



INFEZIONI PROTESICHE

Aggiornamenti e approfondimenti sul rischio infettivo

n°13

settembre 2026



INFEZIONI PROTESICHE **n°13** settembre 2026

Editoriale

Giampiero Moscato pag. 2

*La notizia cos'è? Difficile capire se lo è davvero
Il giornalismo è la difesa dalle insidie del www*

Approfondimenti

Giuseppe Boriani pag. 10

*Illusioni percettive, errori, bias ed evidenze
La complessità del percorso di elaborazione
e di verifica delle conoscenze scientifiche*

Ennio C.L. Pisanò pag. 26

*Quando le infezioni CIED colpiscono
il paziente immuno-compromesso
L'entità del problema, i contesti clinici, le soluzioni*

Aggiornamenti

Fabio Faltoni pag. 38

*Dispositivi medici
Innovazione, sostenibilità e governance
Le sfide di una filiera strategica per il Paese*

Carlo Tascini pag. 44

La terapia fagica fra aspettative e realtà

Rivista periodica trimestrale "INFEZIONI PROTESICHE"
Registrazione Tribunale di Bologna: n° 8466 del 17 novembre 2017
Numero 13 - settembre 2026

Direttore responsabile: dott. Giampiero Moscato
Direttore Editoriale e Scientifico: prof. Giuseppe Boriani
Redazione: via Caduti di Sabbiuno 3, 40068
San Lazzaro di Savena (Bologna)
Tel.: 051 461932
E-mail: redazione@trxitaly.it
Progetto grafico: arch. Giovanni Volpe
Editore: TRX Italy Srl
via Caduti di Sabbiuno 3, 40068 San Lazzaro di Savena (Bologna)
Stampato da: Fotolito Felsinea Srl via Speranza 37
40068 San Lazzaro di Savena (Bologna)

Editoriale



dott. **Giampiero Moscato**

La notizia cos'è? Difficile capire se lo è davvero Il giornalismo è la difesa dalle insidie del www

Da quando i social network hanno consentito a tutti di essere cronisti capire la differenza tra news e fake è impresa ardua. La stampa certificata è un antidoto contro la disinformazione

La notizia, questa sconosciuta. Nell'epoca del www e dei *social network*, è sempre più difficile capire se quel fatto che ci raggiunge, senza che abbiamo fatto nulla per cercarlo, sia davvero una "notizia". Impresa più ardua è sapere se non sia falsa, una truffa o, peggio, atto di guerra. È sempre stato così. Il concetto di notizia non cambia nel tempo e i propalatori di notizie sbagliate, false, reticenti, omissive o addirittura calunniose esistono da quando esiste una forma di comunicazione. Ma fino a qualche anno fa da cittadini eravamo più protetti.

Ne abbiamo già parlato nel numero 12 di "Infezioni Protesiche" ma è bene approfondire, ripartendo dall'inizio. La notizia, dice la "Treccani", è l'informazione, per lo più recente, relativa a qualcosa o a qualcuno, data da chi è direttamente coinvolto oppure riferita o ricevuta tramite altre persone. A voce, in primis, ovviamente anche in altre forme. La conferma di un importante accertamento clinico domattina è una notizia per chi la riceve, ma non è di interesse generale. A meno che quel test clinico non

riguardi un personaggio di fama. In questo caso si parla di notizia giornalistica: un fatto che, per il carattere della novità e della vicinanza psicologica al possibile fruitore, riveste un interesse pubblico meritorio di essere seguito e pubblicato. Fino a qualche anno fa questa circolazione di notizie era gestita professionalmente, ed esclusivamente, da organizzazioni editoriali, registrate nei tribunali e dunque soggette a controlli multipli, a partire dalla deontologia dei giornalisti, da un direttore responsabile, da un ordine giudiziario. E dal pubblico.

Le testate erano (lo sono ancora quelle che restano) reti di raccolta e selezione delle notizie nella città, nella nazione e nel mondo per un'informazione corretta e selezionata. Una notizia giornalistica è una notizia qualunque passata per le mani di un giornalista. Così per secoli. Ora non è più solo così. Si obietterà: anche tra i giornalisti ci sono i propalatori di bufale. Non v'è dubbio. Ma ci sono pure medici che sbagliano diagnosi. Penso sia comunque saggio farsi curare un'infezione protesica da un medico qualificato piuttosto che da uno sciamano. Purtroppo da qualche anno esiste il dr. Google e sempre più pazienti si affidano a lui per cure e autoprescrizioni, comunque per "controllare" il cardiologo che lo sta curando.

Alla stampa accade di peggio. Oggi siamo tutti potenzialmente giornalisti. Woodward e Bernstein sono sostituiti da milioni di cronisti "investigativi" che dei vari Watergate sì che "sanno davvero" quello che c'è di vero «ma non celo dicono...». È cambiato in modo radicale il rapporto tra giornalisti e lettori. Dai primi messaggi sulla roccia incisi nelle grotte preistoriche al personal computer la rivoluzione è stata lenta. Ha avuto bisogno di eventi cruciali per andare di corsa. La macchina di Gutenberg per la stampa veloce ed economica. La telescrivente per la comunicazione in tempo reale a distanza. Il "world wide web" per il collegamento tra chiunque abbia accesso alla rete. La telefonia intelligente per la creazione dei social network in cui ciascuno

cittadino armato di smartphone è potenzialmente cronista e può raccontare cosa sta accadendo attorno a lui, quasi sempre prima dei giornalisti professionali. È la democrazia del web, dicono in molti, soprattutto quei potenti interessati a evitare il fastidio della mediazione di massa, che distingue il mezzo di informazione che soppesa e certifica le notizie da un semplice mezzo passaparola, un amplificatore di segnale senza alcun vaglio critico. A quei potenti piace il comizio sui social, senza contraddittorio. La democrazia del web resta solo un'ipotesi.

La notizia non cambia mai. Cambia la modalità della sua raccolta e diffusione. Il medium non è più il messaggio, il medium ora siamo noi. Chiunque può essere il diffusore della notizia che ha raccolto. Fatto devastante per i mediatori di massa, scalzati dal posto centrale nel villaggio globale dell'informazione. Una novità che offre democrazia in più a tutti – innegabile – ma che è anche un pericolo per la democrazia sostanziale, messa a repentaglio da questa sedicente democrazia del web.

La democrazia vera nacque con la divisione dei poteri - esecutivo, legislativo, giudiziario - nei regimi liberali che presto consentirono la nascita di un quarto potere, la stampa, capace di evidenziare le incongruenze degli altri tre e di formare un'opinione pubblica. Nel '900 sorsero altri due poteri: tv e pubblicità. Nel 1992 ne è spuntato un settimo: il world wide web. Uno strapotere che sta sottomettendo gli altri sei. Nuovi media entrano sulla scena con prepotenza planetaria. Hanno sedi soprattutto in uno Stato, gli Usa, ma esercitano ovunque: un nuovo ordine mondiale della

comunicazione. I grandi aggregatori esercitano dominio assoluto sulla gestione di ogni notizia e non c'è contropotere che resista, se li si lascia fare liberamente. A meno di non interromperne le attività (in certi Stati accade, e non è bello nemmeno questo), è molto difficile per governi, parlamenti, magistrature esercitare i loro ruoli. Può succedere che un presidente Usa (successe a Donald Trump quando fu battuto dopo il primo mandato da Joe Biden) venga espulso da Twitter o bannato da Facebook e Instagram senza che sia possibile ricorrere a un'autorità terza per la riammissione. Sulla base di leggi statunitensi, che magari mal si adattano ai regimi costituzionali di altri Paesi. Il Primo emendamento protegge la libertà di parola in maniera tanto assoluta che Trump ha il diritto di dire cose che molti vivono come sproloqui, senza sanzioni. Ma la stessa Costituzione federale tutela il diritto delle aziende tecnologiche di rimuovere quei contenuti: il governo non può limitare la libertà di parola altrui. Le aziende tecnologiche hanno il diritto di decidere "chi può dire cosa" sulle loro piattaforme. La Costituzione di un Paese determina la possibilità, per gli aggregatori sociali, di comportarsi come fossero una Corte Suprema degli Stati in cui esercitano. Possono bannare anche un italiano, no? Ammesso o meno che sia stato giusto oscurare Trump, appare singolare che il bando dello sconfitto Presidente sia accaduto solo nel momento in cui il Congresso certificò la vittoria di Biden. In quel concetto di libertà di parola forse si era infiltrata una buona dose di opportunismo.

C'è un altro motivo per considerare pernicioso il ruolo che

la libertà d'agire, insieme con la mole di like che ricevono, ha offerto ai nuovissimi media, senza resistenze. L'economia contempla che il successo renda molto ricchi pochi fortunati imprenditori che hanno l'idea giusta. Ci si può interrogare se sia giusta la concentrazione di ricchezza in sempre meno mani. Ma nel caso degli aggregatori sociali c'è un surplus di insidia, il modo in cui la ottengono. Solo Google e Facebook si accaparrano la metà del mercato pubblicitario mondiale, oltre 500 miliardi di dollari/anno, che sottraggono a chi lavora per fornire notizie alla gente, e che fanno sempre più fatica a fare questo lavoro di democrazia. I nuovissimi media non hanno interesse a informarci: piuttosto a informarsi dei nostri gusti, che carpiscono per vendere i dati a chi commercia o a chi cerca i nostri voti. Ciò che crea ricchezza e modifica inesorabilmente le relazioni tra esseri umani e gruppi organizzati non è la produzione di nuove idee e l'analisi dei fatti, ma lo studio delle nostre abitudini per fini promozionali. Inevitabilmente contro di noi. È davvero gratis il *web*? L'algoritmo falsifica la realtà, rendendola sempre più simile a quella che ci piacerebbe che fosse o sempre più vicina a quella che temiamo sia. Deforma l'informazione, compone a suo vantaggio una gerarchia delle notizie diversa da quella che ogni medium qualificato continua a comporre ogni giorno. Ci cambia la vita: se mettiamo un *like*, anche solo per simpatia istintiva, riceveremo sempre più notizie simili a quella che ci è piaciuta ma, fatto più grave, quasi del tutto spariranno per noi quelle che la correggono o la contraddicono. Alla faccia del pluralismo e della completezza dell'informazione.

Il giornalismo è al punto di sfiducia più alto di sempre. Masse crescenti pensano che i giornalisti siano pennivendoli incolti. Ovviamente alcuni di noi – troppi – lo sono, ma la grande maggioranza lavora con professionalità. Dando per vere alcune critiche che giungono con criterio alla stampa, a un esame obiettivo si può osservare che quasi tutto quello che si legge sui giornali seri è esatto: magari molto semplificato (e non può che

essere così), ma vero, certificato. Eppure il giornalismo sta male. La crisi dell'editoria è terribilmente aggravata soprattutto da quei poteri che hanno capito come usare quella rete per interessi loschi. L'antidoto contro questo sistema è contenuto nelle sacche di giornalismo professionale sano che ancora resiste al settimo potere. Basti pensare che nel 2021 la tiratura della carta stampata negli Usa era scesa a 30 milioni da 62 di cinquant'anni prima. Tra il 2005 e il 2020 negli Usa hanno chiuso 1.800 giornali e il fatturato della sola Google è quadruplo rispetto alla somma di tutti i quotidiani statunitensi. Ogni giornale che chiude è un pezzo di democrazia che se ne va. Riflettiamo. Se ci sono tre quotidiani nella città X e il sindaco ruba, la possibilità di saperlo è elevata. Se quei quotidiani chiudono, non ci sarà nessuno a fare a quel sindaco la domanda: «Che fai, rubi?». Il *web* non ce lo dirà mai. O la farà attraverso fonti non qualificate.

Un caso in controtendenza è quello del “New York Times” che va benissimo e cresce dal 2011, ma il suo utile è sotto il 10% del fatturato. L'utile di Facebook sfiora il 40%. Il discorso si è fatto facile. Quando il principale quotidiano al mondo può dirsi in ottima salute perché ha raggiunto due manciate di milioni di abbonati, la gara con il principale social medium, che ogni giorno viene usato da due miliardi di persone – con la marea di interazioni utili in termini di pubblicità – non ha nemmeno senso che inizi. Dal punto di vista commerciale è già persa. Resta che il patrimonio culturale e sociopolitico che esercita il “Nyt” non è ancora nemmeno lontanamente sfiorato da quello che può fare Facebook. Il giornale faceva *fact checking* sulle frasi di Trump nello stesso momento in cui le diceva. Il *social* gli ha consentito di pubblicarle senza alcun controllo, limitandosi a bannarlo solo quando ha perduto le elezioni. Credo che sia palmare la differenza di valori messi in campo.

L'antidoto è il giornalismo, che ha come compito primario ripulire i pozzi a cui beviamo. Può recuperare la funzione di mediazione

di massa che ebbe prima della bolla di Internet, riassumendo in pieno il ruolo di corpo sociale certificatore delle notizie, insieme con la scuola e l'università. Invece che inseguire i social, come purtroppo troppi media fanno, dovrebbe diventare il loro cane da guardia. Nel mondo anglosassone chi svolge questa funzione sta conquistando masse crescenti di abbonati e lettori che hanno capito come una buona informazione sia cruciale per la democrazia e che di lei ci si può fidare, ovviamente se dimostra che ha come interesse il racconto fattuale di quello che accade nel mondo. Senza falsificazioni, omissioni, reticenze.

“Infezioni protesiche” esiste per questo: per certificare notizie mediche di enorme importanza nel controllo fattuale e scientifico attraverso le fonti e le competenze più qualificate. Nel mio piccolo, nel mio ruolo nel Master in Giornalismo di Bologna, cerco di fare in modo che i futuri giornalisti si attengano a queste regole difficili ma fondamentali dell'informazione in qualunque testata e in qualunque settore della cronaca si cimenteranno. Gli strumenti esistono: bisogna imparare a usarli. Come si diventa un buon

chirurgo, studiando e attingendo a maestri veri, si può diventare buoni cronisti. I lettori però devono fare la loro: affidarsi a testate serie. Il *web* va usato con intelligenza e con l'aiuto di chi sa.

Giampiero Moscato, laureato in legge, è giornalista dal 1982. Attualmente è direttore delle testate e dei laboratori del Master in Giornalismo dell'Alma Mater, avendo esordito nel 1991 come docente e come tutor nel corso universitario biennale per i praticanti giornalisti. Dopo i passi iniziali in Teleradio Bologna e alla Nuova Gazzetta di Modena e al Centro Stampa Unicoper, è stato assunto dall'Ansa nel 1986, diventando professionista nel 1988, dove ha svolto il servizio di cronista giudiziario e inviato, coprendo servizi in molti paesi del mondo. Dal 1° gennaio 2013 al 31 luglio 2018 è stato il responsabile della sede regionale dell'Agenzia. Dall'87 al 2012 è stato corrispondente da Bologna e dall'Emilia-Romagna del Corriere della Sera, ma negli anni ha avuto collaborazioni e ha firmato servizi su altri quotidiani e settimanali e su rubriche di approfondimento di cronaca della Rai.

Approfondimenti



prof. Giuseppe Boriani

Illusioni percettive, errori, bias ed evidenze La complessità del percorso di elaborazione e di verifica delle conoscenze scientifiche

La qualità della conoscenza scientifica dipende dalla capacità di riconoscere i limiti delle evidenze disponibili, di interpretarle criticamente e aggiornare continuamente le conclusioni alla luce di nuovi dati. In tale prospettiva, l'incertezza non rappresenta una debolezza della scienza, bensì una componente intrinseca del metodo scientifico e il motore stesso del suo continuo avanzamento. Solo mantenendo un atteggiamento di rigorosa umiltà epistemologica, accompagnato da elevati standard metodologici e da una costante vigilanza nei confronti dei bias, la ricerca può continuare a produrre conoscenze credibili, riproducibili e realmente utili per migliorare le cure e i trattamenti di varie patologie.

