

# On Medicine

RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE QUADRIMESTRALE



**Intervista di Piernicola Garofalo**  
*La sindrome di Klinefelter*

- **Ernioplastica Tension-Free di ernia inguinale in anestesia locale, nostra esperienza**  
*Giovanni Petracca*
- **L'ablazione transcateretere nella terapia della fibrillazione atriale: indicazioni, efficacia e implicazioni medico legali**  
*Felice Civitillo U, Picciocchi E, Sullo A*
- **Scoperta di nuovi farmaci**  
*Ennio Ongini*



Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.



Copyright © 2017 by Sintesi InfoMedica S.r.l.  
Via Ripamonti, 89 - 20141 Milano (MI)  
Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301

OnMedicine - Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Direttore responsabile: Alberto De Simoni  
Marketing e vendite: Marika Calò

Gennaio 2017

## SOMMARIO

**4** INTERVISTA  
*Piernicola Garofalo*



**8** FOCUS  
**Ernioplastica Tension-Free di ernia inguinale in anestesia locale, nostra esperienza**  
*Giovanni Petracca*



**17** APPROFONDIMENTI



**L'ablazione transcateretere nella terapia della fibrillazione atriale: indicazioni, efficacia e implicazioni medico legali**  
*Felice Civitillo U, Picciocchi E, Sullo A*

**20** IL PARERE DEL FARMACOLOGO



**Scoperta di nuovi farmaci**  
*Ennio Ongini*

## BOARD SCIENTIFICO

**Giorgio Walter Canonica**  
*Allergologo*

**Antonio Ceriello**  
*Diabetologo*

**Aldo De Rosa**  
*Urologo*

**Fernando Di Benedetto**  
*Pneumologo*

**Marco Guelfi**  
*Ortopedico*

**Giovanni Carlo Isaia**  
*Geriatra*

**Antonio Simone Laganà**  
*Ginecologo*

**Giorgio Lambertenghi**  
*Ematologo*

**Giovanni Minisola**  
*Reumatologo*

**Vincenzo Montemurro**  
*Cardiologo*

**Donato Rosa**  
*Ortopedico*

**Raul Saggini**  
*Fisiatra*

**Leonardo Scarzella**  
*Neurologo*

**Enzo Silvestri**  
*Radiologo*

# Editoriale

De Simoni A

## Gentili lettori,

*On Medicine ricomincia un nuovo anno, l'undicesimo, con una grande novità. Visto il grande coinvolgimento dei lettori e dei professionisti medici che ci inviano i loro contributi da pubblicare - che ringraziamo di cuore per il supporto - On Medicine ha deciso di "crescere" diventando un trimestrale.*

*Questo ci permetterà di creare per quanti ci seguono un'ulteriore occasione di approfondimento e confronto, attraverso nuovi contenuti curati da specialisti di grande livello e sempre grazie al supporto del prestigioso Board interdisciplinare, che garantisce rigore scientifico alla nostra rivista.*

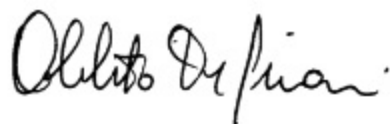
*Vi invitiamo quindi a leggere i nuovi articoli pubblicati, tra cui troverete un interessante approfondimento su indicazioni, efficacia e implicazioni medico-legali dell'ablazione transcateretere nella terapia della fibrillazione atriale e la dettagliata esperienza sull'ernioplastica Tension-Free di ernia inguinale in anestesia locale condotta presso l'Ospedale G. Jazzolino di Vibo Valentia, Focus di questo primo numero.*

*Ringraziamo il Professor Piernicola Garofalo, esperto Endocrinologo presso l'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti Villa Sofia e Vincenzo Cervello" di Palermo, che ci ha dedicato un'intervista aiutandoci a fare chiarezza sulla Sindrome di Klinefelter, condizione genetica frequente ma estremamente sottodiagnosticata. Lo "specialista" interpellato per un parere in questo primo numero è il Dottor Ennio Ongini, Farmacologo e Tossicologo che ci ha illustrato il difficile e complesso percorso di ricerca e sviluppo di un farmaco. Vi lasciamo ora liberi di sfogliare le "pagine" di questo nuovo numero, ricordandovi che anche l'archivio News e l'area Congressi sono in continuo aggiornamento.*

*Ringraziamo gli Autori che hanno collaborato alla realizzazione di questi contenuti e il Board scientifico di On Medicine per il prezioso supporto, concludendo con un arrivederci a pochissimo, sulle pagine del secondo numero della rivista.*

*Buona lettura,*

**Il direttore responsabile**



# La Sindrome di Klinefelter

Garofalo P



*La Sindrome di Klinefelter (SK) è una malattia genetica la cui caratteristica principale è la presenza di un cromosoma X accessorio rispetto al normale patrimonio genetico maschile, costituito da 46 cromosomi; il maschio affetto dalla sindrome viene quindi identificato per la presenza di 47 cromosomi, due cromosomi X e un cromosoma Y. Questa è la forma più frequente; esistono anche delle condizioni di mosaicismo, in cui coesiste un patrimonio normale 46,XY con un patrimonio 47,XXY, oltre a forme minori di aneuploidia del cromosoma X. Nella popolazione generale, le casistiche più ampie riportano una prevalenza attesa per nati maschi di 1/500-1/600. Pur essendo una condizione genetica così frequente; di fatto la sua acquisizione diagnostica è estremamente sottostimata: si pensi che, sulla base di questi dati, in Italia dovremmo avere un numero di Klinefelter pari a 50-*

*60.000. La diagnosi viene invece raggiunta in non più del 40-45% dei pazienti. Abbiamo intervistato sul tema il professor Piernicola Garofalo, dell'U.O.C. di Endocrinologia dell'A.O. Ospedali Riuniti V. Cervello di Palermo, che ci ha aiutato a fare chiarezza su questa condizione genetica così frequente ma estremamente sottodiagnosticata.*

## Professor Garofalo, quali sono le caratteristiche cliniche peculiari della Sindrome di Klinefelter?

Circa il 25% dei pazienti con SK viene riconosciuto perché nella fascia neonatale fino all'età adolescenziale emergono i primi piccoli segni della sindrome, particolarmente mutevoli nelle forme mosaico, che sono quasi irriconoscibili sul piano del fenotipo. Alla nascita vi può essere qualche piccolo segno indicatore che un Neonatologo esperto ha la capacità di riconoscere facilmente: testicoli ritenuti (5-8% dei casi), micropene, piccole ambiguità dei genitali esterni.

Il criptorchidismo è un segno da guardare sempre con sospetto alla nascita; molto spesso viene preso in considerazione, da parte dei Neonatologi e dei Chirurghi della prima infanzia, semplicemente come un danno estetico da correggere chirurgicamente, senza pensare che tale segno può rientrare in un corredo sintomatologico appannaggio di una condizione sindromica che si manifesterà nel corso degli anni. Il neonato affetto da criptorchidismo va quindi sempre sottoposto al parere di un esperto, che deciderà se avviarlo a un iter diagnostico più approfondito.

## Qual è l'iter che si può seguire per poter diagnosticare questa condizione?

In tutti i Centri che praticano la diagnosi prenatale, o che dispongano di una patologia prenatale, è presente un esperto di patologie genetiche in grado di fare un *counselling* pre- e postnatale; i Centri minori dovranno quindi fare riferimento a strutture che possano mettere a disposizione questi specialisti. Anche un Pediatra di famiglia che prende in cura un bambino con criptorchidismo deve pensare a cosa ci può stare dietro.

## Come si evolve la patologia nel tempo?

Nella prima infanzia e nell'età scolare possono cominciare a comparire piccole disabilità nascoste: apprendimento scolare non ottimale, piccoli difetti della memoria uditiva e a breve termine, irrequietezza; tutti piccoli segni che possono rappresentare i primi campanelli d'allarme. Gli individui affetti da SK possono presentare, inoltre, delle anomalie tipiche del linguaggio e piccole disabilità, fino a quadri di franca dislessia. Una buona équipe psico-pedagogica può quindi cominciare a individuare questi piccoli disturbi cognitivo-comportamentali, che si associano spesso a un'aumentata irascibilità fino a quadri di franca aggressività sia all'interno del gruppo scolare che nei contesti familiari. In età adolescenziale compare un altro pattern specifico per il riconoscimento della malattia: questi ragazzi cominciano a crescere più degli altri e presentano una sproporzione arti superiori/arti inferiori, con un'apertura delle braccia molto ampia, che supera l'altezza totale. Il fenotipo diventa particolarmente riconoscibile, anche da parte di un medico non esperto, soprattutto se i genitori non sono alti.

Un'altra caratteristica è quella della presenza di testicoli piccoli, che a 14-15 anni rimangono di 4-5 ml, come quelli di un bambino di 5 anni, e devono quindi far sospettare una condizione di ipogonadismo che, associata al fenotipo scheletrico e morfologico, deve portare alla diagnosi di sospetto per SK. La pubertà, tuttavia, procede spontaneamente in maniera regolare, con androgenizzazione e comparsa dei caratteri sessuali secondari; anche il pene presenta uno sviluppo adeguato.

