

# IL CUORE DEL GISSI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

GISSI-HF

News

EDITORIALE

Maggio 2005

Anno 3, Numero 7

## Sommarario:

Editoriale	1
Letteratura	2
Sottoprogetti	4
Comunicazioni dalla segreteria	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

**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), D. Bertoli, F. Cobelli, C. Fresco, A. Ledda, G. Levantesi, C. Opasich, F. Rusconi, G. Sinagra, F. Turazza, A. Volpi

## Congratulazioni!

Proprio perché siamo tutti perfettamente coscienti che la chiusura della randomizzazione –con dati assolutamente soddisfacenti: 7057 in R1, 4662 pazienti in R2– è solo una tappa in una strada lunga, è bene godersi un po' la gratificazione augurata dal titolo: anche per guardare meglio in avanti. E' utile per questo provare a fare il punto:

- 1) nonostante gli anni (la prima idea è stata lanciata a Firenze nel 2001) le ipotesi del trial diventano sempre più attuali, sia dal punto di vista fisiopatologico, che per quanto si può intravedere per le implicazioni clinico-epidemiologiche;
- 2) i timori ed i ricorrenti allarmi sulla rosuvastatina sembrano decisamente sotto controllo, sia nello studio che a livello regolatorio, (val la pena sottolineare, con un po' di rincrescimento per il ritardo di questa decisione, che la scelta iniziale di dosaggio del gruppo GISSI era stata per quel "5 mg" che ora entra in commercio!);
- 3) è ben confermata la eccellente complementarità tra sotto-progetti e popolazione generale, tanto da permettere fin d'ora l'avvio di analisi specifiche, che integrano quelle che vengono proposte

per le caratteristiche di base della popolazione: il follow-up in cieco dei bracci di trattamento sarà accompagnato perciò da un uso attivo e condiviso del database;

- 4) si prepara (in occasione di un incontro di fine maggio) una buona collaborazione prospettica con i colleghi del CORONA (anch'essi hanno chiuso la randomizzazione), in vista di una metanalisi mirata per sotto-popolazioni per le quali il contributo dei due trial è più stimolante;
- 5) il GISSI-HF diventa il quadro di riferimento per un incontro internazionale nel quale si confronteranno i diversi trial e gli studi epidemiologici che a livello internazionale hanno come oggetto gli omega-3.

Le congratulazioni che ci scambiamo sono dunque più che dovute. Con una richiesta precisa: per mantenere il livello di interesse chiediamo a tutti di segnalare/chiedere/suggerire iniziative di coinvolgimento che (al di là dell'incontro ormai tradizionale di ottobre) permettano la condivisione reale di tutto ciò che può favorire una crescita culturale complessiva sulla conoscenza e gestione dello scompenso cardiaco.

## I premi GISSI-HF

Elenco dei 20 centri che saranno premiati durante il Congresso ANMCO

- 1 CESENA - Osp. M. BUFALINI - G. MARCONI (U.O. di Card.)
- 2 CORTONA - SPEDALI INFERRI SANTA MARIA MISERICORDIA (Serv. di Card.)
- 3 ASCOLI PICENO - Osp. GEN.LE PROV.LE C.G. MAZZONI (Div. di Card.)
- 4 PASSIRANA-RHO - Osp. CIVILE (Div. di Card. Riabilitativa)
- 5 GIUSSANO - Osp. CARLO BORELLA (Div. di Card.)
- 6 CONEGLIANO VENETO - Osp. DE GIRONCOLI (Med. Generale)
- 7 CONEGLIANO VENETO - Osp. SANTA MARIA DEI BATTUTI (U.O. di Card.)
- 8 UDINE - AZ. Osp. S. MARIA DELLA MISERICORDIA (U.O. Card.)
- 9 MESORACA - OSP. DI MESORACA (Serv. di Card.)
- 10 CASARANO - PRESIDIO OSP.ERO F. FERRARI (Div. di Card.)
- 11 ORBASSANO - OSP. SAN LUIGI GONZAGA (S.C.D.O. Card.)
- 12 MORMANNO - OSP. CIVILE MINERVINI (Div. di Medicina Interna)
- 13 MATERA - OSP. MADONNA DELLE GRAZIE (U.O. Dipart. Serv. di Card.)
- 14 SOMMA LOMBARDO - OSP. DI CIRCOLO A. BELLINI (Div. di Medicina)
- 15 VASTO - OSP. SAN PIO DA PIETRELCINA (Div. di Card.)
- 16 CATANIA - OSP. GARIBALDI (Div. di Card.)
- 17 LUGANO - CARDIOCENTRO TICINO (SRC)
- 18 ALBANO LAZIALE - OSP. RIUNITI ALBANO-GENZANO (U.O.C. di Card. e UTIC)
- 19 VERUNO - FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI (Div. di Card. Riabilitativa)
- 20 PAOLA - S. FRANCESCO DI PAOLA (U.O. Card. e UTIC)

Bravi!

