

Stellungnahme des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose vom 5.1.2016

## Lieferengpass Tuberkulin PPD RT 23 SSI: Empfehlungen zum Einsatz anderer diagnostischer Möglichkeiten

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-006

Das einzige in Deutschland zugelassene Humantuberkulin PPD RT 23 des Statens Serum Instituts Kopenhagen (SSI) ist nach Angaben des deutschen Importeurs Pharmore bis voraussichtlich Ende Februar 2016 nicht lieferbar. Nach Einschätzung des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) ist in absehbarer Zeit nicht mit der Zulassung eines weiteren Tuberkulins zu rechnen.

Da in der Diagnostik der latenten tuberkulösen Infektion sowie der aktiven Tuberkulose insbesondere bei Kindern im Vorschulalter die Tuberkulin-Hauttestung nach wie vor ein wichtiges diagnostisches Instrument ist, stellt sich die Frage, wie im klinischen Alltag sowie im Öffentlichen Gesundheitsdienst mit diesem Engpass umzugehen ist.

Grundsätzlich stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: entweder die Verwendung eines in Deutschland nicht zugelassenen Tuberkulins oder die Anwendung von tuberkulosespezifischen Interferon-Gamma-Tests (*interferon gamma release assays*, IGRA; T-Spot.TB oder Quantiferon).

Nach § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz (AMG) können Arzneimittel (und somit auch Diagnostika wie Tuberkulin), die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind und nicht zum Verkehr in Deutschland zugelassen sind, von Apotheken auf vorliegende Bestellung einzelner Personen in geringer Menge abgegeben werden. Voraussetzung dafür ist, dass die Arzneimittel in dem Staat rechtmäßig in Verkehr gebracht werden dürfen, aus dem sie nach Deutschland verbracht werden und dass für sie hinsichtlich des Wirkstoffs identische und hinsichtlich der Wirkstärke vergleichbare Arzneimittel für das betreffende Anwendungsgebiet in Deutschland nicht zur Verfügung stehen. Dies bedeutet konkret, dass in anderen Ländern zugelassene Tuberkuline im Einzelfall von dort bezogen werden und hier zur Anwendung kommen können. Ist also im Einzelfall bei einem Kind mit Verdacht auf eine latente tuberkulöse Infektion oder Verdacht auf Tuberkulose eine Tuberkulin-Hauttestung indiziert, so kann die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt ein ausländisches Tuberkulin beschaffen und anwenden. Die Verwendung in Deutschland nicht zugelassener Tests liegt in der alleinigen Verantwortung des Arztes. Deshalb sind besonders hohe Anforderungen an die Aufklärung der sorgeberechtigten Personen bzw. der zu untersuchenden Person sowie an die Dokumentation zu stellen. Es empfiehlt sich, ein standardisiertes Tuberkulin zu verwenden, für das im Herkunftsland eine breite Anwendungserfahrung besteht. Dies trifft insbesondere für das US-amerikanische Tuberkulin Tubersol® und den französischen Tubertest® zu, die aus dem Connaught Tuberkulin PPD CT68 hergestellt werden. Standardmäßig kommen diese Tuberkuline in der Dosierung 5 TU zur Anwen-

dung und gelten als äquivalent zu 5 TU des internationalen Standardtuberkulins PPD-S und zu 2 TU des Tuberkulins PPD RT 23 des SSI. Zu beachten ist bei der Anwendung des Tubersol®, dass bei der gezielten Testung von Risikopersonen (z. B. Kontaktpersonen zu Tuberkulose, HIV-positive Personen) bereits eine Induration von 5 Millimetern als positiv gilt (im Gegensatz zu 6 mm beim Tuberkulin PPD RT 23 SSI). Zu berücksichtigen ist auch, dass es mangels breiter Anwendung des Tuberkulins Tubersol® in Deutschland keine Erfahrung zur Indurationsverteilung in der Bevölkerung bzw. bei getesteten Risikopersonen gibt. Es ist möglich, dass die Indurationsverteilung von der des Tuberkulins PPD RT 23 SSI abweichen könnte. Wie auch für das Tuberkulin PPD RT 23 SSI gilt für Tubersol®, dass falsch-positive Testergebnisse im Falle einer vorausgegangen Impfung mit BCG-Impfstoff möglich sind, ebenso sind generell auch falsch-negative Ergebnisse möglich.

