



Trattamento Ormonale Scompenso Cardiaco

Matera, 9-10 Maggio 2014

I Congresso Interregionale Sud Italia AME/ANIED



DATI PRELIMINARI DEL PROGETTO T.O.S.C.A.



Associazione Medici
Endocrinologi

**Primo Congresso
Interregionale
AME Sud - Italia**

**Primo Congresso
Interregionale
ANIED Sud - Italia**

Responsabile Scientifico Vincenzo Triggiani



Matera, 9-10 Maggio 2014 - HILTON GARDEN INN

Prof. Antonio Cittadini

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali

Direttore del Centro di Ricerca

Interdipartimentale in Materiali Biomedici (CRIB)

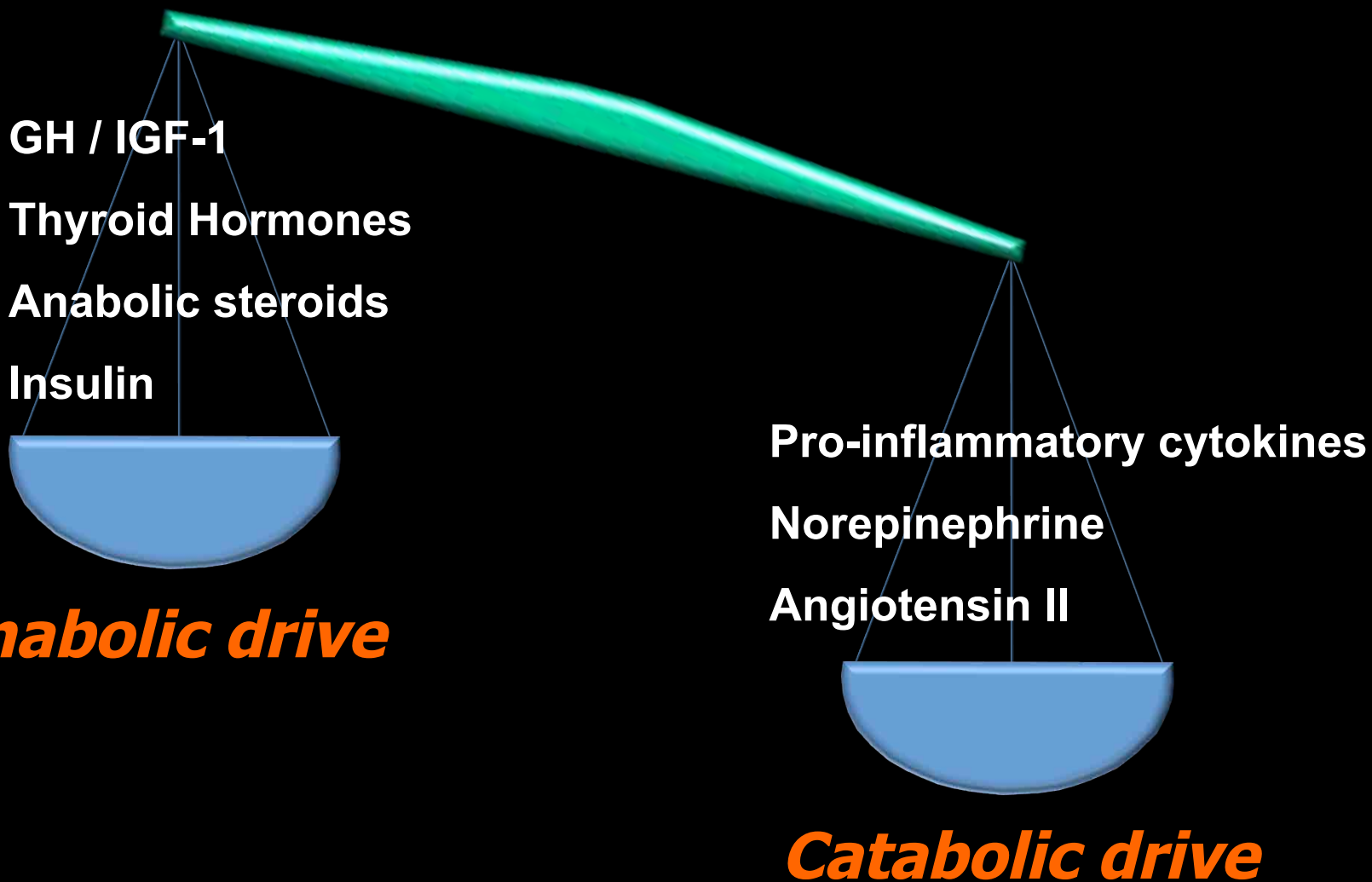
Università degli Studi di Napoli - Federico II



Survival “paradox”

Period	1 year mortality in men	1 year mortality in women	5 year mortality in men	5 year mortality in women
1950-1969	30	28	70	57
1970-1979	41	28	75	50
1980-1989	33 (30)	27 (20)	65 (50)	51 (51)
1990-1999	28(21)	24 (17)	59 (50)	45 (46)

