

Zukünftige Tuberkulinversorgung in Deutschland

Hintergrund

In den letzten Monaten haben sich bei der Versorgung Deutschlands mit Tuberkulin vielfältige Änderungen ergeben. Trotz schlechterer Sensitivität und Spezifität haben viele Ärzte in Deutschland, darunter auch der öffentliche Gesundheitsdienst, wegen seiner einfacheren Handhabung über Jahre das Tuberkulin-Stempeltestverfahren gegenüber der Intrakutantestung nach Mendel-Mantoux präferiert. Nachdem Stempelteste seit Sommer 2004 auf dem deutschen Markt nicht mehr verfügbar sind (Produktionseinstellung 2003), hat die Umstellung auf die Testung nach Mendel-Mantoux bei vielen Kollegen zu großer Verunsicherung geführt.

In den vergangenen Jahren haben mehrere europäische Hersteller (Berna, Sero) zum Teil kurzfristig die Produktion von nationalen Tuberkulinen eingestellt. Diese Lücken wurden in der Regel durch das vom Kopenhagener Statens Serum Institut (SSI) hergestellte und von der WHO und der International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) als Standard-Tuberkulin für den Mendel-Mantoux-Test empfohlene PPD RT23 SSI (PPD=purified protein derivative) geschlossen. Es ist das weltweit am längsten angewandte Tuberkulin [1]. Das SSI beliefert mittlerweile Belgien, Dänemark, Estland, Finnland, Irland, Lettland, Litauen, Liechtenstein (über die Schweiz), Luxemburg (über Belgien), die Niederlande, Polen, Portugal, Schweden, die Schweiz, die Slowakei, Spanien und Tschechien [2].

Darüber hinaus wird das PPD RT23SSI in Griechenland, Island, Norwegen und Österreich verwendet. Italien wird bisher von Chiron S.r.l., Deutschland bislang von Chiron Vaccines Behring und Großbritannien von Chiron Vaccines Evans beliefert. In Frankreich wurde die Produktion des Stempeltestes von Sanofi Pasteur MSD eingestellt, die Restbestände werden aber noch aufgebraucht. In Frankreich steht darüber hinaus das Connaught Tuberkulin (PPD CT68) als Tubertest (entspricht dem US-Tubersol) von Sanofi Pasteur MSD zur Verfügung. In Großbritannien stehen das PPD RT23 SSI und in Spanien das Connaught Tuberkulin PPD CT68 als Zweittuberkuline zur Verfügung.

Chiron Vaccines Behring, der Hersteller des einzigen bisher in Deutschland für Intradermaltests nach Mendel-Mantoux verwendeten Tuberkulins, hat im Sommer 2004 im Rahmen von Modernisierungsmaßnahmen der produktionstechnischen Anlagen ebenfalls die Produktion von Tuberkulin Behring GT eingestellt.

Aktueller Stand

Im November 2004 fand in Berlin ein Treffen mit Vertretern von Chiron Vaccines Behring, des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), des Robert Koch-Instituts (RKI) und des Öffentlichen Gesundheitsdienstes statt. Nach Aussage der Vertreter von Chiron Vaccines Behring gingen eigene Berechnungen davon aus, dass die Bestände an

GT 10 [Apothekenpreis 2005 inkl. MwSt. 38,22 EUR (2004: 22,78 EUR); bei 3–5 Einzeldosen pro Ampulle entspricht dies einem Preis von 7,64–12,74 EUR (4,56 bis 7,60 EUR)] den Bedarf bis zum April des Jahres 2005, an GT 100 bis November 2005 und an GT 1000 bis Oktober 2005 decken würden. Die Zuverlässigkeit dieser Berechnungen musste allerdings aufgrund der Umstellung vom Stempeltestverfahren auf die Testung nach Mendel-Mantoux hinterfragt werden. Anfang 2005 waren die Bestände an GT 1 und GT 10 bereits erschöpft, geringe Restbestände existierten noch für die Dosierungen GT 100 und GT 1000.