La medicina odierna si basa su metodi di ricerca molto avanzati, che non hanno precedenti nella storia dell'uomo. Le verifiche sperimentali, le analisi di più studi, le statistiche complesse, le tecniche di *imaging* avanzate, la genomica, l'intelligenza artificiale e i *big data* hanno cambiato radicalmente il modo in cui produciamo e verifichiamo le conoscenze sulla biomedicina.

Tuttavia, nonostante questi progressi, la ricerca scientifica è ancora soggetta a molti errori sistematici che si verificano in

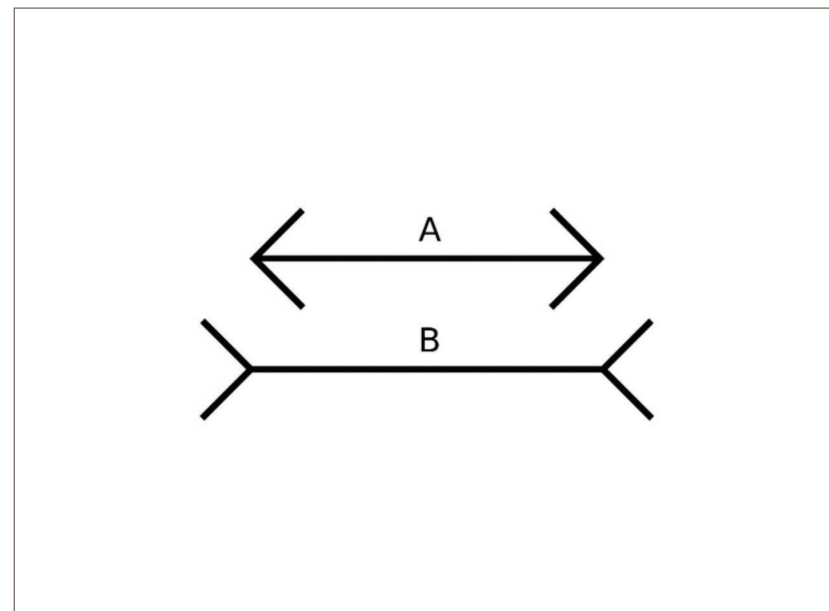


Figura 1

tutte le fasi della scoperta: quando osserviamo, interpretiamo, formuliamo ipotesi, progettiamo esperimenti, raccogliamo dati, analizziamo le statistiche, pubblichiamo i risultati e li applichiamo nella pratica medica.

In effetti, le attività umane sono in prima istanza basate su **percezioni**, ma le nostre percezioni implicano il rischio di illusioni percettive, con tanti esempi, anche molto noti, come le **illusioni ottiche**.

Ad esempio, la **linea di Muller-Lyer**, è un'illusione ottica segnalata nel 1889. In questa illusione (Figura 1) una freccia viene percepita come più lunga o più corta a seconda della direzione delle punte (come in Figura 1), mentre in realtà la lunghezza della linea centrale è la stessa.

Vi sono altre illusioni percettive basate su angoli e distanze. In

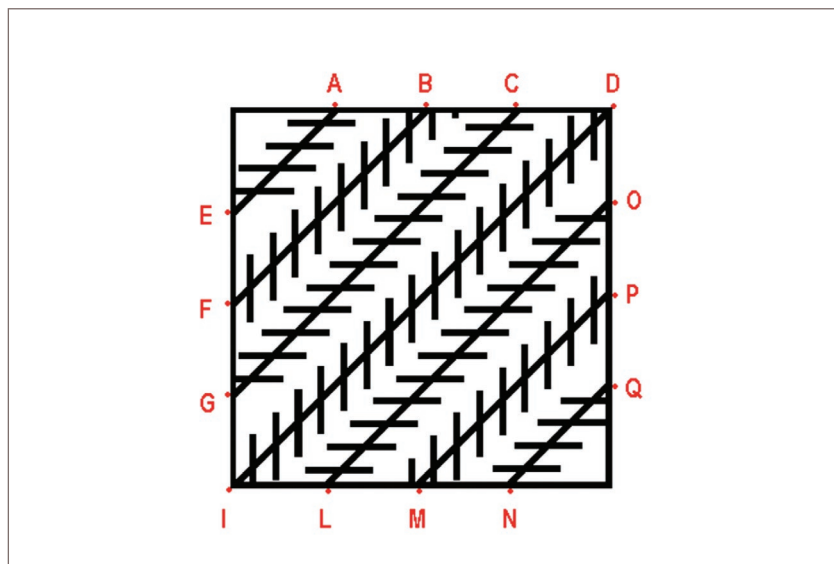


Figura 2

quella illustrata nella Figura 2 le linee oblique AE, BF, CG, e le successive sembrano convergenti ma in realtà sono parallele.

Una altra illusione percettiva è quella nota come **“Café Wall Illusion”** che prende il nome da un muro piastrellato osservato a Bristol, in Inghilterra, al caffè in Queen Square (Figura 3).

L'effetto visivo riguarda l'osservazione di linee orizzontali parallele, che sembrano inclinate o curvate a causa della disposizione alternata dei quadrati chiari e scuri, e delle sottili linee divisorie grigiastre tra i quadrati. Anche se le linee sono in realtà perfettamente parallele e dritte, il contrasto tra i colori dei quadrati induce il cervello a percepirle distorte.

Vi sono curiose illusioni percettive che risultano in una erronea percezione delle dimensioni e misure. Fra queste la **illusione dei due mostri di Shepard**, in cui sembra che un mostro grande stia inseguendo un mostro simile ma più piccolo, mentre in verità la misurazione rileva che entrambi i mostri sono esattamente delle

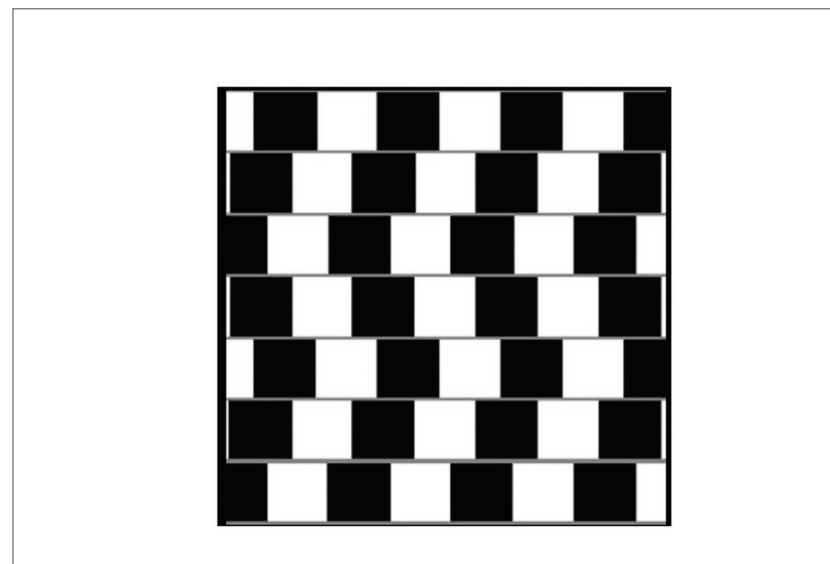


Figura 3

stesse dimensioni (Figura 4).

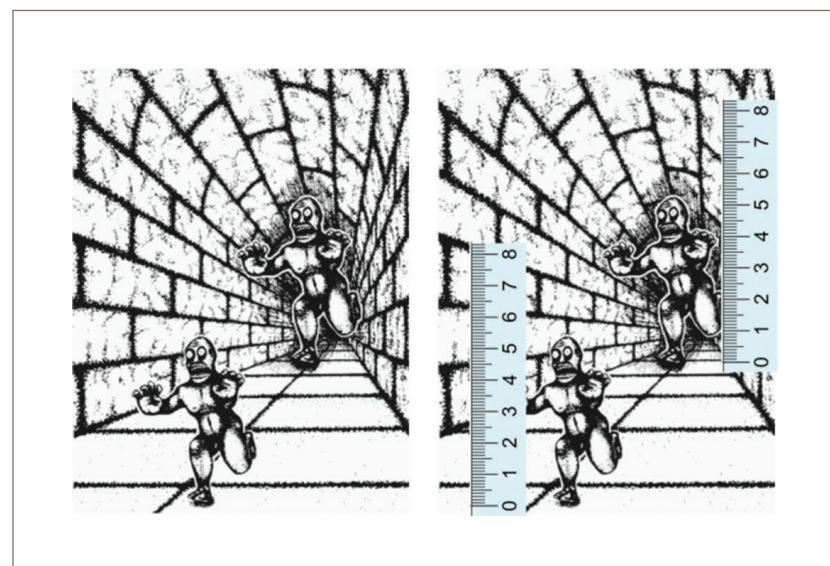


Figura 4

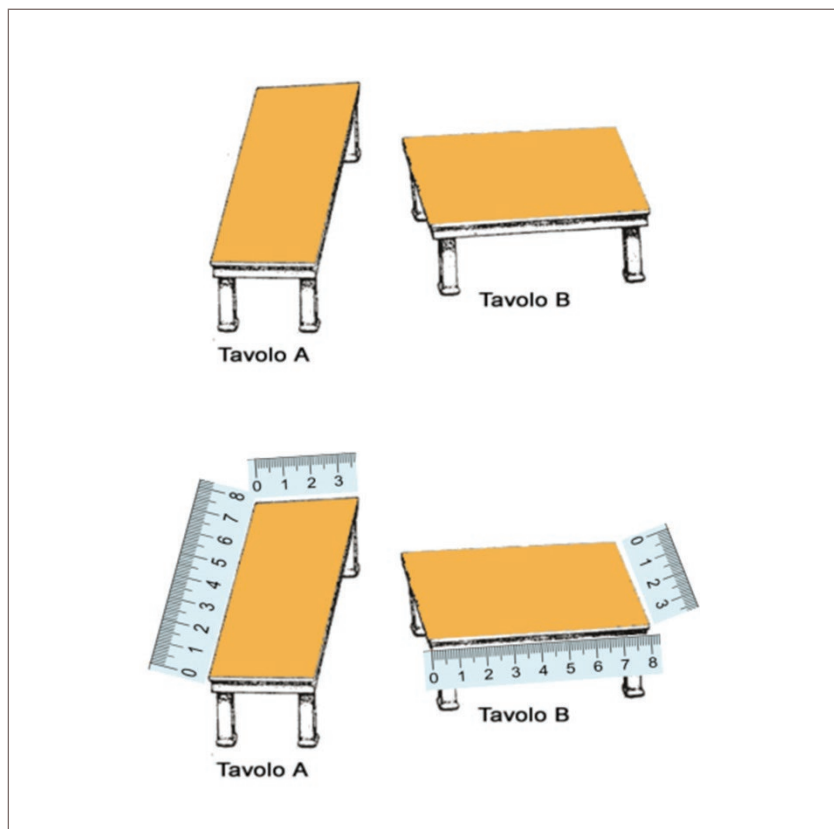


Figura 5

Una altra illusione di un impatto notevole è quella dei **2 tavoli di Shepard**, in cui due tavoli sono apparentemente di dimensioni diverse, ma risultano di uguali dimensioni se sottoposti a misura (Figura 5)

Le **illusioni ottiche** dimostrano che ciò che vediamo non coincide sempre con ciò che è presente nella realtà se sottoposto a valutazione e misure appropriate. Linee uguali possono apparire diverse, oggetti immobili possono sembrare in movimento. Questo accade perché il cervello non si limita a registrare

passivamente i dati sensoriali, ma li interpreta sulla base del contesto e dell'esperienza. In effetti bisogna sottolineare che **se la scienza si basasse esclusivamente sull'osservazione diretta, rischierebbe di trarre conclusioni errate.**

Pertanto, è facile immaginare che nel complesso le illusioni percettive possano influenzare la ricerca scientifica in modo profondo, poiché gli scienziati, in quanto esseri umani, non sono immuni dai limiti del sistema percettivo. In termini più ampi si può considerare, in primo luogo, che **l'osservazione umana non è mai completamente neutra**: ciò che viene visto o misurato può essere condizionato dal contesto sperimentale, dal disegno e dai metodi in rapporto alle aspettative teoriche e, ovviamente, da aspetti cognitivi. La complessità di questa problematica può indubbiamente portare a errori di interpretazione dei dati, soprattutto nelle fasi iniziali di un'indagine o quando i fenomeni osservati sono complicati o ambigui.

L'idea che la scienza sia un percorso lineare e continuo di accumulazione di verità è stata abbandonata sia dalla filosofia della scienza sia dalla metodologia della ricerca biomedica moderna. La storia della medicina ci mostra come molte convinzioni che un tempo sembravano solide siano state successivamente smentite, modificate o reinterpretate in modo radicale.

Con **Cartesio**, l'illusione entra ufficialmente nel cuore del metodo scientifico. Il **dubbio metodico** nasce dal riconoscimento che i sensi ingannano e le percezioni non garantiscono verità. Pertanto le illusioni percettive non sono semplici curiosità, ma **prove della fallibilità dell'esperienza immediata**. L'approccio cartesiano non consiste nell'eliminare l'illusione, bensì nel **sospendere la fiducia ingenua nei dati sensibili**, cercando un fondamento razionale più solido.

Le illusioni percettive hanno storicamente spinto la scienza a **sviluppare strumenti di misura oggettivi**, capaci di ridurre la

dipendenza dai sensi umani (ad esempio microscopi, sensori, analisi statistiche e procedure di controllo). In questo senso, il riconoscimento dei **limiti percettivi** non rappresenta solo un ostacolo, ma anche un motore di progresso metodologico.

Infine, lo studio delle illusioni ha contribuito a una maggiore **consapevolezza epistemologica**: la scienza moderna riconosce che i dati non “parlano da soli”, ma richiedono modelli teorici e verifiche indipendenti. Le illusioni percettive ricordano quindi che la conoscenza scientifica è una costruzione rigorosa, fondata su metodi condivisi proprio per compensare le distorsioni della percezione individuale.

Nel complesso gli errori non sono eventi occasionali nella scienza, ma piuttosto una parte fondamentale del processo. Come diceva **Karl Popper**, il valore della scienza non sta nel dimostrare una teoria in modo definitivo, ma nella possibilità di metterla continuamente alla prova e di cercare di confutarla. Il **principio di falsificabilità** (o possibilità di confutazione) di Popper afferma che **una teoria è scientifica solo se si espone alla possibilità di essere smentita da esperimenti o osservazioni che potrebbero dimostrarla falsa**. Questo principio separa l'ambito delle teorie controllabili, che appartiene alla scienza, da quello delle teorie non controllabili, da Popper stesso identificato con la metafisica.

La nascita della **Evidence-Based Medicine (EBM)** costituisce pertanto uno dei più importanti tentativi della medicina contemporanea di affrontare sistematicamente il problema dell'errore e dell'incertezza nel processo di conoscenza.

Uno degli insegnamenti più importanti della medicina moderna riguarda la **differenza tra plausibilità biologica e verità clinica**. Molte delle terapie successivamente dimostrate inefficaci o dannose apparivano inizialmente perfettamente coerenti con le conoscenze fisiopatologiche disponibili. Questa osservazione costituisce una delle lezioni epistemologiche più profonde della

ricerca clinica. **La fisiopatologia e la ricerca clinica seguono logiche distinte**: la prima indaga i meccanismi cellulari e molecolari, mentre la seconda misura l'efficacia pratica sui pazienti e gli esiti a distanza. Questa divergenza spiega perché un trattamento che funziona in teoria o in valutazioni iniziali in laboratorio possa fallire nei *trial* clinici, dove entrano in gioco variabili sistemiche e la complessità biologica dell'organismo umano.

