

Diferenciais do delafloxacino frente a outras moléculas

A Eurofarma, farmacêutica que mais investe em inovação no Brasil, lançou no início de 2022 o delafloxacino meglumina, antimicrobiano da classe das fluoroquinolonas.

O medicamento é indicado para o tratamento de Infecções de Pele e Tecidos Moles Complicadas (IPTMc), agindo com eficácia e segurança contra agentes patogênicos Gram-positivos e Gram-negativos.

Para que se possa ter uma visão mais detalhada sobre o delafloxacino e outras moléculas que possuem o mesmo objetivo clínico, seguem informações comparativas, incluindo as inovações que tornam o delafloxacino um antimicrobiano eficaz e seguro.^{1,2}

Atributos do delafloxacino

Modificações na estrutura química das quinolonas, presentes no delafloxacino, aumentam seu espectro de atividade antimicrobiana, melhoram o seu perfil de toxicidade e farmacocinética, potencializando sua ação em ambientes ácidos (ambientes muito comuns em feridas e tecidos).^{3,4,5}

Tais características conferem ao delafloxacino um perfil consistente de segurança e tolerabilidade, com baixas taxas de efeitos adversos mesmo em pacientes com comorbidades desafiadoras. Também foram verificados baixos índices de interrupção de tratamento e menor potencial para interações medicamentosas.²

Para enfermeiros e administradores hospitalares, o delafloxacino torna-se interessante por não apresentar a necessidade de monitoramento sérico, dispensando o ajuste de dose em pacientes com injúria renal moderada (a dose de 300 mg IV 12/12 foi segura e eficaz nos estudos de fase 3, incluindo aproximadamente 40% de pacientes obesos, sendo necessária



a redução da dose apenas em pacientes com injúria renal grave). Destaca-se ainda a baixa taxa de efeitos adversos, incluindo as infecções por *C. difficile*.^{1,6}

A molécula delafloxacino age especialmente sobre duas enzimas bacterianas: DNA Girase (ou Topoisomerase II) e Topoisomerase IV. Destaca-se aqui que o potencial risco de seleção de cepas resistentes é reduzido e a atividade em relação às cepas não suscetíveis às fluoroquinolonas pode estar aumentada durante a ação do medicamento.^{1,7}

O delafloxacino mostra-se eficaz inclusive no tratamento de infecções de pele e tecidos moles complicadas causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).¹

Comparação

O tratamento medicamentoso das Infecções Bacterianas Agudas e Tecidos Moles Complicadas (IPTMc) possui opções limitadas quanto aos antimicrobianos de amplo espectro, que agem contra patógenos Gram-negativos e Gram-positivos multirresistentes, como a já citada MRSA.⁸

Desta forma, a chegada do delafloxacino é uma boa notícia para todos os médicos – especialmente infectologistas – e profissionais da Saúde envolvidos no desafio de tratar essas difíceis infecções.¹⁰

As IPTMc são frequentes em consultas ambulatoriais e atendimentos de emergência e estão associadas à alta morbidade e mortalidade de pacientes⁸. Celulite, erisipela, infecções de feridas agudas e abscessos cutâneos maiores estão entre as principais causas de internação, especialmente entre pacientes com comorbidades e doenças crônicas, como diabetes.¹²

Para o tratamento desses quadros, estudos de fase 2 demonstraram não inferioridade do delafloxacino à linezolida e tigeciclina e superioridade à vancomicina¹⁶. Estudos de fase 3 demonstraram não inferioridade do delafloxacino em monoterapia em relação à terapia combinada de vancomicina e aztreonam no tratamento bacteriano de IPTMc.^{14, 15}

Por agir em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, o delafloxacino apresenta-se como uma boa opção para o tratamento de IPTMc em pacientes com múltiplas comorbidades e risco de desenvolver infecções polimicrobianas¹.

