



# **IPD\*-Metaanalyse zur klinischen Wirksamkeit von Nitroxolin bei unkomplizierten HWI**

**Kurt G. Naber**

**Weimar, 16. Oktober 2014**

**\*Individual Patients' Data**

# Interessenkonflikte

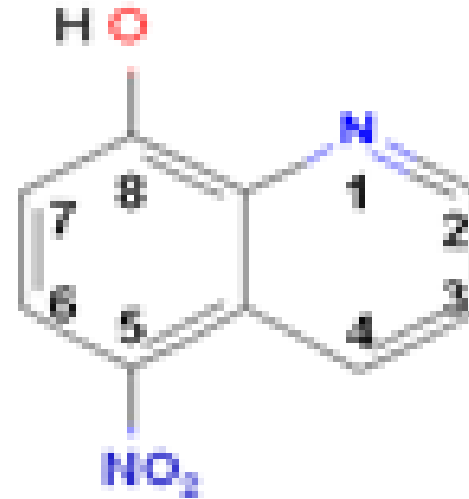
- **Basilea:** Forschung, Berater
- **Bayer:** Vorträge
- **Bionorica:** Forschung, Berater, wiss. Publikationen
- **Boehringer Ingelheim:** Berater
- **Cubist:** Berater
- **Daiichi Sankyo:** Vorträge, wiss. Publikationen
- **Dr. Reddy's:** Vorträge
- **Galenus:** Berater
- **Leo Pharma:** Berater, Vorträge
- **Melinta:** Berater
- **MerLion:** Forschung, Berater, wiss. Publikationen
- **OM Pharma/Vifor:** Forschung, Berater, Vorträge, wiss. Pub.
- **Paratek:** Berater
- **Pierre Fabre:** Berater, Vorträge, wiss. Publikationen
- **Rempex Pharm:** Berater
- **Rosen Pharma:** Forschung, Berater, wiss. Publikationen
- **Shionogi:** Berater
- **Zambon/Angelini:** Forschung, Berater, Vorträge

# Altbewährte Antibiotika bei **unkomplizierten** Harnwegsinfektionen

- Fosfomycin
- Nitrofurantoin
- Pivmecillinam
  - **Nitroxolin**

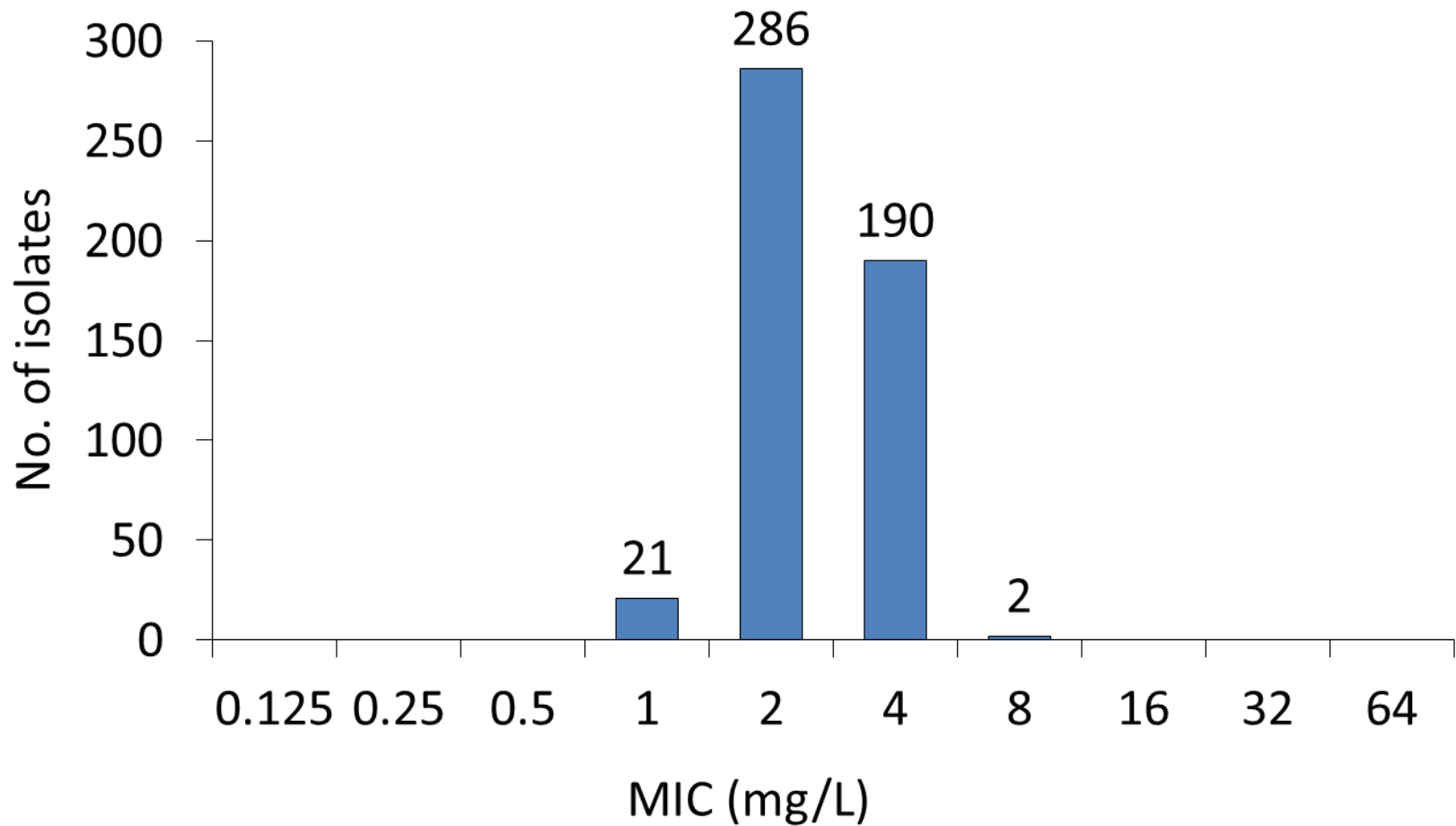
# Nitroxolin

(5-Nitro-8-Hydroxychinolin)



- Nur zur Behandlung und Prophylaxe von **unkomplizierten HWI**
- **Chelatbildung** von verschiedenen 2-wertigen metallischen Kationen
- Blockiert verschiedene **bakterielle Enzyme**, e.g. RNS-Polymerase.
- Antimikrobiell aktiv gegen **Gram-negative, Gram-positive Uropathogene** (außer *P. aeruginosa*) und **Candida Spezies**.
- Subinhibitorische Konzentrationen von NTX haben einen deutlichen **inhibitorischen Effekt auf die Adhäsion** von Erregern auf das Uroepithel

Figure 1: Susceptibilities of 499 *E. coli* to nitroxoline



# In vitro activity of nitroxoline against urine isolates of *E. coli* from the community

Table: MIC-50/90 values of NIQ (mg/L)

Group (n)	MIC-50	MIC-90
All isolates (499)	2	4
Isolates susceptible to AMX, SXT, CIP, CXM (254)	2	4
Isolates resistant to AMX, SXT, CIP, CXM (29)	2	4
Isolates from men (71)	2	4
Isolates from women aged <18 yrs (87)	2	4
Isolates from women aged 18-65 yrs (166)	2	4
Isolates from women aged >65 yrs (175)	2	4

