

Tuberkuline - Versorgung in Deutschland und Europa



M. Schwanig
Paul-Ehrlich-Institut



Versorgung mit Tuberkulinen (bis 2004)

- 2003 Sanofi Pasteur stellt die Produktion der Tuberkulin PPD Stempeltests ein
- 2004 Wyeth Lederle erhält für Tuberkulin Tine Test PPD keine Importgenehmigung nach § 73a AMG
- 2004 Chiron Behring stellt die Produktion von Tuberkulinen (Tuberkulin GGT Stempel und Tuberkulin GT) ein.



Versorgung mit Tuberkulinen (2004)

- Chiron zieht das Angebot, zukünftig Tuberkulin aus der Produktion in Liverpool anzubieten, zurück.
 - Das Unternehmen stellt in keiner Produktionsstätte mehr Tuberkulin her.
- Sanofi zieht einen Antrag auf Zulassung für Tubersol in Deutschland zurück



Versorgung mit Tuberkulinen (2004 - 2005)

- Chiron Presseerklärung: Beschaffung von Tuberkulin nach § 73 Abs. 3 AMG aus den Beständen von Chiron-Italien
 - Restbestände, keine Produktion mehr
- Zu beziehen sind (ebenfalls nach § 73, Abs. 3):
 - Tubersol (aus Frankreich)
 - Tuberkulin PPD RT 23 (aus Dänemark)

Keine Erstattung durch die Kassen, alleinige Verantwortung beim rezeptierenden Arzt, problematisch für ÖGD (Vorratshaltung?!)