Em comparação com a tigeciclina, outro antimicrobiano com atividade em IPTMc polimicrobianas, o delafloxacino apresenta atividade contra *P. aeruginosa*, em geral associada às infecções de pele e tecidos moles em populações com diabetes e infecções de feridas provocadas por queimaduras.¹⁶



Na tabela abaixo constam as características de delafloxacino em comparação com outros antimicrobianos.^{14,15,17}

Tabela 1: Características dos antimicrobianos para o tratamento de IPTMc.¹⁷

	Atividade bactericida	Meia-vida prolongada	Atividade de SARM	Atividade igual a SARM e SASM	Formulação oral e IV	Atividade Gram-negativa
oxacilina	Sim	Não	Não	Não	Sim	Limitado
moxifloxacina	Sim	Sim ¹	Não	Não	Sim	Moderado
levofloxacina	Sim	Não	Não	Não	Sim	Moderado
trimetropina/sulfametoxazol	Sim	Não	Sim/Não	Não	Sim	Limitado
clindamicina	Sim	Não	Sim/Não	Não	Sim	Limitado
daptomicina	Sim	Sim ¹	Sim	Sim	Não	Não
tigeciclina	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
vancomicina	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
linezolida	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não
ceftarolina	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Moderado
dalbavancina	Sim	Sim ¹	Sim	Sim	Não	Não
oritavancina	Sim	Sim ¹	Sim	Sim	Não	Não
tedizolida	Não	Sim ¹	Sim	Sim	Sim	Não
telavancina	Sim	Sim ¹	Sim	Sim	Não	Não
delafloxacino	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim

Notas: 1 - uma vez ao dia; 2 - uma vez por semana; **SARM** - *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina; **SASM** - *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina
Fonte: Adaptado de Righi E, et al. 20189-88.

Foram avaliados dois estudos de fase 2, dois estudos de fase 3, uma análise agrupada de eficácia e outra de segurança dos estudos de fase 3 e uma revisão sistemática. A seguir, os principais resultados dos estudos e da revisão sistemática:^{1,2,20}



Tabela 2. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática.

