

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 05.01.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 22.02.2022

© Akademia Medycyny

**Delafloksacyna – nowy fluorochinolon przydatny w leczeniu zakażeń w Oddziale Intensywnej Terapii*****Delafloxacin – a new fluoroquinolone useful in the treatment of infections in the intensive care unit*****Beata Kowalska-Krochmal<sup>1</sup>, Jarosław Woroń<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii. Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii**Streszczenie**

Delafloksacyna należy do antybiotyków o szerokim zakresie działania obejmującym Gram-dodatnie ziarniaki, Gram-ujemne pałeczki, w tym *Pseudomonas aeruginosa* oraz bakterie atypowe. Z uwagi na mechanizm działania oraz zakres wskazań klinicznych stanowi nowa opcję terapeutyczną do leczenia zakażeń także w OIT. W pracy przedstawiono dane dotyczące delafloksacyny, pozycjonując miejsce tego leku w terapii zakażeń. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 243-251. doi: 10.53139/AIR.20211526*

**Słowa kluczowe:** *fluorochinolony, delafloksacyna, zakażenia, OIT*

**Abstract**

Delafloxacin is a broad-spectrum antibiotic, including gram-positive cocci, gram-negative bacilli, including *Pseudomonas aeruginosa*, and atypical bacteria. Due to the mechanism of action and the range of clinical indications, it is a new therapeutic option for the treatment of infections also in the ICU. The paper presents data on delafloxacin, positioning this drug in the treatment of infections. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 243-251. doi: 10.53139/AIR.20211526*

**Keywords:** *fluoroquinolones, delafloxacin, infections, ICU*

**Epidemiologia/ lekooporność patogenów**

Historia oporności bakterii na antybiotyki jest prawdopodobnie znacznie dłuższa niż era antybiotykowa. Jednak to dopiero silna presja antybiotyków przyspieszyła selekcję oporności i rozprzestrzenianie wielolekoopornych patogenów na świecie. Częstość izolacji bakterii z różnymi wzorami oporności jest zróżnicowana w różnych regionach na świecie jak też

w obrębie samej Europy. Niestety w wielu aspektach sytuacja w Polsce jest gorsza niż w innych krajach europejskich. I tak, zgodnie z publikowanymi danymi przez ECDC w corocznych raportach, częstość izolacji szczepów *Acinetobacter* opornych na karbapenemy czy fluorochinolony należy do najwyższych w Europie i sięga 70-85%. Oporność *Klebsiella pneumoniae* na III generację cefalosporyn sięga 60%. Oporność Gram-dodatnich ziarniaków jest najwyższa w Polsce wśród

szczepów *Enterococcus*, w tym *E.faecium* na wankomycynę – blisko 45%, *E.faecalis* na wysokie stężenia aminoglikozydów około-40%. Odsetek metycylinoopornych *S.aureus* (MRSA) wynosi średnio w Polsce 15%, przy czym dane dotyczą izolacji szczepów z zakażeń inwazyjnych [1]. Jak dużo jest takich szczepów choćby z zakażeń skóry i tkanek miękkich dokładnie nie wiadomo. To co jednak jest pewne – od momentu wprowadzenia penicyliny identyfikowane są mechanizmy oporności, pierwszy związany z penicylinazą gronkowcową, kolejny ważny z modyfikacją białek PBP w ścianie komórkowej gronkowców, prowadząc w 1961 r. do opisanego mechanizmu metycylinooporności a więc oporności w tamtych czasach praktycznie na wszystkie beta-laktamy. Kolejne to oporność na makrolidy i linkozamidy oraz streptograminy B, określona akronimem MLSb, oporność enterokoków na glikopeptydy a w końcu stwierdzenie tej oporności wśród gronkowców (szczepy VISA, VRSA). Narastanie oporności w grupie pałeczek Gram-ujemnych ma też bogatą historię, z dominującym mechanizmem opartym na produkcji beta-laktamaz. Opracowanie antybiotyków, które mogłyby być aktywne wobec bakterii z różnymi mechanizmami oporności i takich, wobec których bakterie miałyby utrudnione możliwości wytworzenia oporności nie jest łatwe. Jednak firmy farmaceutyczne w ostatnich latach tworzą takie preparaty jak choćby nowe nie-beta-laktamowe inhibitory czy też nowe fluorochinolony jak delafloksacyna. Aktualnie fluorochinolony klasyfikowane są do 4 grup (tabela 1).

