

L'impiego degli antibiotici nella gestione delle piaghe da decubito infette : come e quando ?.

dott. **Ciro MANZO**

Geriatra – UOAA distretto 71, ASL NA4
e-mail : cirmanzo@libero.it

Le piaghe da decubito (PD) rappresentano una sfida che quotidianamente si propone all'attenzione del personale sanitario, sia che si tratti di pazienti ospedalizzati, di pazienti alloggiati in RSA oppure (ed è l'evenienza più frequente) allettati a domicilio e seguiti, ad esempio, in regime di ADI.

Tra i molteplici fattori in grado di interferire sul normale svolgimento dei processi di riparazione tissutale, l'infezione riveste un ruolo centrale la cui gestione, specialmente nel paziente anziano, non può basarsi su atteggiamenti improvvisati (1).

La prospettiva, il campo d'azione, le possibilità e le modalità d'intervento dello specialista ambulatoriale nella gestione della PD infetta presenta alcune sostanziali differenze rispetto a quella del medico ospedaliero (2,3).

COLONIZZAZIONE ED INFEZIONE : E' ben noto che la quasi totalità delle PD contengono, in conseguenza di un processo chiamato *colonizzazione*, microorganismi. La presenza, sic et simpliciter, di microorganismi al fondo o ai margini della PD, in assenza di sintomatologia (indicativa di *infezione* in atto) non giustifica, quindi, il ricorso ad antibiotici.

Specie in passato, alcuni Autori partendo dall'assunto che una carica batterica elevata andasse ad interferire con i regolari processi di riparazione tissutale della PD giustificavano l'impiego di antibiotici locali, in assenza di sintomatologia, al solo scopo di abbattere tale carica batterica (4).

Nella pratica clinica quotidiana, però, l'impiego di antibiotici in casi del genere dovrebbe essere giustificata soltanto in casi particolari e ben documentati (anche per evitare un loro uso indiscriminato che tanta responsabilità ha nel determinismo dei sempre più frequenti casi di antibiotico-resistenza).

Vi è invece accordo nel proporre l'impiego degli antibiotici in presenza di segni e/o sintomi di infezione locale o sistemica.

La presenza di gonfiore, dolore locale, modificazioni dell'odore o del colore, aumento della quota di essudato a livello della PD, specie se associate a febbre e/o leucocitosi, certamente autorizzano il ricorso all'antibioticoterapia.

Tutte queste manifestazioni comportano un rallentamento o un blocco della riparazione tessutale e, quindi, un'inefficacia delle misure terapeutiche (medicazioni avanzate, ad esempio) fino a quel momento adottate.

La comparsa della febbre, sovente con i caratteri della febbre settica, può accompagnarsi ad altre manifestazioni sistemiche quali anoressia, scadimento delle condizioni generali, disidratazione, precipitazione di un coma diabetico

Evidentemente, la comparsa di febbre e leucocitosi non necessariamente esprimono una diffusione dell'infezione dalla PD. Infatti, è ben possibile che l'infezione nasca al di fuori della piaga : in questo caso, l'aspetto della stessa può non essere modificato e possono comparire manifestazioni cliniche (tosse, diarrea, oliguria...) che possono indirizzare verso la possibile sede del processo infettivo.

Nel 2006, l'EWNA (European Wound Management Association) che rappresenta la maggiore associazione operante in Europa nel campo della vulnologia, in un suo

documento di posizionamento (5) consiglia l'impiego di antibiotici per via sistemica anche nell'eventualità che si debba intervenire con un debridement chirurgico profondo con sanguinamento copioso.

QUALE ANTIBIOTICO UTILIZZARE ?

La terapia antibiotica mirata rappresenta il gold standard.

Essa presuppone l'effettuazione di un esame colturale (con prelievo profondo e non superficiale !) con identificazione della specie microbica responsabile e la disponibilità di un

antibiogramma per l'individuazione dell'antibiotico a cui l'agente infettante sia sensibile.

Nell'esperienza di molti medici del territorio, l'esame colturale non viene proposto di routine.

Ed in ogni caso, in attesa dei tempi tecnici necessari per la sua effettuazione la prassi corrente vuole che si incominci una terapia antibiotica impiegando antibiotici a largo spettro, magari in associazione, salvo poi cambiare in base alle indicazioni dell'antibiogramma.