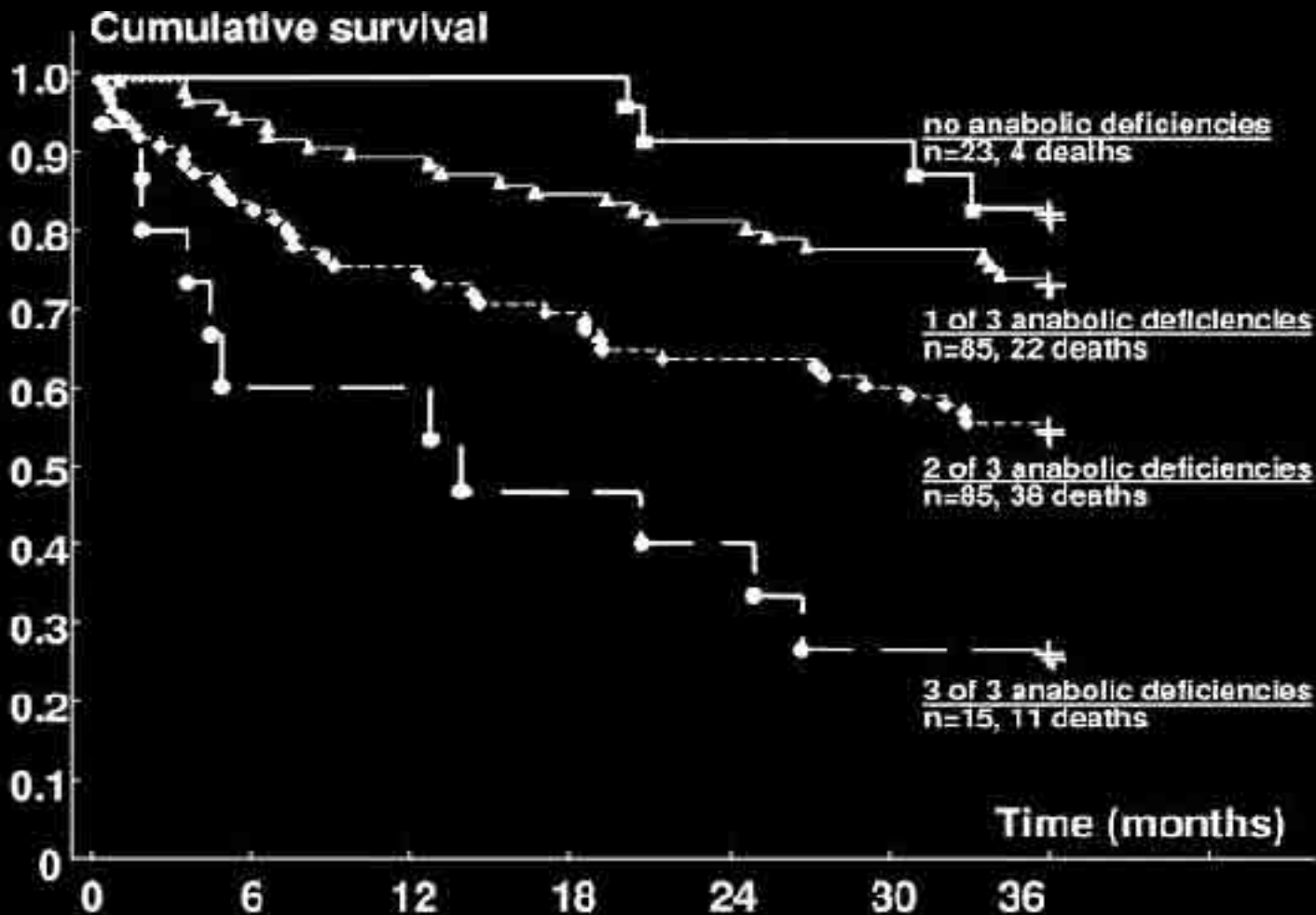
Heart Failure as a Multiple Hormonal Deficiency Syndrome





“Reverse” model in CHF and clinical relevance

- Insulin
- Diabetes
- Low
- Low
- Low



Progetto T.O.S.C.A.



Terapia

-Iniziativa multicentrica

Ormonale

-Rete di collaborazione scientifica e divulgativa

Scompenso

-Progetto di ricerca dinamica

CArdiaco



Preliminary data: IGF-1 predicts survival

207 CHF patients NYHA class II-IV

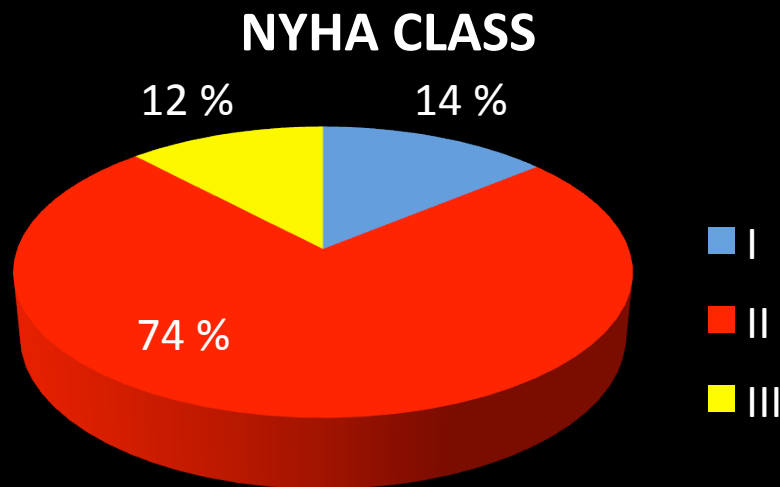
lost at follow up: 17

190 patients

physical examination
 echocardiographic study
 Cardiopulmonary Exercise Test
 circulating levels of IGF-1 and serum IGF Binding Protein-3 (IGFBP-3)

55 (29%) died during 3.5 year follow-up:

