

Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women

JAMA April 22nd 2018, published online

Angela Huttner, MD; Anna Kowalczyk, MS; Adi Turjeman, MSc; Tanya Babich, MSc; Caroline Brossier, RN; Noa Eliakim-Raz, MD; Katarzyna Kosiek, MD, PhD; Begoña Martinez de Tejada, MD, PhD; Xavier Roux, MD; Shachaf Shiber, MD; Ursula Theuretzbacher, PhD; Elodie von Dach, PhD; Dafna Yahav, MD; Leonard Leibovici, MD; Maciek Godycki-Ćwirko, MD, PhD; Johan W. Mouton, MD, PhD; Stephan Harbarth, MD

Einführung

- IDSA+ESCMID Guidelines update 2010: Nitrofurantoin und Fosfomycin für unkomplizierte HWIs.
- Nitrofurantoin vergleichbare Aktivität wie Ciprofloxacin
(Huttner A et al, J Antimicrob Chemother 2015. Zalmanovici Trestoireanu A et al, Cochrane Database Syst Rev)
- RCT 1990 (nicht veröffentlicht): Aktivitätsrate für Fosfomycin 70% vs 96% und 94% für Ciprofloxacin und Cotrimoxazol
- Erhöhte Resistenzraten bei HWIs für Fosfomycin in Spanien 1997 - 2009
(Oteo J et al, J Antimicrob Chemother 2010)
→ Einmaldosis evtl. ungenügend (teilw. Time-dependent killing, individuell stark variierende Urinkonzentrationen)
- 2 RCT, PP-Analysen: Nitrofurantoin (7d) vs Fosfomycin (1x) → kein Unterschied bzgl. klinischem Wirkungsgrad
(Stein GE et al, Clin Ther 1999. Van Pienbroek E et al, Pharm World Sci 1993)

Methodik 1

- Zweck der Studie: Klinisches Ansprechen bei Frauen mit unkomplizierten HWIs auf 5d Nitrofurantoin vs einmalig Fosfomycin
- Open-label (Untersucher blind), multicenter RCT, 10/2013 – 05/2017
- 3 Zentren: Genf, Lodz (PL), Petah-Tiqva (ISR)
- Einschlusskriterien:
 - Frauen ≥ 18 J
 - ≥ 1 HWI Symptom (Dysurie, Pollakisurie, Drang-Symptomatik, suprapubischer Sz)
 - U-Streifen positiv für entweder Nitrit oder Leukozyten-Esterase
- Ausschlusskriterien:
 - Schwangerschaft und Laktation
 - V.a. Pyelonephritis (Fieber, Schüttelfrost oder Flankenschmerz)
 - AB-Gebrauch oder HWI-Symptome in letzten 4 Wochen
 - DK oder anderweitig komplizierter HWI
 - Immunsuppression
 - Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min)

