

T-SPOT[®].TB

Diagnostik der
Tuberkulose mit
dem T-SPOT.*TB* Test

Inhalt

Einführung	3
Präanalytik und Logistik der Blutproben	4
Vergleich der Interferon-Gamma Release Assays (IGRA)	5
Sensitivität	6
Zusammenfassung der Testsensitivität von QFT®-GIT und T-SPOT.TB bei Head-to-Head-Studien mit kulturbestätigter TB	8
Spezifität	9
Ausgewählte Studien zur Spezifität des T-SPOT.TB Tests	10
Immunschwäche und Immunsuppression	11
Eine Auswahl publizierter klinischer Studien zum T-SPOT.TB, HIV und Immunstatus	12
Weitere Ergebnisse aus anderen Studien mit HIV-infizierten Patienten	14
Grenzwertige und unbestimmbare Ergebnisse	16
Positive und negative Ergebnisse	16
Grenzwertige Ergebnisse	17
Unbestimmbare Ergebnisse	17
Patientenspezifische Faktoren	20
Zellwaschung	20
Zellstandardisierung	20
Granulozyten	20
Auswirkungen auf IGRAs	21
Zusätzliche Effekte	22

Einführung

Blutbasierte Tests zum Nachweis einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* werden auch als Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) bezeichnet. IGRAs messen die Freisetzung von Interferon-Gamma als Reaktion auf TB-spezifische Antigene und werden als Diagnosehilfen beim Nachweis einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*, einschließlich der Erkrankung verwendet.

Sensitivität, Spezifität und die Häufigkeit von unbestimmbaren Ergebnissen sind wesentliche Parameter der diagnostischen Leistungsfähigkeit. Die derzeit auf dem Markt erhältlichen IGRAs unterscheiden sich voneinander bezüglich Aufbau, Präanalytik und diagnostischer Leistungsfähigkeit.

Der T-SPOT.TB Test ist der einzige TB Test mit einer Sensitivität von 98,8 % und einer Spezifität von über 99 %¹. Der T-SPOT.TB Test ist auch in schwierigen Testpopulationen verlässlich, darunter BCG-geimpfte und immungeschwächte Personen, und wird mithilfe einer routinemäßigen Blutentnahme durchgeführt. Unbestimmbare (nicht auswertbare) Ergebnisse, die eine Diagnose verzögern können, kommen beim T-SPOT.TB Test selten vor und senken so die Notwendigkeit, einen Patienten erneut zu testen. Eine einfache Präanalytik sowie Flexibilität bei der Verarbeitung von schwankenden Probenmengen ermöglichen eine gute Integration in die Laborroutine.

Laut Studien treten bis zu 68 % der medizinischen Laborfehler innerhalb der Präanalytik auf.²

Durch den Aufbau des T-SPOT.TB Tests werden potenzielle Einflüsse bestimmter patientenspezifischer Faktoren, wie niedrige Zellzahlen, während der analytischen Testphase reduziert. Der T-SPOT.TB Test umfasst Analyseschritte, die von besonderer Bedeutung bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem sind, im Besonderen die Waschung und Zählung von Zellen. Der Schritt der Zellwaschung ermöglicht das Entfernen von Plasma und potenziellen Störsubstanzen, gefolgt von der Zählung der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC), um eine Anpassung der Zellkonzentration zu erleichtern und dadurch die unterschiedlichen PBMC-Werte der Patienten auszugleichen und sicherzustellen, dass bei jedem Test eine standardisierte Anzahl von Zellen verwendet wird.

Weitere Informationen zu allen oben erwähnten Punkten finden Sie in den fachspezifischen Abschnitten dieser Broschüre.

Präanalytik und Logistik der Blutproben

Der T-SPOT.TB Test bietet einfache Präanalytik und Logistik der Blutproben. Es gibt keine speziellen Anforderungen an das Blutentnahmeverfahren und, nachdem die Probe entnommen wurde, kann diese einfach bei Raumtemperatur an das Labor geschickt werden. Das gesamte Testverfahren erfolgt daher in der Laborumgebung unter kontrollierten Bedingungen.

Mit Standard-Blutentnehmeröhrchen und einer routinemäßigen Blutabnahmetechnik wird eine venöse Blutprobe für den T-SPOT.TB Test entnommen. Da es sich hierbei um eine Standard-Blutabnahme handelt, ist auch keine zusätzliche Schulung des Personals erforderlich. Ein Schütteln des Blutentnehmeröhrchens ist nicht erforderlich. Ein Entfernen (Spülung) des bei Verwendung einer Flügelkanüle („Butterfly“) vorhandenen Totvolumens ist ebenfalls nicht notwendig.

Bei immunkompetenten Patienten erhält man gemäß der folgenden altersabhängigen Richtlinien ausreichend periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) zur Durchführung des T-SPOT.TB Tests.



Erwachsene und Kinder ≥ 10 Jahre: 6 ml



Kinder ≥ 2 bis <10 Jahre: 4 ml



Kinder <2 Jahre: 2 ml

Die Blutprobe kann bis zu 32 Stunden³ nach der Entnahme bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Diese Eigenschaft ist von großer Bedeutung, da allgemein für alle IGRAs gilt, dass direkt nach der Entnahme eine längere Lagerung (über 8 Stunden) von Blutproben zu einer verminderten IFN- γ -Produktion während der entscheidenden Inkubationsphase führt – und somit zu einer potentiell reduzierten Sensitivität des durchgeführten Tests.⁴

Um dieses Problem effektiv zu vermeiden, werden die Blutproben beim T-SPOT.TB Test entweder innerhalb von 8 Stunden verarbeitet oder das T-Cell *Xtend*[®] Reagenz wird verwendet (im Labor hinzugefügt), wodurch die Probe bis zu 32 Stunden nach der Blutentnahme ohne Verlust der Testsensitivität verarbeitet werden kann. Weitere relevante Informationen finden Sie unter „Auswirkungen auf IGRAs“.

