

Bad Honnef-Symposium 2015

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Strategien zur Bekämpfung multiresistenter Erreger

30./31. März 2015, Königswinter

Integriertes Symposium: Stellenwert von Nitroxolin zur Behandlung von akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen

~~Mikrobiologische und pharmakokinetische~~ Aspekte

Michael Kresken

Wissenschaftlicher Sekretär & Leiter der AG Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Rheinische Fachhochschule Köln

Antiinfectives Intelligence GmbH,

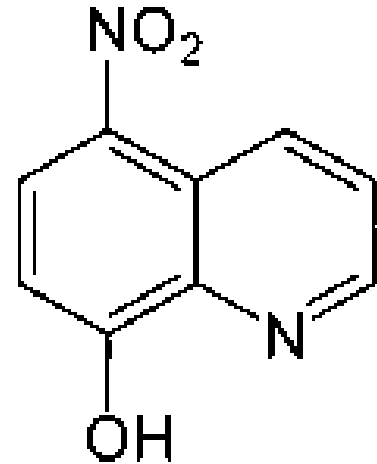
Campus der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

Hintergrund - Wiederentdeckung von Nitroxolin zur Therapie von Harnwegsinfektionen (HWI)

1. Akute HWI gehören zu den häufigsten Infektionskrankheiten (Inzidenz 0,5-0,7 pro Patient und Jahr; 25-30% rezidivierend). Hooton et al. (1996) *N Engl J Med* 335:468-74
2. *Escherichia coli* ist der meist isolierte Erreger bei Patienten mit unkomplizierten, in der Regel ambulant erworbenen HWI (80-90%). Nicolle (2003) *Int J Antimicrob Agents* 22:1-6
3. Zunahme von Resistenzen bei *E. coli* gegen Standard-Antibiotika im ambulanten Bereich in den letzten 10-15 Jahren. Kahlmeter & Poulsen (2012) *Int J Antimicrob Agents* 39:45-51; Lee et al (2011) *J Infect Chemother* 17:440-6; Maraki et al. (2013) *J Microbiol Immunol Infect* 46:202-9

Nitroxolin (NTX)

- 8-Hydroxy-5-nitrochinolin
- Seit 1960 als oral applizierbares Arzneimittel verfügbar
 - Nitroxolin forte (250 mg Kapseln)
 - Nilox[®] midi (150 mg Kapseln)
- Zugelassene Indikationsgebiete in Deutschland:
 - *Akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege*
 - *Rezidivprophylaxe*
- Standarddosierung zur Behandlung akuter HWI:
3x tgl. 250 mg



Article types

Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability

Abstract
Free full text
Full text

Publication dates

5 years
10 years
Custom range...

Species

Humans
Other Animals

[Clear all](#)[Show additional filters](#)

Summary ▾ 20 per page ▾ Sorted by Recently Added ▾

Send to: ▾

Filters: [Manage Filters](#)**Results: 1 to 20 of 65**

<< First < Prev Page 1 of 4 Next > Last >>

- [Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections.](#)

1. Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G.
BMC Infect Dis. 2014 Nov 27;14:628. doi: 10.1186/s12879-014-0628-7.
PMID: 25427651 [PubMed - in process] [Free PMC Article](#)
[Related citations](#)

- [In vitro activity of nitroxoline against Escherichia coli urine isolates from outpatient departments in Germany.](#)

2. Kresken M, Körber-Irrgang B.
Antimicrob Agents Chemother. 2014 Nov;58(11):7019-20. doi: 10.1128/AAC.03946-14. Epub 2014 Sep 2. No abstract available.
PMID: 25182654 [PubMed - in process]
[Related citations](#)

- [The study of the complexes of nitromedicine with cytochrome c and NO-containing aqueous dosage form in the wound treatment of rats.](#)

3. Korobko VM, Melnikova NB, Panteleev DA, Martusevich AK, Peretyagin SP.
Nitric Oxide. 2014 Nov 15;42:62-9. doi: 10.1016/j.niox.2014.08.001. Epub 2014 Aug 15.
PMID: 25135208 [PubMed - in process] [Free Article](#)
[Related citations](#)

- [Nitroxoline induces apoptosis and slows glioma growth in vivo.](#)

4. Lazovic J, Guo L, Nakashima J, Mirsadraei L, Yong W, Kim HJ, Ellingson B, Wu H, Pope WB.
Neuro Oncol. 2015 Jan;17(1):53-62. doi: 10.1093/neuonc/nou139. Epub 2014 Jul 28.
PMID: 25074541 [PubMed - in process]
[Related citations](#)

- [Poly\(L-lactide\) and poly\(butylene succinate\) immiscible blends: from electrospinning to biologically active materials.](#)

5. Stovanova N, Paneva D, Mincheva R, Toncheva A, Manolova N, Dubois P, Rashkov I.

New feature

Try the new Display Settings option -
[Sort by Relevance](#)

Related searches

[nitroxoline cancer](#)

Titles with your search terms

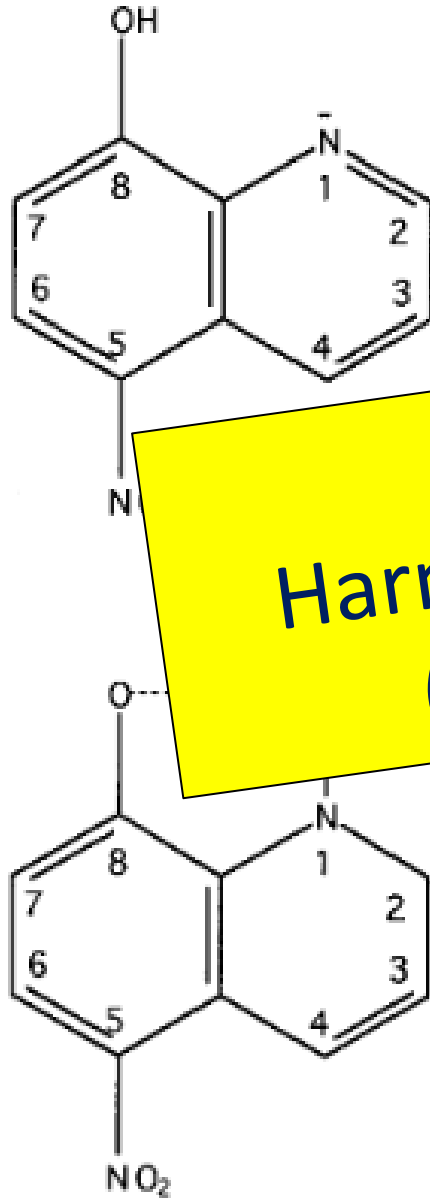
Antibacterial activity of nitroxoline and sulphamethizole alone and in [S Afr Med J. 1978]
Appropriate nitroxoline dosage regimen design.
[Int J Clin Pharmacol Biopharm....]
[Present status of nitroxoline].
[Pathol Biol (Paris). 1987]

[See more...](#)**8 free full-text articles in PubMed Central**

Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on effic [BMC Infect Dis. 2014]
Discovery of Inhibitors of <i>Burkholderia pseudomallei</i> Me [ACS Med Chem Lett. 2013]
Urinary concentrations and antibacterial activities of nitroxoline [Antimicrob Agents Chemother. 2...]

[See all \(8\)...](#)**Find related data**

Nitroxolin – physikochemische Eigenschaften



„antiseptisches
Harnwegstherapeutikum“
(urinary antiseptic)

- bei pH
- bei pH
- assoziiert
- $\text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+}$
- Keine Chelatierung von Na^+ und K^+
- K_{ow} (XLogP3) = 2,1

Nitroxolin – mikrobiologische Aspekte

I. Üblicherweise empfindliche Spezies:
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
β-hämolytische Streptokokken
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia</i> spp.