L'essere umano possiede una naturale attrazione verso spiegazioni causali coerenti. Quando una teoria appare plausibile, il cervello tende a considerarla automaticamente vera. Tale fenomeno rappresenta una variante sofisticata del **confirmation bias**, secondo cui quando una teoria appare plausibile, il cervello tende a considerarla automaticamente vera. In questo contesto un caso paradigmatico è senz'altro rappresentato dallo **studio “CAST”** (“Cardiac arrhythmia suppression trial”) relativamente alla terapia antiaritmica nel post-infarto. Nello specifico, negli anni Ottanta era noto che le extrasistoli ventricolari erano frequenti dopo infarto miocardico e che i pazienti con frequenti ectopie ventricolari presentavano mortalità aumentata, per cui era nata l'ipotesi che farmaci antiaritmici come flecainide ed encainide in grado di sopprimere efficacemente tali aritmie potessero migliorare l'*outcome* di pazienti con pregresso infarto e extrasistolia ventricolare frequente. Il ragionamento appariva inattaccabile ma si trattava di un esempio classico di **inferenza fisiopatologica**. La realtà è che lo **studio “CAST”** dimostrò esattamente il contrario in quanto la soppressione delle aritmie ventricolari risultò associata ad un aumento significativo della mortalità totale e della morte improvvisa. L'impatto culturale dello studio fu enorme e per la cardiologia moderna lo **studio “CAST”** rappresenta ciò che il processo di Semmelweis rappresentò per l'igiene ospedaliera: una dimostrazione drammatica che intuizione e realtà possono divergere profondamente. La lezione epistemologica è ancora oggi centrale: **correggere un marker biologico non equivale necessariamente a migliorare l'outcome clinico**.

Nella ricerca clinica, le **illusioni cognitive e i bias** sono errori sistematici che compromettono l'oggettività e la validità dei risultati. Essi derivano sia dai limiti intrinseci della mente umana (problematiche euristiche) sia da falle metodologiche, portando a stime distorte dell'efficacia di interventi o farmaci e a conclusioni non attendibili, che possono avere impatto negativi sulla comunità sia scientifica che non scientifica, richiedendo spesso importanti sforzi successivi per giungere a conclusioni attendibili da condividere nella comunità.

Illusioni cognitive

Le illusioni cognitive sono errori sistematici del pensiero che portano il cervello a interpretare la realtà in modo distorto, nonostante la disponibilità di informazioni oggettive. A differenza delle illusioni ottiche (che riguardano la percezione visiva), queste riguardano il ragionamento, la memoria e il giudizio.

Ecco alcune categorie di illusioni cognitive che possono condizionare chi è impegnato nella ricerca clinica inducendo a errori interpretativi:

- **Bias di conferma:** è la tendenza a ricercare, interpretare e ricordare solo le informazioni che confermano le nostre convinzioni preesistenti, ignorando le prove contrarie. È il motore principale della polarizzazione nelle comunità *online* e nei *social media*.
- **Euristica della disponibilità:** è una scorciatoia mentale e si verifica quando valutiamo la probabilità di un evento in base alla facilità con cui ci vengono in mente esempi o ricordi. Ad esempio, molte persone temono i viaggi in aereo più di quelli in auto perché i disastri aerei hanno un forte impatto mediatico, nonostante le statistiche dimostrino il contrario.
- **Effetto Dunning-Kruger:** consiste in un'illusione di superiorità

in cui individui con scarse competenze in un campo tendono a sopravvalutare le proprie abilità, mentre i veri esperti tendono a sottovalutare le proprie abilità, vittima della “sindrome dell'impostore”. Questo si collega al **concetto di meta-cognizione**, ovvero la capacità di riflettere su ciò che sappiamo o non sappiamo. Le persone con bassa meta-cognizione non sono in grado di analizzare con precisione il proprio livello di conoscenza e, quindi, tendono a sopravvalutarsi.

- **Illusione del controllo:** consiste nella tendenza a credere di poter influenzare eventi che sono chiaramente governati dal caso. Un esempio classico è lanciare i dadi con più forza quando si desidera un numero alto.
- **Effetto ancoraggio:** si verifica quando ci affidiamo eccessivamente alla prima informazione ricevuta (l'“ancora”) per prendere decisioni successive. Nel *marketing*, vedere un prezzo originale sbarrato rende il “prezzo scontato” molto più attraente, indipendentemente dal suo valore reale.
- **Effetto alone (Halo effect):** consiste nel giudicare le qualità di una ricerca basandosi su un'unica caratteristica positiva o negativa e può condizionare negativamente il processo di valutazione di una ricerca (“*peer review*”).
- **Bias del senno di poi (Hindsight bias):** consiste nel credere, dopo che un evento è accaduto, di averlo previsto. È quindi la distorsione cognitiva per cui, una volta venuti a conoscenza dell'esito di un evento, tendiamo a percepirlo come prevedibile fin dall'inizio. A posteriori ci sentiamo “profeti” o “geni”, dimenticando l'incertezza e le limitate informazioni disponibili al momento di una valutazione iniziale pre-evento.
- **Illusione di frequenza (fenomeno Baader-Meinhof):** è un pregiudizio cognitivo per cui una persona, dopo essere venuta recentemente a conoscenza di un determinato concetto, vocabolo

o prodotto, tende a notarlo con maggiore frequenza, con l'impressione che compaia ovunque e sia comune. È il risultato di due processi psicologici: attenzione selettiva e pregiudizio di conferma.

È importante definire strategie per mitigare e contrastare le illusioni cognitive, in effetti sebbene il cervello umano sia «cablato» per queste scorciatoie mentali (utili per risparmiare energia), è possibile ridurre l'impatto attraverso lo **sviluppo di un pensiero critico** che implichi mettere in discussione le proprie conoscenze, nonché considerare punti di vista opposti. Parimenti, è assolutamente necessario utilizzare metodi per contrastare nella ricerca clinica l'**effetto placebo** e, più in generale, il **rischio di bias nella ricerca**.

Effetto placebo

L'effetto placebo introduce una forma di illusione qualitativamente diversa rispetto a quella percettiva. Qui non è in gioco l'errore nella rappresentazione di un oggetto, bensì una **illusione eziologica**: il soggetto attribuisce l'effetto terapeutico a una causa farmacologica inesistente. Ciò che rende il placebo epistemologicamente rilevante è il fatto che l'illusione non annulla l'effetto, ma ne costituisce il meccanismo di innesco. Numerosi studi dimostrano che il placebo può attivare circuiti neurobiologici specifici (sistemi oppioidi endogeni, modulazione dopaminergica, asse ipotalamo-ipofisi-surrene), producendo esiti clinicamente misurabili. L'illusione, in questo caso, non è sinonimo di falsità, ma di **mediazione simbolica** tra mente e corpo.

Per il medico ciò implica una revisione del concetto stesso di causalità terapeutica. Il placebo mostra che la risposta clinica non è riducibile all'azione molecolare di un principio attivo, ma emerge da un sistema complesso che include aspettative, contesto, relazione di cura e significato attribuito all'intervento.

Il rischio di bias e la metodologia delle ricerche cliniche

Nelle ricerche cliniche un adeguato metodo sperimentale costituisce la migliore strategia anti-illusoria e il mezzo per contrastare il rischio di bias. **Specifiche strategie per il controllo dell'illusione e del bias come la randomizzazione**, i gruppi di controllo, il cieco e doppio cieco non sono semplici procedure tecniche, ma metodi scientifici validati e progettati per neutralizzare l'influenza delle credenze, delle aspettative, delle distorsioni percettive e degli errori metodologici o bias.

Il **bias** è un errore sistematico che determina una deviazione dei risultati di uno studio dalla realtà. A differenza dell'errore casuale (*random error*), che riduce la precisione delle stime e può essere limitato aumentando la numerosità del campione, il bias compromette la **validità interna** dello studio, producendo una stima sistematicamente distorta dell'associazione tra esposizione e *outcome* o dell'effetto di un intervento.

In epidemiologia clinica, **il bias può essere definito come «qualsiasi errore sistematico nella progettazione, conduzione, analisi o interpretazione di uno studio che porta a una stima distorta dell'effetto di un intervento, di un fattore di rischio o di un'associazione causale»**.

Dal punto di vista metodologico, il bias rappresenta una minaccia fondamentale alla produzione di evidenze affidabili e costituisce uno dei principali elementi considerati nella valutazione della qualità degli studi (*risk of bias assessment*) secondo gli standard Cochrane e GRADE.

La riduzione del bias non dipende da un singolo intervento metodologico, ma dall'adozione di misure preventive durante tutte le fasi dello studio: progettazione, conduzione, analisi e pubblicazione.

Questi gli elementi importanti per minimizzare il **rischio di bias**:

• **Disegno dello studio:** il primo presidio contro il bias consiste nella scelta del disegno più appropriato. Negli studi di efficacia terapeutica, gli **studi randomizzati controllati (RCT)** rappresentano il riferimento metodologico perché la randomizzazione tende a distribuire in maniera casuale sia i fattori prognostici noti sia quelli sconosciuti. Quando gli RCT non sono possibili, gli studi osservazionali devono utilizzare strategie avanzate di controllo del confondimento, ma ciò implica un rischio consistente di bias e confondimento non misurabile o stimabile.

• **Randomizzazione:** la randomizzazione, cioè l'allocazione casuale al trattamento testato rispetto allo standard, riduce principalmente il *selection bias* e il *confounding*. La randomizzazione garantisce che ogni paziente abbia la stessa probabilità di ricevere ciascun trattamento, che i gruppi risultino comparabili all'inizio dello studio e che i fattori prognostici, noti e ignoti, siano distribuiti casualmente.

• **Concealment dell'allocazione:** il *concealment* impedisce che il ricercatore conosca in anticipo il trattamento assegnato al paziente. Si tratta di una misura diversa dal cieco (*blinding*) ed è probabilmente il metodo più efficace per prevenire il *selection bias* durante il reclutamento.

• **Cecità (Blinding):** Il *blinding* riduce diversi bias, quali il *performance bias*, il *detection bias* e l'*observer bias*. La cecità può riguardare i pazienti (singolo cieco), i medici che curano il paziente (doppio cieco), i valutatori degli *endpoint* (triplo cieco) e gli statistici (quadruplo cieco). Riguardo gli *end-point* nei *trial* particolare importanza deriva dalla predisposizione di un *Endpoint Adjudication Committee* indipendente.

• **Standardizzazione delle misure:** per limitare l'*information bias* è necessario utilizzare definizioni operative condivise e prestabilite, *endpoint* validati, protocolli definiti, strumenti di

misura calibrati, attuando lo studio dopo *training* dei ricercatori.

• **Follow-up completo dei pazienti arruolati:** le perdite al *follow-up* possono introdurre importanti distorsioni se differiscono tra i gruppi. Le strategie per minimizzare il bias comprendono preventivamente un monitoraggio continuo; contatti programmati, sistemi elettronici di raccolta dati e *analisi intention-to-treat*.

• **Analisi statistica predefinita e adeguata:** è fondamentale una corretta analisi statistica, basata sull'*intention-to-treat*, con gestione appropriata dei dati mancanti (*multiple imputation*), analisi di sensibilità per testare la robustezza dei risultati variando le assunzioni del modello statistico, con controllo delle analisi multiple e preregistrazione del piano statistico.

• **Registrazione preventiva dello studio:** la registrazione su piattaforme pubbliche (*ClinicalTrials.gov*) limita problematiche di rilievo, che possono compromettere la validità delle conclusioni, quali il *selective reporting*, l'*outcome switching* e il *publication bias*.

Conclusioni

Il percorso che conduce dall'osservazione alla conoscenza scientifica è molto più complesso rispetto a quanto possa apparire, nonché rispetto a quanto noto al di fuori della comunità scientifica. Le illusioni percettive dimostrano come il cervello umano non si limiti a registrare passivamente la realtà, ma la interpreti attraverso modelli, aspettative e scorciatoie cognitive. Analogamente, i bias cognitivi influenzano il ragionamento clinico e scientifico, orientando inconsapevolmente la formulazione delle ipotesi, l'interpretazione dei dati e i processi decisionali.

La metodologia della ricerca clinica rappresenta il tentativo più sofisticato sviluppato dalla comunità scientifica per limitare tali distorsioni. I *trial* clinici, includendo randomizzazione, cecità, controllo del confondimento, protocolli preregistrati, trasparenza

nella conduzione degli studi, valutazione critica del rischio di bias e la possibilità di conseguente sintesi sistematica delle evidenze costituiscono strumenti essenziali per separare, per quanto possibile, il segnale reale dal rumore generato dagli errori sistematici e casuali. I *trial* controllati (RCT) non eliminano il bias, ma ne riducono e minimizzano l'influenza, rendendo le inferenze scientifiche progressivamente più robuste e affidabili.

La forza della scienza, tuttavia, non risiede nella pretesa di raggiungere una verità definitiva, bensì nella capacità di riconoscere i propri limiti e di correggersi continuamente attraverso il confronto critico, la riproducibilità delle osservazioni e l'accumulo progressivo delle evidenze. Ogni studio contribuisce ad accrescere la conoscenza, ma nessuno studio è potenzialmente immune da incertezze metodologiche o interpretative. La consapevolezza dell'esistenza dei bias, unita alla continua evoluzione degli strumenti per identificarli e contenerli, rappresenta uno dei fondamenti della moderna *Evidence-Based Medicine*.

In definitiva, il progresso della ricerca clinica non consiste nell'eliminazione dell'incertezza, obiettivo irrealistico in sistemi biologici complessi, ma nella sua progressiva riduzione e nella sua esplicita quantificazione. La qualità della conoscenza scientifica dipende dalla capacità di riconoscere i limiti delle evidenze disponibili, di interpretarle criticamente e di aggiornare continuamente le conclusioni alla luce di nuovi dati. In questa prospettiva, l'incertezza non rappresenta una debolezza della scienza, bensì una componente intrinseca del metodo scientifico e il motore stesso del suo continuo avanzamento. Solo mantenendo un atteggiamento di rigorosa umiltà epistemologica, accompagnato da elevati standard metodologici e da una costante vigilanza nei confronti dei bias, la ricerca clinica può continuare a produrre conoscenze credibili, riproducibili e realmente utili per migliorare le cure e i trattamenti di varie patologie.

Giuseppe Boriani è professore ordinario di Cardiologia all'Università di Modena e Reggio Emilia. Già presidente dell'AIAC (Associazione italiana Aritmologia e Cardiosintolazione) e membro del Board dell'EHRA (European Heart Rhythm Association) e Editor in Chief della rivista EP Europace si è dedicato alla ricerca nel campo della aritmologia clinica, sia riguardo le terapie farmacologiche sia non farmacologiche, allo studio dei trattamenti per lo scompenso cardiaco e la cardiopatia ischemica, e ha approfondito il tema della valutazione economica di terapie innovative, collaborando con varie istituzioni europee di grande prestigio.

Bibliografia

- Yaticci E, Herzog MH. *On Common Factors in Visual Illusions: A Review*. Neuropsychologia. 2026 Jul 15;109548. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2026.109548.
- Ninio J. *Geometrical illusions are not always where you think they are: a review of some classical and less classical illusions, and ways to describe them*. Front Hum Neurosci. 2014 Oct 28;8:856. doi: 10.3389/fnhum.2014.00856.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.5. Cochrane, 2024. <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ. 2008;336:924–926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- Ioannidis JPA. *Why Most Published Research Findings Are False*. PLoS Med. 2005 Aug;2(8):e124. doi: 10.1371/journal.pmed.0020124.

Approfondimenti



dott. **Ennio C.L. Pisanò**

Quando le infezioni Cied colpiscono il paziente immuno-compromesso

L'entità del problema, i contesti clinici, le soluzioni

L'immunodeficienza, definita come un sistema immunitario indebolito o disfunzionale che aumenta la suscettibilità alle infezioni e al cancro è comune negli adulti. Stime recenti suggeriscono che oltre il 6% degli adulti statunitensi potrebbe esserne affetto [1], con la maggior parte dei casi derivanti da immunodeficienze secondarie (SID). Queste deficienze insorgono a causa di fattori esterni come l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), farmaci, fattori intrinseci tra cui malattie sistemiche, neoplasie e disturbi metabolici, o una combinazione di entrambi.

