

IL CUORE DEL GISSI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

GISSI-HF

News

Settembre 2006

Anno 3, Numero 10

Sommario:

| | |
|--------------------------------|---|
| 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. Levantese, C. Opasich, F. Rusconi, G. Sinagra, F. Turazza, A. Volpi

EDITORIALE

Mancano ormai pochi mesi al completamento del GISSI-HF: entro agosto-settembre 2007 i fatidici 1252 eventi end-point previsti dal protocollo dovrebbero essere raggiunti e si potrà così avviare l'analisi statistica per conoscere i risultati sugli effetti dei trattamenti in studio. E' il momento quindi di concentrarsi al massimo sulla buona qualità dei dati, condizione per il successo di tutta "l'operazione" GISSI-HF.

In un trial di lungo periodo il grado di completezza del follow-up e il numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento in modo permanente sono gli aspetti che più possono influenzare la qualità dei dati. Nel GISSI-HF, come in ogni trial che si rispetti, i risultati saranno valutati sulla base del principio di "intention to treat" e, nell'ipotesi che i farmaci sperimentali siano efficaci, la loro non-somministrazione ad un'alta percentuale di pazienti avrà l'effetto complessivo di "diluire" tale efficacia. Oltre che dal numero delle interruzioni, il grado di diluizione dipenderà dalla lunghezza delle sospensioni in termini di tempo e dal numero dei "drop in" (ovvero da quanti pazienti randomizzati al gruppo di controllo vengono trattati con il farmaco sperimentale). In altre parole, se il farmaco è efficace ma non viene somministrato, nel gruppo assegnato al placebo non cambierà nulla, ma nel gruppo assegnato al trattamento si avrà un aumento degli eventi clinici che il farmaco avrebbe potuto evitare. In questo modo l'eventuale differenza tra i trattamenti si riduce e diventa difficile metterla in evidenza con un trial che a questo punto non ha più la potenza statistica adeguata. Si può fare ancora qualcosa nei mesi che ci separano dalla conclusione

del follow-up per tentare di ridurre le sospensioni e riprendere i trattamenti sospesi? Certamente sì...e contiamo sulla collaborazione di tutti!!

Ma molto di più si può e si deve fare per recuperare i pazienti che al momento sono classificati come "persi al follow-up". Un trial di buona qualità non deve avere nessun paziente perso al follow-up. Gli studi più recenti di lungo periodo con cui confrontarci hanno tutti perdite nulle o trascurabili. Anche il numero di pazienti persi al follow-up influisce sulla potenza statistica dello studio. In parole povere, la potenza di uno studio clinico è la sua capacità di far emergere un effetto se questo effetto esiste. E' quindi una proprietà estremamente importante: uno studio con una bassa potenza è uno studio privo di utilità perchè ha una probabilità molto scarsa di raggiungere l'obiettivo prefissato.

Il GISSI-HF è costato molto, soprattutto in termini di risorse umane e di tempo ed è irripetibile: sarebbe davvero uno spreco comprometterne la qualità per pochi dati mancanti. La "storia GISSI" è un modello a livello internazionale e ha portato la comunità cardiologica italiana alla ribalta, perchè le ipotesi erano importanti in termini di salute pubblica, gli studi sono stati condotti in modo tecnicamente corretto e i risultati hanno portato contributi originali. Dobbiamo assolutamente fare un ultimo sforzo in questi mesi per recuperare notizie cliniche di tutti i pazienti apparentemente "persi".

Il GISSI-HF deve arrivare allo stesso livello di qualità dei GISSI precedenti. Grazie a ciascuno individualmente, per ogni "piccolo" (ma importantissimo) sforzo che farà per raggiungere questo traguardo.

