

IL CUORE DEL GISSI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

GISSI-HF

News

Novembre 2007

Anno 4, Numero 12

Sommario:

Editoriale	1
Comunicazioni dalla segreteria	2

*Segreteria
scientifica ed
organizzativa*

Centro Studi ANMCO
Via La Marmora, 34
Firenze
Tel. 055/5001703

Istituto "Mario Negri"
Via La Masa, 19
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

Chi in questi anni ha fatto ricerca sul ruolo delle statine nello scompenso cardiaco (SC) si è trovato spesso in mezzo al fuoco incrociato di chi sosteneva:

- la non eticità di assegnare un paziente scompensato e con coronaropatia documentata al gruppo placebo, dal momento che era chiara la evidenza di beneficio della statina nei pazienti con cardiopatia ischemica,
- la non eticità del trattamento con statine data la associazione epidemiologica fra bassa colesterolemia e elevata mortalità e la possibile pericolosità di questi farmaci in soggetti con SC, fragili, politrattati e con frequenti comorbidità.

Tutto ciò avveniva in una condizione di totale assenza di evidenze da trial clinici che, per protocollo, avevano sempre escluso i pazienti con SC dalla randomizzazione. Questo dibattito non poteva trovare una risposta affidabile se non dai grandi studi clinici come il CORONA (1) e il GISSI-HF (2).

Da pochi giorni conosciamo i risultati dello studio CORONA (3), ma la discussione rimane ancora aperta. L'ipotesi di base del CORONA era la seguente: dal momento che le statine sono in grado di prevenire gli eventi aterotrombotici nei pazienti senza SC, la rosuvastatina, farmaco molto efficace nel ridurre il colesterolo LDL, potrebbe essere in grado di ridurre l'incidenza di infarto, ictus e morte cardiovascolare (CV) anche nei pazienti anziani con SC. Lo Steering Committee dello studio, composto da vari esperti in questo ambito clinico, sapeva benissimo che infarto e ictus non sono eventi particolarmente frequenti nello SC, ma riteneva, come molti dati della letteratura suggerivano (4), che una parte rilevante delle morti CV di tipo improvviso (MI), molto frequenti nello SC, fosse preceduta da un nuovo evento coronarico, prevenibile con l'uso di una statina.

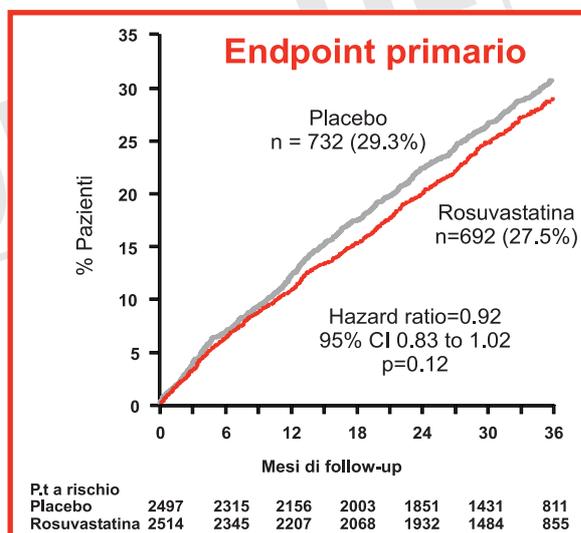
I risultati dello studio solo in parte hanno confermato questa ipotesi: morte CV, infarto e ictus non fatali sono risultati ridotti (ma non significativamente: - 8%, p=n.s.) dalla rosuvastatina e nessun effetto preventivo è stato osservato per quanto riguarda le morti CV. Nell'analisi dei risultati dello studio emergono altri due riscontri di rilievo:

- una riduzione significativa del numero totale delle ospedalizzazioni CV e di quelle per SC,

EDITORIALE

- un profilo di sicurezza del farmaco, per quanto riguarda le reazioni avverse di maggior rilievo quasi sovrapponibile a quello del placebo (per es. nessun eccesso di casi con disfunzione renale e di miopatia significativa; nessun caso di rhabdmiolisi negli oltre 5000 pazienti seguiti per 2.7 anni).