Può esserci ginecomastia che, va ricordato, è presente fisiologicamente in forma transitoria in 1 individuo su 3 in età puberale, in ragazzi, quindi, esenti da qualsiasi patologia. La diagnosi di SK viene posta nel 10-15% dei casi in età adulta. Il segno principale è l'azoospermia; il punto di partenza è spesso l'infertilità di coppia, che porta all'esame del liquido seminale.

Non è tuttavia l'unica condizione che porta alla diagnosi; possono infatti anche essere presenti livelli di testosterone ridotti, astenia, sindrome metabolica (poiché l'ipogonadismo alla lunga porta a un'alterazione del pattern lipidico) e osteopenia, che è secondaria anch'essa all'ipogonadismo.

Nell'adulto con sospetto di SK devono essere valutati palpatariamente i testicoli, indagata la capacità di socializzazione, il profilo di soddisfacimento sessuale, il profilo psico-comportamentale, sì da comporre il mosaico completo della sindrome.

Da non sottovalutare, inoltre, la maggior probabilità di questi soggetti di andare incontro a malattie autoimmuni e a condizioni neoplastiche: le aneuploidie, ovvero la presenza di cromosomi accessori, infatti, favoriscono lo sviluppo di alcune neoplasie specifiche dell'epitelio germinale, specie in sedi ectopiche (polmonare, addominale), ma anche di neoplasie del sistema linfopoietico e di tumori mammari.

Un altro aspetto tipico presente nell'adulto è quello relativo alle performances sessuali; questi soggetti sono inoltre caratterizzati da insicurezze associate a un profilo d'ansia che ne limita le prestazioni anche in ambito professionale e sociale. Anche questo aspetto psicosociale può essere una finestra di accesso che permette una diagnosi tardiva di SK, e andrebbe sempre ricordata agli Psichiatri e a coloro che si occupano di disturbi di personalità la possibilità che dietro a una di queste situazioni ci sia una SK mai diagnosticata. Arrivare a una diagnosi nell'adulto può essere risolutivo per quanto riguarda gli aspetti psicologici: può consentire una riorganizzazione della propria progettualità, e, per esempio nel caso dell'infertilità, a intraprendere percorsi diversi (adozione, donazione di gameti maschili all'esterno della coppia) di genitorialità.

## Cosa c'è di nuovo nei trattamenti di questa Sindrome?

Le terapie dei vari ambiti sono mirate alle diverse tipologie di disturbo. Da sempre il presidio farmacologico principe della SK è rappresentato dalla terapia con testosterone, anche se prescritto con obiettivi diversi a seconda delle fasi della vita.

In epoca puberale può servire a ridurre la ginecomastia e l'alta statura, oltre a migliorare la comparsa dei caratteri sessuali secondari.

Il testosterone, infatti, è talvolta carente già in questa prima fase, e deve essere rimpiazzato in modo adeguato anche ai fini della preservazione della fertilità residua.

Nell'adulto l'ipotestosteronemia è responsabile di gran parte delle sequele associate alla sindrome, anche se bisogna ricordare che solo due terzi dei pazienti con SK presentano una carenza marcata di questo ormone. La terapia sostitutiva è inoltre utile per le condizioni morbose ad essa correlate a livello di osso, muscolo, massa magra, peso corporeo, pattern lipidico.

I testicoli dei pazienti con SK presentano diversi gradi di alterazione a carico delle varie componenti; in particolare il tessuto germinale gradualmente perde la capacità maturativa spermatozoaria.

Il danno si verifica rapidamente, nel giro di 2-3 anni a cavallo del periodo puberale; per questo motivo si è molto puntato sulla possibilità di recuperare spermatozoi o anche spermatogoni, cioè spermatozoi non maturi, in questa fascia di età allo scopo di ottenere il materiale genetico necessario per consentire una fecondazione ovocitaria *in vitro* ed il conseguente ottenimento di embrioni da impiantare.

Le tecniche in atto sono soprattutto due; la prima consiste nel recupero degli spermatozoi dal liquido seminale, se ciò non è possibile si ricorre alla biopsia testicolare con tecnica TESE o micro-TESE, cioè un intervento microchirurgico con il quale si preleva del tessuto testicolare per estrarne spermatozoi maturi o forme immature che possono essere arricchite *in vitro* e portate a maturazione per un'eventuale iniezione intracitoplasmatica nell'ovocita.

Non bisogna mai dire ai pazienti, o ai loro genitori, che non potranno avere figli: non va dimenticato che questo è uno degli aspetti più drammatici della sindrome.

## Che ruolo ha la rete assistenziale nella gestione clinica dei pazienti con SK?

Per gli aspetti proteiformi della sindrome, e per la presentazione cadenzata nel tempo delle varie complicanze, è importante che gli osservatori della rete assistenziale siano tutti allertati: il neonatologo, prima ancora il genetista per il *counselling* in utero, poi il Pediatra di famiglia, che deve sapere che questo bambino è come gli altri ma può presentare alcuni piccoli "minus" fisici o comportamentali.

Il regista rimane il Medico di famiglia, che è fortemente coinvolto. La SK non è una condizione sindromica da affidare ai Centri per le malattie rare; sarebbe un grave errore strategico, soprattutto perché, in realtà, la Sindrome di Klinefelter non è una malattia rara.

Il Pediatra ha una grande responsabilità perché ha l'opportunità di fare la diagnosi, in quanto osserva l'individuo dalla nascita ai 14 anni e detiene, pertanto, tutta la longitudinalità dell'evenienza clinica che lo specialista magari non ha, dal momento che spesso viene consultato per un problema singolo.

Lo specialista diventa gestore solo delle situazioni più esasperate, soprattutto relativamente alla patologia riproduttiva e alle tecniche di procreazione assistita, alla prevenzione e al trattamento della sindrome metabolica, che può comportare obesità, ipertensione, dislipidemia e ridotta tolleranza ai carboidrati.

## Qual è il ruolo delle Associazioni di pazienti?

Per poter fare dell'informazione corretta, sana e non allarmistica il miglior veicolo sono i pazienti stessi. In termini di consapevolezza, un conto è che il medico vada a spiegare cosa sono le malattie, un conto è che un paziente racconti di sé, della propria storia e del percorso che ha seguito, delle risposte che ha trovato; quindi, non c'è nulla di meglio che la rete di informazione sia costituita dai pazienti e che sia una rete assolutamente laica, non influenzata dai professionisti del settore.

Il medico può, al massimo, fungere da facilitatore della comunicazione.

Questo è il mio punto di vista per quanto riguarda il rapporto che noi sanitari dobbiamo avere con le associazioni di pazienti: aiutarli a farli crescere, esserne il lievito per poi scomparire; non pensare di farne un'altra ribalta, perché apporteremmo un ulteriore danno a persone che sono già state segnate per altri aspetti dalla vita.

Le associazioni di pazienti vanno seguite, aiutate nel posizionamento sociale, nell'attività e nelle scelte motivazionali. I pazienti dovrebbero aderire non solo per avere un luogo di contenimento delle proprie ansie, ma per poter essere di

aiuto agli altri. Un'associazione di pazienti se funziona bene ha una grande responsabilità, perché è in grado di arrivare dove il medico non può arrivare e ha anche la capacità di interagire sul piano della prescrivibilità dei farmaci.

A questo proposito, esistono delle formulazioni di testosterone transdermiche, o iniettive trimestrali, che assicurano livelli più fisiologici dell'ormone, evitando l'esposizione a grandi picchi. Queste formulazioni in Italia non sono ancora erogabili gratuitamente per la lentezza della burocrazia e perché troppo costose. È stato possibile ottenere l'erogabilità di queste terapie per la SK perché presenti nel registro malattie rare; l'ombrello dell'associazionismo in questo caso ha esercitato una funzione protettiva insostituibile, soprattutto in un tempo di grande razionalizzazione delle risorse quale è quello presente.

*Intervista con Piernicola Garofalo*

*U.O.C. di Endocrinologia,*

*A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia e Vincenzo Cervello, Palermo*

# Ernioplastica Tension-Free di ernia inguinale in anestesia locale, nostra esperienza

Petracca G

## Introduzione

Ogni anno in tutto il mondo vengono effettuati circa venti milioni di interventi chirurgici per ernia inguinale primitiva o ricorrente e l'ernioplastica *tension-free* rimane una delle procedure più effettuate nei reparti di chirurgia.<sup>1</sup> Diversi studi hanno dimostrato la superiorità del metodo *tension-free* rispetto alle riparazioni classiche, in termini di percentuali di recidive, morbilità post-operatoria e soddisfazione del paziente.<sup>2</sup> L'anestesia locale, nei Centri dedicati al trattamento delle ernie, è considerata il metodo di scelta, mentre nella pratica chirurgica generale essa è impiegata solo nel 5-8% dei pazienti, generalmente per la paura del dolore intra-operatorio.<sup>3-6</sup> I vantaggi dell'anestesia locale sono rappresentati dalla semplicità, dalla sicurezza, dalla durata dell'analgesia post-operatoria, dalla mobilizzazione precoce, dai bassi costi e dalla minor incidenza di potenziali effetti cardiovascolari osservati con l'anestesia loco-regionale (spinale, epidurale) o generale. Studi recenti hanno riportato che l'anestesia locale sembrerebbe essere associata a un maggiore rischio di recidive,<sup>7</sup> sebbene questi risultati hanno evidenziato che ciò si verifica più spesso dopo riparazione di ernie primitive rispetto alla riparazione di ernie recidive.<sup>5,8</sup> Scopo di questo studio è descrivere l'ernioplastica *tension-free* di ernia inguinale in anestesia locale con approccio anteriore, al fine di valutare la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia della riparazione in elezione delle ernie inguinali e il loro esito in termini di recidiva e di dolore inguinale cronico.