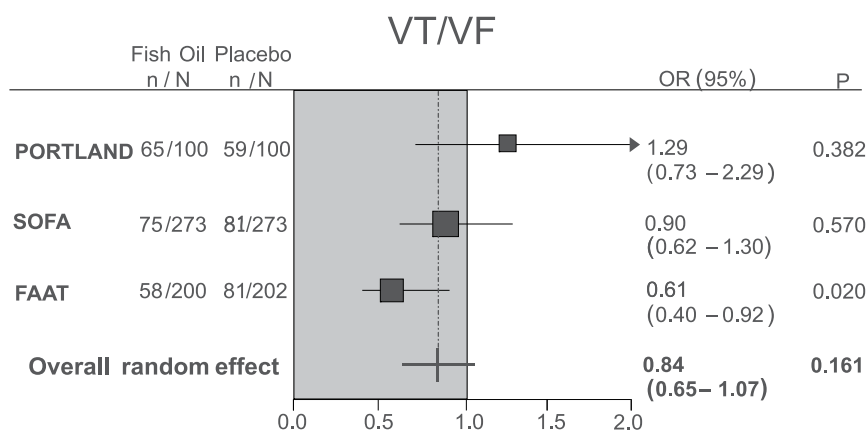
ICD

La figura mostra una meta-analisi (*Silletta MG et al. in preparazione*) dei tre trial attualmente disponibili sugli effetti degli n-3 PUFA nei pazienti con defibrillatore impiantato (*PORTLAND JAMA 2005. FAAT Circulation 2005. SOFA JAMA 2006*).

Considerando i risultati relativi all'insorgenza di tachicardia/fibrillazione ventricolare (ma anche alla mortalità totale), si nota che manca una risposta chiara, anche se l'effetto osservato tende ad essere spostato verso una "protezione". Va detto però, che i tre trial:

- hanno reclutato popolazioni diverse (per es. per eziologia dello scompenso e/o per tipo di aritmia di base).
- hanno utilizzato dosi (e prodotti farmacologici) diverse(i) (PORTLAND: 3 cps per 1.8 g; SOFA: 4 cps per 2.0 g; FAAT: 4 cps per 2.6 g;) e l'utilizzo di un numero elevato di capsule potrebbe aver influito negativamente sulla compliance.

Un aspetto da considerare è la possibilità che gli n-3 PUFA, come altri antiaritmici, possano avere effetti antiaritmici nelle condizioni che favoriscono l'insorgere di una "triggered activity" (per es. nei pazienti con cardiopatia ischemica come quelli del GISSI-Prevenzione), mentre potrebbero facilitare l'insorgenza di aritmie da "rientro" (per es. tachicardie ventricolari lente) (*Den Ruijter et al. Cardiovasc Res 2006*).

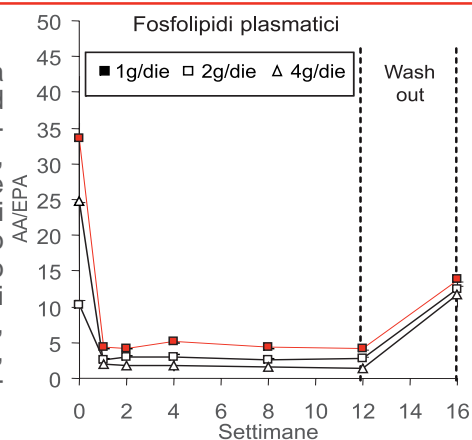


JELIS

Lo studio JELIS ha randomizzato oltre 18.000 pazienti giapponesi a ricevere 1.8 g/die di acido eicosapentaenoico (EPA) o placebo in soggetti che erano già in trattamento con statine a basso dosaggio (colesterolo LDL=180 mg/dl) (*Mitsuhiro Yokoyama, AHA 2005*). Dopo un follow-up medio di 4.6 anni, la somministrazione di EPA ha determinato una significativa riduzione del 20% dell'endpoint primario costituito dall'insieme di morte improvvisa, infarto fatale e non fatale, angina instabile e rivascolarizzazione (v. tabella).