- 27 for HF
- 14 sudden deaths
- 14 non cardiac deaths



Inclusion criteria: consecutive patients CHF NYHA I-III and LVEF of 40% or below

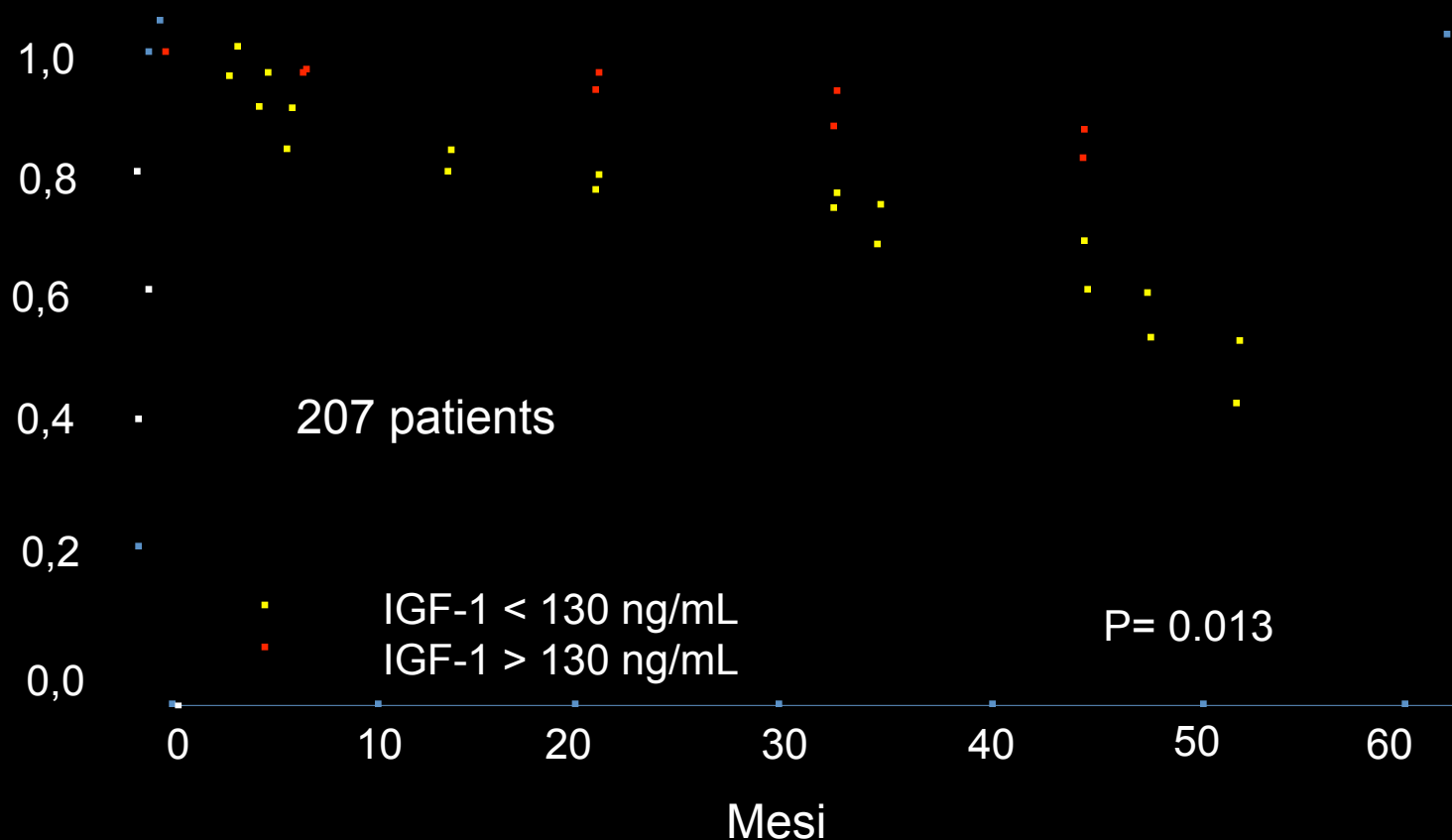
Exclusion criteria:

- Unstable patients
- Active Cancer
- Liver Cirrhosis Child C
- End-stage renal failure

Preliminary data: IGF-1 predicts survival



Sopravvivenza cumulativa





Preliminary data: IGF-1 predicts survival

Variable	Univariate analyses			Multivariate analyses		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
Age > median value	1.10	.62-1.97	.743			
Male sex	1.03	.49-2.21	.930			
BMI > median value	.64	.34-1.19	.158			
Ischemic etiology	1.34	.74-2.45	.336			
Presence of diabetes	1.97	1.01-3.82	.044	1.34	.41-5.17	.555
NYHA class I to III	2.46	1.34-4.51	.004	2.23	1.14-4.34	.018
Hb < median value	1.06	.56-2.01	.851			
CKD Stage I to III	1.67	1.29-2.92	.014	1.34	1.34-2.16	.004
NT-proBNP > median value	2.84	1.20-6.71	.017	3.56	2.01-7.5	.002
IGF-1 < 122 ng/ml	3.37	1.70-6.67	<.0001	2.46	1.43-9.04	.015



Preliminary data: GHD in CHF

190 CHF patients NYHA class II-IV



GH stimulation test

63 GH Deficiency*



56 enrolled in our trial with a **Randomized Controlled Single-Blind Design**

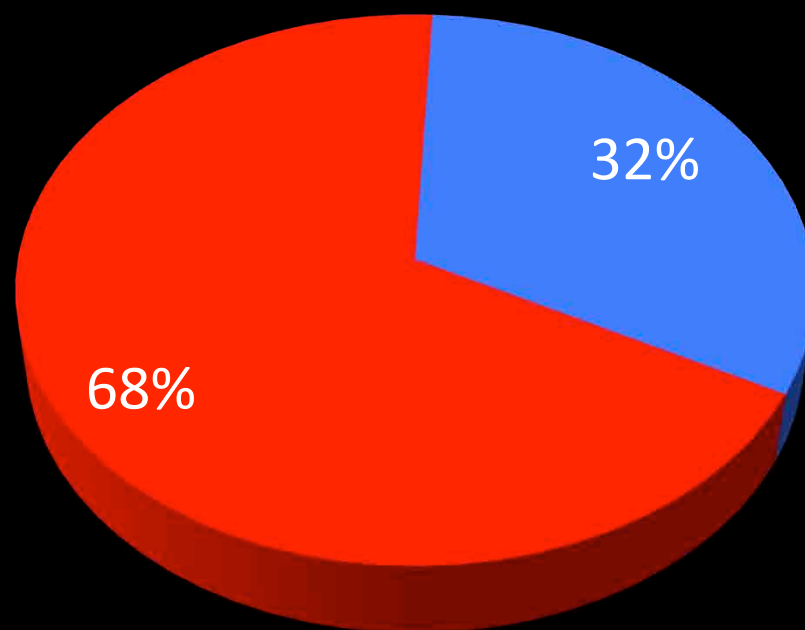


28 : GH administration (0.012 mg/kg every second day)
28: control group, no therapy

