專　欄

DOI: 10.6526/ICJ.201804_28(2).0005.

對抗格蘭氏陰性菌之抗生素新藥簡介

王永志[1]　郭書辰[2]

[1]三軍總醫院　內科部感染科
[2]國家衛生研究院　感染症與疫苗研究所

抗藥性威脅及負擔與日俱增

自西元 1928 年盤尼西林的發明後，揭開了抗生素的黃金時代，科學界與藥廠陸續發現或合成各種抗生素，拯救數以萬計的生命。抗生素成為醫療與農業不可或缺的必需品，但也創造出各種超級細菌 (抗藥性細菌)，其所造成的相關感染症因為無藥可用，且有較高死亡率，因而帶來龐大的醫療負擔。以美國為例，每年約有 200 萬人感染抗藥性細菌，其中有 2 萬人因此死亡 (https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html)，經濟損失可達五十億美金[1]，國衛院統計近年國內住院病人的抗生素藥費，每年可達一百億台幣，其中，治療抗藥性細菌的廣效抗生素也佔了七成之多。

新藥研發困難重重，各國努力減少研發阻礙

世界衛生組織 (WHO) 認為抗藥性細菌是緊急的公衛問題，其成因除了大量使用抗生素與細菌的適應能力強之外，新藥研發的遲滯也是重要因素之一。1980 年後新抗生素上市的速度明顯減緩，2010 年後尤其明顯，僅有寥寥數個抗生素上市。與其他藥物相比，抗生素研發獲利不高，因此藥廠寧願發展其他藥物[2]：抗生素的使用期間短 (大多小於 14 天)、價錢低廉 (與癌症藥物，抗病毒藥物相比)、新藥使用機會低 (新藥需保留到老藥無法使用後才可用)、臨床試驗收案不易或標準過於嚴苛等，這些都使藥廠因投資成本提高，導致獲利不足而轉趨保守。WHO 在 Global action plan on antimicrobial resistance 中特別呼籲各國重視新抗生素研發的困難與迫切性。美國也陸續通過 Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act 與 21st Century Cures Act，減少冗長審查時間與臨床試驗要求，增加誘

因，果然成功增加研發量能，研發鏈 (pipeline) 上新添許多抗生素，且近年紛紛有新抗生素獲得核准。

格蘭氏陰性菌威脅仍未解除

細菌種類繁多，新藥常無法一體適用，因此 WHO 依照抗藥細菌威脅程度，把不同超級細菌排名 (priority pathogens)，如表一。WHO 公布的 priority pathogens 使新藥研發有更明確的方向，並在 2017 年初列舉當時正在做臨床試驗的新抗生素，詳盡分析他們是否對於 WHO 關注的 priority pathogens 有效果[3]。當時有 42 種抗生素是針對 priority pathogens，7 種針對結核菌，9 種針對困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*)。看似蓬勃發展的抗生素研發，卻仍有下列不足之處，第一，這些藥物大多是把老藥加以修飾，並不是完全新一類的藥物，上市後可能面對的是既存的抗藥機制 (cross-resistance)，或者是面臨既存抗藥機制快速變化所導致的抗藥。第二，治療碳青黴烯類 (carbapenem) 抗藥性細菌的藥物研發量能仍然不足，之前發展的 oxazolidinones (如 linezolid) 與 cyclic lipopeptides (如 daptomycin)，已稍微紓解格蘭氏陽性菌抗藥問題，而且正在臨床試驗的新藥也有 16 種之多，包含兩種全新藥物與生物製劑。相對於格蘭氏陽性菌，格蘭氏陰性菌抗藥機制多變且易於傳播，使新藥研發更添困難，因此 WHO 所列 priority pathogens 中，位於極高優先的都是

表一　世界衛生組織所列之優先菌株 (priority pathogens) [3]

優先程度	細菌種類	抗藥性
極高	*Acinetobacter baumannii*	Carbapenem
	Pseudomonas aeruginosa	Carbapenem
	Enterobacteriaceae	Carbapenem
		Third generation cephalosporin
高	*Enterococcus faecium*	Vancomycin
	Staphylococcus aureus	Methicillin
		Vancomycin
	Helicobacter pylori	Clarithromycin
	Campylobacter	Fluoroquinolone
	Salmonella spp.	Fluoroquinolone
	Neisseria gonorrhoeae	Fluoroquinolone
		Third generation cephalosporin
中	*Streptococcus pneumoniae*	Penicillin
	Haemophilus influenzae	Ampicillin
	Shigella spp.	Fluoroquinolone

