

FULL PAPERS /LAVORI ORIGINALI

Indagine epidemiologica locale sulle infezioni sostenute da *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* e sensibilità agli antibiotici di questi microrganismi.

Valeria Di Marcello¹, Vittoria Fabbrizi¹, Simona Roveta²

¹Ospedale Civile "G. Mazzini" - Settore di Microbiologia, Teramo;

²Università di Genova, DISCAT - Sezione di Microbiologia, Genova.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, antibiotic resistance

Local surveillance study on infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* and related susceptibility patterns.

SUMMARY

Background: The aim of this local surveillance study was to determine the distribution of *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* in our geographic area, their impact in the hospital and community acquired infections and their resistance to antimicrobial agents currently used in the treatment of infections due to these microorganisms.

Materials and Methods: During the period January 2001 - June 2003, 14.200 clinical isolates were collected from urine, wounds, catheters, body fluids, blood, respiratory tract specimens. Bacterial identifications were performed according to the standard methods (Murray, 2003) and antibiotic susceptibility tests were carry out in microassay by the automated system MicroScan (Dade Behring, Milano, Italy). The following antimicrobial agents were tested: piperacillin (PIP), ticarcillin (TIC), piperacillin-tazobactam (TZP), ticarcillin-clavulanic acid (TTC), ceftazidime (CAZ), ceftriaxone (CRO), aztreonam (ATM), imipenem (IPM), trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), gentamicin (CN), amikacin (AK), tobramycin (TOB), ciprofloxacin (CIP).

Results: A total of 994 *Pseudomonadaceae* were isolated from in- (67%) and out-patients (33%). They were *P.aeruginosa* (81%), other *Pseudomonas* species as *P.fluorescens* and *P.putida* (8%), *S.maltophilia* (9%) and *B.cepacia* (2%). The great majority of the strains were collected from respiratory tract specimens (70%) and urine (15%). The divisions from which derived the greater quantity of isolates were pediatric (33.8%), intensive care (22.7%) and pneumology (10%) units. Antibiotics more active against *P. aeruginosa* were IPM, CAZ, AK and TZP. IPM was effective against *B. cepacia* also. The other drugs, except SXT, displayed against this microorganism high rates of resistance. Even *S. maltophilia* was not susceptible to much antimicrobial agents, whereas SXT was the drug more active against this germ.

Conclusion: *P. aeruginosa* was the microorganism more frequently isolated among non-fermenting Gram-negative bacteria (81%). In serious infections sustained by this pathogen (often multidrug resistant), combination therapy with b-lactam-aminoglycoside antibiotics is recommended. With the exception of *P. aeruginosa*, the other pathogens resulted very susceptible to SXT, the role of this antibiotic against infection due to *S. maltophilia* and *B.cepacia* may be revalued.

INTRODUZIONE

I batteri appartenenti alla famiglia delle *Pseudomonadaceae* sono ubiquitari; comunemente presenti nelle acque e nel suolo, possono colonizzare anche piante ed animali (9, 14).

Pseudomonas aeruginosa si riscontra raramente nella popolazione microbica normale degli individui sani, tuttavia può colonizzare la cute, il tratto gastrointestinale e le vie aeree. In ambito ospedaliero, oltre ad essere presente sulla superficie di pavimenti, docce, lavandini e rubinetti, può contaminare disinfettanti e liquidi di irrigazione, equipaggiamenti per aerosol e per ossigeno terapia e, talvolta, anche broncoscopi. La colonizzazione del

paziente può, inoltre, avvenire per ingestione di cibi (soprattutto frutta e verdura cruda) e acqua contaminata (14, 20, 23, 29). *P. aeruginosa* è il patogeno più importante del genere *Pseudomonas* sia dal punto di vista del numero che del tipo di infezioni causate, nonché della morbilità e mortalità ad esse associata.

Le patologie in cui questo microorganismo può essere coinvolto vanno dalle infezioni cutanee superficiali alle sepsi fulminanti e comprendono: otiti, infezioni delle vie urinarie, infezioni corneali, polmoniti, osteomieliti, peritoniti, endocarditi e meningiti. Le infezioni da *P. aeruginosa* rappresentano un grave problema soprattutto nei pazien-

ti oncologici, ustionati o affetti da fibrosi cistica (FC) (14).