# In vitro-Aktivität von Nitroxolin gegen 710 verschiedene Bakterienstämme im Vergleich zu Nitrofurantoin<sup>1</sup>

Isolate (Anzahl)	Antibiotikum	MHK Bereich (mg/l)	MHK <sub>50</sub> (mg/l)	MHK <sub>90</sub> (mg/l)	%-S	%-R
<b>Gram-negative Isolate (n=680)</b>						
<i>Escherichia coli</i> (n=499)	Nitroxolin	1-8	2	4	100	0
	Nitrofurantoin	≤16-256	≤16	32	99,2	0,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=30)	Nitroxolin	2-8	4	8	-	-
	Nitrofurantoin	≤16-128	64	128	-	-
<i>Morganella morganii</i> (n=30)	Nitroxolin	2-8	4	8	-	-
	Nitrofurantoin	8-32	32	32	-	-
<i>Proteus mirabilis</i> (n=101)	Nitroxolin	4-8	8	8	-	-
	Nitrofurantoin	32-≥512	128	128	-	-
<i>Proteus vulgaris</i> (n=20)	Nitroxolin	4	4	4	-	-
	Nitrofurantoin	32-64	64	64	-	-
<b>Gram-positive Isolate (n=30)</b>						
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (n=30)	Nitroxolin	8	8	8	-	-
	Nitrofurantoin	≤16	≤16	≤16	100	0

Abkürzungen: NTX, Nitroxolin; NIT, Nitrofurantoin; -, Keine Grenzwerte vorhanden

<sup>1</sup> Körber-Irrgang B, Kresken M. Empfindlichkeit von Gram-negativen und -positiven Harnwegserregern gegenüber Nitroxolin und Nitrofurantoin. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg38. DOI: 10.3205/14peg38, URN: urn:nbn:de:0183-14peg389

# In Vitro Activity of Nitroxoline versus Nitrofurantoin against Uropathogens and Impact of pH

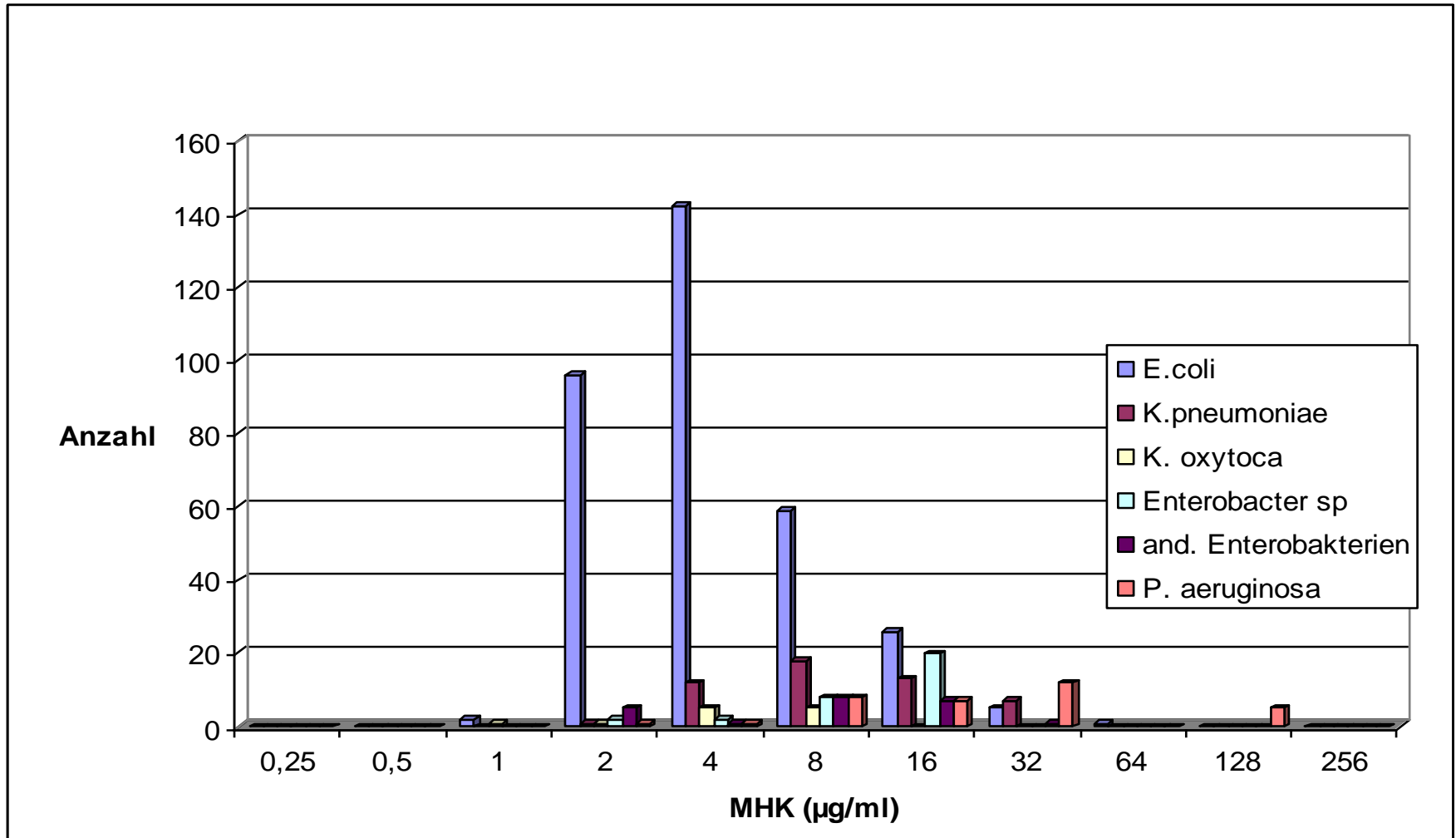
Table: MICs of NTX and NIT at pH 5.5, 7.4 and 8.0 (mg/L)

Species (n)	pH 5.5		pH 7.4		pH 8.0	
	NTX	NIT	NTX	NIT	NTX	NIT
<i>E. coli</i> (9)	0.5 – 4 (2)*	16 – 128 (16)	2 – 8 (2)	16 – 256 (16)	2 – 8 (4)	16 – 256 (32)
<i>K. pneumoniae</i> (9)	2 – 32 (4)	16 – 512 (64)	2 – 32 (8)	16 – 512 (64)	2 – 32 (8)	32 – 512 (64)
<i>K. oxytoca</i> (1)	4	32	8	32	16	64
<i>P. mirabilis</i> (3)	0.25 – 0.5	32 – 64	8	128	8 – 16	256
<i>S. aureus</i> (2)	0.5 – 2	16	2 – 8	16	8	32
<i>S. saprophyticus</i> (3)	1 – 4	16	8 – 16	16	16 – 32	16