Risposta GH Picco di GH < 9 ng/dl
(AIFA, nota 39)

■ no GH deficit

■ GH deficit



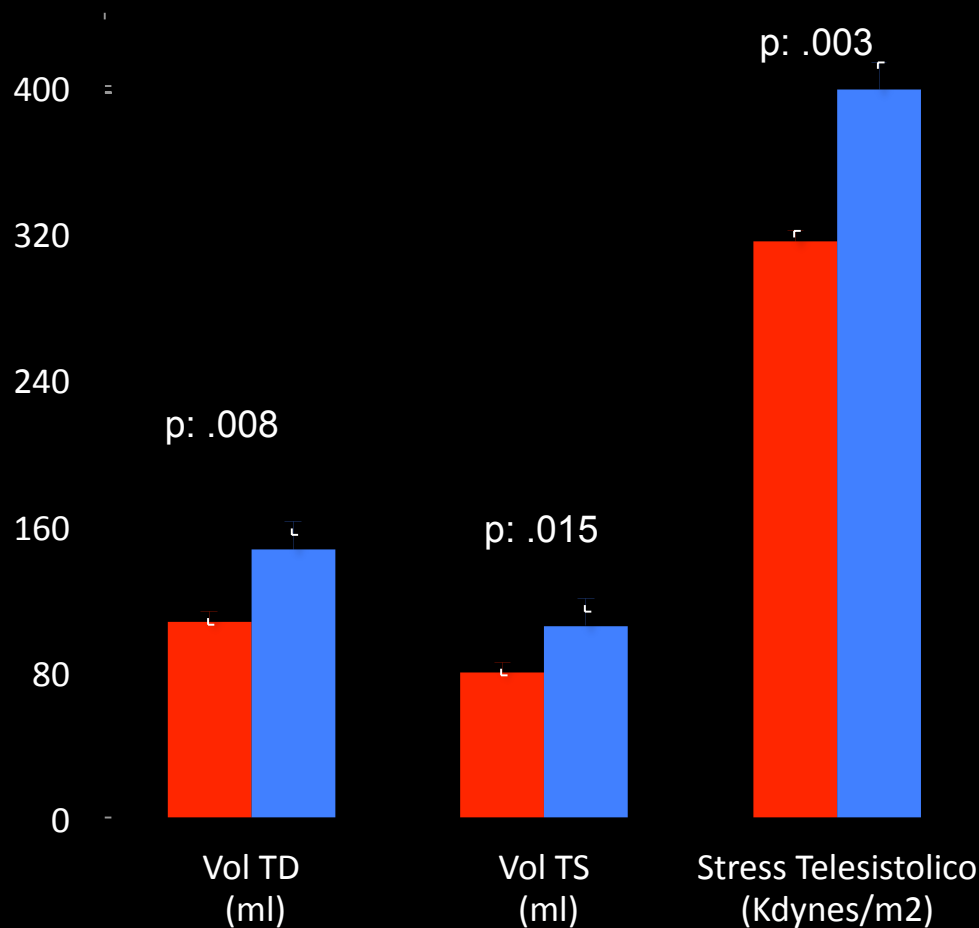
GHD in CHF: Architettura cardiaca e performance fisica