Quali possono essere alla luce di questi dati le implicazioni scientifiche e clinico-pratiche? Dal punto di vista fisiopatologico, se da una parte i risultati del CORONA suggeriscono che gli eventi CV possano essere prevenuti dalla rosuvastatina anche in pazienti anziani con SC, dall'altra non si sono avute prove in favore dell'ipotesi che le MI siano in un gran numero di casi precedute da fenomeni di instabilità coronarica di tipo trombotico o che comunque tali eventi possano essere ridotti da una terapia con statine. In questo senso sono ancora più "stuzzicanti" i risultati ottenuti dalla rosuvastatina sui possibili mediatori fisiopatologici dell'effetto clinico: la significativa e rilevante riduzione del colesterolo LDL (-44%) e della proteina C reattiva (-32%) suggeriscono una minor rilevanza di questi fattori nel determinare la prognosi complessiva dei pazienti anziani con SC severo (63% dei pazienti in NYHA III-IV) trattati al meglio delle attuali conoscenze. Un'altra considerazione che emerge dalla analisi dei dati è che un periodo di follow up più prolungato di quello del CORONA possa essere necessario per fare emergere un beneficio che, nell'ambito della prevenzione CV, ha bisogno di tempi più lunghi per



manifestarsi.

In questo contesto di conoscenze, diventano ancora più rilevanti i prossimi risultati dello studio GISSI-HF. Questo perché le differenze fra i due studi non sono irrilevanti ma tali da poter fornire un quadro di conoscenze veramente complementari e aggiuntive rispetto a quelle che oggi abbiamo a disposizione dopo i risultati del CORONA.

Prima di tutto è diversa la popolazione studiata. Si tratta di soggetti più giovani (mediamente di 6 anni), con una classe funzionale meno avanzata, con funzione renale meno compromessa, ma soprattutto con eziologia non ischemica nel 60% dei casi. Il follow up inoltre sarà più lungo rispetto a quello del CORONA di quasi un anno. E per finire avremo anche evidenze circa l'efficacia di una altra ipotesi terapeutica, quella basata sugli n-3 PUFA, che nel GISSI Prevenzione si erano dimostrati capaci di ridurre le morti totali e le MI nei pazienti reduci da infarto ma in sostanziale assenza di SC. In sintesi, se si vogliono riassumere con una frase le ipotesi di base dei due studi, si può affermare che mentre il CORONA aveva l'obiettivo di valutare la capacità della rosuvastatina di prevenire gli eventi aterotrombotici in pazienti anziani con SC, il GISSI-

HF ha al centro della attenzione il ruolo delle statine nello SC nel suo insieme.

Quali possono essere le implicazioni per la pratica clinica oggi, in attesa dei risultati del GISSI-HF ?

Il CORONA suggerisce che abbassare il colesterolo LDL con la rosuvastatina determina una riduzione degli eventi CV e tale effetto non si associa a reazioni avverse significative. Questo significa che se in un soggetto anziano con coronaropatia compaiono segni o sintomi di SC, non ci sono motivi a favore di una sospensione di un trattamento con statine se già in atto o contrari ad iniziarlo se si vogliono prevenire futuri eventi ischemici.

Per quanto riguarda il trattamento dei pazienti con SC ad eziologia non ischemica, bisognerà invece aspettare i risultati del GISSI-HF che verrà presentato il prossimo anno nel corso del Congresso Europeo di Cardiologia.