IGRA-Vergleiche

Produkteigenschaften im Vergleich	Der T-SPOT.TB Test	ELISA-Test mit mehreren Röhrchen
Standard-Blutentnahmeröhrchen.	✓	Es sind 3-4 Blutentnahmeröhrchen pro Patient nötig. Spezielle Blutentnahmeröhrchen des Herstellers sind notwendig.
Waschen der Zellen ermöglicht das Entfernen von Plasma, welches endogenes Interferon-Gamma und potenzielle Störsbstanzen enthalten kann.	✓	Die Antigenstimulation wird bei Vollblut ohne eine Zellwaschung durchgeführt.
Zählung der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC), um eine Anpassung und Normalisierung der Zellkonzentration zu ermöglichen.	✓	Die Antigenstimulation wird bei Vollblut mit unbekanntem, nicht-normalisierten PBMC-Werten durchgeführt.
Keine Spülung bei der Verwendung einer Flügelkanüle („Butterfly“) notwendig.	✓	Bei Verwendung einer Flügelkanüle („Butterfly“) muss das Totvolumen entfernt werden, wodurch ein zusätzliches Röhrchen nötig ist.
Kein Schütteln des Blutentnahmeröhrchens erforderlich.	✓	Alle Blutentnahmeröhrchen müssen jeweils 10 mal gut geschüttelt werden, was zu Schwankungen der Stimulierungen zwischen den Röhrchen führen kann.
Probenstabilität bis zu 32 Stunden. ⁵	✓	Das Blut muss so schnell wie möglich, innerhalb von 16 Stunden nach Blutentnahme, bei 37 °C inkubiert werden.

Tabelle 1

Sensitivität

Der T-SPOT.TB Test basiert auf einer Weiterentwicklung der ELISPOT-Methode und ist der **genaueste verfügbare Test für den Nachweis einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis***. Dank des besonderen Aufbaus des T-SPOT.TB Tests besteht eine ausgezeichnete Sensitivität (98,8 %¹), sogar bei Patienten mit schwachem Immunsystem.

Die Sensitivität ist einer der wichtigsten Parameter der diagnostischen Leistung. Die Sensitivität des T-SPOT.TB Tests beschreibt die Fähigkeit, Personen zu ermitteln, die mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert sind, einschließlich einer aktiven TB-Erkrankung.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der Personen mit positiven Testergebnissen}}{\text{Anzahl der infizierten Personen in der Studie}}$$

Obwohl es keinen Goldstandard für den Nachweis einer latenten Tuberkuloseinfektion (LTBI) gibt, kann man indirekt einen allgemein anerkannten Wert für die Sensitivität bei LTBI erhalten. Dazu bestimmt man die Anzahl der positiven Ergebnisse innerhalb einer Population, die mittels des Goldstandards für eine definitive aktive TB-Erkrankung - die Isolierung und Identifizierung des TB-Mykobakteriums in der Kultur - bestätigt werden können. Diese Personen haben eine aktive TB-Erkrankung und müssen daher zwangsläufig mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert sein.

Der T-SPOT.TB Test ist der IGRA mit der derzeit höchsten Sensitivität (98,8 %¹) bezogen auf die Erkennung von Personen mit einer TB-Infektion – und senkt so die Anzahl falsch-negativer Ergebnisse. Dieser Aspekt ist von großer Bedeutung für die zuverlässige Identifikation und rechtzeitige Behandlung von betroffenen Patienten.

Basierend auf der angegebenen Testsensitivität des T-SPOT.TB Tests von 98,8 %¹ und einer Population von 1.000 kulturbestätigten TB-Infizierten würden genau 988 Personen korrekt identifiziert werden.

➔ **T-SPOT.TB Test**
(Sensitivität >95 %)



Im direkten Vergleich würde ein Test mit einer Sensitivität von 90 % nur 900 Fälle erkennen.

➔ **Ein Test mit 90 % Sensitivität**



Ein Test mit einer Sensitivität von 85 % würde nur 850 Fälle erkennen (es bleiben pro tausend Tests also 150 Fälle unentdeckt).

➔ **Ein Test mit 85 % Sensitivität**



Ein Test mit einer Sensitivität von 80 % würde nur 800 Fälle erkennen (es bleiben pro tausend Tests also 200 Fälle unentdeckt).

➔ **Ein Test mit 80 % Sensitivität**



Diagramm 1

Dank des besonderen Aufbaus des T-SPOT.TB Tests bleibt die hohe Sensitivität ebenfalls größtenteils unbeeinträchtigt vom Immunstatus, z. B. bei HIV-Patienten. Weitere relevante Informationen finden Sie im Abschnitt „Immunsuppression“.

Die Sensitivität des T-SPOT.TB Tests beträgt 98,8 %.¹

Zahlreiche wissenschaftliche Peer-Review-Studien belegen die überlegene Sensitivität des T-SPOT.TB Tests (siehe Tabelle 2).

Für die Vergleichbarkeit von diagnostischen Tests ist das Prinzip einer Head-to-Head-Studie wissenschaftlich dem einer Metaanalyse grundsätzlich überlegen.

Bei einem ausführlichen Produktvergleich können Head-to-Head-Studien fundierte Informationen liefern, da die zu vergleichenden Tests an den gleichen Patienten und unter gleichen Bedingungen durchgeführt werden.

Im Gegensatz dazu sind Metaanalysen einer Vielzahl von Variablen unterworfen, da deren Ergebnisse aus verschiedenen Einzelstudien stammen und den von den jeweiligen Autoren festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien unterliegen.

Zusammenfassung der Testsensitivität von QFT-GIT und T-SPOT.TB bei vergleichbaren Studien mit kulturbestätigter TB