Als Übergangslösung hat Chiron Vaccines Behring den Import des von Chiron S.r.l. in Siena hergestellten italienischen Tuberkulins Biocine PPD 5 IE lyophil in Aussicht gestellt. Dieses kann über eine in Deutschland ansässige Firma bezogen werden (weitere Informationen unter <http://www.chiron-behring.de> und http://www.chiron-behring.de/cont_184.php?news_id=487). Da es sich um ein in Deutschland nicht zugelassenes Produkt handelt, ist die Einzelverordnung nach § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz (AMG) notwendig. Der Verkauf des Biocine-Test PPD lyophil erfolgt ebenfalls bereits aus Restbeständen, da auch das italienische Werk in Siena die Produktion schon eingestellt hat. Die Tuberkulinversorgung Italiens und Deutschlands soll nach Aussage von Chiron Vaccines Behring jedoch bis 2008 gewährleistet sein. Nach Angaben des Herstellers belaufen

sich die Kosten für Biocine PPD 5 IE auf 8,61 EUR (Herstellerabgabepreis, ohne MwSt.) zuzüglich mindestens 4,50 EUR Versand (ohne MwSt.) für 2 Teste, damit ist pro Test mit Kosten von ca. 4,30 EUR zzgl. MwSt. und Porto zu rechnen. Alternativ kann das Produkt über eine internationale Apotheke bezogen werden [3].

Langfristig will Chiron Vaccines Behring die Versorgung Deutschlands und Italiens durch in Großbritannien im Werk Liverpool produziertes Tuberkulin (PPD Evans) sicherstellen. Auch dieses Werk wird zurzeit modernisiert, die Tuberkulinproduktion soll jedoch im April des Jahres 2006 wieder aufgenommen werden (Lieferbeginn voraussichtlich ab Mai 2006). Der Preis für das britische Tuberkulin soll sich voraussichtlich am Preisniveau des Biocine-Tuberkulins orientieren.

Als weitere Möglichkeit können neben den erwähnten Tuberkulinen der Firma Chiron Vaccines auch das von der WHO als Standardtuberkulin empfohlene und in vielen europäischen Ländern bereits eingeführte Tuberkulin PPD RT₂₃ SSI des Statens Serum Institut (Kopenhagen, Dänemark; <http://www.ssi.dk/tuberculin>) sowie andere Tuberkuline, wie beispielsweise das in den USA verwendete Tubersol (PPD CT68), importiert werden. Das Statens Serum Institut prüft derzeit die Möglichkeit einer Zulassung des PPD RT₂₃ SSI in Deutschland. Chiron Vaccines Behring strebt keine Zulassung für das Biocine-Tuberkulin an, teilt aber die Absicht mit, eine Zulassung für das Tuberkulin PPD Evans in Deutschland zu beantragen. Sanofi Pasteur MSD hat derzeit keine Absicht, eine Mendel-Mantoux-Testsubstanz [wie z. B. Tubersol (PPD CT68)] zur Zulassung auf dem deutschen Markt anzumelden, signalisiert. Um den derzeitigen Engpass in der Tuberkulinversorgung zu überbrücken, ist der Import unumgänglich. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) informiert zum aktuellen Stand und zum Bezug von Arzneimitteln gemäß § 73 Abs. 3 AMG auf seiner Homepage (<http://www.pei.de/professionals/tuberkulinversorgung.htm>).

Zur Frage der Haftung der Ärzte im öffentlichen Gesundheitsdienst im Fall der Anwendung eines in Deutschland nicht zugelassenen Produktes nahmen das Sozialministerium des Landes Baden-Württemberg am 11.2.2005 in einem Schreiben

an die Landratsämter bzw. Bürgermeisterämter sowie das Hessische Sozialministerium am 17.2.2005 folgendermaßen Stellung: „Bei hoheitlicher Tätigkeit des Arztes – z. B. bei Aufgaben des Öffentlichen Gesundheitsdienstes – haftet grundsätzlich der Staat bzw. die Körperschaft, in deren Dienst der Arzt steht. Eine persönliche Haftung des verschreibenden Arztes des Gesundheitsamts kommt – in Form eines Rückgriffs – nur bei Vorsatz und grober Fahrlässigkeit in Betracht (Art. 34 Satz 2 GG). Bei der Verschreibung von Einzelleinheitspräparaten nach § 73 Abs. 3 AMG richtet sich die Verantwortlichkeit des Arztes bei Pflichtverletzungen nach den allgemeinen Grundsätzen des Schadensersatzrechts. Je nachdem, in welchem Land das Arzneimittel zugelassen ist, sind dabei höhere Sorgfalts- und Prüfpflichten bei der Verschreibung zu beachten. Bei einem in einem EU-Mitgliedsstaat zugelassenen Arzneimittel dürften insoweit allerdings keine besonderen Anforderungen bestehen.“

Bis in Deutschland wieder ein zugelassenes Tuberkulin zur Verfügung steht, wäre es, insbesondere in Fällen, wo ein Lagerbestand an Tuberkulin unverzichtbar ist, wie beispielsweise im Öffentlichen Gesundheitsdienst und in Krankenhausapotheken, überaus hilfreich, wenn eine Ausnahmeregelung für den Import unter Umgehung des § 73 Abs. 3 AMG erwirkt werden könnte.