### Sinergismo antinfiammatorio tra aspirina e n-3 PUFA ?

L'infiammazione e i suoi meccanismi sono sempre più al centro dell'attenzione sulla patogenesi delle malattie cardiovascolari. Gli n-3 PUFA sono tra le sostanze considerate come possibili mediatori dei "meccanismi controelettori dell'infiammazione" che, attivati una volta eliminata la noxa patogena, porterebbero alla scomparsa del fenomeno infiammatorio acuto grazie ad una down-regulation dei geni coinvolti nell'infiammazione (e quindi di sintesi e release di sostanze proinfiammatorie) e uno stop dell'"inflammatory cell trafficking" ed in ultima analisi alla *restituito ad integrum* del tessuto interessato. Si tratterebbe quindi di effetti diversi da quelli già noti dell'acido eicosapentaenoico o EPA (es., competizione/sostituzione con l'acido arachidonico come substrato della cicloossigenasi [COX] e sintesi di eicosanoidi meno trombogenici e più vasodilatatori). In questo caso, verrebbero chiamati in causa sia la COX-2 (normalmente non espressa dalle cellule endoteliali ed indotta [up-regulation] da stimoli pro-infiammatori in modo da produrre citochine pro-infiammatorie) sia la terapia con aspirina o ASA (e quindi a prescindere dai suoi effetti antiaggreganti piastrinici).

Arita et al. (*JEM* 2005;201:713-722) hanno dimostrato che l'ASA, inibendo parzialmente la COX-2, senza causarne il blocco irreversibile come nel caso della COX-1 piastrinica, determinerebbe una sua modificazione funzionale con conseguente produzione di

**novità**

**Lo Scompenso e non solo!**

**Gli n-3 PUFA prevengono la fibrillazione atriale post bypass coronarico**

In questo trial, 160 pazienti in attesa di intervento di bypass coronarico elettivo sono stati randomizzati al gruppo di controllo o a quello sperimentale che è stato trattato con 2g/die di n-3 PUFA per l'intera durata della degenza ospedaliera a partire dai 5 giorni antecedenti l'intervento. La fibrillazione atriale post-operatoria si è sviluppata in 27/81 (33%) soggetti di controllo e solo in 12/79 (15%) pazienti trattati con n-3 PUFA (OR 0.35; IC 95% 0.16-0.76, P=0.013) e sarebbe quindi necessario trattare 5.51 (IC 95% 3.43-20.40) pazienti per evitare in uno di loro la comparsa di fibrillazione atriale post-bypass coronarico. Mentre il decorso post-operatorio (morbilità e mortalità) è stato simile nei due gruppi di pazienti, la durata dell'ospedalizzazione è stata significativamente più breve nei soggetti trattati con n-3 PUFA (7.3±2.1 vs. 8.2±2.6 giorni, P=0.017) (Calò L et al. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723-8).

