

CEFOXITINA: PAPEL NA TERAPÊUTICA DAS INFECCÕES POR ANAERÓBIOS

ANTÓNIO CARVALHO, CÂNDIDA FONSECA, FÁTIMA FALCÃO, FÁTIMA CEIA
Serviço de Medicina do Hospital de S. Francisco Xavier. Lisboa

RESUMO

A Cefoxitina é uma cefalosporina de segunda geração usada no tratamento das infecções por anaeróbios e/ou mistas por aeróbios e anaeróbios. Revimos os estudos recentemente publicados sobre a eficácia da Cefoxitina nas diferentes situações infecciosas; mecanismos e taxas de resistência dos anaeróbios a este antibiótico; utilidade relativa, valorização e viabilidade dos testes de sensibilidade *in vitro*. Perante as taxas de resistência considera-se a utilidade do antibiótico na profilaxia *versus* tratamento das infecções nosocomiais. Salienta-se a necessidade de uma estreita colaboração entre o microbiologista e o clínico para a terapêutica racional das infecções por anaeróbios, assim como para a correcta valorização dos estudos neste campo. Aponta-se para a necessidade dum política de antibióticos individualizada para cada hospital.

SUMMARY

Cefoxitin: Role in the Treatment of Anaerobic Infections

Cefoxitin is a second generation cephalosporin commonly used to treat anaerobic and mixed infections. The authors reviewed the recently published data about the efficacy of Cefoxitin; its utility in different clinical entities, patterns of resistance and resistance mechanisms, indications and reliability of *in vitro* susceptibility testing. These data indicate the need for determining susceptibility patterns of anaerobics at each hospital and point out to the essential close communication between the microbiologist and clinician to the rational treatment of anaerobic infections.

INTRODUÇÃO

A Cefoxitina é uma cefalosporina de 2.^a geração cuja principal vantagem terapêutica reside na sua actividade contra os anaeróbios.

É activa contra a maioria dos anaeróbios que colonizam a cavidade oral (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Fusobacterium* e *Bacteróides melaninogenicus*) tendo, também, em relação às outras cefalosporinas, uma actividade aumentada contra o grupo *Bacteróides fragilis* e outras espécies de *Bacteróides* não pertencentes ao grupo *B. fragilis*¹.

É menos activa que a cefazolina (cefalosporina de 1.^a geração) contra estafilococos e estreptococos; também é menos activa que a cefuroxime (cefalosporina de 2.^a geração) ceftriaxone e cefotaxime (ambas de 3.^a geração) contra *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* e algumas enterobacteriacias, não tendo acção contra o *Mycoplasma*, a *Chlamydea* e as micobactérias^{1,2}.

O grupo *Bacteróides fragilis* representa o mais importante grupo de bactérias anaeróbias gram responsáveis por infecções no Homem; no entanto, tem sido encontrado

um número crescente de infecções a outros anaeróbios gram- como *Bacteróides* não pertencentes ao grupo *B. fragilis* e *Fusobacterium*.

A Cefoxitina está indicada em infecções mistas por aeróbios e anaeróbios: infecções abdominais e pélvicas, pneumonias de aspiração, infecções crónicas dos tecidos moles nos diabéticos e nos casos de úlceras de decúbito¹.

Tem sido utilizada, principalmente, na profilaxia e tratamento de infecções abdominais e pélvicas².

A sua eficácia tem vindo a ser estudada através de estudos de sensibilidade *in vitro* que procuram traduzir o espectro de sensibilidade aos anaeróbios.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA À CEFOXITINA

Nas bactérias anaeróbias gram- estão descritos três mecanismos de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos³⁻⁷:

1 - Produção de beta-lactamases - é o mecanismo melhor estudado, sendo o principal meio de resistência para a maioria dos antibióticos beta-lactâmicos.

2 – Alteração do número ou do tipo das «*penicillin-binding proteins*» (PBP) que vão afectar a afinidade das bactérias para os antibióticos.

3 – Bloqueio à penetração do antibiótico, através da membrana externa da bactéria, por modificação dos poros da referida membrana.