Tabela 1 Klasyfikacja chinolonów [2,5]

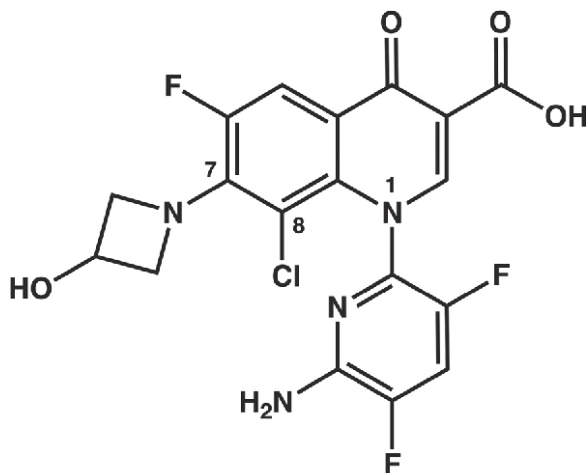
Table 1. Classification of quinolones [2.5]

Generacja	preparaty
I	Kwas nalidyksowy Kwas pipemidowy
Fluorowane pochodne	
II	Norfloksacyna Ciprofloksacyna Pefloksacyna Ofloksacyna Lomefloksacyna
III	Lewofloksacyna Temafloksacyna Tosufloksacyna Sparfloksacyna
IV	Moksifloksacyna Klinafloksacyna Gatifloksacyna Gemifloksacyna <b>Delafloksacyna</b>

## Budowa chemiczna delafloksacyny

Delafloksacyna ma unikatową budowę w porównaniu do innych fluochinolonów [4,7,8]. Strukturalnie delafloksacyna różni się od innych fluorochinolonów trzema modyfikacjami [7]:

- podstawnikiem heteroaromatycznym w pozycji N-1,
- dodaniem chloru w pozycji C-8
- brakiem grupy zasadowej w pozycji C-7.



Ryc.1. Część cząsteczki delafloksacyny

Figure 1. Delafloxacin molecule

Zmodyfikowana cząsteczka delafloksacyny, pozbawiona jest zasadowej grupy w pozycji C-7, co wpływa na anionowy charakter cząsteczki w przeciwieństwie do większości innych obojnaczych jonowo fluorochinolonów. Ta właściwość przyczynia się do zachowania aktywności w kwaśnym środowisku, jakie jest charakterystyczne choćby dla ropni, zakażonych ran, zwłaszcza odleżynowych, kompartmentu nabłonka oraz zakażeń układu moczowego [7,8,9], większość antybiotyków w takim środowisku ma zredukowane działanie. Dodatkowo anionowość cząsteczki poprawia pasaż przez błonę i koncentrację wewnątrzkomórkową. W peryplazmie delafloksacyna ulega jonizacji, co zapobiega wypychaniu leku na zewnątrz komórki. [7]. Nowy fluorochinolon osiąga więc wysoką aktywność wobec bakterii zewnątrz- jak i wewnątrz-komórkowych [7]. Jest silnie wychwytywany zarówno przez bakterie jak i komórki eukariotyczne. Podstawnik przy C8 wpływa na niską polarność i jest prawdopodobnie odpowiedzialny za aktywność wobec Gram-dodatnich

bakterii opornych na inne fluorochinolony [8]. Heteroaromatyczny podstawnik wzmacnia przeciwbakteryjną aktywność delafloksacyny w porównaniu do innych fluorochinolonów [10].