## Materiali e metodi

Abbiamo analizzato in retrospettiva le cartelle cliniche di tutti i pazienti ricoverati dal Gennaio 2010 fino ad Aprile 2011 con diagnosi di ernia inguinale che sono stati sottoposti a ernioplastica elettiva *tension-free* con approccio anteriore in anestesia locale. Dopo aver ottenuto il consenso scritto, tutte le procedure chirurgiche sono state avviate in anestesia locale. A tutti i pazienti è stata effettuata la profilassi antibiotica "breve termine" con ceftazidime, di solito somministrata un'ora prima dell'intervento. Nei pazienti ad alto rischio è stata somministrata eparina a basso peso molecolare per prevenire la trombosi venosa profonda. I pazienti sono stati mobilizzati precocemente dopo l'intervento chirurgico e sono stati generalmente dimessi dopo un periodo di osservazione di 6-24 ore. Nei casi in cui è stato utilizzato un drenaggio in aspirazione, questo è stato rimosso il giorno della dimissione. Dopo la dimissione, i pazienti sono stati seguiti in regime ambulatoriale a una settimana, a un mese e a tre mesi. Sono stati registrati sia il tempo operatorio che la durata della permanenza in ospedale dopo l'operazione. I tassi di recidiva sono stati determinati dall'esame clinico. Sono stati presi in esame anche gli effetti delle malattie associate, le complicanze e il dolore inguinale cronico.



## Tecnica operatoria

L'anestesia locale è stata effettuata con la tecnica proposta da Amid, con il blocco combinato del nervo ileo-inguinale.

1. *Iniezione alla spina iliaca anteriore superiore.* Circa 5-10 ml di miscela vengono iniettati 2-3 cm medialmente alla spina iliaca anteriore superiore per ottenere il blocco dei nervi ileo-inguinale, ileo-ipogastrico e genito-femorale (Figura 1).



Figura 1

2. *Infiltrazione sottocutanea.* Circa 5 ml di miscela sono infiltrati lungo la linea di incisione usando un ago 25 G lungo 5 cm inserito nel sottocute parallelamente alla superficie cutanea. Si continua l'infiltrazione avanzando l'ago. La somministrazione della sostanza deve sempre essere preceduta dall'aspirazione per evitare la somministrazione intravasale. Questo step blocca le terminazioni nervose sottocutanee e riduce il disagio dell'infiltrazione intradermica, che è la fase più fastidiosa dell'anestesia locale.
3. *Iniezione intradermica (realizzazione del pomfo cutaneo).* L'ago precedentemente inserito nel piano sottocutaneo viene lentamente ritirato fino a quando la punta dell'ago non raggiunge il livello intradermico. A questo punto, senza estrarre l'ago completamente, viene eseguita l'infiltrazione intradermica e la formazione del pomfo cutaneo con circa 3 ml di miscela lungo la linea di incisione. È stata suggerita l'aggiunta di una soluzione di bicarbonato che aumenta il pH della miscela e quindi riduce il bruciore della iniezione intradermica (Figura 2).

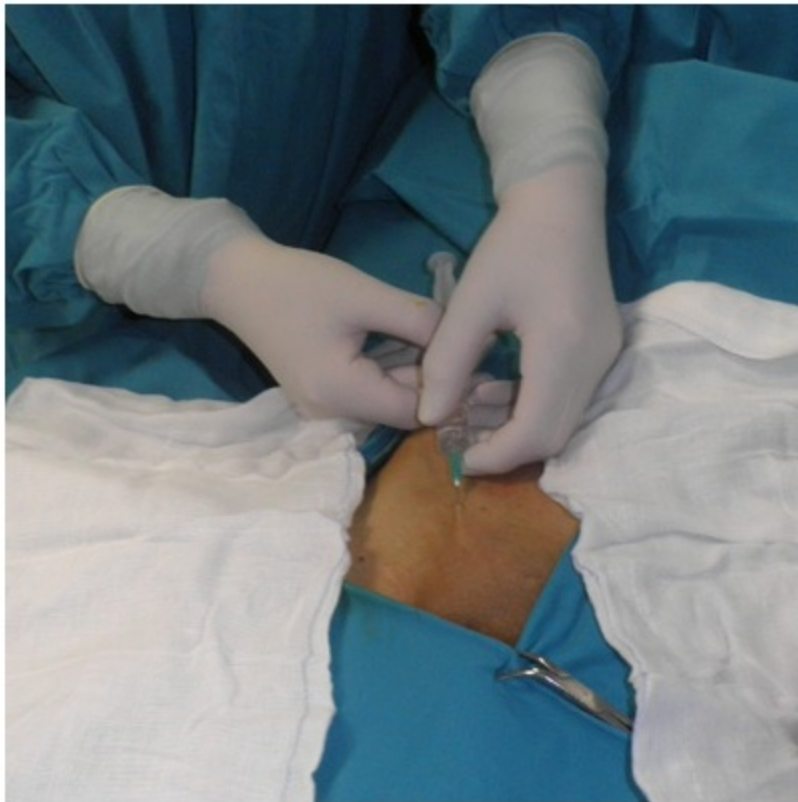


Figura 2

4. *Iniezione sottocutanea profonda.* 10 ml di miscela vengono iniettati nel tessuto sottocutaneo profondo mediante inserzione verticale dell'ago rispetto al piano cutaneo per circa 2 cm. Anche in questo caso prima dell'iniezione della miscela bisogna sempre aspirare.
5. *Infiltrazione della fascia.* Circa 8-10 ml di miscela anestetica viene iniettata immediatamente sotto l'aponeurosi del muscolo grande obliquo esterno. Questa iniezione nel canale inguinale chiuso anestetizza i tre nervi che decorrono in tale sede. Inoltre, si separa l'aponeurosi obliqua esterna dal nervo ileo-inguinale sottostante, diminuendo così la probabilità che il nervo venga lesionato durante l'incisione dell'aponeurosi (Figura 3).



6. *Iniezione del tubercolo pubico e del sacco erniario.* Occasionalmente l'infiltrazione di pochi ml di miscela a livello del tubercolo pubico e del sacco erniario si rende necessaria per ottenere una anestesia locale completa. Un maggiore prolungamento dell'anestesia locale può essere ottenuta spruzzando 10 ml di miscela con l'aggiunta di adrenalina nel canale inguinale prima della chiusura della fascia aponeurotica, del tessuto sottocutaneo e della cute.

Viene individuato il nervo ileo-inguinale e salvaguardato (Figura 4). Isolato il sacco erniario (Figura 5), questo viene aperto (Figura 6), sezionato e affondato.



Figura 4

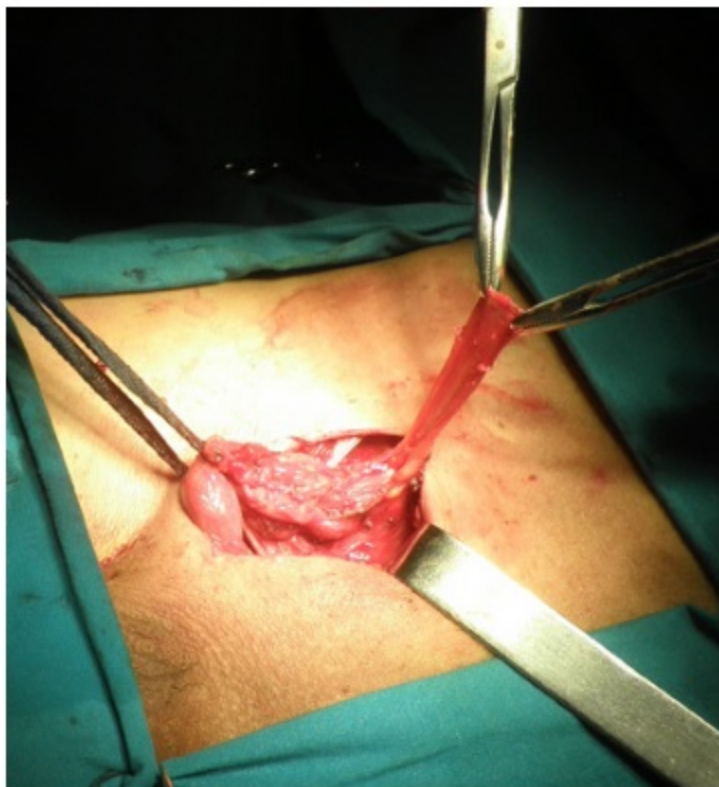


Figura 5



Figura 6

Si confeziona la plastica erniaria secondo la tecnica *tension-free* di Lichtenstein con rete in polipropilene (Figura 7).