L'interpretazione dei risultati di questo studio non è semplice, trattandosi di una popolazione con abitudini di vita ed alimentari molto diverse dalle nostre (ad esempio l'elevato consumo di pesce). Basti dire che il rapporto tra acido arachidonico (AA) ed EPA nel plasma dei soggetti del gruppo di controllo era circa 1.7, mentre in un gruppo di volontari sani italiani (v. Figura) tale rapporto era nel range 10-30 e la somministrazione di 1, 2 e 4 g/die di n-3 EPA+DHA è stato in grado di abbassarlo "solo" a 3-5 (*Di Stasi D et al. Eur J Clin Pharmacol 2004*). Il beneficio clinico osservato somministrando alte dosi di EPA era però essenzialmente dovuto alla riduzione dell'angina instabile (la morte improvvisa era non modificata e di per sé già molto bassa). La riduzione dell'incidenza di angina instabile, tuttavia, è un endpoint meno hard di quelli utilizzati negli studi GISSI. Ciò nonostante, questo dato sembra suggerire la possibilità di un effetto antinfiammatorio e quindi di stabilizzazione di placca degli n-3 PUFA a dosi elevate.

| Outcome (%) | Placebo (n=9319) | EPA (n=9326) | Hazard ratio (95% CI) |
|--------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|
| Eventi coronarici totali | 3.5 | 2.8 | 0.81 (0.69-0.95) |
| Morte improvvisa | 0.2 | 0.2 | 1.06 (0.55-2.07) |
| IMA fatale | 0.2 | 0.1 | 0.79 (0.36-1.74) |
| IMA non fatale | 0.9 | 0.7 | 0.75 (0.54-1.04) |
| Angina instabile | 2.1 | 1.6 | 0.76 (0.62-0.95) |
| CABG or PTCA | 2.4 | 2.1 | 0.86 (0.71-1.05) |



Meta-analisi

Il 24 Marzo 2006 è stata pubblicata una meta-analisi sugli n-3 PUFA in cui si conclude che "gli n-3 PUFA a catena lunga (EPA e DHA) o breve (acido α -linolenico, precursore di EPA e DHA) non hanno un chiaro effetto sulla mortalità totale, eventi cardiovascolari e sul cancro". (*Hooper L et al. BMJ 2006*). Questi dati hanno avuto una grande risonanza, ma allo stesso tempo hanno suscitato molte critiche come testimoniano le oltre 30 lettere inviate e pubblicate sul sito del *BMJ*. Nonostante questa meta-analisi sia stata condotta in base alle regole "classiche" (è una revisione sistematica del Cochrane Database), problemi interpretativi potrebbero sorgere a partire dal razionale clinico/fisiopatologico che ne ha dettato l'esecuzione. I criteri di selezione degli studi sono stati criticati sia per l'esclusione di studi importanti (Lione), sia per l'inclusione di altri. Ad esempio, è discutibile l'inclusione di studi di intervento dietetico mirati all'aumento dell'introito alimentare sia di acido α -linolenico sia di n-3 PUFA di origine marina insieme a studi farmacologici. Inoltre sono stati inclusi i risultati negativi del controverso studio DART-2 (*Burr R et al. Eur J Clin Nutr 2003*) su circa 3.000 pazienti con angina pectoris che, con un disegno fattoriale, ha testato l'efficacia di diversi interventi dietetici. Questo studio è stato interrotto per oltre un anno, ed è poi ripreso con un disegno diverso e con molti meno fondi a disposizione tanto che non è stato più possibile reiterare l'intervento dietetico sui pazienti già reclutati.

I risultati generali della meta-analisi sono stati confermati nell'analisi di sensibilità effettuata includendo solo gli studi ritenuti "migliori" (cioè metodologicamente più corretti). Nonostante questa analisi abbia considerato ben 14.946 pazienti sui 33.193 inclusi in tutta la meta-analisi, si palesano altri limiti. Infatti, mentre nell'analisi generale si esaminavano 1.995 decessi, nell'analisi di sensibilità erano inclusi solo 138 casi fatali, visto che gli studi considerati meno attendibili (per es. il GISSI-Prevenzione a causa del disegno in aperto) erano stati esclusi!

