

# QFT NEWS

Jan 2009

## Der Zusammenhang von Sensitivität und Spezifität bei TB-Tests

Ein Interview mit Dr. James Rothel, Chief Scientific Officer von Cellestis.

**QFT News** „Der QuantiFERON-Gold In-Tube Test ist jetzt seit fast einem Jahr in den USA auf dem Markt, in Europa und einigen asiatischen Ländern bereits seit mehreren Jahren. Wie würden Sie die Produktleistung im Vergleich zur Vorgängerversion dieses Tests beschreiben?“

**Jim Rothel** „Nun, zunächst ist zu sagen, dass der QFT In-Tube-Test durch sein benutzerfreundlicheres ‚Format‘ in einer größeren Zahl von Einrichtungen einsetzbar geworden ist. Bei der Vorgängerversion musste das Blutentnahmeröhrchen innerhalb von 12 Stunden ins Labor gelangen, um die wenigen Arbeitsschritte dort durchführen zu lassen. Dieses Kriterium hielt viele vom Einsatz des QFT ab. Beim neuen Testformat braucht man die QFT-Röhrchen nur noch ein paar Sekunden lang zu schütteln und gibt sie dann in den Inkubator, was selbst an abgelegenen Plätzen der Welt möglich ist. Dadurch ist der QFT viel benutzerfreundlicher geworden. Aber meiner Meinung nach haben viele den größten Vorteil des In-Tube-Tests noch gar nicht erkannt: Direktvergleichsstudien zeigen nämlich, dass die Sensitivität des QFT In-Tube-Tests beim Nachweis der aktiven TB häufig 6 bis 10 % höher ist, als bei der früheren Version mit Flüssigantigen. Bezüglich der Sensitivität des Tests haben viele eine falsche Vorstellung.“

**QN** „Wie meinen Sie das, eine falsche Vorstellung? Haben Sie ein Beispiel für uns?“

**JR** „Über den QFT wird derzeit so viel geschrieben. Dabei werden häufig geschätzte Werte für die Sensitivität und Spezifität aus Metaanalysen zitiert, die auf aktiven TB-Fällen basieren. Solche Daten sind aber häufig schon bei Drucklegung längst überholt. Es gibt de facto derzeit keine unabhängige, aktuelle Analyse, daher rührt die weit verbreitete falsche Vorstellung. Schauen wir uns zum Beispiel die Sensitivität des QFT an—sie variiert natürlich von Studie zu Studie. Eine allgemein gültige Aussage ist aber, dass Studien in Entwicklungsländern durchweg niedrigere Werte ergeben als in Industrieländern wie Japan, Westeuropa oder USA. Dies hängt wahrscheinlich mit der Schwere der TB-Erkrankung zu Beginn der Tests, mit der Wahrscheinlichkeit einer Immunsuppression oder mit der Mangelernährung in diesen armen Ländern zusammen. Wenn man also bei der Sensitivität Schätzwerte benennt, ist es immer ratsam, sich Studien anzusehen, die in einer vergleichbaren Population durchgeführt wurden. Und man muss darauf achten, dass in der Studie dieselbe QFT-Testversion benutzt wurde, die man

selbst einsetzen möchte. Im Falle des QuantiFERON-Gold In-Tube beträgt die durchschnittliche Sensitivität bei aktiver TB in Studien in Industrieländern circa 85 %. Dies steht im Widerspruch zu den über 90 %, die in einigen anderen Studien angegeben werden. Auf jeden Fall muss man bedenken, dass dieses Ergebnis sich auf Patienten mit aktiver TB bezieht—viele dieser Patienten sind immunsupprimiert—und dass die Sensitivität des QFT mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit bei Gesunden, die ein intaktes Immunsystem aufweisen und bei denen eine latente TB-Infektion vorliegt, höher liegt.“

**QN** „Im Zusammenhang mit TB-Tests sprechen viele von der Sensitivität der IGRA-Tests, aber die Spezifität scheint in solchen Kommentaren eine untergeordnete Rolle zu spielen. Was sagen Sie dazu?“