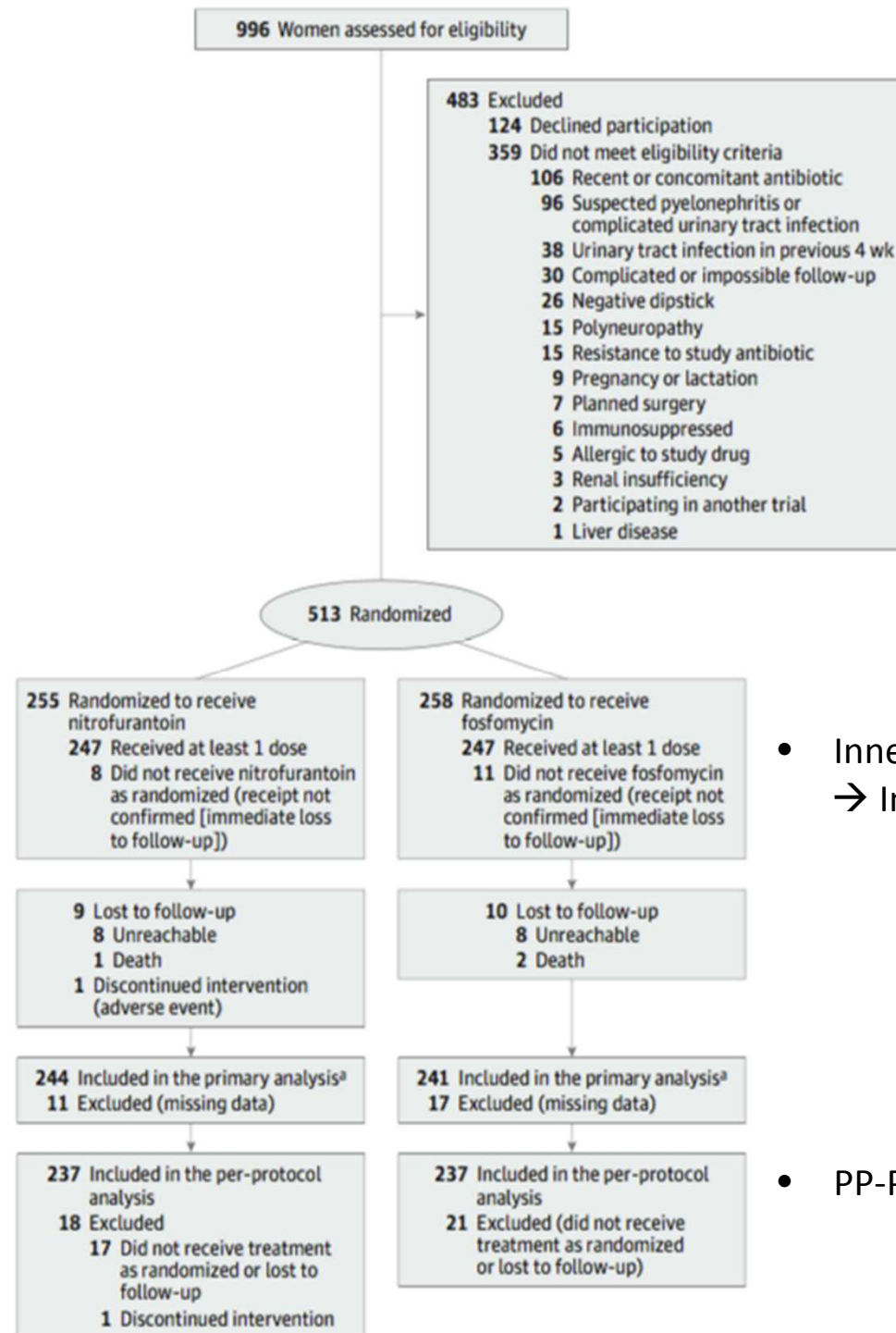
Methodik 2

- Hospitalisierte und ambulante Patientinnen
- Randomisierung 1:1 Nitrofurantoin (3x 100mg/d, 5d) vs Fosfomycin (1x 3g)
- Meldung beim Untersucher falls fehlendes klinisches Ansprechen
- 2 Konsultationen 14d (+/-2d) und 28d (+/-7d) nach abgeschlossener Therapie (d5 für Nitrofurantoin UND Fosfomycin)
- Urinkulturen bei allen geplanten und ungeplanten Konsultationen

Endpunkte

- Primärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen bis 28d nach Therapieabschluss
 - 1) Therapieerfolg (komplettes klinisches Ansprechen)
 - 2) Therapieversagen (zusätzl./Wechsel von ABX oder Stopp wegen Nichtanspr.)
 - 3) Intermediär (z.B. persist. Symptome ohne obj. Infektnachweis)
- Sekundäre Endpunkte:
 - Mikrobiologisches Ansprechen 14- und 28d nach Therapieabschluss
(Th-Erfolg $< 10^3$ cfu/ml vs Th-Versagen $\geq 10^3$ cfu/ml)
 - Klinisches Ansprechen 14d nach Therapieabschluss
 - Symptom-Dauer nach Therapiestart
 - Progression zur Pyelonephritis oder Urosepsis
 - Anzahl Tage Arbeitsabsenz infolge Hospitalisierung
 - Unerwünschte Wirkungen
 - Inzidenz bestätigter HWIs zu Studienbeginn und Resist. gegen ABX
 - Resistenzentwicklung während Studiendauer

Flow chart



- Innerhalb ITT Population:
→ Intervention bei 494 (96%)

- PP-Population = 474 (92%)

