



Klinische Erfahrungen mit Nitroxolin zur Behandlung von akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Kurt G. Naber

PEG-Bad Honnef Symposium, 31. März 2015

Altbewährte Antibiotika bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen

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

Nitroxolin – pharmakokinetische Aspekte

- Nahezu vollständige Resorption¹
- Proteinbindung 10%¹
- Elimination größtenteils renal, überwiegend in Form von glucuronierten und sulfatierten Konjugaten¹⁻³

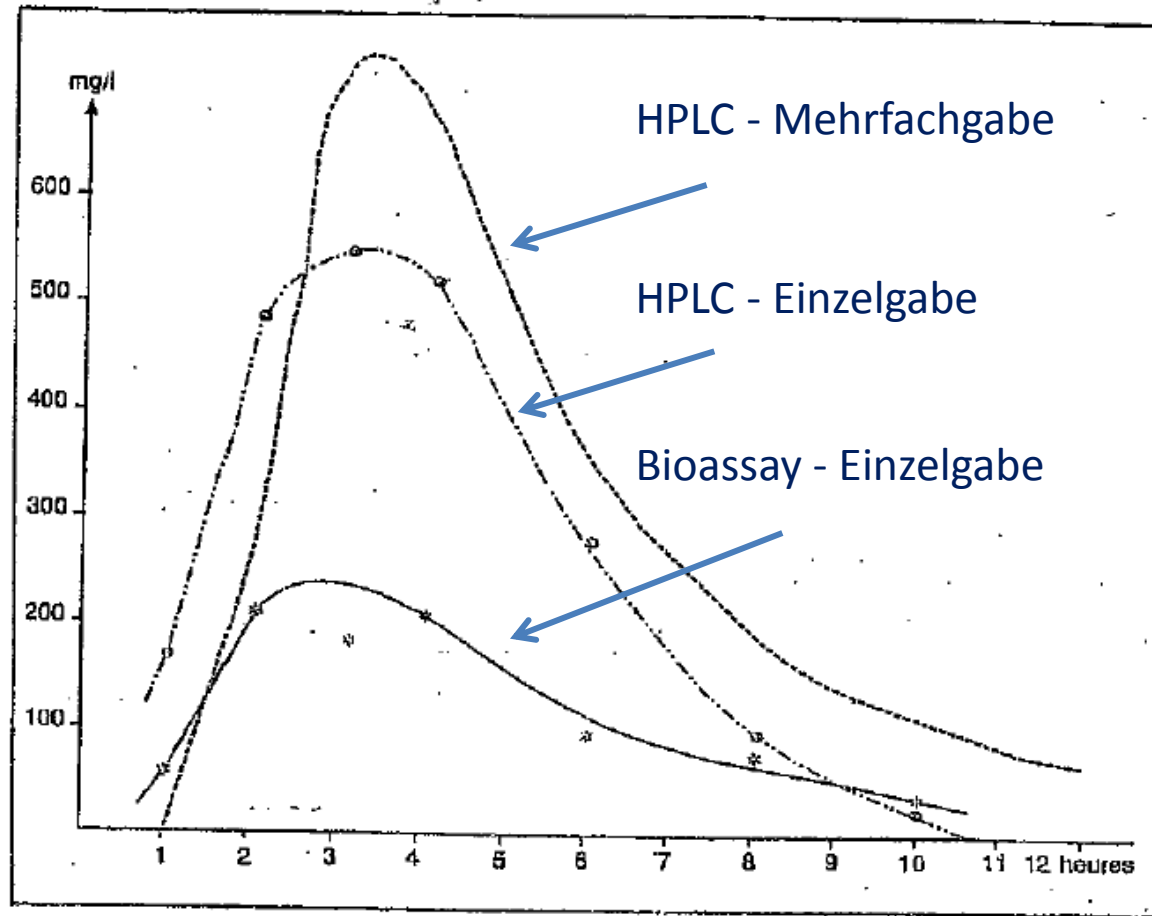
Dosierung	1x 200 mg ²	3x 200 mg ²	3x 250 mg ¹
Cmax (mg/l)	5,59 ± 3,15	8,83 ± 6,06	6,09 - 7,78
Tmax (h)	1,75 ± 1,04	1	1 - 1,5
T _½ (h)	2,63 ± 2,66		Ca. 2 h
AUC (mg · h/l)	32,34 ± 11,34		15,11 ± 17,68

