

Chi cerca trova

Silvia Zelli, Giulia De Angelis*

■ **L'intelligenza artificiale: nuova arma contro le malattie infettive**

Le malattie infettive rimangono una minaccia per la salute pubblica, nonostante i progressi della biologia molecolare e della genetica. Le ultime innovazioni in campo tecnologico permettono di affrontare sfide causate da agenti patogeni, ritenute fino ad oggi complesse. L'intelligenza artificiale (IA) in combinazione con la biologia sintetica sta portando a rapidi progressi espandendo la scoperta di nuovi farmaci antifettivi, migliorando la comprensione della biologia delle infezioni e accelerando lo sviluppo di nuove diagnosi.

I farmaci antifettivi (antibatterici, antivirali, antifungini, antiparassitari) sono sempre meno efficaci a causa della diffusione della resistenza ai farmaci. L'IA è fondamentale per facilitare le ricerche di database prevenendo l'attività del farmaco, le interazioni farmaco target e la progettazione terapeutica. Rispetto ad altre malattie, come quelle neurodegenerative o come il cancro, le malattie infettive sono causate tipicamente da agenti patogeni che sono e possono essere ben caratterizzati; questo permettere all'IA di fare previsione più accurate e di identificare meglio i meccanismi d'azione dei farmaci. Un'altra sfida importante dell'intelligenza artificiale è quella di predire la tossicità dei farmaci. Infatti, lo sviluppo di un antibiotico o di un antivirale è un processo lungo e influenzato da numerosi fattori come la sicurezza, i costi, la produzione e la tossicità per le cellule ospiti.

I farmaci possono essere tossici in diversi modi, ad esempio, citotossici, emolitici e genotossici; l'apprendimento automatico (ML), un sotto-campo dell'IA, è in grado di predire, anche se in modo limitato, la tossicità dei farmaci, dando così un enorme con-

tributo allo sviluppo di nuovi antimicrobici. La rilevazione rapida e accurata delle infezioni e dei focolai di agenti patogeni rimane fondamentale per controllare la diffusione delle malattie infettive. I recenti progressi nella combinazione dell'IA con la biologia sintetica, analisi di espressione genica, spettrometria di massa e imaging hanno ampliato la capacità di rilevare le infezioni e di prevedere la resistenza ai farmaci. ML è adatto per accelerare la diagnostica basata sulla biologia sintetica grazie ad una elevata programmabilità degli elementi biologici, alla generazione di database e alla capacità di estrarre informazioni significative da reti biomolecolari. Un altro utilizzo dell'IA, in particolare di ML, è stato fondamentale per identificare e mappare le mutazioni strutturali e le caratteristiche genetiche di resistenza antimicrobica al fine di ridurre drasticamente i tempi dei tipici antibiogrammi basati su colture.

Tuttavia, rimangono importanti sfide nell'applicazione dell'intelligenza artificiale alla diagnosi, tra cui la bassa qualità o quantità dei dati per agenti patogeni nuovi o emergenti. Ottenere dati di alta qualità sufficienti per i microrganismi patogeni, in particolare in contesti a basse risorse, rimane un problema difficile che è esacerbato dalla mancanza di infrastrutture scientifiche e di risorse di salute pubblica.

I progressi in questo settore aiuteranno a prevedere l'efficacia terapeutica, i meccanismi d'azione del farmaco, le interazioni complesse ospite-patogeno, le risposte dell'ospite e le interazioni tra piccole molecole, proteine, peptidi e acidi nucleici. I progressi nell'IA includeranno approcci che sfrutteranno le informazioni scientifiche disponibili al fine di gestire dati limitati o di bassa qualità.

Inoltre, gli approcci ML interpretabili porteranno a specifiche intuizioni bio-

logiche. Si prevede che l'IA continuerà a consentire di progettare farmaci, vaccini e di fare diagnostica per affrontare nel modo migliore le malattie infettive.