Todas as espécies do grupo *B. fragilis* produzem beta-lactamases (com a provável excepção de algumas estirpes do *B. distasonis*), tendo muitas delas características de cefalosporinases de 1.ª, 2.ª e 3.ª geração, com a excepção da Cefoxitina e do Moxalatan (3.ª geração).

Em relação aos bacteróides não *B. fragilis* e ao *Fusobacterium*, tem sido verificado um aumento da produção de beta-lactamases nestes grupos de anaeróbios, indicando os mais recentes estudos uma incidência de 60% para bacteróides não *B. fragilis* e de 40% para *Fusobacterium*. No entanto, de todas estas beta-lactamases, apenas uma no grupo *Fusobacterium* foi capaz de hidrolizar a Cefoxitina.

Já foi descrita uma cefalosporinase no grupo *B. fragilis* com capacidade de hidrolizar a Cefoxitina. Raras outras beta-lactamases, incluindo a maior parte das que hidrolizam o Imipeneme, também hidrolizam a Cefoxitina. Na maioria dos casos, a resistência à Cefoxitina, por parte dos anaeróbios não foi devida à acção das beta-lactamases, mas sim atribuída a uma diminuição da permeabilidade da membrana bacteriana à Cefoxitina, quer relacionada com alterações na PTP1 e PTP2, quer devido à presença de lipopolissacarídes anormais e de outras proteínas de membrana não funcionais^{3,4}.

NECESSIDADE DA TERAPÊUTICA EMPÍRICA NOS ANAERÓBIOS

A maioria das infecções⁴, com envolvimento de anaeróbios, são mistas, isto é, envolvem aeróbios, bactérias facultativas e anaeróbios. Algumas dessas combinações são complexas, sendo por vezes difícil o isolamento de todas as estirpes presentes. Por outro lado, os anaeróbios têm um período de crescimento longo, o que implica uma espera prolongada pelo seu isolamento e identificação. Estes procedimentos requerem técnicas apropriadas e muitos hospitais não as possuem, pelo seu custo e complexidade.

Por todos estes motivos, mas sobretudo pelo seu longo período de crescimento, a terapêutica das infecções por anaeróbios tem de ser empírica, devendo ser orientada pelos seguintes critérios:

a) Informação dada pela coloração de Gram.

b) Como a maioria destas infecções são endógenas, os microrganismos implicados podem ser deduzidos através do conhecimento da flora habitual do local onde se instalou a infecção.

Há que atender, todavia, a outros factores que podem modificar essa flora: a profilaxia ou terapêutica antibiótica prévia, a colonização por microrganismos nosocomiais e o estado clínico do doente.

c) O conhecimento do perfil de sensibilidade em cada hospital, dado que a variabilidade dos microrganismos e a sua sensibilidade aos antibióticos dependem muito da respectiva política de utilização de antibióticos.

PROBLEMAS DOS TESTES DE SENSIBILIDADE PARA OS ANAERÓBIOS

Nos E.U.A. em 1986 foi constituída *The Working Group of Anaerobic Susceptibility* pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)*, para dar resposta às seguintes questões relacionadas com determinados problemas verificados com os testes de sensibilidade *in vitro* para os anaeróbios:

– Em que circunstâncias devem ser os testes para os anaeróbios utilizados ?

– Qual o valor preditivo que pode ser esperado desses testes ;

– Em termos de segurança e valor, quais os melhores métodos a utilizar ?

Em 1988 aquele grupo de trabalho publicou as suas conclusões agrupadas em 4 itens^{8,9}:

1.º – Indicações para os testes de sensibilidade *in vitro* aos anaeróbios.

2.º – Segurança dos testes actualmente utilizados.

3.º – Importância dos testes utilizados para a detecção da produção de beta-lactamases.

4.º – Correlação dos testes *in vitro* com a situação e evolução clínica dos doentes.

1.º – Indicações dos testes de sensibilidade «*in vitro*» aos anaeróbios

Aquela equipa expressou a opinião de que os testes deveriam ser apenas utilizados para: determinar padrões de sensibilidade dos anaeróbios a um novo antibiótico; monitorizar, periodicamente, a sensibilidade dos organismos em determinadas áreas geográficas e nos diversos hospitais e, ocasionalmente, para determinar o tipo de antibiótico a utilizar em doentes específicos, tais como:

– situações em que se verifique a falência da terapêutica empírica; é prática clínica a mudança para outros antibióticos considerados altamente eficazes no tratamento das infecções por anaeróbios, como o Metronidazol, Clo-ranfénicol, Imipeneme e a combinação de um antibiótico beta-lactâmico com um inibidor das beta-lactamases, em vez de os testes serem efectuados.