\*median MIC in parentheses

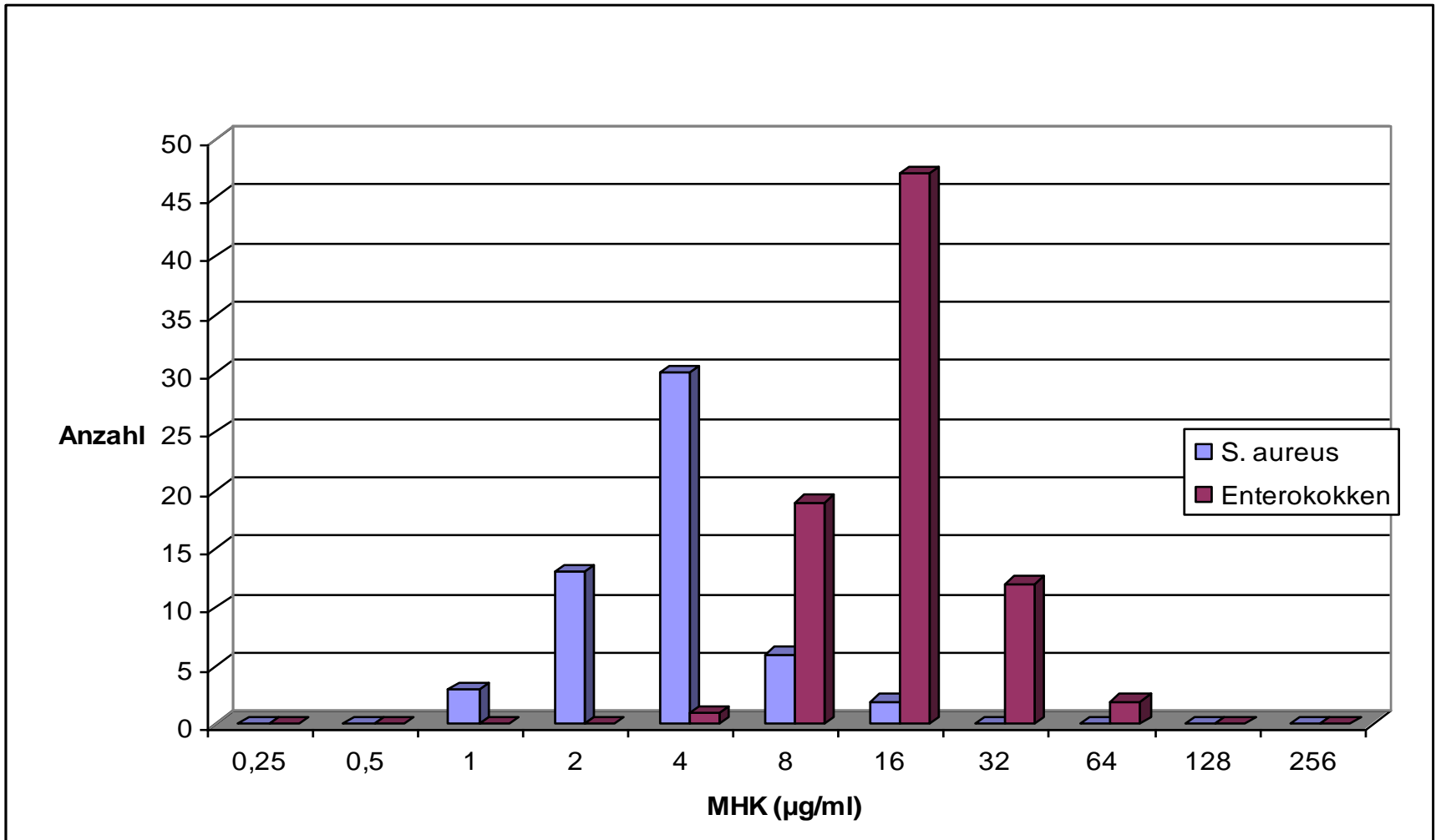


# MHK-Verteilung von Nitroxolin gegenüber gramnegativen Bakterien<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Pfister W, Sobke A, Jonczyk T, Werner T, Baier M, Fünfstück R. Untersuchungen zur Resistenz von Erregern bei Harnwegsinfektionen stationärer Patienten gegenüber Nitroxolin. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg41. DOI: 10.3205/14peg41, URN: urn:nbn:de:0183-14peg416

# MHK-Verteilung von Nitroxolin gegenüber grampositiven Bakterien<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Pfister W, Sobke A, Jonczyk T, Werner T, Baier M, Fünfstück R. Untersuchungen zur Resistenz von Erregern bei Harnwegsinfektionen stationärer Patienten gegenüber Nitroxolin. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14peg41. DOI: 10.3205/14peg41, URN: urn:nbn:de:0183-14peg416

# Klinische Grenzwerte für Nitroxolin<sup>1</sup>



## Version 1.2

### Grenzwerte für Nitroxolin bei *Escherichia coli*

Antibiotikum	MHK [mg/L]		Agardiffusion [mm]*	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<a href="#">Nitroxolin</a>	16	16	17	17 <sup>1</sup>

Die Grenzwerte besitzen nur eine Gültigkeit für Isolate von Patienten mit unkomplizierter Zystitis.

\* Die Beschickungsmenge der Testblättchen beträgt 30 µg.

<sup>1</sup> Für Isolate mit Hemmhofdurchmessern 13-16 mm muss das Vorliegen von Resistenz mittels MHK-Bestimmung bestätigt werden.

Entscheidung 14.03.2014

<sup>1</sup> Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK). 2014. [http://www.nak-deutschland.org/tl\\_files/nak-deutschland/Nitroxolin\\_GW\\_V\\_1.2\\_14032014.pdf](http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nak-deutschland/Nitroxolin_GW_V_1.2_14032014.pdf)

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy

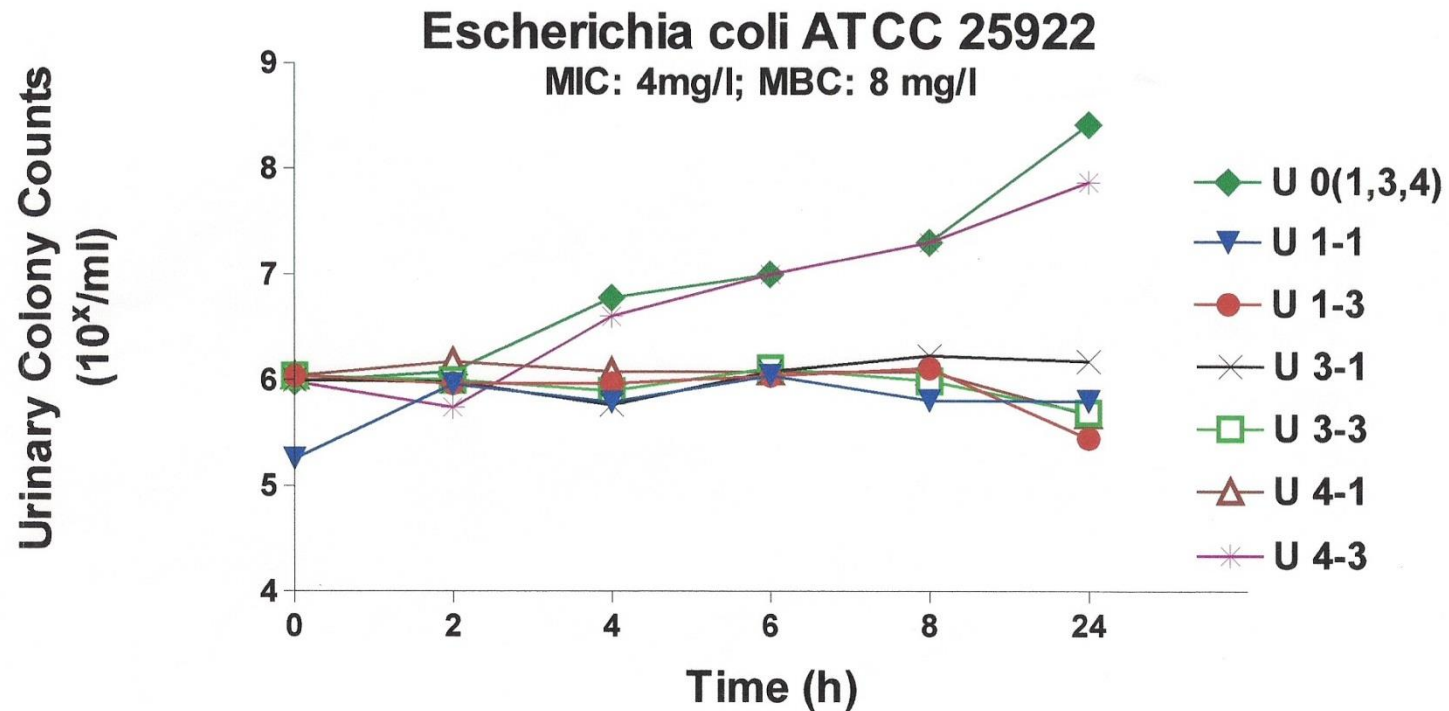
**Urinary Concentrations and Antibacterial  
Activities of Nitroxoline at 250 Milligrams  
versus Trimethoprim at 200 Milligrams  
against Uropathogens in Healthy  
Volunteers**

**Florian M. E. Wagenlehner, Fabian Münch, Adrian Pilatz,  
Birte Bärmann, Wolfgang Weidner, Christine M.  
Wagenlehner, Marion Straubinger, Holger Blenk, Wolfgang  
Pfister, Michael Kresken and Kurt G. Naber**  
*Antimicrob. Agents Chemother.* 2014, 58(2):713. DOI:  
10.1128/AAC.02147-13.  
Published Ahead of Print 11 November 2013.