¹Fachinformation Nitroxolin forte

²Bergogne-Berezin et al (1987) Pathol Biol (Paris) 35:873-8

³Wagenlehner et al. (2014) Antimicrob Agents Chemother 58:713-21

Nitroxolin – Urinkonzentrationen



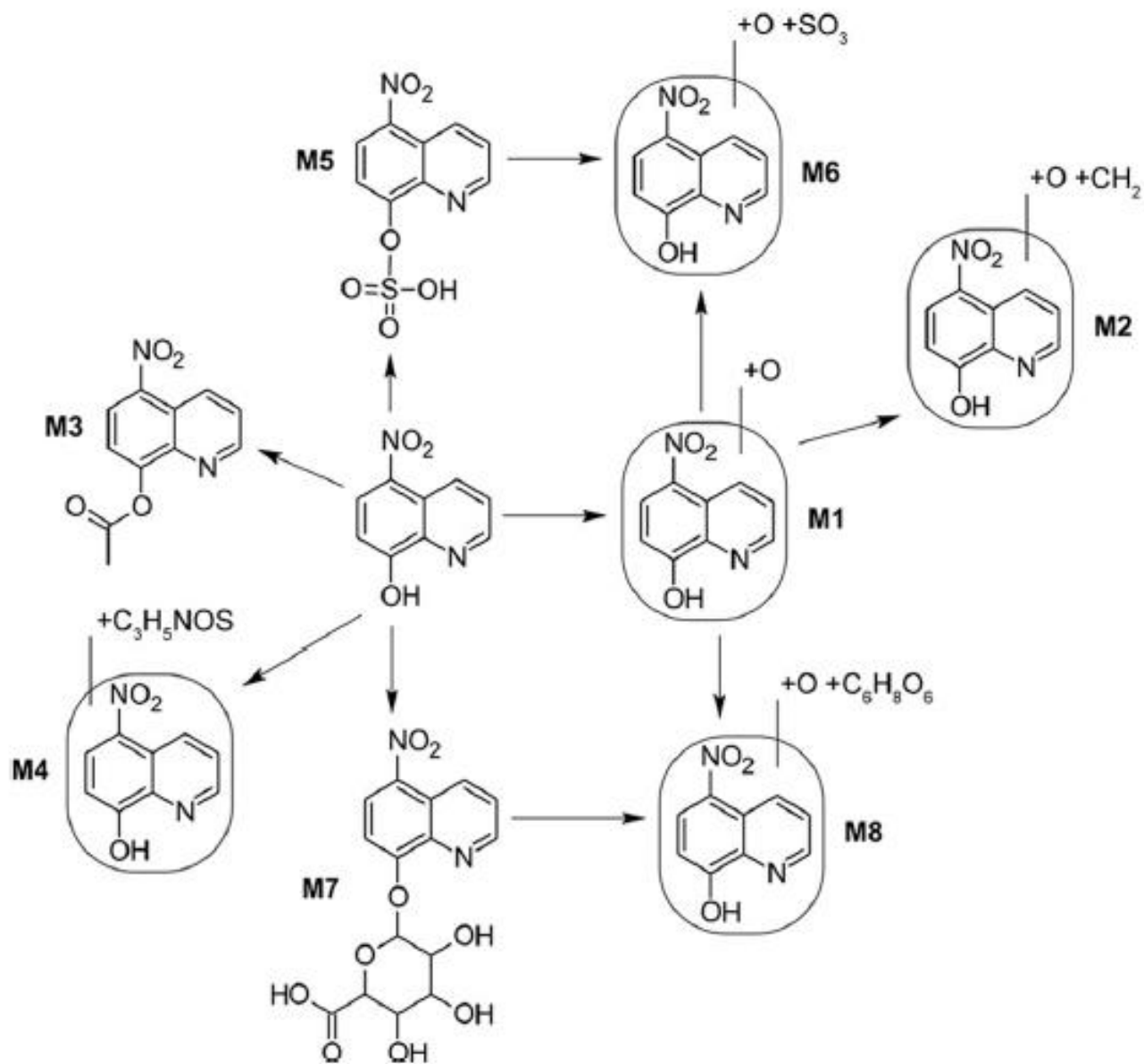


FIG 4 Metabolism of nitroxoline in urine.

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

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

^a M5, nitroxoline sulfate; M7, nitroxoline glucuronide.

^b NA, not applicable.

Urinkonzentrationen von Nitroxolin (NTX)*

Std.	0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-10
Mikrobiologische Bestimmung (mg/l)							
NTX mikro	46±56	216±137	187±134	220±131	105±83	84±71	60±34
HPLC (mg/l)							
NTX frei	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
NTX conj.	160±180	481±534	542±333	516±295	289±279	115±64	57±33
NTX total	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

Urin-**K**onzentrationen und - **A**usscheidung

Sammelperiode	Nitroxolin		Nitroxolinsulfat	
Std.	K (mg/l)	A (mg)	K (mg/l)	A (mg)
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
0-24		0.51±0.10		29.2±10.2

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections

Kurt G Naber^{1*}, Hiltrud Niggemann², Gisela Stein³ and Guenter Stein⁴

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Table 1 Total number (n) of published clinical studies on treatment of urogenital infections with nitroxoline as found by the narrative literature search

Study design	Population	Studies (n)	Patients (n)
Uncontrolled	Adults	15	947
Uncontrolled	Children	11	259
Controlled vs. norfloxacin	Adults	1	100
Controlled vs. TMP/SMX	Children	1	48
Observational	Adults	1	9,800
Total		29	11,154

TMP/SMX – trimethoprim/sulfamethoxazole.

