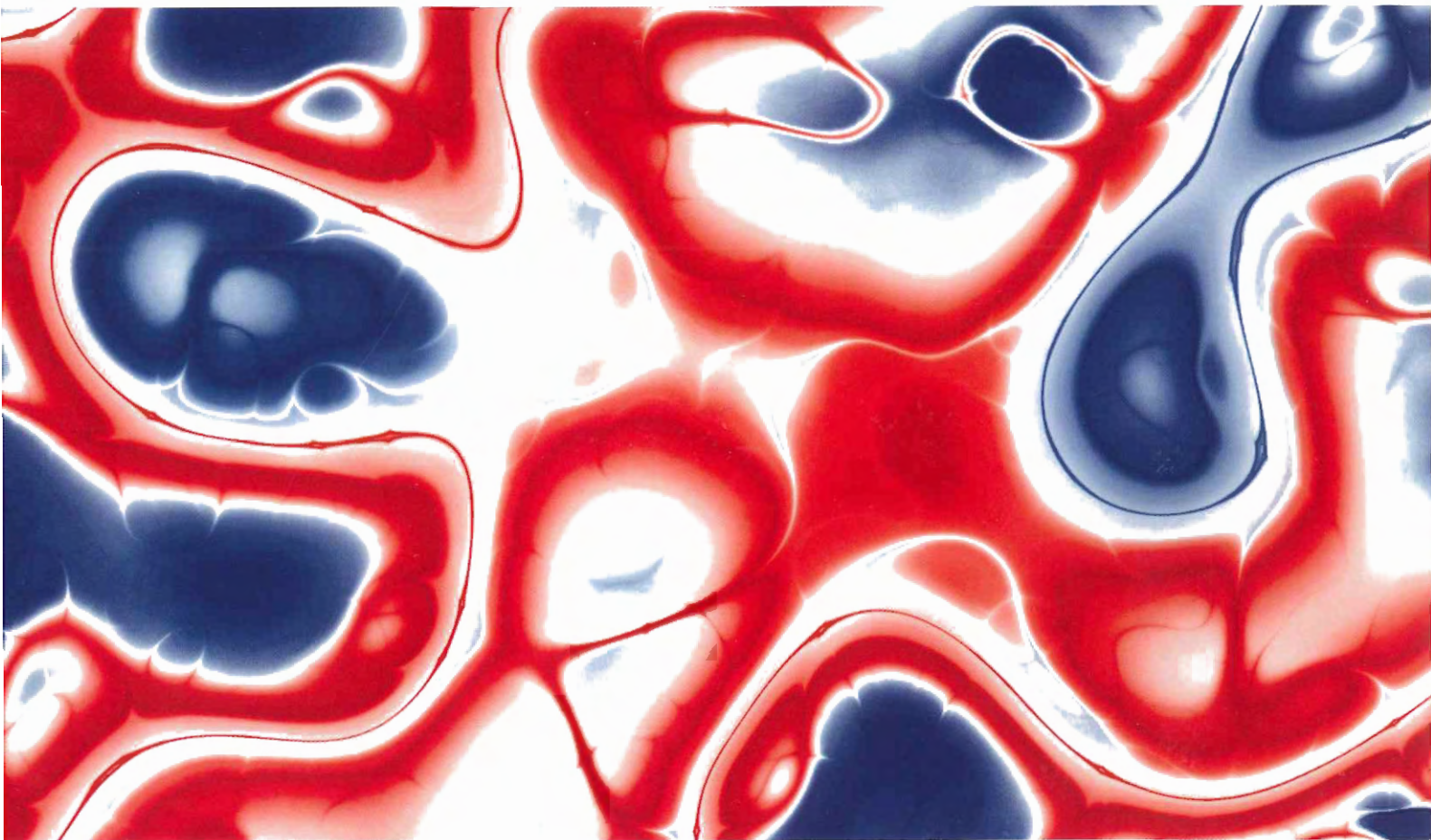


# Infection

Official Publication of the German Society for Infectious Diseases and the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases

8. Forschungswerkstatt Moxifloxacin  
17.–18. November 2011, Leverkusen

SUPPLEMENT



# 37

## Review der Sicherheitsdaten zu Moxifloxacin\* /#

P. M. Tulkens<sup>1</sup>

**Ziel:** Die Sicherheit der Fluorchinolone wird regelmäßig durch Aufsichtsbehörden kritisch geprüft. Mehrere neue (z. B. Trovafloxacin) oder häufig verwendete (z. B. Gatifloxacin) Vertreter dieser Arzneimittelgruppe mussten vom Markt genommen werden, neue Substanzen erhielten keine Zulassung (z. B. Gemifloxacin von der Europäischen Arzneimittelagentur [EMA]), oder es mussten Veränderungen in der Produktinformation vorgenommen werden (z. B. bei Moxifloxacin auf Veranlassung der EMA). Das Ziel unseres Reviews war die kritische Prüfung der Sicherheit von Moxifloxacin im Vergleich zu anderen Antibiotika bei den Hauptindikationen von Moxifloxacin (Infektionen der Atemwege\*, des Bauchraums# sowie der Haut- und Weichgewebe\*).

**Methoden:** Wir nutzten drei nicht-exklusive Ansätze:

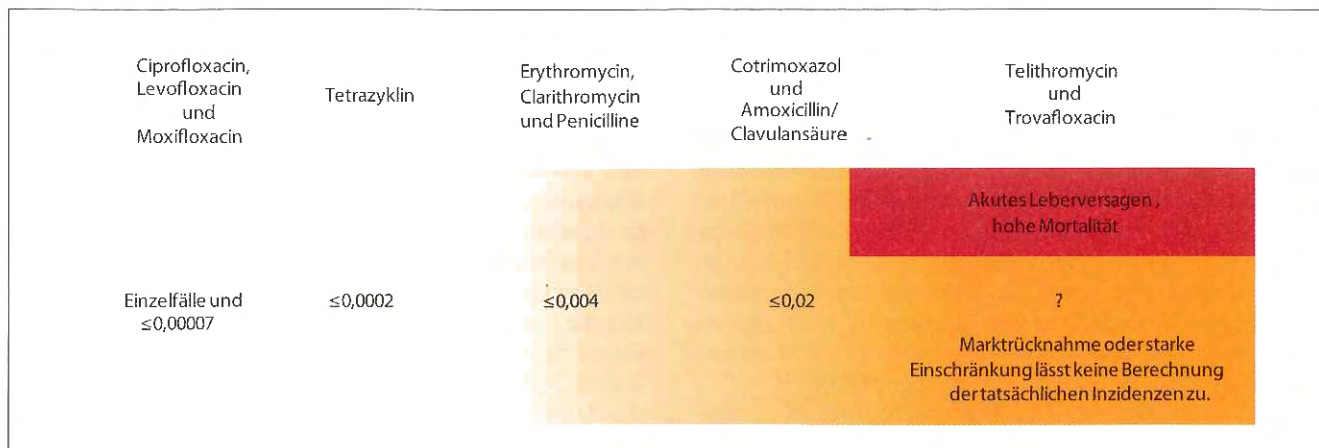
1. Erstellung eines systematischen Überblicks über die bis 2008 veröffentlichte Literatur zu allen Aspekten der Sicherheit (US National Library of Medicine; Fachinformation für die USA; Dokumente auf der Website der US Food and Drug Administration);
2. gezieltere Prüfung der hepatischen Sicherheit aller Antibiotika, die in der Allgemeinpraxis eingesetzt werden

(einschließlich Tuberkulose- Behandlung [Off-label-Anwendung für Moxifloxacin]), ebenfalls anhand der veröffentlichten Literatur;