Wong F, de la Fuente-Nunez C, Collins JJ. Leveraging artificial intelligence in the fight against infectious diseases. *Science* 2023; 381: 164-70

■ **Stato dell'arte delle infezioni correlate all'ECMO**

Nell'ultima decade si è riscontrato un aumento notevole dell'uso dell'ossigenazione della membrana extracorporea (ECMO) per la cura dei pazienti con insufficienza cardiaca o respiratoria.

L'ECMO è una terapia che supporta la funzione polmonare e cardiaca quando gli organi sono danneggiati grazie all'ossigenazione attraverso una membrana artificiale. Durante la pandemia da Covid-19 il suo utilizzo è stato indispensabile per il trattamento dei pazienti più critici.

I pazienti sottoposti a ECMO sono estremamente vulnerabili alle infezioni nosocomiali e i protocolli riguardo le infezioni legate all'ECMO sono ad oggi ridotti, pertanto è necessario trattare in modo appropriato i pazienti attraverso strategie di profilassi antimicrobica al fine di ridurre al minimo le infezioni.

Il lavoro di Josephe et al. è di importante interesse per comprendere lo stato attuale dei protocolli clinici. Gli autori di questa review hanno voluto riassumere le informazioni attualmente disponibili in letteratura allo scopo di proporre nuove pratiche di controllo e prevenzione delle infezioni legate all'ECMO. La standardizzazione di pratiche di prevenzione e controllo è necessaria per stabilire delle linee guida unificate, che includano protocolli di

*Istituto di Microbiologia e Microbiologia Clinica, Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli", Roma.

igiene e disinfezione delle mani, uso di dispositivi di protezione individuale (DPI) e pulizia dell'ambiente circostante. L'ottimizzazione della profilassi antibiotica è doverosa per prevenire le infezioni nei pazienti in ECMO; questo, però, comporta la scelta appropriata della terapia di profilassi, analizzando con attenzione il dosaggio e la durata. Recenti studi hanno dimostrato come una terapia di profilassi con cefalosporine e glicopeptidi entro 48 h dalla cannulazione riduca del 40% la mortalità in pazienti in ECMO ed è stata riscontrata una notevole diminuzione delle polmoniti nosocomiali. Tali studi, però, non sono, allo stato attuale sufficienti per descrivere dei protocolli di profilassi.

I programmi di *stewardship* antimicrobica svolgono un ruolo cruciale nell'ottimizzazione dell'uso dei farmaci antibiotici, riducendo l'esposizione non necessaria e prevenendo l'emergere delle resistenze limitando, così, il rischio di esiti avversi associati all'uso eccessivo degli antimicrobici. Dunque, la diagnosi di infezione da ECMO è complessa, richiede un monitoraggio attento e una valutazione caso per caso. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire definizioni standardizzate di infezioni da ECMO, condurre studi osservazionali prospettici su scala multicentrica e sviluppare metriche di riferimento per migliorare la cura dei pazienti.

La collaborazione tra specialisti delle malattie infettive, intensivisti, specialisti in ECMO e ricercatori è essenziale per avanzare nella conoscenza e sviluppare linee guida di consenso nel controllo delle infezioni correlate all'ECMO e nella gestione antimicrobica.

Marcus JE, Shah A, Peek GJ, MacLaren G. Nosocomial infections in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation: a review for infectious diseases clinicians. *Clin Infect Dis*. 2024 Mar 5;ciae120. doi: 10.1093/cid/ciae120. Epub ahead of print. PMID: 38442737.

■ Stewardship antimicrobica nei Pronto soccorso

Il "Pronto soccorso" svolge, ogni giorno, un ruolo fondamentale nella risposta alle emergenze locali e regionali. I dipartimenti di emergenza sono il primo accesso alle cure mediche che devono necessariamente essere tempestive e salvavita. I protocolli di controllo e pre-

venzione delle infezioni si sono tradizionalmente concentrati sulle strutture di assistenza sanitaria ospedaliera con l'obiettivo di ridurre la trasmissione delle malattie infettive trasmissibili e di evitare le infezioni associate all'assistenza sanitaria.