Publikation	Der T-SPOT.TB Test	ELISA-Test mit mehreren Röhrrchen
Detjen <i>et al.</i> 2007 ¹	92,9 % (26/28)	92,9 % (26/28)
Chee <i>et al.</i> 2008 ²	92,7 % (254/274)	81,8 % (224/274)
Domínguez <i>et al.</i> 2009 ³	84,2 % (32/38)	71,1 % (27/38)
Kampmann <i>et al.</i> 2009 ⁴	58,3 % (14/24)	80,0 % (20/25)
Latorre <i>et al.</i> 2009 ⁵	94,9 % (37/39)	85,0 % (34/40)
Markova <i>et al.</i> 2009 ⁶	61,5 % (8/13)	92,3 % (12/13)
Lai <i>et al.</i> 2011 ⁷	87,8 % (86/98)	65,3 % (64/98)
Ling <i>et al.</i> 2011 ⁸	84,1 % (116/138)	76,1 % (105/138)
Kobashi <i>et al.</i> 2012 ⁹	95,5 % (21/22)	86,4 % (19/22)
Theron <i>et al.</i> 2012 ¹⁰	85,0 % (91/107)	84,9 % (90/106)
Chiappini <i>et al.</i> 2014 ¹¹	75,0 % (21/28)	89,3 % (25/28)
Kobashi <i>et al.</i> 2014 ¹²	91,7 % (11/12)	83,3 % (10/12)
Young <i>et al.</i> 2014 ¹³	61,9 % (13/21)	61,9 % (13/21)
Yu <i>et al.</i> 2015 ¹⁴	95,8 % (46/48)	70,8 % (34/48)
Gesamtsensitivität	87,2 % (776/890)	78,9 % (703/891)
Sensitivitätsunterschied	-8,3 % [-11,8 % bis -4,8 %] p < 0,0001	

Tabelle 2

Der T-SPOT.TB Test weist in zahlreichen Head-to-Head-Studien eine höhere Sensitivität auf als der ELISA-Test mit mehreren Röhrrchen.^{2,3,5,7-9,11,12,14}

Head-to-Head-Studien bei bestätigter TB zeigen einen statistisch signifikanten allgemeinen Unterschied bei der Sensitivität zugunsten des T-SPOT.TB Tests.¹⁵

Die Analyse basiert auf Peer-Review-Artikeln in englischsprachigen Zeitschriften, die zwischen dem 1. Januar 2007 und dem 3. August 2015 veröffentlicht wurden.

Das Publikationsdatum des Artikels basiert auf dem angegebenen Publikationsdatum bei PubMed oder Google Scholar.

Unbestimmbare und ungültige Ergebnisse wurden bei der Sensitivitätsberechnung berücksichtigt.

Alle Studien wurden begutachtet, um die Anzahl der positiven Ergebnisse bei bestätigten TB-Patienten zu bestimmen, wenn peripheres Blut getestet wurde.

TB wurde durch die direkte Erkennung von MTB durch Kultur oder PCR bestätigt.

Daten von Patienten, die länger als einen Monat eine Behandlung gegen TB erhielten, wurden ausgeschlossen.

Unbestimmbare und ungültige Ergebnisse wurden bei der Sensitivitätsberechnung berücksichtigt.

Spezifität

Die Spezifität ist einer der wesentlichen Parameter eines jeden diagnostischen Tests. Die Antigene des T-SPOT.TB Tests kommen nicht im BCG-Impfstoff oder in den meisten nicht-tuberkulösen Mykobakterien vor. Dies führt zu einem sehr spezifischen Test mit einer Spezifität von über 99 %¹.

Die Spezifität beschreibt dabei die Fähigkeit eines Tests, gesunde Personen auszuschließen. Je höher die Spezifität, desto geringer die Anzahl falsch-positiver Ergebnisse, die in der Folge zu unnötigen Behandlungen bzw. Untersuchungen führen können.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der Personen mit negativen Testergebnissen}}{\text{Anzahl der infizierten Personen in der Studie}}$$

Da es keinen Goldstandard für die Diagnose einer LTBI gibt, ist die Bestimmung eines absoluten Wertes zur Spezifität schwierig. Aus diesem Grunde bedient man sich eines Ersatzwerts zur Berechnung der Spezifität. Diese Kalkulation basiert auf der Annahme, dass eine Gruppe von Personen, die keinen Risikofaktoren für Tuberkulose ausgesetzt ist, nur ein niedriges Risiko besitzt, an einer Tuberkulose zu erkranken. Diese Gruppe sollte zum Beispiel in keinem TB-endemischen Gebiet gelebt oder dieses besucht haben und nicht in Kontakt mit einer TB-Erkrankung gekommen sein.

Es wird angenommen, dass diese Personen nicht infiziert sind. Alle positiven TB-Tests dieser Personen werden daher als „falsch-positiv“ betrachtet, obwohl man nicht absolut sicher sein kann, da die getestete Person unwissentlich mit infizierten Personen in Kontakt gekommen sein könnte und sich so infiziert hat.

Bei der Spezifitätsbestimmung von IGRAs ist es daher unerlässlich, ausschließlich risikoarme Kontrollpopulationen heranzuziehen. Die Metaanalyse von R. Diel et al, publiziert in Chest 2010, nannte Spezifitätswerte, die hauptsächlich auf Populationen mit mittlerem Risiko basierten, und daher die Relevanz dieser Daten abschwächten.

2011 berücksichtigte die gleiche Arbeitsgruppe (R. Diel et al, ERJ 2011; 37:88-99) daher auch diesen Aspekt und veröffentlichte eine zweite Metaanalyse, in der die Daten aus Ländern, die keine eindeutig niedrige TB-Belastung aufweisen (z. B. Südkorea und Japan), von der Studie ausgeschlossen wurden. In dieser aktuelleren Analyse gaben die Autoren die Spezifität des T-SPOT.TB Tests mit 98 % an.⁶

Bei tatsächlichen risikoarmen Populationen in Ländern mit einer niedrigen TB-Prävalenz wie Deutschland und den USA ist die Spezifität des T-SPOT.TB Tests ausgezeichnet. Zahlreiche Peer-Review-Studien belegen die Spezifität des T-SPOT.TB Tests als 98 % oder höher (siehe Tabelle 3).