# Urin von 3 Probanden am Tag 1+3

Dosierung: Nitroxolin 3xtgl. 250 mg

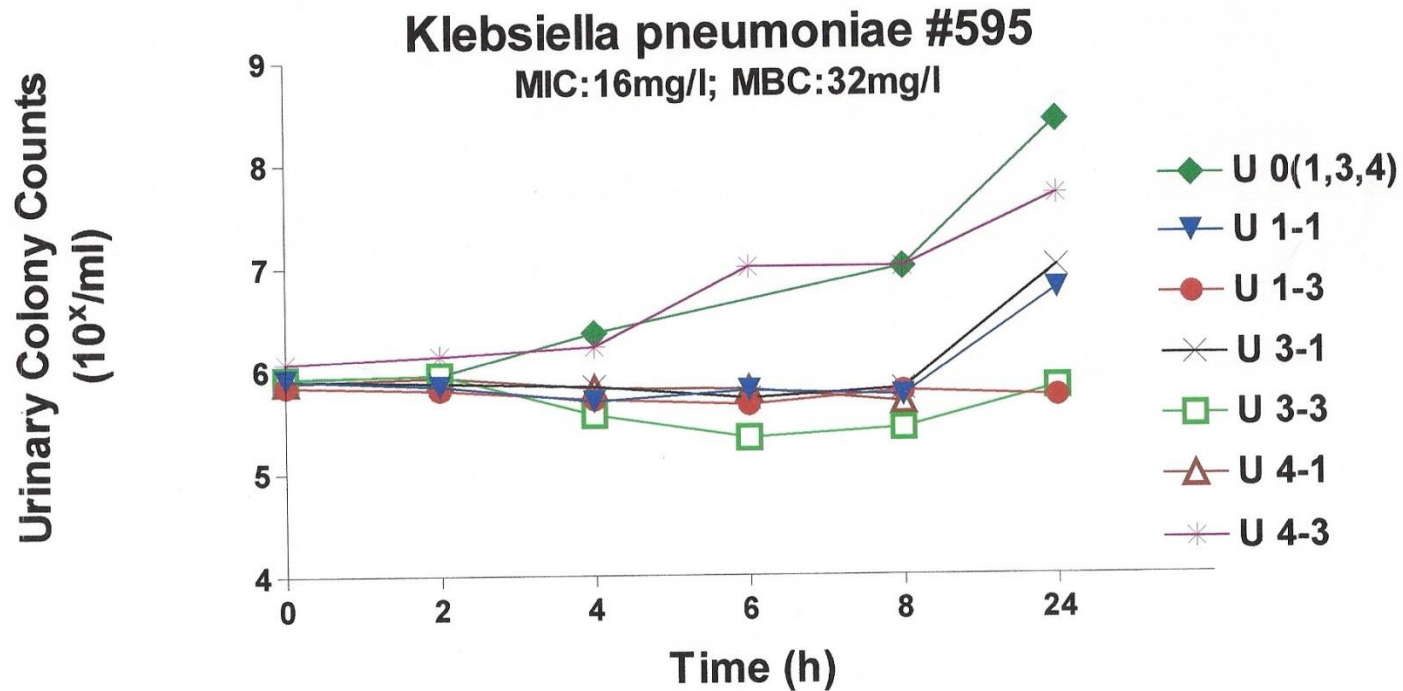
## Nitroxoloin: Urinary Kill Curves



# Urin von 3 Probanden am Tag 1+3

Dosierung: Nitroxolin 3xtgl. 250 mg

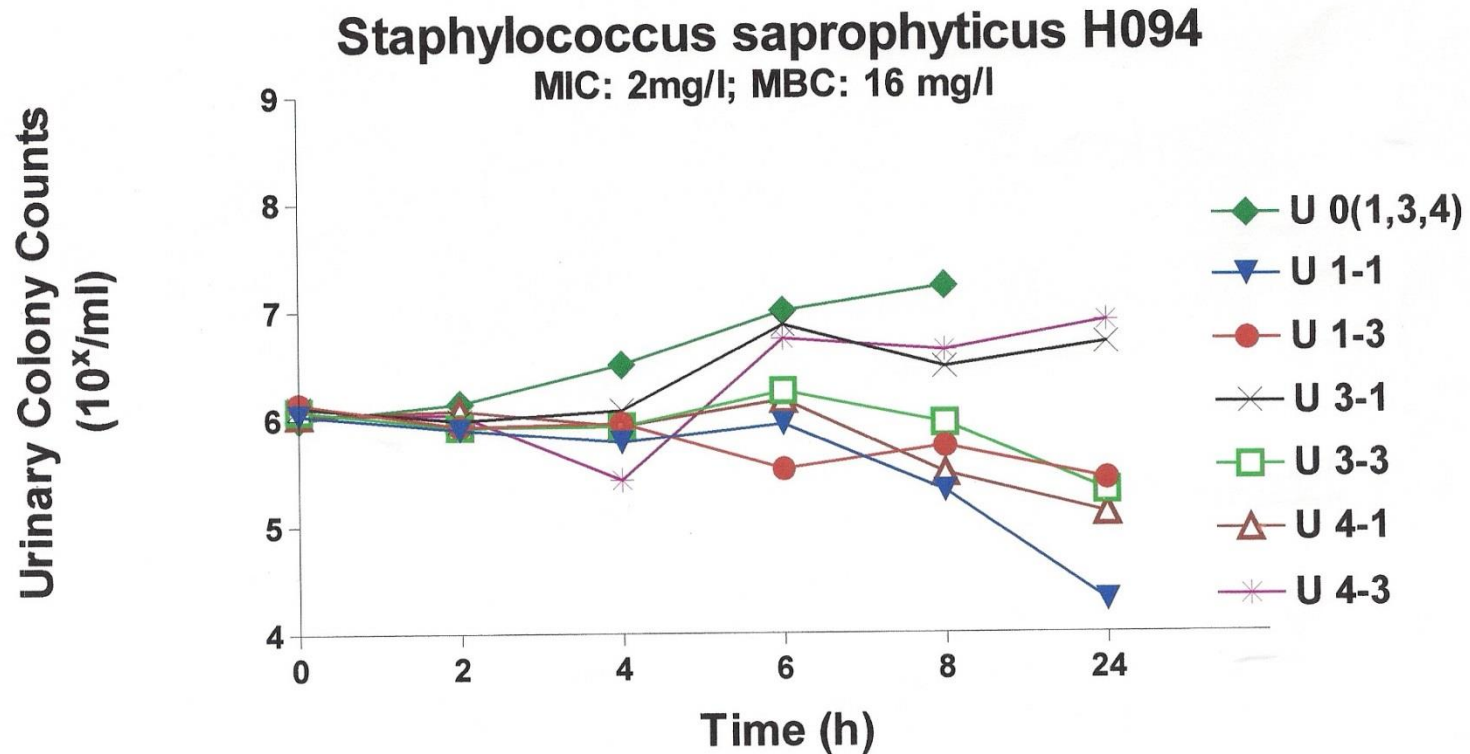
## Nitroxoloin: Urinary Kill Curves



# Urin von 3 Probanden am Tag 1+3

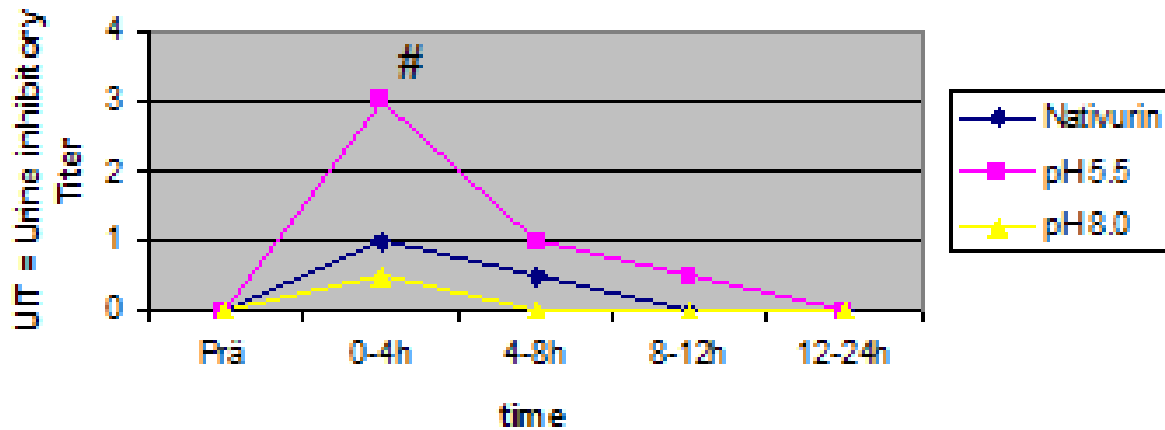
Dosierung: Nitroxolin 3xtgl. 250 mg

## Nitroxoloin: Urinary Kill Curves



UIT, E. coli ATCC 25922, Nitroxoline (MIC 2mg/l)

