

# IL CUORE DEL GISSI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

## GISSI-HF

News

Estate 2003

Anno 1, Numero 3

### Sommario:

Editoriale	1
Letteratura	2
Comunicazioni dalla segreteria	3
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

### Ancora sull'arruolamento: Il problema dei pazienti già in trattamento con statine

Nei mesi scorsi si sono tenuti molti incontri con gli investigatori dei centri che partecipano al GISSI-HF. Uno dei problemi emersi è la resistenza a randomizzare pazienti già in trattamento con statine. Confermata la possibilità di randomizzare a n-3 PUFA i pazienti che non si ritiene appropriato randomizzare anche a rosuvastatina, resta da verificare perché si ritiene "non etico" randomizzare a rosuvastatina i pazienti già in trattamento con altra statina. Il punto è che non sappiamo se la raccomandazione al trattamento con statine in cardiopatici ischemici resti valida quando si

scompensano. Le ragioni sono esposte nel rationale del GISSI-HF a cui si rimanda. Le statine, utili nel cardiopatico ischemico, potrebbero non esserlo più, o essere dannose, nel nuovo milieu biologico che si realizza quando il paziente si scompensa. Lo scopo dello studio quindi non è solo verificare se le statine sono indicate nei cardiopatici scompensati per i quali oggi non lo sono (ad esempio i cardiopatici non ischemici), ma anche se non dovrebbero essere prescritte a cardiopatici ai quali oggi vengono somministrate pur essendo la loro situazione clinica (scompenso) del tutto diversa da quelle nelle quali i farmaci sono stati testati (coronaropatie senza scompenso). Nell'incertezza

la scelta etica non è di prescrivere statine comunque, ma randomizzare per scoprire quale sia l'atteggiamento terapeutico migliore. Può non essere facile fare intendere a un paziente le ragioni di un comportamento che appare contraddittorio (prima prescrivere poi sospendere e randomizzare), ciò non toglie che questo è il modo di agire razionale. A ogni investigatore è affidato il compito non facile di gestire il problema nel contesto specifico, individuale, del "suo" paziente. Ovviamente la decisione del medico arruolante è inappellabile. Si invita però, quando si deve decidere, a tenere conto di queste considerazioni.

## EDITORIALE

## RANDOMIZZAZIONE

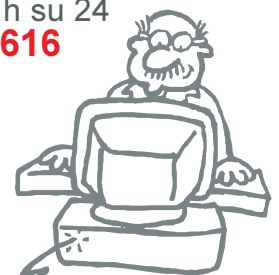
...eziologia della IC?  
...FE?...in caso di FE>40%  
...conferma ricovero per IC  
nell'anno precedente?



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

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

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



Sullo sfondo dei trial sull'insufficienza cardiaca pubblicati negli ultimi mesi (varrà la pena di discuterne le implicazioni in una prossima rassegna stampa) si mantiene l'interesse della ricerca di base, epidemiologica, clinica (anche con mini-trial esplorativi) sui farmaci del GISSI-HF, oltre che sull'importanza di avere sottoprogetti "forti" per rendere i grandi trial più vicini da una parte alla fisiopatologia dall'altra alle decisioni terapeutiche

n-3 PUFA

### Il consumo di pesce riduce la frequenza cardiaca.

Le coorti francesi ed irlandesi dello studio MONICA sono state utilizzate per valutare la relazione tra consumo di pesce, frequenza cardiaca e livello dei principali fattori di rischio cardiovascolare. L'analisi multivariata condotta in 9758 soggetti maschi sani ha evidenziato che, rispetto ai soggetti che consumavano pesce raramente, quelli con consumo >2/settimana avevano una minore frequenza cardiaca e livelli più bassi di trigliceridi, pressione sistolica e diastolica, ma più elevati di HDL (Circulation 2003;108:820-825).

**E' tempo di pesce azzurro!** Alexander Leaf, uno dei padri dell'ipotesi antiaritmica per gli n-3 PUFA, ha rivalutato le più recenti evidenze sui meccanismi antiaritmici degli n-3 PUFA (Circulation 2003;107:2646-2652). L'editoriale di commento scritto da Siscovick et al. (Circulation 2003;107:2632-2634) ha ribadito la necessità di adottare al più presto le raccomandazioni alimentari dell'AHA (almeno 2 pasti di pesce/settimana) per la prevenzione primaria e di implementare in USA la nuova indicazione per gli n-3 PUFA (in Italia già vigente) per i pazienti con infarto miocardico. Siscovick sottolinea anche come non sia ancora chiaro con quali meccanismi gli n-3 PUFA possano ridurre la morte improvvisa e ciò ribadisce l'attualità/importanza di un trial come il GISSI-HF.