Le immunodeficienze primarie (PID) sono ora classificate anche come errori congeniti dell'immunità (IEI). Queste condizioni possono essere diagnosticate anche in pazienti adulti, spesso con diagnosi tardive a causa delle loro manifestazioni eterogenee. È importante sottolineare che questa terminologia può essere fuorviante, poiché non tutte le IEI si presentano inizialmente con immunodeficienza e alcune possono manifestarsi solo in età adulta [2-5]. Inoltre, l'IEI comprende non solo le classiche immunodeficienze primarie con infezioni ricorrenti o gravi, ma anche condizioni di disregolazione immunitaria, tra cui autoimmunità, autoinfiammazione, allergie e neoplasie.

Un soggetto che presenta un'immunodeficienza di qualsiasi tipo è definito immunodeficiente e può essere particolarmente vulnerabile alle infezioni opportunistiche, oltre che alle comuni infezioni che possono colpire i soggetti con normale immunocompetenza. Inoltre, l'immunodeficienza riduce la sorveglianza immunitaria contro il cancro, aumentando la suscettibilità alle neoplasie. I soggetti affetti da immunodeficienza primaria sono anche più suscettibili alle malattie infettive a causa della ridotta protezione offerta dai vaccini [6].

Tipologie di Immunodeficienza

Immunodeficienze Primarie (PID)

Sono patologie in cui una parte del sistema immunitario è assente o non funziona correttamente; per essere considerata tale, la causa dell'immunodeficienza non deve essere di natura secondaria (ovvero, causata da un'altra malattia, da un trattamento farmacologico o dall'esposizione a tossine ambientali). La maggior parte delle PID è di origine genetica; per lo più sono diagnosticate nei bambini di età inferiore a un anno, anche se le forme più lievi possono essere riconosciute solo in età adulta. Si stima che negli Stati Uniti circa una persona su 500 nasce con un'immunodeficienza primaria [7]; sebbene siano state riconosciute oltre 430 PID, la maggior parte di esse è molto rara. Le immunodeficienze possono portare a infezioni persistenti o ricorrenti, malattie autoimmuni, tumori e disturbi di vari organi. Attualmente, il numero di trattamenti disponibili per queste patologie è limitato; la maggior parte è specifica per un particolare tipo di PID. Studi in corso stanno valutando l'utilizzo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e della terapia genica sperimentale come trattamenti per sottogruppi limitati di PID [8].

Immunodeficienze Secondarie (SID)

Le immunodeficienze secondarie, note anche come immunodeficienze acquisite, possono derivare da una varietà di agenti immunosoppressori, come una dieta scorretta, l'invecchiamento,

alcuni farmaci (ad esempio, chemioterapia, farmaci antireumatici “*disease modifying*”, farmaci immunosoppressori dopo trapianto d’organo, glucocorticoidi) e tossine ambientali, come mercurio e altri metalli pesanti, pesticidi e prodotti petrolchimici come stirene, diclorobenzene, xilene ed etilfenolo [9]. In ambito farmacologico, il termine immunosoppressione si riferisce solitamente sia agli effetti benefici che ai potenziali effetti avversi della ridotta funzionalità del sistema immunitario, mentre il termine immunodeficienza si riferisce solitamente solo all’effetto avverso dell’aumentato rischio di infezione [10]. Molte patologie causano immunosoppressione, direttamente o indirettamente. Tra queste, diversi tipi di cancro, in particolare i tumori del midollo osseo e delle cellule del sangue (leucemia, linfoma, mieloma), nonché alcune infezioni croniche [11]. L’immunodeficienza è anche una

caratteristica distintiva della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), causata dal virus dell’immunodeficienza umana (HIV) [12].

Anche vari disturbi ormonali e metabolici possono portare a immunodeficienza, tra cui anemia, ipotiroidismo e Diabete Mellito. Anche il fumo, l’alcolismo e la tossicodipendenza sopprimono la risposta immunitaria. Allenamenti intensi e programmi di gara impegnativi aumentano il rischio di immunodeficienza negli atleti [13].

Immunodeficienza e Infezioni dei Dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (Cied)

Una condizione di immunosoppressione, primaria o secondaria è riconosciuta come fattore di rischio “paziente correlato” per le infezioni dei CIEDs (Tabella 1) e compare negli “*score*” di rischio infettivo come il “PADIT Score” (Figura 1) [14]. I dati disponibili in letteratura riguardano principalmente le condizioni di SID; una meta-analisi di studi prospettici e

Tabella 2. Stima dell'effetto cumulativo dei potenziali fattori di rischio predisponenti alle infezioni dei dispositivi cardiaci elettronici impiantabili.

Fattori	Studi prospettici + retrospettivi				Solo studi retrospettivi			
	Studi (n)	Totale (n)	Effetto cumulativo	p	Studi (n)	Totale (n)	Effetto cumulativo	p
Fattori paziente-correlati								
IRC avanzata ^a	8	3045	8.73 (3.42-22.31)	0.0001	ND			
Pregressa infezione DCEI	4	463	7.84 (1.94-31.60)	0.004	ND			
Febbre preimpianto	3	6652	4.27 (1.13-16.12)	0.03	2	6520	5.34 (1.002-28.43)	0.05
Uso di corticosteroidi	10	3432	3.4 (1.62-7.32)	0.001	3	1349	2.10 (0.47-9.32)	0.33
IRC ^b	5	2033	3.02 (1.38-6.64)	0.006	ND			
BPCO	6	2810	2.95 (1.78-4.90)	0.00003	2	2393	2.30 (0.97-5.48)	0.06
Classe NYHA all	3	2447	2.47 (1.24-4.91)	0.01	2	2393	2.77 (1.26-6.05)	0.01
Patologia cutanea	4	6810	2.46 (1.04-5.80)	0.04	2	6519	2.60 (0.88-7.70)	0.08
Neoplasia	6	1555	2.23 (1.26-3.95)	0.006	ND			
Diabete mellito	18	11839	2.08 (1.62-2.67)	<0.00001	7	5815	1.88 (1.19-2.98)	0.007
Bridging epatrico	2	6373	1.87 (1.03-3.41)	0.04	ND			
Scompenso cardiaco	6	1277	1.65 (1.14-2.39)	0.008	ND			
Anticoagulanti orali	9	8527	1.59 (1.01-2.48)	0.04	3	7271	1.18 (0.44-3.11)	0.75
Fattori procedura-correlati								
Durata della procedura	9	4850	9.89 (0.52-19.25)	0.04	6	4508	13.04 (-0.64-26.73)	0.06
Ematoma	12	14228	8.46 (4.01-17.86)	<0.00001	6	5715	9.33 (2.84-30.69)	0.0002
Riposizionamento	5	1755	6.37 (2.93-13.82)	0.00003	4	1659	7.03 (2.49-19.85)	0.0002
Operatore inesperto ^c	2	1715	2.85 (1.23-6.58)	0.01	2	1715	2.85 (1.23-6.58)	0.01
PM temporaneo	10	10683	2.31 (1.36-3.92)	0.002	4	8683	3.29 (1.87-5.80)	0.00004
Sostituzione/revisione/upgrade	26	21214	1.98 (1.46-2.70)	0.00001	8	8799	0.95 (0.49-1.87)	0.89
Sostituzione	20	12134	1.74 (1.22-2.49)	0.002	6	2139	0.91 (0.37-2.22)	0.83
Antibiotico profilassi	16	14166	0.32 (0.18-0.55)	0.00005	11	10864	0.29 (0.13-0.63)	0.002
Fattori dispositivo-correlati								
Batterie epicardiche	3	623	8.09 (3.46-18.92)	0.00001	ND			
Tasca addominale	7	4017	4.01 (2.48-6.49)	<0.00001	2	2268	5.03 (1.96-12.91)	0.0008
≥2 Cateteri	6	1146	2.02 (1.11-3.69)	0.02	ND			
Dispositivo bicamerale	14	45224	1.45 (1.02-2.05)	0.04	7	12102	1.28 (0.73-2.25)	0.38

IRC, insufficienza renale cronica; DCEI, dispositivo cardiaco elettronico impiantabile; ND, non disponibile; NYHA, New York Heart Association; PAV, pacemaker.
^a Velocità di filtrazione glomerulare <15 ml/min o emodialisi o dialisi peritoneale.
^b Velocità di filtrazione glomerulare <60 ml/min o clearance della creatinina <60 ml/min.
^c <100 procedure eseguite.

Tabella 1 Stima dell'effetto cumulativo dei potenziali fattori di rischio predisponenti alle infezioni dei dispositivi cardiaci elettronici impiantabili. (da Pisanò ECL et al – 14)

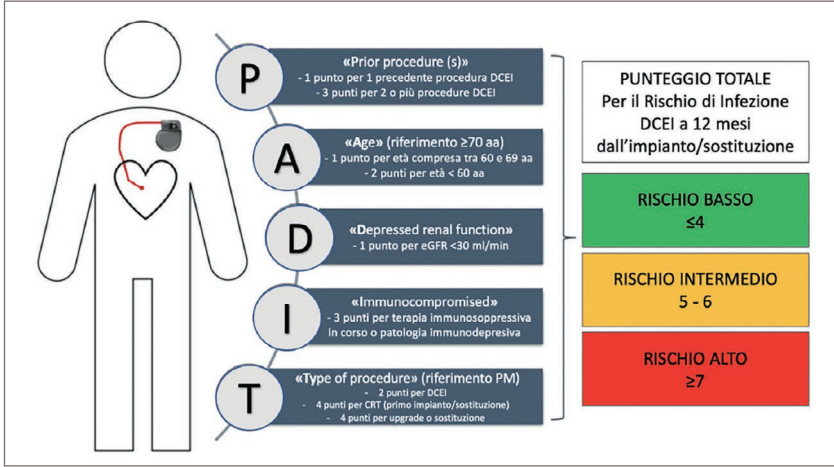


Figura 1 Esempio di score di rischio infettivo: il PADIT score. (da Pisanò EC et al – 14)

retrospettivi che ha incluso un totale di 206.176 pazienti sottoposti a impianto di CIED ha identificato tra i principali fattori di rischio infettivo alcune condizioni notoriamente associate a SID, tra cui: Diabete Mellito (OR: 2.08 [1.62-2.67]), Insufficienza Renale (OR: 3.02 [1.38-6.64]), Neoplasia (OR: 2.23 [1.26-3.95]), uso di Corticosteroidi (OR: 3.44 [1.62-7.32]) [15].

Quali le possibili soluzioni?

Una condizione di Immunodeficienza Primaria (PID) rientra tra i fattori di rischio infettivo correlati al paziente e non modificabili; tra le condizioni associate a Immunodeficienza Secondaria (SID), alcune come il Diabete Mellito o l'Insufficienza Renale sono suscettibili di trattamenti che possono quanto meno ridurre l'impatto negativo sulla immunocompetenza del paziente candidato a impianto di CIED; ugualmente, in caso di impianto non urgente si potrebbe ipotizzare di sospendere temporaneamente il trattamento immunosoppressivo per ridurre il rischio infettivo e/o di procrastinare la procedura al termine di un trattamento corticosteroidico o di una chemioterapia.

Nel caso in cui l'impianto di CIED debba necessariamente essere eseguito in un paziente in condizione di immunodeficienza, sia primaria che secondaria, il rispetto delle usuali indicazioni per la prevenzione delle complicanze infettive [16] dovrebbe essere ancor più stringente. La maggior parte delle infezioni di CIEDs è dovuta a Batteri Gram+, principalmente Stafilococchi spesso meticillino resistenti; si potrebbe quindi pensare che una antibiotico terapia di associazione con Cefazolina e Vancomicina possa essere indicata nel paziente immunodeficiente; tuttavia nello Studio PADIT questa strategia terapeutica non ha portato a una riduzione statisticamente significativa dei ricoveri per infezione a un anno nel gruppo dei pazienti "ad alto rischio", tra cui quelli con immunodepressione e in nessun sottogruppo in generale [17]. La Vancomicina potrebbe rappresentare un'alternativa in situazioni specifiche, come nel paziente che presenti un'allergia alle penicilline o ai β -lattamici, un'anamnesi

di infezione da *Staphylococcus Aureus* meticillino-resistente o in centri che registrino un tasso particolarmente elevato di infezioni da Stafilococchi meticillino-resistenti [18].

Nello Studio WRAP-IT l'impiego di un involucro antibatterico riassorbibile a rilascio di antibiotico (ABE) si è dimostrato efficace nella prevenzione delle infezioni di CIEDs in pazienti giudicati "ad alto rischio", soprattutto grazie a una consistente riduzione delle infezioni di tasca [19]. Per quanto i pazienti in terapia immunosoppressiva cronica siano stati esclusi da tale studio, l'impiego dell'ABE potrebbe certamente essere considerato anche nel paziente immunocompromesso. In un'analisi costo-efficacia eseguita sulla popolazione dello Studio WRAP-IT nel contesto dei sistemi sanitari di Italia, Germania e Inghilterra è stato dimostrato che l'impiego dell'ABE era economicamente vantaggioso in ciascuno dei tre paesi nei pazienti in terapia

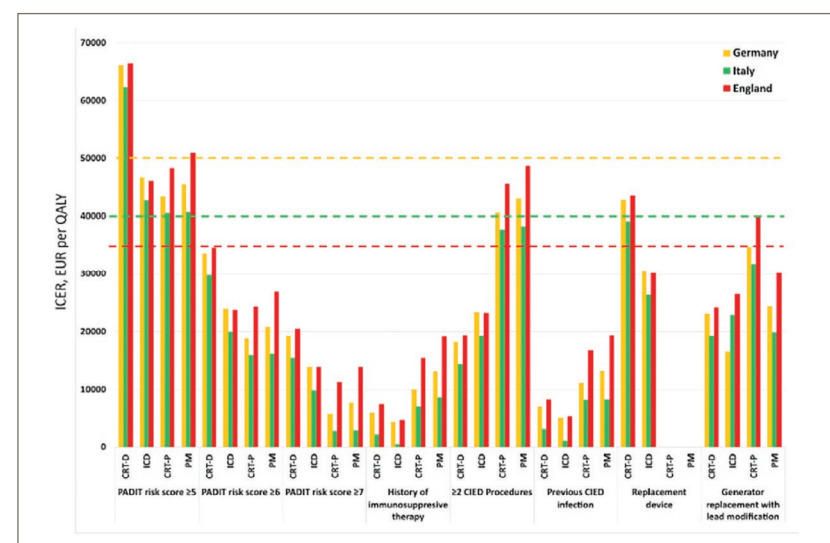


Figura 2 Rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) per anno di vita aggiustato per la qualità (QALY) tra diversi sottogruppi e basato sulla popolazione dello studio WRAP-IT. I risultati sono mostrati per l'Europa come riportato da Boriani et al. [20]. Le linee tratteggiate rappresentano la soglia di disponibilità a pagare ("willingness to pay") per ciascun paese. I valori per il Regno Unito sono stati ricalcolati in euro per facilitare la comparabilità.

immunosoppressiva e in generale nei pazienti con PADIT Score uguale o superiore a 6 per tutti i tipi di dispositivi (Figura 2). [20]

Negli ultimi due decenni sono stati introdotti sul mercato CIEDs “alternativi”, che non richiedono la creazione di una tasca sottocutanea per l'alloggiamento del dispositivo e/o non necessitano di elettrocateri transvenosi per il loro funzionamento; queste caratteristiche riducono significativamente il rischio infettivo, rendendo tali CIEDs particolarmente attrattivi per il paziente immunocompromesso.

In particolare, i Pace-Maker intracardiaci “leadless” hanno dimostrato una importante riduzione dell'incidenza di infezioni; questo risultato, oltre che all'assenza di tasca sottocutanea e di elettrocateri potrebbe essere dovuto a un insieme di caratteristiche, quali la piccola superficie, la tendenza all'incapsulamento, l'ambiente emodinamico del ventricolo destro e il rivestimento in parilene del Pace-Maker senza fili Micra® con le sue intrinseche proprietà antibatteriche, che contribuiscono alla resistenza all'adesione batterica [21].

