



Fondazione per il Tuo cuore
ONLUS

Costituita da
Associazione Nazionale
Medici Cardiologi Ospedalieri
(ANMCO)



PIANO DELLA RICERCA 2011-2012

Premessa

Nella tradizione della Ricerca dell'ANMCO e della Fondazione, anche per il biennio 2011-2012 le attività di ricerca della Fondazione, condotte principalmente, dal punto di vista operativo, dal Centro Studi ANMCO, continueranno a essere indirizzate a completare e a sviluppare progetti che utilizzino metodologie diverse e che si svolgano nell'ambito delle più frequenti patologie cardiovascolari. Più specificamente queste attività di ricerca continueranno a avere le seguenti caratteristiche:

- epidemiologia clinica e outcome research.
- studi clinici controllati

Accanto alle attività che tradizionalmente hanno caratterizzato le attività di ricerca di ANMCO-Fondazione, è stata avviata nel biennio 2009-2010 e proseguirà nel corso del prossimo biennio, una nuova strategia di ricerca clinica innovativa che focalizza l'attenzione non solo sui comportamenti e sulle risposte terapeutiche prevalenti ma su manifestazioni cliniche diverse dai comportamenti medi di popolazioni generali, riconducibili a pazienti *outliers*, cioè a coloro che deviano dal comportamento e dalle risposte prevalenti.

Questa strategia dovrà comunque integrarsi, ove possibile, con la tradizionale ricerca su aspetti organizzativi, per la promozione della qualità delle cure e di implementazione delle linee guida, portando al conseguimento di due obiettivi fondamentali:

- l'identificazione di nuove chiavi fisiopatologiche attraverso le quali pianificare e testare strategie innovative di trattamento;
- l'identificazione di sottogruppi di pazienti per i quali il profilo di beneficio/rischio dei trattamenti già disponibili sia mirato a conseguire risultati ancora migliori, per efficacia e sicurezza, di quelli conosciuti.

Le condizioni cliniche nelle quali saranno condotti sia gli studi tradizionali che quelli derivanti dalle nuove strategie innovative sugli *outliers*, rimarranno ovviamente quelle di maggior impatto epidemiologico in ambito cardiovascolare, e cioè:

- prevenzione cardiovascolare
- scompenso cardiaco acuto e cronico.
- cardiopatia ischemica acuta
- aritmie
- malattie del circolo polmonare.

Fondazione
Riconosciuta con Decreto
Del Ministero della Sanità
del 25 Settembre 2000

Certificata
UNI EN ISO 9001:2008

Sede legale:
Via A. La Marmora, 36
50121 Firenze – Italia
C.F. 94070130482
P.IVA 05089700487

Tel. +39 055 5101367
Fax +39 055 5101360

segreteria@periltuocuore.it

www.periltuocuore.it



Fondazione per il Tuo cuore
ONLUS

Costituita da
Associazione Nazionale
Medici Cardiologi Ospedalieri
(ANMCO)



PIANO DELLA RICERCA 2011-2012

Epidemiologia clinica ed Outcome research

Le diverse componenti dell'ANMCO e della Fondazione, le Aree in particolare, hanno da diversi anni focalizzato la propria ricerca sugli aspetti epidemiologici delle diverse patologie cardiovascolari. La metodologia attraverso la quale tale attività è stata condotta consiste nella implementazione di studi osservazionali che costituiscono la prima tappa di una strategia più articolata volta ad individuare le criticità (da correggere successivamente mediante opportune azioni) a partire dall'osservazione e comprensione dei comportamenti correnti nell'ambito del nostro territorio nazionale.

La pianificazione delle attività di ricerca per il biennio 2011-2012 tiene conto di quanto avviato o progettato o già implementato, nel corso del biennio 2009-2010 (DYDA, BLITZ 4 Qualità, ATA-AF, IN-HF outcome, ESC-HF Pilot, MANTRA). A queste si affiancheranno nuovi progetti di ricerca che, nella logica ANMCO, dovranno coinvolgere i centri ospedalieri della rete su progetti ideati con la duplice finalità di produrre evidenze scientifiche e di contribuire contemporaneamente alla diffusione della buona pratica clinica e al miglioramento continuo della qualità delle cure.

Gli ambiti clinici nei quali saranno continuati e pianificati questi progetti saranno quelli della prevenzione secondaria, dello scompenso cardiaco, della cardiopatia ischemica acuta e della fibrillazione atriale. A questo scopo, verranno analizzate criticamente le metodologie adottate internazionalmente per conseguire questi scopi con l'adozione di quelle ritenute più efficienti.

