

# IL CUORE DEL GISSI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

## GISSI-HF

News

Febbraio 2004

Anno 2, Numero 1

### Sommario:

Editoriale	1
Letteratura	2
Comunicazioni dalla segreteria	3
Informazioni organizzative	4

Sarebbe bello per tutti se queste News coincidessero con la constatazione -e le reciproche congratulazioni- di essere in dirittura d'arrivo per quanto riguarda le randomizzazioni.

Non si vede purtroppo ancora, nel ritmo di marcia, quello scatto "in più", che ci permette di essere sufficientemente fiduciosi per una conclusione della prima fase dello studio prima delle classiche vacanze. Eppure questa scadenza deve rimanere tra gli obiettivi prioritari, così che tutto il tempo possa poi essere dedicato al follow-up, alle prime elaborazioni descrittive delle popolazioni, ad iniziative di accompagnamento

dello studio (al di là dei sottoprogetti) che ci facciano interagire sempre più attivamente con tutti coloro che si muovono nei settori del GISSI-HF.

Uno di questi -sollevato in modo specifico ed ambiguo dalla controversia di Lancet sulla Rosuvastatina (Lancet 2003; 362:1341) - riguarda, e riguarderà senz'altro per lungo tempo, il problema del profilo di sicurezza delle statine, particolarmente nella popolazione più anziana dello studio. Come ripetutamente commentato anche nei mini-incontri con diversi gruppi di colleghi, la sorveglianza molto attenta di tutto ciò che riguarda possibili effetti

collaterali (clinici e/o biochimici) è assolutamente centrale nei criteri di monitoraggio ed è altrettanto chiaro che l'unico modo di ottenere informazioni affidabili anche in questo campo è quello di condurre studi clinici controllati come GISSI-HF. La letteratura peraltro è sempre più in linea con l'ipotesi formulata nel protocollo (che è in corso di stampa sull'European Journal Heart of Failure) per entrambi i trattamenti oggetto di studio. Dandoci l'appuntamento a Firenze, con l'impegno per allora di essere effettivamente in vista del primo traguardo.

## Editoriale

### Emendamento al Protocollo

E' stato inviato a tutti i referenti dello studio con preghiera di inoltrarlo al proprio Comitato Etico l'emendamento 1 (4 dicembre 2003) al protocollo. Si tratta di una notifica per la quale ci aspettiamo una presa d'atto del Comitato Etico. Nell'eventualità non l'aveste ricevuta vi preghiamo di contattarci.

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

### I premi GISSI-HF

Elenco dei 20 centri che saranno premiati durante il congresso ANMCO (criterio utilizzato: miglior rapporto paziente/mese maggio-dicembre 2003)

- Osp. Civico e Benfratelli - Div. di Cardiol. - Palermo
- Osp. Civile - Serv. di Cardiol. - Milazzo (ME)
- Osp. G. Basilotta - U. O. di Cardiol. - Nicosia (EN)
- Osp. S. Antonio - Cardiologia - S. Daniele Del Friuli (UD)
- Osp. Ferrarotto - Div. di Cardiochirurgia - Catania
- Spedali Infermi S. Maria Misericordia - Serv. di Cardiol. - Cortona (AR)
- Osp. Ave Gratia Plena - U. O. di Cardiol. - S. Felice a Cancellio (CE)
- Osp. M. Ascoli e S. Tomaselli - Div. di Medicina Interna - Catania
- Osp. S. Luigi Gonzaga - Div. di Cardiol. - Orbassano (TO)
- Presidio Osp. F. Ferrari - Div. di Cardiol. - Casarano (LE)
- Osp. Gen.le Prov.le C.G. Mazzoni - Div. di Cardiol. - Ascoli Piceno
- Osp. Fatebenefratelli - Serv. di Cardiol. - Roma
- Az. USL 4 Terni - U. O. di Cardiol. Territoriale - Terni
- Osp. Riuniti - U. O. di Cardiol. dip. Cardiovascolare - Bergamo
- Fondazione Salvatore Maugeri - Div. di Cardiol. Riabil. - Veruno (NO)
- Osp. Civile - Div. di Cardiol. Riabil. - Passirana-Rho (MI)
- Osp. Del Delta - Serv. di Cardiol. - Lagosanto (FE)
- IRCCS-Fondazione Salvatore Maugeri - Div. di Cardiol. Riabil. - Pavia
- Osp. S. Francesco D'Assisi - U. O. di Cardiol. - Oliveto Citra (SA)
- Osp. S. Vincenzo - Div. di Cardiol. - Taormina

Bravi!