**Gli n-3 PUFA anche nella depressione?** Un piccolo trial su 28 pazienti con sindrome depressiva maggiore ha evidenziato che, rispetto al placebo, un trattamento con n-3 PUFA ad alto dosaggio (9.6 g/die) in aggiunta alla normale terapia antidepressiva era in grado di ridurre la gravità dei sintomi depressivi (Hamilton Rating Scale for Depression: Pre-trattamento 22.5 vs 22.1, P=0.77 e post-trattamento 8.9 vs 15.7, P<0.001) rispetto ad un trattamento con Placebo (Eur Neuropsych 2003;13:276-271).

STATINE

### La funzione ventricolare sinistra migliora con un breve intervento con statine.

Un piccolo trial su 63 pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica ha mostrato che, rispetto al placebo, una terapia con simvastatina (5-10 mg/die) protratta per 14 settimane migliorava la sintomatologia clinica (NYHA 2.04 vs 2.32), la frazione di eiezione (+7% vs +1%), riduceva significativamente i livelli di TNF- $\alpha$ , BNP, IL-6, e migliorava la vasodilatazione brachiale flusso-mediata (Circulation 2003;108:839-842).

**La rosuvastatina spegne l'infiammazione?** In un modello murino di iperlipidemia ed aterosclerosi, venivano studiati gli effetti di una dieta ipolipidica, iperlipidica e iperlipidica con somministrazione di rosuvastatina. Il farmaco riportava alla norma il livello di colesterolemia (vs gruppo di controllo), ma determinava anche una riduzione del 62% dell'area aterosclerotica della radice aortica rispetto agli animali sia iper che normocolesterolemici. Tale effetto antiaterosclerotico era accompagnato da una riduzione dei livelli di MCP-1, TNF- $\alpha$ , amiloide e fibrinogeno (Circulation 2003;108:1368-1374).

**La rosuvastatina ha un favorevole profilo beneficio/rischio.** Il profilo di sicurezza della rosuvastatina è stato valutato su 12569 pazienti trattati per 14231 anni/pazienti con dosi da 10 a 80 mg/die. La rosuvastatina a dosi di 10-40 mg/die presentava una sicurezza simile a quella osservata per atorvastatina 10-80 mg/die, simvastatina 10-80 mg/die e pravastatina 10-40 mg/die. Non è stato segnalato nessun caso di rhabdmiolisi nei pazienti trattati con rosuvastatina, mentre la miopatia (sintomi muscolari + livelli di creatin chinasi > 10 volte i limiti di normalità) è comparsa in meno del 0.03% dei pazienti. Per quanto riguarda l'efficacia, una terapia con 10-40 mg/die di rosuvastatina ha determinato, rispetto a atorvastatina, simvastatina e pravastatina, maggiore riduzione del colesterolo LDL e cambiamenti simili o maggiori di colesterolo HDL, colesterolo non-HDL e trigliceridi (Am J Cardiol 2003;92(suppl):23K-29K).

INSUFFICIENZA CARDIACA

### La gestione dei pazienti con dispnea acuta migliora dosando il BNP.

Nello studio Brain Natriuretic peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL), 552 pazienti presentatisi in ospedale con sintomi di dispnea acuta sono stati randomizzati a "usual care" o "usual care + misurazione dei livelli di BNP". Il secondo approccio diagnostico ha permesso di ridurre il numero di ospedalizzazioni totali e in reparti di terapia coronarica intensiva. Inoltre i pazienti con elevato BNP (> 500 pg/mL) venivano trattati precocemente (183 vs 121 minuti) con una riduzione della durata delle ospedalizzazioni (13.7 vs 10.6 giorni) ed una significativa riduzione dei costi (ESC 2003).