I "Pronto soccorso" sono ambienti in cui è molto facile entrare a contatto con patogeni anche altamente infettivi. Infatti, il mancato isolamento in tempi rapidi di pazienti infetti, il non sempre corretto impiego di dispositivi di protezione individuali, la non sempre ottimale pulizia dell'ambiente superficiale sono fattori che influenzano la propagazione di infezioni.

Negli ultimi anni, la prevenzione delle infezioni ha ottenuto un maggior riconoscimento come componente essenziale alle cure di emergenza di alta qualità. Per tali ragioni è indispensabile comprendere al meglio e approfondire le pratiche assistenziali necessarie a una corretta prevenzione e controllo delle infezioni. L'igiene delle mani è un principio fondamentale per prevenire l'infezione.

Gli operatori sanitari sono in grado di trasmettere agenti patogeni da un paziente all'altro a seguito del contatto diretto con il patogeno. Il contatto, senza l'uso di dispositivi per la protezione individuale, può avvenire in modo diretto o contaminando l'ambiente circostante in quanto i microrganismi hanno un'elevata capacità di persistere sulla pelle. La carenza o l'inadeguata igiene delle mani è la prima causa di trasmissione dei patogeni.

I Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) e l'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) raccomandano l'igiene delle mani prima e/o dopo aver toccato il paziente o l'ambiente circostante, ma i recenti studi dimostrano come ci sia una scarsa aderenza a questa pratica. Le principali barriere riscontrate sono le situazioni di urgenza, di emergenza e di trauma, ma una corretta educazione, standardizzazione e l'ottimizzazione del flusso di lavoro sono fondamentali al fine di ridurre la trasmissione delle infezioni.

Non tutte le infezioni si propagano a seguito di contatto diretto, molti patogeni utilizzano la via aerea come modalità di infezione dell'ospite. La tubercolosi, il morbillo e la varicella sono classiche malattie trasmesse per via aerea che rappresentano un rischio per il personale sanitario che opera in emergenza. Diversi agenti patogeni emergenti, tra cui l'influenza altamente patogena, il coronavirus della sindrome respiratoria

acuta grave (SARS-CoV) e il coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV), sono facilmente trasmessi attraverso goccioline che percorrono brevi distanze.

Le principali misure di precauzione sono a) l'uso di mascherine chirurgiche da parte sia del paziente che degli operatori sanitari per impedire la propagazione e b) l'isolamento del paziente infetto.

Le infezioni sono un connubio perfetto di interazione ambiente-ospite: infatti, l'ambiente sanitario del pronto soccorso funge da serbatoio per i microrganismi. La letteratura comprova che i pazienti possono acquisire agenti patogeni associati all'assistenza sanitaria quando sono ricoverati in una stanza precedentemente occupata da un paziente infetto o colonizzato da uno specifico ceppo patogeno. Risulta, quindi, fondamentale un'efficace pulizia ambientale al fine di prevenire le infezioni associate all'assistenza sanitaria. Numerose saranno le sfide che ancora dovranno essere affrontate dal personale sanitario per rendere la prevenzione un mezzo efficace e fondamentale ottenendo così un risultato esemplare sul fronte delle infezioni associate all'assistenza sanitaria.

Liang SY, Riethman M, Fox J. Infection Prevention for the Emergency Department: Out of Reach or Standard of Care? *Emerg Med Clin North Am*. 2018 Nov;36(4):873-887. doi: 10.1016/j.emc.2018.06.013. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30297010; PMCID: PMC6203442.