– casos em que a selecção dos antibióticos pode ser fundamental, tais como: abscesso cerebral, endocardite, osteomielite, infecção de próteses e bacteriemias recorrentes ou refractárias.

– casos em que não exista informação disponível sobre a metodologia da terapêutica empírica mais adequada.

2.º – Segurança dos testes

Existem múltiplos testes de sensibilidade aos anaeróbios cujo objectivo é determinar a concentração inibitória mínima. Na prática, a maioria dos testes utiliza determinadas concentrações de antibiótico pré-estabelecidas que vão servir de referência para a determinação do limiar resistência/sensibilidade, os chamados *breakpoint*.

Nos E.U.A. em 1985 a *NCCLS* estabeleceu que em relação à Cefoxitina esse limiar fosse de 32 µg/ml^{8,9}.

Na Europa o *breakpoint* a partir do qual se considera resistência varia, sendo frequentemente mais baixo (8 µg/ml).

Todos os testes apresentam problemas com a sua comparação/reprodutibilidade e/ou incapacidade para o cresci-

mento de todos os anaeróbios, o que condiciona os resultados dos estudos.

Estes problemas explicam-se por uma série de factores⁸⁻¹⁰:

- existência de várias fontes de variação: o meio utilizado, o pH, os aditivos, os inóculos e o tipo e a duração do período de incubação.

- *breakpoints* utilizados variam entre laboratórios e entre países.

- com determinados antibióticos, como a Cefoxitina, verifica-se um fenómeno em que os *breakpoints* mais utilizados têm valores muito próximos, bastando a variação de uma diluição, entre determinações consecutivas, ou entre laboratórios para alterar, significativamente, a taxa de resistência.

- alguns estudos indicaram que o teste de microdiluição em caldo tem *breakpoints* significativamente mais baixos que os testes de diluição em agar, métodos estes frequentemente utilizados¹¹.

- por outro lado, estudos que envolvam um pequeno número de estirpes podem não ter resultados representativos.

- a selecção da estirpe para os estudos também é importante, visto que, por exemplo, a espécie *Bacteroides fragilis* é mais sensível à Cefoxitina que outras espécies do mesmo grupo, sendo assim necessário que cada espécie seja testada na proporção directa à frequência com que é isolada na clínica.

Nos E.U.A., a NCCLS tem vindo a recomendar testes de referência com uma maior uniformização na metodologia utilizada, na tentativa de atenuar alguns dos problemas anteriormente referidos⁹.

Um novo teste - *The spiral gradient endpoint* - em que numa placa em espiral com um gradiente crescente de concentração do antibiótico e ao longo do qual são radialmente semeadas as bactérias, parece permitir calcular a concentração inibitória mínima com uma melhor reprodutibilidade e sensibilidade que os outros métodos, necessitando porém de equipamento mais sofisticado e dispendioso¹².

3.º - Importância dos testes para a detecção da produção de beta-lactamases

Dado que a resistência aos antibióticos beta-lactâmicos nem sempre se correlaciona com a produção de beta-lactamases, os testes positivos para a produção das beta-lactamases não são, necessariamente, indicadores de resistência, como no caso da Cefoxitina.

4.º - Correlação dos testes *in vitro* com a situação e evolução clínica dos doentes

A avaliação da eficácia clínica dos antibióticos levanta assim muitos problemas, principalmente na avaliação de novos antibióticos, ou na avaliação de antibióticos que vêm sendo utilizados e nos quais se verifica um aumento das resistências, como é o caso da Cefoxitina e da Clindamicina.

Mais difícil é ainda correlacionar a sensibilidade *in vitro* com a evolução clínica num determinado doente.

Essas dificuldades estão não só relacionadas com as características do crescimento em cultura dos anaeróbios e com a segurança dos testes, mas também com factores de ordem clínica e cirúrgica que podem desempenhar um

papel determinante na evolução clínica do doente apesar de uma terapêutica antibiótica considerada correcta.