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

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

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

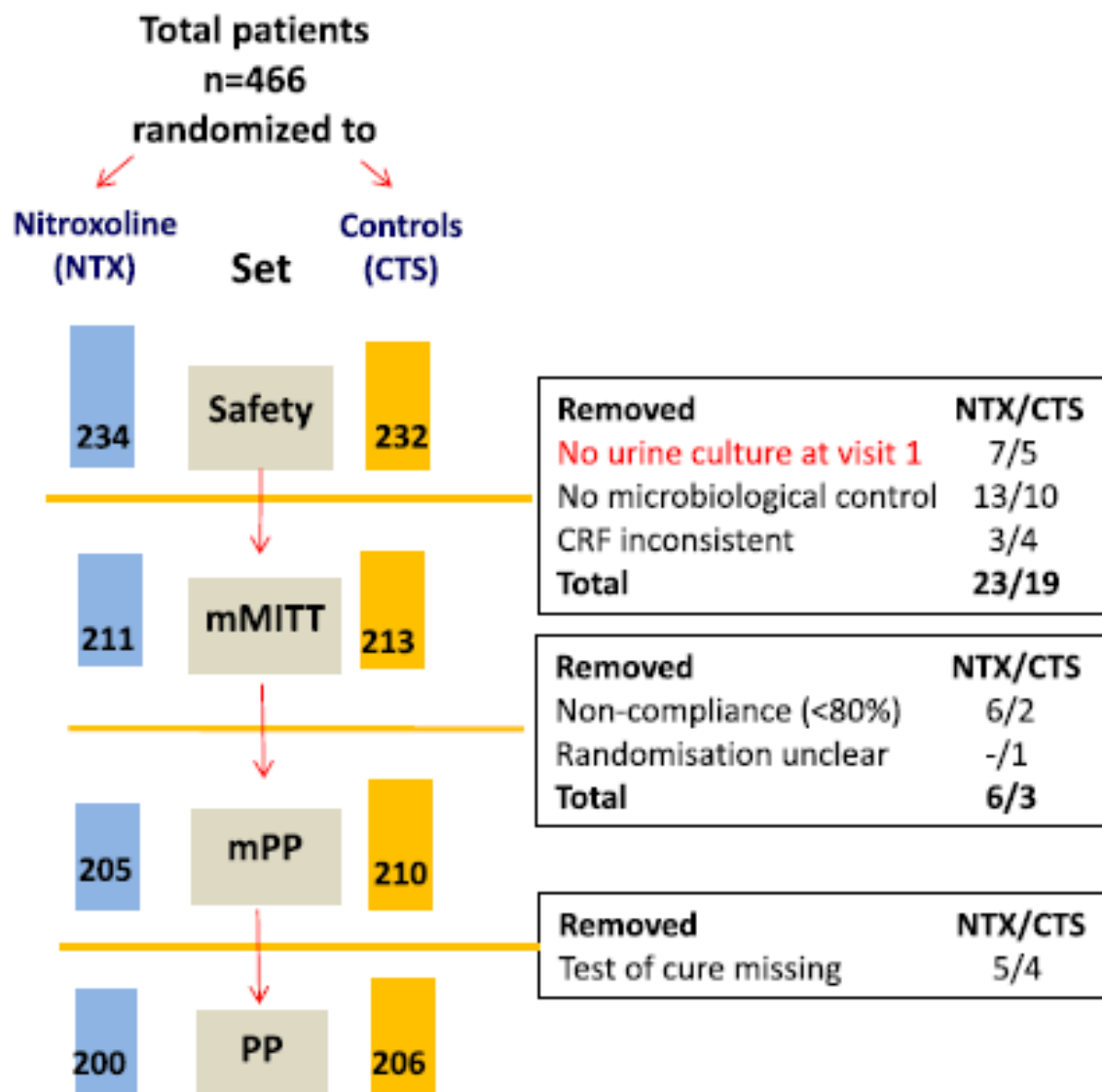


Figure 1 Diagram showing flow of patients participating in the four studies on treatment with nitroxoline or with a control antibiotic, cotrimoxazole or norfloxacin. mMITT-modified microbiological intention to treat; mPP-modified per protocol; PP-per protocol.

Eradikation* der Bakteriurie

Set	Nitroxoline	Controls	Difference (%) (95%-CI)
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)