Le Linee Guida ESC 2022 per la Prevenzione della Morte Improvvisa indicano il Defibrillatore Sottocutaneo (S-ICD) con Raccomandazione di Classe 2a e Livello di Evidenza B come alternativa al Defibrillatore Transvenoso per tutti i pazienti con indicazione all'impianto di ICD che non necessitino di pacing e/o resincronizzazione [22]; il S-ICD sembra associato a un minor tasso di complicanze infettive, peraltro più facilmente gestibili grazie all'assenza di elettrodi transvenosi; anche il posizionamento in tasca intermuscolare contribuisce alla riduzione delle infezioni [23]. Queste caratteristiche rendono il dispositivo particolarmente indicato per i pazienti immunocompromessi e quelli ad elevato rischio infettivo, in particolare i dializzati.

Conclusioni

Una condizione di Immunodeficienza, sia essa Primaria o (molto

più frequentemente) Secondaria costituisce un importante e riconosciuto fattore di rischio per l'insorgenza di complicanze infettive dopo l'impianto di un CIED. Un adeguato trattamento delle condizioni patologiche notoriamente associate ad immunodeficienza (Diabete Mellito, Insufficienza Renale, neoplasie) e (ove possibile) una sospensione temporanea dei trattamenti immunosoppressivi dovrebbe precedere l'esecuzione dell'impianto. Qualora ciò non fosse possibile, come pure nei pazienti affetti da Immunodeficienza Primaria e Secondaria non correggibili, oltre al rispetto assoluto delle usuali norme di antisepsi e delle prescrizioni per la antibiotico profilassi può essere preso in considerazione l'impiego di un involucro antibatterico riassorbibile a rilascio di antibiotico. I Pace-Maker intracardiaci “leadless” e il Defibrillatore Sottocutaneo, se indicati nel singolo paziente, dovrebbero essere impiegati per la riduzione del rischio infettivo da immunodeficienza/immunosoppressione.

Ennio C.L. Pisanò è attualmente direttore della UOC di Cardiologia-UTIC dell'Ospedale “A. Perrino” di Brindisi.

Più volte presidente regionale per la Puglia e componente del Direttivo nazionale di AIAC (Associazione italiana Aritmologia e Cardiostimolazione) anche con il ruolo di tesoriere; attualmente presidente regionale per la Puglia di ANMCO (Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri).

Si è da sempre dedicato alla aritmologia clinica e interventistica, con particolare riguardo agli impianti di Dispositivi per la Cardiostimolazione, convenzionali e innovativi, alla Ablazione Transcatetere delle aritmie cardiache e al trattamento delle Infezioni dei Dispositivi Cardiaci.

Autore di oltre 140 pubblicazioni scientifiche su riviste “peer reviewed”, come co-chairman dell'Area Estrazione Elettrocateri di AIAC ha pubblicato nel 2023 il “Position Paper” su “Prevenzione, diagnosi e trattamento delle infezioni dei dispositivi cardiaci elettronici impiantabili”.

Bibliografia

1. Martinson ML, Lapham J (2024). *Prevalence of immunosuppression among US adults*. JAMA 2023; 331: 880–882. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.28019>

2. Seidel MG, Hauck F (2024). *Multilayer concept of autoimmune mechanisms and manifestations in inborn errors of immunity: relevance for precision therapy*. J Allergy Clin Immunol 2023; 153:615- 628.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.12.022>
3. Seidel MG (2024). *Rethinking PIDs: why the distinction between primary and secondary immune disorders is more frequently relevant than that between inborn and acquired errors of immunity*. J Allergy Clin Immunol 2024; 153:1543–1545. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.01.018>
4. Turvey SE, Biggs CM, James EL, Hildebrand KJ (2024). *Should “primary immune disorder” replace “inborn error of immunity”? Names matter, but there is room for both*. J Allergy Clin Immunol 2024; 153: 1546–1547. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.04.007>
5. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A et al (2021). *Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations*. J Allergy Clin Immunol 2021; 148:1332-1341.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.015>
6. Chinen J, Shearer WT. *Secondary immunodeficiencies, including HIV infection*. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2): S195-203.
7. Lee AR, Wong SY, Chai LY, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. *Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta- analysis*. BMJ. 2022 Mar 2;376: e068632. doi: 10.1136/bmj-2021-068632.
8. Zbinden D, Manuel O. *Influenza vaccination in immunocompromised patients: efficacy and safety*. Immunotherapy. 2014; 6(2):131-9. doi: 10.2217/imt.13.171.
9. Rosen FS, Cooper MD, Wedgewood RJP. *The primary immunodeficiencies*. N Engl J Med. 1995 Aug 17; 333(7): 431-40. doi: 10.1056/NEJM199508173330707.
10. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. *Exercise, nutrition and immune function*. J Sports Sci. 2004 Jan; 22(1): 115-25. doi: 10.1080/0264041031000140590.
11. Grammatikos A, Bright P, Bhatnagar R, Johnston S. *How to investigate a suspected immune deficiency in adults*. Respir Med. 2020 Sep:

- 171:106100. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106100.
12. Grammatikos AP, Tsokos GC. *Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus*. Trends Mol Med. 2012 Feb;18(2): 101-8. doi: 10.1016/j.molmed.2011.10.005.
13. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. *Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition*. Trends Immunol. 2016 Jun; 37(6): 86-398. doi: 10.1016/j.it.2016.04.003.
14. Pisanò ECL, Mitacchione G, Pappalardo A et Al. *Prevenzione, diagnosi e trattamento delle infezioni dei dispositivi cardiaci elettronici impiantabili. Position paper dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC)*. G Ital Cardiol 2023; sia 24 (7) 551-570. doi: 10.1714/4060.40435.
15. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. *Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis*. Europace 2015; 17:767–777. doi:10.1093/europace/euv053
16. Cosedis Nielsen J, Brix Kronborg M, Michowitz Y et al. 2021. *ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy*. European Heart Journal (2021) 42, 3427-3520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364
17. Krahn AD, Longtin Y, Philippon et al. *Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT Trial*. J Am Coll Cardiol. 2018; 72:3098–3109. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.068
18. Baddour LM, Esquer Garrigos Z, Sohail MR et al. *Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections and Their Prevention, Diagnosis, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation. 2024; 149: e201–e216. doi: 10.1161/CIR.0000000000001187
19. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al. *Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection*. N Engl J Med. 2019;380: 1895–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1901111
20. Boriani G, Kennergren C, Tarakji KG et al. *Cost-effectiveness analyses of an absorbable antibacterial envelope for use in patients at increased risk of cardiac implantable electronic device infection in Germany, Italy, and*

England. Value Health. (2021) 24: 930-8. doi: 10.1016/j.jval.2020.12.021

21. El-Chami MF, Bonner M, Holbrook R et al. *Leadless pacemakers reduce risk of device-related infection: Review of the potential mechanisms.* Heart Rhythm 2020; 17:1393–1397. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.019
22. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al. 2022. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European Heart Journal 2022.; 43 (40): 3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
23. Gasperetti A, Schiavone M, Ziacchi M et al. *Long-term complications in patients implanted with subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: real-world data from the extended ELISIR experience.* Heart Rhythm 2021; 18:2050-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.07.008.

TYRX™ É L'UNICO DEVICE

PER PREVENIRE LE INFEZIONI CIED DA BIOFILM BATTERICO

contiene all'interno della propria struttura due agenti antimicrobici a rilascio controllato e costante per almeno 7-10 giorni
EHRA Consensus Paper, Europace (2020) 22, 515-516

INDICAZIONE D'USO SPECIFICA PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI CIED

EFFICACIA DIMOSTRATA DAL PIÙ NUMEROSO STUDIO MONDIALE RANDOMIZZATO SULLA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI CIED

RACCOMANDATO DALLE PIÙ IMPORTANTI SOCIETÀ SCIENTIFICHE DEL SETTORE (EHRA, HRS, APHS, LAHRS, ISCVI, ESCMID, EACTS)

INSERITO NELLE LINEE GUIDA ESC

CORRETTA TERAPIA PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI CIED NEL PAZIENTE AD ALTO RISCHIO INFETTIVO

RIDUCE IL NUMERO DI INFEZIONI CIED DOPO IL SUO UTILIZZO (CON CONSEGUENTE RIDUZIONE DI MORBILITÀ/ MORTALITÀ CORRELATE)

COSTO-EFFICACIA DEL DEVICE PER PAZIENTI AD ALTO RISCHIO INFETTIVO

RILASCIO DEGLI ANTIBIOTICI A CONCENTRAZIONE CONTROLLATA E COSTANTE PER ALMENO 7-10GG

Hansen LE et al. Int J Artif Organs 2020; 43(9):427-435; Liden C, et al. Intensive Care Med (2004) 39:1895-1899; Hanna H et al. J Clin Oncol; 2004 Aug 1;22(15):3169-71; Zabramski JW et al. J Neurosurg; 2003 Apr;98(4):725-30; Chaturvedi S et al. Am J Med; 2003 Oct 1;115(5):352-7; Boud L et al. Ann Intern Med; 1997 Aug 15;127(4):267-74; Therasse H et al. Int J Antimicrob Agents; 1992 Sep;6(3):34-6; Sgarbi J et al. Shock; 2004; 21(2):229-232; Kmetz J et al. J Infect Dis; 2001; 184(4):862-874.

EFFICACIA DIMOSTRATA DA UNA RICCHISSIMA E QUALIFICATA BIBLIOGRAFIA

IN NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection

Wrap-IT

N Engl J Med 2019; 380:1895-1905

ESC

European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections

EHRA Consensus Paper

Europace (2020) 22, 515-516

ESC

2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy

2021 ESC Guidelines

European Heart Journal (2021) 42, 3427-3520

ESC

European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections

EHRA Consensus Paper

Europace (2020) 22, 515-516

IN NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection

Wrap-IT

N Engl J Med 2019; 380:1895-1905

Cost-Effectiveness Analysis of an Absorbable Antibacterial Envelope for Use in Patients at Increased Risk of Cardiac Implantable Electronic Device Infection in Germany, Italy, and England

Value Health; 2021; 24(7):930-938

Medtronic

37

Aggiornamenti

Fabio Faltoni

Presidente Confindustria Dispositivi Medici



Dispositivi medici

Innovazione, sostenibilità e governance

Le sfide di una filiera strategica per il Paese

L'industria è pronta a fare la propria parte. Qualità dell'assistenza, sicurezza delle forniture e competitività industriale sono oggi obiettivi profondamente interconnessi, e investire nelle tecnologie mediche significa investire nella salute dei cittadini e nella sostenibilità del SSN

Una protesi d'anca, un sistema di monitoraggio domiciliare, un test diagnostico di precisione: dietro ogni tecnologia che oggi cura, previene e riabilita c'è una filiera industriale che l'Italia non può permettersi di considerare marginale. Il settore dei dispositivi medici mette ogni giorno a disposizione del sistema sanitario oltre 1,5 milioni di tecnologie diverse, e la sua rilevanza sta crescendo di pari passo con la trasformazione digitale, la robotica e l'intelligenza artificiale applicate alla cura. Per chi lavora ogni giorno sul fronte delle infezioni protesiche, questo non è un dettaglio teorico: la qualità, la tracciabilità e l'innovazione dei *device* che si impiantano sono parte integrante della sicurezza clinica del paziente.

Ma il valore del settore non è solo sanitario, è anche industriale. L'Italia è il quarto mercato europeo dei dispositivi medici, dopo



Designed by macrovector / Freepik

Uk, Germania e Francia: un comparto da circa 18 miliardi di euro tra mercato interno ed export, oltre 4.600 imprese e quasi 134 mila occupati. Il 90% delle aziende è una Pmi altamente specializzata, spesso nata da *spin-off* universitari o distretti biomedicali. Una manifattura avanzata che il presidente del Consiglio, Giorgia Meloni, ha indicato tra le filiere strategiche su cui costruire la politica industriale italiana – e che l'invecchiamento della popolazione e la crescita delle cronicità renderanno sempre più centrale per la tenuta del Servizio sanitario nazionale.

Proprio perché fatta in gran parte di Pmi, questa filiera è anche più esposta degli altri sistemi industriali europei agli *shock* geopolitici, energetici e logistici degli ultimi anni. Rafforzare la produzione europea di tecnologie mediche significa garantire maggiore autonomia strategica e maggiore sicurezza per i pazienti.

Il vero nodo italiano: una *governance* fondata sull'emergenza

Se il contesto internazionale pone sfide complesse, il principale problema resta nazionale, e ha un nome preciso: il sistema con cui viene gestito il comparto i dispositivi medici, fondato su tetti di spesa e *payback*.

I tetti di spesa fissano un limite amministrativo che prescinde dall'evoluzione reale dei bisogni di salute. Ma la sanità non è statica: cambiano demografia, patologie prevalenti, opportunità terapeutiche. Quando il bisogno cresce e il limite resta fermo, la distorsione è inevitabile.

Il *payback* va oltre, e merita un'attenzione specifica. Il meccanismo trasferisce sulle imprese parte dello sfioramento della spesa regionale rispetto ai tetti fissati – a prescindere da qualunque responsabilità o capacità di controllo da parte dell'azienda. In pratica: un'impresa vince una gara pubblica, fornisce la tecnologia richiesta dall'ospedale, il dispositivo viene impiantato e utilizzato per curare i pazienti, e anni dopo l'azienda può ricevere una richiesta di restituzione economica legata a decisioni di spesa regionale sulle quali non ha avuto alcuna voce in capitolo.

Per esempio, per un ambito come quello protesico, dove tempi di sviluppo, certificazione e adozione clinica si misurano in anni, questa imprevedibilità potrebbe scoraggiare gli investimenti in materiali, *design* e sorveglianza *post-market*, ovvero quegli ambiti dove l'innovazione conta di più. Il *payback* non è quindi un problema contabile che riguarda solo i bilanci aziendali: è un problema di politica sanitaria, perché disincentiva esattamente gli investimenti che servirebbero a ridurre complicanze, revisioni e costi futuri di cura.

Tetti e *payback* intervengono infatti *ex post*, quando il problema si è già manifestato: sono correttivi contabili. Una sanità moderna ha bisogno di strumenti che governino *ex ante* i bisogni,

programmino gli investimenti e misurino i risultati. La domanda non dovrebbe essere quanto spendiamo per una tecnologia, ma quale valore genera per il percorso di cura: una procedura mini-invasiva che riduce le complicanze e accorcia la degenza libera risorse per l'ospedale; una diagnostica di precisione evita terapie inappropriate e i loro costi a valle. Guardando al solo costo del device, questo valore resta invisibile.

Una *governance* fondata sui dati

La vera sfida non è inventare nuovi meccanismi contabili, ma costruire un sistema che usi dati ed evidenze per decidere: programmare i fabbisogni sulle reali necessità della popolazione, misurare gli esiti clinici e organizzativi, valutare il contributo delle tecnologie alla sostenibilità del sistema.

In questa direzione vanno le riflessioni emerse attorno al Registro nazionale degli impianti protesici mammari, indicato dalla Ragioniera generale dello Stato, Daria Perrotta, come possibile modello di "registro dei registri": un'impostazione che trova oggi un naturale sviluppo anche nel disegno di legge per l'istituzione del Registro Unico Nazionale dei Dispositivi Medici Impiantabili (Rundmi). Il registro mammario dimostra come strumenti di questo tipo possano garantire non solo tracciabilità e sicurezza clinica, ma anche restituire dati utili a valutare politiche sanitarie e spesa pubblica. Per chi si occupa di infezioni protesiche, il valore di registri di questo tipo è già evidente: sono lo strumento più diretto per collegare scelta del *device*, qualità dell'impianto ed esiti a distanza, che è esattamente la logica che chiediamo di estendere alla *governance* della spesa.

Tradurre questa visione in pratica richiede un'azione coordinata a livello sanitario, economico e industriale perché senza dati non si programma, senza certezza sul *payback* non si investe, senza politiche industriali dedicate non si consolida una filiera fatta di Pmi.