### La Troponina I è un indice di elevato rischio di morte tra i pazienti con insufficienza cardiaca severa.

Livelli misurabili di CTnI ( $\geq 0.04$  ng/mL) sono riscontrabili in circa la metà dei 238 pazienti con insufficienza cardiaca severa (in attesa di trapianto cardiaco, 50% in classe NYHA IV) di questo studio e, durante un follow-up di 6 mesi, è stato osservato un aumento significativo della mortalità totale (RR 1.85 (1.22-3.43) ed una maggiore probabilità di peggioramento della funzionalità ventricolare sinistra (Circulation 2003;18:833-838).

**Nuove informazioni dal Val-Heft!** Due sottoanalisi del recente Valsartan Heart Failure Trial suggeriscono che il valsartan sia in grado di ridurre significativamente i livelli ematici di aldosterone (implicati nel remodeling ventricolare) e di ridurre la probabilità di sviluppare fibrillazione atriale, a sua volta correlata con una maggiore mortalità (Circulation 2003;108-1306-1309. ESC 2003).

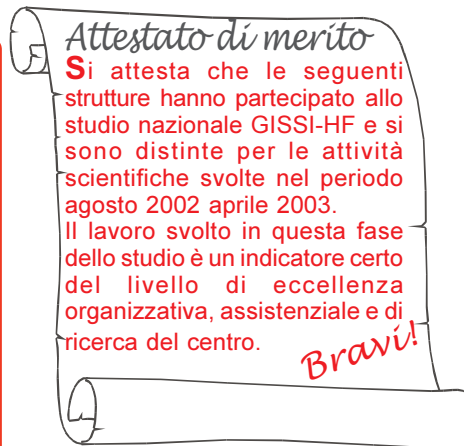
**CHARM.** 7601 pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica sono stati trattati con candesartan (titolato fino a 32 mg/die) o placebo per 3 anni in aggiunta ai normali trattamenti (ACE-inibitori 41%, beta-bloccanti 55%, diuretici 83%, spironolattone 17%, statine 42%). Il candesartan ha ridotto significativamente la mortalità totale, cardiovascolare e le ospedalizzazioni da insufficienza cardiaca. L'analisi principale è stata affiancata da un'altra analisi, pianificata a priori nel protocollo, sui seguenti 3 gruppi di pazienti: FE >40%, FE ≤40% con e senza trattamento con ACE-inibitori. I risultati di tale analisi hanno mostrato effetti del candesartan coerenti con quelli ottenuti su tutta la popolazione nei pazienti con FE ≤40% (a prescindere dal trattamento con ACE-inibitori), mentre i soggetti con FE > 40% non riportavano benefici significativi per nessuno degli end-point considerati (Lancet 2003;362:754;759-66, 767-771, 772-776, 777-81).

**EPHESUS.** Il trial Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and SURvival Study (EPHESUS), condotto in doppio cieco con placebo in 6632 pazienti post-IMA e frazione di eiezione ≤40% o insufficienza cardiaca sintomatica è stato interrotto precocemente dopo circa 16 mesi di follow-up per un significativo beneficio dell' eplerenone sulla mortalità totale (RR 0.85, P=0.008) e sull'end-point combinato morte cardiovascolare + ospedalizzazioni da cause cardiovascolari (RR 0.87, P=0.002). I pazienti erano già in trattamento con ACE-inibitori (86%), beta-bloccanti (75%), diuretici (60%), statine (47%) e aspirina (88%) (N Engl J Med 2003;348:1380-2, 1309-1321).

**COMET.** Il Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) ha randomizzato 3029 pazienti con insufficienza cardiaca e già in terapia con ACE-inibitori (92%), diuretici (99%), statine (21%) e aspirina (37%) a ricevere un trattamento addizionale con carvedilolo o metoprololo. Dopo 58 mesi di terapia, il carvedilolo riduceva la mortalità totale (RR 0.83, P = 0.0017), ma non l'end-point combinato mortalità o ospedalizzazione per qualsiasi causa (RR 0.94, P = 0.12). E' possibile che il blocco dei recettori β-1, β-2 e α-1 adrenergici (carvedilolo) sia superiore al solo blocco dei recettori β-1 (metoprololo) (Lancet 2003;362: 2-3,7-13).