■ Irrigazione delle ferite chirurgiche nella prevenzione e controllo delle infezioni

Le infezioni del sito chirurgico (SSI) rappresentano la maggior parte delle complicanze postoperatorie e sono associate a un aumento di morbilità, mortalità, costi e prolungamento della degenza ospedaliera. Il rischio di SSI può essere ridotto mediante l'uso di irrigazione profilattica intraoperatoria della ferita incisionale (pIOWI), in cui detriti, scorie metaboliche ed essudato (potenzialmente contaminati da microbi) vengono lavati via appena prima della chiusura della ferita. Esiste una grande variazione nelle soluzioni di irrigazione e nei metodi di applicazione utilizzati.

Le linee guida internazionali sulla prevenzione delle SSI forniscono raccomandazioni contraddittorie riguardo

l'uso della pIOWI, ostacolandone l'implementazione.

- Le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Regno Unito raccomandano di non utilizzare la pIOWI.
- Al contrario, le linee guida dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) degli Stati Uniti e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) suggeriscono di eseguire l'irrigazione con povidone iodio. Inoltre, l'OMS sconsiglia l'uso di una soluzione antibiotica.

Le controversie sulle corrette pratiche di irrigazione, dunque, necessitano di ulteriori studi di approfondimento.

Una recente metanalisi di rete di Thom et al. ha rilevato che l'impiego di soluzioni antibiotiche e antisettiche aveva minori probabilità di SSI rispetto alla non irrigazione o all'irrigazione non antibatterica. Tuttavia, questa meta-analisi di rete ha delle importanti lacune, in quanto ha considerato sia l'irrigazione della ferita incisionale sia il lavaggio intracavitario (ad esempio intraperitoneale, intra-addominale o intramediastinale). Ma è importante sottolineare che questi sono interventi dif-

ferenti e con obiettivi intrinsecamente diversi. L'irrigazione della ferita incisionale è una misura preventiva, mentre il lavaggio intracavitario è considerato parte di un intervento terapeutico per le infezioni. Pertanto, sono necessari ulteriori studi mirati sulla pIOWI e sulle sue implicazioni per la prevenzione delle SSI.

Risulta di importante rilevanza lo studio di Groenen et al. che mira a fornire delle linee guida di prevenzione e controllo sull'uso della pIOWI nella pratica clinica attuale per tutti i tipi di chirurgia. L'obiettivo di tale ricerca è stato quello di confrontare i risultati di diversi tipi di irrigazione incisionale profilattica intraoperatoria della ferita incisionale per la prevenzione delle SSI (soluzione fisiologica vs soluzioni antisettiche vs soluzioni antibiotiche).

Gli autori hanno identificato un totale di 1.587 studi con 17.188 pazienti che hanno riportato 1.328 SSI, con un'incidenza complessiva del 7,7%.

L'irrigazione con soluzioni antisettiche e con soluzioni antibiotiche sono state associate a una riduzione benefica delle SSI. L'irrigazione salina non ha mostrato alcuna differenza statisti-

camente significativa rispetto a nessuna irrigazione.

Nonostante il grande lavoro di meta-data analisi realizzato, allo stato attuale non sono presenti evidenze statisticamente rilevanti per dimostrare che il rischio di infezioni del sito chirurgico possano essere ridotte dall'uso di soluzioni antibiotiche; per tali ragioni, è importante utilizzare questa pratica con accuratezza e attenzione al fine di non incrementare l'antibiotico resistenza, che resta, ad oggi, uno dei problemi per la sanità a livello globale.

Alla luce di questo, sono necessarie ulteriori investigazioni mirate alle infezioni del sito chirurgico per poter delineare in modo chiaro e univoco le linee guida per la profilassi e il trattamento delle SSI, riducendo così la mortalità dei pazienti più vulnerabili, i costi ospedalieri per la degenza del paziente infetto e le possibili complicanze.

Groenen H, Bontekoning N, Jalalzadeh H et al. Incisional wound irrigation for the prevention of surgical site infection: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Surg* 2024 Apr 24; e240775.