La sicurezza delle statine è stato uno dei temi più dibattuti di questi ultimi anni e che ha anche accompagnato il GISSI-HF. Dopo l'episodio della cerivastatina (commercializzata ad un dosaggio che eccedeva la soglia di sicurezza specifica per quella molecola), la stampa, ma soprattutto il mondo scientifico si è interrogato sulla sicurezza delle statine. La National Lipid Association (NLA) Americana ha organizzato una Task Force costituita da 4 gruppi di esperti in modo da valutare adeguatamente le evidenze disponibili sul rischio connesso alla funzionalità epatica e renale, alla miopatia ed alla neuropatia da statine (Mc Kenney et al. Am J Cardiol 2006). Le conclusioni della Task Force sono state rassicuranti (le linee guida di comportamento sono presentate nei 4 riquadri che seguono) e possono essere brevemente riassunte nei seguenti punti:

1. Le statine hanno un profilo di sicurezza complessivo molto rassicurante.
2. Tutte le statine hanno effetti simili in termini di beneficio e di rischio, entrambi però sembrano essere correlati con il dosaggio utilizzato: mentre il beneficio è correlato anche con l'entità della riduzione della colesterolemia, il rischio di effetti collaterali è associato soltanto al dosaggio utilizzato.
3. L'entità del beneficio assoluto ottenibile dalla somministrazione delle statine dipende strettamente dal livello di rischio cardiovascolare assoluto del paziente.
4. L'entità del rischio di effetti collaterali da statine è indipendente dal livello di rischio cardiovascolare.
5. Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare e nei quali è indicata la somministrazione di una statina, il rapporto beneficio/rischio è fortemente sbilanciato a favore del beneficio.

Funzionalità epatica

1. Dosaggio transaminasi prima di iniziare una terapia con statine, ripetere dopo 12 settimane, e poi periodicamente (non esistono evidenze per un monitoraggio continuo della funzionalità epatica; tale pratica viene però consigliata per motivi medico-legali);
2. Chiedere al paziente di segnalare eventuali sintomi come stanchezza, letargia, ittero per possibile epatotossicità; in questo caso valutare epatomegalia, aumento bilirubina indiretta (test biochimico da preferire in assenza di ostruzione biliare) e tempo di protrombina;
3. Sospendere la statina in caso di evidenza obiettiva di danno epatico e proseguire gli accertamenti diagnostici;
4. Aumento isolato e asintomatico delle transaminasi:
 - a) tra 1-3 volte i limiti superiori: non impone la sospensione di una statina;
 - b) >3 volte i limiti superiori: ripetere l'esame; se il risultato è confermato: valutare la possibilità di altre eziologie e di continuare, ridurre o sospendere il dosaggio della statina;
5. I pazienti con epatopatia cronica o statosi epatica possono tranquillamente ricevere una statina.

Nefropatia

1. L'uso di statine è risultato associato solo al rischio di insufficienza renale acuta da rhabdomiolisi.
2. Non è necessario sorvegliare creatinina e proteinuria durante una terapia cronica con statine.
3. L'aumento del livello di creatinina o di proteinuria deve essere indagato, può richiedere un aggiustamento della dose, ma non necessariamente la sospensione.
4. La presenza di nefropatia cronica non preclude l'utilizzo di statine a dosi adeguate.

Neuropatia

1. Le evidenze sul rischio di neuropatia periferica sono discordanti, pertanto il rischio è piccolo se non inesistente.
2. La comparsa di neuropatia periferica in un paziente trattato con statine va indagata, anche per escludere eventuali cause secondarie (es. diabete, insufficienza renale, abuso di alcool, deficienza di vit. B12, cancro, ipotiroidismo, sindrome da immunodeficienza acquisita, malattia di Lyme, intossicazione da metalli pesanti). Il trattamento va sospeso e in caso di scomparsa dei sintomi va ripreso poiché il rapporto di causalità con la neuropatia periferica (cioè la ricomparsa dei sintomi) è molto remoto, mentre il beneficio clinico nelle malattie cardiovascolari è importante.
3. La somministrazione di statine non determina demenza o insufficienza cognitiva (dati recenti suggeriscono il contrario).