Charakteristika

Characteristic by Site	Nitrofurantoin (n = 255)	Fosfomycin (n = 258)
Age, median (IQR) [range], y	43 (31-63) [18-101]	46 (31-66) [18-93]
Geneva	43 (31-58) [18-101]	37 (26-54) [18-91]
Lodz	51 (33-65) [19-90]	58 (40-68) [18-88]
Petah-Tiqva	37 (27-59) [18-83]	42 (30-60) [19-93]
Outpatient at the time of inclusion, No. (%)	237 (93)	238 (92)
Geneva	77 (82)	74 (80)
Lodz	98 (100)	102 (100)
Petah-Tiqva	62 (98)	62 (97)
No. of symptoms, median (IQR) ^a	3 (2-4)	3 (2-4)
Geneva	3 (2-4)	3 (2-4)
Lodz	3 (2-4)	3 (2-4)
Petah-Tiqva	4 (3-5)	4 (3-5)
Urine culture positive at inclusion, No. (%) ^b	194 (76)	183 (71)
Geneva	88 (94)	81 (91)
Lodz	68 (70)	68 (68)
Petah-Tiqva	38 (73)	34 (62)
At risk for resistant organisms, No. (%) ^c	220 (86)	232 (90)
Geneva	60 (65)	68 (74)
Lodz	97 (99)	100 (98)
Petah-Tiqva	63 (100)	64 (100)
Antibiotic therapy for any reason in the past year, No. (%)	131 (51)	137 (53)
Geneva	31 (33)	39 (42)
Lodz	97 (99)	95 (93)
Petah-Tiqva	3 (5)	3 (5)
Any previous UTI, No. (%) ^d	41 (16)	43 (17)
Geneva	9 (10)	20 (21)
Lodz	6 (6)	8 (9)
Petah-Tiqva	26 (41)	15 (23)

Resultate 1

Clinical and Bacteriologic Outcome	No./Total No. (%)		Difference, % (95% CI)	P Value ^a
	Nitrofurantoin (n = 255)	Fosfomycin (n = 258)		
Primary Outcome				
Clinical response at 28 d ^b				
Clinical resolution	171/244 (70)	139/241 (58)	12 (4-21)	.004
Clinical failure	66/244 (27)	94/241 (39)		
Indeterminate	7/244 (3)	8/241 (3)		
Missing ^c	11 (4)	17 (7)		
Secondary Outcomes				
Clinical response at 14 d				
Clinical resolution	184/247 (75)	162/247 (66)	9 (1-17)	.03
Clinical failure	56/247 (23)	75/247 (30)		
Indeterminate	7/247 (3)	10/247 (4)		
Missing ^c	8 (3)	11 (4)		
Microbiologic response at 28 d ^b				
Culture obtained/baseline culture positive	175/194 (90)	163/183 (89)		
Bacteriologic success through 28 d	129/175 (74)	103/163 (63)	11 (1-20)	.04
Bacteriologic success failure by 28 d	46/175 (26)	60/163 (37)		
Microbiologic response at 14 d				
Culture obtained/baseline culture positive	177/194 (91)	165/183 (90)		
Bacteriologic success through 14 d	146/177 (82)	121/165 (73)	9 (0.4-18)	.04
Bacteriologic success failure by 14 d	31/177 (18)	44/165 (27)		

Resultate 2

- Mediane Symptombdauer: Nitrofurantoin 4d vs Fosfomycin 3d (P=0.3)
- Mittlere Zeit bis zur Re-Konsultation bei Frühversagen: Nitro 6.3d vs Fosfo 6.5d
- Selten Pyelonephritis: Nitrofurantoin 0.4% vs Fosfomycin 2%
- Keine Urosepsis, keine Arbeitsabsenzen aufgrund Hospitalisation
- UAW: Nitrofurantoin 8% vs Fosfomycin 6% (gastrointestinal, mild-mässig)