Figura 7

Si procede quindi con la chiusura della fascia aponeurotica, il posizionamento di un drenaggio, se occorre, e la chiusura a strati del sottocutaneo e della cute (Figure 8-9).

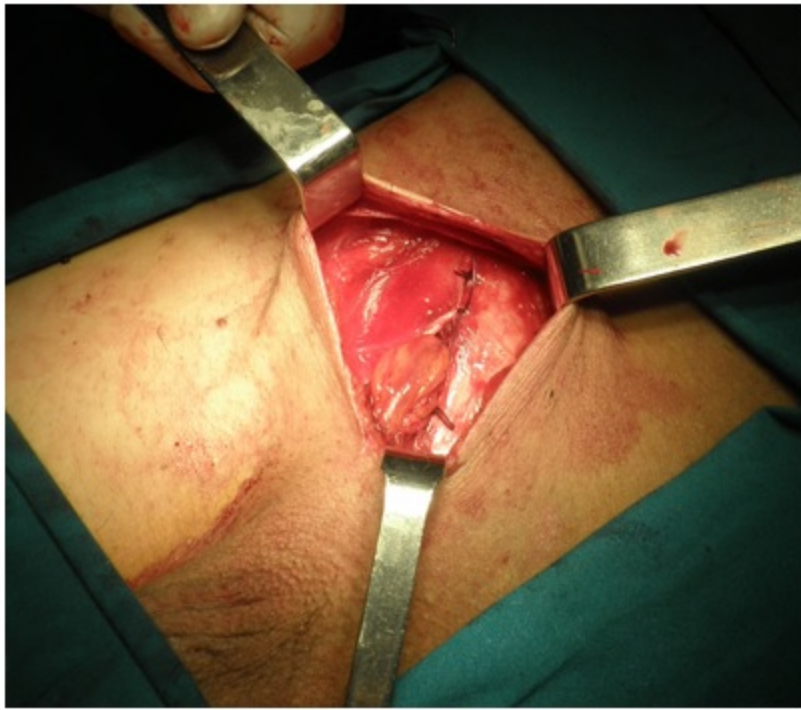


Figura 8



Figura 9

La manipolazione delicata e l'assenza di trazione eccessiva dovrebbero essere praticate per ridurre al minimo le possibilità di danneggiare il funicolo spermatico. L'incidenza dell'atrofia testicolare può essere significativamente ridotta isolando il sacco erniario in alto nel canale inguinale, suturando la parte prossimale e lasciando la parte distale in sede, così da evitare la dissezione dal funicolo. Il dolore cronico inguinale dev'essere visto come un endpoint essenziale quando si esaminano i risultati della chirurgia erniaria. Nella nostra serie abbiamo avuto un solo caso (4%) di paziente con dolore inguinale cronico. Si verifica più frequentemente nelle recidive e la sua incidenza aumenta se viene adottato

l'approccio anteriore, soprattutto a causa dell'estesa dissezione che si deve attuare con tale metodica. L'uso dell'anestesia locale, limitando la dissezione nel canale inguinale, potrebbe essere utile a ridurre l'incidenza del dolore cronico disabilitante.

## Risultati

Da Gennaio 2010 ad Aprile 2011 abbiamo sottoposto a intervento chirurgico di ernioplastica *tension-free* 30 pazienti adulti per ernia inguinale primitiva: 24 di sesso maschile e 6 di sesso femminile, con età media di 44 anni (range 18-85). L'ernia inguinale era monolaterale in 29 pazienti (97%) e bilaterale in 1 paziente (3%). In 27 soggetti (90%) l'ernia era riducibile, in 3 casi (10%) era cronicamente intasata. L'anestesia locale è stata utilizzata in tutti i pazienti. In nessun caso si è passati dall'anestesia locale a quella generale per concludere la procedura in modo sicuro a causa del disagio intra-operatorio o del dolore. Tutti i pazienti sono stati trattati secondo la tecnica *tension-free* di Lichtenstein. Il sacco erniario è stato disseccato e aperto in 25 casi (83%), nei rimanenti 5 (17%) è stato semplicemente isolato e affondato. Non sono state registrate complicanze intra-operatorie, né locali né generali. Il tempo medio dell'intervento è stato di 50 minuti (35-90 min.). Un drenaggio in aspirazione è stato posizionato in 11 pazienti (37%) e rimosso dopo 24 ore. Il dolore post-operatorio è stato minimo e facilmente controllabile con l'uso di un solo analgesico nelle prime 48 ore. Non si è verificato alcun caso di sanguinamento venoso dai vasi epigastrici inferiori, per cui non è stato necessario reintervenire. Ci sono stati 3 casi (10%) di ritenzione acuta di urina. Abbiamo osservato un solo caso di ematoma scrotale, nessuno di infezione della ferita, di orchite e di atrofia testicolare. Dopo 3 mesi dall'intervento si è verificato un caso con nevralgia inguinale di tipo cronico. Nessun caso di mortalità. Il tempo medio di ricovero è stato di 16 ore (range 10-28 ore). Dopo un follow-up medio di tre mesi non si è verificata alcuna recidiva. Dolore inguinale persistente si è verificato in un solo paziente. Non ci sono state correlazioni statisticamente importanti tra comorbidità preoperatoria, tipo di ernia, tempo operatorio e recidive. Non ci sono state nemmeno correlazioni tra complicanze post-operatorie immediate o tardive.

## Discussione

La riparazione dell'ernia inguinale è l'intervento più comune effettuato dai chirurghi generali. Da quando Bassini<sup>1</sup> descrisse per la prima volta il suo metodo rivoluzionario per la riparazione dell'ernia, numerose tecniche e varianti sono state sperimentate con risultati variabili. La tecnica di Lichtenstein con *mesh tension-free* ha aperto una nuova era nella riparazione delle ernie inguinali in termini di tassi di recidiva, morbilità post-operatoria e soddisfazione del paziente.<sup>2</sup> Sono stati osservati pochi casi di recidiva dopo intervento primario con *mesh* rispetto ai trattamenti tradizionali. I vantaggi della riparazione con *mesh* rispetto alle riparazioni tradizionali, tuttavia sembrerebbero essere più apparenti che reali. Recenti studi hanno dimostrato che entrambe le procedure hanno presentato un aumento lineare dei tassi di reintervento, che è stato ritardato di due anni nei portatori di *mesh* rispetto ai non portatori di protesi, indicando così più un problema biologico di rimodellamento della cicatrice piuttosto che un problema di tecnica operatoria.<sup>9</sup> L'esito a lungo termine dell'ernioplastica generalmente si ritiene non essere influenzato dal metodo di anestesia usato,<sup>8</sup> anche se studi recenti hanno dimostrato che l'anestesia locale è associata a un rischio leggermente più elevato di recidiva.<sup>7,10,11</sup> Questo dato sembra essere associato più alle riparazioni delle ernie primarie che a quelle recidive.<sup>8</sup> Questa associazione, se confermata da studi prospettici randomizzati, potrebbe essere spiegata col fatto che l'anestesia locale viene utilizzata prevalentemente nei soggetti ad alto rischio nei quali l'anestesia generale è controindicata per problemi emodinamici. Di fatto, l'età dei pazienti e altri fattori di rischio, quali il fumo, il tipo di ernia e la presenza di comorbidità, possono influenzare i risultati a breve e lungo termine.<sup>9</sup> Questo fatto è molto importante, non solo per il tipo di riparazione chirurgica più adeguato, ma anche per il tipo di anestesia più sicuro da effettuare al paziente. L'uso dell'anestesia locale monitorata è particolarmente indicato nei pazienti adulti con patologie correlate recidive.<sup>5</sup> Ci sono delle evidenze considerevoli a supporto dell'uso dell'anestesia

locale nei pazienti ad alto rischio, non solo per la sua semplicità, sicurezza, analgesia post-operatoria più lunga, mobilitazione più precoce e bassi costi ma soprattutto per la riduzione degli effetti cardiovascolari legati all'anestesia regionale o generale.<sup>8,12,13</sup> In effetti complicanze cardiovascolari, polmonari e urinarie possono verificarsi dopo intervento per ernioplastica, specialmente se tale procedura viene eseguita in anestesia regionale o generale.<sup>14</sup> La decisione di sottoporre a intervento in anestesia locale i pazienti ASA III-IV è quindi consigliabile. Inoltre, l'anestesia locale comporta un periodo di ricovero più breve. Questo è un vantaggio non trascurabile perché riduce la possibilità di infezioni nosocomiali e consente un rapido ritorno alle attività quotidiane. Nonostante i notevoli vantaggi della tecnica è stupefacente osservare come la stessa sia poco praticata al di fuori dei Centri dedicati. La mancanza di esperienza, le preferenze personali e la paura di creare disagio e dolore al paziente durante l'intervento potrebbero spiegare il suo uso limitato tra i chirurghi generali.<sup>15,16</sup> Infatti, i numerosi metodi di ernioplastica attualmente proposti possono essere eseguiti in modo efficiente e sicuro in anestesia locale. Una controindicazione relativa all'uso dell'anestesia locale può essere il riconoscimento pre-operatorio di irriducibilità, a causa dell'elevato tasso di conversione in anestesia. Nella nostra serie 3 pazienti (10%) avevano una ernia cronicamente intasata ma non per questo si è deciso di convertire l'intervento in anestesia generale.