Miopatia e rhabdomiolisi

1. I sintomi muscolari (mialgia, debolezza muscolare, crampi senza elevazione di CK) sono stati riportati dall'1.5%-3.0% dei pazienti inclusi in clinical trial, ma in maniera spesso non dissimile dal placebo; nella pratica clinica la prevalenza varia dallo 0.3% al 33%, probabilmente per l'impropria ammissione al trattamento di alcuni pazienti.
2. La miopatia (sintomi + elevazione CK > 10 volte i limiti superiori) e la rhabdomiolisi (CK > 10.000 I/U/L oppure CK > 10 volte i limiti superiori in concomitanza di aumento creatinina o di terapia medica con reidratazione ev) si presentano rispettivamente in 5 e 1.6 pazienti per 100.000 anni-paziente di trattamento;
3. La comparsa di tossicità muscolare è associata al dosaggio utilizzato e quindi ai livelli ematici della statina, mentre non esisterebbero differenze relativamente all'idro-lipo-solubilità. Fattori che possono aumentare il rischio di tossicità muscolare sono: interazioni farmacocinetiche, età avanzata, nefropatia, diabete, taglia corporea minuta, infezioni, ipotiroidismo non trattato, farmaci metabolizzati dal citocromo P450, il gemfibrozil, i periodi post-operatori e l'abuso di alcool.
4. È importante dosare il livello di CK prima di iniziare un trattamento con statine in modo da avere un termine di riferimento soprattutto nei pazienti a maggior rischio di tossicità, mentre si può evitare di monitorare il livello di CK durante una terapia cronica in pazienti asintomatici.
5. Istruire adeguatamente i pazienti sui possibili rischi della terapia e sulla necessità di riferirli subito al proprio medico.
6. L'insorgere di sintomi muscolari o l'aumento di CK impone la ricerca delle possibili cause dell'alterazione (inclusendo: attività fisica, traumi, epilessia, ipotiroidismo, infezioni, avvelenamento da monossido di carbonio, polimiosite, dermatomiosite, abuso di alcool e droghe). Dosare il livello di CK in pazienti sintomatici per valutare l'entità del danno muscolare e sospendere la statina se la sintomatologia è imponente o se il livello di CK è elevato e la presenza di altre cause è stata esclusa. Una volta normalizzato il quadro è possibile tentare di iniziare nuovamente la terapia per verificare l'eventuale ricomparsa del quadro sintomatologico e in questo caso orientarsi verso un'altra terapia ipolipemizzante.
7. In caso di sintomi muscolari moderati ed elevazione dei livelli di CK < 10 volte i limiti di normalità, mantenere o ridurre la dose e basarsi sui sintomi per ulteriori decisioni terapeutiche.
8. Per i pazienti che sviluppano rhabdomiolisi: sospendere la terapia, ospedalizzare ed avviare terapia di reidratazione.

**Schede arrivate al Centro di Coordinamento:
aggiornamento situazione al 31 agosto 2006**

| Tipo CRF | Ricevute | Mancanti |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| Basale | 7046 | 0 |
| 1 mese | 7043 | 3 (0.04%) |
| 3 mesi | 6985 | 15 (0.21%) |
| 6 mesi | 6868 | 17 (0.25%) |
| 12 mesi | 6697 | 50 (0.74%) |
| 18 mesi | 6033 | 467 (7.2%) |
| 24 mesi | 4708 | 481 (9.3%) |
| 30 mesi | 3122 | 751 (19.4%) |
| 36 mesi | 1533 | 558 (26.7%) |
| 42 mesi | 370 | 385 (51.0%) |