<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida (Torulopsis) glabrata</i>
<i>Candida guilliermondii</i>
<i>Candida kefir</i>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida pseudotropicalis</i>
<i>Candida tropicalis</i>
II. Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können:
<i>Enterococcus</i> spp.
koagulase-negative Staphylokokken
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Serratia</i> spp.
III. Von Natur aus resistente Spezies:
<i>Burkholderia cepacia</i> ¹⁾
<i>Pseudomonas</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ¹⁾

¹⁾ früher *Pseudomonas*

Nitroxolin – mikrobiologische Aspekte

Pathol Biol (Paris). 1986 Nov;34(9):1001-5.

[In vitro activity of nitroxoline on urogenital mycoplasmas].

[Article in French]

Bonissol C, Pua K, Stoilkovic B.

Int J Antimicrob Agents. 2001 Dec;18(6):579-82.

In vitro activity of the chelating agents nitroxoline and oxine against Mycobacterium bovis BCG.

Murugasu-Oei B¹, Dick T.

Nitroxolin – mikrobiologische Aspekte

- Diskutierter Wirkmechanismus
 - Hemmung der RNA-Polymerase durch Chelatierung von Mn^{2+} und Mg^{2+} Fraser & Creanor (1974) Eur J Biochem 46:67-73

Table 3 – Bacterial spectrum in 2927 female patients with bacteriuria^a

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology

Infections

Surveillance Study in Europe and Antimicrobial Resistance with Cystitis (ARESC): Impl

Kurt G. Naber^{a,*,1}, Giancarlo Schito^{b,1},

^a Technical University of Munich, Munich, Germany

^b Institute of Microbiology, University of Genova, Genova, Italy

^c Department of Urology, Hopital Foch, Suresnes, France

^d Fundació Puigvert, Autonomous University of Barcelona, Bar

^e Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, Univer

Species	Number (%)
<i>Escherichia coli</i>	2315 (76.70%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	107 (3.54%)
<i>Proteus mirabilis</i>	104 (3.45%)
<i>Enterobacter species^b</i>	34 (1.13%)
<i>Citrobacter species^c</i>	29 (0.96%)
Other Enterobacteriaceae ^d	36 (1.19%)
Non-Enterobacteriaceae ^e	6 (0.20%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	32 (1.06%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	108 (3.58%)
Other coagulase negative staphylococci ^f	68 (2.25%)
<i>Enterococcus species^g</i>	123 (4.08%)
<i>Streptococcus species^h</i>	56 (1.86%)
Total strains	3018 (100%)

^a cfu >10⁴/ml; uropathogens tested in the central laboratory.

^b *E. aerogenes* (13), *E. cloacae* (18), *E. sakazakii* (2), *Enterobacter species* (1).

^c *C. brackii* (2), *C. freundii* (1), *C. koseri* (26).

^d *Hafni alvei* (1), *Klebsiella ornithinolytica* (6), *K. oxytoca* (6), *K. terrigena* (4), *Klebsiella species* (2), *Morganella morganii* (3), *Pantoea species* (2), *Serratia marcescens* (2), *S. odorifera* (6), *S. ficaria* (1), *S. liquefacens* (1), *Salmonella species* (2).

^e *Pseudomonas aeruginosa* (5) and *Burkholderia cepacia* (1).

^f *Streptococcus bovis* (2), *S. capitis* (1), *S. epidermidis* (19), *S. haemolyticus* (4), *S. hominis* (5), *S. lentus* (2), *S. lugdunensis* (2), *S. mitis* (2), *S. simulans* (1), *S. warneri* (5), *S. Xyloso* (14), *Staphylococcus species* (9), *Micrococcus species* (2).

^g *E. faecalis* (120), *E. faecium* (2), *Enterococcus species* (1).

^h *S. agalactiae* (54), *Streptococcus species* (2).

Untersuchungen zur In-vitro-Aktivität von NTX

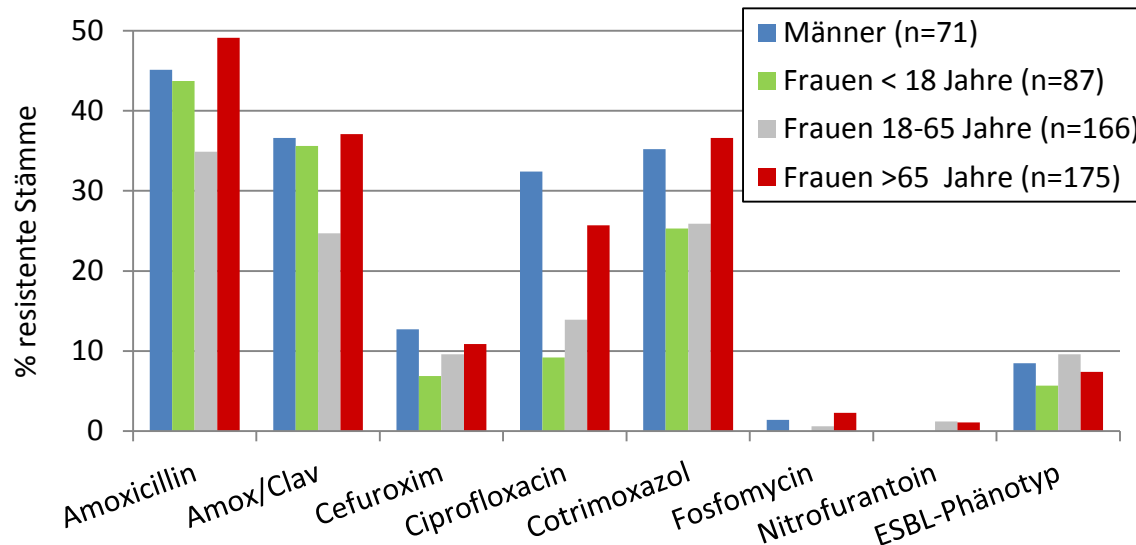
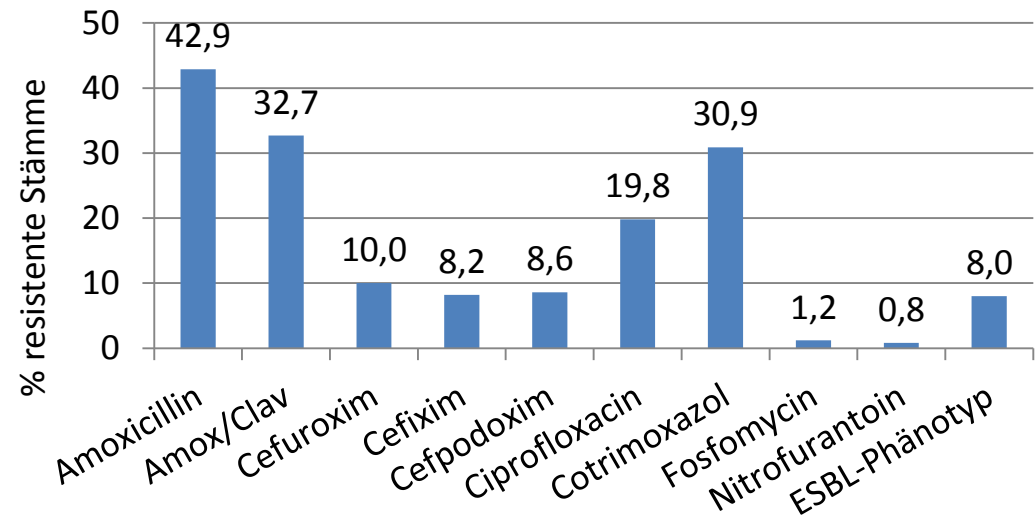
- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- *P. mirabilis*
- *S. saprophyticus*