**Gli n-3 PUFA nelle malattie cardiovascolari**

Questa review riassume i risultati dei trial sugli n-3 PUFA e descrive i loro principali meccanismi d'azione. Gli autori sottolineano che il consumo di n-3 PUFA di origine ittica nella popolazione generale è basso (0.1-0.2 g/die), mentre le linee guida americane raccomandano un consumo pari a 0.65 g/die e quelle della British Nutrition Foundation raccomandano un consumo di 1.2 g/die. Inoltre i trial di prevenzione secondaria indicano un consumo di n-3 PUFA di 0.5-1.8 g/die di EPA e DHA derivato dal consumo di pesce o di supplementi farmacologici (Din JN et al. BMJ 2004;328:30-5).

**Il consumo di pesce riduce la frequenza cardiaca**

Uno studio cross-sectional su 9578 maschi (età 50-59 anni) reclutati in Francia e Irlanda nell'ambito dello studio MONICA nel periodo 1991-1993 ha documentato (con una analisi multivariata corretta per diversi potenziali fattori di confondimento) livelli inferiori di frequenza cardiaca, trigliceridi, pressione arteriosa sistolica e diastolica e più elevati di colesterolo HDL nei soggetti con elevato consumo di pesce ( $\geq 2$  per settimana) rispetto a coloro che non ne consumavano. Una analisi in un sottogruppo ha evidenziato una chiara correlazione tra livelli di n-3 PUFA nelle membrane degli eritrociti e livelli di consumo di pesce. Gli autori sottolineano l'importanza di questi risultati per la già documentata relazione tra frequenza cardiaca e rischio di morte improvvisa (Dallongeville J et al. Circulation 2003;108:820-825).

**Un "Paradosso Alpino" per gli n-3 PUFA contenuti nel formaggio?**

Gli autori hanno analizzato 40 tipi di formaggio derivati dal latte prodotto in alcune regioni alpine con metodologie non industriale rispetto ad altri formaggi di produzione industriale (tipo Cheddar o Emmental). Il formaggio prodotto da latte di mucche libere di pascolare presentava un profilo nutritivo migliore con un contenuto più elevato di acido alfa-linolenico (Hauswirth CB et al. Circulation 2004;109:103-107).

**n-3 PUFA: è sbagliata l'ipotesi antiaritmica?**

Sono stati presentati i risultati del primo trial in doppio cieco con placebo sull'efficacia di un trattamento con 1.8 g/die di n-3 PUFA in 200 pazienti portatori di ICD. Dopo due anni di follow-up, l'incidenza di aritmie ventricolari maggiori (TV e FV) era leggermente superiore nei pazienti trattati con n-3 PUFA (66% vs 60%). Gli autori suggeriscono che il loro studio non permette di spiegare i meccanismi responsabili del beneficio osservato in altri trial. Oltre che le limitate dimensioni dello studio, forse anche una possibile diversità dei meccanismi responsabili della riduzione delle FV scatenate da episodi di ischemia miocardica rispetto a quelli coinvolti nei pazienti con aritmie ventricolari sostenute è alla base di questi risultati. E' bene ricordare, infatti, che i risultati di A. Leaf et al alla base dell'ipotesi antiaritmogena sono stati prodotti in modello animale di ischemia (Raitt M et al. AHA Congress, 2003).