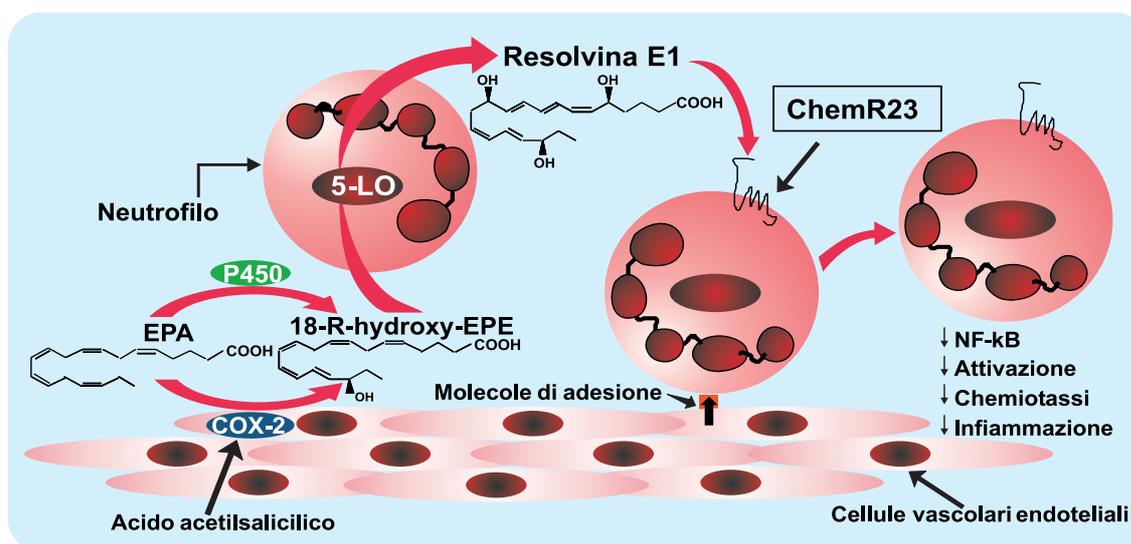


Figura: Resolvin E1 e il suo recettore ChemR23: un nuovo meccanismo di feed-back antinfiammatorio (modificato da Flower RJ, Perretti M. *JEM* 2005;201:671-674).

nuovi mediatori lipidici della serie degli eicosanoidi, le "aspirin-triggered lipoxins - ATL" (Serhan CN. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2004;73:155-72). In presenza di COX-2 acetilata dall'ASA, l'EPA (ma meccanismi simili sono stati notati anche per il DHA) verrebbe trasformato in Resolvin E1 (ad azione antinfiammatoria) che agirebbe su un recettore cellulare specifico il ChemR23 (si tratta di una G-protein), che medierebbe l'effetto antinfiammatorio presumibilmente per mezzo sia di una ridotta sintesi e release di mediatori proinfiammatori (per es. ↓NF-kB) sia determinando una riduzione del flusso di cellule sanguigne verso la zona dell'infiammazione.

La conversione dell'EPA in Resolvin E1 avverrebbe in due passaggi grazie alla mediazione del "cross-talk" tra cellule endoteliali e polimorfonucleati (v. figura):

- nelle cellule endoteliali: la COX-2 indotta dall'infiammazione, ma acetilata dall'ASA (ma forse anche il citocromo P-450) trasformerebbe l'EPA in 18-R-hydroxy-EPE;
- nei polimorfonucleati: il 18-R-hydroxy-EPE verrebbe trasformato in Resolvin E1 dalla 5-lipossigenasi (5-LO) leucocitaria; la Resolvin E1 a sua volta interagirebbe con il recettore ChemR23 di altri polimorfonucleati determinando gli effetti antinfiammatori.

La scoperta di questi nuovi eicosanoidi antinfiammatori ha diversi aspetti di interesse:

- l'esistenza di meccanismi pro ed antinfiammatori endogeni è importante perché apre la possibilità di agire non solo inibendo gli enzimi responsabili della produzione di mediatori dell'infiammazione (come la COX-2), ma addirittura di modularne l'azione stimolandoli ad indurre la produzione di mediatori antinfiammatori col ruolo di "messaggeri" per la cessazione dei fenomeni infiammatori;
- l'interazione tra EPA e ASA ribadisce la possibilità che parte degli effetti degli n-3 PUFA possano (anche) essere mediati da una inibizione dei meccanismi dell'infiammazione.

### Si conclude favorevolmente la discussione sulla sicurezza della rosuvastatina

Negli ultimi mesi sono divampate discussioni sulla sicurezza della somministrazione di rosuvastatina. Tali discussioni possono considerarsi per il momento concluse da una parte dalla decisione di AstraZeneca, accettata dal "Committee for Medicinal Products for Human Use" dell'EMA il 21 Aprile u.s., di considerare sia i 5 mg che i 10 mg come dosaggi possibili per iniziare una terapia ipocolesterolemizzante e dall'altra dalla "favorevole" decisione della Food and Drug Administration (FDA) Americana.

