

# IL CUORE DEL GISSI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

## GISSI-HF

News

Primavera 2003

Anno 1, Numero 2

### Sommario:

Editoriale	1
Letteratura	2
Sottoprogetti	3
Comunicazioni dalla segreteria	4
Informazioni organizzative	4

*Segreteria scientifica ed organizzativa*

**Centro Studi ANMCO**  
 Via La Marmora, 34  
 Firenze  
 Tel. 055/5001703

**Istituto "Mario Negri"**  
 Via Eritrea, 62  
 Milano  
 Tel. 02/39014.482/407

**Consorzio Mario Negri Sud**  
 Via Nazionale  
 S. Maria Imbaro (CH)  
 Tel. 0872/570204

Il GISSI-HF è in corsa; abbiamo superato il primo migliaio di pazienti e l'arruolamento mensile sta rapidamente crescendo. Restano però alcuni problemi per il completamento degli iter autorizzativi in numerosi Ospedali che hanno ricevuto il parere favorevole del Comitato Etico, e il non arruolamento da parte di alcuni Centri che hanno già da tempo ricevuto il farmaco. In alcuni casi si tratta di parecchi mesi (tanto che i farmaci stanno scadendo) e non sarà possibile aspettare oltre. Attivare un Centro costa, mantenerlo attivo anche e, come è noto, la gestione delle risorse (poche) è a carico del gruppo GISSI. Ma il punto centrale è la "partecipazione", che è l'anima degli studi GISSI. Ha senso partecipare se si sente vivo il proprio ruolo di ricercatore in una comunità intera che esplora nuove vie fisiopatologiche e terapeutiche. Arruolare un paziente ogni tanto scolorisce questo "sentimento" e diluisce la forza dello spirito partecipativo. Ovviamente non è una considerazione ad

excludendum, al contrario. Però chi resta deve contribuire secondo gli impegni assunti. Si sono attivate anche alcune iniziative di visibilità e di riconoscimento a chi lavora meglio. Una è la disponibilità di "premi" per i centri più efficienti, che verranno consegnati durante i Congressi ANMCO. Inoltre si faranno investigator meeting annuali per fare il punto sull'arruolamento dello studio e sull'evoluzione delle conoscenze in tema di scompenso cardiaco. Un altro punto importante da segnalare è la bassa prevalenza dei pazienti arruolati con frazione di eiezione  $\geq$  al 40%: solo l'11%. I dati della letteratura indicano prevalenze molto più alte dei pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica ventricolare preservata, nel data-base dell'ANMCO (IN-CHF), la prevalenza è di poco inferiore al 30%. Tuttavia, verificando in quanti di costoro era segnalato un ricovero ospedaliero nell'anno precedente (criterio di inclusione nel GISSI-HF) la percentuale si dimezza

(13%). E' probabile quindi che la prevalenza di questi pazienti nei nostri centri cardiologici sia effettivamente bassa. Si raccomanda comunque attenzione verso questi pazienti, non per sceglierli (idealmente i pazienti dovrebbero essere arruolati consecutivamente) ma per non escluderli. E' stata completata la procedura di mutuo riconoscimento per la rosuvastatina, e sta iniziando il processo autorizzativo per la disponibilità del farmaco in Italia (in Olanda lo è da poche settimane). Quindi tutto procede secondo le attese.

Si stanno moltiplicando nella comunità scientifica internazionale le ipotesi e le iniziative di ricerca sugli N-3 PUFA nello scompenso cardiaco. Siamo largamente in vantaggio in termini sia di tempo che di dimensione dello studio.

Ancora una volta sarà un GISSI a stabilire prima di tutti e per tutti, efficacia e sicurezza di due nuove strategie terapeutiche. Il GISSI, e quindi la comunità medico-scientifica italiana! Non è gratificante?

