

Studio preliminare sul possibile utilizzo del sistema Uro-Quick per l'esecuzione rapida di antibiogrammi su ceppi provenienti da reparti di terapia intensiva

Elisabetta Pezzati, Sonia Marengo, Clara Cassanelli, Simone Cagnacci, Fabrizio Cavallini, Anna Marchese, Eugenio A. Debbia, Simona Roveta

Parole chiave: Uroquick, terapia intensiva, antibiogramma rapido

RIASSUNTO

L'Uro-Quick, un sistema automatizzato ampiamente utilizzato per lo screening delle batteriurie sui campioni d'urina, è stato precedentemente impiegato per la valutazione della sensibilità agli antibiotici negli uropatogeni e per l'identificazione di resistenze ben caratterizzate veicolate da diverse specie batteriche. In questo studio sono stati esaminati utilizzando la metodica classica Kirby-Bauer per la determinazione dell'antibiotico sensibilità patogeni isolati durante il periodo settembre 2003 - marzo 2004 in reparti di terapia intensiva di un grande ospedale italiano e i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti con il nuovo sistema rapido Uro-Quick.

L'antibiotico (in concentrazione appropriata) è stato introdotto in una cuvetta Uro-Quick contenente 2 ml di Mueller-Hinton brodo, successivamente sono stati addizionati 0.5 ml di sospensione del ceppo da saggiare (5×10^5 CFU/ml). Una cuvetta priva di farmaco è stata utilizzata come controllo. Dopo 3 o 5 ore di incubazione (per i ceppi Gram-negativi o Gram-positivi rispettivamente) i risultati sono stati interpretati nel seguente modo: l'assenza di sviluppo indicava sensibilità, mentre una curva di crescita analoga a quella del controllo rappresentava un ceppo resistente.

I microrganismi Gram-negativi sono stati saggiati con ciprofloxacina (CIP), ampicillina (AM), piperacillina (PIP), aztreonam (ATM), amoxicillina-clavulanato (AMC), piperacillina/tazobactam (TZP), imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefepime (CFP), cefuroxime (CXM), ceftriaxone (CRO), amikacina (AN), gentamicina (GM) e trimetoprim-sulfametossazolo (SXT). I Gram-positivi, invece, sono stati saggiati con ciprofloxacina (CIP), clindamicina (CM), eritromicina (E), rifampicina (RA), ampicillina (AM), penicillina (P), oxacillina (OXA), imipenem (IPM), gentamicina (GM), streptomina (S), tetraciclina (TE), trimetoprim - sulfametazolo (SXT), vancomicina (VA) e linezolid (LZD).

Sono stati esaminati 197 ceppi Gram-negativi con una concordanza media del 93.9% e 251 Gram positivi, con un accordo del 95.6% tra le due metodiche. Nei confronti di Stafilococchi, Enterococchi e membri appartenenti alla famiglia dell'*Enterobacteriaceae* è stato sempre riscontrato un accordo superiore al 90% tra sistema Uro-Quick e Kirby-Bauer. Sulla base di questi risultati l'impiego del sistema rapido Uro-Quick nelle infezioni nosocomiali gravi si rivela un valido aiuto consentendo di determinare rapidamente (3 o 5 ore) la sensibilità agli antibiotici ed instaurare in tempi brevi la terapia più efficace.

SUMMARY

The Uro-Quick, an automatic instrument widely used for the screening of bacteriuria, was previously employed to detect antibiotic resistance in well characterized bacterial strains and in uropathogens. In this study pathogens isolated in Intensive Care Units (ICU) of a great Italian hospital during the period September 2003-March 2004 were examined employing the Kirby-Bauer technique for antibiotic susceptibility tests and this usual system was compared with the new rapid Uro-Quick method.