格蘭氏陰性菌 (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [CRAB]，carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [CRPA] 與 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [CRE])。以下討論侷限在針對 CRAB、CRPA 與 CRE 治療的新藥，因種類繁多，只針對即將上市或近期上市的新藥進行概略介紹 (表二)。

Ceftazidime/avibactam

機制

Avibactam 為 β-內醯胺酶抑制劑 (β-lactamase inhibitor)，但結構與傳統抑制劑不同，屬於新一類的 diazabicyclooctanes，特殊的構造擴展了他的抑制範圍，可針對 Ambler class A 酵素 (如 ESBL, KPC)，Ambler class C 酵素 (如 AmpC)，甚至部分 Ambler class D 酵素 (如 OXA-48) 進行阻斷，藉以避免 ceftazidime 被水解，恢復 ceftazidime 的殺菌效果 [4]。美國 FDA 已於 2015 年核可此藥。

體外測試效果

一大型研究搜集全球 *Enterobacteriaceae* 菌株進行 ceftazidime / avibactam 之敏感性測試[5]：5,354 株有 ESBL 表現型且基因型陽性，敏感性可達到 99.9%，MIC_{90} 為 0.5 μg/ml，246 株 AmpC 表現型且基因型陽性者，則 100% 具敏感性，MIC_{90} 為 0.5 μg/ml。AmpC 與 ESBL 皆有者共 152 株，也是 100% 具敏感性，MIC_{90} 為 0.5 μg/ml。同一調查也發現[6]，ceftazidime/avibactam 對 CRE 體外測試效果很好，整體對 99.5% 菌株有敏感性，但例外的是帶有 metallo-β-lactamase 的抗藥性細菌，在 145 株 *Enterobacteriaceae* 中，只有 3.4% 具敏感性，相較之下，帶有其他 carbapenemase 的 CRE 則是 98.7% 有敏感性。另一項英國的研究針對 3,144 *Enterobacteriaceae* 菌株，發

表二　體外效果 (非臨床效果)

	CRE	CRPA	CRAB
Ceftazidime/avibactam	V[a]	V	
Meropenem/vaborbactam	V[a]		
Imipenem/relebactam	V[a]	V	
Cefiderocol	V	V	V
Plazomicin	V		
Eravacycline	V		V

V[a] 效果依照抗藥機制不同而有變化

CRE, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; CRPA, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

現 ceftazidime/avibactam 對於 KPC、GES、其他 class A carbapenemases、OXA-48-like、ESBL 及 AmpC 等酵素皆有超過 95% 有敏感性，然而，幾乎所有具有 metallo-carbapenemases 的菌株對 ceftazidime/avibactam 都有抗藥性[7]。

對於 meropenem 不敏感之 CRPA，ceftazidime/avibactam 效果皆不錯，敏感性大於 80% [8,9]。但對於 *A. baumannii* 則效果不佳[10]。

臨床試驗

在治療 CRE 感染方面，一多中心前瞻研究顯示，ceftazidime/avibactam 可能優於 colistin，38 位使用 ceftazidime/avibactam 的患者與 99 位使用 colistin 的患者比較，兩組 30 天死亡率分別為 9% 及 32%，(p = 0.001) [11]。單一中心調查顯示 ceftazidime/avibactam 治療 CRKP 菌血症，與其他治療藥物相比，前者有較高治癒率，較低死亡率，且多數菌株帶有 KPC-2 或 KPC-3 [12]。筆者並未找到單獨針對 CRPA 所做的臨床研究。

Meropenem/vaborbactam

機制

vaborbactam (RPX7009) 也是新一代的 β-lactamase inhibitor，可抑制 Ambler class A、Ambler class C 跟某些 Ambler class D β-lactamase，讓合併的 meropenem 得以發揮效用，但對於 Ambler class B 與大部分 Ambler class D β-lactamase 無效。美國 FDA 已於 2017 核可此複方藥物用於治療複雜性泌尿道感染。

體外測試效果

針對產生特定種類 carbapenemase (如 KPC) 的 315 株 CRE，vaborbactam 可使九成以上菌株恢復對 meropenem 的敏感性[13]，但對於 CRAB 或 CRPA 則沒有太顯著的效果。另一項收集全球 14,304 株臨床菌株的大規模研究發現 Meropenem/vaborbactam 對於世界各地的 *Enterobacteriaceae* 皆有不錯的效果，但對於具有 metallo-β-lactamases (包括 NDM-1 和 VIM) 以及 oxacillinases (OXA-48/OXA-163) 效果有限，對於 *P. aeruginosa*、*Acinetobacter* spp. 及 *Stenotrophomonas maltophilia* 的效果與 meropenem 單獨使用相當[14]。