Temos assim de considerar^{8,9}: o estado nutricional do doente, se está em choque, a existência de alcoolismo, se existem doenças crónicas do foro oncológico, cardíaco, pulmonar ou renal, eventual terapêutica imunossupressora e estado imunitário do doente, indicações e procedimentos cirúrgicos correctos, gravidade da infecção e precocidade na instituição da terapêutica antibiótica.

Por outro lado, factores de ordem farmacocinética (nomeadamente de distribuição ao nível dos diversos compartimentos), farmacodinâmica (relação entre a concentração do antibiótico e o seu efeito bactericida), efeito pós-antibiótico e ineficácia da acção antibiótica em pH baixos (nos abscessos), são de ter em conta na avaliação da eficácia dum antibiótico^{13,14}.

A Cefoxitina, como os outros beta-lactâmicos tem uma boa penetração no espaço intersticial e fraca penetração intracelular.

O efeito bactericida da Cefoxitina segue um padrão comum aos beta-lactâmicos e à Vancomicina: verifica-se um aumento do efeito bactericida proporcional ao aumento da concentração do antibiótico, mas só até determinado valor de concentração a partir do qual o efeito bactericida não vai mais depender do aumento do antibiótico, mas sim da duração da terapêutica. Aquele valor de saturação é atingido com concentrações 4 a 8 vezes superiores à concentração inibitória mínima.

Deste modo, o período de tempo em que o antibiótico excede a concentração inibitória mínima, ao contrário da dose total administrada, parece ser o melhor parâmetro de eficácia, na profilaxia e no tratamento com os antibióticos beta-lactâmicos e, provavelmente, com a Vancomicina.

A Cefoxitina apresenta um efeito pós-antibiótico curto, isto é, verifica-se um rápido crescimento das estirpes de *B. fragilis* logo que os níveis de Cefoxitina desçam abaixo da concentração inibitória mínima.

É fundamental uma estreita ligação entre os estudos experimentais e os estudos clínicos o que raramente foi tido em conta nos estudos até agora efectuados para determinar a eficácia dos antibióticos no tratamento das infecções por anaeróbios¹⁵.

TAXAS DE RESISTÊNCIA À CEFOXITINA

Tendo em conta os diversos condicionalismos anteriormente referidos, a resistência à Cefoxitina no grupo *Bacteroides fragilis* tem sido documentada por diversos estudos em todo o mundo, e com uma percentagem de resistência que varia entre os 2% e os 26%¹⁶⁻³².

Nos E.U.A desde 1981 foram efectuados estudos a nível nacional que mostraram taxas de resistência (para *breakpoint* de 16 µg/ml) de 8% em 1981, 10% em 1982, 16% em 1983, 12% em 1984, 5% em 1985 e 8% em 1987¹⁶⁻¹⁸. No mais recente estudo publicado, realizado em 1989, foi referida uma taxa de resistência de 4% para *breakpoint* de 32 µg/ml¹⁹. Os seus autores destacaram a grande variabilidade das taxas de resistência encontradas nos diversos centros participantes, e nas diferentes espécies de *B. fragilis* estudadas.

No Canadá foi registado por Bourgault um aumento significativo nas taxas de resistência de 2% em 1984 para 26% em 1990 (*breakpoint* de 32 µg/ml)^{20,21}.

Na Europa dois estudos multicêntricos realizados no Reino Unido²² e em França²³ em 1987/1988 indicaram que altos níveis de resistência (considerados para *breakpoint* > 128 µg/ml) são raramente encontrados e que níveis de resistência moderados (considerados para *breakpoint* > 8 µg/ml) variaram entre os 16% no Reino Unido e os 25% em França.

No estudo francês, J. Breuil fez a comparação deste resultado (25% de resistências) com o de outro estudo efectuado em 1977 onde a taxa de resistência tinha sido de 21%, tendo concluído que naquele período se tinha registado um aumento significativo das resistências apenas em relação à Clindamicina.

Num trabalho posterior (1989), Dubreuil considerou que em França o papel da Cefoxitina estava reservado principalmente à profilaxia das infecções abdominais e pélvicas²⁴.

