

# IL CUORE DEL GISSI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

GISSI-HF

News

Luglio 2004

Anno 2, Numero 2

## 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

## EDITORIALE

### Obiettivo: un caso (o poco più) al mese da parte di tutti i centri

Un editoriale che arriva nel cuore dell'estate, all'incrocio di vacanze e turni di ferie non può che porre ancora una volta in primo piano la raccomandazione di rompere la tradizione che vede in questi mesi quelli più a rischio di bassi ritmi di inclusione dei pazienti nei trial. L'obiettivo sottolineato nel titolo è chiaro: mantenere il livello di ripresa che si è registrato nel mese di giugno. L'ipotesi di far coincidere l'appuntamento assembleare del GISSI-HF all'inizio di ottobre con la chiusura delle randomizzazioni diverrebbe così una realtà praticabile. Mancano infatti poco meno di 1300 pazienti, ed è l'ultima occasione, specificamente per i centri che hanno incluso pochi pazienti, di garantire una presenza meno simbolica e più reale nella realtà GISSI-HF. E' il modo migliore anche per confermare le aspettative del Comitato di Monitoraggio internazionale che attraverso il suo chairman (v. riquadro) ha sottolineato la qualità complessiva dello studio, che sta mantenendo in pieno le previsioni di efficienza e di affidabilità.

- La posizione del DSMB è particolarmente importante anche per quanto riguarda gli aspetti di "sicurezza" della rosuvastatina, che sono stati ancora oggetto di una [molto strana] insistenza nella corrispondenza di Lancet (.....). Come già sottolineato nella lettera ad hoc inviata a tutti i centri, nella popolazione specificamente a potenziale rischio del GISSI-HF non risultano al DSMB (che

rivede i dati "in aperto") motivi di preoccupazione, perfettamente in linea con la lettera molto precisa e dettagliata, di risposta ( ) ai sospetti sollevati da Public Citizen, sulla base di dati non confermati. Mentre è ovvio, e dovuto, mantenere il livello di vigilanza prevista dal protocollo, si può tuttavia non dare peso alle "voci" che (complici tecniche di marketing classiche, ma non per questo meno scorrette) tentano di seminare allarmi.

- Continua e cresce per altro, al di là delle aspettative, l'interesse della comunità scientifica internazionale (e lo sviluppo di trial su altre popolazioni a rischio cardiovascolare, specificamente diabetici), per l'altro farmaco studiato nel GISSI-HF, gli n-3 PUFA (v. la sezione dedicata alla letteratura). Buone notizie complessivamente, anche dalla maggior parte dei sottoprogetti (cui sarà dedicato uno spazio specifico nelle prossime NEWS).

- Mancano proprio solo i 1300 pazienti ricordati all'inizio, per poter essere in grado anche di presentare, entro l'anno, il profilo epidemiologico completo basale GISSI-HF: sarà la prima popolazione che, non solo raggiunge la numerosità richiesta dal protocollo, ma che rappresenta adeguatamente l'assistenza cardiologica allo scempenso di un intero sistema sanitario nazionale.

### Le decisioni del DSMB

Dear Gigi and Gianni,

The Data and Safety Monitoring Board of the GISSI-HF trial met on June 17, 2004 to review the data. The DSMB were unanimous in congratulating the investigators on the excellent conduct of the study, the progress made in data entry and improving data quality, and the recruitment rates thus far. The DSMB recognized that the study will take an extra two months to complete recruitment, but this is not considered to be a significant problem. The DSMB strongly recommends that the study continues unchanged.