Molto più spesso, in ambito territoriale, la terapia antibiotica è quindi (almeno all'inizio) empirica. Ciò non esclude, evidentemente, che tale antibioticoterapia non possa essere almeno ragionata .

Il "ragionamento" deve basarsi su :

- 1) considerazioni epidemiologiche : in ambiente extraospedaliero e al di fuori di comunità, l'infezione della PD è sostenuta il più spesso da *Staphylococcus aureus*. Nelle PD a lenta evoluzione, in pazienti già precedentemente trattati con antibiotici (per le cause le più diverse), negli anziani diabetici l'infezione è per solito sostenuta da popolazione mista con aerobi ed anaerobi. Tra gli anaerobi, il primo posto in ordine di frequenza va allo *Bacteroides fragilis* ;
- 2) considerazioni cliniche : è ben noto che l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* conferisce una caratteristica colorazione bluastra o verdognola sia al fondo della PD che alla garza di medicazione. L'osservazione di tale colorazione autorizza la diagnosi, anche in assenza di riscontro colturale, l'impostazione di un'antibiototerapia specifica. Infatti la piocianina è un pigmento bluastrato prodotto esclusivamente dallo *Pseudomonas* ;
- 3) considerazioni chemioterapiche : bisogna ben conoscere lo spettro d'azione dell'antibiotico che si va ad impiegare, la sua diffusibilità, i suoi principali effetti collaterali, le interferenze con altri farmaci utilizzati dal paziente. Queste ultime valutazioni, in particolare, sono quanto mai opportune nel paziente anziano vuoi per la caratteristica meiopragia degli organi dell'anziano vuoi per le concomitanti, frequenti terapie farmacologiche. La possibilità di impiego di un antibiotico utilizzabile sia in forma iniettiva che per os, infine, rappresenta conditio sine qua non per la realizzazione di una switch therapy (vedi dopo).

A questo punto, quale antibiotico scegliere ?

Già nel 1913, Paul Ehrlich enfatizzava la necessità di intervenire con tempestività e decisione : "Frapper forte et frapper vite (Colpisci forte, colpisci presto) !".

Tale concetto è stato ripreso e fatto proprio dalla letteratura di lingua inglese : Use the best first !

Ciò a livello territoriale non sempre è fattibile. Basti pensare alle limitazioni introdotte, nell'utilizzo di antibiotici iniettabili per uso extra-ospedaliero, dalle note 55 e 56 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) . Molti antibiotici cosiddetti "generici" (e genericati) inoltre sembrano mostrare, alla prova sul campo, minor efficacia rispetto al loro corrispettivo "di marca".

La nota 55 (cfr. Tabella 1) non pone alcuna limitazione all'impiego di antibiotici per os ma nell'anziano allettato la somministrazione di antibiotico per os non è sempre possibile o praticabile e molte volte non incontra i desiderata del caregiver (ad

esempio, perché l'anziano assume già diversi farmaci per os ; oppure perché vi è un grado di decadimento cognitivo che rende modesta la compliance).

Tabella 1 : La nota 55 : autorizza la rimborsabilità da parte del SSN di antibiotici iniettabili somministrati in ambito extraospedaliero esclusivamente in due casi :

- 1) trattamento di infezioni gravi dei tessuti molli ;
- 2) trattamento delle infezioni causate da microorganismi resistenti ai più comuni antibiotici particolarmente in pazienti immunocompromessi.

Nasce, come precisato dalla stessa AIFA, anche per limitare l'induzione di meccanismi di antibioticoresistenza (particolarmente frequenti negli ultimi anni). E' prevista una sua revisione nel mese di novembre del 2007.

Tabella 2 : La nota 56 : prevede la rimborsabilità di alcuni antibiotici inizialmente prescritti in ambito ospedaliero, nell'ottica di una continuità terapeutica ospedale-territorio.

Si tratta di : Aztreonam

Ertapenem

Imipenem+cilastatina

Meropenem

Rifabutina

Teicoplanina

L' ANTIBIOTICO-RESISTENZA : rappresenta una vera e propria spada di Damocle che sempre più frequentemente sta condizionando lo scenario terapeutico attuale.

L'esistenza di una resistenza batterica ai chemioterapici è nota da tempo . E', ad esempio, del 1961 la pubblicazione del lavoro di Barber (6) che dimostrava l'esistenza di ceppi di Stafilococco meticillino-resistenti (MRSA).