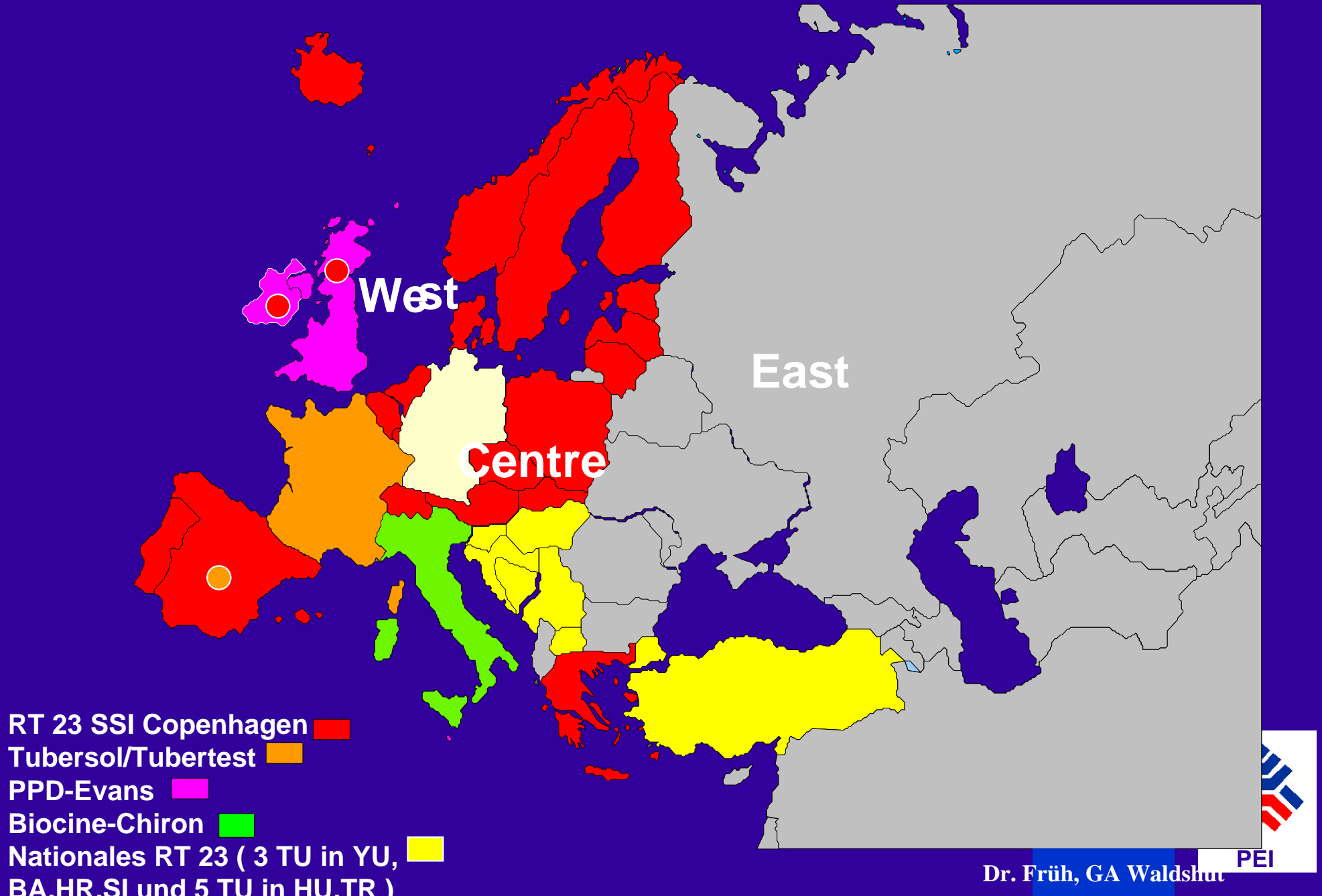


Versorgung mit Tuberkulinen (ab 2005)

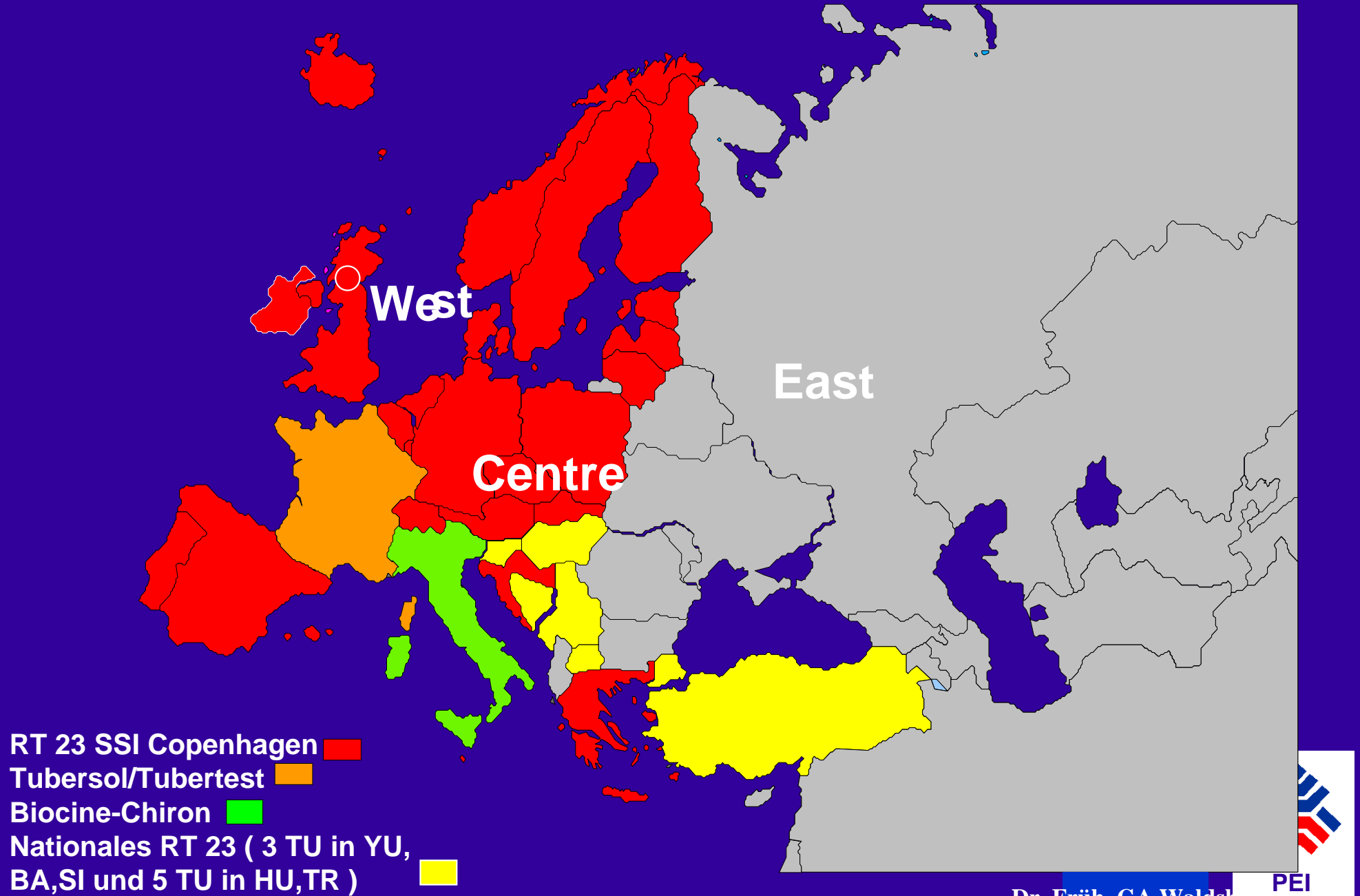
- Auf Betreiben des PEI stellt das Statens-Serum-Institut (Kopenhagen) einen Zulassungsantrag für RT 23
 - Europäisches Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung
 - Dänemark als RMS, Deutschland als CMS
 - Probleme mit Bewertungsbericht durch RMS
- Zulassung am 8. August 2005



