

Moxifloxacino

E. Caballero, E. Cárdenas, N. Gurucharri, A. Rodrigo, J. Honorato

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

1. Estructura química

Moxifloxacino es una nueva 8-metoxiquinolona (1) (perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas) cuya estructura química es el clorhidrato del ácido de 1-ciclopropil-7-[(2,8)-diazabicyclo nonano]-6-fluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinoleno carboxílico (figura 1). Su novedad radica en una mejor actividad antibacteriana contra una amplia variedad de patógenos de las vías respiratorias, como bacterias Gram negativas, Gram positivas, anaerobias y atípicas.

2. Mecanismo de acción y resistencias

Semejante al resto de quinolonas, el efecto bactericida del moxifloxacino es rápido ya que inhibe la actividad de las enzimas ADN girasa (subunidad A y B) y topoisomerasa IV (ParC y ParE) que son esenciales para la replicación del ADN.

La principal actividad enzimática de las fluoroquinolonas puede variar dependiendo del tipo de bacterias: en bacterias Gram positivas, la topoisomerasa IV predomina sobre el ADN girasa, mientras que en bacterias Gram negativas ocurre lo contrario.

En cuanto a las resistencias creadas frente a moxifloxacino se puede afirmar que su aparición no es muy frecuente. Ello es debido a la rapidez con la que este compuesto accede a los tejidos; por ejemplo, con una dosis de 400 mg de moxifloxacino al día se consiguen unas concentraciones tisulares elevadas y una eliminación bacteriana rápida.

2.1. Actividad frente a cepas con mutaciones caracterizadas

Las mutaciones genéticas afectan en menor medida a moxifloxacino que al resto de quinolonas. Frente a *S. pneumoniae* la CMI para moxifloxacino aumenta de 0,25 a 0,5 mg/l (2, 3).

El orden hallado en los estudios realizados con respecto a las CMIs fue el siguiente: ciprofloxacino > oxofloxacino > levofloxacino > esparfloxacino > moxifloxacino. Este último (CMI 8-32 mg/l) fue más activo que levofloxacino y esparfloxacino (CMI 16-128 mg/l) frente a mutantes de *S. aureus* con múltiples mecanismos, resultando un alto nivel en la resistencia para ciprofloxacino (CMI ³ 256 mg/l) (4).

Con respecto a la bomba de flujo multidroga referido a fluoroquinolonas, se aprecia que el efecto es menos importante para fármacos hidrófobos (moxifloxacino y esparfloxacino) que para hidrófilicos (ciprofloxacino); en este último caso se logra una disminución de 8 veces la CMI inhibiendo la bomba de flujo con reserpina (5, 6, 8, 9).

2.2. In vitro

En Gram positivos, el desarrollo de la resistencia espontánea *in vitro* para moxifloxacino fue menor que para otras fluoroquinolonas. Para 4 veces la CMI, la frecuencia de mutación espontánea en *S. pneumoniae* fue <1,45.10⁻⁹ comparado con <10⁻⁸ para ofloxacino y grepafloxacino. Los valores correspondientes para *S. aureus* fueron 7,06.10⁸ frente a 1,5.10⁻⁶ y 1,2.10⁻⁵. Las diferencias entre moxifloxacino y otras fluoroquinolonas fueron menos acusadas cuando se estudiaron frente a Gram negativos.

Para 8 veces la CMI, la frecuencia de resistencias espontáneas para moxifloxacino frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas típicas del tracto respiratorio fue menor de 4.10⁻⁸. Test repetidos demostraron que CMIs de estos clones fueron idénticos a los originales, sugiriendo que cualquier mutación no era estable (7).

2.3. In vivo

En el modelo de bolsa de granuloma de rata, la resistencia para moxifloxacin no apareció en infección por cepas de *S. pneumoniae* cuando se administraron dosis subóptimas o dosis orales que simulan las pautas posológicas en seres humanos. Los patógenos usados en el modelo fueron *S. aureus* resistente a ciprofloxacino y a metacilina y *S. pneumoniae*; el tratamiento se inició 1 ó 24 horas después de la infección.

Siguiendo los resultados de los estudios parece que la resistencia a moxifloxacin es menor y de aparición más tardía para Gram positivos que lo que sucede con el resto de las quinolonas.

