF-alpha-Therapie. Außer dem QFT sollte zum Screening auch die detaillierte medizinische Anamnese und eine Thorax-Röntgenuntersuchung herangezogen werden. Die Experten sind der Ansicht, dass die Kosteneffektivität des Screenings auf latente TB mit Hilfe des QFT anstatt des THT nachgewiesen ist.</p>
<p>Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N, Oka M. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. <i>Eur Resp J</i> 2007; 30:945–50.</p>	<p>Die Forscher verglichen QFT und THT bei 252 immungeschwächten Patienten (davon 74, die Immunsuppressiva erhalten) mit klinischem TB-Verdacht. Die Sensitivität des QFT bei den 32 Patienten mit Kulturpositiver <i>M. tuberculosis</i>-Infektion betrug 78% (25/32) – signifikant höher als die des THT (50,0 %) (16/32, <math>p &lt; 0,05</math>).</p>
<p>Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U, Ozen S, Kiraz S, Gurcan N, Kaplan M, Dogru D, Yalcin E, Pekcan S, Kose M, Topaloglu R, Besbas N, Bakkaloglu A, Kiper N. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> 2007; 11:1177–82.</p>	<p>Die Forscher verglichen QFT und THT bei der LTBI-Diagnose bei 38 im Gesundheitswesen beschäftigten Kontrollpersonen und 68 Patienten mit chronisch inflammatorischen Erkrankungen (überwiegend RA, AS oder juvenile RA). Alle Teilnehmer waren BCG-geimpft und 86,7% (59/69) der Patienten mit chronisch inflammatorischen Erkrankungen nahmen zur Zeit des Tests Immunsuppressiva ein. In dieser Studie hatten 10,3% (10/97) ein positives QFT-Ergebnis und 50% (49/97) waren THT-positiv. Zur Ausschaltung des Effekts einer vorausgegangenen BCG-Impfung teilten die Forscher die Gruppen in zwei Untergruppen auf: Teilnehmer &lt; 25 Jahre und Teilnehmer <math>\geq 25</math> Jahre. Von den insgesamt 97 Patienten waren 26 der 57 (45,6%) Patienten &lt; 25 Jahre THT-positiv und nur einer QFT-positiv. 23 der 40 (57,7%) Teilnehmer <math>\geq 25</math> Jahre waren THT-positiv und 7 QFT-positiv. Die Autoren schlossen daraus: “ Die hohe Diskordanz bei Personen <math>\geq 25</math> Jahre zwischen THT und QFT Gold IT Test könnte auf die wiederholte BCG-Impfung zurückzuführen sein. Nach diesen Ergebnissen scheinen von den 49 der Teilnehmer, die eine INH-Prophylaxe gegen LTBI erhielten, nur 8 Personen dies wirklich benötigt zu haben.“ Von den 8,5% (9/106) der Teilnehmer mit unschlüssigen QFT-Ergebnissen waren 6 auch im THT negativ und 7 waren immungeschwächt.</p>
<p>Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases—performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen specific IFN-gamma assay. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007 Sep 6 [Epub ahead of print].</p>	<p>Die Forscher benutzten QFT und THT zum Nachweis von LTBI bei 142 Patienten mit chronischer Arthritis (RA, AS oder undifferenzierte Arthritis), von denen die meisten Immunsuppressiva einschließlich TNF-alpha-Hemmer erzielten. Positive QFT-Ergebnisse waren stark mit LTBI-Risikofaktoren assoziiert (stärker als beim THT). Positive THT-Ergebnisse korrelierten mit dem BCG-Impfstatus, was beim QFT dagegen nicht der Fall war. Die Inzidenz unschlüssiger QFT-Ergebnisse war gering (6%); dies korrelierte mit dem Einsatz von TNF-alpha-Hemmern.</p>
<p>Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. <i>Rheumatology</i> 2007; 46:1035–6.</p>	<p>Die Forscher berichten über ihre Erfahrungen mit QFT bei 101 RA-Patienten (davon 78,5% BCG-geimpft) vor Beginn der Anti-TNF-alpha-Therapie. 6,9% der Patienten (7/101) waren QFT-positiv, 83% waren QFT-negativ, was die höhere Spezifität des QFT belegt und bestätigt, dass der QFT nicht durch den BCG-Impfstatus beeinträchtigt wird.</p>