**JR** „Natürlich ist die Sensitivität eines Tests zum Nachweis einer Infektionskrankheit sehr wichtig, und wir sind stolz auf die hohe Sensitivität des QFT, insbesondere im Vergleich zum THT; diese Sensitivität war ja eines der Hauptkriterien bei der Konzeption des QFT-Tests. In den Industrieländern ist jedoch die Prävalenz der TB-Infektion in den meisten getesteten Populationen sehr gering; daher ist die Spezifität in einer gewissen Hinsicht noch wichtiger als die Sensitivität. Ich denke aber, wir sollten Spezifität zunächst einmal definieren, bevor wir über ihre Wichtigkeit diskutieren. Unter Spezifität versteht man die korrekte Identifikation negativer Proben, d.h. wie zuverlässig ergibt der Test bei einer erkrankungsfreien Person ein negatives Ergebnis? Bei der Entwicklung des QFT hörten wir von Kliniken, dass sie einen Test mit einer hohen Spezifität beim Nachweis einer latenten TB-Infektion brauchen, da die schwache Spezifität des THT bei der Identifikation der latenten TB-Infektion (LTBI) für sie eines der Hauptprobleme dieses Tests darstellte. Die schwache Spezifität des THT ist ja bekannt, die Testergebnisse werden durch eine vorausgegangene BCG-Impfung sowie durch nicht-tuberkulöse Mycobakterien (NTM) beeinflusst. Wenn man zusätzlich bedenkt, dass die TB-Prävalenz in den meisten Industrieländern gering ist, so wird die Spezifität tatsächlich zum kritischen Faktor.

Ich möchte Ihnen ein Beispiel nennen: In einem Umfeld, in dem 5 von 100 getesteten Personen LTBI aufweisen, erzielt ein Test wie der QFT mit einer Spezifität von 99 % 1 falsch-positives Ergebnis und identifiziert korrekt alle 5 TB-infizierten Personen. ►

► Das heißt, es würden in diesem Umfeld 6 Personen positiv beurteilt, um alle 5 tatsächlich infizierten Personen mit einzuschließen. Wenn wir es aber mit einem Test zu tun haben, dessen Spezifität bei einer gleichwertigen Sensitivität nur 90 % beträgt, so werden 15 Personen positiv beurteilt, aber nur ein Drittel davon ist tatsächlich infiziert. Somit werden bei diesem Szenario 2 von 3 Personen nachuntersucht, medikamentös und anderweitig therapiert usw.—alles wegen einer Krankheit, die sie gar nicht haben. Der Prozentsatz echt positiver Ergebnisse geht natürlich proportional mit der Spezifität eines Tests zurück. Somit ist es meiner Meinung nach leicht nachvollziehbar, dass das Screening und die Behandlung von LTBI in den meisten Umfeldern ein wenig lohnenswertes Unterfangen ist. Oder, um Ihre Frage direkt zu beantworten: Ich bin der Ansicht, dass man häufig viel zu fixiert auf die hohe Sensitivität ist, ohne die Wichtigkeit der sehr hohen Spezifität des QFT zu erkennen.“

**QN** „Sie sprachen eben schon von den Konzeptionskriterien. Welche Spezifikationen sollte das Konzept des Tests erfüllen, als Sie den QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test entwickelten?“

**JR** „Unser Hauptziel bestand darin, einen präzisen und praktischen Test zum Nachweis der TB-Infektion zu entwickeln, dessen Spezifität und Sensitivität in jeder Situation besser ist als beim Hauttest. Im Detail bedeutete dies, dass die Original-Spezifitätskriterien über 98 % liegen mussten, und wir sind stolz darauf, dass wir diese Anforderung mit einer tatsächlichen Spezifität von über 99 % deutlich übertroffen haben. Der Test durfte außerdem nicht durch NTM oder BCG beeinflussbar sein, und das bei einer Sensitivität, die so hoch sein sollte, wie es die Spezifität und der Stand der Wissenschaft erlaubt—und natürlich deutlich besser als beim THT. Auch hier freuen wir uns, dass wir diese Kriterien erfüllen konnten, wie die Studien zeigen. Zudem wussten wir aus den Rückmeldungen der Kunden im Zusammenhang mit der QFT-Version mit Flüssigantigen, dass der neue Test automatisierbar sein sollte, um sich auch für Labore mit hohem Durchsatz zu eignen, wo es um einen möglichst geringen Anteil an manueller Arbeit geht. Die üblichen Laborabläufe durften dadurch nicht beeinträchtigt werden. Der Test musste außerdem benutzerfreundlich sein, d.h. er musste unter anderem ein genügend großes Zeitfenster für den Transport von der Probennahme ins Labor bieten und nach dem Eintreffen dort keine aufwändige Bearbeitung erfordern. Das Laborpersonal sollte die laufenden Arbeiten nicht unterbrechen müssen, nur weil gerade eine TB-Probe eintrifft. Der QuantiFERON-TB Gold In-Tube-Test erfüllt alle diese Anforderungen problemlos.“