Antibiotic (in appropriate concentration) was introduced in a vial containing 2 ml of Mueller-Hinton (MH) broth, then 0.5 ml of broth containing 5×10^5 - 10^6 cells/ml of the strain to test were added in each vial containing the antimicrobial molecules and even in a drug-free vial as control. After 3 and 5 hours of incubation (Gram negative or Gram positive strains respectively) the instrument printed the results: no growth and a growth curve like the control are representative of a susceptible and resistant strain respectively. Gram negative strains were tested against ciprofloxacin (CIP), ampicillin (AM), aztreonam (ATM), co-clavulanate (AMC), piperacillin (PIP), piperacillin/tazobactam (TZP), imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefuroxime (CXM), ceftriaxone (CRO), cefepime (CFP), amikacin (AN), gentamycin (GM) and trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), while Gram positive bacteria against CIP, clindamycin (CM), erythromycin (E), rifampicine (RA), AM, penicillin (P), oxacillin (OXA) IPM, GM, streptomycin (S), tetracycline (TE), vancomycin (VA), SXT and linezolid (LZD).

The Gram negative strains tested were 197 and the Gram positive 251, agreement between the two methods was 93% against Gram negative and 95% against Gram positive pathogens.

Against Staphylococci, Enterococci and members of the *Enterobacteriaceae* family agreement between the Uro-Quick system and the Kirby-Bauer method was always more than 90%. On the basis of the present findings the rapid method appears useful in severe nosocomial infections because the rapid detection (in 3 or 5 hours) of antibiotic susceptibility allows a more direct treatment, reduce the empiric therapy and the diffusion of resistant pathogens.

INTRODUZIONE

Le infezioni nosocomiali colpiscono circa il 30% dei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva (UTI) e l'incidenza di quadri che evolvono verso un esito fatale è, in questi ambienti, 5-10 volte superiore a quella riscontrata in altri reparti (15, 16, 23). L'elevata frequenza di infezioni ospedaliere osservata nelle UTI dipende da numerosi fattori: condizioni cliniche e terapie che riducono le difese immunitarie e rendono i pazienti più suscettibili alle infezioni, esposizione dei pazienti a molteplici procedure invasive a rischio (cateteri urinari, cateteri intravascolari, ventilazione meccanica, alimentazione parenterale, ecc...), intensità dell'assistenza medico-infermieristica resa necessaria dalle condizioni critiche dei malati.

Le malattie più frequenti causate da batteri nelle UTI sono rappresentate dalle polmoniti (47%), seguite dalle infezioni delle vie urinarie e dalle sepsi da catetere venoso centrale (CVC) (9, 11, 25). Queste infezioni sono spesso associate a microrganismi multiresistenti (*Staphylococcus aureus* oxacillino-resistenti – MRSA, Gram-negativi produttori di β -lattamasi a spettro esteso – ESBL) che possono portare più facilmente a fallimenti terapeutici (12, 25). Nei pazienti ospedalizzati per lunghi periodi, infatti, è maggiore il rischio di sviluppare processi infettivi nosocomiali dovute a patogeni resistenti a causa dell'elevata pressione selettiva esercitata dal massiccio uso di antimicrobici, spesso impiegati in maniera empirica (7, 8). Nelle infezioni più gravi, come ad esempio le polmoniti nosocomiali, l'impiego precoce di una terapia antibiotica adeguata riduce drasticamente la mortalità (6, 10, 14), pertanto, nell'urgenza di operare una scelta, spesso il clinico è costretto ad affrontare queste situazioni empiricamente, senza il sussidio dei risultati del laboratorio di Microbiologia. Sebbene studi epidemiologici rigorosi ed aggiornati forniscano indicazioni relative alla diffusione dell'antibiotico resistenza nei patogeni di più frequente isolamento, tali parametri risentono di forti variabilità non solo nel tempo ma anche nelle singole realtà geografiche. In questo contesto, lo strumento Uro-Quick potrebbe rappresentare un utile elemento per soddisfare l'esigenza del clinico di avere una conoscenza tempestiva dello spettro di resistenza agli antibiotici, in modo da intervenire fin dal primo momento con una terapia antibiotica corretta.