## RANDOMIZZAZIONE

### Automatica:

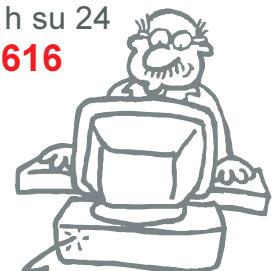
attiva tutti i giorni 24 h su 24  
 al numero **800 315 616**

Iniziali del paziente?...data di nascita?...sesso?...classe NYHA?

...eziologia della IC?  
 ...FE?...in caso di FE>40%  
 ...conferma ricovero per IC nell'anno precedente?



Tramite operatore:  
 attiva nei giorni feriali (ore 9-17)  
 al numero **800 314 616**



## N-3 PUFA

**Health Professional Follow-up Study: consumare pesce almeno 2 volte al mese riduce il rischio di ictus cerebrale.** Nello studio sono stati seguiti 43671 maschi sani e sono stati osservati 377 ictus ischemici, 106 emorragici e 125 non classificabili.

Nell'analisi multivariata il consumo di pesce regolare (>1 volta/settimana) è risultato costantemente associato ad una riduzione di circa il 40% del rischio di ictus ischemico. Non è stato invece possibile trarre nessuna conclusione sull'ictus emorragico. Hu K et al. JAMA 2002;288:3130-6.

**Review: Il consumo di grassi insaturi non idrogenati, di n-3 PUFA, e di frutta, vegetali e cereali integrali riduce il rischio di cardiopatia ischemica.** Nella ricerca sono stati valutati 147 studi osservazionali o randomizzati. Mentre la "semplice" riduzione nella dieta della percentuale

totale di grassi non ha effetti né sulla colesterolemia né sulla cardiopatia ischemica, il cambiamento qualitativo della dieta con sostituzione dei grassi saturi o trans-idrogenati con grassi insaturi, l'aumento del consumo di grassi poliinsaturi n-3 (pesce, supplementi o fonti vegetali), e l'aumento di frutta, verdura e cereali integrali sono chiaramente associati ad un minor rischio coronarico. JAMA 2002;288:2569-78.

### Gli n-3 PUFA stabilizzano la placca aterosclerotica?

Esaminando le placche carotidee di 188 pazienti sottoposti a endoarteriectomia, si è rilevato che la somministrazione di n-3 PUFA (1.4 gr/die) per 42 giorni aveva aumentato i livelli di n-3 PUFA, ridotto i segni di infiammazione ed il numero di macrofagi presenti nelle lesioni rispetto a 2 gruppi di controllo trattati con n-6 PUFA (3.6 gr/die) o con placebo. Le placche dei pazienti trattati con n-3 PUFA, inoltre, avevano anche cappucci fibrosi più spessi. Thies F et al Lancet 2003; 361:477-85.

## STATINE

**HERS trial: le donne coronaropatiche sono sotto trattate.** Nello studio sono stati esaminati i dati di

2763 donne con cardiopatia ischemica seguite in media per 4.1 anni. Nel gruppo ad alto rischio di eventi (8.7% per anno) solo 1 donna su 3 assumeva un beta-bloccante e solo una donna su due candidabili a terapia ipocolesterolemizzante riceveva una statina. Gli autori hanno notato che al termine dello studio proprio le donne a rischio più alto ricevevano meno frequentemente anche i farmaci antiipertensivi. Vittinghoff E et al. Ann Intern Med 2003;138:81-89.

**L'Evidence-Based Medicine usata come strategia promozionale "ubbidiente".** Su 125 referenze bibliografiche a sostegno delle pubblicità di farmaci antipertensivi ed ipocolesterolemizzanti comparse nel 1997 in 6 riviste mediche spagnole:

- 45 su 102 affermazioni promozionali di efficacia non erano suffragate da quanto dimostrato nelle referenze citate;
- In 20 casi lo studio si riferiva a pazienti diversi da quelli ai quali si riferiva il messaggio promozionale;
- In 15 casi lo studio si riferiva a soggetti ad alto rischio mentre il messaggio promozionale era mirato alla popolazione generale.