Ma è soltanto agli inizi degli anni '90 che è stata dimostrata l'esistenza di ceppi di MRSA al di fuori dell'ambiente ospedaliero.

In tempi più recenti, è stata dimostrata l'esistenza di ceppi di St. aureus resistenti anche alla vancomicina (VRSA) (7). Per fortuna, in Italia tale ultima evenienza è estremamente rara e riguarda per lo più ceppi a resistenza intermedia (in presenza dei quali l'aumento del dosaggio della vancomicina consente la risoluzione della resistenza). Attualmente si stima che in Italia l'incidenza di ceppi a resistenza intermedia sia inferiore allo 0,1% (3).

Sono noti da tempo i meccanismi attraverso i quali l'antibiotico resistenza può realizzarsi (TAB. 3).

Tabella 3 : Meccanismi dell'antibiotico resistenza, da (8)

- Inattivazione dell'antibiotico
- Diminuita penetrazione dell'antibiotico nella cellula batterica
- Mutazione o modificazione delle strutture bersaglio con perdita dell'affinità del recettore per l'antibiotico
- Aumento della produzione di enzimi inibiti dall'antibiotico
- Superamento del blocco metabolico con iperproduzione del substrato carente
- Iperproduzione di enzimi inattivanti che si legano all'antibiotico
- Rapido efflusso dell'antibiotico dalla cellula batterica

Ma è in tempi recenti (9) che si è compresa e dimostrata la capacità dei batteri di comunicare tra di loro attraverso l'accumulo di molecole di segnale, la cui concentrazione influisce sulle modalità di comportamento del batterio stesso (c.d. Quorum Sensing). Tale comunicazione, possibile anche tra batteri di specie diverse, consente ai batteri di migliorare le capacità di difesa contro antisettici ed antibiotici. A fronte dell'affinamento dei meccanismi di difesa da parte dei batteri, la ricerca farmacologica non sempre è riuscita a fornire risposte adeguate e tempestive. E così negli ultimi anni, antibiotici veramente innovativi ed efficaci si contano sulle dita di un'unica mano. Uno di questi è il Linozid, attivo nei confronti dello stafilococco-meticillino e vancomicina-resistente, gravato tuttavia da un costo elevatissimo (circa 968 Euro per confezione) il che ne autorizza e limita l'impiego soltanto in reparti ospedalieri selezionati.

Molte altre volte, invece, la risposta delle case farmaceutiche è apparsa inadeguata o addirittura controproducente.

E' il caso delle diverse molecole (ad esempio la gran parte dei chinolonici di IV° generazione) che hanno presentato una tossicità tale da impedirne l'utilizzo nella pratica clinica. Istruttivo, poi, è il caso della levofloxacina, il cui aumentato impiego si è tradotto in un parallelo aumento, statisticamente significativo, delle resistenze estese all'intera classe dei fluorchinolonici (8).

Non appare catastrofica, quindi, la previsione di molti microbiologi i quali ipotizzano, a fronte dello svilupparsi di un simile scenario, il rischio che quanto prima si possa ritornare ad un'era "pre-antibiotica", nella quale gli antibiotici disponibili non riescano più a fronteggiare la maggior parte degli agenti infettivi. Evidentemente, se tale previsione dovesse avverarsi, il territorio sarebbe il primo a pagar pedaggio.

MICROBIOLOGIA DELLE PIAGHE DA DECUBITO INFETTE : lo

Staphylococcus aureus rappresenta, in ambito domiciliare, il germe più frequentemente in causa.

Al secondo posto (in questa particolare classifica) vi sono gli **streptococchi emolitici**. Sempre più frequente in ambito domiciliare sta diventando l'infezione sostenuta dallo **Pseudomonas aeruginosa**, germe opportunisto, presente in circa il 10% delle feci di individui sani, caratterizzato da modeste esigenze nutritive e dalla produzione di pigmenti (soprattutto la piocianina e la pioverdina). Molte volte si tratta di pazienti con recente ospedalizzazione ; il più spesso di pazienti variamente immunocompromessi. L'emergenza epidemiologica delle infezioni da Pseudomonas ha portato alla disponibilità, da parte delle case farmaceutiche, di cefalosporine a spettro d'azione specificamente orientato verso questo germe. Le cefalosporine "classiche" infatti non

sono attive verso lo Ps. . A tutt'oggi, però, in Italia manca la disponibilità di cefalosporine attive somministrabili per os e quelle disponibili sono tutte a somministrazione parenterale.