## Conclusioni

Concludiamo dicendo che l'uso dell'anestesia locale è indicato nell'ernia inguinale recidiva non solo per la sua semplicità sicurezza e più lunga analgesia postoperatoria, ma soprattutto per la mancanza di potenziali effetti cardiovascolari osservati con l'anestesia generale. Essa consente la separazione dell'aponeurosi del muscolo obliquo esterno dai tessuti sottostanti (muscoli e *mesh*) e dal nervo ileo-inguinale, se presente, limitando l'estensione della dissezione riducendo così le complicanze e il dolore inguinale cronico post-operatorio.

*A cura di:*

*Petracca G*

*Dirigente medico Reparto di Chirurgia Generale*

*Ospedale Civile "G. Jazzolino" – Vibo Valentia*

## Bibliografia

1. Bassini E. Sulla cura radicale dell'ernia inguinale. Arch Soc Ital Chir. 1887;4:380-8.
2. Shulman AG, Amid PK, Lichtenstein IL. The safety of mesh repair for primary inguinal hernia: results of 3,019 operations from five diverse surgical sources. Am Surg. 1992;58:25-7.
3. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. Local anaesthesia for inguinal hernia repair step-by-step procedure. Ann Surg. 1994;220:735-7.
4. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. Simultaneous repair of bilateral inguinal hernias under local anaesthesia. Ann Surg. 1996;223:249-52.
5. Callesen T, Bech K, Kehlet H. One thousand consecutive inguinal hernia repairs under unmonitored local anaesthesia. Anesth Analg. 2001;93:1373-6.
6. Kark AE, Kurzer MN, Belsham PA. Three thousand one hundred seventyfive primary inguinal hernia repairs: advantage of ambulatory open mesh repair in local anaesthesia. Am Coll Surg. 1998;186:447-55.
7. Sorensen LT, Friis E, Jorgensen T et al. Smoking is a risk factor for recurrence of groin hernia. World J Surg. 2002;26:397-400.

8. Nordin P, Haapaniemi S, van Der Linden W et al. Choice of anaesthesia and risk of reoperation for recurrence in groin hernia repair. *Ann Surg.* 2004;240:187-92.
9. Klinge U, Krones CJ. Can we be sure that the meshes do improve the recurrence rates? *Hernia.* 2005;9:1-2.
10. Kingsnorth AN, Britton BJ, Morris BJ. Recurrent inguinal hernia after local anaesthetic repair. *Br J Surg.* 1981;68:273-5.
11. Morris GE, Jarrett PE. Recurrence rates following local anaesthetic day case inguinal hernia repair by junior surgeons in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl.* 1987;69:97-9.
12. O'Dwyer PJ, Serpell MG, Millar K et al. Local or general anaesthesia for open hernia repair: a randomized trial. *Ann Surg.* 2003;237:574-9.
13. Andersen FH, Nielsen K, Kehlet H. Combined ilioinguinal blockade and local infiltration anaesthesia for groin hernia repair: a double-blind randomized study. *Br J Anaesth.* 2005;94:520-3.
14. Nehme AE. Groin hernias in elderly patients. Management and prognosis. *Am J Surg* 1983; 146: 257-60.] [20. Young DV. Comparison of local, spinal, and general anaesthesia for inguinal herniorrhaphy. *Am J Surg.* 1987;153:560-3.
15. Hair A, Duffy K, McLean J et al. Groin hernia repair in Scotland. *Br J Surg.* 2000;87:1722-6.
16. Gianetta E, Cuneo S, Vitale B et al. Anterior tensionfree repair of recurrent inguinal hernia under local anaesthesia: a 7-year experience in a teaching hospital. *Ann Surg.* 2000;231:132-6.



# L'ablazione transcateretere nella terapia della fibrillazione atriale: indicazioni, efficacia e implicazioni medico legali

Felice Civitillo U, Picciocchi E, Sullo A

## Introduzione

L'ablazione transcateretere (AT), sebbene da tempo tra le opzioni terapeutiche, è ancora poco utilizzata nella terapia della fibrillazione atriale (FA): solo il 5% dei pazienti affetti da FA parossistica ed il 4% di quelli con FA persistente è sottoposto alla procedura.<sup>1</sup>

Negli ultimi anni il numero delle procedure è aumentato, pur esistendo ancora disparità di allocazione geografica e dei tempi di attesa dei Centri che la praticano.<sup>2-3</sup>

Una maggiore e più omogenea diffusione della metodica, che troverebbe la sua giustificazione nella maggiore possibilità di controllo del ritmo sinusale rispetto agli antiaritmici, oltre che in un sensibile miglioramento dei sintomi, potrebbe essere determinata da una maggiore conoscenza degli aspetti peculiari della procedura, delle sue indicazioni e delle implicazioni medico-legali, soprattutto in relazione al consenso informato.

## Indicazioni

L'AT ha dimostrato di essere efficace nel mantenere il ritmo sinusale e ridurre le recidive di FA determinando un notevole miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, sebbene sia ancora da dimostrare un impatto positivo su riduzione della mortalità, incidenza dello stroke e morbilità in generale.<sup>3-5-6</sup>

La selezione dei pazienti è fondamentale per ottenere i migliori benefici. È necessario valutare il tipo di FA, la presenza di una cardiopatia sottostante, i farmaci assunti e non da ultimo le preferenze del paziente.<sup>4-5-8</sup>

I migliori risultati si ottengono nei soggetti con FA parossistica,<sup>7</sup> di età <60 anni, senza cardiopatia strutturale e con normali dimensioni dell'atrio sinistro.<sup>5-6-8</sup> In questo *subset* di pazienti l'ablazione è indicata anche come terapia di prima linea senza un preliminare tentativo di conversione con antiaritmici. L'approccio precoce, soprattutto nel giovane paziente, riduce significativamente le recidive in quanto previene le modificazioni elettrofisiologiche e strutturali conosciute come "remodelling atriale" che, modificando il substrato aritmico, lo rende più resistente all'ablazione e spiega la minore efficacia nelle forme persistenti soprattutto se insorte da più di dodici mesi. Nella FA persistente i risultati sono meno buoni, soprattutto nei pazienti più anziani, ipertesi, con cardiopatia strutturale, atrio sinistro notevolmente dilatato, evidenza di fibrosi alla RMN, obesità e OSAS.<sup>5-6</sup>

La AT potrebbe essere presa in considerazione al ripristino del ritmo sinusale della FA persistente, con la cardioversione elettrica, o dopo aver invano tentato il controllo del ritmo con farmaci antiaritmici.

L'ablazione può essere proposta anche nei pazienti con insufficienza cardiaca aggravata o causata dalla stessa FA, sebbene in questo sottogruppo si registrino più frequenti recidive.

Una non indicazione è proporre l'ablazione in soggetti con FA come alternativa alla terapia anticoagulante, o con l'intento di sospenderla dopo che la procedura ha ripristinato il ritmo sinusale, o infine in quanti presentano controindicazioni alla terapia anticoagulante.

## Efficacia

Miglioramento dei sintomi e prevenzione del tromboembolismo sono gli obiettivi da perseguire con la terapia nei soggetti con FA, nei quali la qualità di vita è particolarmente compromessa.<sup>6</sup>

Le strategie farmacologiche tese sia al controllo del ritmo che della frequenza si sono dimostrate non vincenti perché gravate da una limitata efficacia e da frequenti complicanze.<sup>3-7</sup>

Nel confronto con gli antiaritmici l'ablazione presenta una efficacia maggiore nel controllo del ritmo a un anno dalla singola procedura (66-89% vs 9-58%).<sup>9-10</sup> La superiorità viene confermata anche nella metanalisi degli stessi trial, che riporta una efficacia del 77,8% per l'ablazione e del 22,3% per gli antiaritmici. La metanalisi ha considerato anche studi non randomizzati,<sup>11-12</sup> mostrando un'efficacia per l'ablazione del 57% e del 77% rispettivamente dopo singola e dopo multiple procedure. L'efficacia saliva ulteriormente se si utilizzavano anche i farmaci per il controllo del ritmo. E tanto con un minor costo in termini di complicanze maggiori: per l'ablazione erano intorno al 5%, contro il 30% degli antiaritmici. Tali dati si applicano principalmente a pazienti con FA parossistica dopo il fallito utilizzo di almeno un farmaco antiaritmico.

Recentemente due studi hanno valutato il ruolo dell'ablazione come terapia di prima linea nella forma parossistica. I risultati del RAAFT 2<sup>13</sup> hanno mostrato una riduzione significativa di tachiaritmie atriali a 2 anni nel braccio ablazione e il MANTRA PAF ha mostrato una riduzione del burden di fibrillazione a 24 mesi e un migliore controllo dei sintomi nei pazienti trattati con approccio invasivo.