Circa un anno fa, infatti, un'associazione di consumatori americani aveva inviato alla FDA una petizione per il ritiro dal commercio della rosuvastatina motivando tale richiesta con una supposta bassa sicurezza della molecola e paventando la possibilità di un secondo caso "cerivastatina". Esattamente dopo un anno, la FDA ha risposto rifiutando tale richiesta sulla base di un dettagliato dossier sulla sicurezza della rosuvastatina che ha valutato l'incidenza di miopatia/rabdomiolisi e di tossicità renale basandosi su tre diverse fonti di dati: a) il "Clinical Trial Database"; b) il "Phase 4 Studies Database"; e c) l' "Adverse Event Reports Database".

Per quanto riguarda il rischio di miopatia/rabdomiolisi, la FDA ha concluso che:

- non esiste alcuna evidenza che giustifichi l'affermazione che tale rischio sia simile per rosuvastatina e cerivastatina;
- sebbene il rischio di miopatia/rabdomiolisi sembri essere leggermente più alto di quello di altre statine, il basso numero di eventi riportati, la maggiore attenzione a questo problema degli operatori sanitari, e l'estesa documentazione disponibile ed in corso di preparazione con i trial in corso offrono una sufficiente rassicurazione sul profilo rischio/beneficio della rosuvastatina.

Per quanto riguarda il rischio di danno o insufficienza renale, la FDA ha concluso che:

- sembra esistere un effetto dose-risposta della rosuvastatina (e probabilmente di altre statine) che causa una proteinuria tubulare lieve, transitoria (0.5-1.0 g/24h) e reversibile con la riduzione delle dosi;
- non esistono dati sufficienti per affermare l'esistenza di un danno renale tale da determinare l'esistenza congiunta di proteinuria, ematuria e/o riduzione della filtrazione glomerulare;
- nessun paziente trattato con rosuvastatina da 5 a 40 mg/die ha sviluppato insufficienza renale a causa del farmaco.

Per entrambi i problemi la FDA ha sottolineato sia la variabilità (attesa) e la scarsa affidabilità di valutazioni basate su segnalazioni spontanee di eventi comunque rari, sia il grande beneficio clinico che ci si può attendere dalla rosuvastatina data la sua grande efficacia sui lipidi ematici. In ogni caso, poiché non è possibile escludere completamente la possibilità di un maggior rischio della rosuvastatina rispetto ad altre statine, la FDA sottolinea che proseguirà l'attività di post-marketing surveillance su questo farmaco.

La revisione del profilo di sicurezza della rosuvastatina ha portato alla luce anche altri aspetti importanti che hanno indotto AstraZeneca a modificare in senso cautelativo il foglietto illustrativo della rosuvastatina e a comunicare ai medici Americani tali cambiamenti inviando una "Dear Healthcare Professional letter". Tra gli aspetti trattati ricordiamo:

- il rischio di miopatia da rosuvastatina è simile a quello di altre statine, per cui non è inatteso che alcuni pazienti possano sviluppare effetti collaterali, includendo i lievi dolori muscolari fino ai rarissimi casi di severo danno muscolare;
- si sottolinea l'esigenza di non usare la rosuvastatina in maniera inappropriata o comunque differente da quanto consigliato sul foglietto illustrativo in quanto il rischio di miopatia e rabdomiolisi è dose-dipendente a partire da dosaggi superiori a quelli massimi consigliati (>40 mg/die);
- si consiglia di iniziare la terapia con 10 mg/die, tuttavia dosaggi iniziali più bassi (5 mg/die) sono necessari nei pazienti che hanno di per sé un rischio più elevato di miopatia come i soggetti trattati con ciclosporina (nei quali 5 mg/die rimane comunque la dose massima utilizzabile), nei pazienti anziani ( ≥ 65 anni), con ipotiroidismo o insufficienza renale;
- a causa di una ridotta velocità di eliminazione, i pazienti di origine Asiatica dovrebbero iniziare la terapia al dosaggio di 5 mg/die per salire fino ad un massimo 20 mg/die solo in caso di insoddisfacente controllo dell'ipercolesterolemia;
- il massimo dosaggio consigliato (40 mg/die) deve essere riservato solo ai casi di provata inefficacia della dose di 20 mg/die e comunque con una ancora più attenta sorveglianza degli effetti collaterali;
- anche se non esiste una chiara relazione causa-effetto, si informa che sono stati riportati rari casi di ittero tra i pazienti trattati con rosuvastatina.



Di seguito riportiamo la situazione relativa alle schede arrivate al Centro di Coordinamento al 30 aprile 2005.