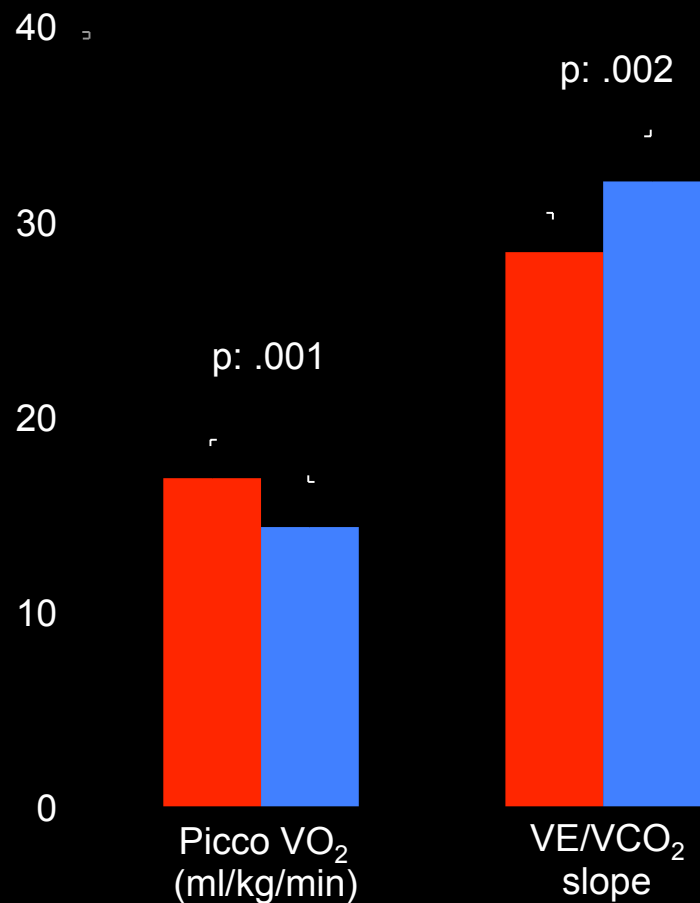
No GH deficit

GH deficit

Ecocardiografia



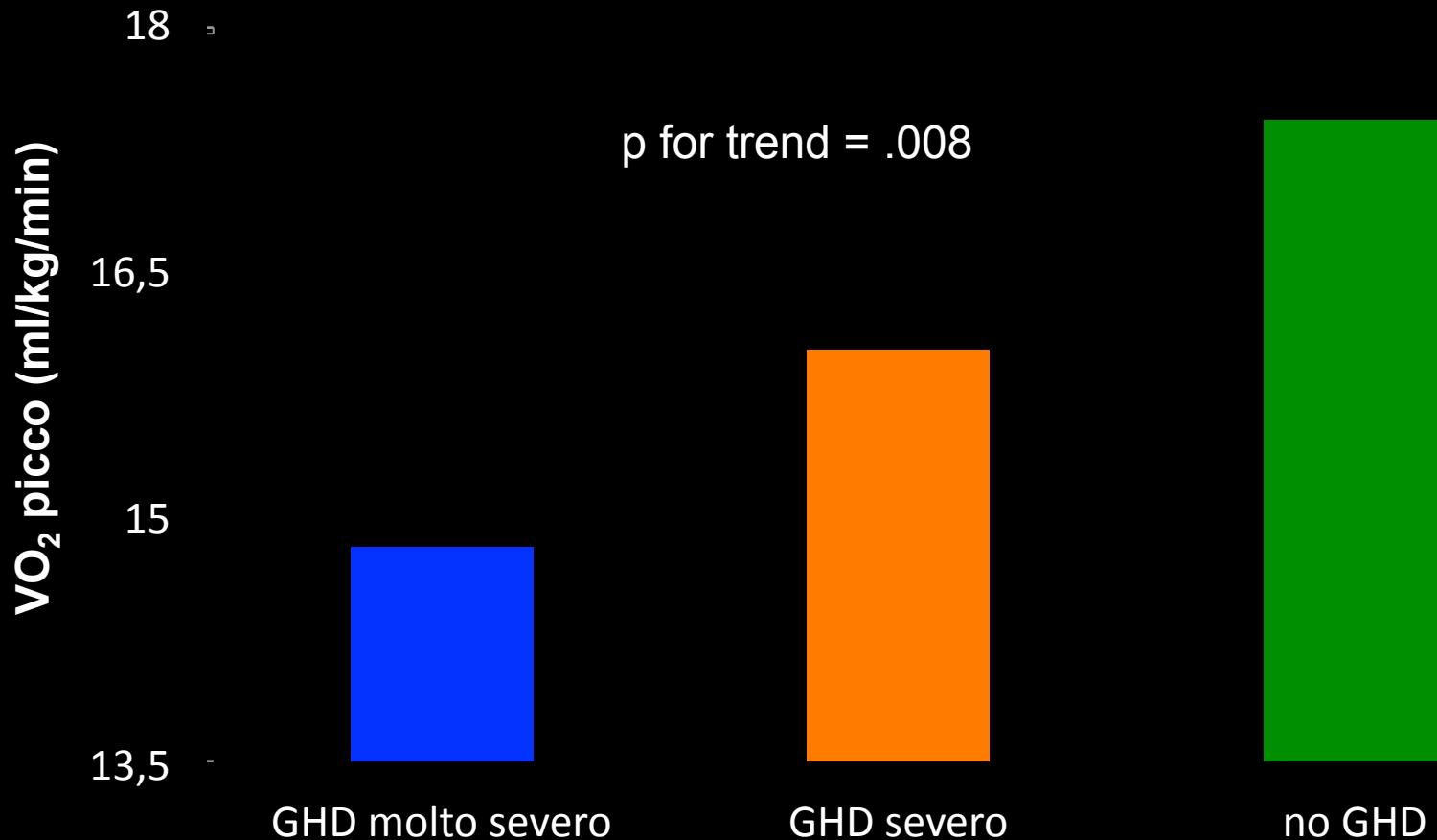
Test Cardiopolmonare



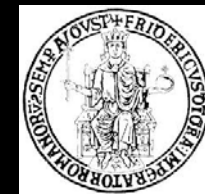
GHD in CHF: Consumo di O_2 e severità GHD