L'industria dei dispositivi medici è pronta a fare la propria parte.

Qualità dell'assistenza, sicurezza delle forniture e competitività industriale sono oggi obiettivi profondamente interconnessi, e investire nelle tecnologie mediche significa investire insieme nella salute dei cittadini e nella sostenibilità del Servizio sanitario nazionale. È una sfida che l'Italia non può permettersi di perdere.

Fabio Faltoni - Ingegnere e imprenditore italiano con una lunga esperienza nei settori delle tecnologie medicali e informatiche e della gestione dei servizi integrati all'interno delle strutture sanitarie, è presidente di Confindustria dispositivi medici. Oggi è amministratore e socio di due Pmi, la KELL srl e la Sirih Srl, aziende specializzate, la prima, in sviluppo di software medicali e soluzioni per la Telemedicina, la seconda, nella erogazione di servizi di ingegneria clinica e nella fornitura di soluzioni tecnologiche integrate. È stato precursore nell'ambito dello sviluppo dei servizi di ingegneria clinica in Italia e ha fondato Elettronica Bio Medica spa, acquisendo successivamente il ruolo "Ceo Italia" all'interno di TBS Group spa.



Focus & Fusion

Soluzioni complete per l'ecografia

Linea innovativa di ecografi carrellati e portatili
completi di sonde per ogni esigenza



Convex C6-1s
Applications: Abdomen,
Obstetrics, Gynecology



Convex C5-1
Applications: Abdomen,
Obstetrics, Gynecology



Micro-convex MC10-3
Applications: Pediatrics,
Cardiology



Intracavitary EC9-4
Applications: Obstetrics,
Gynecology, Urology



Convex Volume V6-2
Applications: Abdomen,
Obstetrics, Gynecology



Intracavitary Volume EV10-3
Applications: Obstetrics,
Gynecology, Urology



Linear L12-4
Applications: Small parts,
Vascular, MSK



Linear L17-5
Applications: Small parts,
Vascular, MSK



HD Linear L13-3
Applications: Small parts,
Vascular, MSK, Breast



Linear L25-10
Applications: Small parts,
Vascular, MSK



Intracavitary EC10-3
Applications: Obstetrics,
Gynecology, Urology



Phased Array P5-2
Applications: Cardiology,
Abdomen, TCD



Phased Array P8-2
Applications: Abdomen,
Pediatric cardiology



Phased Array P10-3
Applications: Abdomen,
Neonatal cardiology



Phased Array P5-1s
Applications: Cardiology,
Abdomen, TCD

Per maggiori informazioni contattare

T. 051 461932 - info@trxitaly.it



NOVITÀ

Aggiornamenti



prof. Carlo Tascini

La terapia fagica fra aspettative e realtà

Le infezioni associate a protesi ortopediche, dispositivi di assistenza ventricolare sinistra e protesi vascolari rappresentano uno dei campi nei quali la terapia fagica suscita maggiore interesse. Il razionale è forte: il biofilm limita l'attività degli antibiotici e della risposta immunitaria, la rimozione completa del materiale protesico non è sempre possibile e le recidive sono frequenti, soprattutto in presenza di microrganismi multiresistenti. Tuttavia, la terapia con batteriofagi non può essere considerata una semplice alternativa all'antibiotico. Nella pratica attuale è soprattutto una strategia personalizzata e aggiuntiva che richiede l'isolamento del microrganismo responsabile, la selezione di uno o più fagi litici attivi, la valutazione dell'attività sul ceppo del paziente e, possibilmente, sul biofilm, nonché lo studio dell'interazione tra fagi e antibiotici. La letteratura è costituita prevalentemente da casi clinici, piccole serie e studi osservazionali, con protocolli molto eterogenei per dose, via di somministrazione e durata. I risultati sono promettenti, ma non consentono ancora di definire schemi standardizzati. La sicurezza appare complessivamente favorevole; possono però verificarsi febbre, brividi, ipotensione, dispnea, alterazioni epatiche e quadri simil-settici, correlati alla contaminazione endotossinica, alla risposta immunitaria o alla rapida lisi batterica. L'integrazione tra chirurgia, antibiotici e fagi, guidata da test microbiologici individualizzati, rappresenta oggi l'approccio più razionale.

Parole chiave: batteriofagi; biofilm; infezioni protesiche; protesi articolari; LVAD; protesi vascolari; terapia personalizzata; sinergia fago-antibiotico.

Introduzione

Le infezioni correlate ai dispositivi protesici costituiscono una delle principali sfide per la terapia delle infezioni. Nelle forme peri-protesiche articolari, nelle infezioni delle *drivelines* e delle componenti profonde dei dispositivi di assistenza ventricolare sinistra, così come nelle infezioni delle protesi vascolari arteriose, il problema non è rappresentato soltanto dalla resistenza convenzionale agli antibiotici. Il principale ostacolo è spesso il *biofilm*: una comunità microbica aderente al materiale estraneo, immersa in una matrice extracellulare che riduce la penetrazione degli antibiotici, rallenta il metabolismo batterico e protegge i microrganismi dalla risposta immunitaria.

La rimozione della protesi e un adeguato controllo chirurgico della fonte restano gli interventi con le maggiori probabilità di eradicare l'infezione. Tuttavia, la sostituzione di una protesi articolare può richiedere procedure complesse e invalidanti; l'espianto di un LVAD può essere impossibile in un paziente non candidabile a trapianto cardiaco; la rimozione di una protesi vascolare aortica o intracavitaria può comportare un rischio chirurgico proibitivo e, in alcuni casi, potenzialmente letale. In queste situazioni gli antibiotici vengono spesso utilizzati per periodi prolungati o come terapia soppressiva, con il rischio di tossicità, selezione di resistenza e recidiva. Per le infezioni da Gram-positivi, i farmaci *long-acting* hanno reso più agevole la gestione delle terapie protratte, soprattutto quando il dosaggio è guidato dal TDM e da modelli matematici bayesiani.

I batteriofagi sono virus capaci di infettare specificamente i batteri. I fagi litici si legano a recettori presenti sulla superficie batterica, introducono il proprio materiale genetico, si replicano all'interno della cellula e ne determinano la lisi. Alcuni possiedono inoltre depolimerasi o altri enzimi capaci di degradare componenti della

matrice del *biofilm*. Queste caratteristiche hanno alimentato l'aspettativa che i fagi possano raggiungere microrganismi difficilmente aggredibili dagli antibiotici, moltiplicarsi nel sito di infezione e modificare favorevolmente il rapporto tra batterio, *biofilm* e terapia antimicrobica.

La realtà clinica è però più complessa. La specificità dei fagi impone di disporre del ceppo responsabile e di dimostrare che il fago selezionato sia realmente attivo. È quindi uno degli esempi più chiari di medicina personalizzata, perché il trattamento viene costruito sul microrganismo responsabile dell'infezione in quello specifico paziente. È possibile utilizzare fagi diretti contro una determinata specie, ma l'attività non può essere data per scontata: un fago efficace contro una specie batterica, o persino contro un determinato clone, può risultare inattivo contro un altro ceppo della stessa specie. Inoltre, l'attività sulle cellule planctoniche non garantisce un'efficacia analoga sul *biofilm*. In un modello di infezione da *Staphylococcus aureus* su driveline di LVAD, alcuni fagi attivi contro le cellule planctoniche hanno mostrato un'attività limitata sul *biofilm*; in determinate condizioni, la somministrazione del fago prima dell'antibiotico ha persino determinato un aumento della crescita batterica [4].

La terapia fagica non dovrebbe quindi essere presentata come un sostituto dell'antibiotico o della chirurgia. Oggi rappresenta soprattutto una terapia aggiuntiva, costruita sul singolo paziente, sul microrganismo isolato, sul tipo di dispositivo e sulle possibilità di controllo della fonte. Poiché viene ormai quasi sempre associata alla terapia antibiotica, è opportuno valutare in vitro, prima del trattamento, l'attività della specifica combinazione tra antibiotico e fago.

Materiali e metodi

Il presente contributo è una revisione narrativa della letteratura relativa all'impiego dei batteriofagi nelle infezioni associate a protesi articolari, dispositivi di assistenza ventricolare sinistra e

protesi vascolari arteriose.

Sono stati considerati studi clinici, serie di casi, *case report*, revisioni sistematiche, studi microbiologici e modelli sperimentali riguardanti la selezione personalizzata dei fagi sul ceppo clinico, i *test* di sensibilità ai fagi e la valutazione del *biofilm*, l'associazione tra fagi e antibiotici, le modalità locale e sistemica di somministrazione, la durata della terapia, lo sviluppo di resistenza ai fagi, la sicurezza, la pirogenicità e gli aspetti regolatori e organizzativi.

L'evidenza disponibile è stata interpretata distinguendo i dati provenienti dalle esperienze cliniche individuali da quelli derivanti dagli studi sperimentali. Questa distinzione è importante, perché gli esiti favorevoli dei casi pubblicati possono risentire della selezione dei pazienti, del *publication bias* e dell'impiego contemporaneo di chirurgia e terapia antibiotica.

Nelle infezioni osteoarticolari, una revisione di 33 casi pubblicati ha riportato successo clinico o microbiologico in 29 pazienti, pari all'87%, ma si trattava quasi esclusivamente di esperienze non controllate [1]. Nel più ampio studio osservazionale internazionale su 100 trattamenti personalizzati, il miglioramento clinico è stato segnalato nel 77,2% dei casi e l'eradicazione del microrganismo nel 61,3%; l'assenza di antibiotici concomitanti era associata a una probabilità significativamente inferiore di eradicazione [2]. Questi dati suggeriscono un potenziale beneficio, ma non dimostrano che il fago, isolatamente, sia responsabile dell'esito.

Perché la terapia deve essere personalizzata

La terapia fagica è una forma di medicina di precisione microbiologica. Il punto di partenza non è semplicemente il nome della specie batterica, ma il ceppo isolato dal paziente.

Il processo dovrebbe comprendere il recupero di un isolato rappresentativo dal sito profondo dell'infezione; la conferma che il microrganismo sia realmente responsabile e non un semplice colonizzante; l'identificazione e l'antibiogramma; la valutazione

della stabilità fenotipica e, nei casi complessi, la caratterizzazione genomica; lo *screening* di una banca di fagi litici; la conferma dell'attività mediante metodiche quantitative; la valutazione della capacità di prevenire o ridurre il *biofilm*; lo studio delle combinazioni fago-antibiotico e il controllo della possibile insorgenza di resistenza ai fagi.

La metodica più semplice è lo *spot test*, nel quale una sospensione fagica viene depositata su un tappeto batterico. La comparsa di una zona di lisi indica una possibile attività, ma non distingue sempre tra infezione produttiva e lisi dall'esterno dovuta all'elevata concentrazione di particelle fagiche. Per questo è preferibile integrare lo *spot test* con le curve di crescita, i *time-kill* e, quando possibile, modelli di *biofilm*.

Il cosiddetto *phagogram* non è ancora standardizzato come l'antibiogramma. Non esistono *breakpoint* condivisi e mancano procedure armonizzate per terreni, inoculo e tempi di lettura. Una risposta positiva ottenuta con una singola metodica può quindi non tradursi in efficacia clinica. Per questo è prudente utilizzare più di un approccio sperimentale.

Nelle infezioni da dispositivo, il *test* dovrebbe riprodurre per quanto possibile le condizioni dell'infezione reale. Un modello sviluppato per le infezioni da *Staphylococcus aureus* delle *drivelines* ha utilizzato *biofilm* cresciuti direttamente su frammenti del materiale del dispositivo e in presenza di siero, valutando l'attività metabolica mediante microcalorimetria isoterma [4]. Questo tipo di approccio è più informativo rispetto alla sola sensibilità delle cellule planctoniche.

Come costruire la combinazione fra fago e antibiotico

L'associazione tra fago e antibiotico non deve essere considerata automaticamente sinergica. La *phage-antibiotic synergy* può comparire quando l'antibiotico facilita la replicazione o la diffusione del fago, quando il fago modifica la superficie batterica o il *biofilm* aumentando la penetrazione dell'antibiotico, oppure quando la resistenza al fago comporta un costo biologico che rende il batterio più sensibile agli antibiotici.

Un esempio particolarmente interessante riguarda i fagi che utilizzano come recettori componenti delle pompe di efflusso o strutture coinvolte nella virulenza. In una recente infezione di protesi vascolare da *Pseudomonas aeruginosa*, furono selezionati fagi capaci di utilizzare MexAB-OprM come recettore. L'emergere della resistenza al fago poteva quindi associarsi alla perdita o alla modifica della pompa, con conseguente maggiore sensibilità agli antibiotici. La combinazione personalizzata con antibiotici determinò miglioramento radiologico e assenza di nuove batteriemie nel *follow-up* riportato [7].

La sinergia, tuttavia, non è universale. L'interazione dipende dal fago, dall'antibiotico, dalla concentrazione dei due agenti, dal rapporto tra particelle fagiche e batteri, dalla fase di crescita e dalla sequenza di somministrazione. Sono stati descritti anche fenomeni di antagonismo [3,4].

La sinergia, tuttavia, non è universale. L'interazione dipende dal fago, dall'antibiotico, dalle concentrazioni utilizzate, dal rapporto tra particelle fagiche e batteri, dalla fase di crescita e

dalla sequenza di somministrazione. In alcuni modelli sono stati osservati anche effetti antagonisti [3,4].

La combinazione non dovrebbe essere selezionata soltanto sulla base della MIC antibiotica. Nelle infezioni protesiche interessa soprattutto verificare se la terapia riduca la popolazione batterica aderente, impedisca la ricrescita e limiti la selezione simultanea di resistenza all'antibiotico e al fago.

La scelta dell'antibiotico deve inoltre tenere conto della sede. Nelle protesi articolari sono rilevanti la penetrazione ossea e articolare e l'attività sul *biofilm*. Nelle infezioni da LVAD devono essere considerate la profondità dell'infezione, il coinvolgimento della *driveline*, della tasca, della pompa o delle cannule e la presenza di batteriemia. Nelle protesi vascolari intracavitarie la penetrazione, la batteriemia persistente e la possibilità di embolizzazione o formazione di pseudoaneurismi modificano ulteriormente la strategia.

La combinazione non dovrebbe essere scelta soltanto sulla base della MIC dell'antibiotico. Nelle infezioni protesiche è soprattutto importante verificare se il trattamento riduca la popolazione batterica aderente, impedisca la ricrescita e limiti la selezione contemporanea di resistenza all'antibiotico e al fago.

Le infezioni periprotetiche articolari rappresentano il campo con il maggior numero di esperienze pubblicate. I fagi sono stati impiegati durante procedure di *debridement*, *antibiotics and implant retention*, durante revisioni in uno o due tempi, mediante instillazione intra-articolare, applicazione intraoperatoria, drenaggi o terapia endovenosa.

La letteratura suggerisce che il fago possa avere un ruolo soprattutto nei pazienti con infezione recidivante, microrganismo multiresistente, impossibilità o elevato rischio di rimozione della

protesi e fallimento di precedenti strategie chirurgico-antibiotiche. Non vi sono tuttavia prove sufficienti per utilizzare la terapia fagica al posto di un *debridement* adeguato o di una revisione indicata.

Le revisioni riportano percentuali elevate di remissione, ma quasi tutti i pazienti hanno ricevuto contemporaneamente antibiotici e interventi chirurgici, rendendo impossibile attribuire il risultato al solo fago. Nelle sintesi dei casi pubblicati, la somministrazione intra-articolare era frequente e l'associazione con antibiotici veniva utilizzata nella grande maggioranza dei pazienti [1,5].

Il ruolo più credibile dei fagi è pertanto quello di un adiuvante capace di ridurre la densità batterica residua dopo il *debridement*, raggiungere nicchie del *biofilm* e limitare la ricrescita. Il controllo della fonte rimane indispensabile.