Il SARA Study,<sup>14</sup> trial randomizzato, ha mostrato una migliore efficacia dell'ablazione anche nella FA persistente (esclusa la forma *long standing*) dopo il fallimento di almeno un antiaritmico, rispetto alla terapia farmacologica da sola. Le recidive di FA nei primi 3 mesi dopo la procedura non indicano un insuccesso terapeutico. Infatti, nel 60% dei casi queste non si ripresentano a distanza, dal momento che spesso la causa è di natura infiammatoria o autonoma e non implica una mancata deconnessione delle vene polmonari.

L'utilizzo di farmaci antiaritmici nei primi tre mesi riduce le recidive ma non modifica l'outcome a lungo termine; sebbene raramente sia necessaria una nuova procedura di ablazione precocemente. È preferibile effettuare un tentativo di cardioversione elettrica per ristabilire il ritmo sinusale ed eventualmente utilizzare farmaci antiaritmici per mantenerlo fino al termine del "*blanking period*". Dopo i primi tre mesi, circa il 20-40% dei pazienti va incontro a una nuova procedura di ablazione, che incrementa l'efficacia del 10-15% rispetto al primo e/o a un singolo tentativo.

Generalmente il motivo principale del fallimento è la riconnessione delle vene polmonari. Dati recenti apparsi in Letteratura indicano che le recidive possono verificarsi anche molto tardivamente, 1 o 2 anni dopo la procedura, portando un 10-20% dei pazienti a effettuare nuovamente la procedura. Anche nelle recidive molto tardive il meccanismo fisiopatologico di base sembra essere legato, nella maggior parte dei casi, alla riconnessione delle vene polmonari.

## Tecnica

L'ablazione mira a realizzare l'isolamento elettrico delle vene polmonari dal tessuto miocardico circostante, utilizzando principalmente due forme di energia: la radiofrequenza o la crioterapia.

La fisiopatologia della FA si basa su due elementi essenziali, che sono il *trigger* e il substrato.

Il *trigger* è l'elemento che dà inizio all'aritmia, ma nella gran parte dei casi non è ciò che la sostiene: pertanto esso acquista un ruolo predominante nelle forme parossistiche. Il substrato è invece essenziale nel mantenere la FA: pertanto diviene predominante nelle forme persistenti e permanenti.

Il *trigger* è localizzato nella maggior parte dei casi a livello delle vene polmonari ed è costituito da fibre di miociti atriali circondate da tessuto fibroso che si estendono all'interno delle vene e che mostrano attività di *firing rapido*. In alcuni casi il *trigger* può localizzarsi a livello del seno coronarico, delle vene cave o del legamento di Marshall; infine può essere costituito da altre aritmie sopraventricolari.

Il substrato è dato dall'insieme delle caratteristiche elettriche e anatomiche dell'atrio, che consente il perpetuarsi della fibrillazione anche quando lo stimolo del *trigger* è cessato.

Il target che viene ricercato comunemente nell'ablazione è l'isolamento elettrico delle vene polmonari, dimostrando un blocco bidirezionale. Le vene polmonari costituiscono il *trigger* più frequente e spesso anche il substrato, dal momento che oltre a costituire la sede del *firing* possono ospitare circuiti di rientro o di esaltato e persistente automatismo. Il mappaggio dei potenziali all'interno delle vene polmonari viene usualmente effettuato con un catetere circolare multielettrodo o con un catetere *basket* che consente un mappaggio anche longitudinale della vena polmonare. L'anatomia dell'atrio sinistro viene ricostruita grazie a sistemi di mappaggio tridimensionale che forniscono la mappa elettroanatomica dell'atrio. Per migliorare l'accuratezza della ricostruzione dell'atrio e quindi l'outcome della procedura, il sistema di mappaggio può essere integrato con immagini TC o MRI ottenute in precedenza. Nuove informazioni integrate possono essere ottenute grazie ai sensori di contatto localizzati sul catetere ablatore che consentono di migliorare l'efficacia delle lesioni minimizzando il rischio di perforazione.

Nelle forme persistenti, soprattutto quelle di lunga durata, oltre all'isolamento delle vene polmonari possono essere aggiunte lesioni lineari a livello del tetto dell'atrio, della parete posteriore, dell'istmo mitralico o possono essere eliminati i potenziali atriali frammentati. È controversa l'utilità di aggiungere queste lesioni a livello atriale, dal momento che aumentano il rischio di complicanze e soprattutto di sviluppare forme di *flutter* atriale atipico o tachicardia atriale.

Le lesioni durante la procedura di ablazione possono essere effettuate "*point-by-point*" con l'erogazione prevalentemente di radiofrequenza e con l'assistenza di sistemi di mappaggio per localizzare la regione antrale delle vene o con metodiche "*one shot*". Le più utilizzate sono costituite dall'utilizzo di un catetere multielettrodo con radiofrequenza bifasica o da un pallone che, posizionato in maniera occludente a livello della vena, eroga crioenergia. Meno comune è l'utilizzo di sistemi laser per l'isolamento *one-shot* delle vene polmonari.

Indipendentemente dalla metodica e dalla fonte di energia utilizzata, l'obiettivo principale è quello di isolare le vene polmonari dimostrando un blocco bidirezionale, considerando che le recidive nella maggior parte dei casi sono dovute a una riconnessione delle stesse soprattutto nelle forme parossistiche.

## Anticoagulazione

L'ablazione transcateretere della FA comporta un rischio tromboembolico non trascurabile. Le trombosi può realizzarsi a livello del catetere utilizzato per la procedura, sull'endocardio nella sede della lesione, ma anche preesistere in auricola. Coloro che si trovano in FA, ma anche coloro che sono in ritmo sinusale, dovrebbero, come per la cardioversione elettrica, effettuare almeno 3 settimane di terapia anticoagulante prima della procedura, in alternativa eseguire un ecocardiogramma transesofageo per escludere la presenza di trombi in auricola. Coloro che sono in ritmo sinusale e presentano un rischio tromboembolico molto basso (maschi con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 0 o femmine con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 1) potrebbero iniziare l'anticoagulante direttamente dopo la procedura, anche se in molti casi è preferibile eseguire un ecocardiogramma transesofageo prima dell'ablazione.<sup>15</sup>

Per coloro che assumono VKA è necessario un INR fra 2-3 e una persistenza in TTR>70% per diverse settimane, mentre per coloro che assumono NOAC è necessario verificare una adeguata compliance terapeutica.

A ridosso della procedura le evidenze scientifiche supportano un uso ininterrotto dei VKA con INR 2-3, evitando il *bridging* con l'eparina a basso peso molecolare, dal momento che non è emersa una differenza in termini di complicanze emorragiche. Per i NOAC è ancora preferibile la sospensione 24 ore prima per il rivaroxaban e 24 ore prima o più per il dabigatran in base alla funzione renale.

Durante la procedura, indipendentemente dalla sospensione o meno dell'anticoagulante, viene mantenuta la anticoagulazione con boli refratti di eparina non frazionata o con bolo unico e successiva infusione continua al fine di mantenere un ACT>300 s. Dopo 4-6 ore dalla procedura, a emostasi avvenuta e dopo l'esclusione di versamento pericardico, può essere iniziato nuovamente l'anticoagulante orale o può essere somministrata enoxaparina se viene effettuata una strategia di *bridging* o per livelli subterapeutici di INR.

Dopo la procedura, l'anticoagulazione dovrebbe essere mantenuta per almeno due mesi, periodo nel quale il rischio embolico è più elevato.

La terapia anticoagulante a lungo termine deve essere decisa in base alla stratificazione del rischio tromboembolico del paziente e non sulla percezione di efficacia dell'ablazione. Non vi sono ad oggi dati sufficienti per affermare con certezza che l'ablazione possa ridurre il rischio di eventi tromboembolici cerebrali e sistemici e pertanto la terapia anticoagulante orale deve essere proseguita ove indicato indipendentemente dal risultato dell'ablazione.

## Complicanze

L'ablazione transcateretere della FA è una delle procedure elettrofisiologiche invasive più complesse e pertanto il rischio di complicanze è superiore a quello associato all'ablazione di altre aritmie. Il rischio di complicanze maggiori legate alla procedura di ablazione è di circa il 5% e la maggior parte delle complicanze sono di natura vascolare. Il rischio di riospedalizzazione a 30 giorni è di circa il 9% ed è dovuto sia a recidive dell'aritmia sia alle complicanze periprocedurali.

L'età avanzata e l'esperienza del Centro dove si esegue l'ablazione sono i predittori principali di complicanze.<sup>16</sup>

Il tamponamento cardiaco rappresenta una complicanza che si verifica nell'1,2% dei casi e può essere dovuto alla perforazione durante la manipolazione dei cateteri, alla puntura transtettale oppure al sovrariscaldamento ed è facilitato dall'utilizzo intraprocedurale di anticoagulanti. Generalmente è sufficiente il drenaggio percutaneo e raramente è necessario quello chirurgico. La stenosi delle vene polmonari è riportata in circa l'1,3% dei casi e raramente è sintomatica; l'erogazione di radiofrequenza a livello antrale riduce il rischio di stenosi.

Il danno esofageo è una complicanza temibile e la formazione di una fistola atrio-esofagea, sebbene rara (0,1%), è quasi sempre fatale. Per tale motivo viene posta particolare attenzione durante l'applicazione di radiofrequenza lungo la parete posteriore dell'atrio, riducendo i tempi e la potenza erogata.