## PREMI DI RICERCA GISSI

In occasione del Congresso ANMCO 2003 sono stati premiati i 5 migliori ricercatori durante la fase di avvio del GISSI-HF ed è stato loro consegnato un diploma (v. riquadro a destra) che attesta il valore del lavoro svolto e un premio di 3000 €. Per il prossimo anno è prevista la premiazione dei 20 ricercatori che avranno incluso nello studio il maggiore numero di pazienti/mese dal 1 maggio 2003 al 31 dicembre 2003. Nel corso degli anni successivi, quando l'arruolamento sarà finito, verranno invece 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.



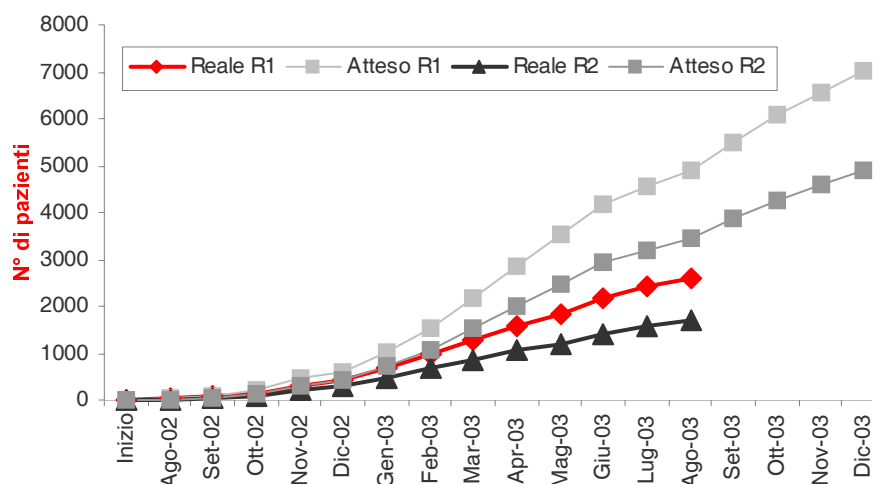
### I centri premiati sono stati:

- 1) **Cardiocentro Ticino** - Lugano - Dott.ssa Maria Grazia Rossi
- 2) **Spedali Infermi Santa Maria Misericordia** Servizio di Cardiologia - Cortona (AR) - Dott. Franco Cosmi
- 3) **Presidio Ospedaliero F. Ferrari** Divisione di Cardiologia - Casarano (LE) - Dott. Santo Ciricugno
- 4) **IRCCS-Fondazione Salvatore Maugeri** Divisione di Cardiologia Riabilitativa - Pavia - Dott.ssa Stefania De Feo
- 5) **Ospedale Civile** Unità Operativa di Cardiologia - San Bonifacio (VR) - Dott. Emanuele Carbonieri

## CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI RECLUTATI AL 31/08/03

	R1=2604 pz	R2=1699pz
Età (m ± DS) anni	67.5±10.3	68.1±10.3
· range	23-97	23-97
· >70 anni %	43.1	45.7
Maschi %	79.3	78.6
NYHA II %	61.3	60.9
NYHA III %	35.8	36.3
NYHA IV %	3.0	2.9
Ez. Ischemica%	52.5	43.0
FE% (m ± DS)	33.1±8.4	33.4±8.8
· range	10-87	12-87
· >40%	9.6	10.5