Publikation	Hauptergebnisse
<p>Takahashi H, Shigehara K, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Tamura Y, Hirohashi Y, Satoh N, Shijubo N, Shinomura Y, Imai K. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. <i>Rheumatol Int</i> 2007; 27:1143–8.</p>	<p>Die Forscher verglichen die Effektivität des QFT mit der konventioneller diagnostischer Methoden (THT, Bildgebung, medizinische Anamnese) bei der LTBI-Diagnose von 13 RA-Patienten, die bereits eine Anti-TNF-alpha-Therapie erhielten oder erhalten sollten. 7 Patienten waren mit mindestens einer Methode als LTBI-positiv bestätigt. Von diesen waren 6 QFT-positiv und bei 2 wurde LTBI nur aufgrund des QFT™ nachgewiesen. Trotz des Einsatzes von Anti-TNF-alpha, Methotrexat und/oder Kortikosteroiden waren nur 5% der QFT-Ergebnisse unschlüssig.</p>
<p>Martinez LC, Harrison-Balestra C, Caeiro JP, Nousari CH. The role of the QuantiFERON-TB Gold test as screening prior to administration of tumour necrosis factor inhibitors. <i>Arch Dermatol</i> 2007; 143:809–10.</p>	<p>Fallberichte über den Einsatz des QFT bei zwei Psoriasis-Patienten. Beide waren in QFT und THT negativ und hatten einen normalen Röntgen-Thoraxbefund. Beide erhielten eine Anti-TNF-alpha-Therapie, die zur Besserung der Psoriasis führte. Es lagen keine Beweise für eine TB vor.</p>
<p>Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Nielsen LN, Lillebaek T, Soerensen IJ, Andersen P, Weldingh K. Reactivation of tuberculosis during immunosuppressive treatment in a patient with a positive QuantiFERON-RD1 test. <i>Scand J Infect Dis</i> 2004; 36:499–501.</p>	<p>Fallbericht eines Patienten mit Polymyositis, der unter der Immunsuppressiva-Therapie eine aktive TB entwickelte. THT und Röntgen-Thoraxuntersuchung wiesen keine LTBI nach, jedoch ergab eine Blutprobe in einem modifizierten QFT-Assay einen positiven Befund und zeigte, dass dieser Patient latent infiziert war, bevor er mit der Einnahme von Immunsuppressiva begonnen hatte.</p>
<p>Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. <i>Clin Infect Dis</i> 2007; 45:1470–5.</p>	<p>Fallbericht eines Patienten mit Morbus Crohn, der während der Infliximab-Therapie Kontakt mit einer Person mit positivem TB-Abstrich hatte. Der Patient bekam Fieber, trockenen Husten und nahm an Gewicht ab. Trotz Normalbefund bei der Röntgen-Thoraxuntersuchung und negativem THT (wie schon die Ergebnisse des LTBI-Screenings vor der Infliximab-Therapie) war das QFT-Ergebnis positiv. Säurefeste Färbung und PCR (polymerase chain reaction) der Bronchoalveolarlavage ergab wiederum negative Ergebnisse, aber dann wurde eine <i>M. tuberculosis</i>-Kultur angelegt. Nach Beginn der Behandlung mit 4 Anti-TB-Medikamenten und Absetzen der Infliximab-Therapie entwickelte der Patient ein Immunrekonstitutionssyndrom.</p>
<p>Efthimiou P, Sood S. Quantiferon TB Gold Test: the new standard for screening of latent tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis? <i>Ann Rheum Dis</i> 2007; 66:276.</p>	<p>Bericht über die Erfahrungen mit QFT bei 2 RA-Patienten, die Kandidaten für eine Anti-TNF-alpha-Behandlung waren. Beide wurden mit THT, Röntgen-Thoraxuntersuchung und QFT auf LTBI gescreent. Beide Patienten waren THT-negativ; jedoch erzielten beide ein positives QFT-Ergebnis und bei einem ergab die Röntgen-Thoraxuntersuchung eine zurückliegende primäre TB. Beide Patienten erhielten eine 9-monatige Therapie mit Isoniazid/Vitamin B6.</p>

### **Welche Korrelation besteht zwischen QFT und Kontakt mit *M. tuberculosis*?**

In einer Studie mit Patienten mit chronisch inflammatorischen Erkrankungen, die mit Immunsuppressiva behandelt wurden\*, zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit eines positiven QFT bei Patienten mit Risikofaktoren einer latenten TB im Vergleich zu Patienten ohne Risikofaktoren um das 23,8-fache erhöht ist. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven THT war jedoch nur um das 2,8-fache erhöht. Die Autoren folgerten daraus, dass „...der IFN- $\gamma$  [QFT] Assay enger mit dem Vorliegen von Risikofaktoren assoziiert ist, jedoch weniger mit einer BCG-Impfung assoziiert ist als der THT ( $p = 0,025$ )“.<sup>(15)</sup>

\*DMARDs, Kortikosteroide und/oder TNF-alpha-Hemmer

### **Aufgrund des Testprinzips kann es beim THT bis zu 72 Stunden dauern, ehe die Ergebnisse vorliegen. Geht das beim QFT schneller?**

Der QFT ist ein Bluttest. Die Ergebnisse liegen im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden vor.