Bedarf an Tuberkulin

Laut den zur Verfügung gestellten Recherchen des PEI wurden in Deutschland im Zeitraum 2002–2004 insgesamt ca. 1,5 Mio. Ampullen GT-Behring verkauft, d. h. jährlich ca. 500.000 Ampullen. Abgeleitet aus diesen Verkaufszahlen kann bei Entnahme von wenigstens einem Test pro Ampulle von 500.000 Testen, bei maximal 5 Testen pro Ampulle von 2,5 Mio. Testen jährlich ausgegangen werden. Schätzungsweise kann von durchschnittlich 2–3 Testen pro Ampulle, d. h. 1–1,5 Mio. Testen jährlich, ausgegangen werden. Gleichzeitig wurden jährlich ca. eine Mio. Stempelteste verwendet (3,6 Mio. in 3 Jahren). Eine Schätzung des zukünftigen Bedarfs an Tuberkulin ist schwierig. Nach der Produktionseinstellung der Stempelteste muss auf-

grund der geringeren Akzeptanz des Mendel-Mantoux-Testes sowie der gezielteren Untersuchung auf eine latente tuberkulöse Infektion zukünftig möglicherweise von einem geringeren Bedarf an Tuberkulintesten für Deutschland ausgegangen werden. Basierend auf den genannten Schätzungen wird der Bedarf auf jährlich ca. 2 Millionen Tuberkulintestdosen geschätzt.

Vergleich verschiedener Tuberkuline

Tuberkuline zeigen eine unterschiedliche biologische Aktivität. Sie werden daher an dem Referenztuberkulin PPD-S (S=Standard) gemessen und in bioäquivalenten Dosierungen definiert. Im Jahr 1939 wurde eine große Menge hochgereinigten Tuberkulins (LOT 49608) hergestellt, um es als Standardtuberkulin für Tuberkulintests zu verwenden. Dieses wird als PPD-S bezeichnet und wurde internationaler und US-Standard für alle Tuberkuline. Auch das PPD-S liegt mittlerweile von verschiedenen Produzenten vor. Im Jahr 1972 beschloss das „Bureau of Biologics“ der Food and Drug Administration (FDA) in den USA, dass die Standardtestdosis für die Anwendung am Menschen 5 Tuberkulineinheiten (TU) des PPD-S bzw. eine bioäquivalente Dosis zu sein habe [1]. Bioäquivalenz der Tuberkulinreaktion bedeutet nach Hirtl, dass ein hochgereinigtes Tuberkulin eine Hautreaktion hervorruft, die die gleiche Größe $\pm 20\%$ der Hautreaktion auf 5 TU PPD-S aufweist [1]. Es wird angenommen, dass die Tuberkuline folgender Dosen äquivalent sind: 5 TU PPD-S mit 2 TU RT₂₃ (SSI), 5 TU PPD Tubersol (in USA verwendet), 10 TE Behring, 5 IE Biocine PPD und wahrscheinlich auch 10 U PPD Evans [1, 4, 5] sowie andere Tuberkuline (z. B. Aplisol), auf die aber im Folgenden nicht näher eingegangen wird.

Tuberkuline von Chiron Vaccines. (Chiron Vaccines Behring: GT Behring; Chiron S.r.l.: Biocine PPD; Chiron Vaccines Evans: PPD Evans). Die Tuberkuline GT Behring und PPD Evans unterscheiden sich u. a. hinsichtlich der Ampullenvolumina, der Inhaltsstoffe sowie der Verfügbarkeit verschiedener Tuberkulineinheiten (■ **Tabelle 1**). Die Angaben in

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005 · 48:477–482
DOI 10.1007/s00103-005-1050-5
© Springer Medizin Verlag 2005