**UIT**

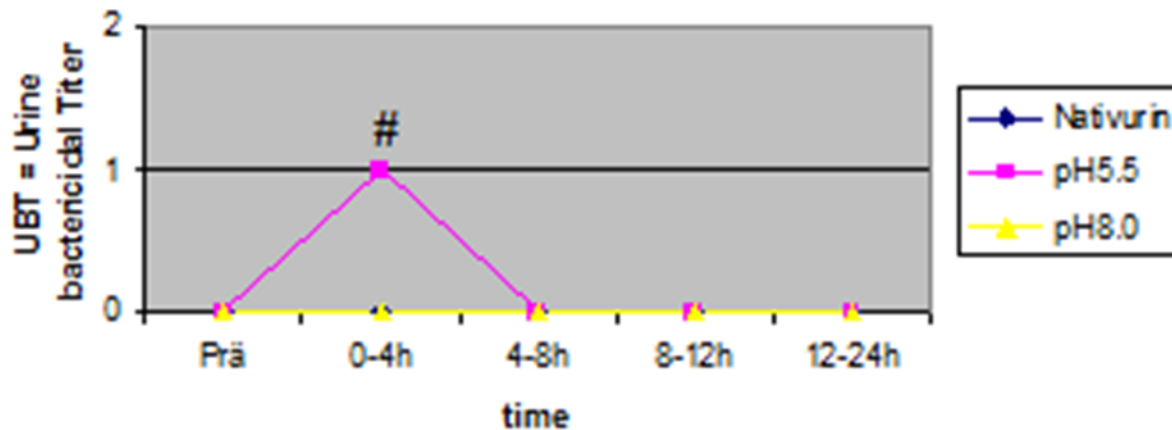


Urininhibitorische Titer (**UIT**) und Urinbakterizide Titer (**UBT**) nach oraler Gabe von 250mg Nitroxolin bei unterschiedlichem Urin pH für

**E. coli ATCC 25922.**

UBT, E. coli ATCC 25922, Nitroxoline (MIC 2mg/l)

**UBT**



Medianwerte von 6 gesunden Probanden

Wagenlehner et al 2014  
AAC 58:713-21



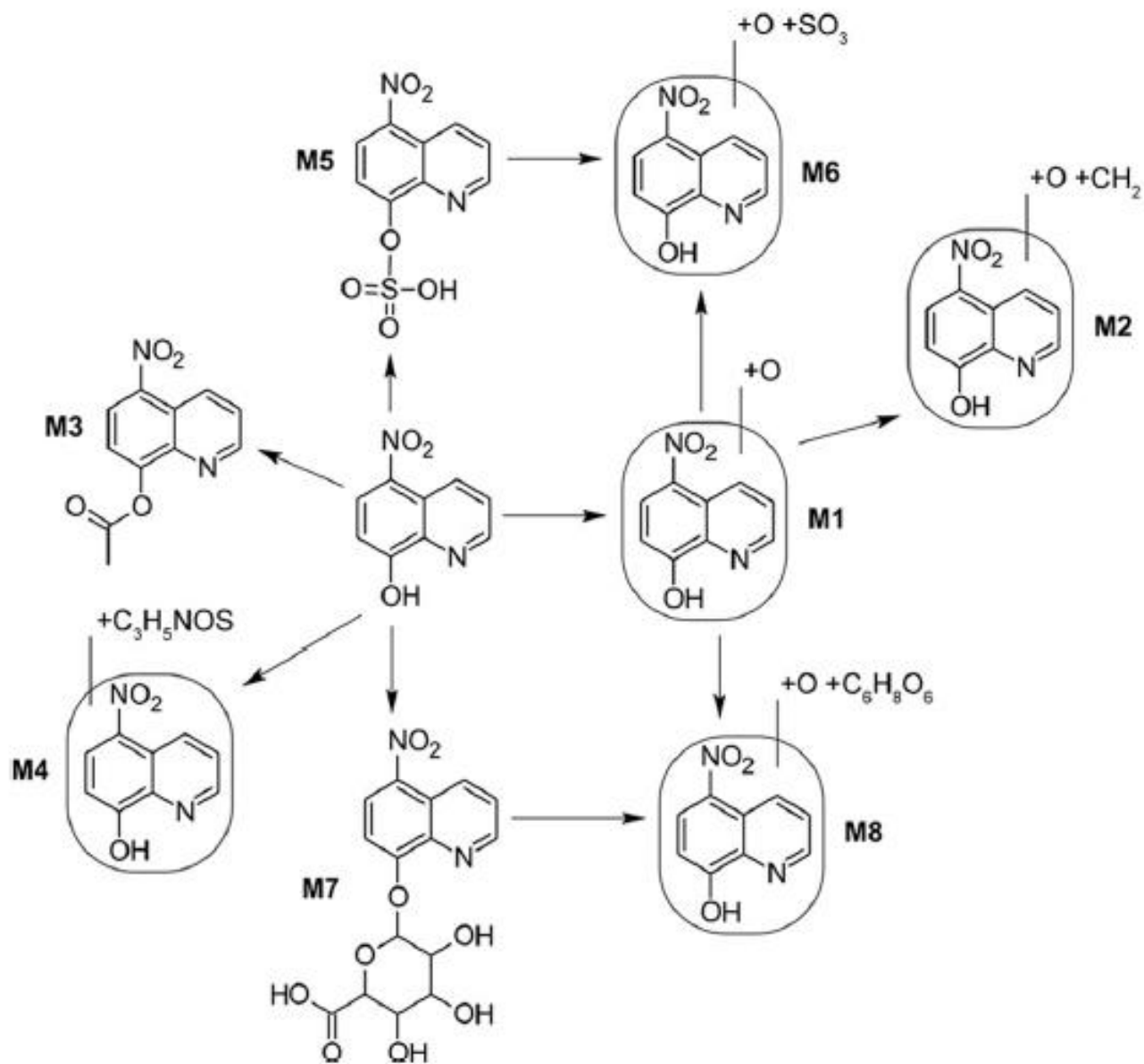


FIG 4 Metabolism of nitroxoline in urine.