Ausgewählte Studien zur Spezifität des T-SPOT.TB Tests

Publikation	Spezifität von T-SPOT.TB
<p>1. Bienek DR, Chang CK. Evaluation of an interferon-gamma release assay, T-SPOT.TB, in a population with a low prevalence of tuberculosis. <i>Int J Tuberc Lung Dis.</i> 2009;13(11):1416-1421.</p>	<p>98,9 % (275/278)</p>
<p>2. Wang SH, Powell DA, Nagaraja HN, Morris JD, Schlesinger LS, Turner J. Evaluation of a modified interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in adult and paediatric populations that enables delayed processing. <i>Scand J Infect Dis.</i> 2010;42(11-12):845-850.</p>	<p>99,1 % (107/108)</p>
<p>3. Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, Watanabe A, Harada N. Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. <i>Int J Tuberc Lung Dis.</i> 2012;16(9):1190-1192.</p>	<p>99,1 % (110/111)</p>
<p>4. Mancuso JD, Niebuhr DW, Frick KD, Keep LW, Anderson KM. Cost-effectiveness analysis of targeted and sequential screening strategies for latent tuberculosis. <i>Int J Tuberc Lung Dis.</i> 2011;15(9):1223-30, i.</p>	<p>98,7 % (1336/1354)</p>

Tabelle 3

Immunschwäche und Immunsuppression

Da bei immungeschwächten und immunsupprimierten Patienten das Risiko besonders hoch ist, durch Aktivierung einer bestehenden latenten TB-Infektion eine aktive Tuberkuloseerkrankung zu entwickeln, ist es sehr wichtig, diese Patienten genau zu untersuchen und eine Infektion zuverlässig erkennen zu können.

Manche TB Tests verfügen jedoch über eine niedrigere Sensitivität, besonders bei Patientengruppen mit geschwächtem Immunsystem. Ihre Fähigkeit, Immunantworten z. B. bei HIV-Infektionen oder Rheumapatienten nachzuweisen, hängt mit dem Immunstatus zusammen. Die Ergebnisse dieser Tests sind daher nur von begrenztem Wert.⁷

Auf den T-SPOT.TB Test treffen diese Einschränkungen insbesondere aufgrund der folgenden Testparameter jedoch nicht zu, die sicherstellen, dass der T-SPOT.TB Test auch bei immungeschwächten Patientengruppen zuverlässig funktioniert:

- Es werden isolierte PBMCs verwendet
- Die Zellen werden gewaschen, wodurch Plasma und potenzielle Störsubstanzen wie endogenes Interferon-Gamma, trizyklische Antidepressiva und nichtsteroidale Antirheumatika entfernt werden⁵
- Mittels einer Standardisierung der Zellzahl (250.000 Zellen/Well), werden, unabhängig von der Zellzahl der Blutprobe des Patienten, bei jedem Test die gleichen Zellzahlen eingesetzt

Der T-SPOT.TB Test bleibt durch diese Standardisierung weitgehend unbeeinträchtigt von der reduzierten CD4-Zellzahl, wie sie häufig bei Patienten mit HIV vorkommt, und liefert so aussagekräftige Ergebnisse – ein wesentlicher Vorteil für Mediziner und Labore, die Proben aus diesen Patientengruppen einsenden bzw. verarbeiten.

Diese überlegene Leistung wurde in zahlreichen klinischen Peer-Review-Studien belegt, eine Auswahl dieser Studien ist am Ende dieses Kapitels aufgeführt. Siehe dazu auch das Kapitel „Unbestimmbare Ergebnisse“.

Aufgrund des deutlich erhöhten Risikos, eine aktive TB-Erkrankung durch Aktivierung einer LTBI während einer Behandlung mit bestimmten Immunsuppressiva wie TNF-alpha-Blockern zu entwickeln, führten einige Länder, darunter Deutschland und die Schweiz, TB-Screening-Richtlinien für diese Patientengruppen ein, die die Verwendung eines IGRAs wie den T-SPOT.TB Test empfehlen oder verschreiben.

Empfehlungen für das Tuberkulosescreeing vor Gabe von TNF-a-Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. Diel R *et al.* *Pneumologie* 2009; 63: 329–334 1. Diel R, Forßbohm M, Loytved G, *et al.* Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie.* 2007;61(7):440-455.

Screening for tuberculosis infection before initiation of anti-TNF- α therapy. *Beglinger et al. SWISS Med Wkly* 20 07;137:621–622 1. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, *et al.* Screening for tuberculosis infection before initiation of anti-TNF- α therapy. *Swiss medical weekly.* 2007;137(43/44):621.

Eine Auswahl publizierter klinischer Studien zu T-SPOT.TB, HIV und Immunstatus

Mandalakas AM, Kirchner HL, Walzl G, *et al.* Optimizing the Detection of Recent Tuberculosis Infection in Children in a High Tuberculosis-HIV Burden Setting. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(7):820-830.

- Prospektive Studie in Südafrika zum Vergleich von TST, QFT-GIT und T-SPOT.TB Test bei 1343 Kindern im Alter von 3 Monaten bis < 15 Jahren
 - 299 (22,3 %) der Kinder mit HIV
 - 836 (62,2 %) mit dokumentierter Exposition gegenüber einem TB-Fall
- IGRA korrelierten besser mit Kontakt als TST
- T-SPOT.TB selten unbestimmt [ungültig] (0,2 %) und nicht beeinträchtigt durch HIV-Status
- QFT® unbestimmbare Ergebnisse häufiger bei Kindern mit einer HIV-Infektion (4,7 %) als ohne HIV-Infektion (1,9 %)
- Regressionskurven zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen Kontaktwert und TB-Testergebnis
- IGRAs korrelierten besser mit Kontakt als TST
- Bei Kindern ohne dokumentierten Kontakt wiesen TST und ELISA (3 Röhrrchen) höhere Positivitätsraten auf als der T-SPOT.TB Test, was dazu führen würde, dass eine größere Anzahl an Kindern mit wenig oder keinem dokumentiertem TB-Kontakt eine Behandlung erhielten

Yu L, Mo P, Wei Z, *et al.* Development and evaluation of a new interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculosis infection in HIV-infected individuals in China. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(4):237-243.