„ Direktvergleichsstudien zeigen nämlich, dass die Sensitivität des QFT In-Tube-Tests beim Nachweis der aktiven TB häufig 6 bis 10 % höher ist, als bei der früheren Version mit Flüssigantigen. “

**QN** „Sie haben natürlich einen Grenzwert gewählt, der eine hohe Spezifität bietet, aber wie wirkte sich dies auf die Sensitivität des Tests aus?“

**JR** „Bei vielen diagnostischen Tests muss man einen Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität eingehen: Verändert man den Grenzwert, um die eine Komponente zu erhöhen, so geht automatisch die andere zurück. Wir führten anhand der Daten aus klinischen Studien ROC-Kurvenanalysen durch und stellten fest, dass wir bei Festlegung eines Grenzwertes, der uns eine höhere Spezifität als 98 % bot—was ja eines unserer Hauptkriterien bei der Testkonzeption war—auch eine sehr hohe Sensitivität für aktive TB erzielten, die in fast allen Studien höher lag als beim THT, selbst bei Verwendung des nicht-spezifischen

5-mm-Grenzwertes beim THT. Die Sensitivität liegt damit höher als bei den empfindlichsten Interpretationskriterien des Hauttests und die Spezifität ist sogar weitaus höher. Sicher hätten wir auch einen niedrigeren Grenzwert wählen können, um eine noch höhere Sensitivität zu erreichen, aber aus den vorgenannten Gründen ist dies nicht das wichtigste Kriterium beim TB-Screening. Bei der latenten TB könnte eine noch höhere Sensitivität sogar ziemlich uninteressant sein, weil die Empfindlichkeit des QFT schon jetzt viel höher liegt als die bereits hohen Schätzwerte bei der aktiven TB. Wir wollten ja auf jeden Fall eine sehr hohe Spezifität gewährleisten. Der THT hat aufgrund seiner geringeren Sensitivität und schwachen Spezifität dazu geführt, dass Hunderttausende unnötigerweise eine INH-Prophylaxe erhielten. Und bei wie vielen Menschen führte dies zu Leberschäden, machte Lebertransplantationen erforderlich und führte sogar infolge Leberversagens zum Tod und zu Suizidfällen aufgrund der INH-Neurotoxizität—all das wegen eines falsch-positiven THT-Ergebnisses! Die extremen Fälle sind selten, das stimmt, aber es wurden auf jeden Fall zahllose Menschen völlig unnötig behandelt, was einem bei der Entscheidung über die Wahl des zu verwendenden Tests doch sehr zu denken geben sollte.“

**QN** „Wie ist es bei Kindern—sollte der Test hier nicht vor allem sehr empfindlich sein anstatt hochspezifisch?“

**JR** „Ich stimme Ihnen zu, dass eine hohe Sensitivität bei Kleinkindern besonders wichtig ist. Es gibt inzwischen einige Publikationen, die belegen, dass der QFT bei Kindern dieselbe Sensitivität aufweist wie bei Erwachsenen. Lassen Sie mich als erstes das sagen, was ich hierzu immer sage: Bei Kleinkindern, bei denen ein Kontakt mit einer Infektionsquelle bestätigt ist, sind die Richtlinien zu befolgen—d.h. behandeln, egal wie das Testergebnis aussieht. Da die Gefahr schwerer Verlaufsformen von TB bei Kleinkindern höher ist und man bei der INH-Prophylaxe bei Kleinkindern von geringen Gesundheitsrisiken ausgeht, sind manche Ärzte der Ansicht, dass die Spezifität weniger wichtig ist. Aber selbst bei Kindern birgt die Therapie die Gefahr von Hepatotoxizität und Neurotoxizität. Und es ist unbestritten schon eine Belastung für das Kind und die Familie, wenn es 9 Monate lang täglich Medikamente einnehmen muss, die es in Wirklichkeit nicht braucht. In Fällen, in denen im Geburtsland eine BCG-Impfung üblich ist und wenn kein spezifisches TB-Kontaktrisiko besteht, müssen auch diese letztgenannten Aspekte in Betracht gezogen werden. TB-Tests bei Kindern müssen spezifisch und empfindlich sein, beides ist wichtig. Bei BCG-geimpften Kindern ist die Spezifität des THT bekanntlich gering; bei diesen Kindern würde ich Ärzten, die allein auf der Grundlage des THT-Ergebnisses eine INH-Therapie verordnen doch nahelegen, zusätzlich einen QFT-Test