**Effetti antinfiammatori di n-3 e n-6 PUFA**

In un sottogruppo dello Health Professionals Follow-up Study (HPFS) 859 soggetti sani è stata osservata una significativa relazione inversa tra EPA e DHA e livelli plasmatici di mediatori dell'infiammazione come sTNF-R1 ( $P=0.03$ ), sTNF-R2 ( $P<0.001$ ) e proteina C reattiva ( $P=0.08$ ). Nessuna associazione è stata trovata tra markers di infiammazione e n-6 PUFA ed un altro n-3 PUFA, l'acido alfa-linolenico. La relazione tra EPA/DHA e markers dell'infiammazione era evidente soprattutto nei soggetti con elevato introito di n-6 PUFA. Gli autori suggeriscono che gli n-6 PUFA non inibiscano gli effetti antinfiammatori degli n-3 PUFA e che la combinazione di n-3 e n-6 PUFA sia associata con livelli più bassi di attività infiammatoria (Pischon T et al. Circulation. 2003;108:155-160).

**L'allattamento con latte supplementato con n-3 PUFA è associato con minori livelli pressori nell'adolescenza**

Il follow-up a 6 anni di uno studio randomizzato condotto su 71 neonati allattati con latte artificiale supplementato con n-3 PUFA, 76 neonati allattati con latte artificiale "normale" e 88 neonati allattati al seno ha evidenziato livelli significativamente più bassi di pressione arteriosa media (differenza media - 3.0 mm Hg (95%CI da - 5.4 mm Hg a - 0.5 mm Hg) e pressione arteriosa diastolica (differenza media - 3.6 mm Hg (95%CI da - 6.5 mm Hg a - 0.6 mm Hg) nei neonati allattati con latte artificiale supplementato con n-3 PUFA rispetto al gruppo che ha ricevuto latte artificiale non supplementato. La pressione arteriosa diastolica non era diversa nei bambini allattati al seno o con latte supplementato con n-3 PUFA, ma era significativamente più bassa rispetto ai bambini che avevano ricevuto latte artificiale non supplementato. (Forsyth JS et al. BMJ 2003;326:953).

**Bassi livelli di colesterolo e prognosi peggiori anche nei coronaropatici con insufficienza cardiaca**

I risultati di uno studio esplorativo su 114 pazienti con insufficienza cardiaca sono stati applicati in uno studio di validazione su 303 pazienti scompensati. La sopravvivenza nello studio esplorativo era a 12 mesi 78% (95%CI 70%-86%) e a 36 mesi 56% (95%CI 51%-62%); livelli progressivamente crescenti di colesterolo totale erano associati ad una migliore sopravvivenza (hazard ratio 0.64, 95%CI 0.48-0.86), indipendentemente da eziologia della scompenso, età, frazione di eiezione, e capacità di esercizio fisico. Le curve ROC hanno permesso di individuare un cut-off di 200.8 mg/dl come migliore predittore di mortalità a 12 mesi (sensibilità 80.0%, specificità 62.9%). Nello studio di validazione la sopravvivenza era dell' 88% a 12 mesi (95%CI 84%-91%) e 68% a 3 anni (95%CI 63%-73%). La probabilità di sopravvivenza aumentava del 25% ogni 40 mg di aumento di colesterolo totale. La probabilità di sopravvivenza calcolata in base al cut-off di 200.8 mg/dl nei pazienti scompensati con coronaropatia ( $n = 181$ ) rispetto a quelli senza coronaropatia erano 92% (95%CI 89%-94%) vs 75% (95%CI 64%-85%) a 12 mesi e 72% (95%CI 67%-76%) vs 50% (95%CI 43%-56%) a 3 anni. L'editoriale di accompagnamento riassume le evidenze cliniche e sperimentali sull'argomento e conclude sottolineando l'attualità ed importanza dei trial in corso nel definire il profilo rischio/beneficio dell'uso di statine nei pazienti scompensati (Rauchaus M et al. J Am Coll Cardiol 2003;42:1933-40 e Fonarow CG et al. J Am Coll Cardiol 2003;42:1941-42).