臨床效果

Meropenem/vaborbactam 對於複雜性泌尿道感染與腹內感染，治療成功率優於 piperacillin/tazobactam (98.4% vs. 94%)，而針對 CRE 所造成的各種院內感染 (複雜性泌尿道感染，肺炎，菌血症) 之臨床試驗顯示 Meropenem/vaborbactam 優於其他最佳選擇[10]。

Imipenem/relebactam (本篇 imipenem/cilastatin 皆簡寫為 imipenem)

機制

Relebactam (MK-7655) 也是 diazabicyclooctanes 類型的 β-lactamase inhibitor，抑制範圍包括 Ambler class A (包括 KPC) 與 Ambler class C β-lactamase，但對於 metallo-β-lactamases 或 Ambler class D β-lactamases 皆無效，因此可以預期對於某部分 CRE 與大部分 CRAB 不具效果。

體外測試效果

美國一個多中心研究顯示[15]，Relebactam 可以讓 80.5% *P. aeruginosa* (202/251)、74.1% *Klebsiella pneumoniae* (20/27) 與 100% *Enterobacter* spp. (8/8) 從對 imipenem 抗藥恢復到具有敏感性。另一研究利用 Relebactam 針對 432 株厭氧菌作測試，發現 Relebactam 對於所有測試的菌株有極佳的效果，包括對 imipenem 抗藥的厭氧菌[16]。然而，如同過去文獻所示，Relebactam 對於 CRAB 仍不具效果。

臨床試驗

目前有兩個三期臨床研究正在進行，第一個是與 piperacillin/tazobactam 比較在院內肺炎的治療效果。第二個是與 imipenem 併用 colistin 比較在 imipenem 抗藥細菌感染的效果，目前已完成。

Cefiderocol (S-649266)

機制

為新一代的抗生素，利用細菌會主動攝入鐵化合物，在頭孢菌素 (cephalosporin) 上加上 catechol，catechol 會與鐵離子形成複合物，細菌便將抗生素帶入細胞內，優勢不僅在於增加細胞內濃度，修改過的 cephalosporin 也更加穩定，不容易被各種酵素分解。研究顯示其殺菌效果可能主要來自於抑制盤尼西林結合蛋白3 (Penicillin-binding protein, PBP3) [17]。

體外測試效果

Cefiderocol 因其殺菌機制不同，其測量方式無法用一般 broth dilution，而是要用新的 Iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth (ID-CAMHB)。2017 年一大型研究[18]，對於 meropenem 不敏感之 *Enterobacteriaceae*，amikacin、ciprofloxacin 與 meropenem 多重抗藥的 *P. aeruginosa*，與多重抗藥 *A. baumannii* 進行調查，若暫以 4 μg/ml 為 breakpoint 切點，則對於上述的 CRE、CRPA 與 CRAB 敏感性分別為 97.0% (991/1,022)、89.7% (330/368) 及 99.2% (260/262)。另一研究顯示[19]，對於不同機制的抗藥性 *Enterobacteriaceae*，如有 ESBLs

(CTX-type, SHV-type, TEM), KPC, VIM, IMP OXA 等抗藥機制，超出九成的菌株對於 cefiderocol 最小抑制濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 都在 4 μg/ml 以下，雖然對於 NDM-1 陽性菌株效果稍弱，但也有 90% (44/49) 效果。針對不同機制的 CRPA 與 CRAB，cefiderocol 也有極佳的效果[20]。

臨床試驗

已完成的臨床三期研究顯示[21]，Cefiderocol 對於複雜性泌尿道感染效果優於 imipenem (72.6% vs. 54.6%)，但這些致病菌多為 cefepime 抗藥，而非 priority pathogens 的抗藥性。針對 carbapenem 抗藥菌的另一個三期臨床試驗則在進行中。

Plazomicin (ACHN-490)

機制

Plazomicin 是由 sisomicin 改良而成的，對於常見的 aminoglycoside-modifying enzyme 具有抵抗力，對抗細菌的方式如同其他 aminoglycoside，藉由結合到 ribosomal 30S subunit 上面抑制蛋白合成。