Le altre specie di *Pseudomonas* hanno un'importanza clinica molto più esigua rispetto a *P. aeruginosa* e sono coinvolte per lo più in infezioni iatrogene. *P. fluorescens*, ad esempio, è stata associata a setticemia in seguito a trasfusione di sangue contaminato e la presenza di *P. fluorescens* e *P. putida* è stata segnalata in alcune batteriemie associate a catetere in pazienti oncologici (14).

Stenotrophomonas maltophilia presenta nell'ambiente ospedaliero una diffusione molto simile a quella descritta per *P. aeruginosa* ed è considerato un patogeno opportunistico che sta assumendo un'importanza crescente, principalmente in ambito nosocomiale, nei pazienti immunocompromessi, oncologici e neutropenici in cui, analogamente a *P. aeruginosa*, può causare numerose infezioni (4, 9, 28).

Burkholderia cepacia è un fitopatogeno che negli ultimi decenni ha suscitato interesse anche in campo clinico soprattutto per il ruolo svolto nella colonizzazione polmonare nei pazienti con FC, in cui può causare un rapido declino della funzionalità polmonare (2, 12). Sono state descritte infezioni opportunistiche nosocomiali sostenute da questo germe anche in pazienti non affetti da FC, spesso conseguenti a contaminazioni di soluzioni acquose (9, 24, 26).

Lo scopo del presente lavoro è di analizzare la distribuzione dei batteri Gram-negativi non fermentanti come *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* e *B. cepacia* nella nostra realtà geografica locale, il ruolo che essi svolgono nelle infezioni nosocomiali e comunitarie e la diffusione dell'antibiotico-resistenza in questi microrganismi.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra gennaio 2001 e giugno 2003, presso il Settore di Microbiologia dell'Ospedale Civile "G. Mazzini" di Teramo, sono stati raccolti complessivamente 14 200 isolati clinici (sia di origine nosocomiale che comunitari) provenienti da urine, tamponi, espettorati, broncoaspirati, pus da ferite, cateteri, liquidi cavitari ed emocolture.

L'identificazione dei germi è avvenuta tramite l'impiego di prove metaboliche e biochimiche (21).

Nello studio sono state prese in considerazione le seguenti *Pseudomonadaceae*: *Pseudomonas aeruginosa*, altre specie del genere *Pseudomonas* (*P. putida* e *P. fluorescens*), *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*.

La sensibilità agli antibiotici è stata determinata per mezzo di un sistema automatizzato MicroScan (Dade Behring, Milano, Italy) basato sulla determinazione della minima concentrazione inibente (MIC) (3). Sui ceppi in esame sono stati saggiati i

seguenti antibiotici: amikacina (AK), gentamicina (CN), tobramicina (TOB), ciprofloxacina (CIP), piperacillina (PIP), ticarcillina (TIC), piperacillina/tazobactam (TZP), ticarcillina/acido clavulanico (TTC), aztreonam (ATM), ceftriaxone (CRO), ceftazidime (CAZ), imipenem (IPM) e cotrimossazolo (SXT). I controlli di qualità sono stati effettuati impiegando *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *B. cepacia* ATCC 25608.

RISULTATI

Il 47.4% degli isolati raccolti durante il periodo di tempo considerato era costituito da microrganismi Gram-negativi e il 52.6% da Gram-positivi. In particolare, tra i 6729 germi Gram-negativi raccolti, 994 appartenevano alla famiglia delle *Pseudomonadaceae*. Questi microrganismi, dunque, costituivano il 7% sul totale di tutti gli isolati raccolti e il 14.8% rispetto ai Gram-negativi.

Più in dettaglio, tra gli isolati i Gram-negativi, 2408 erano di origine nosocomiale e 4321 comunitari. Dal momento che, 665 *Pseudomonadaceae* provenivano da isolati nosocomiali e 329 da isolati comunitari, esse rappresentavano il 27.6% degli isolati Gram-negativi derivanti da pazienti ospedalizzati e il 7.6% di quelli provenienti da pazienti ambulatoriali.

Le 994 *Pseudomonadaceae* isolate erano così suddivise: *Pseudomonas aeruginosa* 81%, *Pseudomonas* spp. (*P. fluorescens* e *P. putida*) 8%, *Stenotrophomonas maltophilia* 9%, *Burkholderia cepacia* 2%.