Nell'ambito della linea più tradizionale degli studi osservazionali di tipo descrittivo, è in pianificazione uno studio finalizzato a valutare la prevalenza di ipertensione polmonare all'esame ecocardiografico (**INC**idenza di **Ip**ertensione **Pol**monare **In** **ul**Trasonografia **2-INCIPIT 2**).

Fondazione
Riconosciuta con Decreto
Del Ministero della Sanità
del 25 Settembre 2000

Certificata
UNI EN ISO 9001:2008

Sede legale:
Via A. La Marmora, 36
50121 Firenze – Italia
C.F. 94070130482
P.IVA 05089700487

Tel. +39 055 5101367
Fax +39 055 5101360

segreteria@periltuocuore.it

www.periltuocuore.it



Fondazione per il Tuo cuore
ONLUS

Costituita da
Associazione Nazionale
Medici Cardiologi Ospedalieri
(ANMCO)



PIANO DELLA RICERCA 2011-2012

Studi clinici controllati

In continuità con quanto condotto nel passato, anche l'ambito degli studi clinici controllati vedrà impegnate le nostre strutture di ricerca in diversi ambiti clinici: quelli dello scompenso cardiaco, della cardiopatia acuta e cronica e della prevenzione secondaria.

1) ISCHEMIA Trial

Lo Studio ISCHEMIA è un trial clinico randomizzato multinazionale finanziato dallo NIH, Bethesda, US, di cui il Centro Studi avrà l'incarico di coordinare la componente italiana.

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare la terapia medica ottimale *versus* una strategia di tipo interventistico in aggiunta alla terapia medica ottimale in pazienti con documentata ischemia moderata-severa. L'ipotesi è che la strategia invasiva sia in grado di migliorare l'end-point clinico composito di morte cardiovascolare, infarto non fatale e ospedalizzazioni per causa cardiovascolare. La dimensione dello studio prevede l'inclusione di un totale di 8000 pazienti. I pazienti verranno inclusi nello studio per un periodo di 4 anni con un follow-up minimo di 18 mesi.

Lo studio si colloca molto appropriatamente nella logica degli studi no-profit sulle strategie terapeutiche più rilevanti della pratica clinica cercando di colmare un gap conoscitivo circa la necessità e il valore delle strategie invasive in soggetti con coronaropatia stabile e segni di ischemia documentabile ai test non invasivi.

2) REVEAL-HPS3

Studi clinici randomizzati di larga scala hanno dimostrato che un abbassamento dei livelli di colesterolo LDL di circa 1mmol/L (40 mg/dl) per 4-5 anni è in grado di produrre una riduzione del rischio di eventi ischemici coronarici e cerebrali fino quasi ad un quinto e che un trattamento con dosi elevate di statine è più efficace, in termini di riduzione dei livelli di LDL, rispetto a quello condotto con dosi standard. Nonostante ciò, in pazienti con malattia aterosclerotica o con diabete trattati con statine anche per diversi anni, il rischio di andare incontro ad un evento cardiovascolare rimane molto elevato. I risultati di due recenti studi clinici dimostrano che, nell'arco di 4-5 anni, più del 10% dei pazienti con cardiopatia ischemica, in terapia con statine ad alte dosi, è andata incontro ad un evento cardiovascolare. In studi di tipo osservazionale, è emersa una correlazione fra bassi livelli di colesterolo HDL e di apolipoproteina A1 e rischio elevato di eventi coronarici.

L'anacetrapib, un farmaco della categoria degli inibitori della CEPT, usato in monoterapia o in associazione con le statine, è in grado di aumentare i livelli di HDL e di apolipoproteina A1 del 140% e 45% rispettivamente, e di ridurre le concentrazioni di LDL e di apo B del 30-40%. Questo farmaco ha dimostrato di essere ben tollerato negli studi di fase II, di non alterare i livelli di aldosterone e di

Fondazione
Riconosciuta con Decreto
Del Ministero della Sanità
del 25 Settembre 2000

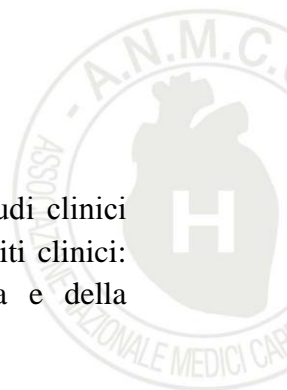
Certificata
UNI EN ISO 9001:2008

Sede legale:
Via A. La Marmora, 36
50121 Firenze - Italia
C.F. 94070130482
P.IVA 05089700487