## Mechanizm działania

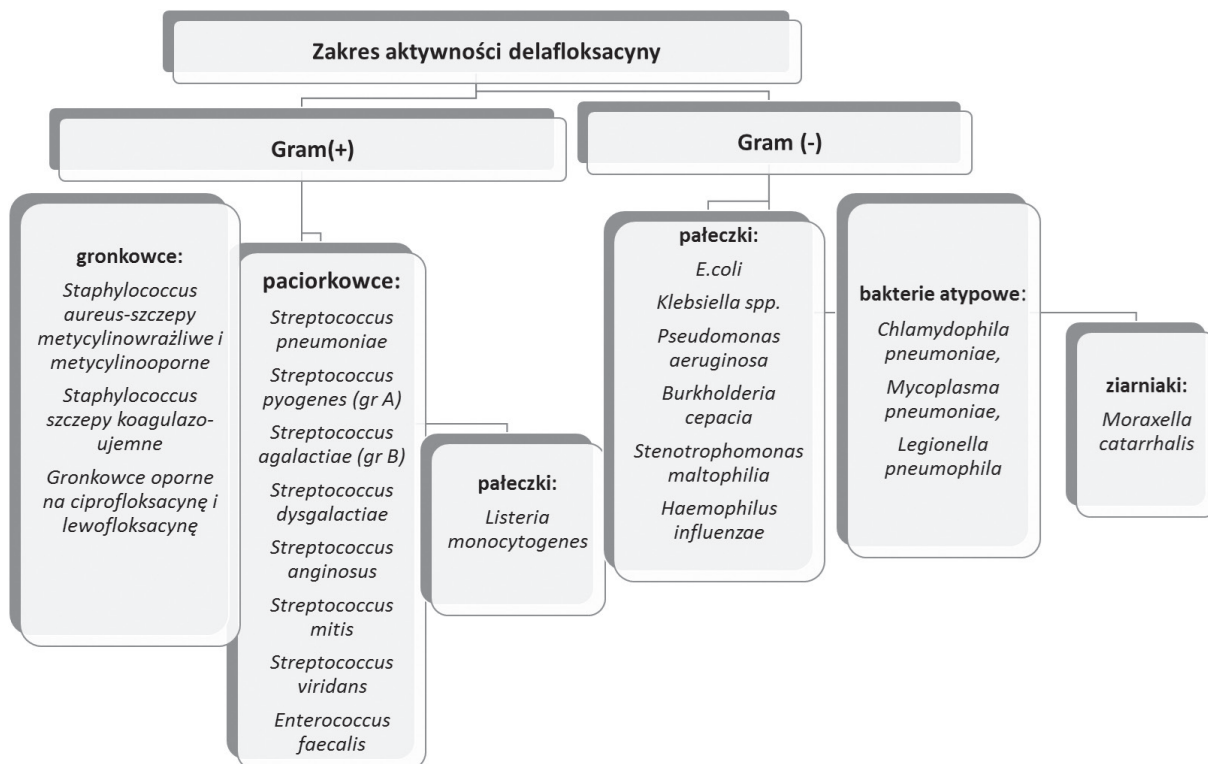
Podobnie jak wszystkie fluorochinolony antybiotyki ten działa hamująco na syntezę DNA bakteryjnego poprzez wiązanie z gyrazą (topoizomerazą II) i topoizomerazą IV. Połączenie z gyrazą przyczynia się do zahamowania tworzenia ujemnych superskrętów w cząsteczce DNA, natomiast z topoizomerazą IV do hamowania rozluźnienia nici DNA i przekazania ich do potomnych komórek. Siła wiązania z enzymami jest zróżnicowana w przypadku poszczególnych fluorochinolonów, choć niektóre z nich, w tym delafloksacyna ma tak samo silne powinowactwo do wiązania jednocześnie z dwiema topoizomerazami. W porównaniu do innych fluorochinolonów – z uwagi na silniejsze vs inne fluorochinolony powinowactwo do gyrazy, wykazuje ona zwiększoną aktywność wobec Gram-dodatnich bakterii [5,8].

## Sposób działania

Delafloksacyna należy do silnie bakteriobójczych leków.

## Zakres aktywności

Delafloksacyna należy do antybiotyków o szerokim zakresie działania obejmującym Gram-dodatnie ziarniaki, Gram-ujemne pałeczki, w tym *Pseudomonas aeruginosa* oraz bakterie atypowe. Pełne spektrum aktywności przedstawiono na rycinie 2 [8,10,11,12]. Należy do antybiotyków aktywnych również wobec szczepów wielolekoopornych. Najwyższą aktywność wykazuje wobec *Staphylococcus aureus*, w tym metycylinoopornych szczepów. Działanie delafloksacyny wobec tych gronkowców uznawane jest za lepsze niż innych fluorochinolonów, w tym moksifloksacyny oraz takich antybiotyków jak rifampicyna czy synergid (chinuprystyna-dalfoprystyna) [9]. Przyczyn takiej aktywności upatruje się w większej zdolności delafloksacyny do kumulacji wewnątrz-