	Tipo de estudo	Intervenção/ Comparador	Tempo de exposição	Desfecho primário	Segurança/ Tolerabilidade	Conclusão
O'Riordan <i>et al.</i> 2005	Fase 2	Delafloxacino 300 mg intravenoso (IV) a cada 12 horas, delafloxacino 450 mg IV a cada 12 horas versus tigeciclina 100 mg IV X 1	Média: Delafloxacino 300 mg: 7,9 dias Delafloxacino 450 mg: 7,5 dias Tigeciclina: 6,8 dias	Teste de cura (TDC): Delafloxacino 300 mg: 94,3% Delafloxacino 450 mg: 92,5% Tigeciclina: 91,2%	Qualquer evento adverso: Delafloxacino 300 mg: 22 (44,9) Delafloxacino 450 mg: 32 (62,7) Tigeciclina: 36 (72,0)	Delafloxacino igualmente eficaz à tigeciclina e bem tolerado
Kingsley, <i>et al.</i> 2016	Fase 2	Delafloxacino 300 mg <i>versus</i> linezolida 600 mg ou vancomicina 15 mg/kg	Média: Delafloxacino 300 mg: 7,6 dias Linezolida 600 mg: 74,4 dias Vancomicina 15 mg/kg: 7,8 dias	Taxa de cura: Delafloxacino 300 mg: 70,4% Linezolida 600 mg: 64,9% Vancomicina 15 mg/kg: 54,1%	Tiveram um ou mais eventos adversos: Delafloxacino 300 mg: 74,4% Linezolida 600 mg: 72,0% Vancomicina 15 mg/kg: 64,6%	Delafloxacino é eficaz e bem tolerado
Pullman, <i>et al.</i> 2017	Fase 3 - não inferioridade	Delafloxacino 300 mg IV <i>versus</i> Vancomicina IV 15 mg/kg + Aztreonam 2g	Mediana: Delafloxacino 300 mg IV: 5 dias Vancomicina IV 15 mg/kg: 5,5 dias Aztreonam 2 g: 2 dias	Resposta objetiva: Delafloxacino: 78,2% Vancomicina + Aztreonam: 80,9%	Apresentaram algum evento adverso Delafloxacino: 47,5% Vancomicina + Aztreonam: 59,2%	O delafloxacino não é inferior à vancomicina/aztreonam entre 48 e 72 horas após o início da terapia e é bem tolerado
O'Riordan, <i>et al.</i> 2018	Fase 3 - não inferioridade	Delafloxacino 300 mg IV a cada 12 horas por 3 dias com troca para o delafloxacino oral de 450 mg <i>versus</i> 15 mg/kg IV + aztreonam	Não descrito	Resposta objetiva: Delafloxacino: 83,7% Vancomicina + Aztreonam: 80,6%	Apresentaram algum evento adverso Delafloxacino: 43,6% Vancomicina + Aztreonam 39,3%	A monoterapia delafloxacino IV/oral foi não inferior quando comparada à terapia combinada IV com vancomicina + aztreonam e é bem tolerada
Bassetti, <i>et al.</i> 2019	Análise agrupada de estudos de fase 3	Delafloxacino 300 mg IV por 3 dias com troca para o delafloxacino oral de 450 mg ou delafloxacino 300 mg IV <i>versus</i> vancomicina 15 mg/kg IV mais aztreonam	Delafloxacino: de 0,5 a 14,0 dias, com média de 6,8 dias Vancomicina/aztreonam 0,5 a 14,5 dias, com média de 6,6 dias	Não descrito	Eventos adversos emergentes do tratamento: Delafloxacino: 45,1% Vancomicina/Aztreonam: 47,7%	O delafloxacino é bem tolerado tanto na apresentação intravenosa quanto na oral
Lan, <i>et al.</i> 2019	Revisão Sistemática de Estudos Clínicos Randomizados	Delafloxacino IV ou oral <i>versus</i> outros comparadores	Não descrito	Taxa de cura clínica: OR, 1,05; IC 95%, 0,87-1,27 Taxa de cura clínica de infecções associadas à <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (OR, 1,12; IC 95%, 0,71-1,77)	Eventos adversos emergentes do tratamento: Delafloxacino <i>versus</i> comparadores: 0,85 [0,53; 1,36]	A eficácia clínica de delafloxacino é tão alta quanto a dos medicamentos comparadores

Fonte: Adaptado de O'Riordan, et al. 2015; Kingsley et al. 2016; Pullman, et al. 2017; O'Riordan, et al. 2018; Bassetti, et al. 2019; Lan, et al. 2019.

O delafloxacino está disponível em apresentação de 300 mg de pó liofilizado para solução injetável. A caixa traz 10 frascos (ampolas). Trata-se de um medicamento para uso hospitalar, com venda apenas sob prescrição médica.¹⁹

A posologia recomendada do delafloxacino é de 300 mg em infusão intravenosa (com duração de 60 minutos) a cada 12 horas, durante 5 a 14 dias. Na presença de insuficiência renal grave, a dose deve ser reduzida para 200 mg em infusão intravenosa (com duração de 60 minutos) a cada 12 horas. Não é necessário ajuste de dose em qualquer outra população.¹⁹