3. Espectro antibacteriano

Moxifloxacin presenta un espectro antibacteriano amplio y tiene una actividad bactericida *in vitro* mayor que otras fluoroquinolonas frente a bacterias Gram positivas siendo comparable a levofloxacin y ciprofloxacino frente a enterobacterias.

Dentro de su espectro antibacteriano se encuentran: bacterias Gram positivas y Gram negativas que habitualmente son responsables de las infecciones de las vías respiratorias, como *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* y microorganismos atípicos como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp.*

3.1. Actividad frente a Gram positivos

Streptococcus pneumoniae: los resultados de los estudios experimentales indican una excelente actividad antineumocócica *in vitro* de moxifloxacin, con CMI₉₀ que superan significativamente las concentraciones en suero y en tejido respiratorio.

La mediana del valor de CMI₉₀ de moxifloxacin frente a *S. pneumoniae* es de 0,12 mg/l (0,06 a 0,5).

La actividad de moxifloxacin para *S. pneumoniae* fue mayor que la de la mayoría de las quinolonas excepto trovafloxacin (7-14). También resultó más activo que claritromicina (8), azitromicina, vancomicina (15), eritromicina, cefpodoxima y amoxicilina-ácido clavulánico. Tuvo una actividad parecida a clindamicina (9) y trovafloxacin (7, 14).

Moxifloxacin es más activo que cualquier β -lactámico por vía oral frente a cepas resistentes a penicilina y más activo que cualquiera de los macrólidos frente a cepas de *S. pneumoniae* resistente a macrólidos. Por otro lado, es al menos tan activo como los β -lactámicos frente a cepas sensibles a penicilina y tan activo

como claritromicina y eritromicina frente a cepas de *S. pneumoniae* sensibles a macrólidos, pero más activo que otras fluoroquinolonas.

En la tabla I se resumen los valores de CMI₉₀ de moxifloxacin, comparados con los de otros antibióticos (8).

Streptococcus pyogenes: la concentración necesaria de moxifloxacin para inhibir *S. pyogenes* es de 0,25 mg/l (ver tabla II) (7, 16-18); a dicha concentración es cuatro veces más activo que levofloxacin o ciprofloxacino para esta bacteria. Esparfloxacin presenta una actividad de dos a cuatro veces menor frente a estas cepas.

Para otros *Streptococcus*, la actividad de moxifloxacin no se ve afectada por la resistencia a macrólidos.

Staphylococcus aureus: moxifloxacin tiene una buena actividad frente a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, presentando unos valores de CMI₉₀ entre 0,06 y 0,125 mg/l (7, 16-21) (tabla II). Generalmente es ocho veces más activo que ciprofloxacino y de 2 a 4 veces más activo que levofloxacin frente a esta bacteria (tabla II).

A pesar de que moxifloxacin tiene una actividad variable frente a *S. aureus* resistente a meticilina (CMI₉₀ entre 2-8 mg/l) (16, 17, 20, 22-25), es apro-

Tabla I

CMI₉₀ (mg/dl) de moxifloxacin y de fármacos de referencia por vía oral frente a *S. Pneumoniae*

| Fármaco | Resistente a macrólidos (n=40) | Resistente a Penicilina (n=60) | Sensible a Penicilina (n=60) |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Moxifloxacin | 0,12 | 0,12 | 0,06 |
| Claritromicina | 16,0 | 0,5 | <0,06 |
| Cefaclor | 64,0 | 64,0 | 0,25 |
| Penicilina | 4,0 | 4,0 | 0,03 |
| Ciprofloxacino | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| Eritromicina | >64,0 | 2,0 | <0,06 |
| Azitromicina | >64,0 | 2,0 | 2,0 |
| Levofloxacin | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Amox/Ac. clavulánico | 2,0/1,0 | 8,0/4,0 | <0,03/0,015 |

NUEVOS MEDICAMENTOS

ximadamente cuatro veces más activo que levofloxacino y más de dieciocho veces activo que ciprofloxacino frente a estas cepas. Los datos *in vitro* sugieren que moxifloxacino tiene una actividad en el límite frente a cepas *S. aureus* (CMI 1-2 mg/l) resistentes a ciprofloxacino (CMI₉₀ entre 8-128 mg/l). Sin embargo, en ausencia de datos clínicos, estos resultados deben ser interpretados con sumo cuidado.