Villanueva P et al. Lancet 2003;361:27-32.

**Le statine migliorano la sopravvivenza di pazienti con trapianto cardiaco.** A 8 anni dal trapianto 31 su 35 pazienti (88.6%) sottoposti a trattamento precoce con statine erano vivi rispetto a 22 su 37 del gruppo di controllo (nei quali la terapia con statine era iniziata in media dopo 4 anni), con un riduzione

significativa del rischio di morte pari al 76%. Wenke K Circulation 2003;107:93-7.

**Maggiore aggressività nel modificare lo stile di vita insieme a somministrazione di statine riduce il rischio coronarico e le anomalie di perfusione.** All'inizio dello studio, 409 pazienti con cardiopatia ischemica stabile eseguivano una PET e ricevevano un programma intensivo di modificazione dello stile di vita. Dopo 5 anni i pazienti rieseguivano la PET e venivano classificati in 3 gruppi (mediante regole definite a priori all'inizio dello studio) in base alla loro

aderenza al programma di prevenzione. L'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e rivascolarizzazioni era del 30.6% nei pazienti con bassa compliance, 20.3% nel gruppo a moderata compliance e 6.6% nei soggetti con massima aderenza alle raccomandazioni. Inoltre la severità delle anomalie di perfusione migliorava significativamente nell'ultimo gruppo, rimaneva stabile in quello intermedio e peggiorava nei soggetti con peggiore compliance. Sdringola S et al. JACC 2003;41:273-274.

**Quale è il reale beneficio preventivo delle statine? Lo studio**

**ALLHAT.** Nel confronto in aperto, ma randomizzato su 10355 pazienti ipertesi ed ipercolesterolemici seguiti per 4.8 anni, la pravastatina non si è dimostrata più efficace della terapia medica standard sulla riduzione della mortalità e degli eventi coronarici. I risultati sono in controtendenza e generati in un setting di prevenzione primaria, tuttavia bisogna considerare che circa il 30% dei pazienti assegnati al gruppo con terapia standard ha iniziato

una terapia ipocolesterolemizzante farmacologica durante il follow-up e quindi la differenza nella riduzione della colesterolemia totale tra i due gruppi è stata limitata (17% vs 8%). Nei 3 bracci di randomizzazione sulla terapia antiipertensiva, non si è osservata differenza nell'incidenza di eventi coronarici e mortalità tra gli oltre 33000 pazienti assegnati a clortalidone, lisinopril o amlodipina. L'incidenza di scompenso cardiaco, tuttavia, è risultata significativamente più elevata nei pazienti trattati con amlodipina rispetto a quelli trattati con clortalidone (RR 1.32). JAMA 2002;288:2981-97. JAMA 2002;288:3039-42.

## INSUFFICIENZA CARDIACA


**DAVID trial: nessun vantaggio del dual-chamber pacing sul ventricular backup con ICD.**

Nello studio sono stati reclutati 506 pazienti con FE  $\leq$  40%, senza aritmie persistenti, con indicazione ad applicazione ICD ma non di pacemaker per bradicardia. Tutti i pazienti avevano ricevuto un dual chamber ICD, ma i dispositivi sono stati programmati per un ritmo di sostituzione a partire da 40 bpm (VVI-40) oppure ad un pacing dual chamber a 70/min (DDDR-70). Contrariamente alle attese, dopo un anno la mortalità era 61% più elevata ( $p < 0.05$ ) e le ospedalizzazioni erano del 54% più frequenti nel gruppo DDDR-70 e quindi lo studio è stato interrotto prematuramente. Willkoff et al. JAMA 2002;288:3115-23.