Il sistema automatizzato Uro-Quick, ampiamente utilizzato per lo screening delle batteriurie sui campioni d'urina (1, 2, 4, 5, 21, 22, 24), è stato precedentemente impiegato per la valutazione della sensibilità agli antibiotici negli uropatogeni (3, 18) e per l'identificazione di resistenze batte-

riche ben caratterizzate veicolate da diverse specie batteriche (19, 20).

Lo scopo di questo studio è valutare l'affidabilità e la riproducibilità del sistema rapido Uro-Quick per l'esecuzione di antibiogrammi su ceppi provenienti da reparti di terapia intensiva confrontando i risultati ottenuti con il nuovo sistema con quelli derivanti dal sistema tradizionale Kirby-Bauer di valutazione dell'antibiotico resistenza.

MATERIALI E METODI

Ceppi batterici

Lo studio è stato condotto su 448 ceppi (44% Gram-negativi e 56% Gram-positivi) provenienti da pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva di un grande ospedale italiano durante il periodo settembre 2003 – marzo 2004. I patogeni isolati sono stati identificati secondo le procedure tradizionali con l'impiego di prove metaboliche e biochimiche, dopodiché sono stati esaminati utilizzando la metodica classica Kirby-Bauer per la determinazione dell'antibiotico sensibilità e i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti con il nuovo sistema rapido Uro-Quick. Sono stati aggiunti nei saggi di sensibilità come controllo di qualità *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218 (per i saggi includenti un β -lattamico e un inibitore di β -lattamasi) *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC43300 (come ceppo oxacillino-resistente OXA-R o MRSA), *E. faecalis* ATCC 29212 e *E. faecalis* ATCC 51299 (rispettivamente per i saggi della sensibilità e della resistenza agli aminoglicosidi e ai glicopeptidi).

Antibiotici

Le polveri e i dischetti degli antibiotici utilizzati sono stati ottenuti da fonti commerciali (SIGMA e bioMérieux, Milano). Le soluzioni madre sono state allestite secondo le istruzioni del fornitore e le concentrazioni di ciascun farmaco da utilizzare con l'Uro-Quick sono state calcolate sulla base dei breakpoints suggeriti dall'NCCLS 2004 (13) in modo che i valori fossero compresi nell'intervallo di sensibilità intermedia (tabella 1).

Sistema Uroquick

L'antibiotico da saggiare, in concentrazione appropriata, è stato introdotto in un'apposita cuvetta Uro-Quick contenente 2 ml di Mueller-Hinton (MH) brodo. In seguito a ciascuna provetta così allestita sono stati aggiunti 0.5 ml di sospensione batterica contenente 5×10^5 - 10^6 cell/ml del ceppo da saggiare (una cuvetta priva di farmaco è stata utilizzata come controllo). La lettura finale è stata effettuata dopo 3 (Gram-negativi) o 5 (Gram-positivi) ore. Il ceppo è stato consi-

Tabella I. Breakpoints degli antibiotici utilizzati in questo studio e concentrazioni di farmaco alle quali i microrganismi sono stati esposti nella cuvetta Uro-Quick

| Antibiotico | Breakpoints mg/l | Concentrazione nella cuvetta Uro-Quick mg/l |
|---|---------------------|--|
| Penicillina ⁽¹⁾ | ≤0.1 | 0.1 |
| Ampicillina ⁽²⁾ | 8-32 | 10 |
| Oxacillina (<i>S. aureus</i>) | 2-4 | 3 |
| Oxacillina (SCN)* | 0.25-0. | 5 0.3 |
| Amoxicillina/Clavulanato | 8-32 | 15 |
| Piperacillina | 64-128 | 80 |
| Piperacillina/Tazobactam | 16-128 | 20 |
| Aztreonam | 8-32 | 10 |
| Imipenem | 4-16 | 8 |
| Cefepime | 8-32 | 20 |
| Ceftazidime | 8-32 | 20 |
| Cefotaxime | 8-64 | 20 |
| Cefuroxime | 8-32 | 20 |
| Ceftriaxone | 8-64 | 20 |
| Trimetoprim/Sulfametossazolo ⁽³⁾ | 2-8 | 2 |
| Ciprofloxacina | 1-4 | 1.5 |
| Rifampicina | 1-4 | 2 |
| Eritromicina ⁽⁴⁾ | 0.5-8 | 0.5 |
| Clindamicina ⁽⁵⁾ | 0.5-4 | 0.5 |
| Amikacina | 16-32 | 20 |
| Gentamicina | 4-16 | 10 |
| Gentamicina (<i>Enterococcus spp.</i>) | <500 | 500 |
| Streptomina (<i>Enterococcus spp.</i>) | <1000 | 1000 |
| Tetraciclina ⁽⁶⁾ | 4-16 | 5 |
| Linezolid ⁽⁷⁾ | 2-8 | 2 |
| Vancomicina ⁽⁸⁾ | 4-32 | 4 |

