

Medizinische Mikrobiologie
**Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen
 Krankheitserregern (außer Mykobakterien)
 gegen Chemotherapeutika**
 Kriterien für die Bewertung der In-vitro-Wirksamkeit neuer Chemotherapeutika

DIN
58 940
 Teil 10

Medical microbiology; methods for the determination of susceptibility of pathogens (except mycobacteria) to antimicrobial agents;
 criteria for the evaluation of the in vitro efficacy and the admission of new antimicrobial agents

1 Anwendungsbereich und Zweck

Diese Norm gilt für Chemotherapeutika, mit denen Empfindlichkeitsprüfungen entsprechend den Normen der Reihe DIN 58 940 bzw. DIN 58 944 durchgeführt werden sollen.

Die Empfindlichkeitsprüfungen sollen sicherstellen, daß diejenigen Wirkstoffe beim Patienten eingesetzt werden, die gegenüber dem Krankheitserreger in vitro wirksam sind und somit eine Wirksamkeit in der Therapie erwarten lassen.

Die Krankheitserreger werden nachfolgend Erreger genannt.

Die in dieser Norm aufgeführten Parameter sollen zur Ermittlung von Grenzwerten führen, mit denen die getesteten Erreger aufgrund ihrer minimalen Hemmkonzentration (MHK) in eine der Bewertungsstufen „empfindlich“, „mäßig empfindlich“ oder „unempfindlich (resistent)“ eingeordnet werden können.

Zweck dieser Norm ist es, die notwendigen Angaben und Mindestanforderungen für die Ermittlung von Grenzwerten und deren Aufnahme in den Normen der Reihe DIN 58 940 festzulegen.

2 Begriffe

Medizinisch mikrobiologische Begriffe, die als bekannt vorausgesetzt werden dürfen, sind in dieser Norm nicht definiert. Weitere Begriffe nach DIN 58 940 Teil 1.

3 Anforderungen

3.1 Chemisch/Physikalische Angaben

3.1.1 Strukturformel; Summenformel und Molekulargewicht

3.1.2 Chemischer Name

3.1.3 Internationaler Nonproprietary Name (INN-Bezeichnung) und nach Möglichkeit die Bezeichnung des Arzneimittels.

Die INN-Bezeichnung, der chemische Name und die Strukturformel müssen den WHO-Richtlinien entsprechen [1], [2].

3.1.4 Vorschlag eines Kurzzeichens für die Wirksubstanz entsprechend der Codierung nach DIN 58 940 Teil 20.

Das vorgeschlagene Kurzzeichen darf mit keinem Kurzzeichen anderer antimikrobieller Wirkstoffe, die in DIN 58 940 Teil 20 aufgeführt sind, identisch sein.

Anmerkung: Eine Norm über Kurzzeichen sonstiger antimikrobieller Wirkstoffe ist in Vorbereitung.

3.1.5 Angaben über Löslichkeit und Lösungsmittel sowie Stabilität der Substanz

3.2 Daten zur Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit

Pharmakokinetische- und Bioverfügbarkeitsdaten sollen mindestens im Rahmen der „Datenbögen zum Nachweis der Qualität von Fertigarzneimitteln“ des BGA [3] vorliegen. Eventuell darin nicht enthaltene Anforderungen nach den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.6 müssen entsprechend ergänzt werden.

3.2.1 Angabe über die zur Registrierung angemeldeten und für die Therapie empfohlenen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsintervalle.

3.2.2 Angaben über Blut/Plasmaspiegel, die bei niedriger und bei hoher Dosierung für die Dauer eines Applikationsintervalles erreicht werden. Maximalspiegel (c_{max}), die Zeit des Maximalspiegels (T_{max}), die Halbwertszeit ($t_{1/2}$), der Wirkstoffspiegel in der Mitte des Applikationsintervalles ($C\tau_{1/2}$), die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (AUC) und das scheinbare Verteilungsvolumen müssen aufgeführt werden.