體外測試效果

一研究測試 plazomicin 對於 5,015 株細菌的敏感性[22]，結果顯示對於 aminoglycoside 抗藥的大腸桿菌，plazomicin 的 MIC_{90} 可維持在 1 μg/ml，對於 aminoglycoside 抗藥的 *P. aeruginosa*，則 MIC_{90} 高於 16 μg/ml。巴西另一個研究[23]，plazomicin 對於 499 株 CRE 的體外測試發現，$MIC_{50/90}$ 分別為 0.5/64 μg/ml，而且 plazomicin 對於 85% 菌株的 MICs ≤2 μg/ml，整體而言，CRE 的 plazomicin MIC 比其他 aminoglycoside 低。多數體外測試都顯示其對於 CRE 的優越效果，唯有在一株 NDM-1 陽性的 *K. pneumoniae* 中，可能是因為帶有 armA 16S rRNA methyltransferase 基因，因此 MIC 高達 256 μg/ml。另一研究顯示[24]，plazomicin 在 *A. baumannii* 與 *P. aeruginosa* 雖然比其他 aminoglycoside 有更低的 MIC 分佈，但以目前 aminoglycoside 切點推算其敏感性，plazomicin 在 *A. baumannii* 與 *P. aeruginosa* 效果不如預期。尤其是帶有 aminoglycoside-modifying enzyme 的 *A. baumannii* 與 *P. aeruginosa*，plazomicin MIC 都在 16 μg/ml 以上。筆者利用全國微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR) 資料調查，發現國內 CRAB 半數以上帶有 armA 基因，且大多具有 aminoglycoside-modifying enzyme，容易傳播，因此 plazomicin 或許需要合併其他藥物使用才能有效。

臨床效果

二三期對複雜泌尿道感染之臨床試驗皆已完成。目前僅有一個針對 priority pathogens 的臨床試驗[25]，是對於 CRE 嚴重感染的 CARE 研究，初步結果顯示 plazomicin-based 治療比 colistin-based 治療效果好，有較低的 28 天死亡率 [7.1% (1/14) vs. 40% (6/15)]。病人發生腎毒性比例較 colistin 低，但因人數過少，仍須後續大型調查。

Eravacycline (TP-434)

機制

Eravacycline 為一改良的 tetracycline，所以也是藉由與 ribosomal 30S subunit 結合，達到抗菌效果，然而，因為在構造 C7 上加了氟，C9 加上 pyrrolidinoacetamido 官能基，讓 eravacycline 可以不受 tetracycline 的抗藥機制影響，例如最常見的 efflux pump。

體外測試效果

Eravacycline 對於 CRE 效果僅稍微優於 tigecycline [26,27]，可能因為同類藥物 tigecycline 的抗藥性在 CRE 尚屬少見 (*Escherichia coli* 或 *K. pneumoniae*)，目前未有針對 tigecycline 抗藥之 CRE，作 eravacycline 敏感性的大型流行病學調查。eravacycline 在 286 株 CRAB 效果優於 tigecycline，即使對 tigecycline MIC≧2 μg/ml 的 *A. baumannii* 也有效，$MIC_{50/90}$ 分別為 1 與 2 μg/ml [28]。Eravacycline 對於 P. aeruginosa 效果較差。

臨床效果

雖然在二期與三期的 IGNITE1 (Investigating Gram-Negative Infections Treated with Eravacycline) 的複雜性腹內感染中，eravacycline 的效果都與 ertapenem 相當 (non-inferiority) [29,30]，後續的 IGNITE2 臨床試驗卻顯示，在複雜性泌尿道感染，eravacycline 比 levofloxacin 差。或許是因為 eravacycline 口服效力差，以及泌尿道濃度不佳等因素，然而，考量到 tigecycline 在院內感染的表現，需要更多臨床證據來說服臨床端 eravacycline 的效果，目前仍需等待 IGNITE3 與 IGNITE4 的最終結果。eravacycline 目前也未有針對 priority pathogens 的臨床試驗。

結　語

歐美國家的積極作為替抗生素研發帶來一線曙光，有幾點可借鑑：第一，抗生素的研發不再單純利用生物界或化學物質進行大量篩選，而是有策略地針對抗藥機制設計抗生素，並利用流行病學調查的抗藥菌株，針對不同抗藥性來驗證，並預測抗藥發生。也因此 WHO 同時也建議各國要厚實感染症調查與研究能力。第二，政府也必須了解抗藥性的迫切性才能

增加產業誘因，制定適當的專利保護，臨床試驗標準與審核機制。第三，各國對抗抗藥性的策略中，雖然都視新藥研發為解決抗藥性問題的策略之一，但也應該同時強調合理使用抗生素與減低感染風險的重要性。