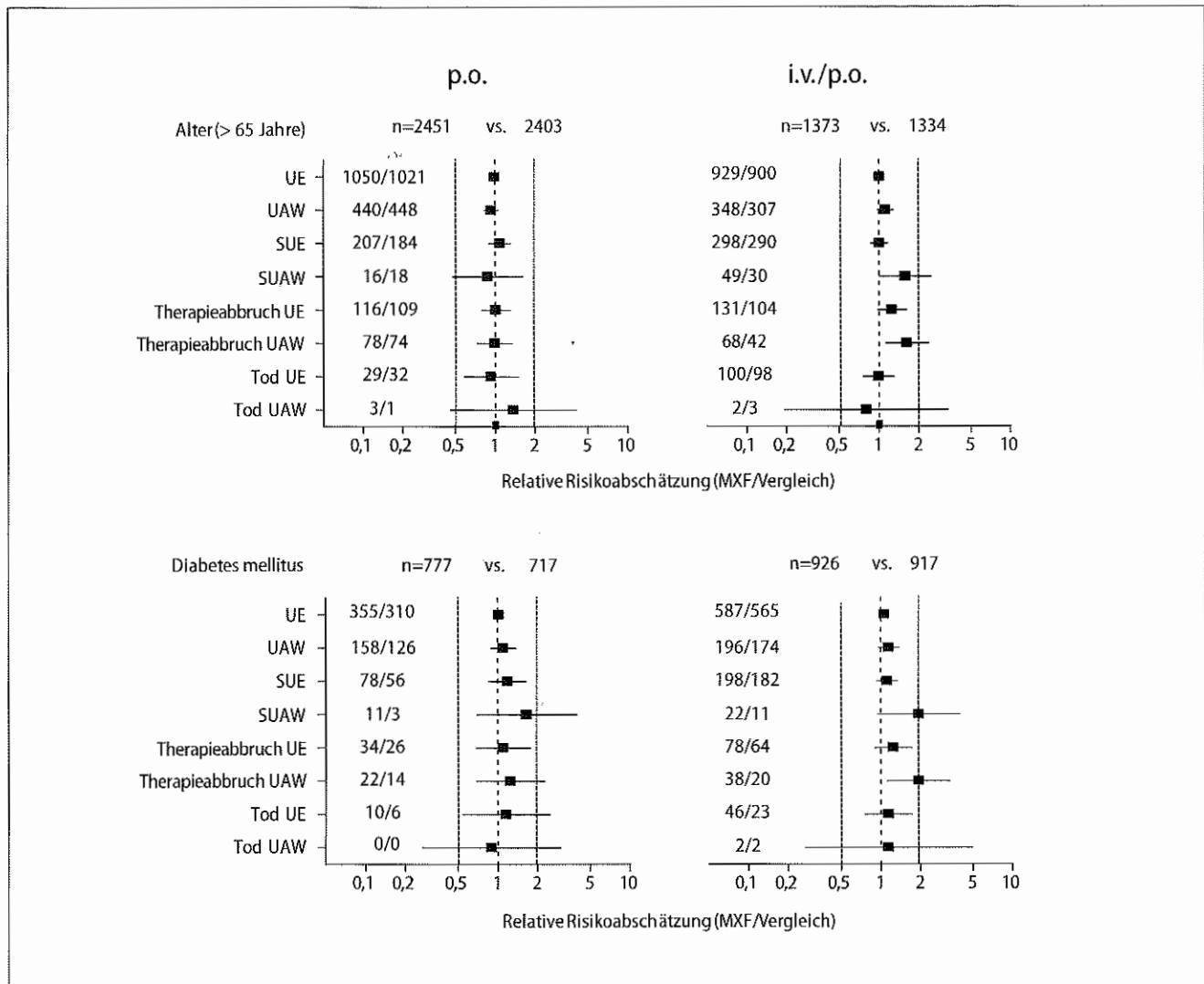
3. Auswertung der gesamten im Rahmen der von Bayer gesponserten kontrollierten klinischen Studien (Phasen III und IV; Schließung der Datenbanken: März 2010) erhobenen Sicherheitsdaten zu Roh-Inzidenzen und relativen Risiken (Mantel-Haenszel-Test) von unerwünschten Ereignissen (UEs) insgesamt, unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Therapieabbrüchen wegen UEs oder UAWs, Todesfällen infolge UEs oder UAWs sowie Analyse der UAWs nach Systemorganklasse unter Moxifloxacin versus den Vergleichspräparaten (β-Lactamantibiotikum, β-Lactamantibiotikum plus Makrolid; andere Fluorchinolone).

**Ergebnisse:** Der ersten Analyse (veröffentlicht in Drug Safety 2009,32:359–378; Co-Autor F. van Bambeke) zufolge traten unter Moxifloxacin nicht signifikant mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf als unter den Vergleichspräparaten. Bezüglich bekannter und vermuteter spezifischer unerwünschter Wirkungen: Sehnenrisse traten gelegentlich auf; schwere toxische Hautreaktionen und Allergien waren sehr selten; Phototoxizität und zentralnervöse Nebenwirkungen wurden weniger häufig registriert als unter anderen Fluorchinolonen; schwere kardiotoxische Wirkungen wurden trotz der bekannten QTc-

\* Indikationen für Moxifloxacin (Avalox®/Avelox®) siehe Fachinformationen  
# In dem Review wurden auch die Daten von nicht zugelassenen Indikationen ausgewertet.