D. Sagebiel · B. Hauer · W. Haas · K. Magdorf · M. Priwitzer · R. Loddenkemper

Zukünftige Tuberkulinversorgung in Deutschland

Zusammenfassung

Der Hersteller des einzigen bisher in Deutschland für Intradermaltests nach Mendel-Mantoux verwendeten Tuberkulins, die Firma Chiron Vaccines Behring, hat 2004 kurzfristig die Produktion von Tuberkulin Behring GT (GT=gereinigtes Tuberkulin) eingestellt. Anfang 2005 waren die Bestände an GT 10 bereits erschöpft, geringe Restbestände existierten noch für die Dosierungen GT 100 und GT 1000. Als Übergangslösung wurde von Chiron Vaccines Behring der Import des von Chiron S.r.l. in Siena hergestellten italienischen Tuberkulins Biocine PPD 5 IE lyophil vorgeschlagen. Da es sich um ein in Deutschland nicht zugelassenes Produkt handelt, ist eine Einzelverordnung nach § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz (AMG) erforderlich. Langfristig will Chiron Vaccines Behring die Versorgung Deutschlands durch in Großbritannien von Chiron Vaccines Evans produziertes Tuberkulin (PPD Evans) ab Sommer 2006 sicherstellen. Problematisch an diesem Vorgehen ist die damit verbundene zweimalige Umstellung auf ein anderes Tuberkulin sowie die ungeklärte Frage der Bio-

äquivalenz. Als weitere Möglichkeit können, neben den erwähnten Tuberkulinen der Firma Chiron Vaccines, auch das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Standardtuberkulin empfohlene und in vielen europäischen Ländern bereits eingeführte Tuberkulin PPD RT23 SSI des Statens Serum Institut (Kopenhagen, Dänemark) sowie andere Tuberkuline, wie beispielsweise das in den USA verwendete Tubersol (PPD CT68), importiert werden. Zusammen mit dem Robert Koch-Institut (RKI) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bemüht sich das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) intensiv um eine Problemlösung, da eine kontinuierliche Tuberkulinversorgung Deutschlands zu diagnostischen Zwecken und auch im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen zwingend notwendig ist. Angestrebtes Ziel sollte zudem die Verwendung eines einheitlichen Tuberkulins in allen Regionen sein, da ansonsten ein standardisiertes Vorgehen und die Vergleichbarkeit auf nationaler Ebene gefährdet sind. Geschätzt kann zukünftig von einem jährlichen Bedarf von etwa 2 Millionen Tuberkulintestdosen für

Deutschland ausgegangen werden. Das Statens Serum Institut prüft derzeit die Möglichkeit einer Antragstellung auf Zulassung des PPD RT 23 SSI in Deutschland. Chiron Vaccines Behring teilt mit, dass es keine Zulassung für das Biocine-Tuberkulin anstrebt, hat aber die Absicht, eine Zulassung für das Tuberkulin PPD Evans in Deutschland zu beantragen. Sanofi Pasteur MSD hat derzeit keine Absicht, eine Mendel-Mantoux-Testsubstanz [wie z. B. Tubersol (PPD CT68)] zur Zulassung auf dem deutschen Markt anzumelden. Bis in Deutschland wieder ein zugelassenes Tuberkulin zur Verfügung steht, wäre es, insbesondere in Fällen, in denen ein Lagerbestand an Tuberkulin unverzichtbar ist, wie beispielsweise im öffentlichen Gesundheitsdienst und in Krankenhausapotheken, überaus hilfreich, wenn eine Ausnahmeregelung für den Import erwirkt werden könnte.

Schlüsselwörter

Tuberkulose · Diagnostik · Tuberkulin · Mendel-Mantoux-Test · Anforderungen an ein Tuberkulin

Future supply of tuberculin in Germany

Abstract

The manufacturers of the only tuberculin available up to now in Germany for intradermal TB tests according to Mantoux, Chiron Vaccines Behring, in 2004 unexpectedly stopped the production of the tuberculin Behring GT (GT="gereinigtes Tuberkulin" – purified protein derivative tuberculin). Only residual stocks were sold during the preceding months. The stocks of GT 10 were already depleted at the beginning of 2005, while there are small supplies left of GT 100 and GT 1000. As a temporary solution, Chiron Vaccines Behring is offering to import the Italian tuberculin Biocine PPD 5 IE lyophil produced by Chiron S.r.l. in Siena. As this is not licensed for sale in Germany, it is necessary to obtain an exceptional prescription (Einzelverordnung) according to § 73 (3) of the Federal Law Relating to the Manufacture and Distribution of Medicine (Arzneimittelgesetz, AMG). In the long term, Chiron Vaccines Behring plan to secure the supply of tuberculin in Germany by importing,