Rycina 2. Zakres działania delafloksacyny

Figure 2. Spcetrum of action of delafloxacin

komórkowej w kwaśnym środowisku oraz silnym wiązaniu z enzymami jakimi są obie topoizomerazy. W badaniach Lemaire i wsp [9] stwierdzono 10-krotny wzrost akumulacji delafloksacyny w porównaniu do moksifloksacyny przy obniżeniu pH z 7 do wartości 6 przy równoczesnym spadku wartości MIC o 4-5 rozcieńczeń [9]. Wartość MIC<sub>90</sub> delafloksacyny dla MSSA i MRSA wynosi zgodnie z danymi z literatury odpowiednio 0,015 i 0,5 mg/L co sprawia, że około 99% szczepów MSSA i 90% MRSA izolowanych w USA i Europie jest wrażliwych na delafloksacynę [13]. W badaniach europejskich opublikowanych w 2020 r. dotyczących szczepów izolowanych w latach 2014-2019 wykazano MIC<sub>50</sub> / MIC<sub>90</sub> delafloksacyny dla szczepów *S.aureus* wynoszące ≤0,004 / 0,25 mg/L i ogółem 92,4% szczepów wrażliwych [14]. Wysoki odsetek wrażliwości stwierdza się też wśród koagulazo-ujemnych gronkowców izolowanych w Europie, w tym 100% metycylinowrażliwych (MSCNS) i około 99% metycylinoopornych (MRCNS) [10]. Delafloksacyna jest też aktywna wobec *Streptococcus pneumoniae*, w tym wobec penicylinoopornych i lewofloksacynopornych szczepów [15]. Na podstawie oceny ponad 700 szczepów *S. pneumoniae* stwierdzono, że dla 90% z nich MIC nie przekraczała wartości 0,03 mg/L. Badania ponad 2 tys. szczepów z rzędu *Enterobacterales*, izolowanych w USA i Europie wykazały wrażliwość na delafloksacynę na poziomie około 70% [13], choć przytaczane już badania europejskie opublikowane w 2020 r. wskazują na niższy odsetek wrażliwości – 58% wśród szczepów *E.coli* [14]. Delafloksacyna odznacza się niską aktywnością wobec ESBL(+) pałeczek Gram-ujemnych działając zgodnie z badaniami jedynie na około 25% szczepów pałeczek Gram-ujemnych [13]. Wrażliwość szczepów *P.aeruginosa* na delafloksacynę jest porównywalna z wrażliwością na ciprofloksacynę – około 75%. Delafloksacyna nie wykazuje aktywności in vitro wobec bakterii beztlenowych, pałeczek z rodzaju *Acinetobacter spp.* oraz *Enterococcus faecium*?

### Mechanizmy oporności na delafloksacynę

Delafloksacyna na podstawie dotychczasowych badań wydaje się być mniej wrażliwa na mechanizmy oporności bakterii Gram-dodatnich w porównaniu do innych fluorochinolonów. Szczepy *S.aureus*, *Streptococcus pneumoniae* odporne na ciprofloksa-

cynę, lewofloksacynę i moksifloksacynę są najczęściej wrażliwe na delafloksacynę na co wpływ ma silne wiązanie z oboma miejscami docelowego działania (topoizomerazami) jak i modyfikacja cząsteczki tego antybiotyku. Przypuszcza się, że podstawnik przy C8, o którym pisano już wcześniej może ograniczać rozwój oporności *S. aureus* [8]. Pojedyncze szczepy odporne w grupie Gram-dodatnich ziarniaków pojawiają się w wyniku nie jednej a kilku tj. trzech lub czterech mutacji w obszarze QRDR prowadzących do zmian struktury miejsc docelowego działania antybiotyku (topoizomerazy II i topoizomerazy IV). Oporność na delafloksacynę może być też wynikiem aktywnego wypompowywania związanego z pompą NorA, B lub C, chociaż aktywność tych pomp wobec nowego fluorochinolonu stwierdza się obecnie sporadycznie [16-18]. Oporność na delafloksacynę znacznie częściej występuje w grupie pałeczek Gram-ujemnych, u których dodatkowo ma najczęściej charakter krzyżowy z innymi fluorochinolonami [7,16].

### Oznaczanie wrażliwości na delafloksacynę

Stosowanie antybiotyków powinno być weryfikowane oceną ich wrażliwości w testach in vitro. EUCAST w rekomendacjach z 2021 r. nie przedstawił kryteriów interpretacji wyników testów wrażliwości dla szczepów *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae* czy *Pseudomonas aeruginosa* mimo potwierdzonej wrażliwości in vitro tych szczepów na delafloksacynę. Dostępne są natomiast kryteria dla *Staphylococcus aureus*, *E.coli*, *Streptococcus gr.A,B,C,G* oraz dla *Streptococcus anginosus*. Zgodnie z EUCAST oznaczenie wrażliwości na delafloksacynę możliwe jest tylko poprzez oznaczenie MIC. Na szczęście oznaczenie tej wartości może być wykonane nie tylko metodą rozcieńczeń w podłożu płynnym ale też metodą dyfuzyjną – paskową znacznie dogodniejszą do zastosowania w rutynowej diagnostyce [19].