*SCN stafilococchi coagulasi negativi

(1) breakpoints *S. pneumoniae*: 0.06-2 mg/l; (2) breakpoints *Enterococcus spp.* 8-16 mg/l; (3) breakpoints *S. pneumoniae* 0.5-4 mg/l; (4) breakpoints *S. pneumoniae* 0.25-1 mg/l; (5) breakpoints *S. pneumoniae* 0.25-1 mg/l; (6) breakpoints *S. pneumoniae* 2-8 mg/l; (7) breakpoints; *Staphylococcus spp.* ≤4 mg/l, *S. pneumoniae* ≤2 mg/l; (8) breakpoint *Staphylococcus spp* ≤4.

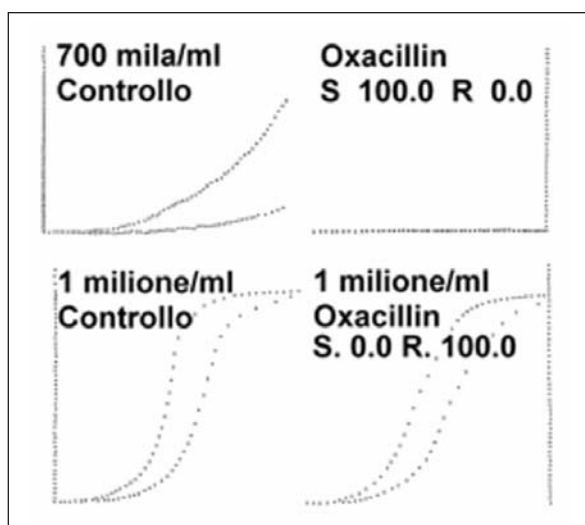


Figura I. Esempi di letture eseguite da Uro-Quick relativamente a un ceppo di *S. aureus* OXA-S (assenza di sviluppo) e uno OXA-R (curva di crescita analoga a quella del controllo senza antibiotico).

derato sensibile in assenza di sviluppo, resistente se la curva di crescita era analoga a quella del controllo senza antibiotico (figura I).

I microrganismi Gram-negativi sono stati saggia- ti con ciprofloxacina (CIP), ampicillina (AM), piperacillina (PIP), aztreonam (ATM), co-clavu- lanato (AMC), piperacillina/tazobactam (TZP), imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefepime (CFP), cefuroxime (CXM), cef- triaxone (CRO), amikacina (AN), gentamicina (GM) e trimetoprim-sulfametossazolo (SXT). I Gram-positivi, invece, sono stati saggia- ti con ciprofloxacina (CIP), clindamicina (CM), erit- romicina (E), rifampicina (RA), AM, penicillina (P), oxacillina (OXA), IPM, GM, streptomina (S), tetraciclina (TE), SXT, vancomicina (VA) e linezolid (LZD).

RISULTATI

Sono stati analizzati 197 ceppi Gram-negativi e

251 Gram positivi, le distribuzioni e le rispettive percentuali di concordanza tra i dati ottenuti con il sistema Uro-Quick in confronto con il Kirby-Bauer sono riportate nelle tabelle 2 e 3 rispettivamente.