Verbreitung der PPD-Tuberkuline in Europa nach Hersteller Stand März 2005

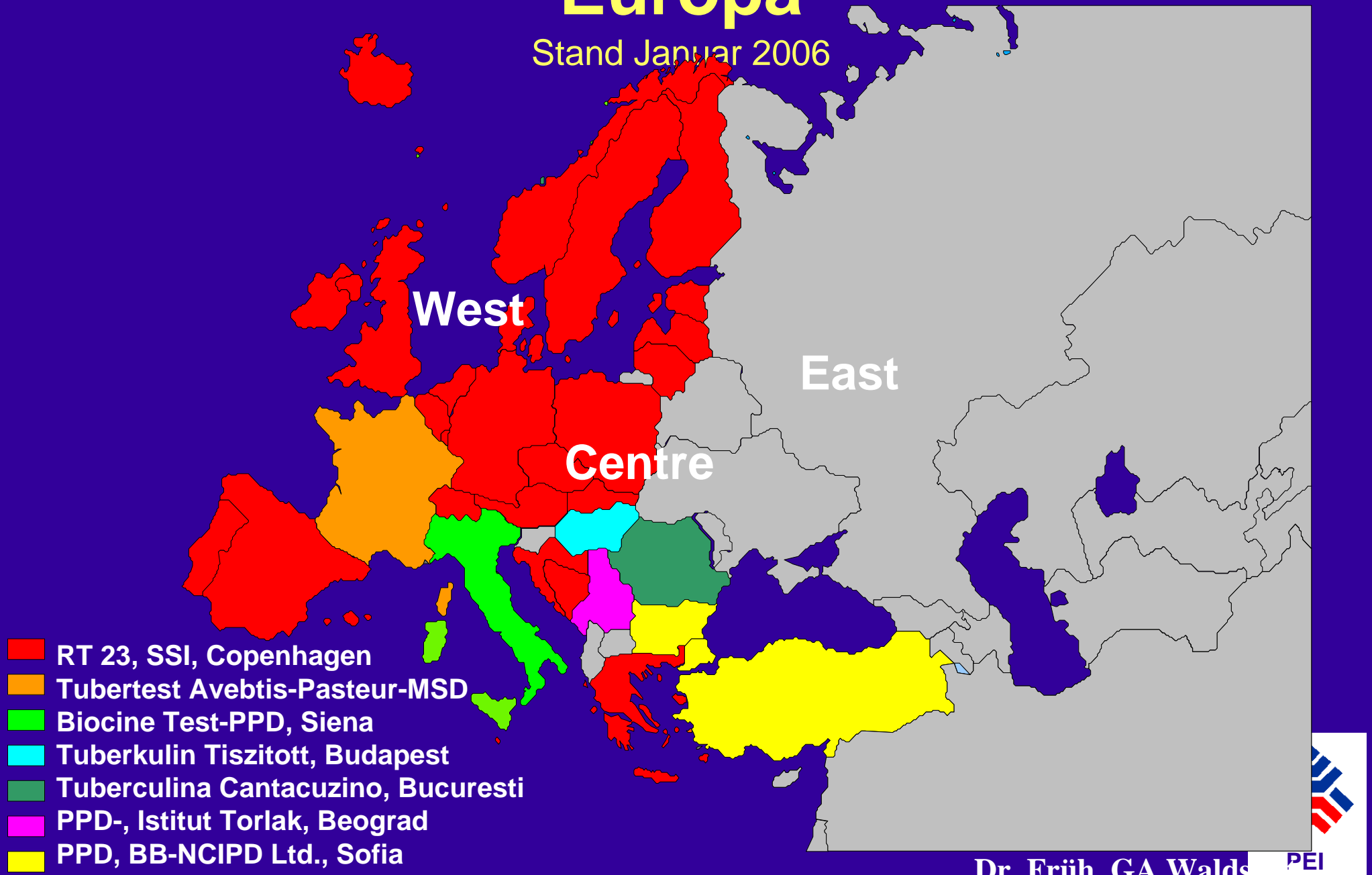


Verbreitung der PPD-Tuberkuline in Europa nach Hersteller Stand Dezember 2005



und ihre Verbreitung nach Hersteller in Europa

Stand Januar 2006



Anfangsprobleme mit RT 23

- Keine deutsche Beschriftung (Text auf PEI Homepage – www.pei.de)
 - 2 TE als Standard
 - u.U. auch erster Nachtest
 - 10 TE zur Nachtestung
 - Zunächst nur 10er Packungen lieferbar
 - Eine Durchstechflasche für bis zu 15 Tests
 - Konservierungsmittelgehalt niedrig (Chinosol)