Szersze możliwości dają rekomendacje FDA, które dopuszczają oprócz oznaczenia wartości MIC również metodę dyfuzyjno-krążkową jak też przedstawiają kryteria interpretacji wyników testów lekowrażliwości dodatkowo dla szczepów *S.haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae* i *Klebsiella (Enterobacter) cloacae* oraz *P.aeruginosa* [20]. Zasady interpretacji wyników dla delafloksacyny zgodnie z rekomendacjami EUCAST i FDA przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Kryteria interpretacji wyników testów oceny wrażliwości bakterii na delafloksacynę zgodnie z EUCAST (v.11.0) oraz z FDA

Table 2. Interpretation criteria for the results of tests for the sensitivity of bacteria to delafloxacin according to EUCAST (v.11.0) and FDA

Patogen	EUCAST				FDA			
	Metoda dyfuzyjno-krażkowa [mm]		MIC [mg/L]		Metoda dyfuzyjno-krażkowa [mm]		MIC [mg/L]	
	S	R	S	R	S	R	S	R
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	≤ 0,25	>0,25	≥23	<20	≤ 0,25	≥1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	-	-	-	≥24	<21	≤ 0,25	≥1
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	-	≥21	<19	≤ 0,12	≥0,5
<i>Streptococcus gr. A, B, C, G</i>	-	-	≤ 0,03	>0,03	≥20	-	≤ 0,06	-
<i>Streptococcus anginosus</i>	-	-	≤ 0,03	>0,03	≥25	-	≤ 0,06	-
<i>E. coli</i>	-	-	≤0,125	>0,125	≥22	<19	≤ 0,25	≥1
<i>Klebsiella pneumoniae, Klebsiella (Enterobacter) cloacae</i>	-	-	-	-	≥22	<19	≤ 0,25	≥1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	≥23	<20	≤ 0,5	≥2

S - wrażliwość na antybiotyki, R - oporność na antybiotyki

## FARMAKOLOGIA I FARMAKOKINETYKA

### Profil farmakokinetyczny

Po dożylnym zastosowaniu 300 mg delafloksacyny w przedziale dawkowania co 12 godzin, stężenie w stanie stacjonarnym (C<sub>ss</sub>) występuje po 3-5 dniach z kumulacją około 10% po podaniu wielokrotnym, co nie ma jednak istotnego znaczenia klinicznego. Okres półtrwania podanej dożylnie delafloksacyny wynosi około 10 godzin. Farmakokinetyka delafloksacyny jest porównywalna u pacjentów z bakteryjnym zakażeniem skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) i u zdrowych ochotników [21,22,23,24].

### Wchłanianie

Maksymalne stężenie delafloksacyny w osoczu jest osiągnięte pod koniec trwającej 1 godzinę infuzji dożylniej. Dawka 300 mg w postaci dożylniej jest biorównoważna pod względem całkowitej ekspozycji (AUC) dawce 450 mg w postaci tabletki.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji delafloksacyny w stanie stacjonarnym wynosi około 40 L, co odpowiada w przybliżeniu całkowitej objętości wody w organizmie i świadczy o tym, że lek osiąga stężenie terapeutyczne

w tkankach obwodowych, w tym w skórze i tkance podskórnej. Profil dystrybucyjny delafloksacyny, w tym duża objętość dystrybucji jest szczególnie istotna u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego, co prowadzi do lepszej penetracji w tej grupie pacjentów do tkanek obwodowych.

Delafloksacyna wiąże się z białkami osocza w około 84%, głównie z albuminami. Może to odgrywać znaczenie praktyczne w zakresie interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi produktami na etapie wiązania leków z białkami.

### Metabolizm

Glukuronidacja delafloksacyny jest głównym szlakiem metabolicznym z metabolizmem oksydacyjnym stanowiącym <1% podanej dawki. W glukuronidacji delafloksacyny pośredniczą głównie transferazy UGT1A1, UGT1A3 i UGT2B15. Lek w postaci niezmienionej jest dominującą postacią w osoczu. Nie stwierdzono istotnych krążących metabolitów. Istotną cechą leku jest brak wpływu na izoenzymy cytochromu P450, co zasadniczo zmniejsza ryzyko występowania interakcji farmakokinetycznych i powoduje, że delafloksacyna jest fluorochinolonom o jednym z najmniejszych ryzyk interakcji, jeżeli delafloksacyna jest podawana w politerapii z innymi lekami.



## Eliminacja

Po dożylnym podaniu delafloksacyny, 65% leku jest eliminowane z moczem, a 28% a kałem. Delafloksacyna jest wydalana z moczem zarówno w postaci niezmienionej, jak i w postaci metabolitów glukuronowych.

Warto zwrócić uwagę, że profil działania delafloksacyny nie zmienia się u pacjentów otyłych.

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie związków z płcią różnic w farmakokinetyce delafloksacyny [22,23, 24,25].

## Wskazania i dawkowanie

Delafloksyna jest wskazana do stosowania w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI), a także w przypadku pozaszpitalnych zapaleń płuc. Zalecana dawka terapeutyczna to 300 mg delafloksacyny podawana co 12 godzin w infuzji dożylną trwającej 60 minut. Możliwa jest zmiana postaci pozajelitowej leku na delafloksacynę w postaci tabletek 450 mg podawanych doustnie co 12 godzin, jako jeden z elementów terapii sekwencyjnej. Całkowity czas trwania leczenia wynosi od 5 do 14 dni w leczeniu zakażeń skóry i tkanki podskórnej i 5 do 10 dni w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc.