Resultate Mikrobiologie

	No. (%)	
	Nitrofurantoin (n = 255)	Fosfomycin (n = 258)
Baseline cultures obtained	243 (95)	244 (95)
Positive cultures ^a	194 (80)	183 (75)
<i>Escherichia coli</i> ^b	111 (57)	119 (65)
Nitrofurantoin resistant	2 (1)	4 (3)
Fosfomycin resistant	0 (0)	1 (1)
Co-trimoxazole resistant	26 (23)	25 (21)
Fluoroquinolone resistant	13 (12)	14 (12)
Extended-spectrum beta-lactamase	7 (6)	2 (1)
<i>Klebsiella spp</i> ^b	20 (10)	7 (4)
Nitrofurantoin resistant	3 (15)	0 (0)
Fosfomycin resistant	2 (10)	0 (0)
Co-trimoxazole resistant	4 (20)	2 (29)
Fluoroquinolone resistant	1 (5)	1 (14)
Extended-spectrum beta-lactamase	2 (10)	1 (14)
<i>Proteus spp</i> ^b	7 (4)	10 (5)
Nitrofurantoin resistant	6 (86)	9 (90)
Fosfomycin resistant	0 (0)	2 (20)
Co-trimoxazole resistant	3 (42)	2 (20)
Fluoroquinolone resistant	2 (29)	0 (0)
Extended-spectrum beta-lactamase	0 (0)	0 (0)
<i>Enterococcus spp</i> ^b	13 (7)	14 (7)
Group B <i>Streptococcus</i> ^b	7 (4)	6 (3)
<i>Enterobacter spp</i> ^b	5 (3)	4 (2)
Mixed flora ^b	51 (26)	40 (21)
Other ^{b,c}	10 (5)	7 (4)

- *E. coli*: Unterschied Nitro vs Fosfo noch stärker
→ klinisch (d28): 78% Nitro vs 50% Fosfo; P<0.001
→ bakteriol. (d28): 72% Nitro vs 58% Fosfo; P=0.03
- Höhere Rate an ESBL und Chinolon-Resistenz bei *E. coli* in Petah-Tiqva als in Genf und Lodz (12% vs 4%/2% und 20% vs 12%/10%).
- Baseline-Resistenz bei *E. coli* auf Nitrofurantoin und Fosfomycin in Lodz (7%, resp. 1%)
- Baseline-Resistenz von *Klebsiella spp.* auf Nitrofurantoin und Fosfomycin in Genf (30%, resp. 20%)
- Resistenzentwicklung unter Therapie:
→ 1 neue Nitrofurantoin-Resistenz (*E. coli*) bis 14d
→ Plus 1 neu aufgetretener Nitro-I *E. coli* bis 28d
→ Keine dokumentierte Fosfo Resistenz-Entwicklung

Diskussion

- Signifikant bessere klinische und mikrobiologische Resultate unter 5d Nitrofurantoin als single-shot Fosfomycin Therapie bei Frauen mit unkomplizierten HWIs 28d nach Therapieabschluss
- Diskrepanz zwischen in-vitro- und klinischer Aktivität von Fosfomycin auf *E. coli*
 - Pharmakokinetik und -dynamik entscheidend für Fosfomycin-Aktivität in vivo
 - Hohe Variabilität von Fosfomycin-Spiegeln im Urin (Wijma RA et al, Clin Microbiol Infect 2017)
 - Hohe Rate an erneutem WT von *E. coli*, *Klebsiella* etc. nach 1x Fosfomycin in vitro (Abott IJ et al, Antimicrob Chemother 2017)
- Entw. Fosfomycin-R unter vermehrtem + evtl. ungenügend dosiertem Gebrauch (Oteo J et al, J Antimicrob Chemother 2010)
- Nitrofurantoin-Ansprechen tiefer als erwartet (90%, Huttner A et al, J Antimicrob Chemother 2015)
 - Viele Nicht-*E. coli* Infektionen in dieser Studie (*Proteus* intrins. R, *Klebsiella* bis 50% R)
 - weniger strenge Definitionen in Vorstudien mit mehrheitlich PP-Analysen
 - Steigende Baseline-Resistenz von *E. coli* gegen Nitrofurantoin durch OTC-Verkauf (P)
- Nitrofurantoin wichtig zur Behandlung von HWIs (Chinolon-Einsparung)

Kritik

Cons:

- Open-label Design → Mess-Bias bei subjektivem primärem Endpunkt
- MiBi-Analysen nicht zentralisiert, unterschiedliche Breakpoints (PL+ISR: CLSI, CH: EUCAST)
- Rekrutierung + Follow-up in ISR schlechter als geplant wegen politischen Unruhen
- Unterschiede in Patientengruppen zwischen 3 Zentren (Alter, lokale Resistenzmuster, OCT)
- Nitrofurantoin-Dosierung entspricht nicht Guidelines (Resultate evtl. dosisabhängig)
- Nur 76% (Nitro) resp. 71% (Fosfo) mit positiven baseline-Kulturen (nicht-infekt. Urs)

Pros:

- ITT-Analyse und Sensitivitäts-Analysen für Datenausfälle/Intermediate-Resultate
- Bakteriologische Resultate eingeschlossen

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!