starting in the summer of 2006, the tuberculin produced by Chiron Vaccines Evans in the UK (PPD Evans). However, these plans involve changing over to a different type of tuberculin twice within a very short period of time. Another problem is the unresolved issue of bioequivalence. Besides the above-mentioned tuberculins produced by Chiron Vaccines, a further possibility would be the import of the tuberculin PPD RT23 SSI of the Statens Serums Institut (Copenhagen/Denmark), which is recommended by the World Health Organization (WHO) as the standard tuberculin and which has already been introduced in several European countries, or of other tuberculins such as Tubersol (PPD CT68), which is used in the US. Together with the Robert Koch Institute (RKI) and the Paul Ehrlich Institute (PEI), the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) is striving to find a solution, in view of the urgent need for an uninterrupted supply of tuberculin in Germany for diagnostic purposes and contact tracing. A uniform tuberculin should

be used in all German regions as a basis to secure a standardized testing procedure and national comparability of test results. The estimated annual requirement for Germany is two million tuberculin test doses. The Statens Serum Institute is currently evaluating the possibility of licensing PPD RT23 SSI in Germany. Chiron Vaccines Behring communicated that it is not aiming to have the Biocine tuberculin licensed for Germany but intends to apply for a license for the tuberculin PPD Evans. Sanofi Pasteur MSD at this point does not intend to have a tuberculin like Tubersol (PPD CT68) licensed for Germany. Until a licensed tuberculin is again available in Germany, it would be very useful if, especially in settings where stocks of tuberculin are essential (e.g. public health services or hospital dispensaries), an exceptional import license could be obtained.

Keywords

Tuberculosis · Diagnostics · Tuberculin · Mantoux test · Requirements for a tuberculin

Tabelle 1

Vergleich verschiedener Tuberkuline

Charakteristika	Chiron-Behring	Evans	Biocine	PPD RT23 (SSI)	Tubersol
Homepage	http://www.chiron-behring.de			http://www.ssi.dk/tuberculin	http://http:www.vaccineshoppe.com/US_PDF/752-21_4611.pdf+tubersol&hl=de&ie=UTF-8
Stamm	PN, C, DT	PN, C, DT	H37RV, Johnston	Tuberkulin PPD RT23 SSI	
Wirkstoff	PPD Tuberkulin 1, 10, 100, 1000 TE/ml	PPD Tuberkulin 10, 100, 1000 IU/ml	PPD Tuberkulin 1, 5, 10, 100 IE/ml	PPD Tuberkulin 2, 10 TU/0,1 ml	PPD Tuberkulin 5 TU PPD-S/0,1 ml
Hilfsstoffe	NaCl 0,9%; Phenol 0,5 mg/ml; Polygelin in Spuren; Lösungsmittel (physiologische Kochsalzlösung mit Phenol)	Polysorbat 80 (Tween 80) 0,005% v/v; Kaliumdihydrogenphosphat 0,138% w/v; Dinatriumhydrogenphosphat 0,724% w/v; Natriumchlorid 0,457% w/v; Wasser zur Injektion 100% v (Phenol 0,25% w/v)	Kaliumphosphat monobasisch 0,1022 mg; Natriumphosphat dibasisch Dihydrat 0,538 mg; Natriumchlorid 0,34 mg; Mannit 6,25 mg; Phenol 0,3 mg; Polysorbat 80 0,5 Mikrogramm	Dinatriumphosphat Dihydrat 7,6 mg; Natriumchlorid 4,8 mg; Kaliumdihydrogenphosphat 1,5 mg; Kaliumhydroxychinolin-sulfat 100 Mikrogramm; Polysorbat 80 50 Mikrogramm; Wasser zur Injektion	Isotonische Lösung in Phosphat gepufferter NaCl mit Tween 80 0,0005% als Stabilisator; Phenol 0,28% zur Konservierung
Vorhandene Stärken	Gereinigtes Tuberkulin (GT; Tuberkulin PPD) 1, 10, 100, 1000 Tuberkulin-einheiten pro ml	PPD 10, 100, 1000 Einheiten pro ml	PPD 1, 5, 10, 100 IE pro ml	2 TU in 0,1 ml; 10 TU pro 0,1 ml	5 TU pro 0,1 ml
Routinedosis	10 TE pro Testdosis von 0,1 ml GT 10	10 U pro Testdosis von 0,1 ml	5 IE pro Testdosis von 0,1 ml	2 TU pro Testdosis von 0,1 ml	5 TU pro Testdosis von 0,1 ml
Packungsgröße	GT 1, 10, 100; je 2 Flaschen mit 1 ml für je 2x5 Einzeldosen; GT 1000:1 Flasche mit 1 ml für 5 Einzeldosen und Lösungsmittel	Je 1 ml Ampullen	Je 1 Ampulle mit 2 Dosen und Lösungsmittel	1,5 ml (2 TU auch 5 ml) in einer Packung mit 1 oder 10 Ampullen	Je 1 Ampulle mit 1 ml und 5 ml
Ablesezeitraum	Ablesung nach 72 h bis 1 Woche	Ablesung nach 48-96 h (normalerweise 72 h)	Ablesung nach 72 h	Ablesung nach 48-72 h	Ablesung nach 48-72 h
Cut off	Positive Reaktion: Induration ab 10 mm (unbelastete Personen); >5 mm bei Risikogruppen	Positive Reaktion: Induration von 5 mm oder mehr	Positive Reaktion: Induration von 6 mm oder mehr	Positive Reaktion Induration von 6 mm oder mehr	Positive Reaktion: Induration von 5 mm oder mehr (HIV+, Kontaktpersonen, fibrotische Veränderungen im Röntgenthorax), 10 mm oder mehr (andere Hochrisikogruppen, Hochprävalenzgruppen), 15 mm oder mehr (keine Risikofaktoren)
Verwendungszeitraum	Ampulleninhalt nach Verdünnung zur Lösung am selben Tag aufbrauchen	Ampulleninhalt sobald wie möglich und innerhalb 1 h nach Öffnung verwenden, bei Einhaltung adäquater aseptischer Voraussetzungen	Ampulleninhalt nach Verdünnung zur Lösung innerhalb 30 Tagen aufbrauchen	Ampulleninhalt sollte nicht später als 24 h nach Entnahme der ersten Dosis verwendet werden	Ampulleninhalt innerhalb 30 Tagen nach Anbruch aufbrauchen