Bibliografia

1. Kjekshus J, et al. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1059 – 1069
2. Tavazzi L, et al. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635-641
3. Kjekshus J, et al. *N Engl J Med* 2007;357: 1-14
4. Uretsky BF, et al. *Circulation* 2000;102:611-616

STOP

Comunicazioni dalla Segreteria Lo Studio GISSI-HF si concluderà nei primi mesi del 2008

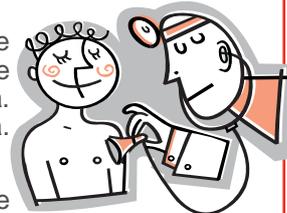
VISITE DI FINE STUDIO AI PAZIENTI

QUANDO FARLE: A partire da gennaio 2008 i pazienti dovranno effettuare la visita di fine studio. Ciascun centro riceverà prima delle vacanze di Natale una busta con le CRF di fine studio, le modalità operative da seguire per l'esecuzione delle visite di fine studio e la tempistica. Fino alla fine del 2007 i pazienti dovranno essere seguiti in follow-up secondo le usuali modalità.

COSA FARE:

- Effettuare una visita clinica al paziente, valutare la *compliance* al trattamento sperimentale R1/R2, raccogliere informazioni e documentazione relativamente agli eventuali eventi occorsi al paziente dopo l'ultimo contatto GISSI-HF.
- Ritirare al paziente tutto il farmaco sperimentale R1/R2 in suo possesso (anche confezioni vuote). Alla visita di fine studio non verrà consegnato farmaco sperimentale. Raccogliere informazioni sulla terapia farmacologica prescritta al paziente. N-3 PUFA e statine potranno essere prescritte al paziente in base al giudizio del Ricercatore. Non aprire le buste di unmasking del trattamento R1/R2!!!!
- Nel caso in cui non sia possibile effettuare una visita clinica di fine studio recuperare le stesse informazioni attraverso un contatto telefonico.
- Recuperare dal paziente tutta la eventuale documentazione mancante (documentazione a supporto dei dati riportati in CRF e quella necessaria per documentare gli eventuali eventi avversi seri occorsi al paziente).
- Nel caso in cui un contatto diretto con il paziente non sia in nessun modo fattibile recuperare le informazioni indispensabili attraverso contatti indiretti (familiari, MMG, uffici amministrativi ospedale/ASL). Solo nel caso in cui anche ciò non sia possibile recuperare almeno lo stato vitale mediante l'ufficio anagrafe di residenza.

QUALE CRF COMPILARE: La scheda "VISITA DI FINE STUDIO"



CHIUSURA DEI CENTRI SPERIMENTALI

QUANDO: Dopo che tutti i pazienti avranno effettuato la visita di fine studio.

COME: Quando tutti i pazienti di un centro avranno eseguito la visita di fine studio il Centro di Coordinamento (CC) prenderà accordi per procedere alla chiusura del centro, ma prima di questo momento tutta la documentazione di tutti i pazienti dovrà essere inviata al CC a cura del Ricercatore. E' molto importante che, via via che i pazienti concludono lo studio, il Ricercatore si assicuri di aver inviato tutte le CRF del paziente al CC e di aver risposto a tutte le query.

In occasione della visita di monitoraggio di chiusura del centro si eseguirà:

- revisione finale della documentazione archiviata nel TMF e nei file paziente, a supporto di tutti i dati riportati in CRF (tutto ciò dovrà essere conservato dal centro fino a diversa indicazione data dal CC e comunque per almeno 15 anni);
- contabilità del farmaco e preparazione dello stesso per lo smaltimento;
- recupero di tutte le buste di unmasking del farmaco sperimentale;
- recupero di eventuali CRF/documenti/dati non ancora inviati al CC.

Chiediamo la massima collaborazione da parte dei Ricercatori per riuscire a raccogliere tutti i dati, documenti, chiarimenti richiesti entro la visita di chiusura del centro, facendo ben presente che il centro non potrà considerarsi chiuso fino al momento in cui tutto sarà pervenuto correttamente al CC.

NB: si ricorda che i Ricercatori dovranno informare il proprio CE della chiusura della sperimentazione presso il centro.