參考文獻

1. McGowan JE, Jr: Economic impact of antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis 2001;7:286-92.
2. Ventola CL: The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T 2015;40:277-83.
3. WHO (2017). Antibacterial agents in clinical development-an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including Mycobacterium tuberculosis.
4. Lagace-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA: Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. Core Evid 2014;9:13-25.
5. Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Kazmierczak KM, et al: Activity of ceftazidime-avibactam against extended-spectrum-and AmpC beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae collected in the inform global surveillance study from 2012 to 2014. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:2849-57.
6. de Jonge BL, Karlowsky JA, Kazmierczak KM, et al: In Vitro Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam of Carbapenem-Nonsusceptible Enterobacteriaceae Isolates Collected during the INFORM Global Surveillance Study (2012 to 2014). Antimicrob Agents Chemother 2016;60:3163-9.
7. Livermore DM, Meunier D, Hopkins KL, et al. Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa in the UK, 2015-16. J Antimicrob Chemother 2017.
8. Sader HS, Castanheira M, Shortridge D, et al: Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against multidrug-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa isolates from U.S. medical centers, 2013 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 2017. 61.
9. Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, et al: Ceftazidime-avibactam activity against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolated in U.S. medical centers in 2012 and 2013. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:3656-9.
10. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL: New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? Clin Microbiol Infect 2017. 23:704-12.
11. van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al: Colistin vs. Ceftazidime-avibactam in the Treatment of Infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 2017;66:163-71.
12. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al: Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2017:61.
13. Castanheira M, Rhomberg PR, Flamm RK, et al: Effect of the beta-Lactamase inhibitor vaborbactam combined with meropenem against serine carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:5454-8.
14. Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, et al: Meropenem-vaborbactam tested against contemporary gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-producing, multidrug-resistant, and extensively drug-resistant Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2017:61.
15. Lob SH, Hackel MA, Kazmierczak KM, et al: In Vitro activity of imipenem-relebactam against gram-negative Eskape pathogens isolated by clinical laboratories in the United States in 2015. Antimicrob Agents Chemother 2017:61.
16. Goldstein EJC, Citron DM, Tyrrell KL, et al: Comparative in vitro activities of relebactam,iImipenem, the combination of the two, and six comparator antimicrobial agents against 432 strains of anaerobic organisms, including imipenem-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2018:62.

17. Ito A, Sato T, Ota M, et al: In vitro antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2018:62.

18. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, et al: In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 2018:62.

19. Kohira N, West J, Ito A, et al: In vitro antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae clinical isolates, including carbapenem-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:729-34.

20. Ito A, Kohira N, Bouchillon SK, et al: In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2016;71:670-7.

21. Portsmouth S VD, Echols R, Machida M, et al: Clinical response of cefiderocol compared with imipenem/cilastatin in the treatment of adults with complicated urinary tract infections with or without pyelonephritis or acute uncomplicated pyelonephritis: results from a multicenter, double-blind, randomized study (APEKS-cUTI). Open Forum Infec Dis 2017;4:537-8.

22. Walkty A, Adam H, Baxter M, et al: In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:2554-63.

23. Martins AF, Bail L, Ito CAS, et al: Antimicrobial activity of plazomicin against Enterobacteriaceae-producing carbapenemases from 50 Brazilian medical centers. Diagn Microbiol Infect Dis 2018;90:228-232.

24. Landman D, Kelly P, Backer M, et al: Antimicrobial activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa from New York City. J Antimicrob Chemother 2011;66:332-4.

25. McKinnell; JA, Connolly; LE, Pushkin; R, et al: Improved outcomes with plazomicin (PLZ) compared with colistin (CST) in patients with bloodstream infections (BSI) caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): Results from the CARE Study. Open Forum Infec Dis 2017;4:531.

26. Zhang Y, Lin X, Bush K: In vitro susceptibility of beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) to eravacycline. J Antibiot 2016;69:600-4.

27. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, et al: In Vitro Activity of Eravacycline against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:3840-4.

28. Seifert H, Stefanik D, Sutcliffe JA, et al: In-vitro activity of the novel fluorocycline eravacycline against carbapenem non-susceptible Acinetobacter baumannii. Int J Antimicrob Agents 2018;51:62-4.

29. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, et al: Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial: a randomized clinical trial. JAMA Surg 2017;152:224-32.

30. Solomkin JS, Ramesh MK, Cesnauskas G, et al: Phase 2, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community-acquired complicated intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1847-54.