**TABLE 7** Metabolite analysis of nitroxoline in the urine of 6 volunteers at 0 to 24 h

Metabolite <sup>a</sup>	Metabolite reaction	Relative area (%)
Nitroxoline	NA <sup>b</sup>	1.0 ←
M1	+O	3.4
M2	+O+CH <sub>2</sub>	0.03
M3	+C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O (acetyl)	0.1
M4	+C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> NOS (cysteine)	0.1
M5	+SO <sub>3</sub>	38.4 ← Sulfat
M6	+O+SO <sub>3</sub>	0.8
M7	+C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	55.7 ← Glucuronid
M8	+O+C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	0.5

<sup>a</sup> M5, nitroxoline sulfate; M7, nitroxoline glucuronide.

<sup>b</sup> NA, not applicable.

# Urin-Konzentrationen und - Ausscheidung

Sammelperiode	Nitroxolin		Nitroxolinsulfat	
	K (mg/l)	A (mg)	K (mg/l)	A (mg)
Std.				
0-4	0.51±0.37	0.38±0.15	27.8±7.4	23.1±8.0
4-8	0.20±0.26	0.08±0.05	8.4±4.6	5.6±4.4
8-12	0.03±0.02	0.02±0.02	1.4±0.5	0.2±0.1
12-24	0.01±0.01	0.04±0.04	0.3±0.01	0.3±0.2
<b>0-24</b>		<b>0.51±0.10</b>		<b>29.2±10.2</b>

# Urinkonzentrationen von Nitroxolin (NTX)\*

Std.	0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-10
<b>Mikrobiologische Bestimmung (mg/l)</b>							
<b>NTX mikro</b>	46±56	216±137	187±134	220±131	105±83	84±71	60±34
<b>HPLC (mg/l)</b>							
<b>NTX frei</b>	2.0±3.3	3.2±2.4	5.1±3.4	5.8±5.3	3.5±3.2	1.1±0.5	0.7±0.7
<b>NTX conj.</b>	160±180	481±534	542±333	516±295	289±279	115±64	57±33
<b>NTX total</b>	162±182	484±535	547±334	522±287	293±281	115±84	57±34

\*8 Probanden; Dosierung: Nitroxolin 200mg Einmalgabe

Bergogne-Berezin E, Berthelot G, Muller-Seriys C 1987 Path Biol (Paris) 35:873-8

# Efficacy and Tolerance of Nitroxoline in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections. Review of the Literature and IPD-Metaanalysis.

Kurt G. Naber<sup>1</sup>, Hiltrud Niggemann<sup>2</sup>, Gisela Stein<sup>3</sup>, Guenter Stein<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Technical University of Munich, Munich, <sup>2</sup>Statistical Consulting & Data Analysis, Jena, <sup>3</sup>Rosen Pharma, Blieskastel, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, University of Jena, Jena, Germany

**BMC Infectious Diseases submitted**

## Total number (n) of published clinical studies on treatment of urogenital infections with nitroxoline

<b>Study design</b>	<b>Population</b>	<b>Studies (n)</b>	<b>Patients (n)</b>
uncontrolled	adults	15	947
uncontrolled	children	7	259
Controlled vs. norfloxacin	adults	1	100
Controlled vs. TMP/SMX	children	1	48
observational	adults	1	9800
<b>Total</b>		<b>25</b>	<b>11'154</b>

TMP/SMX – trimethoprim/sulfamethoxazole

Vier klinische Studien bei Patientinnen mit unkomplizierter sporadischer<sup>a</sup> oder rezidivierender<sup>b</sup> Zystitis (uUTI). IPD-Metaanalyse

Study #	NTX (n)	Control (n)	UTI (n)	Ther. days	EOT day	TOC day
10 <sup>a</sup>	NTX (67) 250 mg tid	CTX (63) 960 mg bid	uUTI (130)	5	6	12-14
11 <sup>a</sup>	NTX (56) 250 mg tid	CTX (59) 960 mg bid	uUTI (115)	5	6	12-14
13 <sup>a</sup>	NTX (51) 250 mg tid	NFX (54) 400 mg bid	uUTI (105)	5	6	12-14
15 <sup>b</sup>	NTX (60) 250 mg tid	CTX (56) 960 mg bid	rUTI (116)	10	11-13*	21-23
<b>Total</b>	<b>234</b>	<b>232</b>	<b>466</b>	<b>5-10</b>	<b>6-13</b>	<b>12-23</b>

IPD – individuelle Patientendaten; EOT – end of treatment; TOC – test of cure

# Eradikation\* der Bakteriurie

<b>Set</b>	<b>Nitroxoline</b>	<b>Controls</b>	<b>Difference (%) (95%-CI)</b>
mMITT	192/211 (91.0%)	203/213 (95.3%)	-3.4 (-9.7 to 3.0)
PP	184/200 (92.0%)	197/206 (95.6%)	-2.2 (-8.2 to 3.7)
mPP	185/205 (90.2%)	197/210 (93.8%)	-2.9 (-9.9 to 4.1)

\*von  $\geq 10^5$  KBE/ml vor Therapie zu  $< 10^4$  KBE/ml nach Therapie

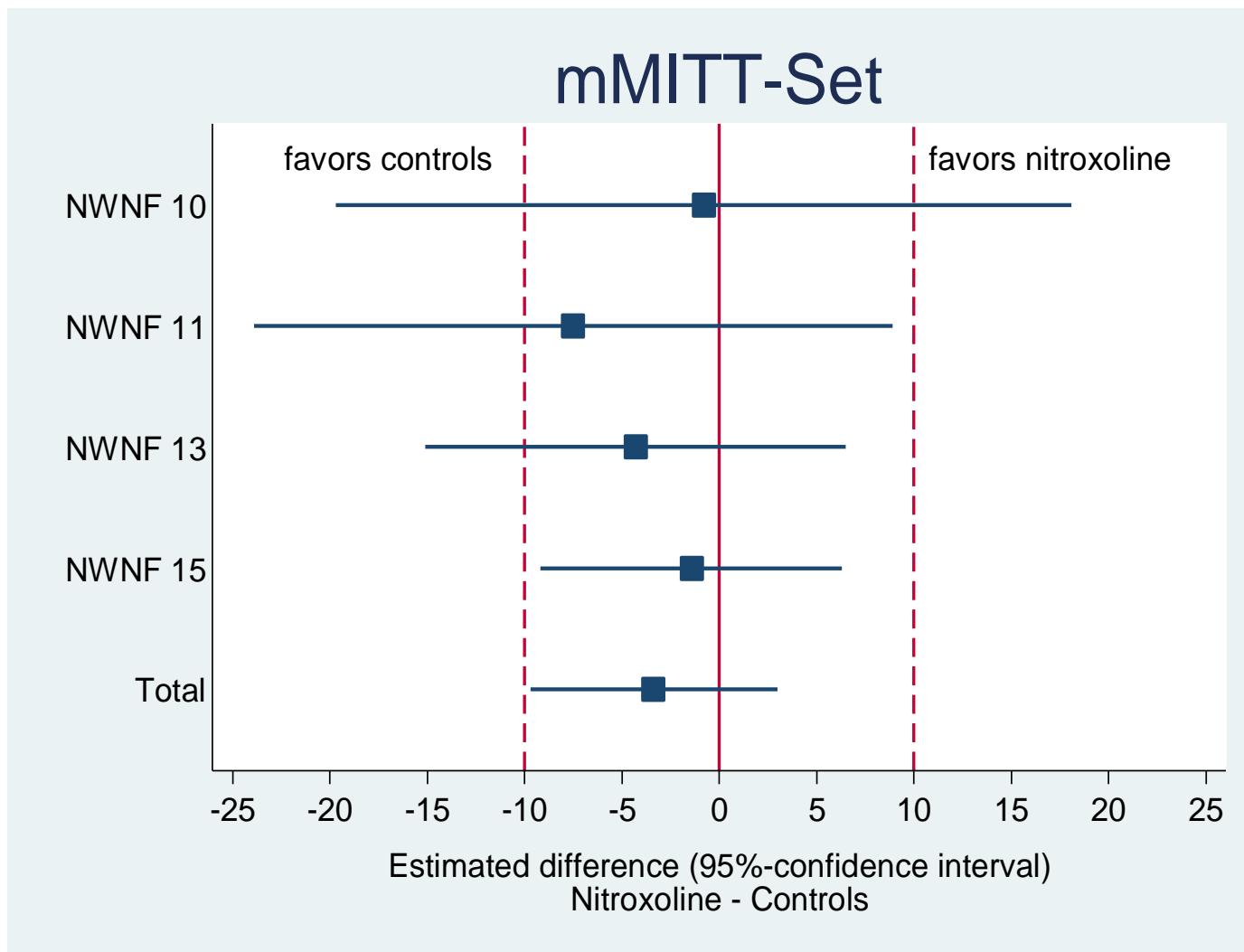
mMITT – modified microbiological ITT – wenigstens eine mikrob. Kontrolle vorhanden