### **Bei immunsupprimierten Patienten, die mit Steroiden und/oder DMARDs (krankheitsmodifizierenden Antirheumatika) behandelt werden, können falsch-negative THT-Ergebnisse auftreten. Wie ist das beim QFT?**

Studien haben gezeigt, dass der QFT eine hervorragende Testleistung bei Immunsupprimierten erbringt, die mit Steroiden und/oder DMARDs behandelt werden; ungeschlüssige QFT-Ergebnisse gibt es hier nur selten (5-13%).<sup>(13,15,16,17)</sup> Bei Patienten mit ungeschlüssigem QFT-Ergebnis ist der THT im Allgemeinen negativ<sup>(16)</sup>,

was unterstreicht, dass man bei der Interpretation eines negativen THT-Ergebnisses bei potenziell immunsupprimierten Patienten vorsichtig sein muss. Ein ungeschlüssiges QFT-Ergebnis ist von Bedeutung – es deutet nämlich auf Anergie hin und steht nicht für einen ungeschlüßigen Test. Durch die interne positive Kontrolle (Phytohämagglutinin-Röhrchen) ermöglicht der QFT die Unterscheidung zwischen ungeschlüssigen und echten negativen QFT-Ergebnissen. Die positive Phytohämagglutinin-Kontrolle kann durch unsachgemäße Handhabung der Blutprobe beeinträchtigt werden und sollte nicht als alleinige Grundlage der Beurteilung des Immunstatus herangezogen werden. Im Gegensatz dazu erlaubt ein negatives THT-Ergebnis keine Unterscheidung zwischen anergischen Patienten und solchen mit einem echten negativen THT-Befund.

### **Die Testleistung des THT ist beim Nachweis der aktiven TB bei immunsupprimierten Patienten schlecht. Ist der QFT-Test hier besser?**

Bei Immunsupprimierten (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, bösartigen Erkrankungen und Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten): 78% gegenüber 50%.<sup>(13)</sup> Im Gegensatz zum THT unterliegt der QFT keinem Booster-Effekt und wird weder durch eine vorausgegangene BCG-Impfung noch durch die meisten nicht-tuberkulösen Mykobakterien beeinträchtigt (außer durch *M. marinum*, *M. szulgai* und *M. kansasii*).

Die rasant zunehmende Menge an klinischen Daten, die den Einsatz des QFT unterstützen, fand kürzlich ihren Höhepunkt in der Empfehlung eines schweizerischen Expertenkomitees. Das Komitee besagt, dass bei immunsupprimierten Patienten vor dem Beginn einer Therapie mit Anti-TNF-alpha anstelle des THT für das TB-Screening Interferon-Gamma-Release-Assays (wie der QFT) verwendet werden sollten, da diese präziser (d.h. sensitiver und spezifischer) sind.<sup>(14)</sup>

## Literatur

1. Cisneros JR, Murray KM. Corticosteroids in tuberculosis. *Ann Pharmacother* 1996; 30:1298–303.
2. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2968–74.
3. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50:372–9.
4. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1261–5.
5. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2122–7.
6. Garcia Vidal C, Rodríguez Fernández S, Martínez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodríguez Carballeira M, Garau J. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:756–9.
7. Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1470–5.
8. Belknap R, Reves R, Burman W. Immune reconstitution to Mycobacterium tuberculosis after discontinuing infliximab. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:1057–8.
9. Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168: 1153–6.
10. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756–61.
11. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:309–13.
12. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, Pastor C, Harrison J, Sánchez-Schwartz C. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1360–1.
13. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N, Oka M. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Resp J* 2007; 30:945–50.
14. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger P, Zellweger J. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007; 137:620–2.
15. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases - performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen specific IFN-gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2007 Sep 6 [Epub ahead of print].
16. Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U, Ozen S, Kiraz S, Gurcan N, Kaplan M, Dogru D, Yalcin E, Pekcan S, Kose M, Topaloglu R, Besbas N, Bakkaloglu A, Kiper N. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:1177–82.
17. Takahashi H, Shigehara K, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Tamura Y, Hirohashi Y, Satoh N, Shijubo N, Shinomura Y, Imai K. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol Int* 2007; 27:1143–8.
18. Remicade [product label]. Accessed at [http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Oct\\_PIs/Remicade\\_Pi.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Oct_PIs/Remicade_Pi.pdf) on 10th December 2007.
19. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief Communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 147:699–702.

Weitere Informationen erhalten Sie von Cellestis oder auf unserer Website [www.cellestis.com](http://www.cellestis.com).

### Nordamerika/Südamerika

Cellestis Inc.  
E-Mail: [customer.service@cellestis.com](mailto:customer.service@cellestis.com)  
Fax: +1 661 775 7479  
Tel.: +1 661 775 7480 (außerhalb USA)  
gebührenfrei: 800 519 4627 (nur innerhalb USA)

### Europa/Mittlerer Osten/Afrika

Cellestis GmbH  
E-Mail: [europe@cellestis.com](mailto:europe@cellestis.com)  
Fax: +49 6151 428 59 110  
Tel.: +49 6151 428 59 0

### Asien/Ozeanien

Cellestis International  
E-Mail: [quantiferon@cellestis.com](mailto:quantiferon@cellestis.com)  
Fax: +61 3 9571 3544  
Tel.: +61 3 9571 3500