Sottoprogetti

Sangue - R.Latini, S. Masson
latini@marionegri.it

Esercizio fisico - U. Corrà
ucorra@fsm.it

Holter - M.T. La Rovere
eachilli@fsm.it

Genetico - M.G. Franzosi, L. Crociati
franzosi@marionegri.it

Eco - S. Ghio
s.ghio@smatteo.pv.it

QDF - P. Di Giulio
digiulio@marionegri.it

Schede di raccolta dati attese

Al 31 agosto 2006, i pazienti per i quali attendiamo al Centro di Coordinamento informazioni da più di 365 giorni risultano essere 399 in R1 e 282 in R2. Per recuperare i contatti con questi pazienti si è attivata da alcuni mesi una procedura che prevede contatti periodici da parte dello Steering Committee e del Centro Studi ANMCO con i responsabili dei centri che hanno arruolato tali pazienti. La procedura avviata ha dato qualche risultato ma per ora inferiore a quanto auspicato.

Chiediamo pertanto la collaborazione dei ricercatori per recuperare in modo tempestivo ed adeguato tutte le notizie necessarie a valutare lo stato di tutti i pazienti arruolati. Ciò che raccomandiamo è di provare a contattare telefonicamente tutti i pazienti non rintracciati da tempo per fissare una visita clinica presso il centro. Nel caso in cui non fosse possibile visitare il paziente preghiamo i ricercatori di raccogliere telefonicamente l'informazione sugli eventuali eventi occorsi al paziente e sul trattamento farmacologico (farmaco in studio e altra terapia). Le notizie possono essere raccolte sia tramite un contatto diretto con il paziente che attraverso il contatto con il MMG o i familiari del paziente. E' possibile inoltre recuperare informazioni sui pazienti anche attraverso l'ufficio amministrativo dell'ospedale o la ASL. I Monitor saranno a disposizione dei ricercatori per aiutarli a recuperare le informazioni mancanti e daranno inoltre supporto per la corretta compilazione delle CRF. E' doveroso comunque ribadire che affinché il lavoro di collaborazione possa essere proficuo è necessaria la disponibilità dei ricercatori a lavorare con il Monitor.

Pazienti deceduti

Un problema frequente riguarda la non tempestività con cui vengono comunicati al Centro Studi ANMCO gli eventi relativi ai soggetti arruolati. In particolare si ricorda che è assolutamente indispensabile comunicare i decessi dei soggetti arruolati entro 24 ore dal momento in cui se ne è venuti a conoscenza inviando la CRF decesso via fax al Centro di Coordinamento. Lo studio infatti finirà quando avremo 1252 pazienti deceduti in R2.

Consegna del farmaco

Un ulteriore invito che viene rivolto ai ricercatori è quello di migliorare l'aderenza dei pazienti al trattamento in studio. Si registrano infatti molte sospensioni per volontà del paziente o per problemi di organizzazione dello studio presso il centro. Si invitano pertanto i ricercatori, sempre nel rispetto dell'etica, a fare il possibile per mantenere in trattamento i pazienti ed eventualmente riprenderlo in quelli che lo hanno sospeso.

Per quanto concerne la procedura di consegna del farmaco si ricorda che ad ogni visita di follow-up deve essere consegnato al paziente un NUOVO kit di farmaco (questo vale anche nel caso in cui il paziente abbia del farmaco avanzato da visite precedenti!). Il ricercatore dovrà ad ogni visita ritirare il farmaco avanzato dalla visita precedente e consegnare al paziente il nuovo farmaco. Nel dettaglio, la procedura corretta da seguire è la seguente:

1. farsi restituire dal paziente i flaconi (anche se vuoti) consegnati alla visita di follow-up precedente;
2. controllare il reso del paziente per valutare l'aderenza al trattamento;
3. consegnare una nuova confezione di farmaco al paziente;
4. applicare l'etichetta del nuovo kit consegnato al paziente nei riquadri in alto a destra nella prima pagina della scheda di follow-up.
5. aggiornare i moduli inventario farmaco.

Centro Studi ANMCO:

via La Marmora, 34
50121 Firenze
Tel. 055 5001703/571136
fax 055 572981

**Help line
clinica
339 6092097**



**Controllo
qualità e
monitoraggio
055 5522596**



**Richiesta
Materiali
800 314 616**