durchzuführen, da er viel spezifischer ist. Ich betone: zusätzlich. Bei keinem Patienten sollte die Diagnose einer LTBI-Infektion allein auf Basis eines THT- oder IGRA-Testergebnisses gestellt werden, insbesondere nicht bei Kleinkindern. Diese Tests sind diagnostische Hilfsmittel. Der Arzt muss alle verfügbaren Nachweismöglichkeiten in Betracht ziehen und wir sollten wirklich jedem Patienten die bestmögliche Chance einer korrekten Diagnose geben.“

**QN** „Es ist klargeworden, dass die Spezifität des QFT in reproduzierbarer Weise sehr hoch ist. Wie kann es sein, dass die geschätzte Sensitivität des QFT in klinischen Studien und Metaanalysen so unterschiedlich ausfällt?“

**JR** „Das liegt daran, dass hier mehrere Variablen beteiligt sind. Sprechen wir von der Sensitivität bei LTBI oder bei aktiver TB? Der QFT hat in beiden Fällen eine höhere Sensitivität als der THT. Erstens gibt es zwei verschiedene QFT-Testversionen, die weltweit im Einsatz sind. Die besagte neue In-Tube-Version wird inzwischen in Europa ausschließlich verwendet und auch in den USA stellt man zügig darauf um. Ich sage das, weil die Sensitivität der In-Tube-Version Studien zufolge 6 bis 10% höher ist als bei der QFT-Version mit Flüssigantigenen.

Zweitens berufen sich Angaben zur Sensitivität des QFT im Allgemeinen auf Studien mit Patienten, die an aktiver TB leiden, obwohl man dies—wie ich schon sagte—nicht unbedingt mit der Sensitivität bei LTBI gleichsetzen kann. Viele Sensitivitätsstudien wurden in armen Ländern durchgeführt, da die Rekrutierung einer angemessenen Zahl von Patienten mit aktiver TB dort aufgrund der hohen Prävalenz einfacher ist. Vermutlich liegt es daran, dass die Patienten in den Entwicklungsländern zum Testzeitpunkt bereits an einer fortgeschrittenen aktiven TB leiden und aufgrund der höheren HIV-Rate, Mangelernährung und ähnlichen Faktoren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit immunsupprimiert sind. Aus diesen und anderen Gründen empfehle ich, dass man sich immer die Studien genauer ansehen sollte, die die eigene Testsituation widerspiegeln, wenn man sich über Sensitivitätsdaten informieren möchte. Ich muss zugeben, dass ich dem Wert von Metaanalysen eher skeptisch gegenüber stehe, es sei denn, es handelt sich um eine größere Anzahl von Studien, die alle dasselbe Testformat haben. Die aktuellen Metaanalysen zum Thema IGRA erfüllen diese Forderung meines Erachtens nicht. Meist fassen sie vielmehr die Ergebnisse der verschiedenen Testversionen unter demselben Test zusammen und erfassen dabei sogar die Ergebnisse von ‚investigativen‘ IGRA-Versionen zusammen, die sich erheblich von den in der Praxis eingesetzten Tests unterscheiden. Und schließlich spielt hier auch der pure Zufall eine Rolle, wie man an den breit gesteckten Konfidenzgrenzen bei einigen dieser Studien erkennen kann; was so viel bedeutet wie, dass es sich hier eventuell gar nicht um abweichende Ergebnisse handelt. Ich denke aber, dass wir hier schon sehr bald ausreichende Daten zu den kommerziellen Versionen der Tests vorliegen haben werden, um eine sachgemäße Metaanalyse des QFT In-Tube und vielleicht auch zu anderen IGRAs durchzuführen. Ich stelle Interessenten gerne meine Zusammenstellung von Studien zur Verfügung.“

**QN** „Manche Kritiker sagen, dass unschlüssige Ergebnisse beim QFT ein Problem darstellen, das man beim Hauttest nicht kannte.“