Untersuchungen zur In-vitro-Aktivität von NTX (MHK-Verteilungen)

- **Kresken & Körber-Irrgang, 2014** (n=499; *E. coli* Urinisolate aus der ambulanten Versorgung; PEG Resistenzstudie 2010, Teilprojekt N) *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:7019-20
- **Körber-Irrgang & Kresken, 2014** (n=201; uropathogene Stämme von *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. saprophyticus*) 24. Jahrestagung der PEG, 2014, Weimar: Poster Nr. 19
- **Jacobs et al., 1978** (n=200; diverse Spezies, Urinisolate sowie Isolate aus diversem Untersuchungsmaterial) *S Afr Med J.* 1978;54:959-62
- **Opferkuch, 1986** (n=1.928; diverse Spezies, Isolate aus diversem Untersuchungsmaterial) *unpubliziert*
- **Marre, 2005** (n=232; diverse Spezies; Urinisolate aus der ambulanten Versorgung); *unpubliziert*
- **Sobke et al., 2013** (n=893; diverse Spezies, Isolate aus diversem Untersuchungsmaterial) 23rd ECCMID 2013, Berlin, AB: P895

In-vitro-Aktivität von NTX gegen Urinisolate von *E. coli* PEG 2010, Teilprojekt N

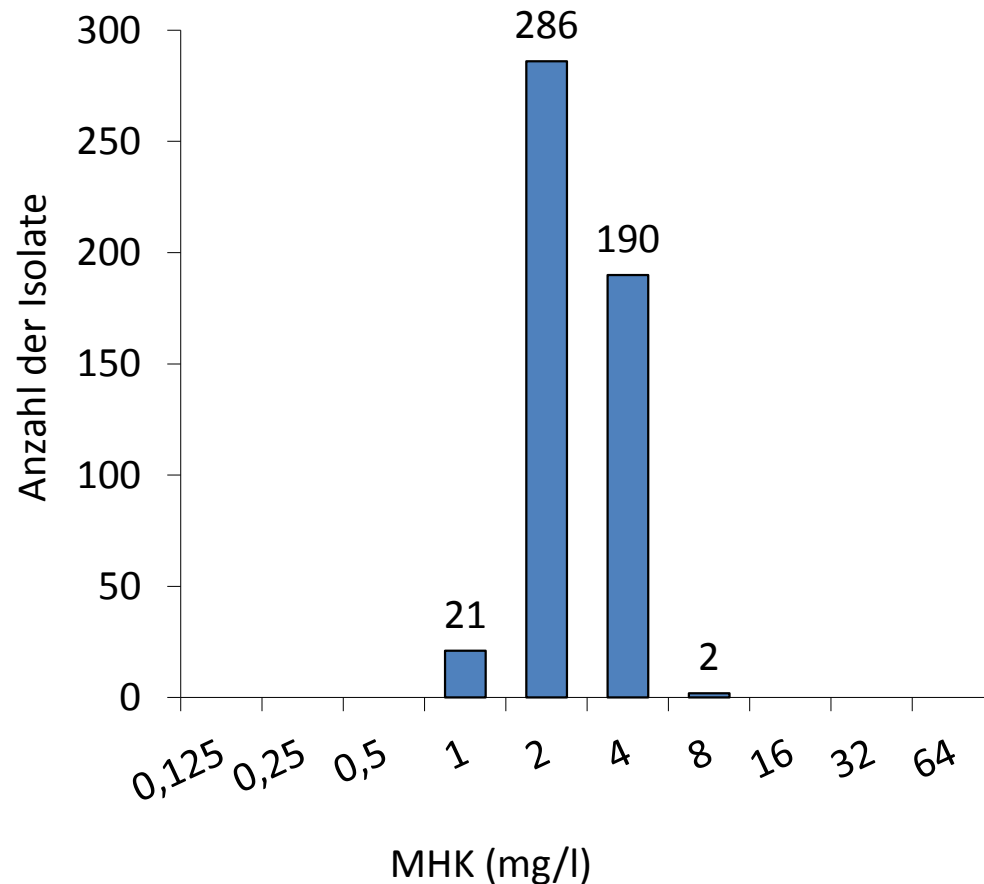
Parameter	
Anzahl der Stämme	499
Alter der Patienten (Jahre) Median (Q1;Q3)	59 (26;74)
% weibliche Patienten	85,8
< 18 Jahre (%)	17,4
18-65 Jahre (%)	33,3
> 65 Jahre (%)	35,1
% männlich Patienten	14,2



Phänotyp	n	%
Isolate sensibel gegen AMX, SXT, CIP, CXM	254	50,9
Isolate resistent gegen AMX, SXT, CIP, CXM	29	5,8

AMX, Amoxicillin; SXT, Cotrimoxazol;
CIP, Ciprofloxacin; CXM, Cefuroxim

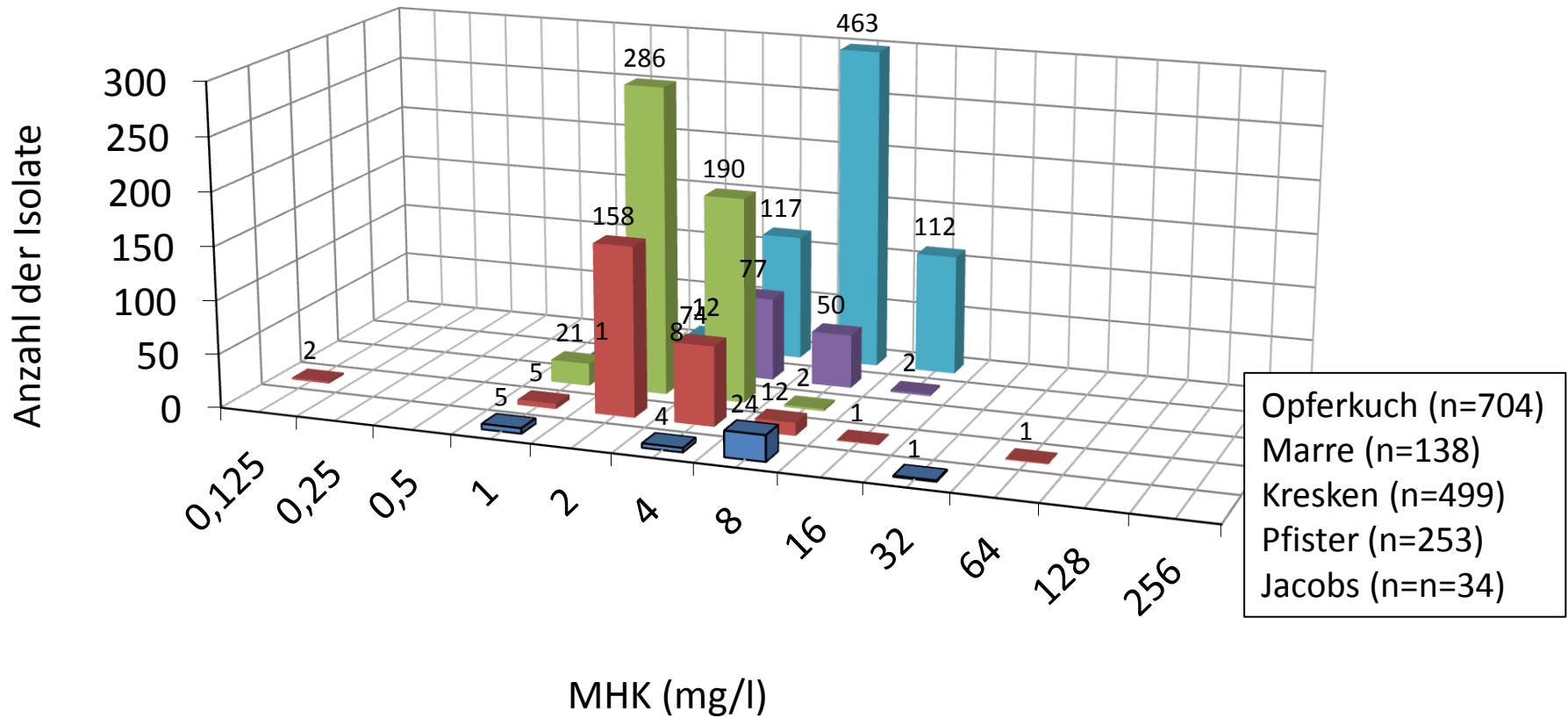
Eigene Untersuchungen – *E. coli* - Studienpopulation