Analizzando la distribuzione delle *Pseudomonadaceae* rispetto al materiale esaminato appare evidente l'elevata frequenza di isolamento da campioni respiratori come espettorati e broncoaspirati (70%) seguiti, in maniera più esigua, dai campioni urinari (15%). Gli isolati provenienti da emocolture rappresentavano il 2.6%. Per quanto riguarda la distribuzione delle 665 *Pseudomonadaceae* nosocomiali in base al reparto di provenienza, il maggior numero di isolati è stato riscontrato in pediatria (33.8%), seguita dalle unità di terapia intensiva (anestesia e rianimazione, cardiocirurgia) (22.7%), chirurgia (14.6%) e pneumologia (10%).

Le percentuali di resistenza di ciascuna specie verso antibiotici rappresentativi delle varie classi sono riportate nelle tabelle 1-2, distinguendo tra germi provenienti da isolati nosocomiali (tabella 1) e comunitari (tabella 2). La penicillina antipseudomonas maggiormente attiva *in vitro* su *P. aeruginosa* è stata la piperacillina, con percentuali di sensibilità attorno al 50% o superiori quando associata con il tazobactam. L'aztreonam ha risentito invece di una diffusa resistenza (con percentuali superiori al 70%). La ciprofloxacina ha

presentato percentuali di resistenza maggiori nei ceppi nosocomiali (70%) rispetto a quelli di origine comunitaria (53%). Tra gli aminoglicosidi si è confermata la maggior potenza *in vitro* di AK rispetto a CN, con percentuali di sensibilità tra il 67% (stipiti comunitari) e il 50% (isolati nosocomiali). Tra le cefalosporine, CAZ è risultato dotato di una convincente attività nei confronti di *P. aeruginosa*, con una percentuale di sensibilità *in vitro* del 56%. L'imipenem si è distinto come il farmaco maggiormente attivo su questo patogeno, con percentuali di sensibilità comprese tra il 73% e il 90% (nei confronti dei ceppi nosocomiali e comunitari, rispettivamente). Per quanto riguarda le altre specie di *Pseudomonas*, PIP e AK hanno presentato percentuali di sensibilità analoghe a quelle riscontrate per *P. aeruginosa*, mentre CAZ e IPM si sono rivelati molto meno attivi. Sugli isolati di *P. putida* e *P. fluorescens* SXT ha mostrato una buona attività, con una percentuale di sensibilità dell'80%.

S. maltophilia si è caratterizzata per una totale sensibilità *in vitro* a SXT contrapposta alla totale insensibilità nei confronti di IPM e percentuali molto elevate di resistenza a tutte le altre classi di farmaci.

Nei confronti di *B. cepacia* i farmaci che si sono rivelati maggiormente attivi *in vitro* sono stati IPM e SXT, il primo con percentuali di sensibilità dell'80% (negli isolati nosocomiali) o superiori (nei ceppi isolati in comunità) e il secondo del 62%.

DISCUSSIONE

I risultati di questa indagine indicano che *P. aeruginosa* è il microrganismo più frequentemente isolato (81%) tra i batteri Gram-negativi non fermentanti confermando l'importanza di questo patogeno nelle infezioni sostenute da *Pseudomonadaceae*. *P. aeruginosa* insieme alle altre specie di *Pseudomonas* e *S. maltophilia* sono responsabili della quasi totalità (98%) delle infezioni determinate da questo gruppo di microrganismi.

La maggior percentuale di isolati è stata riscontrata in pediatria (33.8%), reparto che, presso l'Ospedale "G. Mazzini" di Teramo, costituisce il centro di riferimento regionale per i pazienti affetti da fibrosi cistica. Le vie aeree inferiori di questi soggetti sono frequentemente colonizzate da batteri Gram-negativi non fermentanti, il cui ruolo nell'evoluzione della malattia non è ancora del tutto chiaro (2, 11, 12).

In base a quanto osservato in questo studio, l'imipenem si è confermato tra i farmaci maggiormente attivi nei confronti di *P. aeruginosa*, seguito da ceftazidime, amikacina e piperacillina-tazobac-

tam. L'imipenem è risultato estremamente efficace anche verso *B. cepacia*, mentre le altre classi di farmaci, ad eccezione del cotrimossazolo, hanno mostrato percentuali di resistenza molto elevate. Anche *S. maltophilia* si è rivelata insensibile alla maggior parte degli antibiotici considerati, mentre il cotrimossazolo è risultato il farmaco dotato di maggiore attività su questo microrganismo. Il ruolo di questo antibiotico (per altro poco costoso) nelle terapie contro le infezioni sostenute da *S. maltophilia* e *B. cepacia* potrebbe essere rivalutato. Elevate percentuali di resistenza alla ciprofloxacina sono state riscontrate in tutte le *Pseudomonadaceae*.