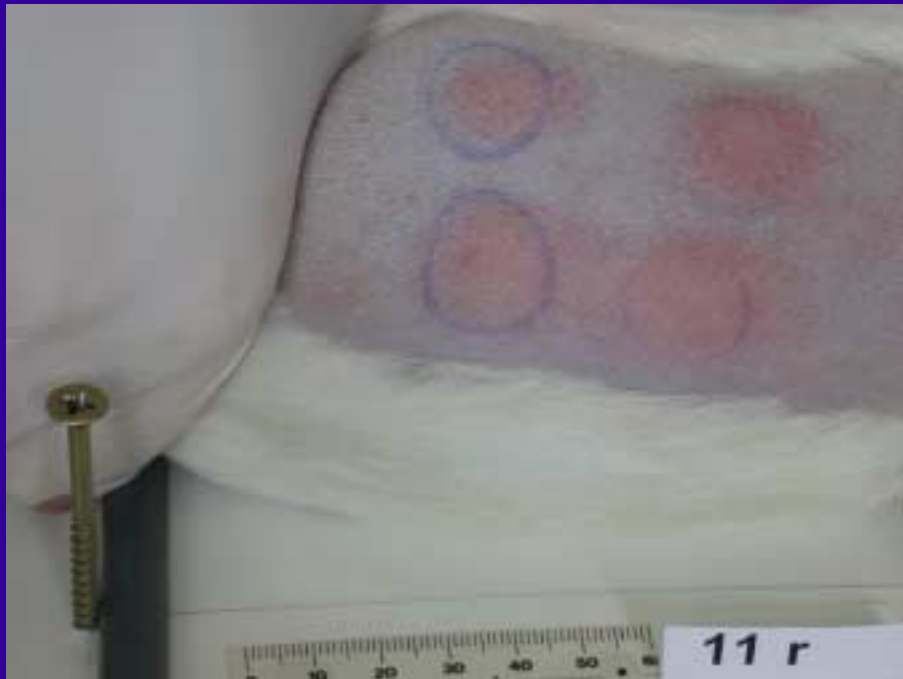


Applikation von RT 23

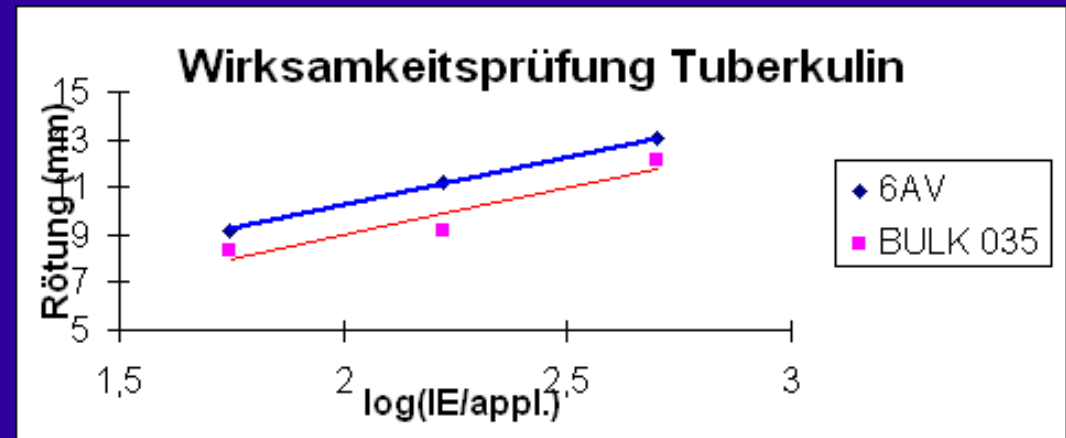
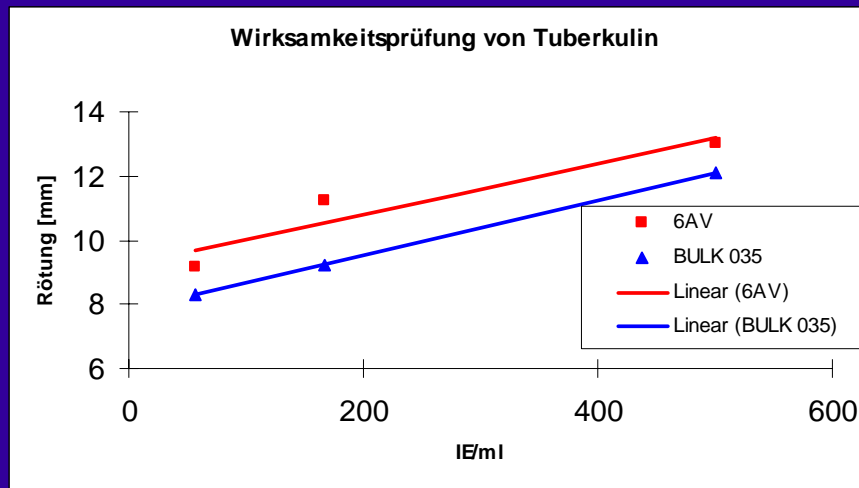
- Hersteller: dorsale Seite des Unterarms
– SSI Bild
- Deutschland: Volare Seite des Unterarms
- Diskrepanz zur Zeit in der Diskussion mit Dänemark (als RMS) und dem SSI



Wirksamkeitsbestimmung von Tuberkulinen



Wirksamkeitsbestimmung Tuberkuline (Auswertung)



Ermittelte Wirksamkeit	300 000	von 240000 (80 %)	bis 375000 (125 %)
Mutungs- bereich (P=0,95)	64%	bis	156%