**Effetti precoci delle statine su sintomi e funzione cardiaca dei pazienti scompensati**

In uno studio randomizzato su 63 pazienti sintomatici con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, a 14 settimane si osservava una modesta riduzione del colesterolo totale nei pazienti trattati con simvastatina (fino a 10 mg/die) rispetto al gruppo placebo (130mg/dl  $\pm$ 13 vs 148mg/dl  $\pm$ 18,  $P<0.05$ ). Tuttavia solo i pazienti trattati con statina presentavano a fine studio una più bassa classe funzionale NYHA (2.04 $\pm$ 0.06 vs 2.32 $\pm$ 0.05,  $P<0.01$ ) ed una più alta frazione di eiezione (da 34 $\pm$ 3 a 41 $\pm$ 4%,  $P<0.05$ ). Inoltre, i livelli di tumor necrosis factor-alfa, interleukina-6, e brain natriuretic peptide erano significativamente inferiori nel gruppo trattato con simvastatina rispetto al gruppo placebo. Gli autori suggeriscono che il trattamento con statine ha effetti precoci positivi sul bilancio neuroormonale, sui sintomi e sulla funzione cardiaca che potrebbero determinare benefici terapeutici indipendenti dai classici meccanismi dell'aterosclerosi (Node K et al. Circulation 2003;108:839-843).

**Minore rischio di fibrillazione atriale negli anziani coronaropatici trattati con statine?**

Sono stati seguiti per 5 anni 449 soggetti di età tra 40 e 87 anni con coronaropatia, 59% dei quali era trattato con statine. Il 12% dei pazienti ha sviluppato fibrillazione atriale durante il follow-up, ma i pazienti trattati con statine avevano il 60% di rischio in meno di sviluppare fibrillazione atriale (RR 0.37, 95%CI 0.18-0.76) e tale associazione è risultata indipendente dai livelli di colesterolo ematico (Young-Xu Y et al. Am J Cardiol 2003;92:1379-83).

**Le statine nello scompenso cardiaco con eziologia ischemica e non ischemica**

In una coorte di 551 pazienti di età media di 52 anni e frazione di eiezione  $\leq 40\%$  ( $25\pm 7\%$ ) ricoverati per scompenso cardiaco, il 45% dei soggetti aveva CHD. Un trattamento con statine era praticato nel 73% dei soggetti con storia positiva per CHD e nel 22% degli altri pazienti. Anche se i pazienti in terapia con statine erano più spesso maschi, anziani, fumatori e con storia di ipertensione o diabete, i livelli colesterolemia totale e di frazione di eiezione erano simili nei due gruppi. Il trattamento con statine è risultato associato ad una migliore sopravvivenza senza necessità di trapianto cardiaco di urgenza sia nei pazienti con storia di CHD (63% vs 81%,  $P<0.001$ ) che nei soggetti senza storia di CHD (72% vs 91%,  $P<0.001$ ). Un'analisi multivariata corretta per i principali predittori prognostici ha confermato l'effetto protettivo delle statine (hazard ratio 0.41, IC95% 0.18-0.94). (Horwich TB et al. JACC 2004;43:642-8)

### La simvastatina ristora il bilancio simpatovagale in un modello animale di insufficienza cardiaca

In modello sperimentale di insufficienza cardiaca nel coniglio la somministrazione di simvastatina (testata a dosi crescenti da 0.3 a 3 mg/kg/die) mostrava un effetto dose risposta sulla variabilità della frequenza cardiaca e l'analisi spettrale a bassa ed elevata frequenza. Gli autori suggeriscono che la simvastatina influenza positivamente il tono autonomo nell'insufficienza cardiaca (Pliquett RU et al. J Appl Physiol 2003;95:700-4).