- Prospektive Studie in Südafrika zum Vergleich von TST, QFT-GIT und T-SPOT.*TB* Test bei 1343 Kindern im Alter von 3 Monaten bis < 15 Jahren
 - März 2008 und Dezember 2013
 - 101 (86 %) diagnostiziert als disseminierte TB
 - 87 (86 %) bestätigt durch PCR oder Kultur
- Alle 101 Patienten wurden mit dem T-SPOT.*TB* Test getestet und 58 mit ELISA (3 Röhren)
 - T-SPOT.*TB* Test-Sensitivität von 90 % (91/101)
 - Sensitivität des ELISAs (3 Röhren) von 67 % (39/58)

Methoden	Sensitivität % (n/N)
Der T-SPOT. <i>TB</i> Test	90 (91/101)
QFT-GIT	67 (39/58)
Chronisches Granulom mit/ohne Nekrose	77 (41/53)
Säurefeste Stäbchen (Gramfärbung)	43 (43/101)
PCR	70 (67/96)
Kultur	72 (73/101)

„IGRAs, besonders der T-SPOT.*TB*, haben die höchste Sensitivität (90 %). Daher kann der T-SPOT.*TB*-Assay ein nützliches zusätzliches Diagnosetool bei verbreiteter TB sein.“

Weitere Ergebnisse aus anderen Studien mit HIV-infizierten Patienten:

„The technical performance of (T-SPOT.TB) is independent of the degree of HIV-associated immunosuppression.“

Dheda K, Chang J-S, Kim LU, *et al.* Interferon gamma assays for tuberculosis. *The Lancet infectious diseases.* 2005;5 (6):324-325.

„In HIV-1 infection, TST and QFT-G-IT immune responses are both strongly related to the degree of immunodeficiency, while results of the (T-SPOT.TB) are independent of the level of CD4+ T-cell depletion.“

Leidl L, Mayanja-Kizza H, Sotgiu G, *et al.* Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infection. *Eur Respir J.* 2010;35 (3):619-626.

„Persons with a CD4 count <388 cells/ μ l were less likely to have a positive TST or QFT, but not less likely to have a positive (T-SPOT.TB). (T-SPOT.TB) may perform better than TST or QFT in HIV positive individuals.“

Talati NJ, Gonzalez-Diaz E, Mutemba C, *et al.* Diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV discordant partners using interferon gamma release assays. *BMC Infect Dis.* 2011;11:264.

„(T-SPOT.TB) performed well in identifying active TB in HIV infected patients, and was unaffected by CD4 T-cell counts.“

Sattah MV, Aye SS, Azen C, Kort JJ, Escalante P, Jones BE. Interferon-gamma release assay T-SPOT(R).TB and HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(2):281-282.

„The yield of latent and active TB was greater than typically found in contact tracing, which should encourage health care workers to implement IGRA-based TB screening in the HIV clinic.“

Kall MM, Coyne KM, Garrett NJ, *et al.* Latent and subclinical tuberculosis in HIV infected patients: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2012;12:107.

Weitere relevante Studien:

- Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, *et al.* Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(5):514-520.
- Hoffmann M, Reichmuth M, Fantelli K, *et al.* Conventional tuberculin skin testing versus T-cell-based assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-positive patients. *AIDS.* 2007;21(3):390-392.
- Stephan C, Wolf T, Goetsch U, *et al.* Comparing QuantiFERON®-tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. *AIDS.* 2008;22(18):2471-2479.
- Jiang W, Shao L, Zhang Y, *et al.* High-sensitive and rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by IFN-gamma release assay among HIV-infected individuals in BCG-vaccinated area. *BMC Immunol.* 2009;10:31.

Grenzwertige und unbestimmbare Ergebnisse

Mögliche Ergebnisse des T-SPOT.TB Tests:

- Positiv
- Negativ
- Grenzwertig
- Unbestimmbar

Positive und negative Ergebnisse

Bei den meisten Tests fällt das Ergebnis entweder eindeutig positiv oder eindeutig negativ aus. Gewaschene PBMCs, eine Untergruppe von weißen Blutkörperchen, werden TB-spezifischen Antigenen ausgesetzt. Der T-SPOT.TB Test erkennt und quantifiziert das durch TB-spezifische Effektorzellen freigesetzte Interferon-Gamma. Jeder Spot steht für eine speziell aktivierte T-Zelle.

Ergebnis	Nullkontrolle (negativ)	Höherer Wert von Panel A - Null oder Panel B - Null	Positive Kontrolle (Mitogen)
Positiv	≤ 10 Spots	≥ 8 Spots	Beliebig
Negativ	≤ 10 Spots	≤ 4 Spots	≥ 20 Spots
Grenzwertig	≤ 10 Spots	5, 6 oder 7 Spots	Beliebig
Unbestimmbar	> 10 Spots	Beliebig	Beliebig
	≤ 10 Spots	> 4 Spots	< 20 Spots

Tabelle 4

Grenzwertige Ergebnisse

Obwohl die überwiegende Mehrzahl der T-SPOT.TB-Testergebnisse entweder positiv oder negativ ist, fällt ein kleiner Prozentsatz der Testergebnisse in die Kategorie grenzwertig (nicht eindeutig), wenn der höhere Wert von (Panel A minus Nullkontrolle) und (Panel B minus Nullkontrolle) 5, 6 oder 7 Spots beträgt.

Die Kategorie „grenzwertig“ soll die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver oder falsch-negativer Ergebnisse um den Cut-Off-Punkt des T-SPOT.TB Tests senken. Grenzwertige Ergebnisse sind zwar gültig, jedoch weniger verlässlich als Ergebnisse, bei denen die Spotzahl weiter vom Cut-Off-Punkt entfernt ist. Im Gegensatz zu einem unbestimmbaren oder ungültigen Ergebnis ist ein grenzwertiges Ergebnis klinisch auswertbar und sollte erneut getestet werden, da das Ergebnis bei einem wesentlichen Anteil von Personen nach einem erneuten Test positiv ausfallen könnte.⁸

In unseren eigenen Laboren in Großbritannien und den USA treten grenzwertige Ergebnisse bei weniger als 3,2 %¹⁷ der Testergebnisse auf.

Unbestimmbare Ergebnisse

In seltenen Fällen kann das Testergebnis unbestimmbar sein. In unseren eigenen Laboren mit vielen Tausenden von Proben pro Jahr liegt die Unbestimmbaren-Rate jährlich konstant bei weniger als 1,1 %⁶ der Proben. Dieser Aspekt zeigt nicht nur die Zuverlässigkeit des T-SPOT.TB Tests, sondern auch seine hohe Effizienz und Wirtschaftlichkeit, da nur sehr wenige Tests wiederholt werden müssen.

Zu den Faktoren, die die Häufigkeit von unbestimmbaren IGRA-Testergebnissen beeinflussen können, gehören u. a. Fehler bei den präanalytischen Schritten (siehe Abschnitt zu Präanalytik und Logistik der Blutproben) sowie der Immunstatus des Patienten (siehe Abschnitt zu Immunschwäche und Immunsuppression).