Interferon-?-Test

Madhukar Pai, Lee W Riley, and John M Colford Jr

Lancet Infect Dis 2004; 4: 761-76

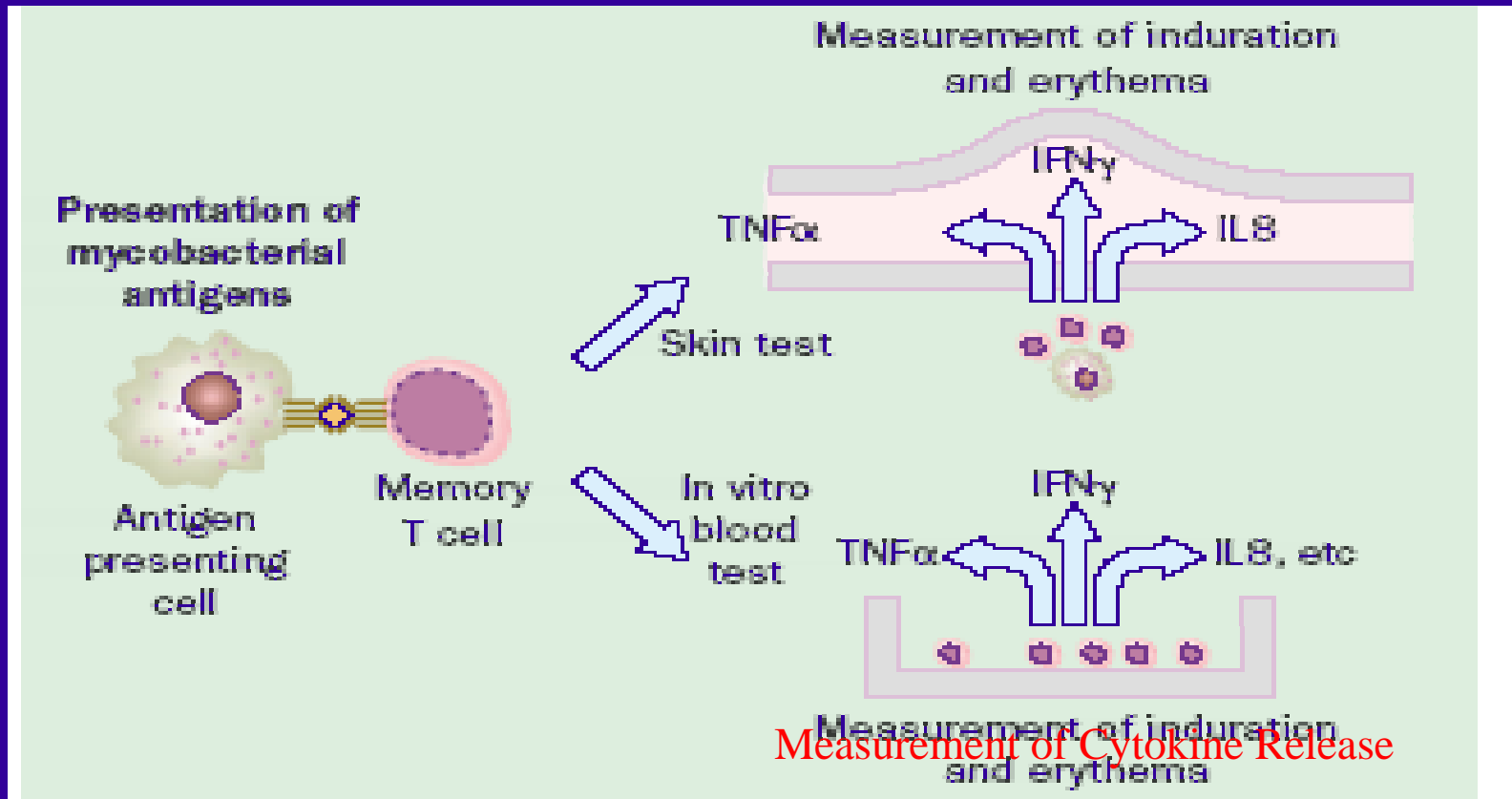


Figure 1. Biological basis of the tuberculin skin test and interferon- γ assay. TNF α =tumour necrosis factor α ; IFN γ =interferon γ ; IL8=interleukin 8. Reproduced with permission from Elsevier.⁸