Yours sincerely,



Salim Yusuf, DPhil, FRCPC  
Professor of Medicine Director, Population Health Research  
Institute McMaster University

La possibile sottovalutazione della gravità clinica della patologia cardiovascolare nel sesso femminile è già stata riportata in letteratura. Koelling et al. (*Am Heart J* 2004; 147:74-83) segnalano un aumento delle ospedalizzazioni delle donne per scompenso cardiaco negli Stati Uniti. Dall'analisi dei dati del National Hospital Discharge Survey in un campione di ospedali negli Stati Uniti d'America, infatti è emerso che i ricoveri per scompenso cardiaco effettuati negli anni tra il 1990 ed il 1999 sono passati da 810.624 nel 1990 a 1.088.349 nel 1999. La frequenza annua di ospedalizzazione aggiustata per età è aumentata in maniera significativa per le donne (7,186?8,554/1000;?annuo 0,14;  $R^2=0,731$ ;  $P=0,002$ ) in tutte le fasce di età, mentre non era significativamente diversa per i maschi (6,892?7,337/1000; ?annuo 0,011;  $R^2=0,008$ ;  $P=0,80$ ). Gli autori concludono che l'aumento del numero dei ricoveri per scompenso cardiaco nel periodo 1990-1999 era sostanzialmente ricollegabile dall'aumento della frequenza di ospedalizzazione delle donne. E' un dato su cui riflettere e che al tempo stesso sottolinea l'importanza di aumentare il reclutamento delle donne nel GISSI-HF (attualmente solo poco più del 20% della popolazione).

Non ci sono particolari novità nella letteratura sugli n-3 PUFA. Segnaliamo 5 lavori che propongono nuovi dati su alcuni temi degli n-3 PUFA che sono rilevanti dal punto di vista di:

### Prevenzione cardiovascolare

**Una meta-analisi sugli effetti cardioprotettivi del pesce** Una meta-analisi di 13 studi prospettici su un totale di 222.364 soggetti seguiti in media per 11.8 anni ha evidenziato, rispetto ai soggetti che non consumavano pesce, una riduzione significativa del rischio di morte coronarica che variava dal 15% nei soggetti che consumano pesce una volta a settimana al 38% nei soggetti che mangiano pesce 5 o più volte a settimana. Tale relazione dose-risposta corrispondeva ad una riduzione della mortalità coronarica pari al 7% ogni 20 g/die di aumento del consumo di pesce. (*He K. et al. Circulation* 2004;109: 2705-11).

### Meccanismi di azione

**n-3 PUFA in alternativa ai farmaci antiaritmici tradizionali?** In uno studio pilota condotto su 10 pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta e portatori di defibrillatore la somministrazione endovena di 3.8 g di n-3 PUFA ha ridotto gli episodi tachicardia ventricolare indotti da stimolazione elettrica. Nello specifico, al baseline dello studio in 7 pazienti su 10 era possibile indurre tachicardia ventricolare sostenuta. Dopo somministrazione di n-3 PUFA, la tachicardia ventricolare sostenuta era ancora inducibile in due pazienti mentre non lo era più nei rimanenti 5. Questi risultati rappresentano la prima evidenza nell'uomo di effetti antiaritmici in acuto degli n-3 PUFA fino ad oggi evidenziati solo in studi in vitro o in modelli animali. (*Schrepf R et al. Lancet* 2004;363:1441-2. *Lancet.* 2004;363:1412-3).

**Bassi dosaggi di n-3 PUFA hanno effetti ipotensivi?** Sono stati reclutati 99 soggetti sani (30-54 anni) con ipertensione di fase I o con valori di pressione diastolica compresi tra 85-94 mm Hg e con valori di colesterolo totale inferiori a 260 mg/dl. I pazienti sono stati randomizzati ad assumere per 12 settimane 0.48g di acido eicosapentaenoico (EPA) più 0.12 di acido g-linoleico (GLA) oppure olio di oliva (placebo). I risultati dello studio sono stati negativi sulla modificazione dei livelli pressori (PAS  $-1.2 \pm 0.9$  vs  $-1.5 \pm 0.9$ ; PAD  $-2.7 \pm 0.6$  vs  $-3.3 \pm 0.7$ ) e gli autori concludono che tale combinazione di acidi grassi non può essere utilizzata come terapia adiuvante per ridurre la pressione arteriosa in soggetti con in stadio I di ipertensione (*Dokholyan RS et al. Am J Cardio.* 2004 93: 1041-3).