3.2.3 Daten über erreichbare Spiegel in Körperflüssigkeiten (einschließlich Cerebrospinalflüssigkeit) und Geweben bzw. Organen, soweit sie für die Indikation von Bedeutung sein können, müssen angegeben werden.

3.2.4 Daten über die Eiweißbindung (Serumproteinbindung)

3.2.5 Angaben über Metabolismus, Ausscheidungswege und Ausscheidungsraten, der Wiederfindungsrate im Urin (% der verabreichten Dosis) sowie der im Urin ausgeschiedenen, mikrobiologisch aktiven und inaktiven Metaboliten.

3.2.6 Angaben zur Methode einer Gehaltsbestimmung der Wirksubstanz. Es soll eine mikrobiologische Methode zur Gehaltsbestimmung (Bioassay) oder eine andere, z. B. HPLC-Methode angegeben werden, mit Angaben zur Korrelation mit einer mikrobiologischen Methode.

3.3 Angaben zur Toxizität und Humanverträglichkeit

Angaben zur Toxizität und Verträglichkeit sind gemäß § 11 a des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) [4] für die Fachinformation aufzuführen. Eventuell darin nicht enthaltene Anforderungen nach Abschnitt 3 müssen entsprechend ergänzt werden.

Fortsetzung Seite 2 bis 4

Normenausschuß Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.

Jede Art der Vervielfältigung, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des DIN Deutsches Institut für Normung e.V., Berlin, gestattet.

3.4 Mikrobiologische Daten

3.4.1 Angaben zur minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Die Wirksamkeit der Substanz ist für die im Indikationsbereich vorkommenden Erreger zu dokumentieren. Dazu ist es notwendig, je Gattung oder Art (bzw. Untergruppe) mindestens 50 klinische Isolate zu testen. Die Stämme sind nach dem Zufallsprinzip auszuwählen. Zusätzlich sollen Erreger, die außerhalb der Indikation liegen, mitgetestet werden. Die Methoden sind nach den Normen der Reihe DIN 58940 anzuwenden.

Erstreckt sich das Wirkungsspektrum auch auf anaerobe Erreger (Anaerobier), so soll entsprechend verfahren werden. Für die Prüfung der Wirkung auf Anaerobier sind die Methoden nach DIN 58944 Teil 1 und/oder DIN 58944 Teil 2 anzuwenden.

3.4.2 Angaben zur Bakterizidie

Von mindestens je 2 Stämmen der im Indikationsbereich liegenden Spezies müssen Angaben zur Abtötungskinetik vorgelegt werden. Es sind über 24 h Absterbekinetiken aufzunehmen, die mit klinisch relevanten Konzentrationen durchgeführt wurden.

Sollen darin zuerst Ergebnisse der Bestimmung der minimalen bakteriziden Konzentration (MBK-Bestimmung), MBK-Werte, enthalten sein, so müssen diese in gleicher Weise aufgelistet werden, wie die Ergebnisse der MHK-Bestimmung nach Abschnitt 3.4.4.

3.4.3 Angaben zum Aktivitätsvergleich mit Substanzen der gleichen Wirkstoffklasse (Parallelresistenz)

MHK-Bestimmungen zum Vergleich der Empfindlichkeit und zur Parallelresistenz (Kreuzresistenz) müssen mit mindestens 300 repräsentativen klinischen Isolaten durchgeführt werden. Die Studie soll auch die am Markt erhältlichen Chemotherapeutika der gleichen Wirkstoffklassen beinhalten.

3.4.4 Darstellung der Ergebnisse der In-vitro-Empfindlichkeit

Die Ergebnisse der MHK-Bestimmungen sind wie folgt darzustellen:

- Die Darstellung der Einzelwerte als Häufigkeitsverteilung
- Anzahl der getesteten Stämme
- Modalwert der MHK
- geometrisches Mittel der MHK mit Streuwerten gleicher Stammkollektive
- berechnete MHK_{90} und MHK_{50} -Werte (= Konzentration um 90 % bzw. 50 % der getesteten Stämme zu hemmen bzw. abzutöten)
- Bereich der MHK-Werte