Danni al nervo vago, che forma un plesso lungo la parete esofagea anteriore, o al nervo frenico destro, con risultante paresi diaframmatica, sono complicanze più rare ma fortemente invalidanti. Il *pacings* dalla vena cava superiore per monitorare la funzione del nervo frenico destro durante l'ablazione a livello della vena polmonare superiore destra è la strategia più usata per identificare precocemente un danno al nervo ed eventualmente cessare l'erogazione prima che questo divenga irreversibile.

Lo stroke è una complicanza varia a seconda delle casistiche (0-7%) e può derivare da trombosi all'interno dei cateteri, da trombi che si formano nei siti di ablazione o già presenti all'interno dell'auricola. Lesioni da microemboli asintomatici riscontrate a esami di *neuroimaging* sono riportati nel 17% dei casi e il legame con il deterioramento cognitivo non è stato accertato, mentre sono stati messi in relazione all'utilizzo di cateteri circonfenziali multielettrodo non irrigati.<sup>17</sup>

Le complicanze vascolari sono le più frequenti e si localizzano nei siti di accesso (fistole, ematomi, pseudoaneurismi).

La pericardite può verificarsi come conseguenza delle lesioni transmurali dovute all'ablazione e spesso è asintomatica ma in alcuni casi può portare a versamento pericardico e tamponamento cardiaco; per questo il monitoraggio ecocardiografico è essenziale nel post-procedura.

Complicanze rare sono emboli gassosi, lesioni coronariche e danni all'apparato valvolare mitralico mentre non deve essere trascurata l'esposizione a radiazioni ionizzanti. Il decesso è una complicanza infrequente riportata nello 0,1% dei casi.

## Consenso informato

Rilevanza medico-legale assume la trasmissione di idonea informazione, tramite consono colloquio medico-paziente, finalizzata all'ottenimento di adeguato consenso del paziente al trattamento della fibrillazione atriale con ablazione transcateretere.

Nello specifico, il "modello informativo" formulato dalla A.I.A.C. (Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione),<sup>2</sup> di apprezzabile valenza medico-giuridica, prevede che le informazioni relative all'intervento di ablazione transcateretere che il medico deve trasmettere al paziente siano chiare, complete ed esaustive, comprendendo

l'elencazione delle patologie per le quali vi è indicazione alla specifica tecnica, le finalità dell'intervento, la descrizione della tecnica operatoria, l'enumerazione delle possibili complicanze, le prospettabili ipotesi alternative alla tecnica e le probabilità di successo.

Segno di avvenuta congrua informazione e, peraltro, mezzo di prova in eventuale ambito giudiziario sarà, e appare rilevante, la sottoscrizione del documento informativo sia da parte del paziente, ricevitore di informazioni, che da parte del sanitario, trasmissore di adeguate informazioni e accettatore della volontà del paziente. Apposito spazio riservato, nella modulistica prospettata dall'A.I.A.C., è dedicato ai casi di paziente minorenni, nei quali spetta a entrambi i genitori sottoscrivere il documento (qualora sia presente solo un genitore occorre allegare il previsto modello di autocertificazione) e anche ai casi di paziente interdetto, nei quali sarà il legale rappresentante a sottoscrivere il modulo, avendo cura di allegare la documentazione indicativa dei suoi "poteri" giuridici in rapporto al paziente.<sup>18</sup>

Nelle evenienze, poi, di paziente di nazionalità straniera, a cui risulta difficile la comprensione della lingua parlata dai sanitari, è indicata la necessità di trasmettere le informazioni "tramite interprete e testimoni".

L'apposito modello stilato dall'A.I.A.C. prevede anche alcuni aspetti interessanti sotto il profilo medico-legale: la possibilità, da parte del paziente, di "revocare il consenso in qualsiasi momento prima dell'intervento" e anche di autorizzare o meno l'operatore all'esecuzione di "eventuali procedure addizionali ritenute opportune dall'operatore durante l'intervento (es. cardioversione elettrica)" nell'interesse della salute del paziente e della migliore riuscita dell'intervento stesso, "con l'impegno di descrivere nel registro operatorio nel modo più esaustivo le condizioni intra operatorie che le hanno motivate". Ne discendono la piena libertà decisionale del paziente in qualunque momento precedente all'intervento, il principio del diritto alla salute, di comune interesse del paziente e del medico, e la opportunità di una descrizione scritta dell'operato sanitario nel registro operatorio della cartella clinica, tale che sia di fede privilegiata e garantisca al paziente le opportune motivazioni dell'operato sanitario, qualora richieste, e al medico la possibilità di cristallizzare e dimostrare la genuinità della propria opera.

Tutto ciò al fine di una ottimale gestione del rapporto medico-paziente, deontologicamente inteso, e allo scopo di garantire una serena e consapevole accettazione del trattamento da parte del paziente e al fine di garantire una condotta sanitaria scevra da incertezze e rispettosa delle regole di prudenza, diligenza e perizia.

Non può tralasciarsi anche la possibilità, in tal modo, di evitare l'ingenerarsi di eventuali contenziosi giudiziari, a volte pretestuosi, in tema di *responsabilità professionale medica*.

A cura di:

Felice Civitillo U<sup>1-2</sup>, Picciocchi E<sup>1</sup>, Sullo A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Medicina Legale INPS di Avellino

<sup>2</sup>UOC Medicina di Base - Distretto 31 - ASL Napoli 1 Centro

## Bibliografia

1. Holmqvist F. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in U.S. Community. Practice results from Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). J Am Heart Assoc. 2015; 4:e 001901.
2. A. Raviolo et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. G. Ital. Cardiol. 2013;14(3):215-240.
3. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2010;3:2369–2429.
4. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2012;33:2719–2747.

5. HRS-EHRA-ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, end points, and research trial design. *Heart Rhythm* 2012; 9(4):635-696.
6. Cappato R. et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3:32-38.
7. Nieleisen J. C. Radiofrequency Ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *NEJM* 2012; 367:1587-1595.
8. Piccini J. P. et al. Outcomes of medicare beneficiaries undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation.* 2012; 126:2200-2207.
9. Wilber D. J. et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(4):333-340.
10. Jais P. et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. The A4 Study. *Circulation.* 2008;118:2498-2505.
11. Calkins H. et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2009; 2:349-361.
12. Nahi G. M. A Systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20:130-144.
13. Morillo C. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2). A randomized trial. *JAMA* 2014; 311(7):692-700.
14. Mont L. et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *European Heart Journal* 2014; 35:501–507.
15. Saad E. B.: Very low risk of thromboembolic events in patients undergoing successful catheter ablation of atrial fibrillation with a CHADS2 score. A long-term outcome study. *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4:615-621.
16. Gaita F. et al. Incidence of cerebral thromboembolic events during long-term follow-up in patients treated with transcatheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16:980–986.
17. Winkle R. et al. Discontinuing anticoagulation following successful atrial fibrillation ablation in patients with prior strokes. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2013; 38:147–153.
18. Palmieri L. et al. "Il consenso del minore nei diversi momenti sanitari", Piccin Editore 2011.

# Scoperta di nuovi farmaci

Ongini E

*Sui giornali si legge - di frequente - che sono state scoperte nuove medicine capaci di intervenire sulle patologie più diffuse. È poi vero? Oppure è la solita promozione, con l'aggiunta del giornalista che esagera per colpire nel segno i lettori?*

*Io ho sempre lavorato nella ricerca farmaceutica, per oltre 35 anni. Di novità ne ho viste parecchie, talvolta rivoluzionarie. Però leggo sempre con un certo scetticismo certe notizie 'eclatanti'. Non bisogna mai dimenticare che un farmaco per essere disponibile per il trattamento ha bisogno di tempi lunghi. Circa 10 anni, se va bene. Quindi per un percorso patologico che venisse individuato oggi, se si partisse subito, il farmaco sarebbe disponibile almeno nel 2026. Un percorso lunghissimo, con numerosi ostacoli da superare. Veramente difficile.*

*Con questo articolo mi prefiggo di fare qualche cenno al difficile e complesso percorso di ricerca e di sviluppo del farmaco. Percorso in cui è protagonista l'industria farmaceutica.*

## Ricerca chimica o biotecnologica

I farmaci tradizionali sono tutti provenienti dalla sintesi chimica. Poi con la scoperta del DNA ricombinante alla fine degli anni '70 sono emersi i farmaci cosiddetti "biotecnologici", una vera rivoluzione. I farmaci biotecnologici hanno sempre occupato uno spazio maggiore e oggi per certe patologie rappresentano una parte dominante.