Sui Gram-positivi globalmente si riscontrano sempre percentuali di accordo superiori all'80% relativamente a tutte le specie. *S. aureus*, che rappresenta il patogeno più frequentemente isolato (144 ceppi), mostra sempre concordanze superiori al 90%; i migliori risultati sono stati ottenuti con VA e LZD (99%), seguiti da CM (97.5%), IPM (97%), GM (96.5%), OXA e E (95.5%). Per quanto riguarda il genere *Enterococcus spp* si osserva totale concordanza (100%) per AM, GM e LZD, buoni risultati anche per S, TE e VA (92.1%). Su *S. pneumoniae*, invece, si riscontra totale sovrapposizione di risultati tra le due metodiche relativamente a CM, E, P e SXT.

Tra i ceppi Gram-negativi *E. coli* è la specie maggiormente rappresentata: su questo germe le per-

centuali di concordanza tra le due metodiche sono sempre superiori all'85%, una corrispondenza totale è stata ottenuta con CTX e SXT, ottimi risultati sono stati osservati anche per GM (98.8%), CAZ (97.8%), IPM, CRO, CIP, AN (97.6%).

Anche sulle altre *Enterobacteriaceae* sono stati ottenuti risultati molto soddisfacenti, con percentuali di accordo sempre molto elevate, spesso del 100%. Ad esempio, *Proteus spp* e *Klebsiella spp* mostrano totale sovrapposizione di risultati tra Kirby-Bauer e Uro-Quick per ATM, CTX, CAZ, CRO, CIP, AN e GM.

Su *P. aeruginosa*, invece, le percentuali di concordanza osservate sono state leggermente inferiori rispetto alle *Enterobacteriaceae*, in particolare sugli aminoglicosidi (AN 73.9% e GM 82.8%), questo potrebbe essere dovuto alla difficoltà di crescita di questi microrganismi in scarsità di ossigeno, condizione ambientale che può instaurarsi nella cuvetta del sistema Uro-Quick.

Tabella 2. Percentuali di concordanza tra sistema Uro-Quick e metodica classica Kirby-Bauer nei patogeni Gram-negativi

| Microrganismi (n. di ceppi) | AM | PIP | TZP | ATM | AMC | IPM | CTX | CAZ | CRO | CXM | CFP | CIP | AN | GM | SXT |
|---|------|------|------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <i>E. coli</i> (82) | 92.7 | * | 89 | 85.4 | 85.4 | 97.6 | 100 | 97.8 | 97.6 | 89 | * | 97.6 | 97.6 | 98.8 | 100 |
| <i>Proteus spp.</i> ¹ (10) | 100 | * | 88.9 | 100 | 88.9 | 85.7 | 100 | 100 | 100 | 88.9 | * | 100 | 100 | 100 | 100 |
| <i>Klebsiella spp.</i> ² (26) | 96.2 | * | 100 | 100 | 81.3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | * | 100 | 100 | 100 | 93.8 |
| <i>Enterobacter spp.</i> ³ (39) | 92.3 | * | 84.6 | 89.8 | 92.3 | 94.9 | 100 | 97.5 | 94.9 | 94.9 | * | 100 | 94.9 | 97.5 | 94.9 |
| <i>P. aeruginosa</i> (23) | * | 89.7 | * | 93.1 | * | 89.7 | * | 89.7 | * | * | 93.1 | 93.1 | 73.9 | 82.8 | * |
| Altro ⁴ (17) | 100 | * | 82.4 | 82.4 | 94.1 | 88.2 | 100 | 94.1 | 100 | 100 | * | 94.1 | 100 | 94.1 | 94.1 |

1) 7 *P. mirabilis*, 3 *P. vulgaris*.

2) 17 *K. pneumoniae*, 9 *K. oxytoca*.

3) 24 *E. cloacae*, 15 *E. aerogenes*.