### Effetti antinfiammatori diretti delle statine in un modello murino di graft arterial disease (GAD) post-trapianto

Gli animali sono stati sottoposti a trapianto cardiaco eterotopico con mismatch allogeneo e sono stati assegnati a uno dei seguenti 3 gruppi di trattamento: cerivastatina a basso ed alto dosaggio o controllo. Mentre i livelli plasmatici di colesterolo totale non erano differenti nei tre gruppi, gli score GAD erano significativamente inferiori negli animali trattati con cerivastatina rispetto al gruppo di controllo con concomitante riduzione dei livelli intra-graft di RANTES (regulated on activation and normally T-cell expressed and secreted) e dell'espressione di mRNA per la monocyte chemoattractant protein-1. La cerivastatina, come altre statine, ha anche ridotto in vitro i RANTES e la produzione di monocyte chemoattractant protein-1 in cellule endoteliali stimolate con interferon-alfa and tumor necrosis factor-alfa. Gli autori suggeriscono che le statine attenuano la GAD post-trapianto e diminuiscono il reclutamento di cellule infiammatorie indipendentemente dagli effetti sul metabolismo del colesterolo (Shimizu K et al. Circulation 2003;108:2113-2120).

### Statine e deplezione di coenzima Q10

Questa review riassume gli studi che hanno evidenziato una associazione tra somministrazione di statine e bassi livelli di coenzima Q10. Tale effetto non sembrerebbe essere rilevante per le capacità ipocolesterolemizzanti ed antinfiammatorie delle statine, ma la deficienza di coenzima Q10 potrebbe avere influenza negli anziani e nei soggetti con insufficienza cardiaca (Langsjoen PH et al. Biofactors 2003;18:101-111).

### Statine e rischio di cataratta

Alcuni studi su animali suggeriscono un possibile rischio di cataratta associato con la somministrazione di statine. Sull'uomo sono attualmente disponibili i risultati di due studi caso-controllo: il primo su 15479 casi di soggetti con cataratta e 15479 soggetti di controllo, il secondo su 7405 casi and 28327 controlli. Entrambi gli studi non hanno rilevato alcuna associazione tra rischio di cataratta e somministrazione di statine, tuttavia il secondo studio ha evidenziato un rischio doppio di cataratta nei soggetti che ricevevano l'eritromicina contemporaneamente ad una statina (Smeeth L et al. QJM 2003;96:337-43 e Schlienger RG et al. Arch Intern Med 2001;161:2021-6).



## Comunicazioni dalla Segreteria

### Note per la compilazione delle CRF

#### Scheda Basale pag. 1 voce 13 "FA Parossistica"

Si intende la presenza di episodi di FA Parossistica e non la presenza di Fibrillazione Atriale Cronica che va riportata a pag. 2 in "Elettrocardiogramma"

**Form di fw-up** pag. 2: nella sezione trattamento in studio non deve essere specificata l'interruzione del trattamento "per decesso" se prima dell'evento morte non è stato sospeso il farmaco.

**Form di fw-up** pag. 3: si ricorda che per "trattamento sperimentale in aperto" si intende l'aver prescritto al paziente n-3 PUFA o Statine.

**per i pz. ricoverati o deceduti deve SEMPRE essere compilato il questionario eventi e la parte relativa al trattamento in studio del Follow-up successivo al decesso.**

E' fondamentale che le correzioni richieste vengano effettuate sull'originale in vostro possesso e NON solo sul fax rinviato al Centro di Coordinamento.

### FARMACO

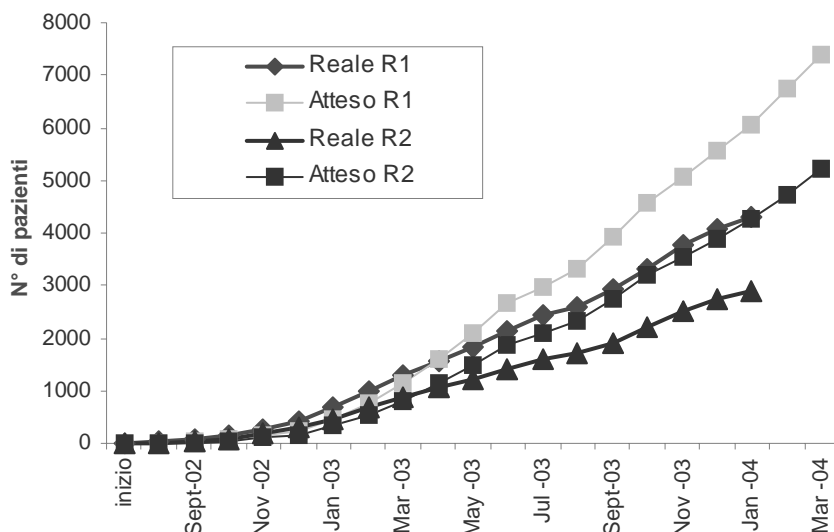
#### Spedizione del Farmaco Sperimentale R1 e/o R2