Nel raccomandarci affinché tutte le schede vengano compilate in tutte le loro parti e inviate mensilmente ci preme puntualizzare che il successo e l'affidabilità dei risultati di uno studio dipendono da diverse variabili tra le quali, una delle più importanti è la completezza nel follow up dei pazienti. Dati incompleti o mancanti rendono inutile il lavoro di tutti vanificando l'attendibilità scientifica dello studio. Inoltre un paziente che non viene adeguatamente seguito è un paziente che è stato esposto inutilmente ad un trattamento sperimentale per cui non ci sono sicurezze di beneficio. Ci si trova quindi di fatto di fronte a un comportamento non etico.

Tipo CRF	Attese	Ricevute	Mancanti
Basale	7057	6946 (98.4%)	111 (1.6%)
1 mese	7057	6847 (97.0%)	210 (3.0%)
3 mesi	6834	6392 (93.5%)	442 (6.5%)
6 mesi	6284	5713 (90.9%)	571 (9.1%)
12 mesi	5137	4306 (83.8%)	831 (16.2%)
18 mesi	3295	2361 (71.6%)	934 (28.4%)
24 mesi	1546	865 (55.9%)	681 (44.1%)

#### Sottoprogetto ICD

Per i soggetti che si trovano già inseriti nel progetto ICD, e ai quali viene sostituito il device nel corso del follow-up GISSI-HF, si richiede al Ricercatore di segnalare tale sostituzione utilizzando un'ulteriore Scheda Impianto, che verrà gestita centralmente come "Scheda Sostituzione Device".

#### Da un punto di vista pratico si tratta di:

- Segnalazione sostituzione del device (*per i pazienti già inclusi nel progetto ICD*): utilizzare una Scheda Impianto per la notifica di tale sostituzione. In tal caso, basterà compilare le sezioni: "Descrizione Paziente" e "Impianto ICD". In quest'ultima sezione si dovrà specificare che si tratta di una "Sostituzione del Device" e si dovrà annotare, accanto alla marca e al modello, se si tratta di un device di tipo biventricolare oppure no.

#### SEZIONE ECG

##### Compilazione schede

- La voce "ritmo da pace-maker" deve essere barrata solo nel caso in cui il ritmo guidato dal PM sia presente durante l'esecuzione del tracciato. (Non segnalare ritmo da PM nel caso in cui il paziente sia portatore di PM ma questo non entri in funzione durante l'esecuzione del tracciato)
- In caso di ritmo da PM non devono essere segnalate tutte quelle anomalie (es. Blocco di branca, ipertrofia ventricolare sinistra, onde Q, ecc) che la presenza del ritmo guidato non permette di identificare

#### CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI RECLUTATI AL 28/02/05

	R1=7057 pz	R2=4642
Età (m ± DS) anni	67.2±10.7	67.6±10.8
· range	18-97	18-97
· >70 anni %	42.7	44.5
Maschi	78.2	77.3
NYHA II %	63.0	62.1
NYHA III%	34.2	35.3
NYHA IV%	2.8	2.7
Ez. Ischemica%	50.5	41.0
FE (m ± DS)	33.1±8.5	33.2±8.7
· range	10-87	10-87
· >40%	9.3	10.0

#### Stato di avanzamento dei Sottoprogetti

STUDIO	n° centri attivi	n° pazienti con almeno una rilevazione	n° pazienti obiettivo da protocollo
ECO	33	602 (80%)	750
BIOUMORALE	54	930 (>100%)	800
GENETICO	116	1998 (100%)	2000
ARITMICO	42	417 (56%)	750
ESERCIZIO	9	82 (21%)	400
QDF	82	1491(75%)	2000
Microalbuminuria	81	700 (29%)	2400

#### International Forum on n-3 PUFA

Il 19-20 gennaio 2006 si terrà a Roma un incontro con esperti internazionali organizzato dal gruppo GISSI per fare il punto sugli n-3 PUFA con un "percorso conoscitivo" che prevede l'esame delle evidenze oggi disponibili, la valutazione delle informazioni che potranno fornire i trial attualmente in corso, e la discussione sulle aree di ricerca ancora da approfondire/attivare. Nel prossimo numero vi forniremo maggiori particolari su questo evento.

#### Date da ricordare...

Riunione di lavoro GISSI HF per i ricercatori presenti al Congresso ANMCO

Giovedì 2 giugno 2005, sede congressuale, sala della Scherma dalle ore 13.00 alle 15.30

Investigator Meeting annuale

Si terrà a Bologna il 18-19 Ottobre 2005