Frente a cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina, moxifloxacino es más activo que: vancomicina, claritromicina, gentamicina y rifampicina (26).

3.2. Actividad frente a Gram negativos

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *Bordetella pertussis* y *B. parapertussis*, son altamente sensibles frente a moxifloxacino, sin embargo, su actividad, frente a *Pseudomonas aeruginosa* es de dos a ocho veces menor que ciprofloxacino.

H. influenzae y *M. catarrhalis*: los valores de CMI₉₀ oscilan entre 0,03 y 0,125 mg/l (1, 6-8, 17, 27-31) (tabla II). La producción de β-lactamasas no tiene efectos significativos sobre la CMI (tabla II) (16, 17, 20, 32). Frente a *H. influenzae* tiene mayor actividad

Tabla II

Actividad *in vitro* de moxifloxacino ante patógenos del tracto respiratorio adquiridos en la comunidad

| CMI ₉₀ (mg/l) Patógeno | Ciprofloxacino (≤ 1 mg/l) ¹ | Levofloxacino (≤ 2 mg/l) ¹ | Moxifloxacino (≤ 2 mg/l) ¹ |
|---|---|--|--|
| Bacterias Gram negativas | | | |
| <i>H. influenzae</i> (βL-) ² | ≤0,02 | ≤0,03 | 0,04 |
| <i>H. influenzae</i> (βL+) ³ | ≤0,02 | ≤0,03 | 0,04 |
| Bacterias Gram positivas | | | |
| <i>S. aureus</i> (RM) | >69,75 | >15,15 | 3,73 |
| <i>S. aureus</i> (SM) | 0,88 | 0,35 | 0,10 |
| <i>S. pneumoniae</i> (S-PEN) | 1,96 | 1,81 | 0,22 |
| <i>S. pneumoniae</i> (R-PEN) | >1,76 | 2,10 | 0,17 |
| <i>S. pneumoniae</i> (I-PEN) | 2,09 | 1,85 | 0,28 |
| <i>S. pyogenes</i> / grupo A streptococcus | 0,87 | 1,0 | 0,24 |

1 Valores aceptados de moxifloxacino para todos los organismos excepto *S. pneumoniae* y *Haemophilus spp.*, cuyo valor es ≤1 mg/l

2 O ampicilina CMI < 8 mg/l

3 O ampicilina CMI ≥ 16 mg/l

βL-: no productor de β-lactamasas;

CMI: concentración inhibitoria mínima;

SM: susceptible a meticilina;

R-PEN: resistente a penicilina;

βL+: productor de β-lactamasas;

RM: resistente a meticilina;

S-PEN: susceptible a penicilina;

I-PEN: susceptibilidad intermedia a penicilina

NUEVOS MEDICAMENTOS

que: claritromicina, cefuroxima, amoxicilina, y amoxicilina-acido clavulánico (22, 30).

H. parainfluenzae: los valores de CMI90 oscilan entre 0,03 y 0,25 mg/l (tabla II).

3.3. Actividad frente a bacterias atípicas

Mycoplasma spp.: dentro de este tipo de bacterias, *M. pneumoniae* ha ido adquiriendo resistencias frente a tetraciclinas, macrólidos y lincosamidas (33, 34). Sin embargo, para moxifloxacin se ha encontrado un 100% de actividad frente a todas las especies de *Mycoplasma* analizadas, encontrándose una CMI90 par *M. pneumoniae* de 0,125 mg/l y para *M. hominis* de 0,06 mg/l.

Esta actividad se puede equiparar a la de esparfloxacino y doxiciclina (CMI 0,12 mg/l); y es incluso superior a la de levofloxacin (CMI90 = 0,063 vs 0,5 mg/l).

Chlamydia pneumoniae: la actividad de moxifloxacin frente a este patógeno es similar a la de levofloxacin (35). La CMI90 varía entre 0,03 y 1,0 mg/l (7, 31, 36-39).