**Effetti sul metabolismo glucidico e lipidico.** Gli indiani di origine asiatica che vivono in Gran Bretagna, hanno: 1) un tasso di mortalità per malattie cardiovascolari del 50% superiore alla popolazione caucasica, 2) una più elevata prevalenza di anomalie metaboliche (per es. aumento dei trigliceridi, riduzione dei livelli di colesterolo HDL, aumento del colesterolo e delle "small dense" LDL, insulino-resistenza ed obesità centrale), 3) un elevato consumo di acidi grassi n-6 ed un basso consumo di acidi grassi n-3. 29 volontari indiani asiatici sono stati randomizzati in doppio cieco ad utilizzare per sei settimane olii e preparazioni spalmabili (margarine, burro, etc) con moderato o alto contenuto in acidi grassi n-6. Successivamente, entrambi i gruppi hanno ricevuto 2.5 g/die di acidi grassi n-3 per altre sei settimane. I risultati mostrano che gli acidi grassi n-3 non influenzano, in entrambi i gruppi di trattamento, l'azione dell'insulina valutata sia in termini di insulina-resistenza (HOMA IR) che di insulina-sensibilità (QUICKI) mentre l'effetto ipotrigliceridemizzante post prandiale degli n-3 PUFA è molto più marcato nei soggetti con un più elevato consumo di acidi grassi n-6. (*Brady LM et al. Proc Nutr Soc* 2004 63:115-25).

### Altri effetti concettualmente stimolanti, anche se tutti da verificare

**Consumo abituale e prolungato di n-3 PUFA e depressione nell'anziano** I risultati biotici su tessuto adiposo di 63 soggetti di età compresa tra 80-96 anni mostrano concentrazioni inferiori di acido alpha-linolenico (precursore della famiglia degli acidi grassi n-3 PUFA) nei soggetti affetti da depressione rispetto a quelli non depressi. Poiché in altri studi in soggetti affetti da depressione sono stati osservati livelli aumentati di citochine, gli autori propongono che tale beneficio possa essere dovuto all'effetto inibitorio degli n-3 PUFA sulla sintesi delle citochine IL-1, IL-2, e IL-6. (*Mamalakis G et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004 70:495-501).

Come comunicato già ai partecipanti in occasione del "GO" del DSMB del GISSI-HF (v. Editoriale), si ricorda che gli eventi avversi osservati con rosuvastatina alla dose di 10-40 mg/die sono in linea con il profilo di sicurezza delle altre principali statine. In termini di disfunzione renale, la rosuvastatina appare sicura in oltre 6.000 pazienti (Vidt DG, et al. *Cardiology* 2004; 102: 52-60).

Anche per le statine non si segnalano novità rilevanti. Segnaliamo, tra i tanti lavori della letteratura sulle statine, soltanto tre articoli relativamente a:

## L'importanza di una efficace riduzione della colesterolemia

**Nei pazienti con sindrome coronarica acuta:** Nel PROVE IT-TIMI 22 sono stati inclusi 4162 pazienti ospedalizzati recentemente (≤ 10gg) per SCA e randomizzati ad atorvastatina 80 mg/die o a pravastatina 40 mg/die con un follow-up medio di 24 mesi. Il trattamento con atorvastatina ha comportato una riduzione del 16% (IC 95% 5-26%; p=0.005) del rischio dell'end-point primario composto costituito da decesso + infarto miocardico + angina instabile + rivascolarizzazione + ictus. Questa riduzione si traduce nell'evitare uno di tali eventi ogni 26 pazienti trattati "aggressivamente" per 2 anni. Gli autori concludono attribuendo tale beneficio al maggiore effetto ipolipemizzante della atorvastatina (colesterolo LDL mediano 62 mg/dl) rispetto alla pravastatina (colesterolo LDL mediano 95 mg/dl) (Cannon C. N Engl J Med 2004; 350:1495-505).