Dank des Aufbaus des T-SPOT.TB Tests werden solche Auswirkungen jedoch minimiert und die Wahrscheinlichkeit eines klinisch auswertbaren Testergebnisses daher maximiert.

Ursachen für unbestimmbare Ergebnisse bei IGRAs	Vorteile des T-SPOT.TB-Testaufbaus
Falsche Blutentnahme	Keine besonderen Anforderungen an die Blutentnahme. Nur Standard-Heparin- oder Zitrat-Blutentnahmeröhrchen nötig.
Verzögerte Inkubation	Nach der Blutentnahme kann das Blut bis zu 32 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Die Inkubation erfolgt ausschließlich in einer kontrollierten Laborumgebung.
Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen	Standardisierung der Anzahl an PBMC, eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen, vor der Antigenstimulation gewährleistet, dass nur Proben mit ausreichend Zellen verarbeitet werden
Hoher Interferon-Gamma-Hintergrund (negative Kontrolle zeigt zu viele Hintergrundstörungen)	Waschen der PBMCs ermöglicht das Entfernen von Plasma mit potenziellen Störsubstanzen wie endogenes Interferon-Gamma.

Tabelle 5

Ausgewählte Studien zur Verlässlichkeit des T-SPOT.TB Tests (unbestimmbare Ergebnisse, Reversions- und Konversionsraten)

Publikation	Wichtige Erkenntnisse
Ringshausen FC, Nienhaus A, Torres Costa J, <i>et al.</i> Within-subject variability of Mycobacterium tuberculosis-specific gamma interferon responses in German health care workers. Clin Vaccine Immunol. 2011;18(7):1176-1182.	<p>35 Mitarbeiter im Gesundheitswesen in Deutschland wurden jede Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen mit dem ELISA-Test (mehrere Röhrchen) und dem T-SPOT.TB Test getestet – unter Verwendung der Standard Cut-Offs ohne grenzwertige Zone.</p> <p>Beim ELISA-Test mit mehreren Röhrchen gab es 4/23 (17,4 %) Konversionen (negativ zu positiv) und 6/12 (50 %) Reversionen (positiv zu negativ).</p> <p>Bei QFT traten häufiger inkonsistente Ergebnisse auf (28,6 %; 4 Konversionen, 6 Reversionen) als bei T-SPOT (8,6 %; 3 Reversionen; $P < 0,001$).</p> <p>Beim T-SPOT.TB Test gab es keine Konversionen und 3/10 (30 %) Reversionen.</p>

Publikation	Wichtige Erkenntnisse
<p>Nozawa T, Mori M, Nishimura K, et al. Usefulness of two IFN-release assays for patients with rheumatic disease. <i>Pediatr Int.</i> December 2015.</p>	<p>108 pädiatrische Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter 20 Jahren wurden in Japan auf eine Tuberkuloseinfektion untersucht. Diese Patienten waren vom Juni 2010 bis August 2014 hospitalisiert. 27 Patienten wurden mit dem T-SPOT.TB Test getestet und 81 Patienten mit ELISA (3 Röhrchen).</p> <p>Die unbestimmbaren Ergebnisse von ELISA (3 Röhrchen) und des T-SPOT.TB Tests lagen bei 9,9 % bzw. 0 %.</p> <p><i>„T-SPOT.TB was less affected even in immunosuppressed patients receiving GCs, biological agents, or immunosuppressants, suggesting that the T-SPOT.TB is preferable for diagnosing the presence of LTBI in these circumstances.“</i></p>
<p>Mandalakas AM, Kirchner HL, Walzl G, et al. Optimizing the Detection of Recent Tuberculosis Infection in Children in a High Tuberculosis-HIV Burden Setting. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2015;191(7):820-830.</p>	<p>1343 Kinder im Alter von 3 Monaten bis 15 Jahre aus Ländern mit hoher Inzidenz wurden auf eine TB-Infektion getestet.</p> <p>Die Umgebungsuntersuchung ermittelte TB bei 8 % der Kontakte der Kinder innerhalb von 3 Monaten Aussetzung. Die Unbestimmbaren-Rate der IGRA unterschied sich bei jüngeren und älteren Kindern nicht:</p> <p>T-SPOT.TB Unbestimmbaren-Rate von 0,2 % (nicht beeinflusst durch HIV-Status)</p> <p>Unbestimmbare Ergebnisse bei QFT häufiger bei Kindern mit einer HIV-Infektion (4,7 %) als ohne HIV-Infektion (1,9 %)</p> <p>Bei Kindern ohne dokumentierten Kontakt wiesen TST und ELISA (3 Röhrchen) höhere Positivitätsraten auf als der T-SPOT.TB Test, was dazu führen würde, dass eine größere Anzahl an Kindern mit wenig oder keinem dokumentiertem TB-Kontakt eine Behandlung erhielten</p>

Tabelle 6

Patientenspezifische Faktoren

Zellwaschung

Eine große Anzahl an Substanzen kann die Fähigkeit der Zellen zur Freisetzung von Interferon-Gamma beeinträchtigen. Störsubstanzen wie endogenes Interferon-Gamma, trizyklische Antidepressiva und nichtsteroidale Antirheumatika können die Testergebnisse potenziell beeinflussen. Das T-SPOT.TB-Verfahren umfasst einen Schritt zur Zellwaschung, so wird Plasma entfernt, das möglicherweise dieses endogene Interferon-Gamma oder die beschriebenen Störsubstanzen enthält.^{5,10,11,21}