**JR** „Solche Äußerungen erfüllen mich immer mit Unmut. Sehen Sie, die positive Mitogen-Kontrolle des QFT prüft, ob der Test richtig durchgeführt wurde und gibt auch einen gewissen Aufschluss

über den Immunstatus der getesteten Person. Ein unschlüssiges Ergebnis tritt dann auf, wenn technische Probleme vorliegen oder wenn die getestete Person eine ungenügende Immunreaktion aufweist. Wenn technische Probleme ausgeschlossen werden können, ist ein unschlüssiges Ergebnis im QFT meiner Meinung nach ein durchaus aufschlussreiches Ergebnis, das zur Vorsicht beim weiteren Vorgehen mahnen sollte. Der THT dagegen bietet keinerlei Kontrolle im Hinblick auf die korrekte Testdurchführung oder den Immunstatus, daher kann man nicht sicher sein, ob ein negatives Ergebnis auf einen dieser Faktoren zurückzuführen ist oder tatsächlich etwas über den Infektionsstatus aussagt. Wenn man sich die klinischen Vergleichsdaten anschaut, kommt man fast ausnahmslos zu dem Schluss, dass Patienten mit unschlüssigen QFT-Ergebnissen THT-negativ sind! Wir finden es sinnvoller, ein unschlüssiges Ergebnis zu liefern als ein falsch-negatives Resultat, das Ärzte und Patienten in falscher Sicherheit wiegt.“

**QN** „Sind unschlüssige Ergebnisse beim QFT nicht häufiger als bei den anderen IGRA-Tests auf dem Markt?“

**JR** „Dies scheint ein weitverbreiteter Irrglaube zu sein, und natürlich haben die Hersteller anderer IGRAs ein ureigenstes Interesse daran, diese Fehlinformation aufrecht zu erhalten. Diese Annahme ist jedoch laut allen publizierten Daten zum QuantiFERON-TB Gold In-Tube sowie zum kommerziellen ELISpot-Test absolut falsch. Ich habe mir kürzlich alle veröffentlichten Daten zu diesen beiden Testversionen angeschaut, wobei ich Arbeiten über die alte Version des QFT und die Forschungs-ELISpot-Version ausgeklammert habe. Ich fand weitaus mehr unschlüssige Ergebnisse beim kommerziellen ELISpot-Test. Wie gesagt, ich sende gerne jedem, der sich selbst hiervon überzeugen möchte, meine Zusammenstellung von Studien zu. Ich stehe dieser Frage sehr offen gegenüber.“

**QN** „Wie sieht es bei HIV-Infizierten aus—sind Sie nicht besorgt darüber, dass der QFT mehr unschlüssige Ergebnisse produziert, weil er die Anzahl der T-Zellen in solchen Proben nicht normalisiert?“

**JR** „Als erstes: Ich bin keineswegs sicher, ob diese allgemeine Aussage über unschlüssige Ergebnisse überhaupt zutreffend ist, jedenfalls im Hinblick auf Patienten die CD4 Zahlen aufweisen können. Es ist richtig, dass der QFT bei HIV-Infizierten/AIDS-Patienten mehr unschlüssige Ergebnisse liefert, aber das betrifft nur solche mit sehr niedrigen CD4<sup>+</sup> Zahlen. Das ist in meinen Augen die angemessene Antwort auf die Frage—wenn keine messbare Immunreaktion gegen das Mitogen vorliegt, wie kann man dann einem auf TB-spezifischen Antigenen beruhenden Ergebnis vertrauen?

In Studien mit HIV-Infizierten in Entwicklungsländern ist die Zahl unschlüssiger QFT-Ergebnisse in der Regel sehr gering, was vermutlich auf den häufigeren Einsatz von antiretroviralen Medikamenten und dadurch verringerten CD4<sup>+</sup> Zahlen bedingt. In den Ländern der Dritten Welt werden Personen, die früher an TB erkrankt waren, von der Studienteilnahme ausgeschlossen, und natürlich auch solche, die an TB gestorben sind. Aber die TB-Erkrankung tritt im Laufe der HIV-Progression schon früh auf. Wenn man sich also Personen mit fortgeschrittener Erkrankung und CD4<sup>+</sup> Zahlen unter 200 anschaut, müssen die TB-Infektionsraten eindeutig niedriger liegen, ich weiß aber nicht, um wie viel niedriger—ich glaube auch nicht, dass es jemand anders sicher sagen könnte. Aber die Annahme, eine normalisierte ▶