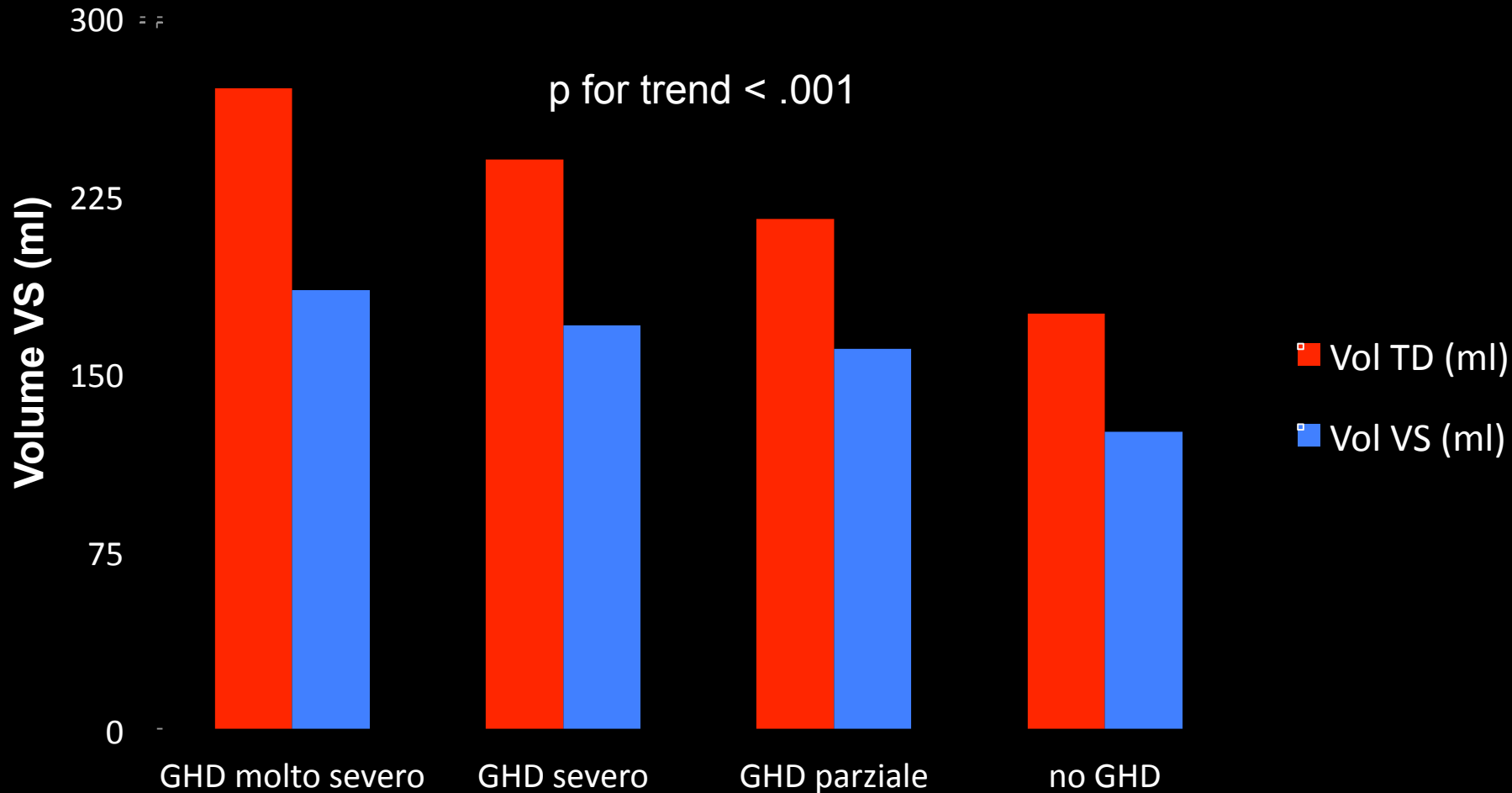
Consumo di picco di VO_2

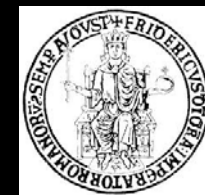


GHD in CHF: Volumi ventricolari e severità GHD

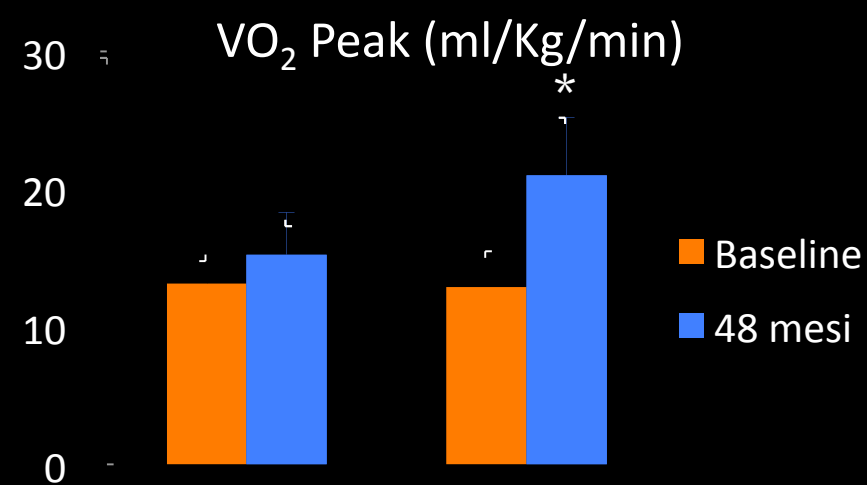
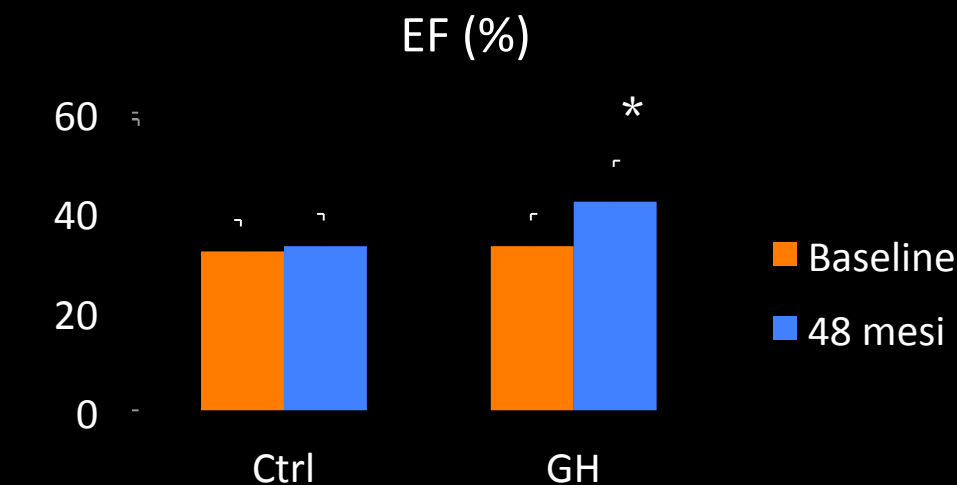
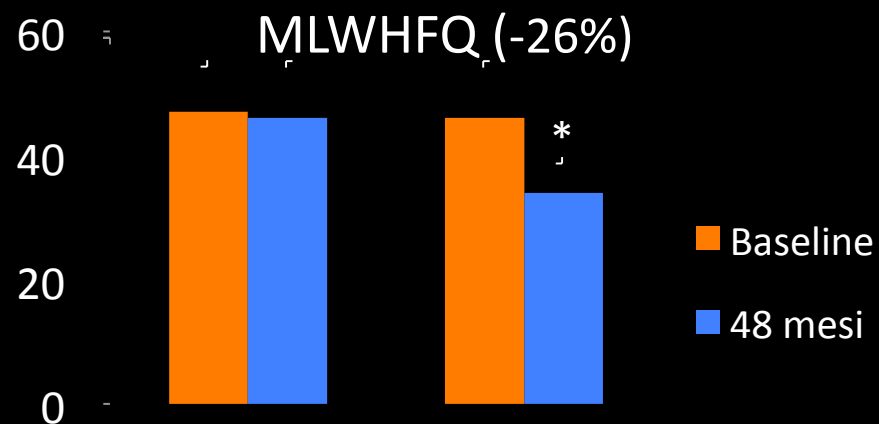
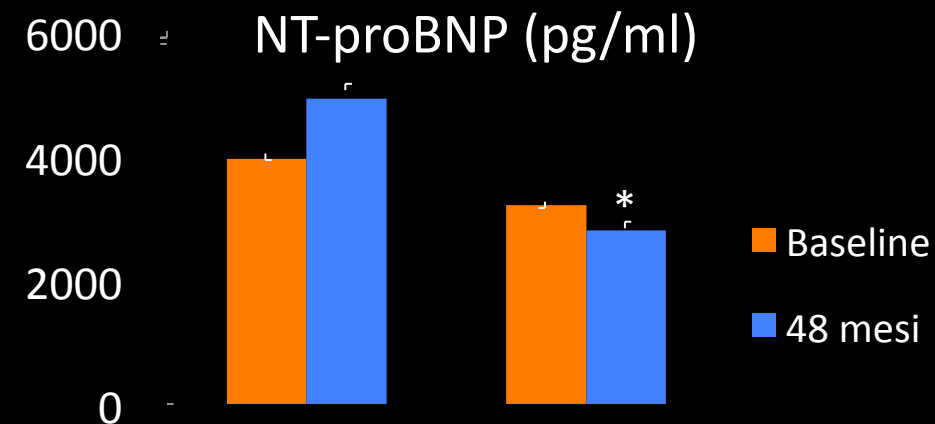