Dispositivi di assistenza ventricolare sinistra

Le infezioni correlate a LVAD sono particolarmente adatte, almeno teoricamente, alla terapia fagica perché il dispositivo spesso non può essere rimosso e il paziente può non essere candidabile a trapianto. Le forme superficiali della *driveline* sono differenti dalle infezioni profonde della pompa o delle cannule, che si associano più frequentemente a batteriemia persistente e necessità di terapia soppressiva.

Nella letteratura disponibile sono stati descritti casi trattati con somministrazione locale, endovenosa o combinata. Le durate variano da un singolo giorno a circa 14 settimane e le concentrazioni utilizzate sono estremamente eterogenee [3]. Questa variabilità dimostra che non esiste ancora un regime validato.

Il ruolo più plausibile dei fagi è quindi quello di un adiuvante, capace di ridurre la densità batterica residua dopo il *debridement*, raggiungere alcune nicchie del *biofilm* e limitare la ricrescita. Il

controllo della fonte rimane comunque indispensabile.

L'esperienza con *Staphylococcus aureus* è ancora più controversa. In un modello di *biofilm* su *driveline*, fagi singoli e *cocktail* risultavano efficaci contro batteri planctonici, ma non fornivano un chiaro beneficio aggiuntivo rispetto agli antibiotici sul *biofilm* [4]. Ne consegue che ogni combinazione deve essere testata sul ceppo e sul modello più vicino possibile all'infezione del paziente.

Protesi vascolari arteriose

Le infezioni delle protesi vascolari, in particolare aortiche o intracavitarie, sono gravate da elevata mortalità. L'espianto con ricostruzione vascolare rappresenta il trattamento di riferimento, ma non è sempre tecnicamente possibile o sostenibile. La conservazione della protesi richiede generalmente antibiotici prolungati e spesso una soppressione a lungo termine, con rischio elevato di recidiva.

In questo *setting* la terapia fagica può essere considerata nei casi refrattari, soprattutto quando il microrganismo persiste nonostante terapia antibiotica ottimizzata e la protesi deve essere mantenuta. L'impiego dovrebbe essere preceduto da una valutazione multidisciplinare che comprenda chirurgo vascolare o cardiocirurgo, infettivologo, microbiologo, radiologo, farmacologo clinico e centro produttore dei fagi.

Un recente caso di mediastinite e infezione di protesi vascolare da *Pseudomonas aeruginosa* è stato gestito con un approccio sistematico comprendente monitoraggio farmacologico degli antibiotici, *test* in vitro delle combinazioni antibiotiche, selezione tempestiva dei fagi, studio della sinergia fago-antibiotico e valutazione dell'attività sul *biofilm* [7]. Questo modello rappresenta probabilmente il futuro della terapia fagica: non un trattamento improvvisato dopo l'esaurimento di ogni possibilità, ma una strategia pianificata precocemente nei casi nei quali il

controllo chirurgico completo non è realizzabile.

Via di somministrazione

La via locale consente di ottenere concentrazioni elevate nel sito infetto e può ridurre l'esposizione sistemica e la neutralizzazione immunitaria. Nelle protesi articolari può essere effettuata intraoperatoriamente, per via intra-articolare o mediante drenaggio. Nelle infezioni da LVAD può essere applicata sulla *driveline* o nel letto chirurgico dopo *debridement*. Nelle protesi vascolari profonde, invece, la somministrazione locale è spesso più complessa e richiede un accesso chirurgico o interventistico.

La somministrazione endovenosa è indicata quando sono presenti batteriemia, infezione profonda o coinvolgimento sistemico. Essa pone però maggiori problemi di purezza, endotossine, farmacocinetica e risposta anticorpale neutralizzante.

La combinazione locale e sistemica è teoricamente ragionevole nelle infezioni protesiche profonde, ma non esistono studi comparativi che dimostrino la superiorità di una specifica modalità.

Durata della terapia

Non esiste una durata standard. Nei casi pubblicati si osservano trattamenti da pochi giorni a diverse settimane, con estrema eterogeneità. La durata dovrebbe essere individualizzata considerando la possibilità e la qualità del controllo chirurgico della fonte, la presenza di batteriemia, la profondità dell'infezione, il microrganismo responsabile, la carica batterica, la persistenza del materiale infetto, la risposta clinica e microbiologica, la comparsa di anticorpi neutralizzanti, lo sviluppo di resistenza ai fagi e la disponibilità e stabilità della preparazione.

Nelle infezioni protesiche con *debridement* efficace e sommini-

strazione locale intraoperatoria possono essere sufficienti trattamenti relativamente brevi, mentre nelle infezioni profonde con protesi non rimovibile può essere necessario associare fagi sistemici per settimane e proseguire l'antibiotico più a lungo.

Non esiste, va ripetuto, una durata standard. Nei casi pubblicati i trattamenti vanno da pochi giorni a diverse settimane, con una notevole eterogeneità. La durata deve essere definita caso per caso, considerando il controllo chirurgico della fonte, la presenza di batteriemia, la profondità dell'infezione, il microrganismo responsabile, la carica batterica, la persistenza del materiale infetto, la risposta clinica e microbiologica, la comparsa di anticorpi neutralizzanti, lo sviluppo di resistenza ai fagi e la disponibilità della preparazione.

L'efficacia dovrebbe essere rivalutata mediante andamento clinico, colture, indici infiammatori e *imaging*. Nelle infezioni da LVAD e protesi vascolari, la PET/TC con FDG può contribuire a definire l'estensione e documentare l'evoluzione, pur non essendo specifica per infezione attiva.

Resistenza ai fagi e neutralizzazione immunitaria

La resistenza fagica può emergere rapidamente. Essa non implica necessariamente un fallimento, perché alcune mutazioni di resistenza comportano una riduzione della virulenza o una maggiore sensibilità agli antibiotici. Tuttavia, può rendere inattivo il fago somministrato e favorire la persistenza del *biofilm*.

Per limitarla sono possibili diverse strategie: *cocktail* contenenti fagi con recettori differenti; sostituzione o aggiornamento dei fagi durante il trattamento; associazione con antibiotici selezionati in vitro; monitoraggio seriale degli isolati; scelta di fagi che impingano un costo biologico favorevole al batterio resistente.

Nel registro internazionale di 100 casi, la resistenza ai fagi è stata osservata nel 43,8% dei pazienti nei quali era stata specificamente valutata [2]. Ciò dimostra che il fenomeno non è raro e deve essere ricercato, non soltanto discusso teoricamente.

La somministrazione endovenosa può indurre anticorpi neutralizzanti, che riducono la quantità di fago attivo. La neutralizzazione è stata documentata in una quota significativa dei pazienti valutati nello stesso studio osservazionale [2]. Nei trattamenti prolungati sarebbe opportuno misurare periodicamente l'attività residua del fago nel siero del paziente.

Sicurezza, febbre e reazioni pseudo-settiche

La terapia fagica ha mostrato nel complesso un profilo di sicurezza favorevole. Gli eventi gravi attribuiti con certezza ai fagi sono rari, ma la sicurezza non può essere separata dalla qualità della preparazione.

I possibili eventi avversi comprendono febbre e brividi, *flushing* e sudorazione, nausea, eritema o dolore locale, dispnea, broncospasmo o *wheezing*, ipotensione transitoria, incremento

delle transaminasi e reazioni infiammatorie sistemiche simil-settiche.

Nelle esperienze sulle infezioni da LVAD, febbre, *wheezing* e dispnea sono stati osservati durante la somministrazione endovenosa di una preparazione ad alta concentrazione; i sintomi si sono risolti riducendo la dose. In un altro caso l'aumento degli enzimi epatici è regredito dopo la riduzione della concentrazione fagica [3].

Le reazioni febbrili o pseudo-settiche possono avere almeno tre spiegazioni. La prima è la presenza di endotossine o altri pirogeni derivati dal batterio utilizzato per produrre il fago, rischio particolarmente rilevante per preparazioni prodotte su batteri Gram-negativi. La seconda è la rapida lisi della popolazione batterica nel paziente, con liberazione di lipopolisaccaride e altri componenti pro-infiammatori. La terza è l'interazione diretta tra preparazione fagica e sistema immunitario, comprese risposte citochiniche non spiegate dalla sola endotossina.

I *test LAL* o *recombinant Factor C* misurano soprattutto l'endotossina, ma non rilevano tutti i pirogeni non endotossinici. Il *Monocyte Activation Test*, basato su cellule umane, può fornire informazioni complementari sulla risposta pirogena complessiva. Un recente studio propone un controllo a due livelli, con rFC come *screening* rapido e MAT per la valutazione integrata dei segnali pirogeni complessi [8].

Prima della somministrazione endovenosa dovrebbero essere documentati almeno sterilità, identità, titolo, purezza, assenza di geni indesiderati nel genoma fagico, stabilità e contenuto endotossinico. Il primo dosaggio dovrebbe essere somministrato in ambiente monitorato, con disponibilità di trattamento per reazioni infusionali. Nei pazienti ad alto rischio può essere prudente iniziare con una dose più bassa e aumentarla in assenza di reazioni, sebbene non esistano protocolli standardizzati.

Aspetti regolatori

I batteriofagi per uso umano non dispongono ancora di un'autorizzazione generalizzata come medicinali approvati per il trattamento routinario delle infezioni protesiche. In Europa sono normalmente considerati medicinali biologici e la loro produzione deve rispondere a requisiti di qualità, caratterizzazione e sicurezza.

Il modello regolatorio tradizionale, costruito per prodotti a composizione fissa e produzione industriale, si adatta con difficoltà alla terapia fagica personalizzata. Il fago può dover essere selezionato, adattato o sostituito rapidamente in funzione del ceppo del paziente. Un *cocktail* fisso, più semplice da autorizzare, può non contenere un fago attivo contro l'isolato responsabile.

In Belgio è stato sviluppato un modello magistrato nel quale il principio attivo fagico viene prodotto e controllato secondo una monografia nazionale e successivamente allestito per il singolo paziente. Questo approccio ha favorito la disponibilità di terapie personalizzate in numerosi Paesi.

In Italia l'accesso rimane complesso e prevalentemente legato a procedure sperimentali o compassionevoli. Il D.M. 7 settembre 2017 disciplina l'uso compassionevole di medicinali sperimentali in pazienti con patologie gravi o potenzialmente letali, in assenza di valide alternative, richiedendo tra l'altro protocollo clinico, consenso informato, parere favorevole del Comitato Etico, disponibilità gratuita del produttore e documentazione sulla qualità della produzione.

La concreta applicabilità di questo percorso ai fagi personalizzati deve essere valutata caso per caso con Aifa, Comitato Etico, farmacia ospedaliera, direzione sanitaria e produttore. Non tutti i preparati disponibili all'estero possiedono automaticamente i requisiti richiesti per l'impiego endovenoso in Italia. L'acquisto

diretto da parte del paziente attraverso canali non controllati non garantisce identità, purezza, sterilità o apirogenicità e non dovrebbe essere incoraggiato.

La recente indagine promossa dal gruppo italiano di studio sulla terapia fagica ha evidenziato un'elevata consapevolezza tra gli infettivologi, ma anche barriere regolatorie e organizzative, scarsità di centri produttivi e difficoltà logistiche. Le infezioni protesiche e associate a dispositivi sono state indicate tra i principali bisogni clinici non soddisfatti [9].

Aspettative e realtà

Le aspettative nei confronti della terapia fagica derivano da caratteristiche biologiche peculiari: specificità, capacità di replicazione, possibile attività sul *biofilm* e possibilità di sfruttare il costo evolutivo della resistenza fagica. Nella pratica, però, il risultato dipende da una lunga catena di passaggi: disponibilità del ceppo, reperimento di un fago attivo, esito del *phagogram*, produzione in tempi utili, controllo di qualità, autorizzazione, distribuzione nel sito infetto, risposta immunitaria e comparsa di resistenza. Il fallimento di uno solo di questi passaggi può compromettere l'intero percorso.

I risultati favorevoli pubblicati meritano attenzione, ma non possono essere considerati una prova conclusiva. Nella maggior parte dei casi i pazienti ricevono contemporaneamente chirurgia, antibiotici, *debridement* e, talvolta, terapia soppressiva. Inoltre, è possibile che i fallimenti siano pubblicati meno spesso dei successi. Nelle infezioni da LVAD, per esempio, una revisione riportava 11 esiti favorevoli e 9 fallimenti su 20 casi, offrendo un quadro più equilibrato rispetto alla sola narrativa dei successi [4].

Il messaggio più realistico è che i fagi non sostituiscono il controllo chirurgico della fonte e non eliminano la necessità degli antibiotici. Possono però ampliare le possibilità terapeutiche nei casi nei quali il materiale protesico non può essere rimosso,

il *biofilm* persiste e gli antibiotici hanno già mostrato limiti di efficacia, tossicità o selezione di resistenza.

Conclusioni

La terapia fagica nelle infezioni di protesi ortopediche, LVAD e protesi vascolari è una strategia promettente, ma ancora sperimentale. Il suo impiego più razionale non è quello di una monoterapia empirica, bensì di un trattamento personalizzato e multidisciplinare.

Il percorso ideale comprende l'isolamento del ceppo responsabile, la selezione di fagi attivi, la valutazione quantitativa dell'attività, lo studio del *biofilm*, il test delle combinazioni con antibiotici e il monitoraggio della resistenza. La chirurgia e l'antibiotico rimangono le componenti fondamentali; il fago può aggiungere un meccanismo d'azione complementare e, in alcuni pazienti, rendere controllabile un'infezione altrimenti destinata alla recidiva.

Non è ancora possibile stabilire dosi, vie e durate universalmente valide. Gli eventi avversi sono generalmente lievi e reversibili, ma le reazioni febbrili e simil-settiche impongono rigorosi controlli di sterilità, endotossine e pirogenicità. Sul piano regolatorio, occorre un modello capace di conciliare qualità farmaceutica e personalizzazione rapida.

Fra aspettative e realtà, la terapia fagica non è ancora una soluzione standard. È però una possibilità concreta nei casi selezionati, soprattutto quando viene inserita precocemente in una strategia che combina chirurgia, microbiologia di precisione, antibiotici ottimizzati e monitoraggio clinico.

Un caso clinico esemplificativo: terapia fagica personalizzata in un'infezione di LVAD

Il caso clinico qui descritto riguarda un uomo di 80 anni con cardiomiopatia dilatativa multifattoriale, portatore dal 2019 di LVAD come *destination therapy*. La prima infezione della

driveline da *Pseudomonas aeruginosa* comparve nell'ottobre 2021. Nel giugno 2022 la PET/TC documentò l'estensione del processo infettivo lungo la *driveline* fino ai piani pericardici anteriori e alla parete anteriore dell'aorta ascendente, configurando un coinvolgimento della pompa e delle cannule con batteriemia secondaria [12].

Non essendo possibile rimuovere il dispositivo, il paziente ricevette diversi cicli antibiotici e successivamente una terapia soppressiva. Nonostante ciò, si verificarono ripetuti episodi di batteriemia da *Pseudomonas aeruginosa*, anche durante la soppressione antibiotica. Nel gennaio 2024 la PET/TC mostrava inoltre spondilodiscite L5-S1, polmonite e persistente coinvolgimento della *driveline* e delle componenti profonde del dispositivo. L'impossibilità di ottenere un *source control* chirurgico e l'assenza di criteri per interrompere la terapia antibiotica portarono a considerare una terapia fagica aggiuntiva. Furono recuperati gli isolati del paziente, eseguiti i *test* di sensibilità ai batteriofagi e valutata in vitro la combinazione con ceftolozano/tazobactam. Sulla base dei risultati vennero selezionati fagi litici attivi contro gli isolati clinici. La terapia fu somministrata per via endovenosa dal 3 al 16 luglio 2025, insieme a ceftolozano/tazobactam. La somministrazione locale attraverso il tramite fistoloso non fu possibile per la fibrosi dell'*exit site*. Non si osservarono reazioni avverse.