## Przeciwwskazania do stosowania leku

Przeciwwskazaniami do stosowania delafloksacyny jest nadwrażliwość na delafloksacynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także na inne leki z grupy fluorochinolonów lub chinolonów.

Leku nie należy podawać u pacjentów w których w przeszłości wystąpiło zapalenie ścięgien związane z podawaniem fluorochinolonów. Przeciwwskazaniem jest także ciąża oraz okres karmienia piersią. Ostrożność należy zachować w populacji kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych. Brak jest wystraszających danych na temat podawania leku w populacji dzieci oraz młodzieży w okresie wzrostu w wieku poniżej 18 lat [22,24,25,26].

## Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi jakie są raportowane podczas stosowania delafloksacyny są biegunka i nudności. Inne istotne ograniczenia zebrano w tabeli 3.

Tabela ograniczenia o środki ostrożności jakie powinny być uwzględnione u pacjentów przyjmujących delafloksacynę [23,24,25,26,27].

Tabela 3. Ograniczenia co do stosowania delafloksacyny  
Table 3. Restrictions on the use of delafloxacin

Istotny czynnik będący ograniczeniem lub przeciwwskazaniem do stosowania delafloksacyny	Praktyczne wnioski
Antykoncepcja	Zgodnie z aktualnymi zaleceniami rekomenduje się podczas leczenia delafloksacyną stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych.
Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca	<p>Leczenie lekami z grupy fluorochinolonów może zwiększać ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, a także występuje ryzyko niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej. Leki z tej grupy mogą być stosowane po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu innych opcji terapeutycznych u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka albo wrodzonej choroby zastawki serca lub u pacjentów z wcześniej zdiagnozowanym tętniakiem aorty i/lub rozwarstwieniem aorty, a także z chorobą zastawki serca lub w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- występowania innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia zarówno tętniaka i rozwarstwienia aorty jak i niedomykalności zastawki serca oraz narażonych na ich wystąpienie np. zaburzenia tkanki łącznej- zespół Marfana, zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Turnera, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów);</li> <li>- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty np. olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżyca czy zespół Sjögrena, lub dodatkowo;</li> </ul>

Istotny czynnik będący ograniczeniem lub przeciwwskazaniem do stosowania delafloksacyny	Praktyczne wnioski
Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca	- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia niedomykalności zastawki serca np. infekcyjne zapalenie wsierdza. Ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty oraz ich pęknięcia może być także wyższe u pacjentów stosujących jednocześnie systemowo glikokortykosteroidy. Czerwone flagi, które powinny skłonić pacjenta do pilnej konsultacji lekarskiej - bóle brzucha, klatki piersiowej lub pleców, kołatanie serca, obrzęk jamy brzusznej lub kończyn dolnych
Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna	jednym z działań niepożądanych jakie może wystąpić podczas leczenia delafloksacyną jest zapalenie i/ lub zerwanie ścięgna, szczególnie ścięgna Achillesa. Może ono być obustronne, może wystąpić już w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia, a także wystąpić do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego jest wyższe u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządów oraz leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami. W sytuacji pojawienia się pierwszych objawów zapalenia ścięgna – obrzęk, zapalenie należy zaprzestać podawania leku i wdrożyć adekwatne do sytuacji postępowanie.
Neuropatia obwodowa	Podczas stosowania leku może wystąpić polineuropatia czuciowa i czuciowo-ruchowa. Mogą pojawić się parestezje, niedoczulica, zaburzenia czucia lub osłabienie. Należy zwrócić uwagę na pojawiające się objawy neuropatii takie jak ból z elementami pieczenia, palenia, mrowienia. Szczególną uwagę należy zwrócić uwagę na pacjentów z cukrzycą, szczególnie zle wyrównaną.
Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy	Stosowanie fluorochinolonów może powodować występowanie objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego takich jak: nerwowość, pobudzenie, bezsenność, lęk, koszmary senne, paranoja, zawroty głowy, stan splątania, drżenia, omamy, depresja oraz myśli i próby samobójcze. Należy ostrożnie stosować delafloksacynę u pacjentów z padaczką.
Nasilenie objawów miastonii	Fluorochinolony mogą działać hamująco na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Nie należy stosować delafloksacyny u pacjentów z miastenią.
Choroba wywołana przez <i>Clostridioides difficile</i>	Podczas stosowania delafloksacyny może wystąpić zapalenie jelita o <i>Clostridioides difficile</i> o nasileniu od lekkiej biegunki do zapalenia jelita grubego. U woszących pacjentów, u których wystąpiła biegunka, należy wziąć pod uwagę ryzyko infekcji wywołanej przez <i>Clostridioides difficile</i> .
Reakcje nadwrażliwości	Podczas stosowania delafloksacyny nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych.
Zaburzenia czynności nerek	U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek występuje kumulacja nośnika postaci dożylny soli sodowej eteru sulfobutylowego betadeksu; dlatego należy uważnie monitorować stężenie kreatyniny w surowicy u tych pacjentów i, w razie zwiększenia stężenia, należy rozważyć zmianę na postać doustną leku.
Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane	Niezależnie od wieku i występujących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (trwających miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych, które wpływają na różne układy narządów, niekiedy na wiele układów (układ mięśniowo-szkieletowy, układ nerwowy, sprawność psychiczną i zmysły).
Zaburzenia glikemii	Fluorochinolony mogą jako działanie niepożądane powodować zaburzenia stężenia glukozy we krwi - hipoglikemia i hiperglikemia. Opisano także przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Warto także przypomnieć, że podczas stosowania delafloksacyny mogą wystąpić pojedyncze przypadki pęcherzowych reakcji skórnych, dlatego też należy