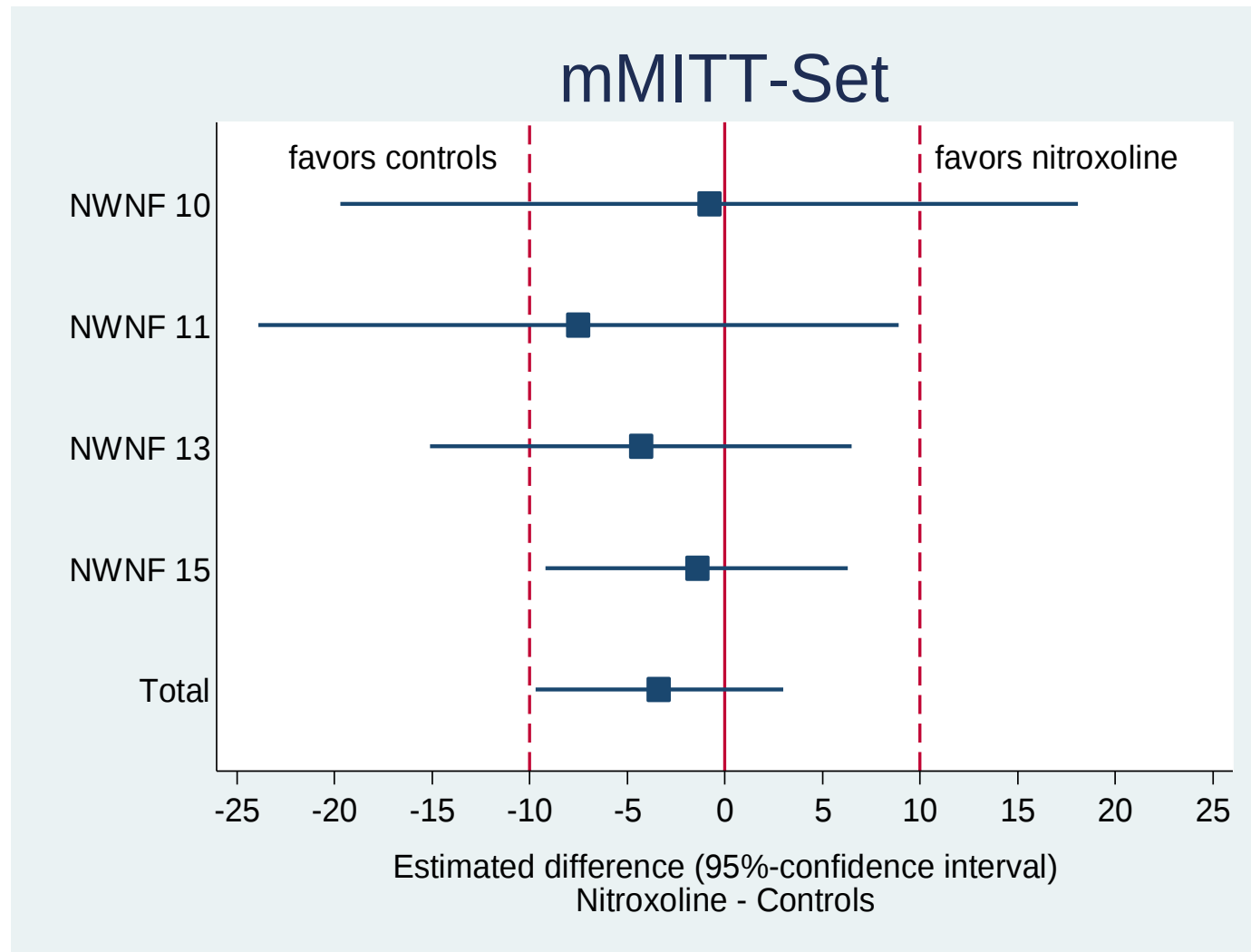
*von $\geq 10^5$ KBE/ml vor Therapie zu $< 10^4$ KBE/ml nach Therapie