Volumi Ventricolari





GH replacement therapy: 48 months



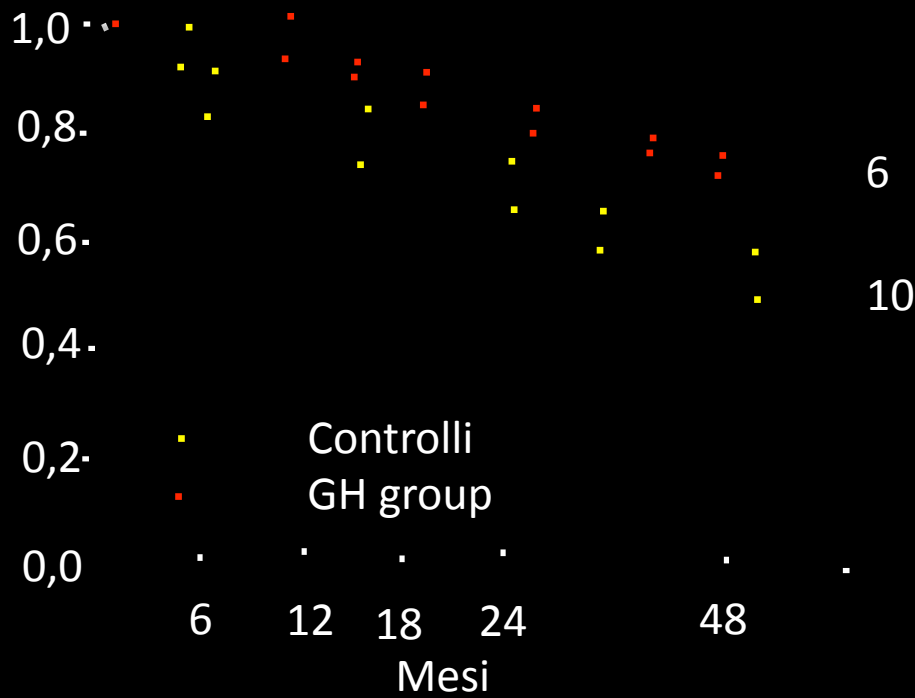
• p<.01 vs. baseline and Δ controls

GH replacement therapy: 48 months

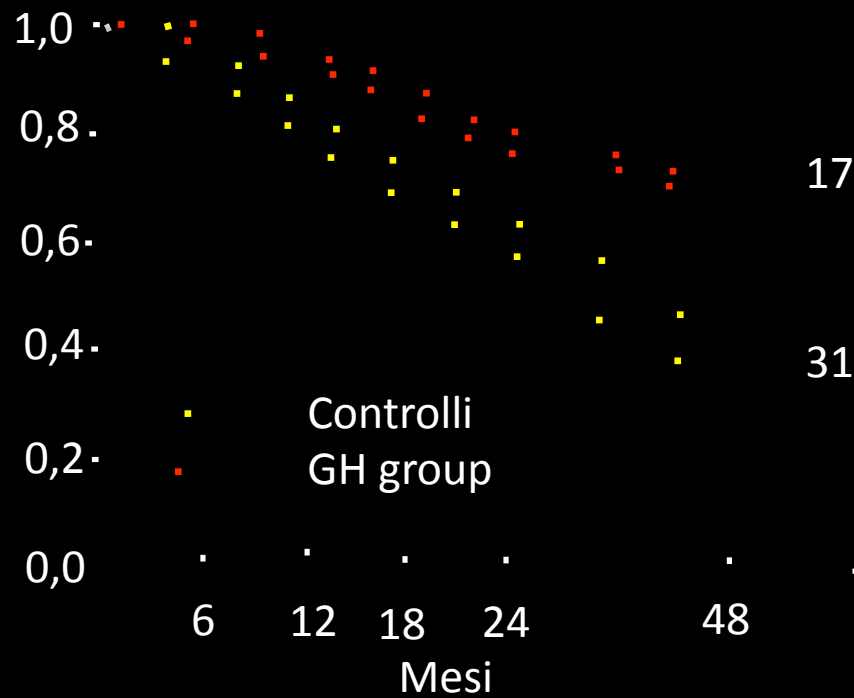
Misure di outcome



Mortalità

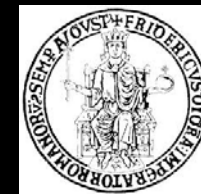


Mortalità + Ospedalizzazione





T.O.S.C.A. Registry



Trattamento Ormonale Scompenso Cardiaco

Steering Committee

Chair: Prof. Luigi Saccà

Members: Prof. Antonio Cittadini (Director), Dott. Piernicola Garofalo, Prof. Eduardo Bossone, Prof. Pasquale Perrone-Filardi, Prof. Francesco Perticone

Scientific Advisors: Prof. Raffaele Napoli, Prof. Annamaria Colao

Participating fellows: Dott. Emanuele Bobbio, Dott. Domenico Sirico, Dott. Andrea Salzano

Obiettivi



Valutare la prevalenza e l'impatto prognostico dei difetti ormono-metabolici nella Insufficienza Cardiaca Cronica.