PP – per protocol (test of cure (TOC) vorhanden)

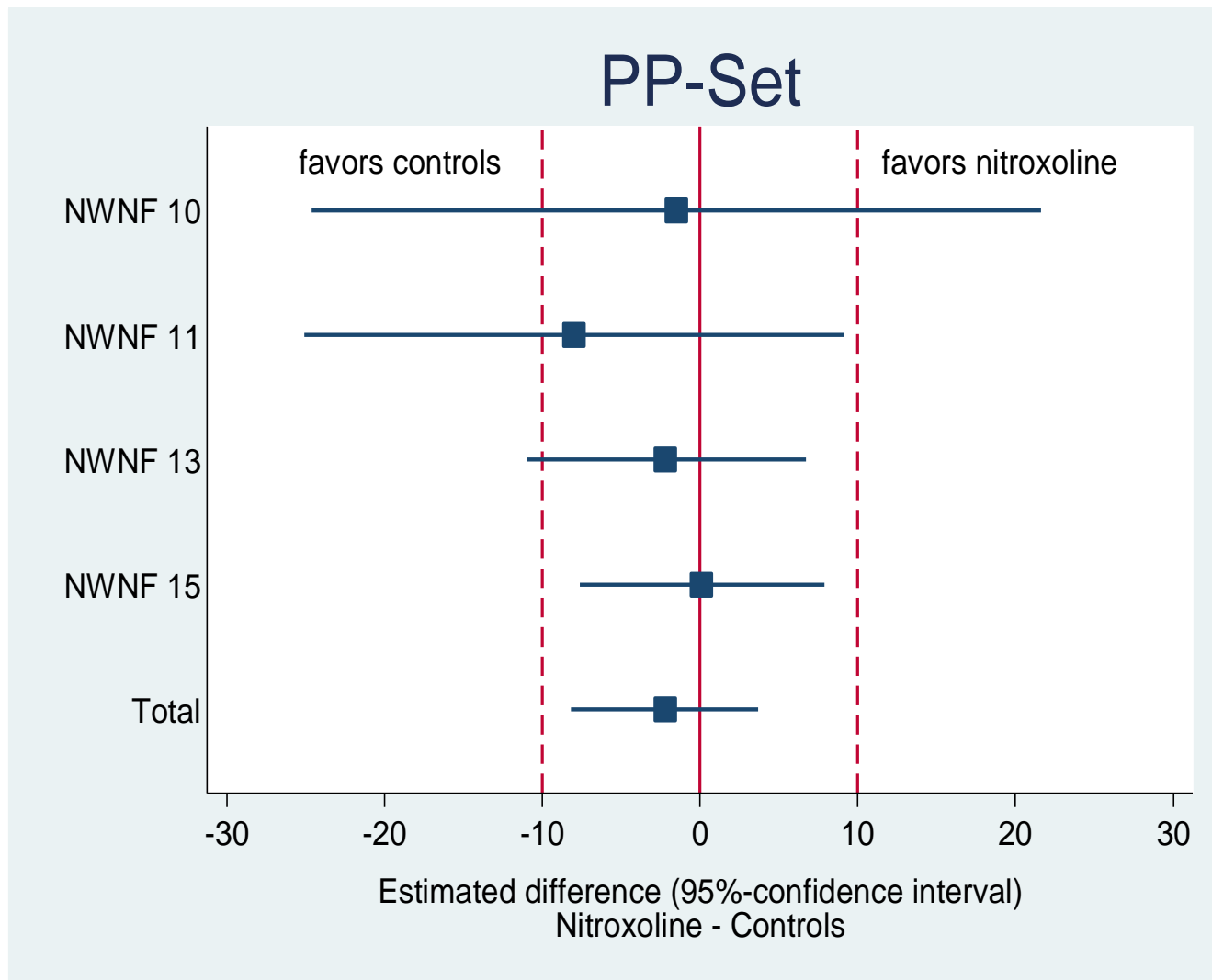
mPP – modified per protocol (Fehlen von TOC – Misserfolg)



Estimated difference (95%-confidence interval) between the microbiological success in the mMITT-Set of patients treated with nitroxoline as compared to controls in the four studies analysed.



Estimated difference (95%-confidence interval) between the microbiological success in the PP-Set of patients treated with nitroxoline as compared to controls in the four studies analysed.



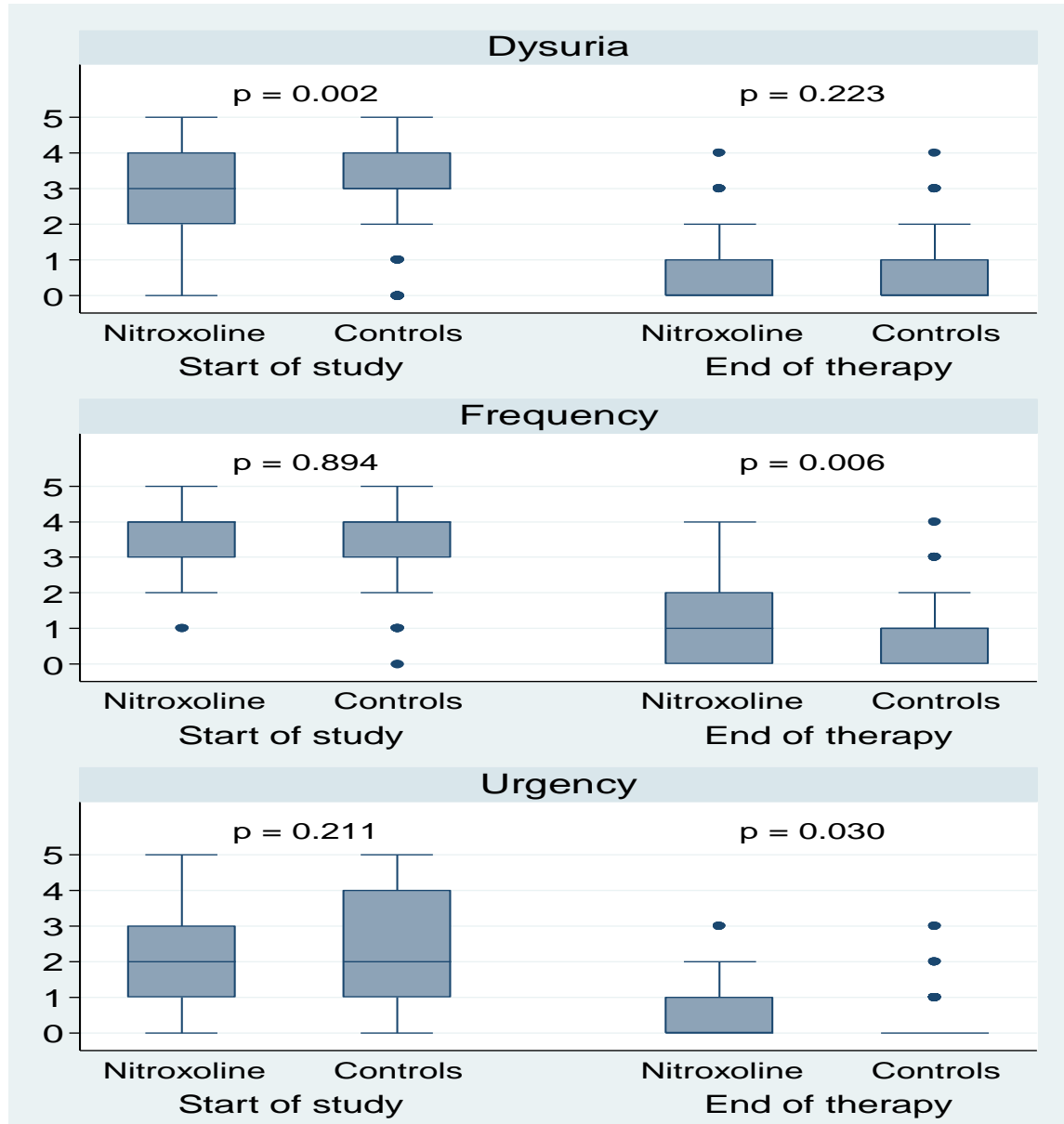
# Microbiological success (eradication of bacteriuria) according to bacterial groups in the PP set