Referências

- 1 Giordano PA, Pogue JM, Cammarata S. Analysis of Pooled Phase III Efficacy Data for Delafloxacin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 8;68(Suppl 3):S223-S232. doi: 10.1093/cid/ciz006. PMID: 30957167; PMCID: PMC6452004.
- 2 Bassetti M, Hooper D, Tillotson G. Analysis of Pooled Phase 3 Safety Data for Delafloxacin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 8;68(Suppl 3):S233-S240. doi: 10.1093/cid/ciy1080. PMID: 30957169; PMCID: PMC6451993.
- 3 Nilius AM, Shen LL, Hensey-Rudloff D et al. In vitro antibacterial potency and spectrum of ABT-492, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3260–9.
- 4 Candel FJ, Penuelas M. Delafloxacin: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 881–91.
- 5 Mogle BT, Steele JM, Thomas SJ, Bohan KH, Kufel WD. Clinical review of delafloxacin: a novel anionic fluoroquinolone. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jun 1;73(6):1439-1451.
- 6 Nikolas J. Onufrak, Pharm.D. Christopher M. Rubino, Pharm.D. Population Pharmacokinetic Analyses for Delafloxacin Using Pooled Data from Phase 1, 2, and 3 Studies. Institute for Clinical Pharmacokinetics. Dez/2018.
- 7 Van Bambeke F. Delafloxacin, a non-zwitterionic fluoroquinolone in Phase III of clinical development: evaluation of its pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy. *Future Microbiol*. 2015;10(7):1111-23. doi: 10.2217/fmb.15.39. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26119479.
- 8 Righi E, Carnelutti A, Vena A, Bassetti M. Emerging treatment options for acute bacterial skin and skin structure infections: focus on intravenous delafloxacin. *Infect Drug Resist [Internet]*. 2018;1:1479- 88. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.5142140>.
- 9 Jorgensen SCJ, Mercurio NJ, Davis SL, Rybak MJ. Delafloxacin: Place in Therapy and Review of Microbiologic, Clinical and Pharmacologic Properties. *Infect Ois Ther [Internet]*. 2018;7(2):197- 217. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-018-0198-x>.
- 10 Markham A. Delafloxacin: First Global Approval. *Drugs*. 2017 Sep; 77(13):1481-1486. doi: 10.1007/s40265-017-0790-5. Erratum in: *Drugs*. 2018 Oct 4.
- 11 Malheiro LF, Magano R, Ferreira A, Sarmento A, Santos L. Skin and soft tissue infections in the intensive care unit: A retrospective study in a tertiary care center. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(2):195-205.



- 12 Hay, R. J.; Johns, N.E.; Williams, H.C.; Bolliger, I.W.; Dellavalle, R.P.; Margolis, D.J. et al. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2014;134(6):1527-34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.446>.
- 13 Jeff Kingsley, Purvi Mehra, Laura E. Lawrence, Eugenia Henry, Erin Duffy, Sue K. Cammarata, John Pullman, A randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate subjective and objective outcomes in patients with acute bacterial skin and skin structure infections treated with delafloxacin, linezolid or vancomycin, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 71, Issue 3, March 2016, Pages 821–829.
- 14 Pullman J, Gardovskis J, Farley B, Sun E, Quintas M, Lawrence L, Ling R, Cammarata S; PROCEED Study Group. Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections: a Phase 3, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Dec 1;72(12):3471-3480.
- 15 O'Riordan W, McManus A, Teras J, Poromanski I, Cruz-Saldariagga M, Quintas M, Lawrence L, Liang S, Cammarata S; PROCEED Study Group. A Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Followed by Oral Delafloxacin With Vancomycin Plus Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 16;67(5):657-666. doi: 10.1093/cid/ciy165. PMID: 29518178; PMCID: PMC6093995
- 16 O'Riordan W, Mehra P, Manos P, Kingsley J, Lawrence L, Cammarata S. A randomized phase 2 study comparing two doses of delafloxacin with tigecycline in adults with complicated skin and skin-structure infections. *Int J Infect Dis*. 2015; 30:67-73.
- 17 Righi E, Carnelutti A, Vena A, Bassetti M. Emerging treatment options for acute bacterial skin and skin structure infections: focus on intravenous delafloxacin. *Infect Drug Resist*. 2018 Apr 4;11:479-488. Tabela 1.
- 18 Hoover R, Hunt T, Benedict M, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic properties of intravenous delafloxacin after single and multiple doses in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2016;38(1):53-65.
- 19 Delabaxi [Bula Profissional], São Paulo- Brasil, Eurofarma Laboratórios S.A. 21/12/2020.
- 20 Lan SH, Lai CC, Lu LC, Chang SP, Huang HT. Efficacy and safety of delafloxacin in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Drug Resist*. 2019 May 27;12:1415-1423.v