Phänotyp (n)	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Alle Isolate (499)	2	4
Sensibel gegen AMX, SXT, CIP, CXM (254)	2	4
Resistent gegen AMX, SXT, CIP, CXM (29)	2	4
Isolate von Männern (71)	2	4
Isolate von Frauen <18 J. (87)	2	4
Isolate von Frauen 18-65 J. (166)	2	4
Isolate von Frauen >65 J. (175)	2	4

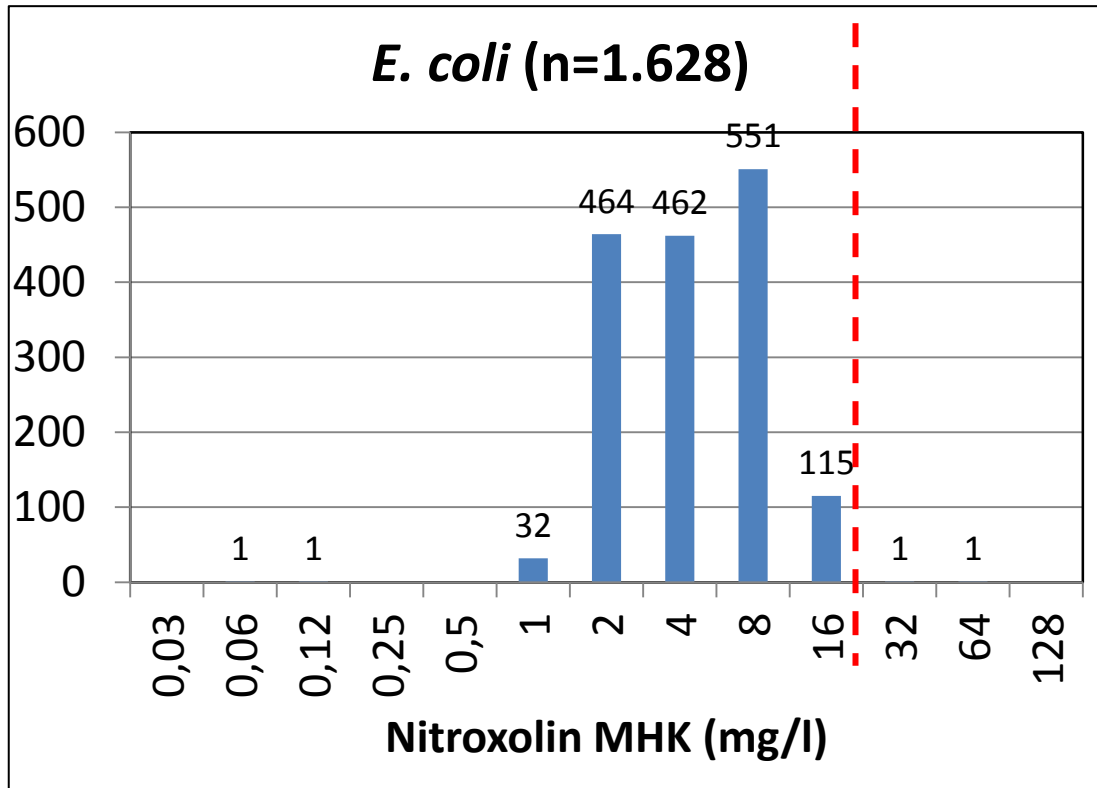
AMX, Amoxicillin; SXT, Cotrimoxazol;
CIP, Ciprofloxacin; CXM, Cefuroxim

MHK-Verteilung – *E. coli* – Nitroxolin (n=1.628)



Escherichia coli

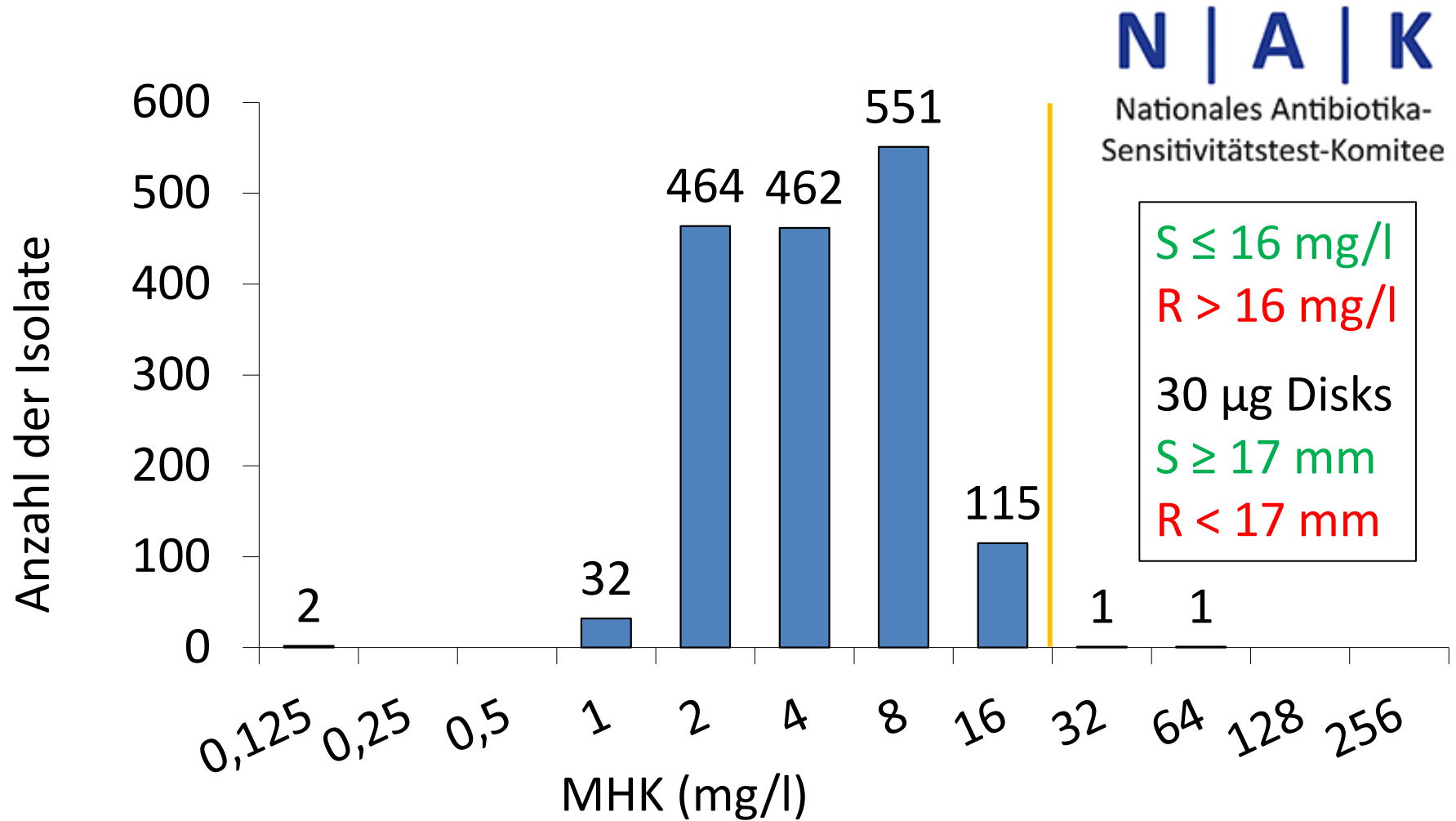
E. coli (n=1.628)