- **End-point primario:** Valutare l'associazione tra presenza di deficit ormono-metabolici e mortalità da tutte le cause
- **End-point secondari:** Valutare l'associazione tra presenza di deficit ormono-metabolici ed il combinato di mortalità da causa cardiache ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco
- **End-point terziari:** Variazioni della VO_2 max, dei volumi ventricolari, della capacità funzionale e della frazione di eiezione del Ventricolo Sinistro

Significato e potenzialità



■ Numerosità campionaria:

- Ponendo una significatività del 5% in un test a due code, una potenza del test dell'80%, una durata prevista per il registro sarà di 5 anni con un follow-up medio di 2,5 anni.
- La mortalità nei pazienti con ICC del 20% a 2,5 anni e nei pazienti con ICC ed almeno 2 deficit ormonali del 30%, occorrerebbero 600 pz. Al fine di testare l'ipotesi che i deficit ormono-metabolici siano predittori di mortalità nei pazienti con ICC, sarà necessario arruolare almeno 700 pazienti.

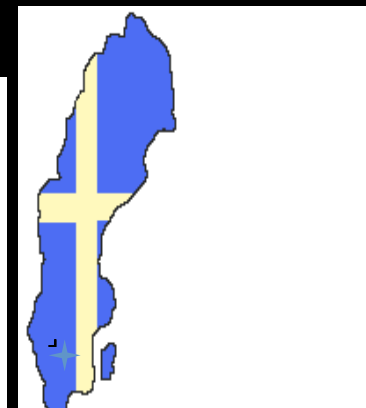


Centri Coinvolti



Prof. Luigi Saccà
Prof. Antonio Cittadini
A.O.U. "Federico II" Napoli

- **Prof. Edoardo Bossone**
Ospedale "S.Maria dell' Olmo"
Cava de' Tirreni (Sa)
- **Prof. Pasquale Perrone-Filardi**
A.O.U. "Federico II" Napoli
- **Prof. Giuseppe Limongelli**
Seconda Università degli Studi di Napoli
- **Prof. Francesco Perticone, Prof Antonino Belfiore**
Università "Magna Graecia", Catanzaro
- **Prof. Aldo Calogero, Prof.ssa Ines Monti**
A.O.U. "Vittorio Emanuele", Catania
- **Dott.ssa Letizia Ragusa**
IRCSS "Oasi Maria Santissima", Troina (EN)
- **Prof. Stefano Favale, Francesco Giorgino Massimo Iacoviello**
A.O.U. "Aldo Moro", Bari
- **Prof. Luigi Caliendo,**
A.O. Nola
- **Prof. Roberto Manfredini**
A.O.U. Ferrara
- **Prof. Nicola Montano**
A.O. "Sacco", Milano
- **Prof. Pietro Amedeo Modesti**
A.O.U. Firenze
- **Prof. Marco Metra**
Spedali Riuniti di Brescia
- **Dott. Luigi Anastasio**
Ospedale Jazzolini, Vibo Valentia



- **Prof. Jorgen Isgaard**
"Sahlgrenska" Academy
Gotheborg - Svezia

Disegno dello studio (1)



- **Tipo:** studio di coorte, multicentrico (seguire nel tempo un gruppo di soggetti con un caratteristico pattern ormonale fino al verificarsi di un outcome)
- **Pazienti selezionati:** affetti da ICC in base a determinati criteri di inclusione ed esclusione
- **Timing:** valutazione base-line ed ogni sei mesi , per un massimo di cinque anni

Disegno dello studio (2)



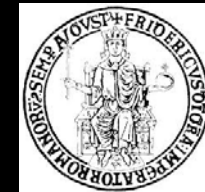
Criteri di inclusione

- Uomini e donne di età > 18 anni
- Diagnosi di ICC secondo linee guida ESC
- Frazione di eiezione del Ventricolo sinistro <40%

Criteri di esclusione

- Insufficienza renale richiedente dialisi
- Cirrosi epatica
- Malattia neoplastica con aspettativa di vita inferiore ad 1 anno
- Malattie autoimmuni in fase attiva
- Sindrome Coronarica Acuta nei 6 mesi precedenti

Disegno dello studio (3)



- In occasione di ogni visita saranno raccolte le seguenti informazioni:
 - Anamnesi del paziente
 - Principali variabili antropometriche
 - Valori ormonali di tutti gli assi e profilo ematochimico
 - Esame ecocardiografico completo
 - Esame ergospirometrico
 - ECG dinamico delle 24h secondo Holter
 - 6 Minute Walking Test (6MWT)
 - Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ)

Situazione attuale



- Ad un anno circa dall'inizio del registro
 - 7 centri sono già operativi, con circa **250** pazienti arruolati e abbiamo raccolto I dati ad 1 anno
 - 5 centri sono in fase avanzata, avendo alcuni già sottoposto il protocollo al Comitato Etico locale, altri in attesa del verbale della seduta in cui il protocollo è stato già approvato
 - 5 centri stanno preparando I documenti da sottomettere ai comitati etici locali

Conclusioni



- I nostri dati preliminari supportano la validità del modello di ICC come MHDF (multiple hormonal deficiency syndrome)
- Il Registro T.O.S.CA. rappresenterà uno strumento fondamentale per valutare la reale prevalenza e l'impatto prognostico dei deficit anabolici nella ICC