---

	<b>Nitroxoline</b>	<b>Controls</b>
<b>Monoinfection</b>	<b>129/138 (93.5%)</b>	<b>141/145 (97.2%)</b>
- E. coli		
<b>Mixed infection</b>	<b>20/20 (100%)</b>	<b>17/19 (89.5%)</b>
- E. coli		
<b>Monoinfection</b>	<b>28/34 (82.4%)</b>	<b>37/40 (92.5%)</b>
- with Non-E. coli		
<b>Mixed infection</b>	<b>7/8 (87.5%)</b>	<b>2/2 (100%)</b>
- with Non-E. coli		
<b>Total</b>	<b>184/200 (92.0%)</b>	<b>197/206 (95.6%)</b>

---

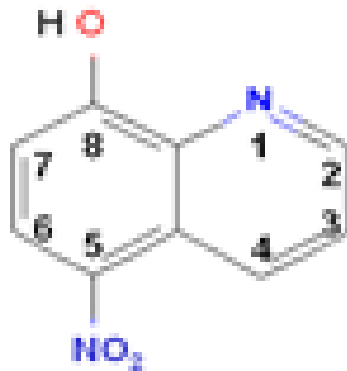
# Clinical efficacy (symptom scoring) in the PP treated by nitroxoline (n=193) and the controls (n= 203) (no assessment in 10 patients)



# Adverse reactions

Adverse Reactions (AEs)	Nitroxoline	Controls
Patients (total)	234 (100%)	232 (100%)
Patients with AEs	23 (9.8%)	18 (7.8%)

- ❖ Only 5 (nitroxoline 3; controls 2) patients discontinued the treatment prematurely because of adverse events.
- ❖ The main adverse events were **gastrointestinal disorders** (nitroxoline 19; controls 9).
- ❖ In 3 patients of each group **allergic reactions** including itching, urticaria and in one case with papules/pustules (nitroxoline) were seen.



# Nitroxolin

(5-Nitro-8-Hydroxyquinolin)  
**Zusammenfassung**

- **Keine Änderung der Erregerempfindlichkeit** über Jahrzehnte
- Vier prospektiv randomisierte **klinische Studien** bei uHWI im Vergleich zu **Cotrimoxazol** und **Norfloxacin** ergab äquivalente Ergebnisse (IPD-metaanalyse)
- **Unerwünschte Wirkungen:** GI Symptome (2,28%), allergische Hautreaktionen (0,35%), andere (0,12%)
- Nitroxolin sollte deshalb auch als ein **Antibiotikum der ersten Wahl** zur Behandlung der **akuten unkomplizierten Zystitis** in die Leitlinien aufgenommen werden

# Altbewährte Antibiotika bei **unkomplizierten** Harnwegsinfektionen

- Fosfomycin
- Nitrofurantoin
  - **Nitroxolin**
- Pivmecillinam

# Versuch einer Abgrenzung zwischen Nitroxolin und Nitrofurantoin

Nitroxolin	Nitrofurantoin
Spektrum erfasst Gram+ und Gram- Keime inkl. <i>Proteus mirabilis</i> <sup>1</sup> . Sehr gute Aktivität gegen <i>E. coli</i> <sup>5</sup>	Spektrum erfasst Gram+ und Gram-, nicht wirksam gegen <i>Proteus mirabilis</i> <sup>1</sup> . Sehr gute Aktivität gegen <i>E. coli</i> <sup>5</sup>
beeinflusst Biofilmsynthese und Struktur reifer Biofilme <sup>3</sup>	Kein Einfluss auf Biofilme beschrieben
verhindert Adhärenz bestimmter uropathogener Keime (sensibel oder resistent), inhibiert Invasion in humane Zellen (536r, NU14r) <sup>4</sup>	Kein Einfluss auf bakterielle Adhärenz und Invasion beschrieben
Urease-Inhibition, keine Harnsteinbildung <sup>2</sup>	Keine Urease-Inhibition beschrieben
keine Altersbeschränkung in der therapeutischen Anwendung vorgeschrieben <sup>1</sup>	Bei älteren Patienten GA beachten! <sup>1</sup>
Vor Verordnung keine aufwendige Leber- und Nierenfunktionsprüfung vorgeschrieben <sup>1</sup>	<u>Vor</u> Einnahme Leber- und Nierenfunktionsprüfung prüfen. Bei Störungen sind erhebliche Probleme möglich. Bei älteren Personen ist stets mit eingeschränkter Nierenfunktion zu rechnen <sup>1</sup>
Bei längerfristiger Anwendung sollten Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden <sup>1</sup>	<u>Während</u> der Therapie Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten notwendig. Strikte Überwachung bei Langzeittherapie <sup>1</sup>
Keine Beschränkung der Anwendungsdauer <sup>1</sup>	Anwendung zur Rezidivprophylaxe nur bis 6 Monate <sup>1</sup>
Gute Verträglichkeit <sup>6</sup>	Gefahr von chron. Lungenfibrose/Polyneuropathien <sup>1</sup>

<sup>1</sup> FI Nitroxolin Stand 3.12, FI Nifurantin Stand 12.10, FI Nitrofurantoin-ratiopharm Stand 3.11, <sup>2</sup> Jonczyk T. et al. Nitroxolin blockiert die Bildung infektiöser Harnsteine durch verschiedene Mechanismen: Eine Alternative zur Behandlung mit Acetohydroxamsäure?. In: Infektiologie Update 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. GMS Publishing House; 2014.Doc14peg36. <sup>3</sup> Sobke A et al. 2012. AAC 56:6021–6025 <sup>4</sup> Ölschläger T. Nitroxoline inhibits in vitro adherence to and invasion of human urinary bladder epithelial cells by uropathogenic bacteria, DGHM 2014, PRP44, <sup>5</sup> Kresken M, Körper-Irrgang B. 2013. 23rd ECCMID, Berlin, 27-30 April:O311], <sup>6</sup> Naber KG et al. 16th ICID, Cape Town, South Africa. Int J Infect Dis 21S1: 49.007:DOI



# Nitrofurantoin (NF)

Die Fachinformation **schränkt den Einsatz von NF** stark ein

- „**NF** darf nur verabreicht werden, wenn effektivere und risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind“

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) 21.05.2011

- Daher ist die Verordnung von **NF** bei einem unkomplizierten Harnwegsinfekt in der Regel als **off-label-Einsatz** anzusehen.



Danke