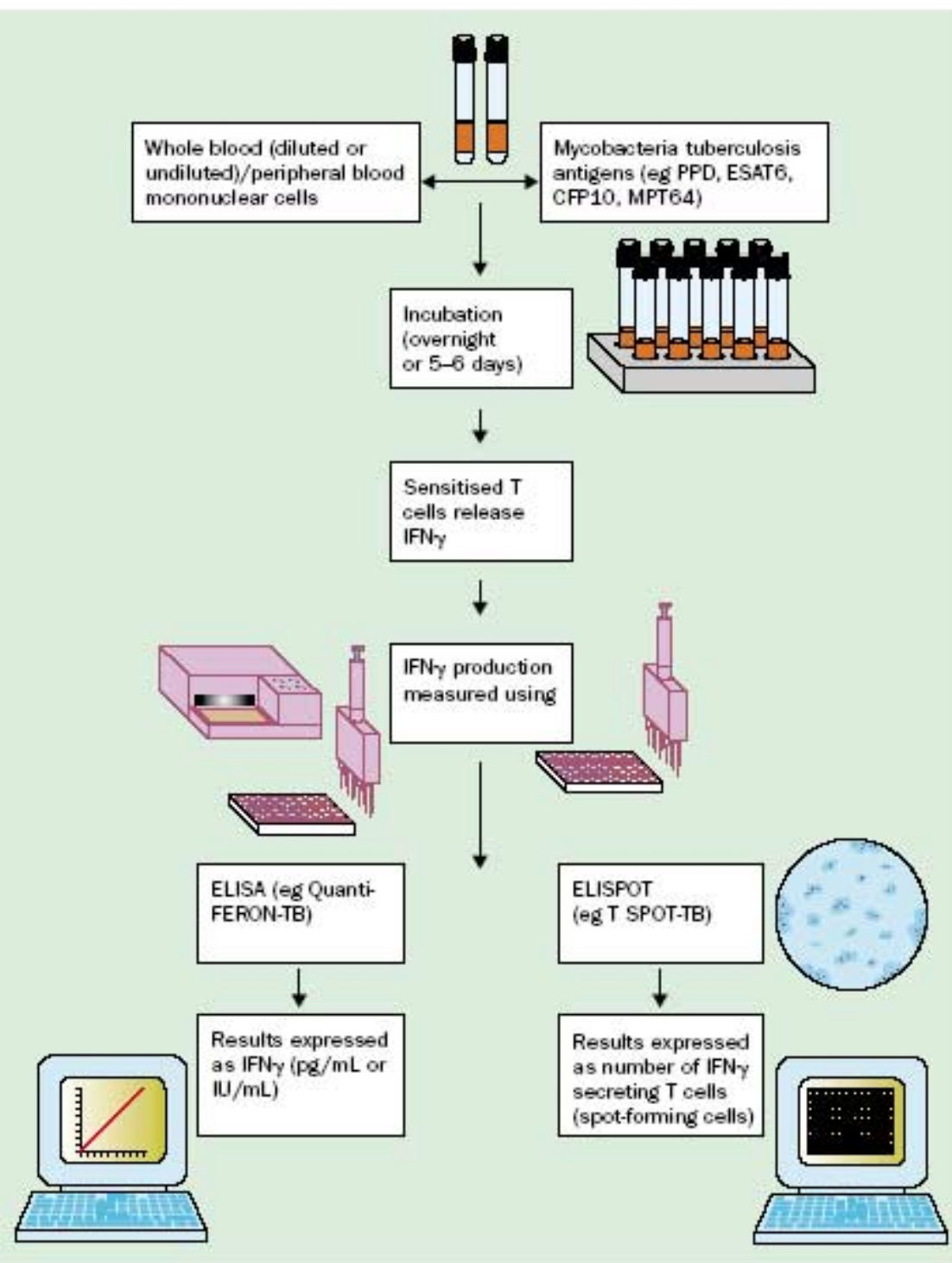


Figure 2. Overview of the interferon- γ (IFN γ) assay technology.

Interferon-?-Test

Empfehlungen (Schweiz)

- **EMPFEHLUNG DER KOMMISSION**
- In einer Zwischenphase empfiehlt die Kommission der Lungenliga Schweiz das zweistufige Verfahren:
 - – Bestätigung von positiven Tuberkulintests durch einen Bluttest
 - – bei Personen mit geschwächtem Immunsystem nur den Bluttest
- Diese Empfehlung wird im neuen Handbuch Tuberkulose (Herausgabe Anfang 2006) integriert werden.



Interferon-?-Test Empfehlungen (USA)