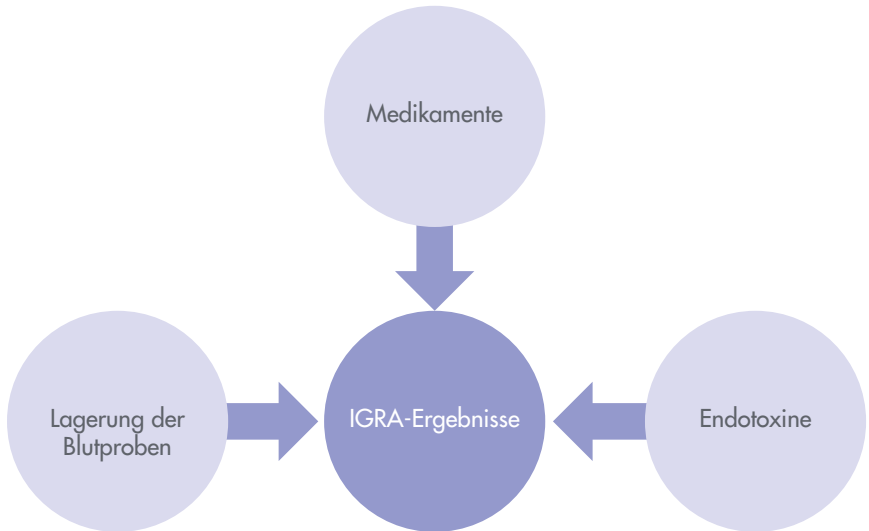
Zellstandardisierung

Nach dem Waschen werden die peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) gezählt, um eine Anpassung der Zellkonzentration vorzunehmen und dadurch unterschiedliche PBMC-Werte von Patienten auszugleichen. Diese ermittelte Zellzahl wird verwendet, um eine normalisierte Zellsuspension (standardisierte und bekannte Anzahl) zu erhalten, die dann mit TB-spezifischen Antigenen inkubiert wird.

Granulozyten

Es ist hinreichend bekannt, dass im Vollblut vorkommende Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile und Basophile) den Körper bei der Bekämpfung und Abtötung von Pathogenen unterstützen. Wenn Blutproben für einen längeren Zeitraum gelagert werden, können diese Granulozyten aktiviert werden und reaktive Sauerstoff-Metabolite wie H_2O_2 (Wasserstoffperoxid) produzieren. Falls diese aktivierten und peroxid-produzierenden Granulozyten in älteren Blutproben verbleiben, kann dies die Produktion von Interferon-Gamma beeinträchtigen. Die beeinträchtigte Produktion von Interferon-Gamma senkt die Sensitivität von IGRAs, sodass infizierte Personen übersehen werden können (d. h. es werden falsch-negative Ergebnisse ermittelt). Siehe Diagramm 2.

Auswirkungen auf IGRAs



Viele der oben genannten Störfaktoren im Vollblut sind im T-SPOT.TB Test wahrscheinlich weniger präsent, da beim Test nur PBMC verwendet werden, die speziell isoliert wurden (mehrere Zentrifugations- und Waschschriffe). Die Freisetzung von IFN- γ findet daher nur als Folge einer spezifischen Stimulation mit Antigenen statt und der Test erzielt zuverlässige Ergebnisse bei einer gleichbleibend hohen Sensitivität.

Ein spezifischer Effekt wird jedoch nicht durch Störfaktoren (wie hochdosierte Kortisontherapie bei Rheumaerkrankungen) verursacht, sondern als Folge der natürlichen Zusammensetzung des Blutes – und betrifft daher alle IGRAs.

Bei der Verwendung frischer Blutproben (weniger als 8 Stunden nach der Venenpunktur) können Granulozyten wegen ihrer relativ hohen Dichte einfach während der Dichtegradienten-Zentrifugation entfernt werden, um PBMCs zu erhalten. Während der tatsächlichen Stimulationsphase mit TB-spezifischen Antigenen wird der Anteil der Granulozyten signifikant reduziert und kann daher die Testergebnisse leicht beeinflussen.

Durch den Zusatz von T-Cell Xtend Reagenz zu Blutproben, die älter als 8 Stunden sind, können diese veränderten Granulozyten aus der Zellmischung entfernt werden. Das T-Cell Xtend Reagenz ist ein bispezifischer monoklonaler Antikörper, der aktivierte Granulozyten mit roten Blutzellen vernetzt und so einen bedeutend schwereren Komplex generiert, der in der Zentrifugation entfernt wird. Dieser Zellkomplex wird dann während des Ficoll-Zentrifugierverfahrens von Dichtegradienten standardmäßig aus der PBMC-Schicht entfernt.

Im Folgenden finden Sie eine Übersichtstabelle der Auswirkungen auf IGRAs durch Medikamente, Endotoxine und die Blutprobenlagerung sowie eine entsprechende Erläuterung wie der T-SPOT.TB Test diese möglichen Probleme vermeidet.

Ausgewählte Auswirkungen auf IGRAs

	Auswirkungen durch Medikamente	Auswirkungen durch Endotoxine	Auswirkungen durch die Blutprobenlagerung
Einflußfaktoren auf T-Zellen im Vollblut	<ul style="list-style-type: none"> • Trizyklische Antidepressiva unterdrücken die Freisetzung von IFN-γ durch T-Zellen⁹ • Nichtsteroidale Antirheumatika reduzieren die Interferon-γ-Produktion der T-Zellen <i>in vitro</i>¹⁰ • Abatacept (zur Behandlung von rheumatoider Arthritis) vermindert die IFN-γ-Produktion der T-Zellen <i>in vitro</i>¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Endotoxine wie z. B. LPS (Lipopolysaccharid) können T-Zellen unspezifisch stimulieren. Derartige Kontaminationen von Reagenzien oder andere Testkomponenten können somit „falsche“ Interferon-γ-Signale verursachen.¹⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei der Lagerung von Blutproben kommt es 8 Stunden nach der Blutentnahme zu einer Freisetzung von diversen toxischen Komponenten wie z. B. Peroxid durch aktivierte Granulozyten. Diese Toxine hemmen die Freisetzung von IFN-γ durch T-Lymphozyten. Dadurch wiederum können sich Testergebnisse von positiv zu unbestimmbar oder auch negativ zu unbestimmbar verschieben.