„ Bei vielen diagnostischen Tests muss man einen Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität eingehen: Verändert man den Grenzwert, um die eine Komponente zu erhöhen, so geht automatisch die andere zurück. “

► Anzahl von Lymphozyten in einem Assay würde bei HIV-Infizierten zu einer besseren Testleistung führen, erscheint mir doch eher fragwürdig. Ich kann darin auch bei genauerem Nachdenken keine Logik erkennen. HIV-Infizierte haben eine verringerte CD4<sup>+</sup> Zahl, aber ihre Lymphozytenzahlen insgesamt sind in der Regel nicht im gleichen Maße verringert—es gibt sogar Fälle, in denen sie höher liegen als die Normalwerte. Was sich dagegen verändert, ist das Verhältnis zu den anderen peripheren mononuklearen Blutzellen (PBMC). Gehen wir einmal der Diskussion zuliebe davon aus, bei einem frühen HIV-Fall enthielte der PBMC-Wert im Blut CD4<sup>+</sup> T-Zellen in einem Verhältnis von 10 % der PBMCs. Das bedeutet, dass in 250.000 gereinigten PBMCs rund 25.000 CD4<sup>+</sup> T-Zellen vorliegen. Aber bei einem HIV/AIDS-Patienten, bei dem ja nur etwa 1 % der Lymphozyten CD4<sup>+</sup>-Zellen sind, enthalten die 250.000 gereinigten PBMCs nur etwa 2.500 CD4<sup>+</sup> T-Zellen. Wo liegt also der Vorteil einer Normalisierung der Lymphozytenzahl auf ein normales Maß? Würde dies nicht fälschlich auf Immunkompetenz schließen lassen, da ja die Mitogenreaktion auch weiterhin stark bliebe? Die Normalisierung der T-Zellen-Zahl verursacht nur Zusatzarbeit für das Labor und steigert den Zeit- und Kostenaufwand für die Testdurchführung. Die Studien von Jones, Luetkemeyer und Brock, um nur einige zu benennen, belegen, dass unschlüssige QFT-Ergebnisse bei Patienten mit einer CD4<sup>+</sup> Zahl von unter 100 pro µl häufiger vorkommen. Die Daten aus denselben Studien belegen auch, dass der QFT auch beim Nachweis von *M. tuberculosis*-Infektionen bei HIV-Positiven empfindlicher und spezifischer ist als der THT. Bei Personen mit einer CD4<sup>+</sup> Zahl von unter 100 pro µg liegt eine schwere Immunsuppression vor, und in der Regel ist auch der THT bei diesen Personen negativ, unabhängig von ihrem Infektionsstatus. Um es noch einmal zu wiederholen: Wenn keine Immunreaktion vorliegt, kann man auch keine messen.“

Wenn Sie eine Kopie der von Dr. Rothel zusammengestellten Studien zu unschlüssigen Ergebnissen erhalten möchten, können Sie diese per E-Mail an [news@cellestis.com](mailto:news@cellestis.com) anfordern.

### Literatur zum Interview mit Dr. Rothel

Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006; 7:56.

Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole-blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1164–70.

Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, Kawabe Y, Fujita A, Sasaki Y, Horiba M, Mitarai S, Yonemaru M, Ogata H, Ariga H, Kurashima A, Wada A, Takamori M, Yamagishi F, Suzuki K, Mori T, Ishikawa N. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J Infect* 2008; 56:348–53.

Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology* 2007; 12:88–92.

Jones S, de Gijssel D, Wallach FR, Gurtman AC, Shi Q, Sacks H. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:1190–5.

Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, Havlir DV. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:737–42.

**QN** „Herr Dr. Rothel, herzlichen Dank, dass Sie sich die Zeit für dieses Interview mit uns genommen haben, in dem Sie einige irrgene Ansichten klarstellen konnten.“

#### North America / South America

Cellestis Inc.  
Email: [customer.service@cellestis.com](mailto:customer.service@cellestis.com)  
Fax: +1 661 775 7479  
Tel: +1 661 775 7480 (outside USA)  
Toll free: 800 519 4627 (USA only)

#### Europe / Middle East / Africa

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

#### Asia / Oceania

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