Já em Itália, com taxas de resistência de 12% em 1987 (*breakpoint* 32 µg/ml), a Cefoxitina era considerada satisfatória para o tratamento das referidas infecções por anaeróbios²⁵.

Em Espanha registou-se um aumento da taxa de resistência desde 1977 (2% -*breakpoint* 25 µg/ml) até 1987 (22% -*breakpoint* 32 µg/ml)²⁶.

No grupo Bacteróides não *B. fragilis* diversos autores referem um aumento da resistência à Cefoxitina, particularmente nas espécies *B. distasonis*, *B. ovatus* e *B. thetaiotaomicron* com uma taxa de resistência que variou de 0% a 82%. Salientam, por isso, a importância da sua monitorização nos estudos de sensibilidade *in vitro*³⁰⁻³².

CONCLUSÃO

A taxa de resistência à Cefoxitina varia conforme os países ou os hospitais considerados, verificando-se em alguns um aumento da resistência à Cefoxitina, o que conduziu a que esta passasse a ser apenas utilizada para fins profiláticos.

Cada hospital ou determinados hospitais, numa dada região deveriam monitorizar, periodicamente, a sensibilidade dos anaeróbios aos diversos antibióticos utilizados, devendo a sua eficácia ser confirmada pela correlação de estudos experimentais e clínicos.

Este aspecto, associado a uma uniformização e melhoria das técnicas laboratoriais levaria a um melhor e mais seguro conhecimento da eficácia dos antibióticos, condição fundamental para uma adequada política na profilaxia e tratamento das infecções a anaeróbios.

BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA A.F.: Antibiotics in Clinical Practice. Recom Publishers Basel, 1991; 13-47.
2. BRYAN J.P.: Cephalosporins and Carbapenems. Current Opinion in Infectious Diseases, 1991; 4: 727-41.
3. APPELBAUM P.C.: Patterns of resistance and resistance mechanisms in anaerobes. Clinical Microbiology Newsletter, 1992; 14 (7): 49-56.

4. APPELBAUM P.C.: Mechanismes de la resistance aux beta-lactamines chez les anaerobies a gram negatif. Médecine Maladie Infectieuses, 1990; 20 hors série: 107-12.
5. WEXLER H.M., HALEBIAN S.: Alterations to the penicillin-binding proteins in the Bacteroides fragilis group: a mechanism for non-beta-lactamase mediated cefoxitin resistance. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1990; 26: 7-20.
6. NORD C.E., HEDBERT M.: Resistance to beta-lactam antibiotics in anaerobic bacteria. Reviews of Infectious Diseases, 1990; 12 (suppl 2): S231-3.
7. ALDRIDGE K.E., HENDERBERG A., SANDERS C.V.: Enhanced antimicrobial activity of old and new beta-lactams against cefoxitin-resistance Bacteroides fragilis group isolates by beta-lactamase inhibitors (letter). Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1990; 25: 873-83.
8. FINEGOLD S.M.: Anaerobes: Problems and controversies in bacteriology, infections and susceptibility testing. Reviews of Infectious Diseases, 1990; 12 (suppl 2): S223-30.
9. THORNSBERRY C.: Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: Review and update on the role of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reviews of Infectious Diseases, 1990; (suppl 2): S218-22.
10. WEXLER H.M., LAVIN P.T., MOLITORIS E., FINEGOLD S.M.: Statistical analysis of the effects of trial, reader, and replicates on MIC determination for cefoxitin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1990; 34 (11): 2246-9.
11. ALDRIDGE K.E., WEXLER H.M., SANDERS C.V., FINEGOLD S.M.: Comparison of in vitro antibiograms of Bacteroides fragilis group isolates: Differences in resistance rates in two institutions because of differences in susceptibility testing methodology. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1990; 34 (1): 179-81.
12. HILL G.B., SCHALKOWSKY S.: Development and evaluation of the spiral gradient endpoint method for susceptibility testing of anaerobic gram-negative bacilli. Reviews of Infectious Diseases, 1990; 12 (suppl 2): S200-9.
13. REDINGTON J., EBERT S.C., CRAIG W.A.: Role of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in surgical prophylaxis. Reviews of Infectious Diseases, 1990; 13 (suppl 10): S790-9.
14. WINSTANLEY T.G., WILCOX M.H., SPENCER R.C.: Effect of pH on antibiotics used to treat anaerobic infection (letter). Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1992; 29 (5): 353-9.
15. SNYDMAN D.R., CUCHURAL J.G. Jr, MACDERMOTT L., GILL M.: Correlation of various in vitro testing methods with clinical outcomes in patients with Bacteroides fragilis group treated with cefoxitin: a retrospective analysis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992; 36 (3): 440-4.
16. TALLY F.P., CUCHURAL G.J. Jr, JACOBUS N.V. et al.: Nationwide study of the susceptibility of the bacteroides fragilis group in the United States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1985; 28 (5): 675-7.
17. CUCHURAL G.J. Jr, JACOBUS N.V. et al.: Susceptibility of Bacteroides fragilis group in the United States: Analysis by site of isolation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1988; 32 (5): 717-22.
18. CORNICK N.A., CUCHURAL G.J. Jr, SNYDMAN D.R. et al.: The antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group in the United States. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1987; 1990; 25: 1011-9.
19. CUCHURAL G.J. Jr, SNYDMAN DR, McDERMOTT L. et al.: The antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group in the United States 1989 1992. Clinical Therapy, 14 (1): 122-36.
20. BOURGAULT A.M., HARDING G.K., SMITH J.A., HORSMAN G.B., MARRIE T.J., LAMOTHE F.: Survey of anaerobic susceptibility patterns in Canada. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1986; 30 (5): 798-801.
21. BOURGAULT A.M., LAMOTHE F., HOBAN D.J. et al.:

Survey of *Bacteroides fragilis* susceptibility patterns in Canada. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 36 (2): 343-7.

22. FOX A.R., PHILIPS I.: The antibiotic sensitivity of *Bacteroides fragilis* group in the United Kingdom. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1987; 20: 477-88.

23. BREUIL J., BRURNAT C., PATEY O., DUBLANCHET A.: Survey of *Bacteroides fragilis* susceptibility patterns in Canada. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1989; 24: 69-75.

24. DUBREUIL L.: Sensibilité des anaérobies stricts aux antibiotiques. *Médecine Maladies Infectieuses*, 1990; 20 hors série: 101-6.

25. PANICHI G., DI ROSA R., ENRICO P., BABUDIERI S.: Anaerobic bacteria and bacterial infections: Perspectives on treatment and resistance in Italy. *Reviews of Infectious Diseases*, 1990; 12 (suppl 2): S152-6.

26. GARCIA-RODRIGUES J.E., GARCIA-SANCHES J.E.: Evolution of antimicrobial susceptibility in isolates of the *Bacteroides fragilis* group in Spain. *Reviews of Infectious Diseases*, 1990; 12 (suppl 2): S142-51.

27. WEXLER H.M., FINEGOLD S.M.: In vitro activity of cefotetan compared with that of other antimicrobial agents against anaerobic bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1988; 32 (4): 601-4.

28. ALMEIDA A.E.C.C., UZEDA M.: Susceptibility to five antimicrobial agents of strains of the *Bacteroides fragilis* group isolated in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987; 31 (4): 617-8.

29. LEE K., JANG I.H., KIM Y.J., CHONG Y.: In vitro susceptibilities of the *Bacteroides* group to 14 antimicrobial agents in Korea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1992; 36 (1): 195-7.

30. APPELBAUM P.C., SPANGLER S.K., JACOBS M.R.: Susceptibilities of 394 *Bacteroides fragilis*, non- β -*fragilis* group *Bacteroides* species, and *Fusobacterium* species to newer antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1991; 35 (6): 1214 - 8.

31. ALDRIDGE K.E., HENDERBERG A., SANDERS C.V. In vitro study of susceptibility of cefoxitin/cefotetan resistant *Bacteroides fragilis* group strains to various other antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1990; 26: 3539.

32. APPELBAUM P.C., SPANGLER S.K., JACOBS M.R.: Beta-lactamase production and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, cefoxitin, imipenem, and metronidazole of 320 non-*Bacteroides fragilis* *Bacteroides* isolates and 129 *Fusobacteria* from 28 U.S. Centers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1990; 34 (8): 1546-50.