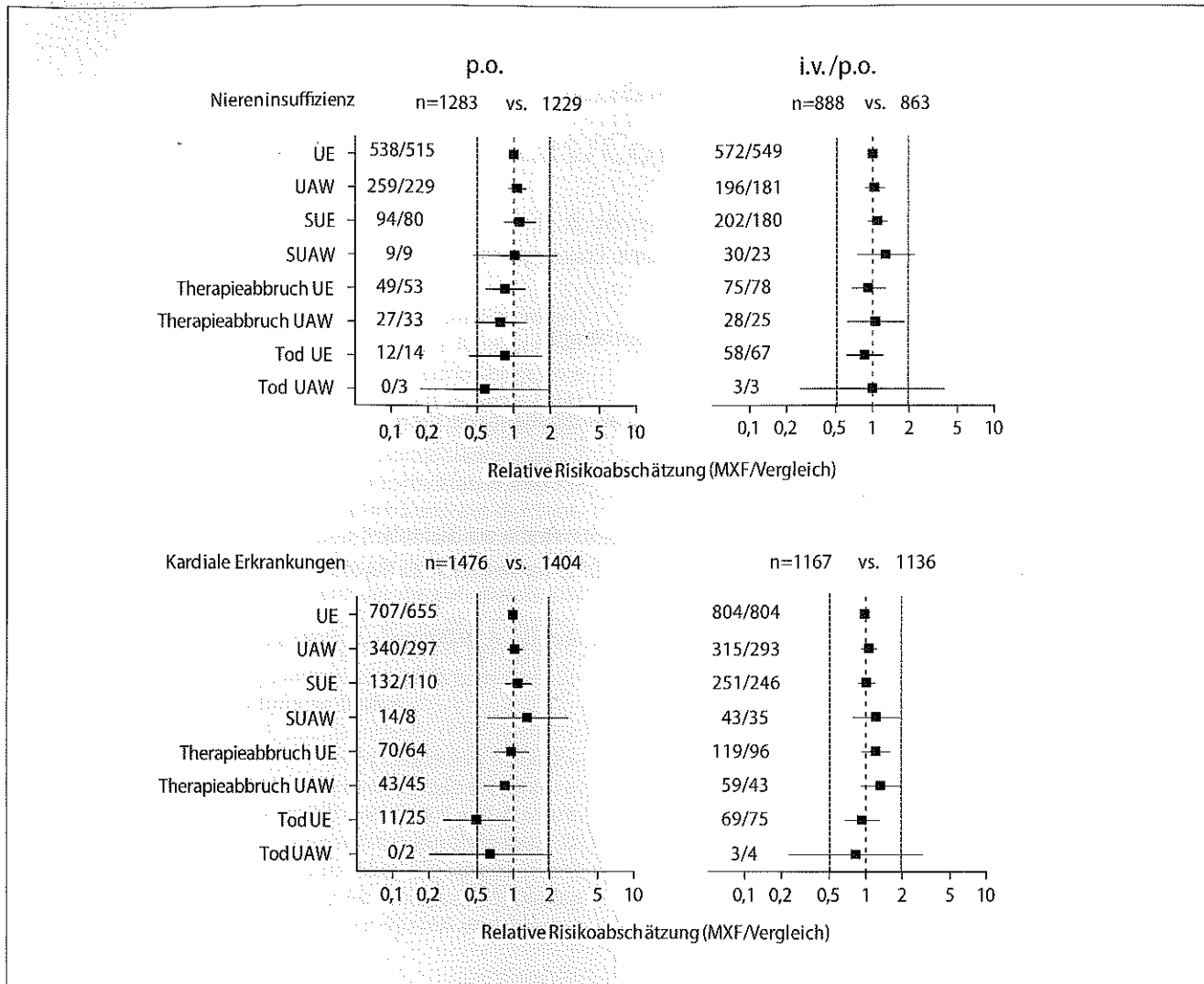
**Abbildung 1:** Hepatotoxisches Risiko von Antibiotika; Prozentsatz der Verschreibungen für Antibiotika, die für die Hauptindikationen im ambulanten Bereich eine Zulassung haben; Antituberkulostatika wurden nicht berücksichtigt; nach Andrade RJ, Tulkens PM. J Antimicrob Chemother 2011,66:1431–1446.