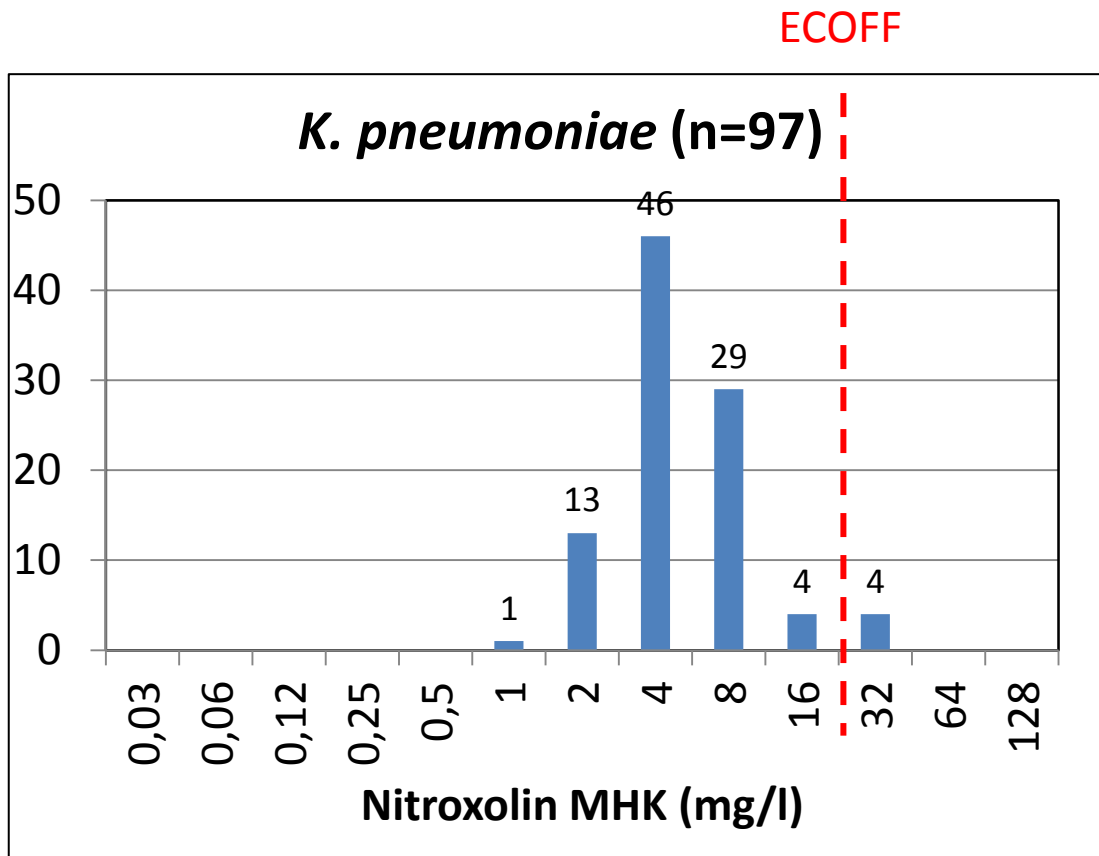
ECOFF

Studie	Modalwert (mg/l)
Kresken (n=499)	2
Marre (n=138)	4
Opferkuch (n=704)	8
Pfister (n=253)	2
Jacobs (n=34)	8

Empfindlichkeit – *E. coli* – Nitroxolin (n=1.628)