4) 3 *M. morgani*, 3 *C. koseri*, 3 *C. freundii*, 3 *P. stuartii*, 3 *S. marcescens*, 2 *S. liquefaciens*

Tabella 3. Percentuali di concordanza tra sistema Uro-Quick e metodica classica Kirby-Bauer nei patogeni Gram-positivi

| Microrganismi (n. di ceppi) | AM | CIP | CM | E | GM | IPM | LZD | OXA | P | RA | S | TE | SXT | VA |
|--|-----|------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|-----|------|
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹ (200) | * | * | 97.5 | 95.5 | 96.5 | 97 | 99 | 95.5 | 91.5 | * | * | * | 93 | 99 |
| <i>Enterococcus spp.</i> ² (38) | 100 | 89.5 | * | 84.2 | 100 | * | 100 | * | * | 89.5 | 92.1 | 92.1 | * | 92.1 |
| <i>S. pneumoniae</i> (13) | * | * | 100 | 100 | * | * | 87.5 | * | 100 | * | * | 87.5 | 100 | * |

1) 144 *S. aureus*, 33 *S. epidermidis*, 9 *S. hominis*, 3 *S. haemolyticus*, 2 *S. lugdunensis*, 1 *S. saprophyticus*, 1 *S. capitis*, 7 SCN.

2) 27 *E. faecalis*, 11 *E. faecium*.

CONCLUSIONI

Le infezioni nosocomiali possono essere causate da molteplici microrganismi e parecchie possono anche avere un'eziologia polimicrobica. I patogeni riscontrati più frequentemente in questo studio sono stati gli stafilococchi (44.6%), *S. aureus* in particolare (32.1%), seguiti dalle *Enterobacteriaceae* (35%), tra le quali prevale *E. coli*, e dagli Enterococchi (8.5%). La valutazione della sensibilità agli antibiotici mediante sistema Uro-Quick, paragonata alla metodica tradizionale della diffusione da dischetto Kirby-Bauer, ha mostrato sui ceppi epidemiologicamente più diffusi una concordanza mediamente superiore al 90%.

Dal momento che variazioni continue nell'epidemiologia e nei fenotipi di resistenza antimicrobica rendono difficoltosa l'applicazione di una terapia empirica, l'Uro-Quick, in questo contesto, può offrire il vantaggio di una lettura anticipata dell'antibiogramma rispetto a metodi più tradizionali, permettendo di instaurare in breve tempo la terapia più appropriata, con i vantaggi precedentemente descritti che questo comporta.

Nei sistemi automatizzati alcuni fattori come l'inoculo, la specie batterica considerata, la temperatura e il tempo di incubazione, nonché la concentrazione di farmaco possono influire sul corretto accertamento della resistenza agli antibiotici. Nelle condizioni ottimali si può raggiungere la totale concordanza con i dati ottenuti utilizzando i metodi tradizionali: studi precedenti, infatti, hanno dimostrato come sperimentando alcune variazioni di questi parametri sia stato possibile incrementare la riproducibilità dei dati fino al 100% (19). Incrementando le informazioni preliminari raccolte in questo studio (sia aumentando ulteriormente la casistica, sia sperimentando eventualmente variazioni dei parametri precedentemente elencati) si potrà giungere ad una concordanza ancor più elevata tra il nuovo sistema Uro-Quick e la metodica tradizionale, con possibilità di utilizzo di questo strumento non solo nell'ambito delle infezioni urinarie (3, 18), ma anche in casi più gravi in cui diventa ancor più importante valutare rapidamente la sensibilità agli antibiotici.