Il farmaco sperimentale viene sempre inviato alla farmacia di riferimento, all'attenzione del farmacista che ci è stato indicato. Al momento della spedizione viene sempre inviato un fax di avviso sia al ricercatore che alla farmacia di riferimento. Ricordarsi di rimandare, via fax, il modulo "Allegato A" a prova dell'avvenuta ricezione del farmaco.

**N.B.** Il codice del paziente corrisponde al codice dei kit assegnati. Rispedire al centro un kit sostitutivo in quanto perso (dal centro o dal paziente), è quindi un lavoro dispendioso. Si chiede a tutti i centri la massima attenzione nello stoccaggio e consegna del medesimo, ribadendo che la conservazione del farmaco sperimentale è responsabilità dei ricercatori certificati per il centro.

## reclutamento

(stato di avanzamento al 31 gennaio 2004)



## caratteristiche dei pazienti reclutati al 31/01/04

	R1=4315 pz	R2=2877pz
<b>Età (m ± DS)</b>	67.1±10.5	67.5±10.6
<b>anni</b>	18-97	18-97
<b>- range</b>	41.2	43.2
<b>- &gt;70 anni %</b>		
<b>Maschi %</b>	78.7	78.1
<b>NYHA II %</b>	61.8	61.4
<b>NYHA III %</b>	35.1	35.6
<b>NYHA IV %</b>	3.2	3.0
<b>Ez. Ischemica%</b>	51.3	42.1
<b>FE% (m ± DS)</b>	33.1±8.5	33.4±8.8
<b>- range</b>	10-87	10-87
<b>- &gt;40%</b>	9.5	10.3



## PROBLEMI RICORRENTI PER GLI EVENTI

**Congruenza schede eventi e schede di follow up.** Tutti gli eventi comunicati attraverso l'apposita scheda devono essere segnalati nella scheda di follow up (sezione "Questionario eventi") relativa all'intervallo temporale nel quale è occorso l'evento.

**Scheda decesso.** La segnalazione del tipo di decesso (MORTE IMPROVVISA O NON IMPROVVISA) deve essere fatta **SOLO** in caso di morte **per causa cardiovascolare**.

**Randomizzazione durante il ricovero.** E' preferibile che i pazienti non vengono randomizzati durante un ricovero: in tal caso un evento (IMA, ictus ecc.) occorso dopo la randomizzazione rappresenta un end point dello studio senza che possa essere registrata l'ospedalizzazione in quanto avvenuta prima della randomizzazione stessa.

1. Deve essere segnalata **una SOLA causa di decesso ed una SOLA causa principale di ospedalizzazione**
2. Tutte le voci della scheda peggioramento scompenso devono essere compilate
3. Nella scheda peggioramento scompenso alla sezione "Trattamento farmacologico nelle 48 ore precedenti" devono essere riportati i farmaci che sono ritenuti causa dell'instabilizzazione del compenso e non deve essere trascritta la terapia usuale del paziente
4. La causa principale di peggioramento scompenso deve essere unica: in caso di più motivi di peggioramento deve essere fatto uno sforzo semplificativo per indicare quella che ritenete la causa principale e non segnalare NON IDENTIFICABILE
5. Nel caso di pazienti trasferiti da un ospedale ad un altro (ad esempio per effettuare indagini diagnostiche o procedure terapeutiche/riabilitative) deve essere considerato un solo ricovero con durata che va dall'ingresso nel primo ospedale fino alla dimissione al domicilio (o equivalente) del paziente.