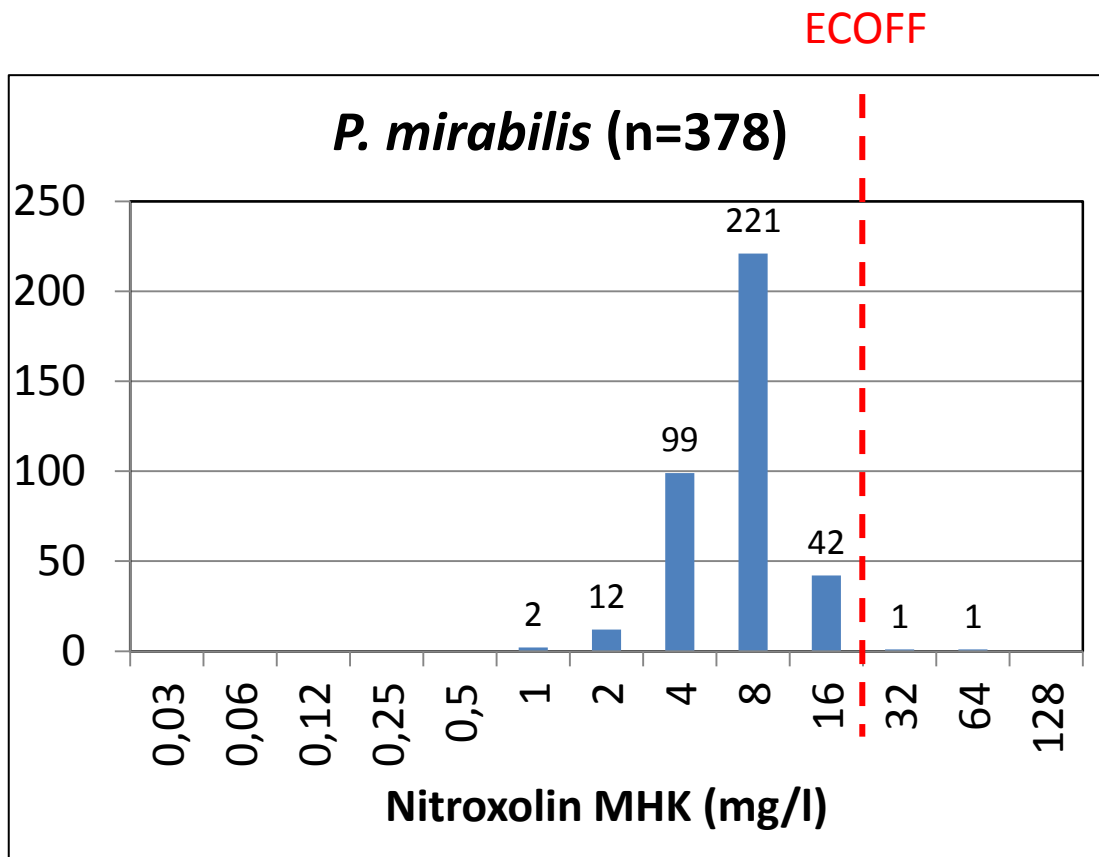


Klebsiella pneumoniae



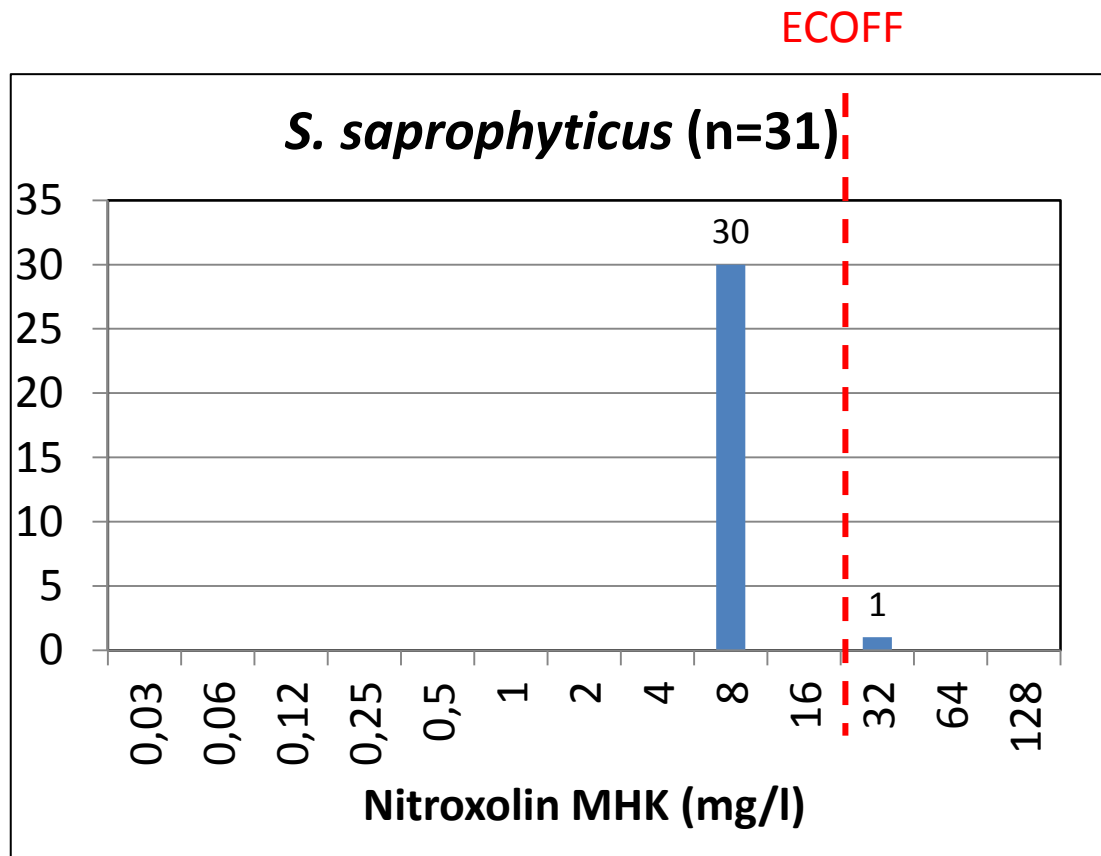
Studie	Modalwert (mg/l)
Kresken (n=30)	4
Marre (n=17)	8
Opferkuch	-
Pfister (n=50)	4
Jacobs	-

Proteus mirabilis



Studie	Modalwert (mg/l)
Kresken (n=101)	8
Marre (n=6)	8
Opferkuch (n=159)	8
Pfister (n=100)	8
Jacobs (n=12)	16

Staphylococcus saprophyticus



Studie	Modalwert (mg/l)
Kresken (n=30)	8
Marre (n=1)	32
Opferkuch	-
Pfister	-
Jacobs	-

Einfluss des pH auf die In-vitro-Aktivität von NTX

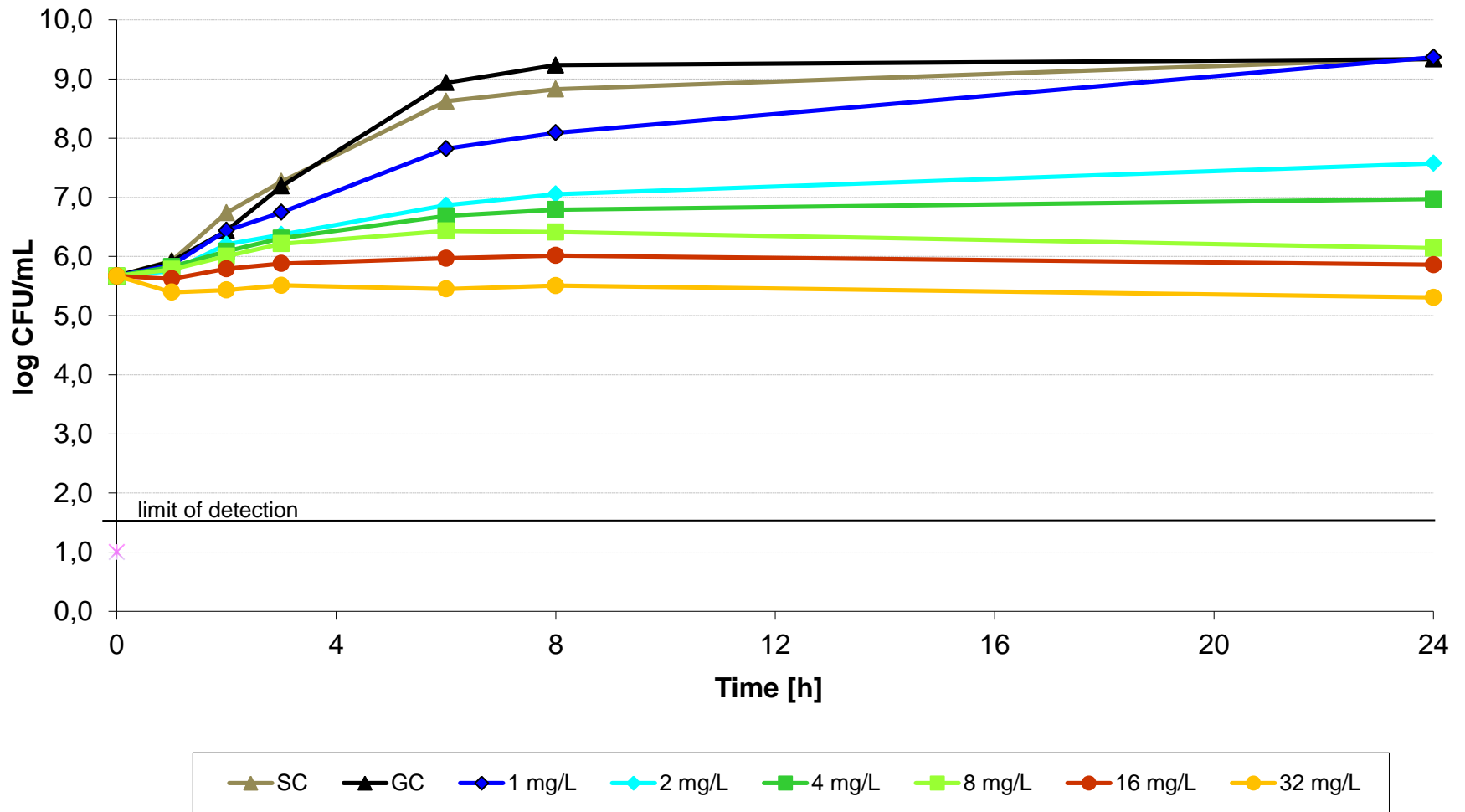
Spezies (n)	MHK-Bereich (Modalwert) [mg/l]		
	pH 5,5	pH 7,4	pH 8,0
<i>E. coli</i> (9)	0,5 – 4 (2)	2 – 8 (2)	2 – 8 (4)
<i>K. pneumoniae</i> (9)	2 – 32 (4)	2 – 32 (8)	2 – 32 (8)
<i>K. oxytoca</i> (1)	4	8	16
<i>P. mirabilis</i> (3)	0,25 – 0,5	8	8 - 16
<i>S. saprophyticus</i> (3)	1 – 4	8 - 16	16 - 32
<i>S. aureus</i> (2)	0,5 - 2	2 - 8	8