La multi-resistenza antibiotica è un fenomeno comune tra i batteri Gram-negativi non fermentanti, come *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia* e può essere sia di natura intrinseca che acquisita. La resistenza intrinseca di questi microrganismi ad alcuni farmaci di comune utilizzo clinico è principalmente dovuto alla relativa impermeabilità della loro membrana esterna a queste molecole. Questi germi, inoltre, possono sviluppare resistenza agli antibiotici tramite differenti meccanismi come la produzione di enzimi inattivanti la molecola, l'alterazione del bersaglio del farmaco, la presenza di pompe di efflusso, la perdita di proteine di membrana o porine (con conseguente modificazione della permeabilità della membrana nei confronti dell'antibiotico) (5, 6, 10, 13, 15-17, 22, 25, 30, 31). *S. maltophilia*, ad esempio, è considerato virtualmente resistente agli aminoglicosidi e a tutti i β -lattamici (carbapenemici inclusi), ad eccezione dell'associazione ticarcillina-acido clavulanico (4, 28). Le infezioni sostenute da questi germi, pertanto, sono caratterizzate da severe limitazioni terapeutiche.

Nelle infezioni gravi da *P. aeruginosa* spesso si ricorre all'associazione di farmaci di differenti classi come, ad esempio, un beta-lattamico antipseudomonas e un aminoglicoside. Occorre ricordare che questo microrganismo tende a sviluppare resistenza ai farmaci impiegati in terapia, perciò occorre effettuare controlli frequenti dell'antibiotico-sensibilità anche in corso di trattamento. Talvolta può essere necessario anche l'impiego di molecole come la colistina (polimixina E) e la polimixina B caratterizzati da una maggiore tossicità rispetto agli antimicrobici tradizionali (1, 7, 8, 18, 19, 27).

Studi come questo possono fornire al clinico informazioni preziose sull'incidenza locale di resistenza agli antibiotici più utilizzati nelle infezioni sostenute da patogeni particolarmente temibili quali *P. aeruginosa* e gli altri Gram-negativi non fermentanti.

Tabella 1: Percentuali di antibiotico-resistenza nelle *Pseudomonadaceae* nosocomiali

Microrganismo	AK	CN	TOB	CIP	PIP	TIC	TZP	TTC	ATM	CRO	CAZ	IPM	SXT
<i>P. aeruginosa</i>	50	86	50	70	53	94	48	87	76	92	44	27	100
<i>P. putida</i> e <i>P. fluorescens</i>	47	52	38	74	54	54	-	-	50	95	85	75	20
<i>S. maltophilia</i>	91	98	100	84	84	84	-	76	100	96	70	100	0
<i>B. cepacia</i>	92	100	100	100	80	100	-	-	80	80	60	20	38

Legenda: amikacina (AK), gentamicina (CN), tobramicina (TOB), ciprofloxacina (CIP), piperacillina (PIP), ticarcillina (TIC), piperacillina/tazobactam (TZP), ticarcillina/acido clavulanico (TTC), aztreonam (ATM), ceftriaxone (CRO), ceftazidime (CAZ), imipenem (IPM) e cotrimossazolo (SXT).

Tabella 2: Percentuali di antibiotico-resistenza nelle *Pseudomonadaceae* comunitarie

Microrganismo	AK	CN	TOB	CIP	PIP	TIC	TZP	TTC	ATM	CRO	CAZ	IPM	SXT
<i>P. aeruginosa</i>	33	60	43	53	50	88	40	80	70	90	44	10	100
<i>S. maltophilia</i>	80	80	80	80	80	80	-	70	100	96	69	100	0
<i>B. cepacia</i>	42	85	100	86	80	100	-	-	70	82	50	15	38

Legenda: amikacina (AK), gentamicina (CN), tobramicina (TOB), ciprofloxacina (CIP), piperacillina (PIP), ticarcillina (TIC), piperacillina/tazobactam (TZP), ticarcillina/acido clavulanico (TTC), aztreonam (ATM), ceftriaxone (CRO), ceftazidime (CAZ), imipenem (IPM) e cotramossazolo (SXT)