**COMPANION trial: risultati incoraggianti per la terapia di resincronizzazione.**

Nello studio sono reclutati 1600 pazienti con scompenso cardiaco da moderato a severo, con intervalli QRS  $>$  120ms e P-R  $>$  150 ms e ad alto rischio perché già ricoverati per scompenso nei 12 mesi precedenti, somministrazione in acuto di farmaci per scompenso in emergenza o durante una visita ambulatoriale. I pazienti sono stati randomizzati a 3 gruppi di trattamento: a) terapia medica; b) terapia di resincronizzazione con dispositivo Contak TR; c) terapia di resincronizzazione/defibrillazione con dispositivo Contak CD. Rispetto alla terapia medica, entrambi i dispositivi hanno ridotto la mortalità e le ospedalizzazioni del 20%. La terapia di resincronizzazione/defibrillazione (non solo la resincronizzazione) ha anche ridotto significativamente la mortalità (risultati presentati al meeting dell'ACC 2003).

## SOTTOPROGETTI

<b>Sangue</b> R. Latini, S. Masson tel. 02/39014454 – fax 02/33200049 latini@marionegri.it	<b>Esercizio fisico</b> U. Corrà tel. 0322/884711 – fax 0322/830294 ucorra@fsm.it
<b>Genetico</b> M.G. Franzosi, L. Crociati tel. 02/39014482 – fax 02/33200049 franzosi@marionegri.it	<b>Eco</b> S. Ghio tel. 0382/503718 – fax 0382/501884 s.ghio@smatteo.pv.it
<b>Holter</b> M.T. La Rovere tel. 0385/2471 – fax 0385/61386 eachilli@fsm.it	<b>QDF*</b> P. Di Giulio tel. 0872/570204 fax 0872/570206 digiulio@marionegri.it

\* Qualità della vita, Depressione, Funzioni cognitive

## CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI RECLUTATI

	R1=1395 pz	R2=941pz
Età (m $\pm$ DS) anni	67.8 $\pm$ 10.1	68.2 $\pm$ 10.1
· range	30-95	30-91
· >70 anni %	44.1	45.9
Maschi %	79.4	79.2
NYHA II %	60.9	62.8
NYHA III %	35.8	34.2
NYHA IV %	3.2	3.0
Ez. Ischemica%	51.6	42.8
FE% (m $\pm$ DS)	33.1 $\pm$ 8.8	33.4 $\pm$ 9.3
· range	12-87	12-87
· >40%	9.8	10.7

## RACCOMANDAZIONI PER I RICERCATORI

## SCHEDE

In relazione alle schede raccolta dati ad oggi arrivate al centro di Coordinamento, si fa notare che: **LE ETICHETTE DEL FARMACO DEVONO ESSERE COMPILATE IN TUTTE LE LORO PARTI E ATTACCATE SOLO SULLA VELINA**

## RANDOMIZZAZIONE

**SEZIONE RELATIVA ALLA PERDITA DI PESO:** rispondere solo se c'è stata perdita di peso!!! Fare attenzione nel segnalare nel giusto ordine il peso al momento della visita e quello di 6 mesi prima

**DURATA QRS: DEVE ESSERE ESPRESSO IN msec.** Esempio: 120 msec va bene, 0.12 sec non va bene  
**ALCOOL** se la risposta è NO, non deve essere compilata la sezione "vino/birra/superalcolici", ma deve essere segnalato solo se "ex-bevitore o astemio".

## FOLLOW-UP

**QUESTIONARIO EVENTI** sono arrivate schede di eventi (ospedalizzazione, IMA, peggioramento SC) in assenza di segnalazione nell'apposita sezione della scheda di follow-up. Ricordarsi di controllare la congruenza fra la segnalazione sul follow-up e la presenza della scheda evento.