Einfluss zweiwertiger Kationen auf die In-vitro-Aktivität von NTX

<i>E. coli</i> strain	MIC ^a (μg/ml) with the following cations at the indicated concn (mM):											
	Control ^b	Ca ²⁺				Mg ²⁺				Mn ^{2+c}		
		0.1	1	10	50	0.1	1	10	50	0.1	1	10
AL46	8	8	8	8	8	8	8	16	32	16	16	32
J96	4	4	4	4	4	4	4	8	16	8	32	32
K12	8	8	8	8	8	8	8	16	32	8	32	32

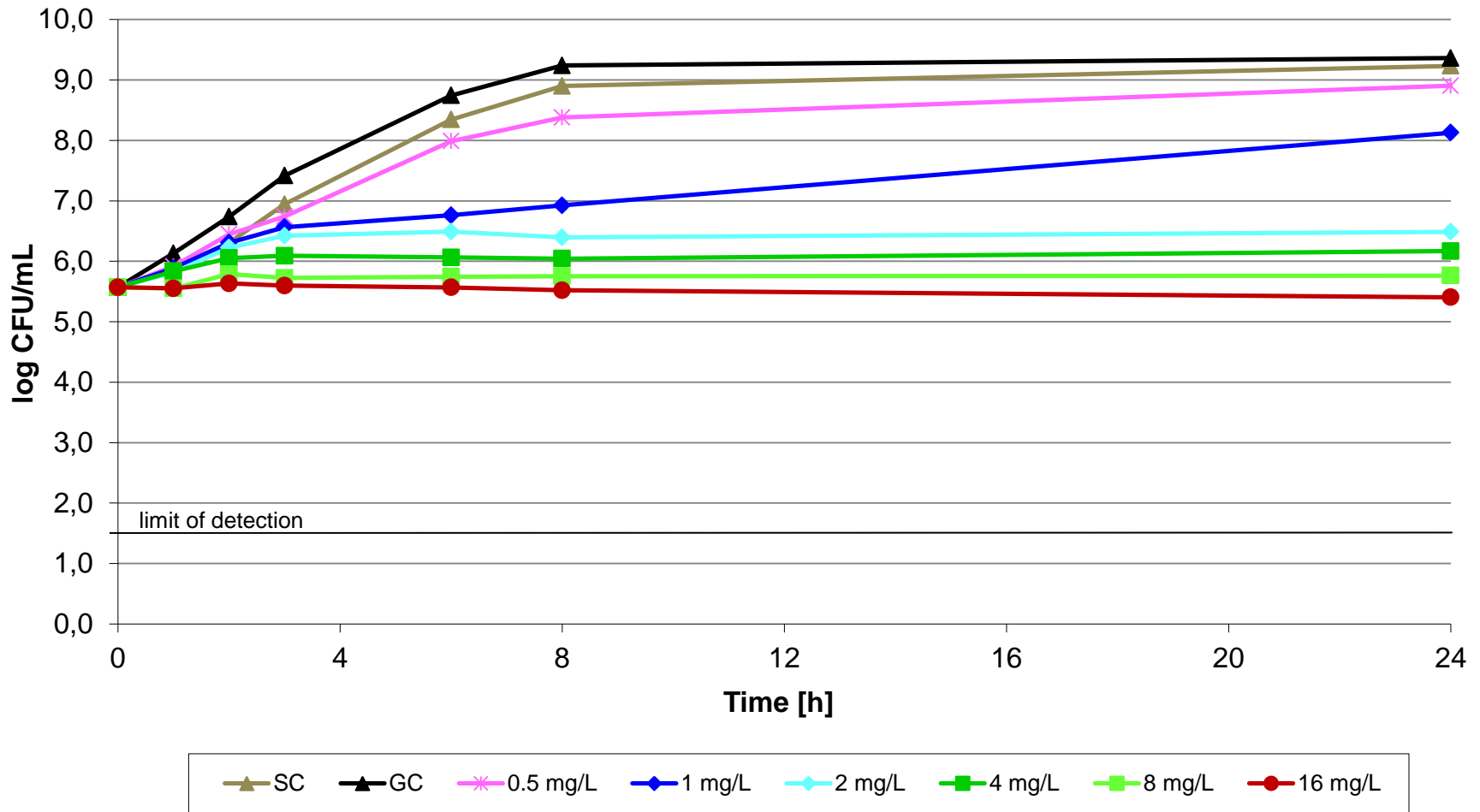
Eigene Untersuchungen – NTX – Absterbekinetik