BIBLIOGRAFIA

- Bratu S, Quale J, Cebular S, Heddurshetti R, Landman D. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, New York: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymyxin B. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 196-201.
- Chiarini L, Bevivino A, Dalmastrì C, Tabacchioni S, Visca P. *Burkholderia cepacia* complex species: health hazards and biotechnological potential. Trends Microbiol. 2006; 14: 277-286.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth International Supplement. CLSI document M100-S15. Wayne, Pennsylvania, 2005.
- Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 7-80.
- Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Emerging metallo-beta-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. Clin Infect Dis 2005; 41(Suppl 4): S276-278.
- Giamarellou H, Antoniadou A. Antipseudomonal antibiotics. Med Clin North Am 2001; 85: 19-42.
- Giamarellou H. Treatment options for multidrug-resistant bacteria. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006; 4: 601-618.
- Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. J Antimicrob Chemoter. 2002; 49: 229-233.
- Gilligan PH, Lum G, Vandamme PAR, Whittier S. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimoas*, *Comamonas*, *Delftia*, *Pandorea*, and *Acidovorax*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of clinical microbiology. 8th ed. American Society for Microbiology Press, Washington, DC. 2003: 729-748.
- Hancock RE, Speert DP. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment. Drug Resist Updat 2000; 3: 247-255.
- Jelsbak L, Johansen HK, Frost AL, et al. Molecular epidemiology and dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* populations in cystic fibrosis lungs. Infect Immun. 2007; in stampa.
- Jones AM, Dodd ME, Webb AK. *Burkholderia cepacia*: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas Eur Respir J 2001; 17: 295-301.
- Jones RN, Biedenbach DJ, Sader HS, Fritsche TR, Toleman MA, Walsh TR. Emerging epidemic of metallo-beta-lactamase-mediated resistances. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 51: 77-84.
- Kiska DL, Gilligan PH. *Pseudomonas*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of clinical microbiology. 8th ed. American Society for Microbiology Press. Washington DC, 2003: 719-728.
- Kriengkauykiat J, Porter E, Lomovskaya O, Wong-Beringer A. Use of an efflux pump inhibitor to determine the prevalence of efflux pump-mediated fluoroquinolone resistance and multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 565-570.
- Le Thomas I, Couetdic G, Clermont O, Brahimi N, Plesiat P, Bingen E. *In vivo* selection of a target/efflux double mutant of *Pseudomonas aeruginosa* by ciprofloxacin therapy. J Antimicrob Chemoter 2001; 48: 553-555.
- McGowan JE Jr. Resistance in non-fermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. Am J Infect Control. 2006; 34 (Suppl 1): S29-37.
- Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007; in stampa.
- Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Crit Care 2005; 9: 53-59.
- Morrison AJ Jr, Wenzel RP. Epidemiology of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 1984; 6 (Suppl 3): S627-642.
- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of clinical microbiology. 8th Edition. American Society of Microbiology Press. Washington DC, 2003.
- Nakajima A, Sugimoto Y, Yoneyama H, Nakae T. High-level fluoroquinolone resistance in

- Pseudomonas aeruginosa* due to interplay of the MexAB-OprM efflux pump and the DNA gyrase mutation. *Microbiol Immunol* 2002; 46: 391-395.
23. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (Suppl 2): S43-48.
 24. Pegues CF, Pegues DA, Ford DS, et al. *Burkholderia cepacia* respiratory tract acquisition: epidemiology and molecular characterization of a large nosocomial outbreak. *Epidemiol Infect.* 1996; 116: 309-317.
 25. Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 479-487.
 26. Reboli AC, Koshinski DO, Arias MS, Marks-Austen K, Stieritz D, Stull TL. An outbreak of *Burkholderia cepacia* lower respiratory tract infection associated with contaminated albuterol nebulization solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 741 – 743.
 27. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 17-32.
 28. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect* 2004; 57: 1-7.
 29. Srinivasan A, Wolfenden LL, Song X, Mackie K, et al. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes. *N Engl J Med.* 2003; 348: 221-227.
 30. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2385-2392.
 31. Zhang L, Li XZ, Poole K. Fluoroquinolone susceptibilities of efflux-mediated multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 549-552.

Valeria Di Marcello
Settore di Microbiologia
Ospedale Civile “ G. Mazzini “
Via Pietro Nenni, 12 - 64100 Teramo.
Tel.: 0861 429333 Fax 0861 429333
E-mail: valeriadimarcello@tiscali.it