**Nei pazienti con coronaropatia cronica:** Nel REVERSAL 654 pazienti con coronaropatia stabile sono stati randomizzati ad atorvastatina 80 mg/die o a pravastatina 40 mg/die. A 18 mesi, i pazienti trattati con atorvastatina mostravano una progressione significativamente minore della coronaropatia valutata con ecografia intracoronarica (-0,4%; IC95% -2,4%-1,5%; p=0,98) rispetto a quelli trattati con pravastatina (+2,7%; IC95% 0,2%-4,7%; p<0,01). Gli autori attribuiscono tale beneficio al maggiore effetto ipolipemizzante (79 mg/dl vs 110 mg/dl; p<0,001) ed alla maggiore riduzione della proteina C reattiva (36,4% vs 5,2%; p<0,001) dell'atorvastatina.. (Nissen SE. JAMA 2004;291:1071-80).

## L'ennesimo studio di confronto sulla potenza ipocolesterolemizzante di di verse statine

**La rosuva meglio di atorva, prava e simva:** 2431 Pazienti ipercolesterolemici sono stati randomizzati a ricevere dosi diverse di rosuvastatina (ROSUVA, da 10 ad 80 mg/die), atorvastatina (ATORVA, da 10 ad 80 mg/die), simvastatina (SIMVA, da 10 ad 80 mg/die) o pravastatina (PRAVA, da 10 ad 40 mg/die). L'entità della riduzione del colesterolo LDL, end-point primario dello studio, è risultata maggiore per ROSUVA 10 mg rispetto ad ATORVA 10 mg, SIMVA 10-20-40 mg e PRAVA 10-20-40 mg. ROSUVA 20 mg è stata più efficace di ATORVA 20-40 mg e SIMVA 80 mg. Al dosaggio di 40 mg ROSUVA ed ATORVA 80 mg non sono risultate significativamente differenti. La ROSUVA si è dimostrata più efficace anche sulle variazioni degli altri livelli lipidici e la frequenza di raggiungimento dei livelli plasmatici indicati nelle guidelines, end-points secondari dello studio. Complessivamente tutti i trattamenti sono risultati ben tollerati senza significative differenze tra i vari gruppi. (Jones PH. STELLAR Trial. Am J Cardiol 2003;92:152-160).