Altri germi in causa sono rappresentati da germi della famiglia delle **Enterobacteriacee** (E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis ad esempio) particolarmente frequenti nell'anziano diabetico e in particolari localizzazione della PD quale quella sacrale ; oppure dallo **Bacteroides fragilis** (che rappresenta l'anaerobio più frequentemente isolato).

In linea di massima, tuttavia, soltanto nelle PD "recenti" l'infezione è sostenuta da un'unica specie batterica.

Nelle PD croniche e a lenta evoluzione, nei pazienti già sottoposti a terapia antibiotica per i più svariati motivi, nell'anziano diabetico, nell'anziano immunocompromesso, nell'anziano con recente ospedalizzazione, invece, la regola è che l'infezione sia sostenuta da una popolazione polimicrobica con presenza di aerobi e di anaerobi, con possibile presenza di germi opportunisti e di ceppi MRSA.

ANTIBIOTICO PER VIA SISTEMICA O PER VIA ORALE ? Come già accennato precedentemente, il passaggio dalla via sistemica alla via orale è possibile, valido e deve essere incoraggiato.

Ciò è particolarmente valido in presenza di infezioni gravi nelle quali all'iniziale impiego di antibiotici per via sistemica può far seguito, non appena il quadro clinico lo consenta, il passaggio alla somministrazione orale.

La switch therapy (o terapia sequenziale), però, è possibile soltanto in casi limitati in quanto presuppone la disponibilità di antibiotici esistenti sia per somministrazione parenterale che orale, e per i quali la diversa modalità di somministrazione non modifichi le caratteristiche farmacodinamiche e di efficacia del farmaco.

Emblematico al riguardo è il caso della vancomicina la cui somministrazione per os non è terapeuticamente efficace in quanto gravata da scarsissimo assorbimento gastroenterico e quella I.M. risulta notevolmente dolorosa e frequentemente necrosante. Di fatto, l'unica via di somministrazione finisce con l'essere quella E.V.

D'altra parte, occorre sempre tener presente che al momento non è disponibile in Italia alcuna cefalosporina per os efficace nelle infezioni da Ps. Aeruginosa.

Nella realtà territoriale, la switch therapy diventa praticabile soltanto in casi limitati (cfr. Tabella 4). Inoltre, alcuni antibiotici disponibili per la terapia sequenziale sono di "scomoda" somministrazione : è il caso della clindamicina e del metronidazolo (farmaci di prima scelta nella gestione delle ulcere infette da anaerobi) per i quali è prevista una somministrazione 4 volte/die.

Tabella 4 : Farmaci per i quali è possibile la switch therapy da parte dello specialista ambulatoriale in Italia

Bettalattamici : Ampicillina
Ampicillina + sulbactam *
Una cefalosporina : cefuroxime *

Clindamicina
Metronidazolo
Rifampicina

* La forma iniettabile è prescrivibile esclusivamente ai sensi della nota 55 AIFA

ANTIBIOTICO TOPICO O ANTIBIOTICO SISTEMICO ? Il già citato documento di posizionamento dell'EWNA (4) prevede l'utilizzo dell'antibiotico topico in presenza di segni di infezione limitati soltanto alla PD, con assenza di manifestazioni sistemiche.

D'altra parte, esistono casi in cui l'antibioticoterapia sistemica, pur correttamente attuata, non porta alla risoluzione del quadro per il verificarsi, ad esempio, di fenomeni di ischemia locale che limitano fortemente la capacità diffusiva e penetrativa dell'antibiotico stesso. Tale eventualità è particolarmente frequente nel paziente diabetico e nel paziente con vasculite (10). In questo caso, il passaggio dalla via sistemica alla via topica è obbligatoria.

Inoltre, l'impiego di un antibiotico per via sistemica non esclude che lo stesso antibiotico possa essere utilizzato anche topicamente.

Infine, la disponibilità di medicazioni contenenti antisettici o antibiotici aumenta significativamente le possibilità d'intervento, consentendo una notevole personalizzazione del programma terapeutico. In questo specifico campo, tuttavia, lo specialista ambulatoriale si scontra sovente con una notevole diversificazione, in termini di disponibilità ed offerta attiva, da parte delle singole ASL e, sovente, con differenze marcate tra distretto e distretto.