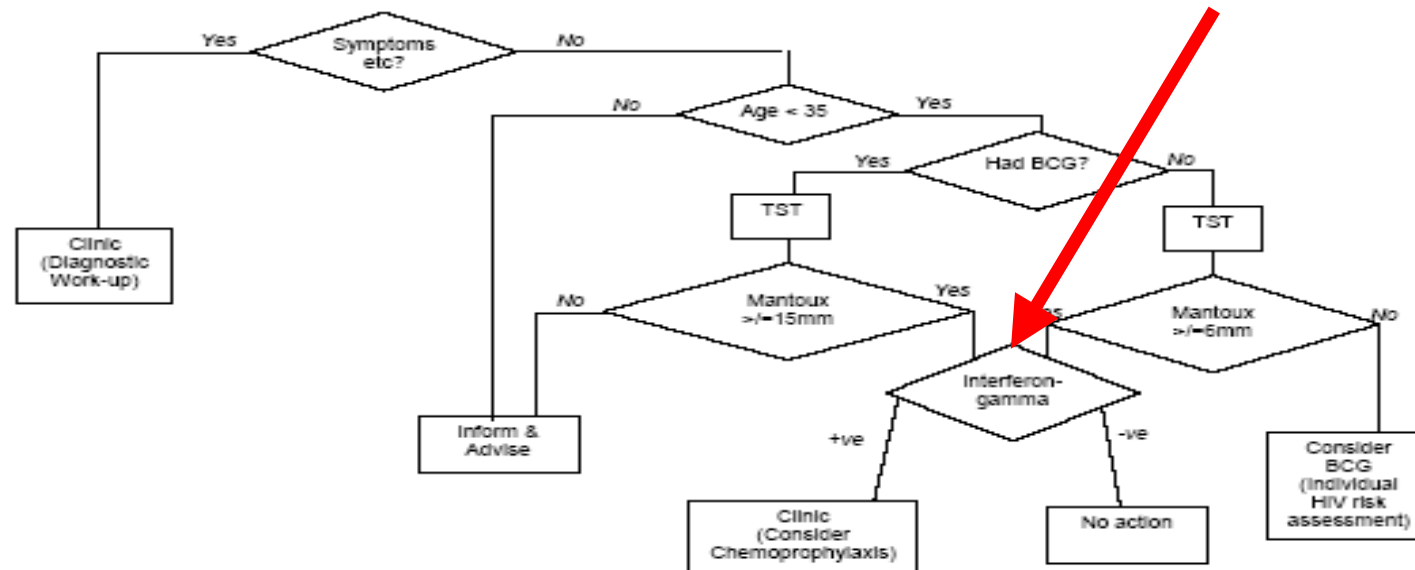
- Recently, QFT-G was approved by FDA for use as an in vitro diagnostic to aid in diagnosing *M. tuberculosis* infection, including both LTBI and TB disease.
- Another blood test for detection of infection, the ELISPOT test (marketed as T-SPOT-TB), is similar in principle to QFT
 - ELISPOT has not yet been approved for use in the United States.



Interferon-?-Test Entwurf Empfehlungen (UK)

DRAFT FOR FIRST CONSULTATION

This algorithm sets out the actions for screening new entrants (or people returning after a prolonged stay) to England or Wales from a country with a high-prevalence of TB. It applies to dedicated new entrant screening services in England or Wales for people from high-prevalence countries, and therefore does not detail the systems for detecting new entrants, nor the clinic activities which follow. Service providers with a different service model may need to adapt this to their individual processes. All the information required from the new entrant should initially be collected by a health status questionnaire.



Conclusions

- **Current evidence suggests that interferon- assays, particularly those based on cocktails of RD1 antigens, have the potential to become useful diagnostic tools in clinical and public-health settings. Whether this potential can be realised in practice remains to be confirmed in large, well designed trials and long-term follow-up studies. Because interferon- assays might cost much more than the TST, cost will be a critical factor in determining the global applicability of this new assay. It will then be important to ensure that the benefits of this new technology, if shown to be valuable, reach the populations that need it most.**



Zusammenfassung - Interferon-?-Test

- Vermeidung von Starkreaktionen
- Abklärung falsch po
- sitiver Resultate bei BCG geimpften
- Abklärung falsch positiver Resultate bei unspezifischer Sensibilisierung
- Zur Zeit hauptsächlich qualitative Aussage
 - An einem Tiermodell zur quantitativen Bewertung wird im PEI gearbeitet.
- Kritische Bewertung durch DZK - Hauer et. al.:
 - Interferon-?- Tests in der Tuberkulosedagnostik – Aktueller Stand, Pneumonologie 60: 29 – 44 (2006)



Perspektive

- Für die Routinetestung ist die Tuberkulinversorgung für Deutschland nach Zulassung von RT 23 auf viele Jahre gesichert
- Zur Abklärung spezifischer Probleme stehen in vitro Tests mit der Basis Messung von Zytokininduktion zur Verfügung