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

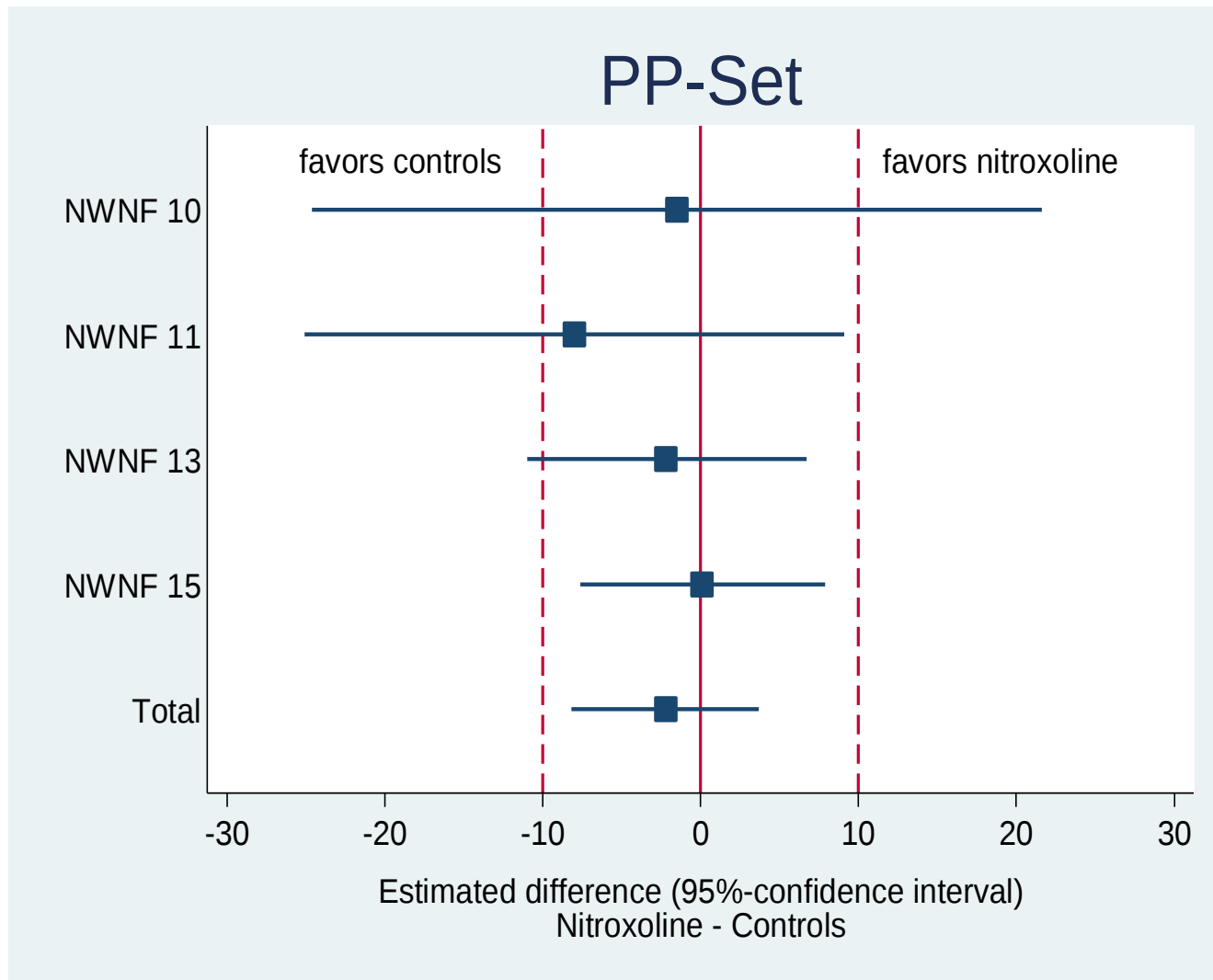
PP – per protocol (test of cure (TOC) vorhanden)

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.