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Vergleich verschiedener Tuberkuline

Charakteristika	Chiron-Behring	Evans	Biocine	PPD RT23 (SSI)	Tubersol
Lagerdauer	60 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate	Nicht nach Verfallsdatum verwenden
Lagerung	Zwischen 2 und 8°C. Lichtgeschützt aufbewahren	Zwischen 2 und 8°C. Nicht einfrieren. Lichtgeschützt aufbewahren	Zwischen 2 und 8°C. Nicht einfrieren	Zwischen 2 und 8°C. Lichtgeschützt aufbewahren	Zwischen 2 und 8°C. Nicht einfrieren. Lichtgeschützt aufbewahren
Kosten nach Herstellerangaben	GT 10: 38,22 EUR (Apothekenverkauf inkl. MwSt.); 3,82 EUR/ Test	Kosten nach Angaben von Chiron Vaccines Behring voraussichtlich ähnlich wie Biocine [3]	Biocine (Kosten PPD 5 TU: 8,61 EUR+ ca. 4,50 EUR Versand (ohne MwSt.) für 2 Tests; 4,30 EUR/Test zzgl. Porto und MwSt.	Kosten PPD RT23 SSI: zurzeit kein Vertrieb in Deutschland. Herstellerverkaufspreis maximal 14,00 EUR zzgl. Porto/Liefergebühren und ggf. Apothekergewinnspanne [2].	Keine Angaben

den Fachinformationen variieren bezüglich der Verwendungsdauer nach Anbruch der Ampulle erheblich. Diese Angaben sollen laut Chiron Vaccines Behring historische Hintergründe haben. Nach Herstellerangabe muss angesetztes GT-10-Behring unter Kühlung am Auflösetag verwendet werden. Behring liefert 1-ml-Ampullen. Da stets Tröpfchen in der Kanüle und Ampulle verbleiben, ergibt sich nach Herstellerangaben aus den 1-ml-Behring-Ampullen die Entnahme von 5 Testdosen. Biocine PPD 5 IE soll innerhalb von 30 Tagen und das Tuberkulin PPD Evans innerhalb einer Stunde aufgebraucht werden. Je nach verwendetem Tuberkulin empfehlen die Hersteller die Ablesung frühestens 48 Stunden, in der Regel 72 Stunden nach der Injektion, teilweise aber auch noch nach bis zu 7 Tagen (■ **Tabelle 1**). Die empfohlenen „cut offs“ bei Ablesung des Testergebnisses sollen sich nach Angaben von Chiron Vaccines Behring an den nationalen Empfehlungen orientieren. Nach Herstellerangaben ist eine positive Reaktion des Tuberkulin GT-10-Behring bei unbelasteten Personen charakterisiert durch eine Induration ab 10 mm (bei Risikogruppen >5 mm) [6] (Anmerkung: Gemäß den geltenden DZK-Empfehlungen [4] liegen die „cut offs“ bei >10 mm [Risikogruppen >5 mm]). Für das Biocine-PPD-Tuberkulin (5 IE) wird ein Indurationsdurchmesser von weniger als 6 mm als negativ, zwischen 6 und 10 mm als + positiv, zwischen 10 und 20 mm als ++ positiv, größer als 20 mm als +++ positiv und eine Induration mit zentraler Nekrose als ++++ positiv bewertet [7]. Eine positive Reaktion des Tuberkulins PPD Evans 10 U ist charakterisiert durch eine Induration von 5 mm oder mehr [8]. Bioäquivalenzstudien für die genannten Tuberkuline liegen nach Auskunft von Chiron Vaccines Behring nicht vor [3].