Legionella spp.: la actividad de moxifloxacin es parecida a la de ciprofloxacino frente a *Legionella spp.* La CMI90 fue de 0,015 mg/l; el hecho de que eritromicina (fármaco usado tradicionalmente para el tratamiento de infecciones por *Legionella*) tenga bastantes efectos adversos, ha hecho que se valore su sustitución por moxifloxacin.

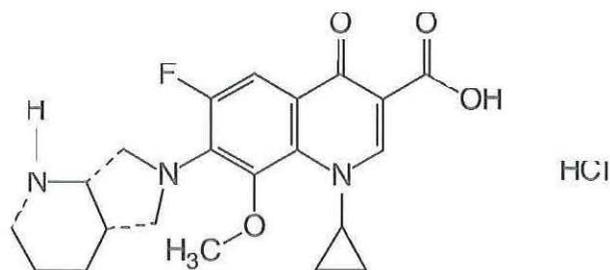
4. Farmacocinética

Moxifloxacin se absorbe de forma prácticamente completa tras su administración por vía oral, con una elevada biodisponibilidad entre el 86 y 92%. La absorción no se ve afectada por la toma conjunta de alimentos.

Tanto la concentración máxima (C_{max}) como el área bajo la curva (AUC) se incrementan proporcionalmente a la dosis recibida. Tras una dosis oral de 400 mg la C_{max} oscila entre 2,5 a 5 mg/l alcanzándose dicha concentración en una o dos horas, mientras el AUC es aproximadamente de 27 a 45 mg/l h.

Como otras quinolonas moxifloxacin tiene un alto volumen de distribución (2 a 3,5 l/kg) lo que unido a su escasa fijación a proteínas plasmáticas le permiten alcanzar concentraciones elevadas en diversos tejidos y fluidos del organismo. Tras una dosis de 400 mg por vía oral se han detectado concentraciones de moxifloxacin en mucosa bronquial, líquido de revestimiento epitelial y macrófagos alveolares que superan ampliamente las CMI para los patógenos respiratorios más frecuentes.

Figura 1



Moxifloxacin sufre un proceso de conjugación en el hígado dando lugar a dos metabolitos que carecen de actividad antibacteriana.

El 22% de moxifloxacin administrado se elimina inalterado por vía renal.

La vida media de eliminación es de 12,4 horas.

5. Experiencia clínica

Moxifloxacin 400 mg una vez al día, ha sido evaluado en el tratamiento de infecciones respiratorias incluyendo neumonía adquirida en la comunidad (NAC), exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (EABC) y sinusitis aguda (SA).

5.1. Neumonía adquirida en la comunidad

En un estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico moxifloxacin presentó la misma eficacia que amoxicilina 1 g tres veces al día en pacientes con el diagnóstico de neumonía neumocócica. Ambos tratamientos se administraron durante 10 días. La mejoría clínica se alcanzó en el 91,5% de los tratados con moxifloxacin y el 89,7% de los pacientes que recibieron amoxicilina. La erradicación de la bacteria se logró en el 89,7% y 82,4% de los casos respectivamente en ambos grupos (40).

En un grupo de pacientes con infección por *S. pneumoniae* (con sensibilidad intermedia o resistencia a penicilinas), el 94,4% de los tratados con moxifloxacin y el 86,7% con amoxicilina evolucionaron favorablemente. Esta situación se mantuvo aún incluso 28 días después de finalizado el tratamiento (89% de ambos grupos) (41).

Un meta-análisis con 243 pacientes afectos de NAC, que incluyó 5 estudios de diferentes países, a los que se les administró moxifloxacin, amoxicilina (dosis no especificada) y claritromicina 500 mg dos veces al día. Concluyó que la bacteria fue eliminada en el 96, 86 y 90% de los pacientes respectivamente.

NUEVOS MEDICAMENTOS

Moxifloxacin fue especialmente efectivo contra las infecciones por neumococos que eran resistentes a penicilinas y macrólidos (42).

5.2. Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

Se realizó un estudio doble ciego, randomizado comparando 5 días de tratamiento con moxifloxacin a dosis de 400 mg/d y 7 días con claritromicina 500 mg dos veces al día en el que participaron 750 pacientes con bronquitis crónica. La evolución fue favorable en el 89% de los pacientes que recibieron moxifloxacin y el 88% con claritromicina. De los patógenos aislados en el esputo los más comunes fueron: *H. influenzae* (37%), *S. pneumoniae* (31%) y *M. catarrhalis* (18%). Moxifloxacin fue particularmente más efectivo que claritromicina frente a *H. Influenzae* (43).