3.4.5 Angaben zur Resistenz von Mikroorganismen

Die Mutationsraten der wichtigsten Erreger sollen unter Angabe der zur Selektion verwendeten Konzentration angegeben werden. Darüberhinaus sind Angaben über MHK-Werte der Mutanten erforderlich. Die Beeinträchtigung der Wirksamkeit durch bekannte Resistenzmechanismen wie β -Laktamasen, Aminoglycosid-inaktivierende Enzyme u. ä. sind darzulegen. Hier soll wiederum die Erhöhung der MHK infolge der Inaktivierung des Wirkstoffes durch die entsprechenden Enzyme angegeben werden.

3.5 Angaben zur klinischen Prüfung

3.5.1 Angaben über Grunderkrankung, Art der Infektion und Erreger bei den einzelnen Patienten. Eine ausrei-

chende Anzahl von Patienten ist auszuwerten. Für die häufigsten Indikationsbereiche ist jedoch mindestens je ein Kollektiv von 100 Patienten erforderlich.

3.5.2 Für jeden einzelnen Patienten muß der Erreger, seine Spezieszugehörigkeit und MHK angegeben werden. Es muß nachgewiesen werden, ob der Erreger eliminiert wurde. Der bakteriologische Erfolg (Eliminierung des Erregers) und das klinische Ergebnis müssen dokumentiert werden.

3.6 Angaben für die Bewertungsstufen

Vorschlag der Hersteller über die Zuordnung der MHK- und Hemmhofwerte in die Bewertungsstufen „empfindlich“, „mäßig empfindlich“ und „unempfindlich“ nach DIN 58940 Teil 4.

4 Prüfung und Bewertung der Daten für die Festlegung der Grenzwerte

Die Auswertung und Prüfung erfolgt gemäß allen Anforderungen nach den Abschnitten 3.1 bis 3.6 durch Einsichtnahme in die vorgelegten Unterlagen.

Anmerkung: Ein für die Datenerhebung vorgesehener Datenbogen ist in Vorbereitung und soll als Beiblatt zu dieser Norm veröffentlicht werden.

4.1 Pharmakokinetische Daten

Am Infektionsort sollen möglichst lange wirksame Konzentrationen vorliegen. Hierbei können Anhaltspunkte die sogenannte $\tau_{1/2}$ -Konzentration im Serum sein sowie die Formel der Britischen Gesellschaft für Antimikrobielle Chemotherapie (BSAC) [5], die die Grenzwerte nach der folgenden Formel berechnet.

$$\text{Grenzwerte MHK} = \frac{C_{\max} \cdot f}{t \cdot e} \cdot s$$

Hierin bedeuten:

- $C_{\max}$ die maximale Konzentration mikrobiologisch aktiver Substanzen im Blut nach der initialen Verteilungsphase (üblicherweise nach einer Stunde).
- f ist ein Faktor für die Proteinbindung
 = 1 für < 70 % Bindung
 = 0,5 für 70 bis 90 % Bindung
 = 0,2 für Bindung > 90 %
- t ist ein Faktor zum Ausgleich der Differenzen der Halbwertszeiten
 = 2 für < 1 Stunde
 = 1 für 1 bis 3 Stunden
 = 0,5 > 3 Stunden
- e ist der Faktor (üblicherweise 4), um den die $C_{\max}$ die MHK überschreiten sollte.
- s ist ein Faktor, der den Grenzwert so weit verschieben soll, daß optimale Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse im Hinblick auf die MHK-Verteilungen sichergestellt wird. Diese Verschiebung gilt nur für den niedrigen Grenzwert.

Darüberhinaus sollen nach Möglichkeit Parameter für die Penetration in das Gewebe Berücksichtigung finden.

4.2 Beurteilung der mikrobiologischen Daten

4.2.1 Nicht erreichbare (natürlich resistente) Erregerspezies sollen mit ihrer MHK oberhalb des Grenzwertes liegen. Der Grenzwert soll Häufungen in der Verteilung bei den in das Indikationsgebiet fallenden wichtigen Bakterienarten nicht durchschneiden.