Come si inizia? Faccio un esempio del percorso della chimica farmaceutica, che è la strada che conosco meglio. Innanzitutto c'è bisogno di un 'target' ben preciso, sia esso un enzima, un recettore, coinvolto nella generazione della malattia che si vuole studiare. Una volta individuato il target si procede con la selezione di molecole dalla propria 'library' (in maniera mirata, ad esempio con procedure sofisticate quali l'*High throughput screening* ecc.) e si individuano le molecole che hanno un'affinità nell'ordine del basso nanomolare. Le molecole selezionate per la loro affinità devono interagire solo con il recettore o l'enzima selezionato. Quindi si valuta se ci sono inconvenienti con altri recettori o enzimi, collaterali a quello previsto. Si arriva così a poche molecole, magari con differenza di struttura. E si prosegue con lo *screening* su modelli di malattia per valutare se la molecola funziona, se dà inconvenienti, se ha una durata d'azione sufficiente ecc. Fino a che se arriva alla selezione di due/tre molecole che cominciano il percorso di sviluppo. Qui le regole del gioco cambiano. Si deve avere un sistema più controllato, garanzia che si possano ripetere i dati, e procedure scritte.

## Il brevetto

Se non c'è possibilità di ottenere il brevetto non si procede. Quindi appena si ottengono strutture chimiche o biotecnologiche che funzionano sul target stabilito si comincia la fase brevettuale. Il brevetto più importante è quello di prodotto, che copre tutte le strutture affini a quella identificata. In mancanza di questo e in certe condizioni si può fare un brevetto d'uso, comunque è sempre una situazione di debolezza e di dipendenza da chi ha fatto il brevetto sul prodotto.

È importante considerare che il brevetto ha una durata limitata, di 20 anni. Se si procede al deposito brevettuale subito con l'inizio della fase preclinica e ci vogliono 10 anni per arrivare al prodotto, vuol dire che si ha l'esclusiva per il farmaco solo per 10 anni. Questo è un problema. C'è qualche supplemento fino a 5 anni in certe condizioni ma comunque insufficiente (a parte c'è il percorso dei farmaci orfani, per cui vale il supplemento di 7 anni in USA e 10 anni

in Europa).

## Sviluppo preclinico

Il passaggio allo sviluppo preclinico è fondamentale. Con questo approccio si inizia il percorso essenziale, la molecole cominciano ad avere un'identità, si identificano con sigle a seconda dell'industria farmaceutica (così per esempio 'PF' per prodotti Pfizer, 'Ro' per prodotti Roche ecc). E, inevitabilmente, i ricercatori che hanno cominciato il percorso di ricerca e lo hanno terminato brillantemente finiscono il progetto passando ad altro. Una situazione agro-dolce. Qui si inizia l'iter di formulazione del prodotto, la farmacocinetica comincia a essere più consistente e le prime fasi della tossicologia e della *safety* cominciano a emergere. Il grafico sottostante ripercorre le fasi fondamentali di questo percorso (Figura 1)

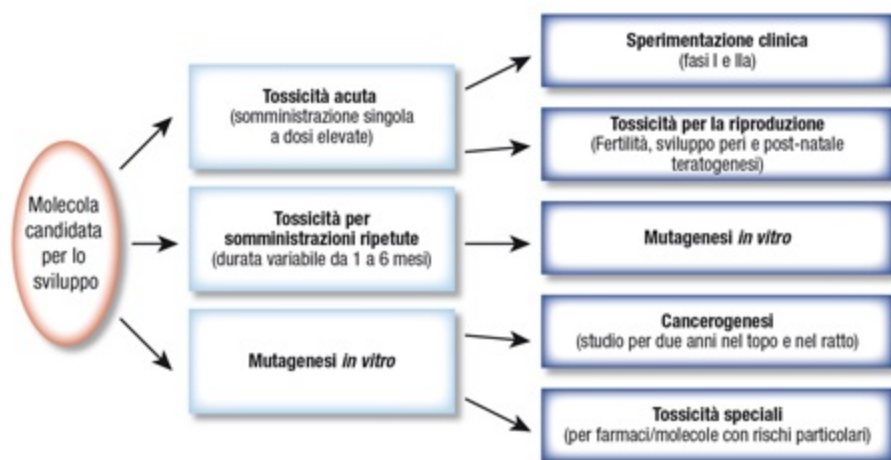


Figura 1. Percorso degli studi tossicologici per verificare la sicurezza dei nuovi farmaci. Da notare che la molecola candidata per lo sviluppo viene esaminata nei test di tossicità acuta, di tossicità per somministrazioni ripetute e nelle prove di mutagenesi *in vitro*. Se non si riscontrano effetti rilevanti si può allora procedere con le fasi I e IIa dello sviluppo clinico. In parallelo si prosegue con il programma di tossicologia più completa.

## Tecnica farmaceutica

In parallelo si deve mettere a punto la formulazione, sia essa per via orale o endovenosa o per altra via. È un altro aspetto critico della sperimentazione. Si può fallire perché non si riesce a formulare un prodotto sia per la forte insolubilità o per certe caratteristiche della struttura chimica che ne impediscono la formulazione o la stabilità.

## Sviluppo clinico

Questa è la parte più costosa del processo. Innanzitutto, prima di procedere con lo studio clinico si deve avere l'autorizzazione dagli enti deputati (per esempio, FDA, EMA) a iniziare la sperimentazione clinica. Questo è un passaggio fondamentale nel percorso di ricerca e sviluppo del farmaco. Sono mobilitati esperti, si investono soldi con l'aspettativa che la molecola cominci un cammino virtuoso. Un passaggio critico (Figura 2).



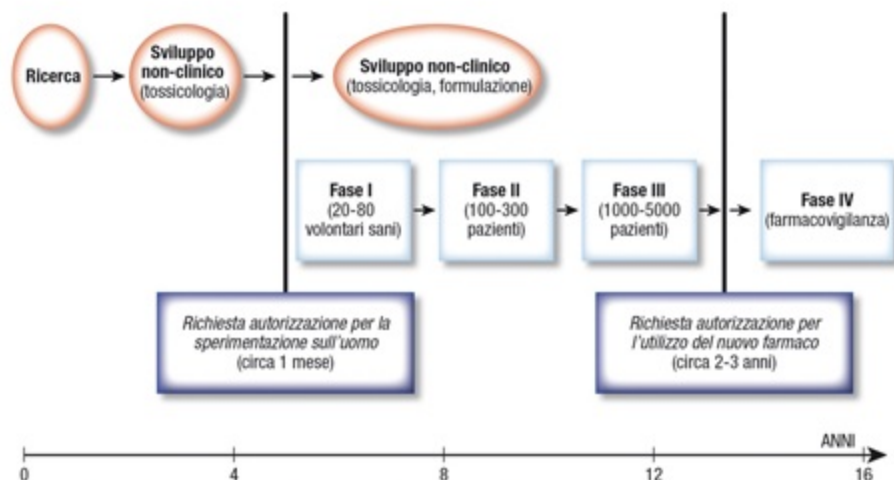


Figura 2. Percorso complessivo di ricerca e sviluppo dei nuovi farmaci. La durata del percorso di laboratorio è aumentata da 3,2 anni negli anni '60 a circa 6 anni negli anni '90. La durata delle fasi di sviluppo clinico è aumentata da 2,5 anni negli anni '60 a circa 7 anni negli anni '90. I dati si riferiscono alla situazione negli Stati Uniti.

Si inizia con la fase I (a eccezione del campo dei tumori dove in certe condizioni è previsto il passaggio immediato ai pazienti). È questa la fase del volontario sano, che si presta con il 'consenso informato' alla sperimentazione. In questa fase si fanno una serie di analisi, prima e dopo il trattamento, per vedere se qualche parametro è stato modificato e si procede con i test iniziali di farmacocinetica.

Se si supera la fase I si procede poi per la sperimentazione clinica sui pazienti, una popolazione selezionata sulla quale si provano dosi crescenti del farmaco in fase di studio. All'inizio la durata della sperimentazione deve essere breve. Se il potenziale farmaco risulta efficace e con pochi effetti collaterali si procede con la sperimentazione includendo più pazienti. Inizia così la fase 2, a cui fa seguito se si dimostra l'efficacia con la fase 3.

## Autorizzazione all'immissione in commercio

Conclusi tutti gli studi si fa domanda di autorizzazione agli enti preposti; i quali dopo attenta analisi di tutti i dati forniti, se sono soddisfatti dai risultati ottenuti non ci sono tossicità, rilasciano l'autorizzazione al commercio del nuovo farmaco. Se si fa la somma di tutti i passaggi inevitabili del percorso si può arrivare alla registrazione in non meno di 7-8 anni, ma è difficile.

## Scheda del farmaco come esempio

Faccio un esempio tratto da Nicox. Si tratta di un farmaco per il trattamento del glaucoma. Si è partiti da un'idea elaborata nel corso del 2003 e così si è arrivati a depositare un brevetto alla fine del 2004. Il contenuto del brevetto era di interesse di una società farmaceutica che ci ha contattato per discutere se si poteva lavorare insieme. Il progetto, dopo le ispezioni al sito e al brevetto, è partito alla fine del 2005. Poi, c'è stato un inconveniente perché l'Azienda ha deciso di dismettere la linea oftalmica e ci ha restituito il progetto già in fase 2 (prove nei pazienti). In difficoltà abbiamo cominciato a ricercare un altro partner, trovando un'altra Azienda che si è dimostrata disponibile a prendersi la licenza e portare il farmaco verso l'ulteriore sviluppo. Ora il trattamento è in fase di approvazione da parte di FDA. In sintesi, il farmaco potrebbe essere approvato 12 anni dopo l'inizio della collaborazione.