## EVENTI

Per ogni evento in allegato alla scheda deve essere fornita la documentazione necessaria disponibile:

- SDO (Scheda di dimissione ospedaliera)
- Lettera di dimissione
- Report di laboratorio (analisi chimico-cliniche, emodinamica, ecocardio, ECG)
- Eventuale report del 118
- Narrative summary (descrizione, fatta dal ricercatore, dell'evento occorso)
- Certificato di morte
- Autopsia

**LA SOURCE DOCUMENTATION (I REPORT DI TUTTI GLI ESAMI DEL PAZIENTE) E LA DOCUMENTAZIONE RELATIVA AGLI EVENTI DEVE ESSERE ARCHIVIATA IN COPIA NEL FILE PAZIENTE**

## HELP-LINE

**IMPORTANTE:** Per ogni paziente randomizzato alla dimissione dopo un ricovero per scompenso **DEVE essere ripetuta la misura della FE al Follow up ad 1 mese.**

**CONSIGLIO:** se durante un ricovero viene valutato un paziente da inserire nello studio, è consigliabile randomizzarlo al momento della dimissione.

**CONSIGLIO:** Conservare le buste per l'unmasking nel relativo file paziente. Queste non devono essere **mai** aperte; per qualsiasi problema consultarsi con la help-line.

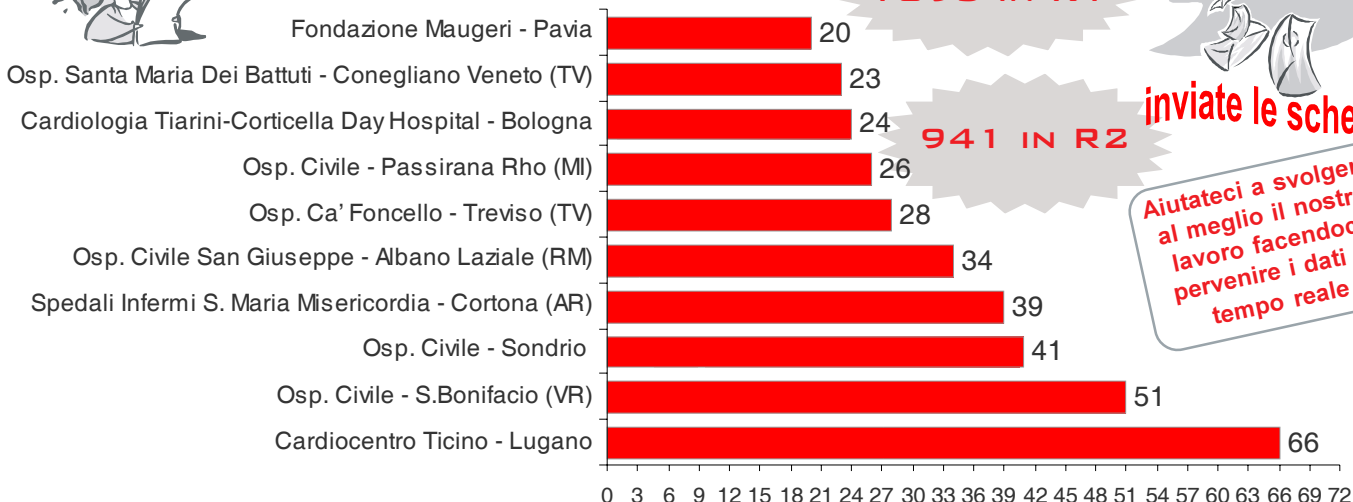
Si ricorda che al momento della randomizzazione deve essere già stata compilata la "scheda di randomizzazione" per eseguire la procedura automatica più rapidamente e correttamente.

"In caso di ricovero a cavallo di un follow up, la segnalazione deve essere fatta solo sulla scheda successiva alla data di ingresso e non anche su quella successiva alla data di dimissione."

**Si ricorda ai ricercatori che per i pazienti a rischio elevato, come quelli con creatininemia tra 1.5 e 2.5 mg/dl, in classe NYHA IV, con età >70 aa il protocollo prevede un contatto telefonico da effettuare al 2° e al 9° mese per verificare l'assenza di sintomi attribuibili ai farmaci in studio"**