## RECLUTAMENTO



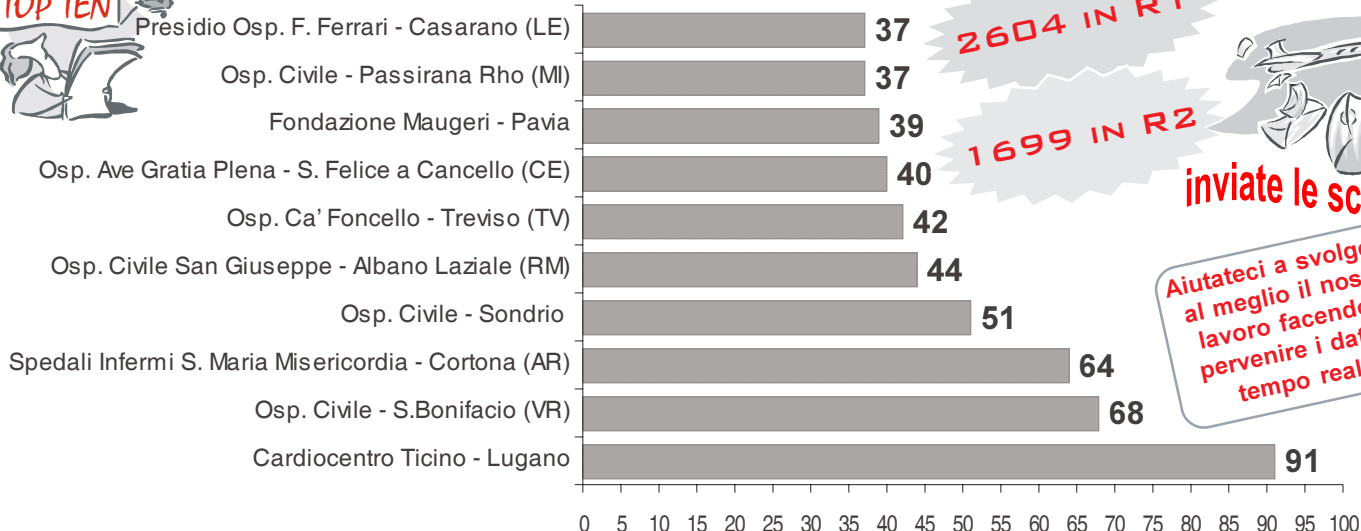
## LA RETE GISSI-HF

29 Centri con delibera **507** adesioni 39 Centri con approvazione CE  
 345 Centri attivati 300 Centri attivi  
 94 Centri ritirati





## PAZIENTI RANDOMIZZATI



## RACCOMANDAZIONI PER I RICERCATORI

### Eziologia valvolare

I pazienti con eziologia valvolare primitiva o congenita possono essere randomizzati allo studio solo se non più suscettibili di correzione chirurgica.

Pertanto i pazienti in cui la chirurgia è stata eseguita, ma è presente scompenso non correggibile con altri interventi, potranno essere arruolati.

### FE > 40%

Un paziente ricoverato per scompenso cardiaco e dimesso con una FE > 40% può essere randomizzato nel GISSI-HF anche in assenza di altri ricoveri per scompenso cardiaco nell'anno precedente.

### Terapia ormonale sostitutiva

Si intende la terapia con estrogeni e/o progestinici nella donna dopo la menopausa.

### Emoglobina

Il valore deve essere riportato in g/dl (non in mg/dl come erroneamente compare sulla scheda).

### Spironolattone

Sotto questa voce vanno riportati anche gli altri risparmiatori di K<sup>+</sup> e gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone.

### Richiesta sistematica di conferma per valori anormali degli esami di laboratorio

A tutti i centri verrà fornita la lista degli esami di laboratorio con i range previsti per ciascun esame.

Nel caso in cui il valore segnalato sulla scheda sia fuori dal range previsto per quell'esame, verrà richiesta conferma al ricercatore.

Se al momento della compilazione della scheda il ricercatore inserisce un valore fuori range, ma corretto, per evitare la richiesta di conferma deve riportare a lato del valore la sigla "OK".

### RITIRO CONSENSO

Il ritiro del consenso a proseguire lo studio da parte del paziente deve essere espresso per scritto e firmato dal paziente sullo stesso modulo usato per dare il consenso (non è stato previsto uno spazio apposito, vista l'eccezionalità dell'evento). Il ritiro del consenso a farsi seguire dal Centro da parte del paziente è l'unico reale motivo di uscita dallo studio, mentre la **sospensione del trattamento sperimentale NON E' motivo di uscita dallo studio**: il paziente dovrà comunque proseguire le visite di follow-up con le scadenze previste dal protocollo.

## SOTTOPROGETTI

<b>Sangue</b> - R. Latini, S. Masson latini@marionegri.it	<b>Esercizio fisico</b> - U. Corrà ucorra@fsm.it	<b>Holter</b> - M.T. La Rovere eachilli@fsm.it
<b>Genetico</b> - M.G. Franzosi, L. Crociati franzosi@marionegri.it	<b>Eco</b> - S. Ghio s.ghio@smatteo.pv.it	<b>QDF*</b> - P. Di Giulio digulio@marionegri.it

\* Qualità della vita, Depressione, Funzioni cognitive

## 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, G.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, P. Sleight

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