DALLA TEORIA ALLA PRATICA : come già accennato in precedenza, l'infezione della PD in ambiente domiciliare è sostenuta prevalentemente dallo *Stafilococcus aureus*. Nelle forme meticillino-sensibili, gli antibiotici di prima scelta sono l'oxacillina e le cefalosporine. Nelle forme meticillino-resistenti (MRSA), invece, la preferenza va riservata alla teicoplanina (con la limitazione della nota 56) e al cotrimossazolo. La vancomicina, altro antibiotico efficace, è d'impiego ospedaliero.

Nelle forme sostenute da streptococchi emolitici, la prima scelta è rappresentata dalla benzatin-penicillina. Sono invece da evitare i macrolidi, per l'esistenza di ceppi resistenti. Antibiotici di seconda scelta sono le cefalosporine.

Tra gli anaerobi, come già accennato in precedenza, il *Bacteroides fragilis* è quello più frequentemente isolato. La maggior parte dei ceppi è resistente alle penicilline ed alle cefalosporine, risultando invece sensibili al metronidazolo, al cloramfenicolo e alla clindamicina.

Nel paziente anziano (frequentemente immunocompromesso) non è infrequente l'infezione da *Ps. Aeruginosa*, germe notoriamente opportunisto. Gli antibiotici di prima scelta sono rappresentati dai fluorchinolonici (gli unici che consentono una terapia orale) oppure da talune cefalosporine a spettro d'azione "orientato" quali cefotaxime, cefoperazone, cefepime, ceftazidime (tutte a somministrazione parenterale). Come già ricordato, non esiste in commercio in Italia alcuna cefalosporina per os efficace sullo *Ps. aeruginosa*.

Nelle PD a lenta evoluzione, come pure in pazienti anziani già trattati con antibiotici (per cause le più diverse), la regola, come già sottolineato, è il trovarsi di fronte ad una popolazione microbica mista con presenza sia di aerobi che di anaerobi.

In questo caso, farmaci di prima scelta sono l'associazione amoxicillina + acido clavulanico, l'associazione ampicillina – sulbactam, oppure piperacillina-tazobactam. L'impiego di Imipenem e di Ertapenem è possibile solo ai sensi della nota 56 e, quindi, esclusivamente in presenza di anziani dimessi con piano terapeutico ospedaliero. Viene considerata di seconda scelta l'associazione fluorchinolonici + clindamicina e l'associazione fluochinolonici+ metronidazolo.

Particolarmente nel paziente anziano, poi, la scelta dell'antibiotico deve tener nel debito conto eventuali terapie farmacologiche concomitanti e pesare il rischio di comparsa di interazioni.

Tanto per fare qualche esempio :

- dovrebbe essere sempre evitato l'impiego dei fluochinolonici negli anziani in terapia con antiaritmici ed antiipertensivi per il rischio che si verifichi un allungamento del tratto Q-T ;
- oppure occorre tener presente la possibilità che la vancomicina possa ridurre l'efficacia degli ipoglicemizzanti orali ;
- talune cefalosporine possano interferire con antiaggreganti piastrinici ed anticoagulanti favorendo fenomeni emorragici ;
- la vancomicina, particolarmente nel paziente geriatrico, è gravata da significativa nefrotossicità (specie per somministrazioni protratte per più di 3 settimane) ;
- l'impiego di fluochinolonici in anziani in terapia con FANS può favorire l'insorgenza di crisi convulsive.....

TERAPIA ANTIBIOTICA : PER QUANTO TEMPO ? La somministrazione dell'antibiotico può essere interrotta quando i segni dell'infezione locale si sono risolti ed i processi di riparazione tissutale siano ripartiti.

In presenza di febbre, è buona norma attendere almeno 48 ore dall'avvenuto sfebbramento prima di procedere alla sospensione dell'antibiotico.

Se, al contrario, in un periodo medio di 5-7 giorni (7-10, secondo l'EWNA) non si osserva una risposta clinica accettabile, il paziente anziano con la sua (o, più spesso, le sue) PD vanno attentamente rivalutati ed il programma terapeutico opportunamente modificato.

Può infatti capitare che una terapia antibiotica pur condotta in maniera corretta non venga seguita da un risultato terapeutico favorevole.