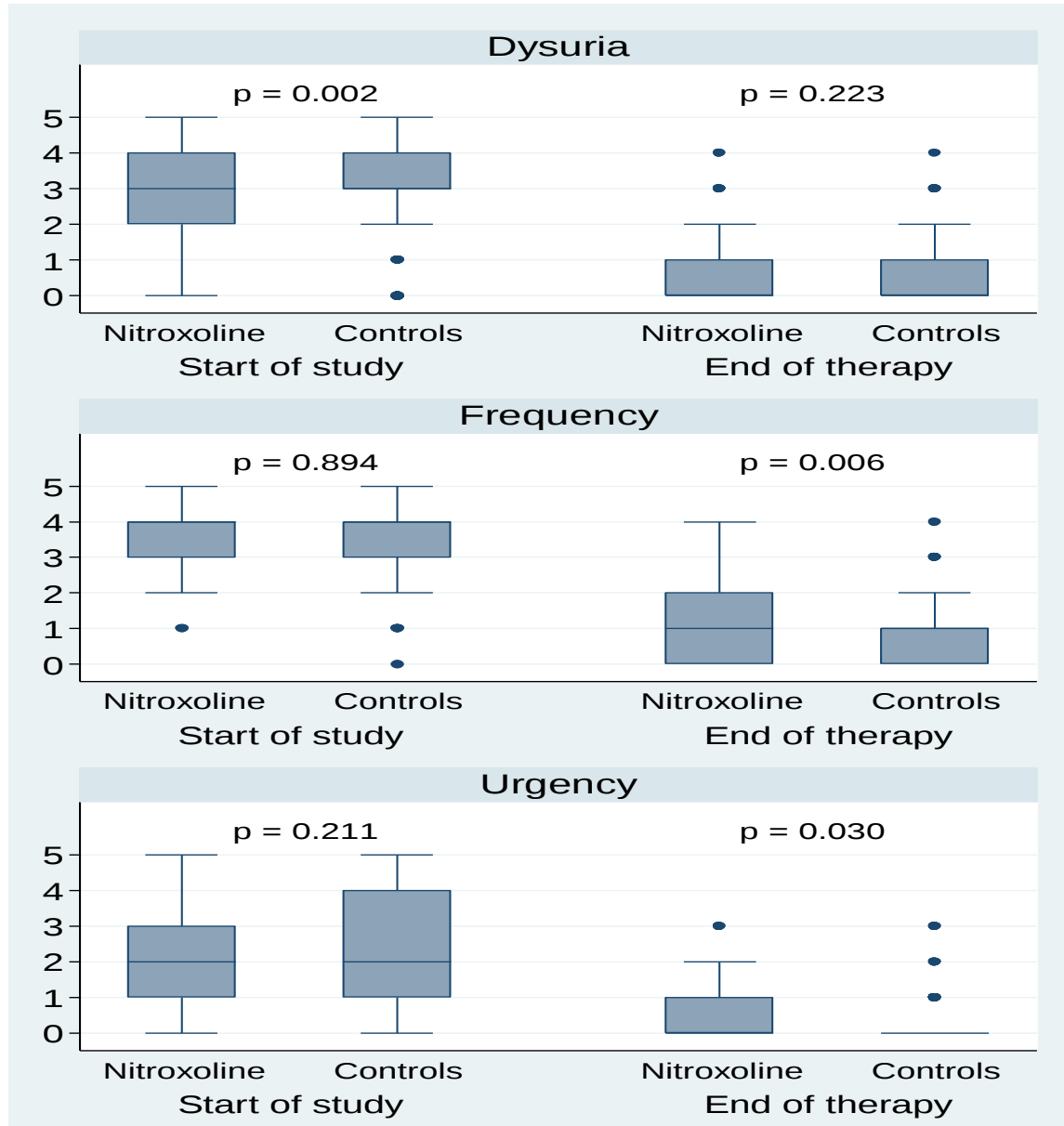
Estimated difference (95%-confidence interval) between the microbiological success in the PP-Set of patients treated with nitroxoline as compared to controls in the four studies analysed.



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

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

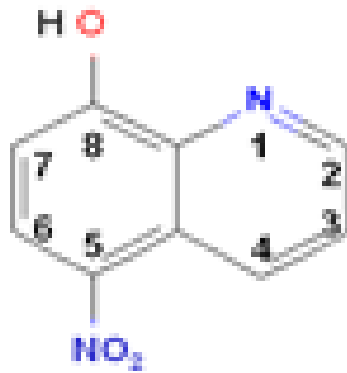
Clinical efficacy (symptom scoring) in the PP treated by nitroxoline (n=193) and the controls (n= 203) (no assessment in 10 patients)



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-Hydroxychinolin)

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

¹ FI Nitroxolin Stand 3.12, FI Nifurantin Stand 12.10, FI Nitrofurantoin-ratiopharm Stand 3.11, ² 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. ³ Sobke A et al. 2012. AAC 56:6021–6025 ⁴ Ölschläger T. Nitroxoline inhibits in vitro adherence to and invasion of human urinary bladder epithelial cells by uropathogenic bacteria, DGHM 2014, PRP44, ⁵ Kresken M, Körper-Irrgang B. 2013. 23rd ECCMID, Berlin, 27-30 April:O311], ⁶ Naber KG et al. 16th ICID, Cape Town, South Africa. Int J Infect Dis 21S1: 49.007:DOI



Danke