Alla PET/TC di controllo del settembre 2025 si osservò una marcata riduzione dell'intensità e dell'estensione dell'attività metabolica in corrispondenza del dispositivo. La terapia antibiotica, fino ad allora considerata indefinita, fu sospesa il 24 settembre 2025. Dopo circa sei mesi di apiressia senza terapia antibiotica, sebbene con isolamenti di *P. aeruginosa* dalla *driveline*, il paziente ha avuto febbre e le emocolture sono risultate positive per un ceppo di *P. aeruginosa*, rimasto sensibile a ceftolozano/tazobactam. Il paziente è stato trattato con tale farmaco ed è ora in terapia soppressiva cronica quotidiana. Il ceppo non ha sviluppato

resistenza ai fagi utilizzati per la terapia e nel siero del paziente non sono stati rilevati anticorpi anti-fagi. La fonte dell'infezione intorno alla *driveline* non è stata eradicata dalla terapia fagica, perché non è stato possibile somministrare localmente i fagi, per la intensa fibrosi presente alla fuoriuscita della *driveline*.

Questo caso però conferma l'efficacia della combinazione che ha portato a sei mesi di guarigione senza terapia antibiotica, facendo ipotizzare anche un'azione prolungata oltre la somministrazione, dei fagi stessi.

Carlo Tascini è professore ordinario di Malattie infettive e direttore della Scuola di Specializzazione in Malattie infettive e tropicali all'Università degli Studi di Udine. Direttore della Clinica di Malattie infettive dell'Azienda sanitaria universitaria Friuli Centrale di Udine. Membro attivo del Consiglio direttivo di SITA (Società italiana di terapia antinfettiva), di SIMIT (Società Italiana di malattie infettive e tropicali), di ESCMID (European society of clinical microbiology and infectious diseases).

Esperto di diagnosi microbiologica genotipica e fenotipica e di terapia antibiotica ed antifungina. Coniuga l'esperienza di laboratorio e quella clinica. Terapie antibiotiche innovative come l'utilizzo della combinazione di beta-lattamici. Nell'ambito delle infezioni emergenti ha utilizzato i nuovi biomarcatori come strumento di screening per comprendere la gravità dei malati.

Bibliografia

1. Suh GA, Ferry T, Abdel MP. *Phage therapy as a novel therapeutic for the treatment of bone and joint infections*. Clin Infect Dis. 2023;77(Suppl 5):S407-S415. doi:10.1093/cid/ciad533.

2. Pirnay JP, Ferry T, Resch G, et al. *Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study*. Nat Microbiol. 2024;9:1434-1453. doi:10.1038/s41564-024-01705-x.
3. Racenis K, Lacis J, Rezevska D, et al. *Successful bacteriophage-antibiotic combination therapy against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa left ventricular assist device driveline infection*. Viruses. 2023;15:1210. doi:10.3390/v15051210.
4. Molendijk MM, Verkaik NJ, de Vogel CP, et al. *In vitro activity of antibiotic monotherapy and combination therapy with bacteriophages against Staphylococcus aureus LVAD-driveline infections*. J Clin Microbiol. 2025;63:e00272-25. doi:10.1128/jcm.00272-25.
5. Abedi AO, Abedi AA, Ferry T, Citak M. *Current applications and the future of phage therapy for periprosthetic joint infections*. Antibiotics (Basel). 2025;14:581. doi:10.3390/antibiotics14060581.
6. Migliorini F, Rivera F, Eschweiler J. *Bacteriophage therapy in orthopedics—key questions and emerging answers*. J Orthop Traumatol. 2025;26:70. doi:10.1186/s10195-025-00892-5.
7. Moreira W, Kwa ALH, et al. *Timely bespoke phage-antibiotic combination to treat refractory Pseudomonas aeruginosa mediastinitis and vascular graft infection*. Nat Commun. 2026;17:1385. doi:10.1038/s41467-025-68136-y.

8. Willocx M, Pirnay JP, Merabishvili M, et al. *Pyrogenicity of phage active pharmaceutical ingredients used for personalized therapy in Belgium*. 2026.
9. Cesta N, Cervo A, Passerini M, et al. *High awareness, limited access: phage therapy in Italy from the perspective of infectious diseases physicians. A national survey and position paper of the Italian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine*. 2026. Submitted
10. European Medicines Agency. *Guideline on quality aspects of phage therapy medicinal products*. EMA/CHMP/BWP/1/2024.
11. Agenzia Italiana del Farmaco. *Farmaci a uso compassionevole. Decreto Ministeriale 7 settembre 2017*.
12. S. Ferin, S. Flammini, P. Della Siega, M. Merelli, D. Pecori, S. Giuliano, C. Tascini. *Phage therapy for complex infections, Breaking the cycle of relapse: personalised phage therapy in MDR Pseudomonas aeruginosa LVAD infection*, Abstract O0712, ESCMID global 2026, Monaco di Baviera



GENTILI LETTORI

Sono disponibili gli arretrati di **INFEZIONI PROTESICHE**. Per ottenerli è sufficiente richiederli via Email all'indirizzo redazione@trxitaly.it, oppure telefonare alla sede TRX Italy di San Lazzaro di Savena allo 051 461932.



n°1 Pier Luigi Trombetta

ottobre "Fiocco rosa in corsia"

2017 E' nata la prima Rivista italiana sulla prevenzione delle infezioni protesiche

Rosario Cultrera

L'importanza di prevenire le Infezioni Protesiche

Alessandro Capucci

Prevenire si può

Intervista al Professor **Rosario Cultrera**

Intervista al Dottor **Mauro Biffi**

Intervista al Professor **Stefano Favale**



n°2 Rosario Cultrera

gennaio Un numero sul biofilm batterico

2018 **Giuseppe Boriani**

Il problema infezioni dei dispositivi elettroci cardiaci impiantabili: la conoscenza della realtà italiana come base per la prevenzione e il trattamento

Il background dello studio RI-AIAC

Andrea Giacometti

Il biofilm batterico

Gaetano Caruso Leo Massari

Le infezioni nella chirurgia protesica di anca e ginocchio

Le complicanze infettive nei sistemi di neurostimolazione impiantabili



n°3 Giampiero Moscato

ottobre Lotta senza quartiere a un incubo, il Superbug del 2050

2019 **Giuseppe Boriani**

L'approccio al problema delle infezioni nei pazienti con dispositivi impiantati nell'era della medicina basata sull'evidenza, nuove acquisizioni

Mauro Biffi

Le infezioni nella chirurgia dei dispositivi cardiaci elettronici impiantabili: quanto ancora possiamo ridurle?

Pierluigi Viale

Lo studio WRAP-IT sulla envelope antibatterica

Il punto di vista dell'infettivologo

Marcello Tavio

Le infezioni dei dispositivi cardiologici impiantabili causate da germi multi-resistenti di pertinenza ospedaliera. Dimensioni della problematica e rilevanza clinica

Marco Vitolo

Importanza della malattia renale cronica e della dialisi nel paziente con infezione di dispositivo cardiaco elettronico impiantabile



n°4 Giampiero Moscato

SPECIALE Covid 19 Covid-19, quando ad ammalarsi è la comunicazione

Il medium non è più il messaggio, se il messaggio è confuso

giugno **Pierluigi Viale**

2020 Impatto delle infezioni nella sanità moderna: la lezione di Covid-19

Giuseppe Boriani

Dall'infezione Covid-19 alle infezioni nei portatori di dispositivi elettronici cardiaci impiantati: fra "cigni neri" e "rinoceronti grigi", come prevedere il rischio infettivo e agire in senso positivo?



n°5 Giampiero Moscato

gennaio Un augurio nel Natale più duro.

2021 La scienza batte il Covid e i superbugs

Giuseppe Boriani, Niccolò Bonini

I trend nell'impianto di CIED in Europa

Ecco cosa ci aspetta dopo la pandemia

Emanuele Durante-Mangoni, Federica Agrusta

Roberto Andini

Endocardite o trombosi su elettrocatteter endocavitario

Come orientarsi nella diagnosi differenziale

Igor Diemberger, Giulia Massaro, Cristian Martignani

Una rete di diverse figure cliniche per la diagnosi di infezione CIED e per la gestione delle complicanze



n°6 Giampiero Moscato

aprile 2021 *Le fake-news dannose quanto il Covid. Il virus si batte anche con l'informazione*
Giuseppe Boriani, Daria Sgreccia

Il problema delle infezioni associate ai CIED: i costi per i sistemi sanitari possono essere ridotti con l'uso dell'envelope antibatterico

Matteo Ziacchi

Check list pre-impianto di pacemaker o defibrillatore. Dalla tragedia di una fortezza volante caduta nacque l'idea che oggi può minimizzare il rischio di infezioni

Federico Migliore, Pietro B. Dall'Aglio, Pasquale V. Falzone

Estrazione degli elettrocateri

Quando e perché è giusto rimuovere



n°7 Giampiero Moscato

giugno 2022 *Le infezioni CIED si possono prevenire ma urgono controlli sul modello dell'Aifa*
Maria Grazia Bongiorno, Giuseppe Boriani, Matteo Ziacchi

Infezioni CIED: le cause, i problemi, le soluzioni



n°8 Giampiero Moscato dialoga con Antonio Sammali

gennaio 2023 *Payback: quando lo Stato affossa chi produce*
Serve una "governance" dei dispositivi medici

Giuseppe Boriani

Serendipità - Quando l'imprevisto in ricerca non solo per puro caso è l'ingrediente in più nel progresso delle conoscenze scientifiche

Gabriele Donati, Gaetano Alfano

Il paziente nefropatico in dialisi. Il rischio di infezioni relate a cateteri endovascolari e devices impiantabili

Davide Pacini, Antonio Loforte, Giuseppe Comentale, Luca Botta

Le infezioni associate sono la 4/a causa di morte nei sistemi di assistenza ventricolare meccanica a un anno dall'impianto: le dimensioni della sfida



n°9 Giampiero Moscato

settembre 2023 *Le cause, gli effetti, le colpe delle fake news. La verità la si raggiunge un passo alla volta*

Carlo Tascini, Denise D'Elia

La formazione del biofilm accomuna le infezioni peri-protesi

L'influenza sulla gestione terapeutica

Matteo Ziacchi

REINFORCE project. I dati dal mondo reale rinforzano il ruolo dell'envelope antibatterica

Giuseppe Boriani

Considerazioni sul rapporto causa-effetto



n°10 Giampiero Moscato

maggio 2024 *Infezioni CIED, ma quanto ci costano*
Serve correre per ridurre lutti e spese

Roma, 13 dicembre 2023

Infezioni Cied - Non una semplice passeggiata

I link agli interventi integrali



n°11 Vincenzo Schillaci

dicembre 2024 *Pacemaker-leadless dopo estrazione per infezione del dispositivo CIED*
Quali indicazioni? Quali risultati?

Giovanni Rovaris

Ematomi della tasca dopo impianto CIED. L'incidenza, i rischi di infezione, le cure

Matteo Bertini

Infezioni CIED, quanto ci aiutano

gli SCOREs di rischio infettivi?

Giuseppe Boriani

Intelligenza artificiale in Cardiologia

Una realtà con cui confrontarsi, ma... "quo vadis"?



n°12 Giampiero Moscato

novembre 2025 *Quei "malori improvvisi" dell'informazione*
Le fake news infettano democrazia e salute

Giuseppe Boriani

Eterogeneità dei sistemi sanitari e delle pratiche di rimborso per procedure e dispositivi in campo cardiovascolare in Europa

Matteo Bertini, Francesco Vitali

La puntura ascellare ecoguidata in futuro diventerà l'accesso di scelta per l'inserimento di elettrocateri

Angelo Pan, Alessia Zoncada, Carlo Mario Lombardi

La resistenza agli antibiotici. Dimensioni del problema e implicazioni per le infezioni CIED. Una revisione narrativa

Andrea Di Cori

Twiddler syndrome dopo impianto CIED

Incidenza e implicazioni cliniche

TYRX™ WRAP-IT STUDY

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

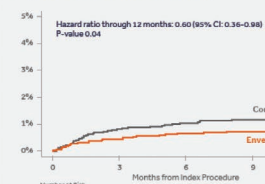
Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection

Khaldoun G. Tarakji, M.D., M.P.H., Suneet Mittal, M.D., Charles Kennergren, M.D., Ph.D., Ralph Corey, M.D., Jeanne E. Poole, M.D., Edward Schloss, M.D., Jose Gallastegui, M.D., Robert A. Pickett, M.D., Rudolph Evonich, M.D., François Philippon, M.D., Janet M. McComb, M.D., Steven F. Roark, M.D., Denise Sorrentino, M.D., Darius Sholevar, M.D., Edmond Cronin, M.B., B.Ch., B.A.O., Brett Berman, M.D., David Riggio, M.D., Mauro Biffi, M.D., Hafiza Khan, M.D., Marc T. Silver, M.D., Jack Collier, M.D., Zayd Eldadah, M.D., Ph.D., David J. Wright, M.D., Jeff D. Lande, Ph.D., Daniel R. Lescen, Ph.D., Alan Cheng, M.D., and Bruce L. Wilkoff, M.D., for the WRAP-IT Investigators*

Risultati

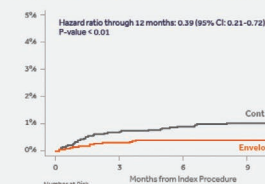
40% REDUCTION OF MAJOR INFECTIONS^{1,2}

Major CIED Infection Rate (%)



61% REDUCTION OF POCKET INFECTIONS^{1,2}

Major CIED Pocket Infection Rate (%)



75% of initial major CIED infections in the study were pocket infections.

*Tarakji K, et al. The World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial (WRAP-IT) to Reduce Cardiac Implantable Electronic Device Infection. Late-breaking abstract presented at ACC 2019; New Orleans, LA.
*Wilkoff B. The World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial (WRAP-IT) to Reduce Cardiac Implantable Electronic Device Infection. Late-breaking abstract presented at EHRA 2019; Lisbon, PT.

European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections—endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Antibiotic envelope in high-risk situations is recommended*



Antibiotic envelope

An antibacterial mesh envelope [TYRX™, Medtronic, MN, USA] has been developed, which locally releases minocycline and rifampin for a minimum of 7 days to prevent infections and biofilm formation and is fully absorbed in ~9 weeks. The WRAP-IT trial¹⁰ has shown that the envelope significantly reduces the incidence of CIED infection in high-risk patients (undergoing pocket or lead revision, generator replacement, system upgrade, or an initial CRT-D implantation) without a higher incidence of complications. A total of 6983 patients were randomized to receive the envelope or not, with a lower incidence of primary endpoints (infection resulting in system extraction or revision, long-term antibiotic therapy, or death) within 12 months after the CIED implantation in patients who received the envelope vs. controls: 0.7% and 1.2%, respectively (hazard ratio 0.60; 95% confidence interval 0.36-0.98; $P=0.04$).¹⁰ While the population treated showed benefit, the number of patients needed to treat to prevent one infection was high. The ex-

clusion of higher-risk patients (those treated with immunosuppressive treatments, with vascular access, or on dialysis) may have contributed to a lower-than-expected rate of infections (1.2%) also observed in other prospective studies.^{3,7,9} A heightened awareness of infection prevention when participating in prospective trials may also explain such low rates. Higher infection rates (2.3-3.4%), as observed in less-selected retrospective studies,^{11,12} would improve the overall cost-effectiveness of the envelope. Recommendation for the use of the antibacterial envelope is outlined in Table 4. The use should be individualized based upon presence of risk factors (Table 3) and the local incidence of CIED infections.

The use of other 'envelopes' (bioc scaffold or pericardium patches) for stabilization, antibiotic soaked gauze, etc. has not been rigorously studied and cannot be supported.



INFEZIONI PROTESICHE

*è un contributo alla cultura medico scientifica promosso da **TRX Italy***

n°13

settembre 2026

In questo numero:

Approfondimenti

Giuseppe Boriani

Ennio C.L. Pisanò

Aggiornamenti

Fabio Faltoni

Carlo Tascini