Una revisión de 4 estudios, llevados a cabo en varios países en pacientes con EABC, mostró que moxifloxacin fue más eficaz que la claritromicina (500 mg dos veces al día) en el tratamiento de *H. influenzae* (97 vs 72%). Además, de las infecciones por *S. pneumoniae*, *H. parainfluenzae* y *M. catarrhalis* casi el 98% se solucionaron después del tratamiento con moxifloxacin (44, 45).

5.3. Sinusitis aguda

Se comparó el tratamiento de 7 días con moxifloxacin y 10 días con cefuroxima-axetil 250 mg dos veces al día en un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con sinusitis aguda bacteriana. La mejoría clínica se obtuvo en el 97% del grupo con moxifloxacin y el 91% con cefuroxima-axetil. Después de un seguimiento de 4 semanas se consideró adecuadamente tratados al 91 y 89% respectivamente. La curación sin sobreinfección bacteriana se alcanzó en el 95% con moxifloxacin y el 84% con cefuroxima-axetil (46).

Por último, en un meta-análisis de 4 estudios multinacionales en pacientes con sinusitis aguda tratada con moxifloxacin, el 96% de los pacientes mostró buena evolución, erradicando entre el 89-97% de *S. aureus*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (47).

6. Efectos adversos

Al hacer el análisis sobre los datos de estudios de Fase II y III en un total de 4926 pacientes tratados con moxifloxacin (la mayoría con dosis de 400 mg/día), se encontró que los efectos adversos más

comunes fueron náuseas (7,2%), diarrea (5,7%) y mareos (2,8%). Estos fueron leves y transitorios no requiriendo tratamiento específico.

El potencial inductor de fotosensibilidad es bajo en comparación con otras quinolonas. Al igual que otras quinolonas puede prolongar el intervalo QT muy discretamente (6 msg). Esta prolongación no tiene ninguna significación clínica pero obliga a considerar la medicación que pueda utilizarse concomitantemente.

Además, en pruebas electrofisiológicas en hipocampo de ratas, se observó que moxifloxacin tiene un potencial bajo de efectos adversos sobre el SNC similar al de ciprofloxacino (48, 49).

7. Interacciones medicamentosas

Al igual que con las otras quinolonas, la biodisponibilidad de moxifloxacin se redujo substancialmente al administrarse en forma conjunta con antiácidos (cationes metálicos multivalentes). El AUC y la Cmax disminuyeron en un 55 y 60% respecto a los valores obtenidos con moxifloxacin en monoterapia. La administración de antiácidos 2 horas antes o 4 horas después, no modificó de forma significativa la absorción de moxifloxacin (50).

La administración conjunta de preparados de hierro y moxifloxacin disminuyó de forma importante la absorción de este último. El AUC se redujo en un 39% y la Cmax en un 59% (51).

Al no interferir con el citocromo P450, como si ocurre con otras fluoroquinolonas, moxifloxacin no presenta interacciones con: teofilina, ranitidina, probenecid o warfarina (52-55).

8. Indicaciones

Moxifloxacin ha demostrado gran actividad contra los organismos Gram positivos manteniendo una buena actividad contra Gram negativos, con excepción de *Pseudomona aeruginosa*, en comparación con otras fluoroquinolonas. Posee gran penetración en tejido pulmonar, por ello el medicamento es activo frente a los patógenos localizados en la mucosa y el intersticio (*S. pneumoniae* y *H. Influenzae*) así como contra microorganismos intracelulares (*Cblamidia* y *Legionella*).

El alto cociente Cmax/CMI que presenta frente a *S. pneumoniae* sugiere una baja tendencia para desarrollar resistencia. Esto, asociado a su vida media prolongada, son factores que contribuyen de manera importante a su eficacia (56).

NUEVOS MEDICAMENTOS

Moxifloxacino ha sido utilizado en Europa y Estados Unidos en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio fundamentalmente neumonía adquirida en la comunidad, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y sinusitis aguda.