pamiętać o potencjalnym ryzyku wystąpienia tego powikłania i zwracać uwagę na występujące objawy prodromalne. Także rzadkim powikłaniem jakie

może wystąpić podczas stosowania leku u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej są reakcje hemolityczne, co należy uwzględnić przed podjęciem decyzji o włączeniu leku do leczenia.

## Interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami

Z uwagi na profil PK/PD delafloksacyny brak jest na chwilę obecną danych na temat interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami, które miałyby znaczenie kliniczne.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie glikokortykosteroidy, gdyż połączenie takie może zwiększać ryzyko wystąpienia kolagenotoksyczności oraz tendinopatii. Nie należy łączyć delafloksacyny z innymi lekami, które jako działanie niepożądane obniżają próg drgawkowy z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia drgawek.

## Podsumowanie

Delafloksacynę wyróżnia wysoka aktywność przede wszystkim wobec *Staphylococcus aureus* ale też wobec różnych gatunków *Streptococcus* w tym gr. A a także wobec pałeczek Gram-ujemnych z uwzględnieniem *Pseudomonas aeruginosa*. Antybiotyk ten charakteryzuje też bardzo dobra penetracja do skóry i tkanek miękkich z zachowaniem aktywności w środowisku kwaśnym. Mając na uwadze powyższe delafloksacyna może być ważną opcją w zakażeniach skóry i tkanek miękkich, zarówno w monoinfekcji wywołanej np. gronkowcem złocistym

jak w infekcji mieszanej z udziałem np. gronkowców, enterokoków i *P.aeruginosa* czy *Klebsiella pneumoniae*. Delafloksacyna może być też skuteczną opcją terapeutyczną w pozaszpitalnych zapaleniach płuc na co wpływ ma jej aktywność wobec *Streptococcus pneumoniae*, w tym szczepów niewrażliwych na penicylinę oraz wobec patogenów atypowych jak też wspomnianych wcześniej pałeczek Gram-ujemnych. Aktywność w kwaśnym środowisku sprawia, że delafloksacyna jest lepszą opcją terapeutyczną niż słabiej działające w takim środowisku makrolidy czy inne fluorochinolony u pacjentów z POCHP lub astmą i zapaleniem płuc. Z uwagi na szeroki zakres działania antybiotyków ten poszerza grupę antybiotyków możliwych do stosowania w terapii celowanej? Przy wyborze delafloksacyny należy jednak pamiętać o działaniach niepożądanych fluorochinolonu oraz o mniejszej aktywności wobec wielolekoopornych pałeczek Gram-ujemnych. Faktyczna wrażliwość patogenu na delafloksacynę powinna być weryfikowana wynikiem badania mikrobiologicznego. Zwraca się jednak uwagę na brak krzyżowej oporności Gram-dodatnich ziarniaków na delafloksacynę z innymi fluorochinolonami.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