## PAZIENTI RANDOMIZZATI



**inviate le schede**

**Aiutateci a svolgere al meglio il nostro lavoro facendoci pervenire i dati in tempo reale**

## PREMI DI RICERCA GISSI

Nel corso del Congresso ANMCO 2003, nell'ambito del simposio "Gli studi clinici dell'ANMCO" che si terrà a Firenze il 4 giugno dalle ore 10.30 alle ore 12.30, verranno consegnati i premi di ricerca GISSI ai migliori ricercatori dello studio GISSI-HF. Nell'ambito dello studio, sostenuto economicamente da Astra Zeneca, Pharmacia, Sigma Tau e SPA, lo Steering Committee ha deciso di istituire questi premi di ricer-

ca al fine di riconoscere chi direttamente si impegna nel condurre lo studio GISSI-HF nella maniera più efficiente e produttiva. Il premio consiste in un diploma che attesta il valore del lavoro svolto e in un assegno di 3000 €.

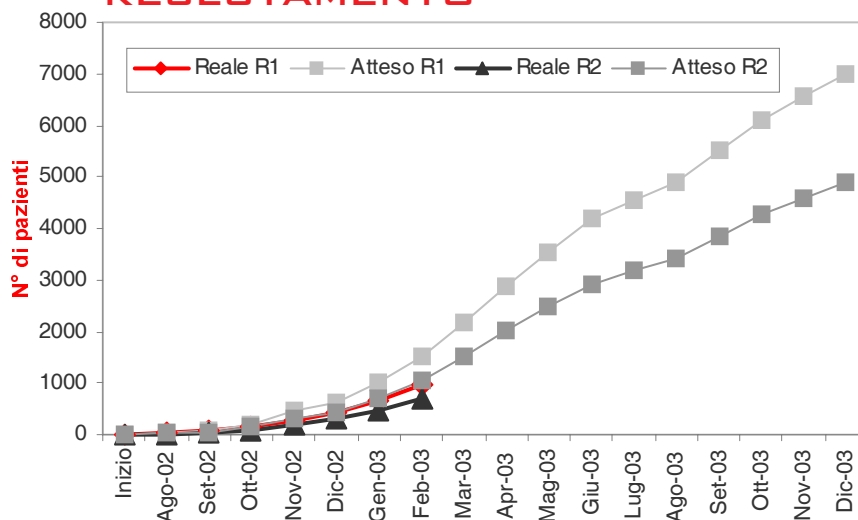
Quest'anno verranno premiati i 5 ricercatori che hanno incluso dall'inizio dello studio al 30 aprile 2003 il maggior numero di pazienti per mese di attività. Il prossimo anno

verranno premiati i 20 ricercatori che avranno incluso nello studio il maggior numero di pazienti/mese dal 1 maggio 2003 al 31 dicembre 2003. Nel corso degli anni successivi, quando l'arruolamento sarà finito, verranno premiati i ricercatori che condurranno lo studio con il livello di qualità maggiore. I criteri di qualità vi saranno comunicati in una delle prossime newsletter.

## LA RETE GISSI-HF



## RECLUTAMENTO



## COORDINAMENTO E GESTIONE

Centro Studi ANMCO: via La Marmora, 34 - 50121 Firenze  
Tel. 055 5001703/571136 - fax 055 572981 e-mail: gissihf@anmco.it

*Help line clinica*  
**339 6092097**



*Controllo qualità e monitoraggio*  
**055 5522596**



*Richiesta Materiali*  
**800 314 616**



**STEERING COMMITTEE:** L. Tavazzi (chairman), G. Tognoni (co-chairman), M.G. Franzosi, R. Latini, A.P. Maggioni, R. Marchioli, L. Nicolosi, M. Porcu

**DATA AND SAFETY MONITORING BOARD (DSMB):** S. Yusuf (chairman), F. Camerini, J. Cohn, A. De Carli, B. Pitt, P. Poole-Wilson, R. Sleight

**ENDPOINT COMMITTEE:** E. Geraci (chairman), M. Scherillo (co-chairman), F. Cobelli, C. Fresco, G. Levantesi, C. Opasich, F. Rusconi, G. Sinagra, F. Turazza, A. Volpi