Tel. +39 055 5101367
Fax +39 055 5101360

segreteria@periltuocuore.it

www.periltuocuore.it





Fondazione per il Tuo cuore
ONLUS

Costituita da
Associazione Nazionale
Medici Cardiologi Ospedalieri
(ANMCO)



PIANO DELLA RICERCA 2011-2012

non avere effetti sulla pressione arteriosa. L'azione sui parametri lipidici di questo farmaco fa ipotizzare una sua capacità nella riduzione degli eventi cardiovascolari che deve essere, comunque, testata in uno studio clinico randomizzato in grado di stabilire definitivamente i benefici ed il profilo di sicurezza di questo tipo di trattamento.

Lo Studio REVEAL-HPS3 confronterà quindi l'effetto di anacetrapib 100 mg/die rispetto al placebo in 30000 pazienti con malattia aterosclerotica in trattamento con atorvastatina. La durata del follow-up, di circa 4 anni, permetterà una valutazione affidabile degli effetti del farmaco in termini di mortalità e morbilità. L'endpoint primario dello studio è la combinazione di morte coronarica, infarto miocardico non fatale o rivascolarizzazione coronarica. Lo studio sarà coordinato dall'Università di Oxford (promotore dello studio) che interagirà con Centri di Coordinamento regionali responsabili della conduzione del protocollo in circa 400 ospedali nel mondo. Il Centro Studi ANMCO avrà il compito di coordinare la componente italiana dello studio.

3) CYCLE

Un problema che rimane ancora aperto nel trattamento dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST è il tentativo di limitare il danno legato alla riperfusione e conseguentemente ridurre la dimensione dell'area infartuale, che rimane uno dei più importanti determinanti prognostici.

Recentemente è stato osservato che utilizzando un bolo di ciclosporina A subito prima della angioplastica primaria è possibile ridurre in maniera significativa la dimensione dell'infarto in soggetti con sopraslivellamento del tratto ST.

L'obiettivo dello Studio CYCLE è quello di estendere questa osservazione, fatta in un numero limitato di pazienti, a una popolazione più ampia utilizzando una misura di riperfusione miocardica semplice e disponibile in ogni centro cardiologico, quale la risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST valutato con l'elettrocardiogramma.

Lo Studio CYCLE è uno studio randomizzato in aperto (PROBE) con una valutazione in cieco dell'endpoint primario. Dovranno essere inclusi nello studio circa 450 pazienti. Se i risultati saranno favorevoli, lo studio proseguirà il reclutamento al fine di valutare gli effetti della ciclosporina A su obiettivi di mortalità e morbilità.

Fondazione
Riconosciuta con Decreto
Del Ministero della Sanità
del 25 Settembre 2000

Certificata
UNI EN ISO 9001:2008

Sede legale:
Via A. La Marmora, 36
50121 Firenze – Italia
C.F. 94070130482
P.IVA 05089700487

Tel. +39 055 5101367
Fax +39 055 5101360

segreteria@periltuocuore.it

www.periltuocuore.it



Fondazione per il Tuo cuore
ONLUS

Costituita da
Associazione Nazionale
Medici Cardiologi Ospedalieri
(ANMCO)



PIANO DELLA RICERCA 2011-2012

La ricerca innovativa (gli studi GISSI Outliers)

1) CAPIRE

Il rischio di sviluppare le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica attualmente viene stimato su modelli di predizione multifattoriali integrati che si basano sulla presenza di fattori di rischio non modificabili, quali l'età, il sesso e la storia familiare per cardiopatia ischemica precoce, e fattori di rischio convenzionali modificabili quali l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il fumo e il diabete mellito. La valutazione integrata dei soli fattori di rischio tradizionali, benché utile per la valutazione del rischio globale di eventi e per l'attuazione di strategie di prevenzione a livello di popolazione, presenta delle limitazioni di accuratezza di predizione nel singolo paziente. Se la relazione tra fattori di rischio e manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica presenta delle limitazioni, ancora più debole appare la correlazione tra fattori di rischio tradizionali e processo di aterosclerosi coronarica, substrato della maggior parte delle sindromi ischemiche. Per quanto, in uno studio di popolazione, l'associazione tra fattori di rischio, aterosclerosi coronarica e manifestazioni cliniche sia chiaramente dimostrata, esiste una rilevante variabilità individuale e i limiti di questa correlazione sono dimostrati dall'esistenza di un numero non trascurabile di soggetti che si collocano agli estremi opposti del comportamento medio rispetto al modello di predizione classico (*outliers*). Il presente studio, analizzando popolazioni agli estremi (*outliers*) per presenza di malattia aterosclerotica coronarica e rischio cardiovascolare, si propone di individuare eventuali nuovi fattori di protezione o di rischio allo scopo di generare nuove ipotesi eziopatogenetiche nei riguardi dell'aterosclerosi coronarica e di conseguenza di individuare potenziali nuovi bersagli terapeutici.

2) Disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale

Lo scompenso cardiaco è il maggiore determinante della prognosi post-infartuale, anche se la prognosi a medio-lungo termine dei soggetti che dopo un infarto miocardico hanno disfunzione ventricolare sinistra (LVSD) è molto variabile. Da una parte ci sono soggetti che presentano un progressivo deterioramento della LVSD, così che, dopo pochi mesi di follow-up, sviluppano scompenso cardiaco conclamato con la necessità di frequenti ospedalizzazioni. E' osservazione clinica comune che esistono anche soggetti che, pur presentando alla dimissione dopo infarto segni di necrosi estesa e forte riduzione della LVSD ($LVEF \leq 35\%$), non evolvono verso lo scompenso cardiaco e presentano anche a distanza di anni una buona capacità funzionale tale da consentire una vita del tutto normale.

Molti studi, fisiopatologici e di trattamento, hanno focalizzato l'attenzione sulla categoria di pazienti ad evoluzione sfavorevole, sviluppando conoscenze utili a identificare marker di rischio e strategie terapeutiche capaci di rallentare la progressione della malattia. Poco invece è stato fatto per identificare quali fattori/predittori sono in grado di proteggere pazienti ad altro rischio postinfartuale

Fondazione
Riconosciuta con Decreto
Del Ministero della Sanità
del 25 Settembre 2000

Certificata
UNI EN ISO 9001:2008

Sede legale:
Via A. La Marmora, 36
50121 Firenze - Italia
C.F. 94070130482
P.IVA 05089700487

Tel. +39 055 5101367
Fax +39 055 5101360

segreteria@periltuocuore.it

www.periltuocuore.it



Fondazione per il Tuo cuore
ONLUS

Costituita da
Associazione Nazionale
Medici Cardiologi Ospedalieri
(ANMCO)



PIANO DELLA RICERCA 2011-2012

con una evoluzione clinica del tutto favorevole. La identificazione di questi fattori potrebbe portare alla conoscenza di meccanismi ancora sconosciuti di “riparazione” miocardica che potrebbero offrire opportunità di trovare nuove strategie terapeutiche.

Lo studio sarà quindi focalizzato a analizzare le caratteristiche dei pazienti con severa LVSD postinfartuale che presentano una evoluzione clinica estremamente favorevole. Saranno analizzati i database degli studi IN-ACS Outcome e GISSI-3 al fine di identificare quei soggetti che dopo una dimissione per infarto miocardico presentavano una estesa LVSD ma che a distanza di tempo (anche molti anni per i pazienti GISSI-3) non presentano una evoluzione verso lo scompenso cardiaco conclamato, mantenendo una capacità funzionale accettabile. Questi pazienti verranno inclusi in programma prospettico di follow-up monitorizzando le loro caratteristiche cliniche, strumentali e bioumorali.

3) Valvola aortica bicuspidie.

Lo studio GISSI Outliers Bicuspidia Aortica (BAV) considera i pazienti suscettibili di correzione chirurgica per bicuspidia valvolare aortica ed aneurisma dell'aorta ascendente in forma isolata od associata. I gruppi di pazienti, selezionati e provenienti da 12 centri cardiologici e cardiocirurgici sparsi su tutto il territorio nazionale, verranno indagati secondo un profilo morfologico, genetico, istologico ed ecocardiografico. Obiettivo dello studio è riconoscere caratteristiche peculiari e comuni all'interno di fenotipi omogenei di bicuspidia aortica con la possibilità di identificare e stratificare un rischio evolutivo per ciascuna forma di BAV. Entro la fine del 2011 è previsto l'inizio dell'arruolamento dei pazienti.