### PAZIENTI RANDOMIZZATI (STATO DI AVANZAMENTO AL 30 GIUGNO 2004)

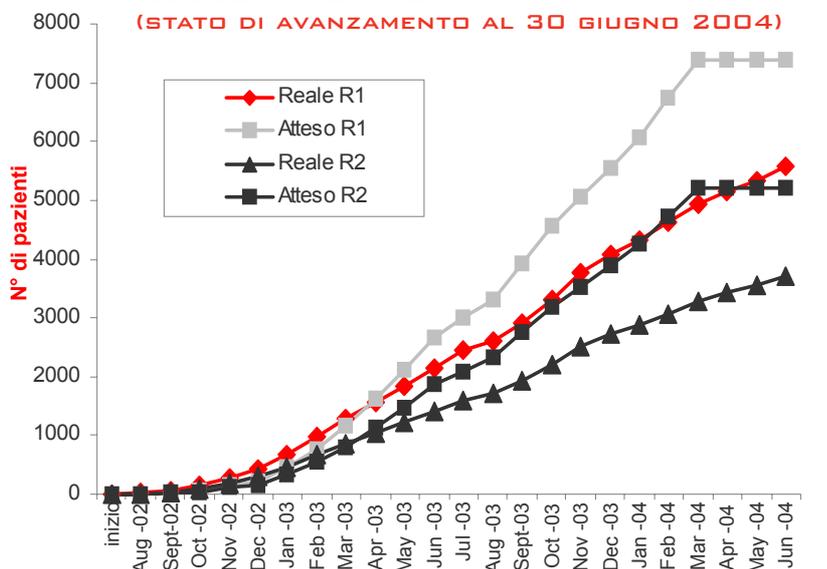


### CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI RECLUTATI AL 30/06/04

	R1=5571 pz	R2=3709 pz
Età (m ± DS) anni	67.1±10.6	67.4±10.8
· range	18-97	18-97
· >70 anni %	41.8	43.4
Maschi	78.5	77.6
NYHA II %	62.5	61.9
NYHA III%	34.5	35.2
NYHA IV%	2.9	2.9
Ez. Ischemica%	50.5	40.9
FE (m ± DS)	33.1±8.5	33.3±8.8
· range	10-87	10-87
· >40%	9.4	10.2

### RECLUTAMENTO

(STATO DI AVANZAMENTO AL 30 GIUGNO 2004)



## Comunicazioni dalla Segreteria

### Pazienti deceduti:

In caso di decesso del paziente deve essere compilata oltre alla scheda decesso una scheda di follow-up, relativa al successivo follow-up che avrebbe dovuto eseguire il paziente, specificando che il follow-up non è stato eseguito per decesso del paziente e la data in cui il ricercatore è venuto a conoscenza dell'evento. Sulla scheda di follow-up devono anche essere compilate le sezioni Questionario Eventi e Trattamenti in studio. Nella sezione Questionario Eventi devono essere riportati gli eventuali eventi occorsi tra il follow-up precedente ed il decesso. Nel caso in cui il farmaco in studio sia stato assunto fino al momento del decesso, nella sezione Trattamenti in studio dovrà essere specificato che il farmaco non è stato sospeso. Per i pazienti deceduti non deve essere compilata la scheda di fine studio.

### Pazienti non rintracciati:

Se non si riesce a contattare un paziente all'interno della finestra temporale prevista per la visita in questione si deve ugualmente compilare una scheda di follow-up specificando che la visita non è stata eseguita perché non si è riusciti a rintracciare il paziente. Il ricercatore dovrà fare tutti gli sforzi possibili per rintracciare il paziente per il follow-up successivo.

### Farmaco

**Si raccomanda di prestare la massima attenzione al momento della consegna del farmaco ai pazienti; il farmaco consegnato deve sempre corrispondere al codice di randomizzazione del paziente.**

### Premi GISSI HF

Saranno premiati in occasione del Congresso ANMCO 2005 i 20 migliori centri che tra l'inizio dello studio ed il 28 febbraio 2005 abbiano randomizzato almeno 20 pazienti e per i quali sia stato ricevuto dal Centro di Coordinamento almeno l'80% del materiale atteso al 28 febbraio 2005. La graduatoria terrà conto dei seguenti parametri:

- percentuale di schede raccolta dati Arrivate rispetto alle Attese
- percentuale di discostamento tra esecuzione effettiva ed esecuzione prevista delle visite
- percentuale di discostamento tra arrivo effettivo e arrivo previsto delle schede
- percentuale di schede *Non rintracciato* rispetto al totale Arrivate
- punteggio ultima visita di monitoraggio



Dal mese di giugno u.s. tutti i ricercatori hanno accesso ad un'area riservata sul sito Web

**[www.gissi.org](http://www.gissi.org)**

Ciascun centro può, collegandosi con la propria username e password (inviata per posta a metà giugno), avere la descrizione delle caratteristiche di base dei pazienti randomizzati dal suo centro. A breve verrà aggiunta una nuova funzionalità che permetterà di avere il dettaglio, per ciascun paziente, dello stato delle schede e delle visite.

### COORDINAMENTO E GESTIONE

Centro Studi ANMCO: via La Marmora, 34 - 50121 Firenze

Tel. 055 5001703/571136 - fax 055 572981 e-mail: [gissihf@anmco.it](mailto: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