Otras indicaciones no tan estudiadas son infecciones de vías urinarias, enfermedades de transmisión sexual, infecciones de la piel y tejidos blandos e infecciones abdominales.

9. Contraindicaciones y precauciones de uso

No se debe utilizar moxifloxacino en pacientes que presenten antecedentes alérgicos a quinolonas. Es importante indagar la presencia de antecedentes de trastornos del SNC, y/o alteraciones tendinosas, especialmente si están relacionadas con la administración de fluoroquinolonas.

La prolongación del QT (congénita o adquirida) es otra contraindicación. Se debe tener un cuidado especial si se administra con medicación que potencie este efecto.

Si existe alteración de la función hepática (transaminasas que superen 5 veces los valores normales) no se recomienda su uso.

Está contraindicado en: niños, adolescentes, embarazo o lactancia debido a la falta de estudios que avalen su seguridad en estos casos.

Moxifloxacino no se debe de utilizar en casos de insuficiencia renal y/o hepática severa.

10. Posología

Se recomienda administrar 400 mg al día, v.o., durante un período de 5 a 10 días.

En el mercado se puede encontrar con los nombres comerciales de: Actira® (Bayer), Octegra® (Vita) y Proflox® (Esteve).

11. Conclusiones

Moxifloxacino presenta un amplio espectro de acción frente a los patógenos más comunes de las vías respiratorias, una baja tendencia a la resistencia bacteriana (por su acción bactericida) y no requiere corregir la dosis en caso de insuficiencia renal y/o hepática leve o moderada. Tampoco se observan modificaciones considerables de sus parámetros farmacocinéticos en relación con el sexo, la edad o la toma de medicamentos concomitantes (excepto antiácidos y preparados de hierro).

Es por lo tanto, un nuevo antimicrobiano útil para el tratamiento de las infecciones respiratorias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barman Balfour JA, Wiseman LR. Moxifloxacin. *Drugs* 1999; 57: 363-73.

2. Piddock LJV, Johnson M, Ricci V *et al.* Activities of new fluoroquinolones against fluoroquinolone-resistant pathogens of the lower respiratory tract. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42 (11): 2956-60.

3. Pestova E, Beyer R, Noskin GA *et al.* Targeting of DNA gyrase by moxifloxacin, and effect of DNA gyrase and topoisomerase IV mutations on the activity of moxifloxacin against *Streptococcus pneumoniae* compared to other fluoroquinolone agents [abstract no. A37] 99th General Meeting American Society for Microbiology: 1999 May 31; Chicago (IL), 8.

4. Schedletzky H, Wiedemann B, Heisig P. The effect of moxifloxacin on its target topoisomerases from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl. B): 31-7.

5. Schmitz F-J, Fluit AdC, Luckefahr M *et al.* The effect of reserpine, an inhibitor of multidrug efflux pumps, on the in-vitro activities of ciprofloxacin, sparfloxacin and moxifloxacin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 807-10.

6. Brenwald N, Gill MJ, Boswell F *et al.* Activity of gemifloxacin against *S. pneumoniae* in strains resistant to fluoroquinolones by an efflux mechanism [abstract no. P477]. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl. A): 145.

7. Woodcock JM, Andrews JM, Boswell FJ *et al.* In vitro activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 101-6.

8. Klugman KP, Capper T. Concentration-dependent killing of antibiotic-resistant pneumococci by the methoxyquinolone moxifloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 797-802.

9. Brueggemann AB, Kugler DC, Doern GV. In vitro activity of BAY 12-8039, a novel 8-methoxyquinolone, compared to activities of six fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1594-7.

10. Kayser FH, Santanam P, Huf E. Susceptibilities of invasive pneumo-

NUEVOS MEDICAMENTOS

coccal strains against the methoxyquinolone BAY 12-8039 compared to other quinolones. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) [poster]. 1997; Toronto, Canada: F-130.

11. Reinert RR, Dalhoff A, Schläpfer JJ *et al.* In vitro activity of BAY 12-8039, a new methoxy quinolone, against *Streptococcus pneumoniae* [poster]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 1997 Sep 28; Toronto, Canada; F-129.

12. Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antipneumococcal activity of BAY 12-8039 compared to other drugs by time-kill [poster no. F-133]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 1997 Sep 28; Toronto.

13. Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antipneumococcal activity of BAY 12-8039 compared with activities of three other quinolones and four oral β -lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2786-9.

14. Buxbaum A, Straschil U, Moser C *et al.* Comparative susceptibility to penicillin and quinolones of 1385 *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl. B: 13-8.

15. Ostergaard C, Sorensen TK, Knudsen JD *et al.* Evaluation of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, for treatment of meningitis caused by a penicillin-resistant pneumococcus in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1706-12.

16. Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 639-51.

17. Souli M, Wennersten CB, Eliopoulos GM. In vitro activity of

BAY 12-8039, a new fluoroquinolone against species representative of respiratory tract pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10 (1): 23-30.

18. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Antibacterial activity of moxifloxacin (Bay 12-8039) against aerobic clinical isolates, and provisional criteria for disk susceptibility tests. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 305-9.

19. Acalá L, Cercenado E, Garcia-Garrote F *et al.* In vitro activity of the new quinolone moxifloxacin (Bay 12-8039) against resistant Gram-positive clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 27-31.

20. Fass RJ. In vitro activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1818-24.

21. Von Eiff EC, Peters G. Comparative in-vitro activities of moxifloxacin, trovafloxacin, quinupristin/dalfopristin and linezolid against staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 569-73.

22. Dalhoff A, Petersen U, Endermann R. In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Chemotherapy* 1996; 42: 410-25.

23. Thomson KS, Baches SS, Sanders CC. Susceptibility to BAY 12-8039 of pneumococci and staphylococci with varying levels of ciprofloxacin resistance. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) [poster]. 1996; New Orleans, USA: F0116.

24. Al Nawas B, Shah PM. Intracellular activity of ciprofloxacin and moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 655-8.

25. Durham EJ, Amyes SGB, Dalhoff A *et al.* In vitro activity of BAY 12-8039 against *Staphylococcus aureus*

[poster no.F-139]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 1997 Sep 28; Toronto.

26. Maggiolo F, Capra R, Silanos MA *et al.* Bactericidal effect of BAY 12-8039 associated with other antibacterials on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [abstract T162]. *Antiinfect Drug Chemother* 1998; 16 (Suppl. 1): 76.

27. Wise R. Respiratory tract infections-getting where it matters. 8th International Congress on Infectious Diseases [abstract]. 1998; Boston, USA: 30.004.

28. Blondeau JM. A review of the comparative in vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new 'respiratory quinolones'. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl. B): 1-11.

29. Focht J, Nosner K. In vitro activity of moxifloxacin compared with other fluoroquinolone against bacterial strains from upper and lower respiratory tract infections in general practice [abstract no. 13.004]. 8th International Congress on Infectious Diseases (ICID); 1998 May 15; Boston.

30. Herrington JA, Federici JA, Painter BG *et al.* In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone [poster no.F004]. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 1996 Sep 15; New Orleans.

31. Roblin PM, Hammerschlag MR. In vitro activity of a new 8-methoxyquinolone, BAY 12-8039, against *Chlamydia pneumoniae* *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 951-2.

32. Biedenbach DJ, Barrett MS, Croco MAT *et al.* BAY 12-8039, a novel fluoroquinolone: activity against important respiratory tract pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 45-50.

33. Lucier TS, Heitzman K, Liu SK *et al.* Transition mutations in the 23s rRNA

NUEVOS MEDICAMENTOS

of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 39: 2770-3.

34. Smith CB, Friedwald WT, Channock RM. Shedding of *Mycoplasma pneumoniae* after tetracycline and erythromycin therapy. *N Engl J Med* 1967; 276: 1172-5.

35. Roblin PM, Kutlin A, Reznik T *et al.* Activity of grepafloxacin and other fluoroquinolones and newer macrolides against recent clinical isolates of *Chlamydia pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 181-4.

36. Donati M, Rumpianesi F, Pavan G *et al.* In vitro activity of BAY 12-8039 against *Chlamydia* [poster]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 1997 Sep 28; Toronto, Canada: F142.

37. Felmingham D, Robbins MJ, Leakey A *et al.* In vitro activity of BAY 12-8039 against bacterial respiratory pathogens, mycoplasmas and obligate anaerobic bacteria. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) [poster]. 1996; New Orleans, USA: F8.