Ciò può verificarsi per svariati motivi :

- a) inadeguata diffusione dell'antibiotico nella sede dell'infezione, ad esempio per ischemia : in questo caso, l'empasse può essere risolto passando, ove possibile, allo stesso antibiotico per uso topico ;
- b) ostacolo alla diffusione dell'antibiotico per presenza di materiale necrotico : la sua rimozione (chirurgica e/o enzimatica) consente, in questi casi, la "ripartenza" dell'efficacia dell'antibiototerapia sistemica ;
- c) presenza, nella piaga, di eccessiva quantità di essudato che, per effetto diluizione, può ridurre l'efficacia dell'antibiotico : in questo caso, si impone il drenaggio dell'essudato ;
- d) comparsa di ceppi batterici resistenti al trattamento chemioterapico facilitata dal trattamento stesso, protratto in maniera eccessiva : in questo caso, è indispensabile la ripetizione dell'antibiogramma e la scelta di un nuovo antibiotico ;
- e) utilizzo dell'antibiotico per un periodo di tempo troppo breve : è il caso, ad esempio, delle infezioni delle PD nel piede diabetico con complicanze osteomielitiche nelle quali la terapia antibiotica va protratta per almeno 2-3 mesi.

Riassumendo :

- 1) l'impiego dell'antibiotico deve sempre attenersi alle indicazioni presenti in scheda tecnica ;
 - 2) non dovrebbe essere previsto a scopo "profilattico" con l'unica eccezione del debridement chirurgico profondo che si prevede comporti un sanguinamento profuso ;
 - 3) deve essere protratto per il tempo strettamente necessario, al fine di limitare l'emergere di fenomeni di antibiotico resistenza (che, come detto precedentemente, possono comparire anche in corso di terapia antibiotica mirata ed essere motivo di insuccesso terapeutico).
- Si può in definitiva concludere che l'esatta conoscenza del nemico da combattere e delle armi disponibili potrebbe garantire un'adeguata qualità della prestazione domiciliare ed un appropriato percorso di garanzia per il paziente geriatrico, con la conseguenza di ridurre i ricoveri impropri, migliorare la continuità assistenziale ospedale-territorio nei casi in cui l'ospedalizzazione è necessaria ed abbattere in misura significativa l'antibiotico-resistenza. Una sempre più armonica collaborazione tra ospedale e territorio, poi, come ad esempio favorita dalla recente nota 56 dell'AIFA, migliora ulteriormente il campo d'intervento.

Tuttavia la disponibilità di molti antibiotici esclusivamente in ambito ospedaliero limita di fatto la possibilità che tra il medico del territorio ed il medico ospedaliero si possa realizzare una pari “dignità” terapeutica.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Manzo C : Le piaghe da decubito : percorsi assistenziali. Progetto formativo ASL NA 4, ottobre-dicembre 2003 ;
 - 2) Manzo C : “La gestione delle ulcere in ambito domiciliare” – Master di Perfezionamento “Le medicazioni avanzate nel trattamento delle ferite e delle lesioni cutanee”, Università degli Studi “Federico II”, Napoli, 14/10/2006 ;
 - 3) Bulfoni A., Concia E., Costantino S. et al : Orientamenti terapeutici per il trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli in medicina interna. GIMI 2005 ; 4(3): 34-50 ;
 - 4) Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein WH : Wound healing. The effects of topical antimicrobial agents. Arch Dermatol 1979 ; 115:1311-14 ;
 - 5) EWNA : Documento di posizionamento sulla gestione delle ferite infette, 2006
 - 6) Barber M : Methicillin-resistant staphylococco. J Clin Pathol 1961; 14:385-393 ;
 - 7) Weigel LM, Clewell DB, Gill SR et al. : Genetic analysis of a highlevel vancomycin-resistant isolate of staphylococcus aureus. Science 2003; 302:1569-1571 ;
 - 8) Bassetti D : Chemioterapici antiinfettivi e loro impiego razionale, ottava ed., Mattioli, 2006
 - 9) Waters CM, Basiler BL : Quorum sensing : cell-to-cell communication in bacteria. Annu Rev Cell Dev Biol 2005; 21:319-46
 - 10) Manzo C : Le ulcere vasculitiche - Convegno regionale AIUC : “Le nuove frontiere nella riparazione tessutale dell’ulcera cutanea”, Napoli, 09/06/2005 .
-