PPD RT 23 SSI. (Renset Tuberkulin (RT)=gereinigtes Tuberkulin [9]). Das PPD RT 23 wurde 1955 entwickelt und weiter standardisiert [1, 10]. In Übereinstimmung mit UNICEF und der WHO wurde 1958 das PPD RT 23 vom Statens Serum Institut in Kopenhagen, Dänemark, hergestellt, und zwar unter Zusatz von Phosphatpuffer und Polysorbat 80 (Tween 80)

aus einer Kultur 7 verschiedener *M.tuberculosis*-Stämme [1, 11, 12]. Seit 1963 wird es von der WHO als Standardtuberkulin für den Mendel-Mantoux-Test empfohlen [1, 13]. Sowohl die WHO als auch die IUATLD empfehlen 2 TU PPD RT 23 SSI, das auch für die individuelle Diagnostik angewandt werden kann [1], für alle epidemiologischen Untersuchungen/Studien [1, 12]. Die von der WHO und IUATLD empfohlene Standarddosis beträgt 2 TU in 0,1 ml von PPD RT 23. Das Tuberkulin sollte im Idealfall bei 2–8°Celsius gelagert werden (nur kurzfristig über 20°Celsius), nicht gefroren und vor direkter Sonnenbestrahlung geschützt sein. Entsprechend den Empfehlungen sollen geöffnete Ampullen in Studien nicht länger als 2 Tage verwandt und die ungeöffneten nicht länger als ein Jahr gelagert werden [12]. Nach Herstellerangaben können geöffnete Ampullen, nach Vorschrift aufgelöst und gekühlt, bis maximal 24 Stunden nach Entnahme der ersten Dosis verwandt werden, und die Lagerdauer für ungeöffnete Ampullen beträgt 36 Monate (■ **Tabelle 1**). Das SSI liefert 1,5-ml-Ampullen. Da stets Tröpfchen in der Kanüle und Ampulle verbleiben, gelingt nach Herstellerangaben schätzungsweise die Entnahme von mindestens 10 Testdosen aus den 1,5 ml SSI-Ampullen. Die Tuberkulinreaktion sollte 48–72 Stunden nach der intradermalen Tuberkulininjektion abgelesen werden. Nach Herstellerangaben wird für das PPD RT 23 SSI ein Indurationsdurchmesser von 0–5 mm als negativ, von 6–14 mm als positiv und von 15 mm oder mehr als stark positiv bewertet [9].

Tubersol. Das in den USA verwendete Tubersol wird aus dem Connaught Tuberkulin (PPD CT68) hergestellt und soll bioäquivalent sein zu 5 TU PPD-S pro Testdosis von 0,1 ml. Tubersol sollte bei 2–8°Celsius gelagert werden, nicht gefroren und vor direkter Sonnenbestrahlung geschützt sein. Angefangene Ampullen sollten innerhalb von 30 Tagen aufgebraucht werden. Die Tuberkulinreaktion sollte 48–72 Stunden nach der intradermalen Tuberkulininjektion abgelesen werden. Nach Herstellerangaben ist eine positive Reaktion charakterisiert durch eine Induration von 5 mm oder mehr (HIV+, Kontaktpersonen, fibrotische Veränderungen in der

Röntgenthoraxaufnahme), 10 mm oder mehr (andere Hochrisikogruppen, Hochprävalenzgruppen), 15 mm oder mehr (keine Risikofaktoren) [14].

Anforderungen an ein Tuberkulin

Nach Empfehlungen der WHO soll weltweit ein einheitliches Tuberkulin verwendet werden, das auch in ausreichender Menge zur Verfügung steht [1, 12, 13]. Auch in Deutschland sollte die Verwendung eines einheitlichen Tuberkulins angestrebt werden, da sonst ein standardisiertes Vorgehen und die Vergleichbarkeit auf nationaler Ebene gefährdet sind.