	Auswirkungen durch Medikamente	Auswirkungen durch Endotoxine	Auswirkungen durch die Blutprobenlagerung
Mögliche Auswirkung auf IGRA	<ul style="list-style-type: none"> Die Anwesenheit dieser Medikamente während der Inkubationsphase führt zu einer reduzierten IFN-γ-Freisetzung der T-Zellen, was bei infizierten Personen möglicherweise ein falsch-negatives Testergebnis bewirken kann. 	<ul style="list-style-type: none"> Der Einfluss dieser zusätzlichen Freisetzung von IFN-γ ist abhängig vom Ort der Kontamination: Eine Kontamination der Antigen-Röhrchen oder Wells macht falsch-positive Ergebnisse wahrscheinlich. Eine Kontamination der Nullkontroll-Röhrchen oder Wells macht unbestimmbare Ergebnisse wahrscheinlich. 	<ul style="list-style-type: none"> Eine längere Lagerung der Blutproben erhöht die Aktivierung von Granulozyten⁷ Aktivierte Granulozyten produzieren H₂O₂ (Peroxid)⁸ Peroxid hemmt die T-Zell-Sekretion von IFN-γ⁸ Die Hemmung der IFN-γ-Freisetzung reduziert die Sensitivität von IGRAs. Somit können infizierte Personen nicht erkannt werden oder aber sind nicht bestimmbar (mögliche T-Zell-Anergie).
Mögliche Auswirkung auf IGRA	<ul style="list-style-type: none"> Waschschritte im Laufe des Zellisoliationsverfahrens entfernen möglicherweise störende Medikamente. Dadurch wird eine potentielle Hemmung der IFN-γ-Freisetzung beseitigt. 	<ul style="list-style-type: none"> Eventuell bei der Blutabnahme bereits vorhandene oder inokulierte Endotoxine werden durch den Waschschritt entfernt und sind daher beim Inkubationsschritt nicht mehr enthalten. Jede Charge des AIM-V-Mediums, das für die Inkubation/ Stimulation der Zellen (Antigene und Kontrollen) verwendet wird, wird durch den Hersteller (Invitrogen) auf Endotoxin-Kontamination geprüft. 	<ul style="list-style-type: none"> Granulozyten werden aufgrund ihrer Dichte normalerweise während der Zentrifugation zusammen mit den roten Blutkörperchen aus der Blutprobe entfernt. Aktivierte Granulozyten verlieren jedoch an Dichte und verbleiben dann auch nach der Zentrifugation in der PBMC-Schicht. T-Cell <i>Xtend</i> wird dann verwendet, um die aktivierten Granulozyten aus der Zellmischung zu entfernen. T-Cell <i>Xtend</i> enthält Antikörper, die Granulozyten und rote Blutkörperchen vernetzen, damit sogar aktivierte Granulozyten während der Zentrifugation entfernt werden können

QUELLEN

1. T-SPOT.TB Packungsbeilage (PI-TB-IVD-UK-V2).
2. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clinical Chemical Laboratory Medicine*. 2006; 44(6).
3. Bei späterer Verwendung des T-Cell *Xtend*[®] Reagenzes im Labor.
4. Gaur RL, Pai M, Banaei N. Impact of blood volume, tube shaking, and incubation time on reproducibility of QuantiFERON-TB gold in-tube assay. *J Clin Microbiol*. 2013;51(11):3521-3526.
5. Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology*. 1996;34(1):27-37.
6. Daten aus 2015 von Oxford Diagnostic Laboratories, UK.
7. McKenna KC, Beatty KM, Vicetti Miguel R, Bilanick RA. Delayed processing of blood increases the frequency of activated CD11b+ CD15+ granulocytes which inhibit T cell function. *J Immunol Methods*. 2009;341(1-2):68-75.
8. Schmielau J, Finn OJ. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T cell function in advanced cancer patients. *Cancer Res*. 2001;61(12):4756-4760.
9. Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology*. 1996;34(1):27-37.
10. Iniguez MA, Punzon C, Fresno M. Induction of cyclooxygenase-2 on activated T lymphocytes: regulation of T cell activation by cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Immunol*. 1999;163(1):111-119.
11. Wenink MH, Santegoets KCM, Platt AM, et al. Abatacept modulates proinflammatory macrophage responses upon cytokine-activated T cell and Toll-like receptor ligand stimulation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(1):80-83.
12. Wang SH, Powell DA, Nagaraja HN, Morris JD, Schlesinger LS, Turner J. Evaluation of a modified interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in adult and paediatric populations that enables delayed processing. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(11-12):845-850.
13. Talbot EA, Maro I, Ferguson K, et al. Maintenance of Sensitivity of the T-SPOT.TB Assay after Overnight Storage of Blood Samples, Dar es Salaam, Tanzania. *Tuberc Res Treat*. 2012;2012:345290.
14. Yun JW, Chung HS, Koh WJ, Chung DR, Kim YJ, Kang ES. Significant reduction in rate of indeterminate results of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test by shortening incubation delay. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):90-94.
15. Herrera V, Yeh E, Murphy K, Parsonnet J, Banaei N. Immediate incubation reduces indeterminate results for QuantiFERON-TB Gold in-tube assay. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2672-2676.
16. Doberne D, Gaur RL, Banaei N. Preanalytical delay reduces sensitivity of QuantiFERON-TB gold in-tube assay for detection of latent tuberculosis infection. *J Clin Microbiol*. 2011;49(8):3061-3064.
17. Daten aus 2015 von Oxford Diagnostic Laboratories, UK und USA.
18. Nozawa T, Mori M, Nishimura K, et al. Usefulness of two IFN- α release assays for patients with rheumatic disease. *Pediatr Int*. December 2015.
19. Jung YJ, Woo HI, Jeon K, et al. The Significance of Sensitive Interferon Gamma Release Assays for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor- α Antagonist Therapy. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0141033.
20. Wang SH, Powell DA, Nagaraja HN, Morris JD, Schlesinger LS, Turner J. Evaluation of a modified interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in adult and paediatric populations that enables delayed processing. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(11-12):845-850.
21. Janet K.A, Nicholson JKA, Jones BM, Cross D., McDougal JS. Comparison of T and B Cell Analyses on Fresh and Aged Blood. *Journal of Immunological Methods*, 73 (1984) 29-40 29 Elsevier JIM03193.

T-SPOT[®] TB

 **Oxford
Immunotec**

QuantiFERON und QFT sind eingetragene Handelsmarken von Qiagen.
T-SPOT und T-cell *Xtend* sind eingetragene Handelsmarken von Oxford Immunotec Ltd.
Das Logo von Oxford Immunotec ist eine eingetragene Handelsmarke von Oxford Immunotec Ltd.
© 2017 Oxford Immunotec. Alle Rechte vorbehalten.
TB-DE-IP-0021-V1