E. coli 100-3-32 - pH 7,4 (MHK_{Makrodilution} 4 mg/l)

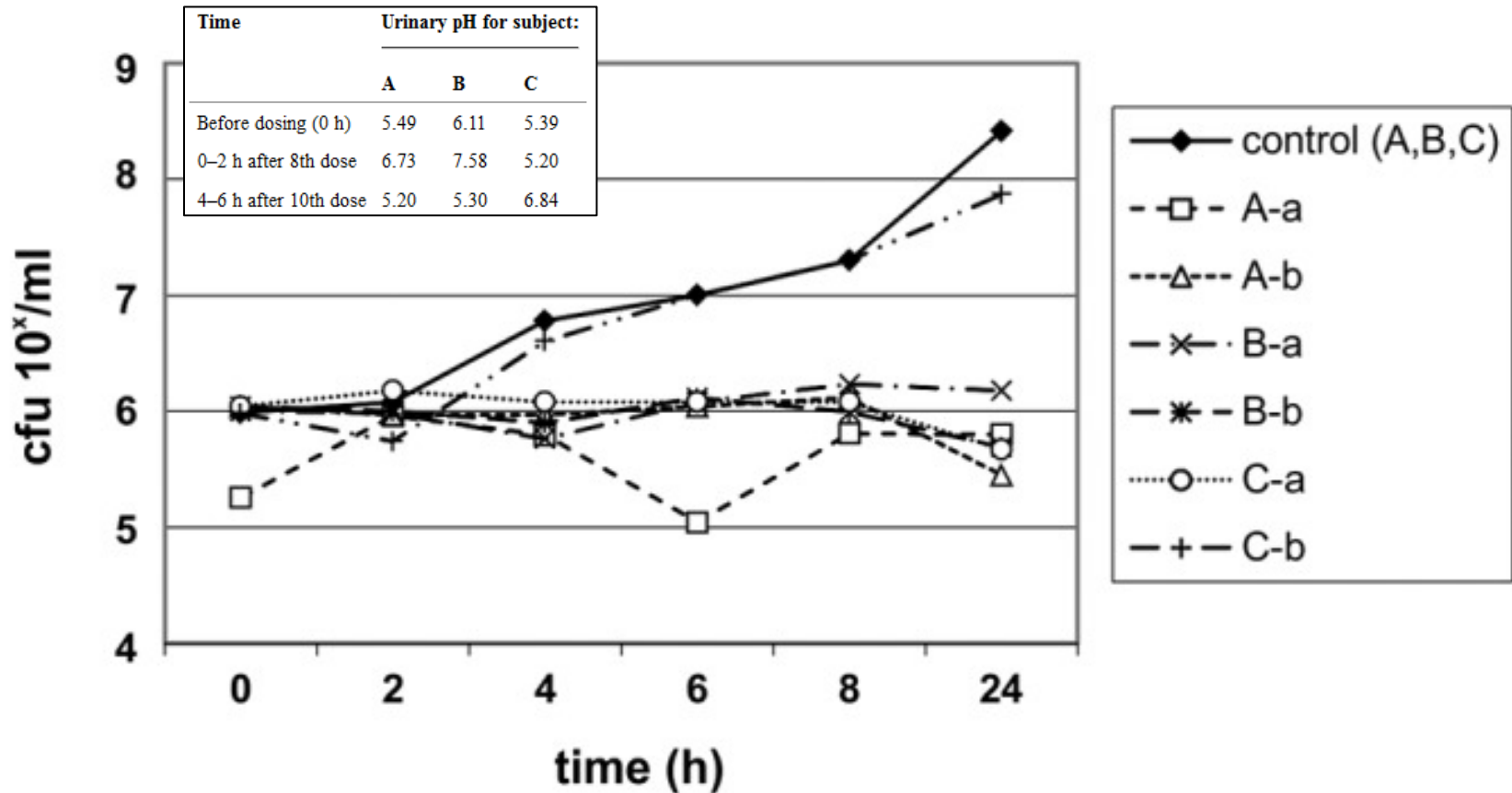


Eigene Untersuchungen – NTX – Absterbekinetik

E. coli 100-3-32 - pH 5,5 (MHK_{Makrodilution} 2 mg/l)



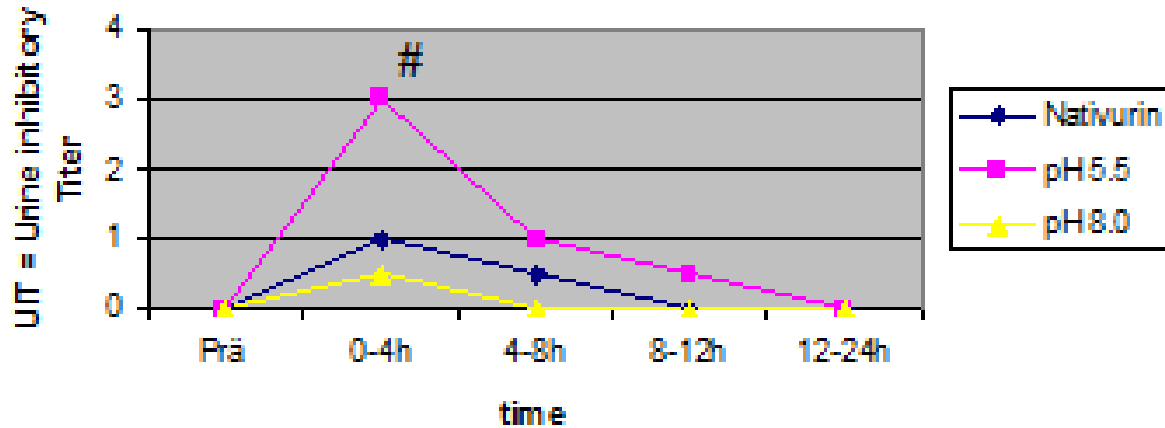
Urinary bactericidal kinetics for *E. coli* ATCC 25922 in three volunteers* - NTX at 250 mg t.i.d. - MIC 2 mg/L



*In volunteers A, B, and C, using urine samples collected 0 to 2 h after the eighth dose (a) and 4 to 6 h after the 10th dose (b)

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

UIT

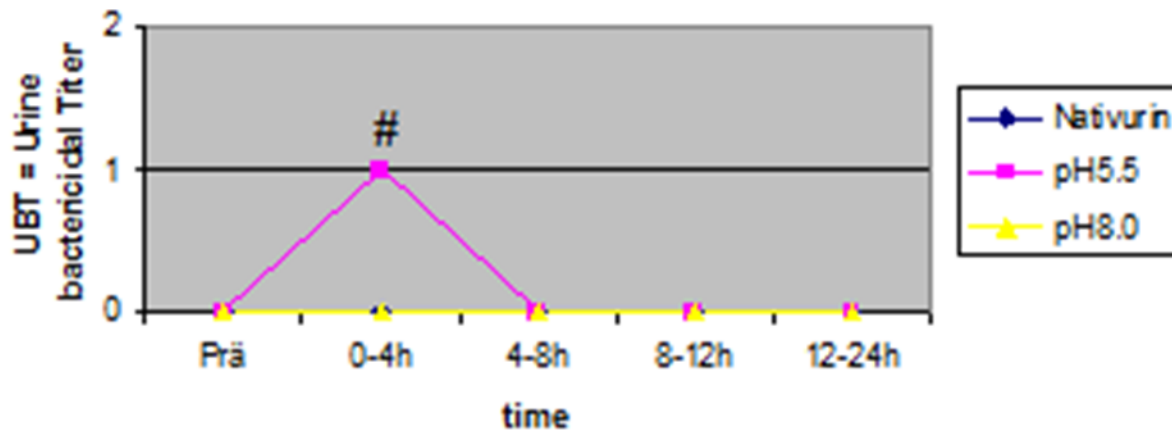


Urininhibitorische Titer (**UIT**) und Urinbakterizide Titer (**UBT**) nach oraler Gabe von 250mg Nitroxolin bei unterschiedlichem Urin pH für

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

Nitroxolin – mikrobiologische Aspekte

- Hemmung der Adhäsion von *E. coli* an Epithelzellen in Gegenwart subinhibitorischer Konzentrationen
Karam et al. (1988) Pathol Biol (Paris) 36:452-5
 - In vitro: 90% (MHK/4), 87% (MHK/8), und 70% (MHK/16)
 - In vivo (nach oraler Gabe von 400 mg mit 1:16 verdünntem Urin): 70% (1 h 30), 87% (2 h 30)
- Hemmung der Adhäsion von *E. coli* an die Oberfläche von Blasenkathetern *Bourlioux et al. (1989) Pathol Biol (Paris) 37:451-4*

Nitroxolin – mikrobiologische Aspekte

- Bei Kindern keine Beeinflussung der Intestinalflora
Lambert-Zechovsky et al. (1987) Pathol Biol (Paris) 35:669-72
- In der Literatur finden sich keine Untersuchungen zur Bestimmung der Resistenzentwicklung mittels Mutation und serieller Passagierung

Zusammenfassung

- NTX erfasst ein breites Spektrum Gram-negativer und Gram-positiver Bakterien sowie *Candida* spp. u.a. (einschl. der Erreger akuter HWI).
- NTX-resistente Stämme bzw. Stämme mit verminderter NTX-Empfindlichkeit (MHK > 16 mg/l) sind (bisher) sehr selten.
- Eine Kreuzresistenz zwischen NTX und anderen Antibiotika besteht (z. Zt. offensichtlich) nicht.
- Der Wirkmechanismus von NTX beruht auf der Chelatierung von Mn^{2+} und Mg^{2+} .
- Die In-vitro-Aktivität von NTX wird vom pH und der Mg^{2+} -Konzentration beeinflusst.
- NTX hemmt die Adhäsion von *E. coli* an Epithelzellen und an die Oberfläche von Blasenkathetern.
- NTX stellt eine vielversprechende Option zur Therapie von akuten HWI dar.