Als zweite Alternative kommt die Anwendung von IGRAs in Frage. Während für die Anwendung bei Erwachsenen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität die Überlegenheit der IGRAs gegenüber dem Tuberkulin-Hauttest und für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von etwa 5 Jahren die Gleichwertigkeit von IGRAs und Tuberkulin-Hauttest für die Diagnostik der latenten tuberkulösen Infektion nachgewiesen wurden, gibt es für Kinder bis zu 5 Jahren bisher keine ausreichend gesicherten Daten, die eine Überlegenheit der IGRAs gegenüber dem Tuberkulin-Hauttest belegen. Häufig werden in der Diagnostik der latenten tuberkulösen Infektion oder der Tuberkulose im Kleinkindalter beide Methoden parallel angewandt. In der jetzigen Situation einer fehlenden Lieferbarkeit der Tuberkulins PPD RT 23 ist aus Sicht des DZK eine alleinige Anwendung eines IGRAs bei Kindern unter 5 Jahren für die Diagnostik der latenten tuberkulösen Infektion oder der aktiven Tuberkulose vertretbar. Im Zweifelsfall ist zusätzlich ein Tuberkulin-Hauttest mit einem ausländischen Tuberkulin durchzuführen.

Bei Erwachsenen gibt es nur in seltenen Einzelfällen eine Indikation für die Anwendung eines Tuberkulin-Hauttests. In der Regel ist die Durchführung eines IGRAs indiziert.

Da sich die Regelungen des § 73 Abs. 3 AMG ausschließlich auf Einzelfälle beziehen, kann dem Öffentlichen Gesundheitsdienst für die Durchführung von Umgebungsuntersuchungen nach Kontakt zu Tuberkulose oder für Untersuchungen von Kindern im Rahmen des Asylverfahrens eine generelle Testung mit einem nicht in Deutschland zugelassenen Tuberkulin nicht empfohlen werden. Ein Bezug von Tuberkulin durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst für jeden Einzelfall wäre zum einen wenig praktikabel, zum anderen sind hinsichtlich der rechtlichen

Rahmenbedingungen besonders hohe Anforderungen zu stellen, da die entsprechenden (in der Regel duldpflichtigen) Untersuchungen im Öffentlichen Gesundheitsdienst ja nicht im Rahmen einer Abklärung individueller medizinischer Fragestellungen erfolgen, sondern in der Regel bei symptomfreien Probanden auf Basis einer gesetzlichen Grundlage. Insofern besteht ein Unterschied zur Situation im Jahr 2005, als vorübergehend ebenfalls kein zugelassenes Tuberkulin in Deutschland verfügbar war und deshalb die Anwendung anderer international zugelassener Tuberkuline empfohlen wurde. Damals stand jedoch keine Alternative in Form der IGRAs zur Verfügung.

Ausdrücklich abgeraten werden muss von der Anwendung von serologischen Schnelltests zur Diagnostik der latenten tuberkulösen Infektion oder der aktiven Tuberkulose. Diese Tests (z. B. Diavita TB-ST<sup>2</sup>-Test) sind nach wie vor weder ausreichend sensitiv noch spezifisch. Auch die WHO hat sich 2011 entsprechend geäußert.