**Abbildung 2:** Auswertung der Sicherheitsdaten von Moxifloxacin (MXF) versus Vergleichspräparate (β-Lactamantibiotikum, β-Lactamantibiotikum+Makrolid; andere Fluorchinolone) für einzelne Risikogruppen (höheres Lebensalter, Diabetes mellitus) in den von Bayer gesponserten kontrollierten klinischen Studien (Phase III und IV), unterteilt nach oraler Gabe bzw. Sequenztherapie (i.v./p.o.); SUAW=schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen; SUE=schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UAW=unerwünschte Arzneimittelwirkungen; UE=unerwünschte Ereignisse.

Verlängerung (4–7 msec) weder bei großen Kohorten und in klinischen Studien beobachtet noch im Rahmen der Pharmakovigilanzsysteme gemeldet. Hinsichtlich hepatotoxischer Ereignisse bestanden keine Unterschiede im Vergleich zu den Werten, die unter anderen Fluorchinolonen beobachtet wurden (ausgenommen Trovafloxacin). Im Vergleich zu Amoxicillin/Clavulansäure und Telithromycin war die Häufigkeit sogar geringer (Abb. 1). Die zweite Studie (veröffentlicht im Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2011,66:1431–1446, Co-Autor R. J. Andrade) ergab, dass es sich bei den meisten Fällen von durch Antibiotika induzierter Hepatotoxizität um Idiosynkrasien handelt. Mit Ausnahme von Trovafloxacin

und Telithromycin ist die Roh-Inzidenz hepatotoxischer Ereignisse insgesamt niedrig. Die Werte schwanken jedoch, wobei die Raten hepatotoxischer Reaktionen unter Amoxicillin-Clavulansäure, Cotrimoxazol oder Flucloxacillin so hoch sind, dass sie auch in der Allgemeinpraxis sichtbar sind. Umgekehrt sind hepatotoxische Reaktionen auf Makrolide, Tetrazykline, Fluorchinolone (in dieser Reihenfolge absteigend) viel seltener und nur durch groß angelegte Studien oder weltweite Pharmakovigilanz-Berichte erkennbar, wobei sich keine Hinweise ergeben haben, dass Moxifloxacin in der breiten klinischen Anwendung derartige Wirkungen häufiger auslösen würde als andere Fluorchinolone.



**Abbildung 3:** Auswertung der Sicherheitsdaten von Moxifloxacin (MXF) versus Vergleichspräparate ( $\beta$ -Lactamantibiotikum,  $\beta$ -Lactamantibiotikum+Makrolid; andere Fluorchinolone) für Risikopatienten mit Niereninsuffizienz und kardialen Erkrankungen in den von Bayer gesponserten kontrollierten klinischen Studien (Phase III und IV), unterteilt nach oraler Gabe bzw. Sequenztherapie (i.v./p.o.); SUAW=schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen; SUE=schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UAW=unerwünschte Arzneimittelwirkungen; UE=unerwünschte Ereignisse.

Die dritte Studie (Tulkens PM et al., *Drugs R D* 2012, Jun 21. doi: 10.2165/11634300, Co-Autoren P. Arvis und S. Kruesmann) zeigt keinen statistisch oder medizinisch bedeutsamen Unterschied zwischen Moxifloxacin und den Vergleichspräparaten, mit Ausnahme von sehr seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Diabetikern und Patienten mit Leberinsuffizienz, die etwas häufiger auftraten als beim Durchschnitt der Patienten (Abb. 2 u. 3).

aktueller Produktinformation) ein ähnliches Sicherheitsprofil auf wie andere Standardtherapien für die zugelassenen Indikationen.

**Schlussfolgerung:** Diesen Analysen zufolge weist Moxifloxacin (verabreicht in der zugelassenen Dosierung und unter Beachtung der bekannten Kontraindikationen laut

<sup>1</sup> Cellular and Molecular Pharmacology, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium  
E-Mail: tulkens@facm.ucl.ac.be