BIBLIOGRAFIA

- Bert F, Branger C, Truchet A, Lambert-Zechovsky N. Evaluation of Uro-Quick for rapid counting of bacteria in urine samples. 7th ECCMID, Vienna, Austria, 1995.
- Brunelli MG, Camaggi A, Fanello MR, et al. Ulteriori indagini su Uro-Quick nello screening urinario. *Microb Med* 2003; 18: 149.
- Debbia EA, Roveta S, Marchese A. Impiego del sistema Uro-Quick per l'esecuzione rapida di antibiogrammi direttamente su campioni di urine. *Microb Med* 2004; 19: 376-80.
- Di Taranto A, Mosca A, Carucci A, Antonetti R, Miragliotta G. Valutazione dello strumento automatico Uro-Quick per lo screening della batteriuria. XXXI Congresso Nazionale AMCLI, Rimini, Italy, 2002.
- Dimech W, Roney K. Evaluation of an automated urinalysis system for testing urine chemistry, microscopy and culture. *Pathology*. 2002; 34: 170-7.
- Dugan HA, MacLaren R, Jung R. Duration of antimicrobial therapy for nosocomial pneumonia: possible strategies for minimizing antimicrobial use in intensive care units. *J Clin Pharm Ther*. 2003; 28: 123-9.
- Flournoy DJ, Reinert RL, Bell-Dixon C, Gentry CA. Increasing antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. *Am J Infect Control* 2000; 28: 244-50.
- Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001; 29 (4 Suppl): 64-8.
- Hernandez G, Rico P, Diaz E, Rello J. Nosocomial lung infections in adult intensive care units. *Microbes Infect* 2004; 6: 1004-14.
- Hoffken G. Is the use of narrow-spectrum antibiotics too narrowminded in the treatment of severe infections? *Clin Microbiol Infect* 6, Suppl 2, 7-10, 2000.
- Leone M, Garnier F, Avidan M, Martin C. Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units. *Microbes Infect* 2004; 6: 1026-32.
- L'Heriteau F, Alberti C, Cohen Y, Troche G, Moine P, Timsit JF. Nosocomial infection and multidrug-resistant bacteria surveillance in intensive care units: a survey in France. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 13-20.
- NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement. Wayne USA, 2004.
- Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460-3.
- Ponce-de-Leon A. Hospital infections in intensive care units. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 86-7.
- Pronovost PJ, Rinke ML, Emery K, Dennison C, Blackledge C, Berenholtz SM. Interventions to reduce mortality among patients treated in intensive care units. *J Crit Care* 2004; 19: 158-64.
- Ricci L, Giocoli G, Vecchia L. Evidence Based Medicine nella valutazione del sistema Uro quick per lo screening automatizzato dell'urinocoltura. XXX Congresso Nazionale AMCLI. *Microbiologia Medica* G096, 2001; 16 (2): 277
- Roveta S, Debbia EA, Marchese A. Valutazione della sensibilità agli antibiotici di uropatogeni mediante sistema Uro-Quick direttamente sul campione di urine e confronto con il metodo Kirby-Bauer. *GIMMOC* 2003; 7: 67-74.
- Roveta S, Marchese A, Debbia EA. Evaluation of the Uro-Quick, a new rapid automated system, for the detection of well-characterized antibiotic-resistant bacteria. *J Chemother* 2004; 16: 107-18.
- Roveta S, Marchese A, Debbia EA. Impiego del sistema Uro-Quick per l'identificazione di resistenze ben caratterizzate agli antibiotici veicolate da diverse specie batteriche. *Microb Med* 2003; 18: 49-55.
- Schiller RA, Göbel UB. Evaluation of an automated bacteriuria screening system. 9th ECCMID, Berlin, Germany, 1999.
- Soro O, Schito GC, Raggi M. Performance of a new automated method for the detection of bacteriuria. 7th ECCMID, Vienna, Austria, 1995.
- Strausbaugh LJ. Nosocomial respiratory infection. In:

- Mandell GI, Douglas RG Jr, Bennet JE, eds. Principles and practice of infectious diseases 5th ed. New York: Churchill Livingstone. 3020-8, 2000.
24. Velasco D, Gil E, Garcia P, Guerrero A. Efficacy of two semiautomatic methods for bacteriuria detection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 22-4.
 25. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361: 2068-77.

Eugenio A. Debbia
Sezione di Microbiologia - DISCAT,
Università di Genova
Largo R. Benzi 10, 16132 Genova, Italy
Tel 0103537655; Fax 0103537698
E-mail: eugenio.debbia@unige.it