### Zusammenfassung

Alternativen zum Tuberkulin PPD RT<sub>23</sub> SSI:

- ▶ In der individualmedizinischen Diagnostik bei Kleinkindern und Vorschulkindern bis 5 Jahren: Durchführung eines tuberkulosespezifischen Interferon-Gamma-Tests (T-Spot.TB oder Quantiferon) oder/und Anwendung eines im Ausland zugelassenen Tuberkulins (z. B. Tubersol<sup>®</sup>), Einzelimport nach § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz
- ▶ In der individualmedizinischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 15 Jahren: Durchführung eines tuberkulosespezifischen Interferon-Gamma-Tests (T-Spot.TB oder Quantiferon)
- ▶ Im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen wegen Kontakt zu Tuberkulose durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst oder bei Untersuchungen von Kindern jeder Altersgruppe im Rahmen des Asylverfahrens: Durchführung eines tuberkulosespezifischen Interferon-gamma-Tests (T-Spot.TB oder Quantiferon)

### Literatur

1. Sagebiel D, Hauer B, Haas W, Magdorf K, Priwitzer M, Loddenkemper R: Zukünftige Tuberkulinversorgung in Deutschland. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2005;48:477–482, DOI 10.1007/s00103-005-1050-5
2. Hauer B, Mauch H, Loddenkemper R: Der Tuberkulose-Schnelltest von DiaVita – keine Alternative zum Tuberkulinhauttest. Pneumologie 2005;59:681–684, DOI 10.1055/s-2005-915578
3. Hauer B, Diel R, Priwitzer M, Rüscher-Gerdes S, Schaberg T, Loddenkemper R: Der neue Tuberkulose-Schnelltest von DiaVita – keine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten. Pneumologie 2008;62:480–481, DOI 10.1055/s-2008-1038236
4. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Pneumologie 2011;65:359–378; abrufbar unter <http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Empfehlungen/s-0030-1256439.pdf>;cntmark
5. Commercial Serodiagnostic Tests for Diagnosis of Tuberculosis: Policy Statement. WHO 2011, abrufbar unter [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44652/1/9789241502054\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44652/1/9789241502054_eng.pdf)
6. Tuberkulosescreening bei asylsuchenden Kindern und Jugendlichen < 15 Jahren in Deutschland: Stellungnahme der Arbeitsgruppe AWMF-Leitlinie Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter: Diagnostik, Prävention und Therapie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Monatsschr Kinderheilkd 2015;163:1287–1292; abrufbar unter <http://link.springer.com/article/10.1007/s00112-015-0007-5>
7. Empfehlungen zur infektiologischen Versorgung von Flüchtlingen im Kindes- und Jugendalter in Deutschland: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, der Gesellschaft für Tropenpädiatrie und Internationale Kindergesundheit und des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte. Monatsschr Kinderheilkd 2015;163:1269–1286; abrufbar unter <http://link.springer.com/article/10.1007/s00112-015-0003-9#page-1>
8. Untersuchung auf Tuberkulose bei asylsuchenden Kindern und Jugendlichen < 15 Jahre: Stellungnahme des Robert Koch-Instituts. Stand 16.12.2015, abrufbar unter [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Tuberkulose-Screening\\_Kinder.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Tuberkulose-Screening_Kinder.html)
9. Fachinformation (Deutschland) PPD RT 23 SSI abrufbar unter [http://www.pharmore.de/pdf\\_files/pharmore-plus/fi\\_tuberkulin\\_ppd\\_rt\\_23\\_ssi\\_juni\\_2015.pdf](http://www.pharmore.de/pdf_files/pharmore-plus/fi_tuberkulin_ppd_rt_23_ssi_juni_2015.pdf)
10. Fachinformation (USA) Tubersol<sup>®</sup> abrufbar unter <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM114924.pdf>

Für diesen Bericht danken wir Dr. Martin Priwitzer (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose), der auch als **Ansprechpartner** zur Verfügung steht (E-Mail: [Martin.Priwitzer@stuttgart.de](mailto:Martin.Priwitzer@stuttgart.de)).