Für das zukünftig in Deutschland verwendete Tuberkulin sollten folgende Anforderungen erfüllt sein:

- Bioäquivalenz zum internationalen Referenztuberkulin PPD-S zur Gewährleistung einer standardisierten Dosis und standardisierten Interpretation der Testergebnisse (optimal wäre eine nachgewiesene Bioäquivalenz zum bisher verwendeten Tuberkulin, um die bisherigen Erfahrungen in der Interpretation ohne größere Schwierigkeiten übertragen zu können und bestehende Richtlinien [4, 15] anwenden zu können),
- gute Datenlage bzw. umfangreiche Produkterfahrung,
- verlässliche und unkomplizierte Liefer- und Verfügbarkeit,
- Zulassung für Deutschland,
- möglichst verbraucherfreundliche Produkteigenschaften (Anwendungszeiträume, Lagerung, verfügbare Dosen pro Packungseinheit),
- möglichst geringe Rate an Starkreaktionen,
- möglichst geringe Kreuzreagibilität mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien,
- akzeptables Preis-Leistungs-Verhältnis.

Fazit

Nach der kurzfristigen Produktionseinstellung des Tuberkulins Behring GT durch die Firma Chiron Vaccines Behring ist zurzeit der Import in Deutschland nicht zugelassener Tuberkuline als Einzelverordnung nach § 73 Abs. 3 AMG unumgänglich, um den Engpass in der Tuberkulinversorgung zu überbrücken. Zusammen mit dem RKI und dem PEI bemüht sich das DZK intensiv um eine Problemlösung, da eine kontinuierliche Tuberkulinversorgung Deutschlands zu diagnostischen Zwecken und im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen zwingend notwendig ist. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch keine Anträge auf Zulassung eines bioäquivalenten Tuberkulins zur Schließung der Versorgungslücke vor. Es wird aber weiter intensiv daran gearbeitet, baldmöglichst in Deutschland wieder ein qualitativ hochwertiges und zugelassenes Tuberkulin zur Verfügung haben und die erforderlichen Umstellungen sowie die damit verbundene Unsicherheit so weit wie möglich zu reduzieren.

Korrespondierender Autor

MPH D. Sagebiel

DZK, Zum Heckeshorn 33, 14109 Berlin
E-Mail: lodd.Heck@zedat.fu-berlin.de

Literatur

1. Hirtl T (2000) Das Tuberkulin. Schriftenreihe Gesundheit in Wien. Literas Universitätsverlag, Wien, S 1–167
2. Statens Serum Institut (2005) Persönliche Mitteilung Torben Sorensen, 21.2.2005
3. Chiron Vaccines Behring (2004) Persönliche Mitteilung Michael Edigkauffer, 13.12.2004
4. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (1996) Richtlinien zur Tuberkulindiagnostik. Deutsches Ärzteblatt – Ärztliche Mitteilungen; 93(18):1199–1201
5. Lungenliga Schweiz – Bundesamt für Gesundheit. Handbuch Tuberkulose (2003) Klinik und Diagnose der Tuberkulose. Schweiz Med Forum 3:492–497
6. Chiron Vaccines Behring. Fachinformation Tuberkulin GT Behring. www.chiron-behring.de
7. Chiron Vaccines Behring. Fachinformation Biocine PPD 5 IE. Deutsche Übersetzung
8. Chiron Vaccines Evans. Fachinformationen Tuberkulin Evans 10 U
9. Statens Serum Institut. Fachinformation PPD RT 23 SSI. <http://www.ssi.dk/sw4248.asp>

10. Guld J, Bentzon MW, Bleiker MA et al. (1958) Standardization of a new batch of purified tuberculin (PPD) intended for international use. Bull WHO 19:845–951
11. Magnusson M, Bentzon MW (1958) Preparation of purified tuberculin RT-23. Bull WHO 19:829–843
12. Amadottir T, Rieder HL, Trébuscq A, Waaler HT (1996) Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. Tubercle Lung Dis 77 [Suppl]:1–20
13. World Health Organization. The WHO Standard tuberculin test. WHO/TB/Technical Guide/3.22, February 1963
14. Sanofi Aventis. Fachinformation Tubersol. http://www.vaccineshoppe.com/US_PDF/752-21_4611.pdf+tubersol&hl=de&ie=UTF-8
15. Schaberg T, Hauer B, Haas W et al. (2004) Latente tuberkulöse Infektion: Empfehlungen zur präventiven Therapie bei Erwachsenen in Deutschland. Pneumologie 58:255–270