38. Donati M, Rumpianesi F, Rordiguez-Femepin M *et al.* Comparative in vitro activity of BAY 12-8039, minocycline and azithromycin against *Chlamydia* [abstract T320]. *Antiinfect Drug Chemother* 1998; 16 (Suppl. 1): 75.

39. Wise R, Andrews JM, Brenwald NP. In vitro activity of a new fluoroquinolone, BAY 12-8039, in comparison with other fluoroquinolones and β -lactams against recent isolates of *Chlamydia* [poster no.F-10]. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 1996 Sep 15; New Orleans.

40. Petipretz P, Branco Pires J, Dosedel J *et al.* Moxifloxacin (MFX) versus amoxicillin (AMOX) in the treatment of community-acquired suspected pneumococcal pneumonia: a

multinational double-blind randomised study. Abstract accepted by 9th ECCMID; 1999 Mar 21-24; Berlin

41. Balfour JA, Lamb HM. Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections. *Drugs*. 2000 Jan; 59 (1): 115-39. Review

42. Patel T, Pearl J, Williams J, Haverstock D, Church D. Efficacy and safety of ten day moxifloxacin 400 mg once daily in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Community Acquired Pneumonia Study Group. Respir Med*. 2000 Feb; 94(2):97-105

43. Wilson R, Kubin R, Ballin I *et al.* Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemoter*. 1999 Oct; 44(4): 501-13

44. Chodosh S, De Abate CA, Haverstock D *et al.* Short course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. The bronchitis Study Group. *Respir Med*. 2000 Jan; 94(1): 18-27

45. Krasemann C, Meyer JM, Springsklee M. Moxifloxacin (MFX) in acute exacerbations of chronic bronchitis - a bacteriological and clinical meta-analysis. Poster (#PO203) accepted by 9th ECCMID; 1999 Mar 21-24; Berlin

46. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P *et al.* A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Bayer, data on file

47. Krasemann C, Meyer JM, Springsklee M. Moxifloxacin in acute sinusitis - a bacteriological and clinical meta-analysis. Poster (#PO204) accepted by 9th ECCMID; 1999 Mar 21-29; Berlin

48. Lipsky RA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profile: a review

focusing on newer agents. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(2): 352-64. Review

49. von Keutz E, Schluter G. Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone. *J Antimicrob Chemother*. 1999; 43 (Suppl B): 91-100

50. Stass HH, Boettcher M, Horstmann R. Study to evaluate the interaction between BAY 12-8039 (BA) and antacids (AN) [abstract no. 3356]. 20th ICC; 1997 Jun 29-Jul 3, Sydney, 109

51. Stass HH, Kubitz D. Study to evaluate the interaction between moxifloxacin (M) and iron supplements (FE) [abstract no. T154]. 2nd European Congress of Chemotherapy and 7th Biennial Conference on Antiinfective Agents and Chemotherapy; 1998 May 10-13, Hamburg

52. Stass HH, Kubitz D, Schwietert R, *et al.* BAY 12-8039 (BA) does not interact with theophylline (TH) [abstract no. 3356]. 20th ICC, 1997 Jun 29-Jul 3, Sydney: 108

53. Stass HH, Dietrich H, Sachse R. Influence of a four-times dosing of probenecid on kinetics of BAY 12-8039 after administration of a single 400 mg dose in healthy male volunteers [abstract no. F-154]. 37th ICAAC, 1997 28 Sep, Toronto: 172

54. Stass HH, Ochmann K. Study to evaluate the interaction between BAY 12-8039 (BA) and ranitidine (RA) [abstract no. 3357]. 20th ICC; 1997 Jun 29-Jul 3; Sydney, 108

55. Müller FO, Hundt HKL, Muir AR, *et al.* Study to investigate the influence of 400 mg BAY 12-8039 given once daily to healthy volunteers on PK and PD warfarin (W) [abstract]. 38th ICAAC; 1998 Sep 24; San Diego, 4

56. Boswell FJ, Andrews JH, Wise R, *et al.* Bactericidal properties of moxifloxacin and post antimicrobial effect. *J Antimicrob Chemother*. 1999 ; 43 (Suppl B): 43-9