## DECESSO ED OSPEDALIZZAZIONI

**Ogni decesso ed ogni ricovero ospedaliero devono essere corredati di documentazione congrua e sufficiente a validare la causa dell'evento**

**Ogni scheda evento con la relativa documentazione viene visionata dai membri del Comitato di Validazione degli eventi che, sulla base di quanto prodotto dal ricercatore, attribuiscono all'evento stesso la causa che sarà utilizzata per le analisi dello studio**

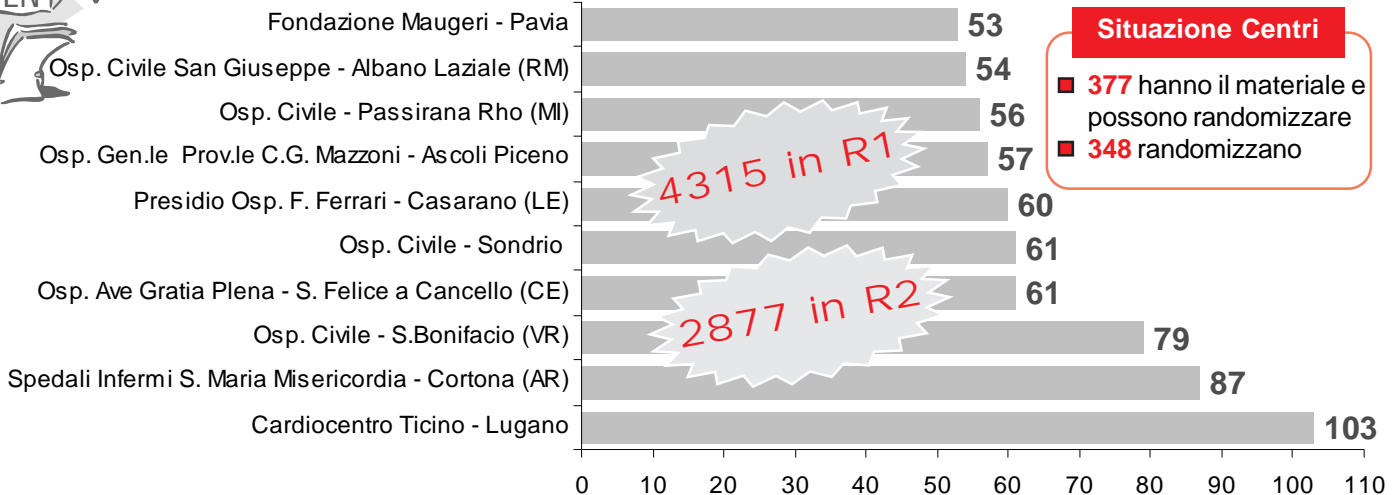
## DOCUMENTAZIONE

In caso di decesso o ricovero presso un altro ospedale **deve essere fatto ogni sforzo per ottenere la documentazione** inerente l'evento. In caso di impossibilità ad ottenerla, **deve essere comunque allegato alla scheda un riassunto leggibile, redatto su carta intestata del reparto che partecipa allo studio, esplicativo degli eventi occorsi** e contenente tutte le informazioni a disposizione utili per il Comitato di Validazione.

La stessa procedura deve essere seguita in caso di decesso a domicilio o avvenuto al di fuori di un ospedale (incidente stradale, traumi, morti cardiovascolari improvvise).

Per quanto riguarda la documentazione di **IMA** è importante, per ciò che riguarda i valori degli enzimi specifici di necrosi, che **siano SEMPRE** riportati i valori normali del laboratorio. Per la Troponina **indicare sempre** se è I o T.

## Pazienti randomizzati (stato di avanzamento al 31 gennaio 2004)



### Situazione Centri

- 377 hanno il materiale e possono randomizzare
- 348 randomizzano

## 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

## Randomizzazione

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

**Tramite operatore:** attiva nei giorni feriali (ore 9-17) al n. **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