## Piśmiennictwo/References

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Country summaries- AER-EARS-Net 2019. Stockholm. ECDC 2020.
2. Ezelarab HAA, Abbas SH, Hassan HA, Abuo-Rahma GEA. Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. Arch Pharm (Weinheim). 2018 Sep;351(9):e1800141. doi: 10.1002/ardp.201800141. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30048015.
3. Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. J Antimicrob Chemother. 2003 May;51 Suppl 1:1-11. doi: 10.1093/jac/dkg212. PMID: 12702698.
4. Bassetti M, Righi E, Pecori D, Tillotson G. Delafloxacin: an improved fluoroquinolone developed through advanced molecular engineering. Future Microbiol. 2018 Aug;13:1081-1094. doi: 10.2217/fmb-2018-0067. Epub 2018 May 16. PMID: 29764190.
5. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. Molecules. 2020 Dec 1;25(23):5662. doi: 10.3390/molecules25235662. PMID: 33271787; PMCID: PMC7730664.
6. Dhiman P, Arora N, Thanikachalam PV, Monga V. Recent advances in the synthetic and medicinal perspective of quinolones: A review. Bioorg Chem. 2019 Nov;92:103291. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103291. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31561107.



7. Mitchel S., Humphries R.M. New and Novel Agents Targeting Resistant Gram-Negative Bacteria: A Review for the Clinical Microbiologist. 2018, Volume 40, Issue 18, 15 September, 147-155.
8. Jorgensen SCJ, Mercurio NJ, Davis SL, Rybak MJ. Delafloxacin: Place in Therapy and Review of Microbiologic, Clinical and Pharmacologic Properties. *Infect Dis Ther.* 2018 Jun;7(2):197-217. doi: 10.1007/s40121-018-0198-x. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29605887; PMCID: PMC5986682.
9. Lemaire S, Tulkens PM, Van Bambeke F. Contrasting effects of acidic pH on the extracellular and intracellular activities of the anti-gram-positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Feb;55(2):649-58. doi: 10.1128/AAC.01201-10. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21135179; PMCID: PMC3028753.
10. Scott, L.J. Delafloxacin: A Review in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Drugs* 80, 1247–1258 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01358-0>.
11. Almer LS, Hoffrage JB, Keller EL, Flamm RK, Shortridge VD. In vitro and bactericidal activities of ABT-492, a novel fluoroquinolone, against Gram-positive and Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2771-7.
12. Quofenix, INN-delafloxacin - European Medicines Agency.
13. Pfaller MA, Sader HS, Rhomberg PR, Flamm RK. In vitro activity of delafloxacin against contemporary bacterial pathogens from the United States and Europe, 2014. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(4). <https://doi.org/10.1128/AAC.02609-16>.
14. Shortridge D, Pfaller MA, Streit JM, Flamm RK. Update on the activity of delafloxacin against acute bacterial skin and skin-structure infection isolates from European hospitals (2014-2019). *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 Dec;23:278-283. doi: 10.1016/j.jgar.2020.09.027. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068780.
15. Flamm RK, Rhomberg PR, Huband MD, et al. In vitro activity of delafloxacin tested against isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):6381–5.
16. 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. doi: 10.1093/jac/dkx543. PMID: 29425340.
17. Almer LS, Hoffrage JB, Keller EL, Flamm RK, Shortridge VD. In vitro and bactericidal activities of ABT-492, a novel fluoroquinolone, against Gram-positive and Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2771-7.
18. Remy JM, Tow-Keogh CA, McConnell TS et al. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resistance selection and characterization. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2814-20.
19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0., 2021. Dostępne: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_11.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf).
20. FDA-Cleared Susceptibility Test Interpretive Criteria for Delafloxacin. <https://baxdela.com/docs/baxdela-available-susceptibility-testing.pdf>.
21. Munita J, Bayer A, Arias C. Evolving resistance among Grampositive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2015;61(suppl 2):S48-S57.
22. Draenert R, Seybold U, Grutzner E, Bogner J. Novel antibiotics: Are we still in the pre - post - antibiotic era? *Infection.* 2015;43:145–151.
23. 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):1111-1123.
24. Cammarata S, Gardovskis J, Farley B, et al. Results of a global phase 3 study of delafloxacin (DLX) compared to vancomycin with aztreonam (VAN) in acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). 2015. [http://melinta.com/wp-content/uploads/2016/03/IDWeek2015-complete\\_302\\_ABSSSI\\_study\\_results.pdf](http://melinta.com/wp-content/uploads/2016/03/IDWeek2015-complete_302_ABSSSI_study_results.pdf).
25. O’Riordan W, McManus A, Teras J, et al. A global phase 3 study of delafloxacin (DLX) compared to vancomycin/ aztreonam (VAN/AZ) in patients with acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). 2016. <http://melinta.com/wpcontent/uploads/2016/10/IDWEEK-1347-Baxdela-vs-VAN-AZ302-Ph3-Results.pdf>.
26. Study to compare delafloxacin to moxifloxacin for the treatment of adults with community-acquired bacterial pneumonia (DEFINE-CABP). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02679573?term=delafloxacin&rank=3>. Accessed August 23, 2017.
27. 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.