4) Opposites

Studio prospettico, multicentrico, caso-controllo mediante OCT (Optical Coherence Tomography) sulla prevalenza dei siti trombotici e vulnerabili per migliorare le conoscenze sui meccanismi d'instabilità coronaria.

La trombosi coronaria locale rappresenta nella maggioranza dei casi la causa finale di una complessa serie di eventi che causano l'infarto miocardico acuto (IMA) tipo STEMI. L'ulcerazione della placca aterosclerotica contenente un pool lipidico è ritenuta la causa predisponente più frequente. Altre volte, però la trombosi si genera indipendentemente dalla presenza di un'ulcerazione di placca (come nell'erosione endoteliale). Inoltre si verificano trombosi coronariche che contribuiscono alla progressione della placca senza dar luogo a STEMI. Da ultimo rimane da chiarire se siti definiti come vulnerabili, da studi di anatomia patologica, possano rappresentare un rischio reale.

Lo studio OPPOSITES è stato concepito per rispondere a questi quesiti e per meglio comprendere aspetti fisiopatologici dell'IMA, utilizzando una tecnica morfologica innovativa, l'Optical Coherence Tomography (OCT) in associazione con l'analisi di marker bioumorali e cellulari e con lo studio della composizione istologica del trombo dell'arteria responsabile dell'infarto.

Fondazione
Riconosciuta con Decreto
Del Ministero della Sanità
del 25 Settembre 2000

Certificata
UNI EN ISO 9001:2008

Sede legale:
Via A. La Marmora, 36
50121 Firenze – Italia
C.F. 94070130482
P.IVA 05089700487

Tel. +39 055 5101367
Fax +39 055 5101360

segreteria@periltuocuore.it

www.periltuocuore.it



Fondazione per il Tuo cuore
ONLUS

Costituita da
Associazione Nazionale
Medici Cardiologi Ospedalieri
(ANMCO)



PIANO DELLA RICERCA 2011-2012

Lo studio prevede il confronto tra situazioni cliniche che possiamo considerare agli estremi opposti (outliers) di stabilità e d'instabilità coronarica. La moderna metodica di OCT con una risoluzione spaziale di 10-20 μm è in grado di caratterizzare strutture quali il cappuccio fibroso, le stratificazioni trombotiche, le fissurazioni/rotture e l'estensione circonferenziale dell'ateroma, che sono state descritte come elementi caratteristici della placca vulnerabile, avvicinandosi in modo stupefacente alla caratterizzazione anatomica del patologo, con il vantaggio di descrivere un fenomeno dinamico, e potenzialmente con la possibilità di seguirne l'evoluzione in vita. La metodica è sicura, e riproducibile e numerosi studi ne indicano il facile utilizzo.

Lo studio si propone di valutare in vivo se la propensione a sviluppare trombosi intracoronarica (siti trombogenici) avvenga in più siti nei pazienti con primo IMA tipo STEMI ed in quelli con una recidiva di IMA entro un anno, rispetto a quelli con cardiopatia ischemica cronica. Si propone inoltre di valutare se le lesioni con caratteristiche morfologiche di vulnerabilità (siti vulnerabili), precedentemente descritte negli studi autoptici, siano più frequenti nei pazienti con primo IMA tipo STEMI ed in quelli con recidiva di IMA entro un anno, rispetto a quelli con cardiopatia ischemica cronica. Sono previsti l'arruolamento di 50 primi STEMI vs. 25 recidive di IMA (entro 1 anno dal primo) vs. 25 ischemia cronica con storia di 3 anni di stabilità. Nel gruppo primo STEMI si confronteranno per le caratteristiche di trombogenicità/vulnerabilità di placca i pazienti con angina pre-infartuale rispetto a quelli senza. L'analisi di citochine, della componente leucocitaria circolante e della composizione del trombo affiancheranno la valutazione OCT.

Firenze, 16 luglio 2011

Prof. Attilio Maseri
Presidente
Per il tuo cuore HCF

Dott. Francesco Maria Bovenzi
Consigliere Delegato per la
Ricerca Per il tuo cuore HCF

Dott. Marino Scherillo
Presidente ANMCO

Fondazione
Riconosciuta con Decreto
Del Ministero della Sanità
del 25 Settembre 2000

Certificata
UNI EN ISO 9001:2008

Sede legale:
Via A. La Marmora, 36
50121 Firenze - Italia
C.F. 94070130482
P.IVA 05089700487

Tel. +39 055 5101367
Fax +39 055 5101360

segreteria@periltuocuore.it

www.periltuocuore.it