

PROCESSO AI GRANDI TRIAL

Lo studio GOSPEL

Maurizio Volterrani¹, Piergiuseppe Agostoni²

¹U.O. di Riabilitazione Cardiologica, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma, ²Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Università degli Studi, Milano e Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA

(G Ital Cardiol 2009; 10 (7): 419-421)

Background. Dopo un infarto miocardico (IM), spesso non vengono attuati adeguati interventi di prevenzione secondaria. Abbiamo valutato gli effetti di una strategia di riabilitazione relativamente intensiva sulla qualità delle cure e sulla prognosi a lungo termine nel post-infarto.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio multicentrico, randomizzato, controllato in pazienti sottoposti a riabilitazione cardiaca in seguito ad IM, confrontando un intervento educativo e comportamentale multifattoriale intensivo a lungo termine con un intervento standard. Complessivamente, 3241 pazienti con recente IM sono stati randomizzati ad un programma educativo e comportamentale multifattoriale continuo di 3 anni (gruppo di intervento, n = 1620) o ad un programma standard (gruppo di controllo, n = 1621). L'endpoint primario era costituito da un composito di mortalità cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per angina pectoris, scompenso cardiaco o procedura di rivascolarizzazione urgente. Gli altri endpoint comprendevano eventi cardiovascolari maggiori, eventi cardiocerebrovascolari maggiori, stile di vita e prescrizioni farmacologiche.

Risultati. Gli eventi inclusi nell'endpoint si sono verificati in 556 pazienti (17.2%). Rispetto al gruppo di controllo, l'intervento intensivo non ha comportato una riduzione significativa dell'endpoint primario [16.1 vs 18.2%, hazard ratio (HR) 0.88, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.74-1.04]. Tuttavia, l'intervento intensivo ha determinato una riduzione di alcuni endpoint secondari: mortalità cardiovascolare + IM non fatale + ictus (3.2 vs 4.8%, HR 0.67, IC 95% 0.47-0.95), morte cardiaca + IM non fatale (2.5 vs 4.0%, HR 0.64, IC 95% 0.43-0.94) e IM non fatale (1.4 vs 2.7%, HR 0.52, IC 95% 0.31-0.86). Nel gruppo di intervento è stato osservato un considerevole miglioramento delle abitudini di vita (esercizio, misure dietetiche, stress psicosociale, migliore controllo del peso corporeo) e delle prescrizioni farmacologiche per la prevenzione secondaria.

Conclusione. A nostra conoscenza, lo studio GOSPEL è il primo ad aver dimostrato che un intervento multifattoriale intensivo protratto per 3 anni dopo un programma di riabilitazione post-IM è efficace nel ridurre il rischio di alcuni rilevanti eventi cardiovascolari, in particolare l'IM non fatale, anche se gli effetti complessivi sono limitati. [Arch Intern Med 2008; 168: 2194-204]

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Volterrani
U.O. di Riabilitazione
Cardiologica
IRCCS San Raffaele Pisana
Via della Pisana, 235
00148 Roma
E-mail:
maurizio.volterrani@
sanraffaele.it

Prof. Piergiuseppe
Agostoni

Dipartimento di
Scienze Cardiovascolari
Centro Cardiologico
Monzino, IRCCS
Università degli Studi
Via Parea, 4
20138 Milano
E-mail:
piergiuseppe.agostoni@
ccfm.it

Il punto di vista di Maurizio Volterrani

L'inconsistenza e l'inadeguatezza della prevenzione secondaria in pazienti con malattia ischemica cardiaca nel mondo sono tutt'oggi desolanti. Per tutti un esempio: in circa 17 700 pazienti americani colpiti da un evento ischemico cardiaco o cerebrale, circa il 50% non attuava un'adeguata e soprattutto efficace strategia di controllo dei fattori di rischio¹. E non basta un buon ciclo di riabilitazione cardiologica successivo all'insulto acuto, primo perché solo il 17% dei pazienti (di cui la stragrande maggioranza uomini) con ischemia miocardica viene sottoposto ad un programma riabilitativo (contro il 76% di quelli rivascolarizzati mediante bypass)²; secondo perché il controllo del rischio cardiovascolare (complessivo o dei singoli fattori) anche là dove fosse stato efficace, viene progressivamente a perdere di intensità³, anche per mancanza di continuità/ coordinamento con la medicina territoriale⁴.

Numerose sono le evidenze di efficacia di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in pazienti ischemici sottoposti a programmi riabilitativi *multi-comprehensive* (attività fisica, aspetti nutrizionali, sfera psicologica, qualità di vita in genere)^{5,6}. Lo studio SCRIP (Stanford Coronary Risk Intervention Project) e l'LHT (Lifestyle Heart Trial) hanno dimostrato l'efficacia a lungo termine della riduzione del rischio multifattoriale, pur trattandosi di piccole casistiche^{7,8}.

Più recentemente, il progetto ELMI (Extensive Lifestyle Management Intervention)⁹, condotto su 302 pazienti randomizzati con rapporto 2:1 e volto a individualizzare l'intervento di prevenzione secondaria costruendo un programma "sartoriale" per ciascun paziente, aveva evidenziato come un programma *home-based* risultava efficace a 4 anni, ma non a 1 anno¹⁰, nel ridurre il rischio di nuovi eventi ischemici, prolungando gli effetti evidenziati durante la riabilitazione cardiologica post-acute.

Più o meno nello stesso periodo Giannuzzi et al.¹¹ e 78 centri italiani di Cardiologia Riabilitativa arruolavano circa 3000 pazienti con un recente infarto del miocardio, per randomizzarli ad un programma di riabilitazione e prevenzione secondaria intensiva, a lungo termine (follow-up di 3 anni). Lo studio rappresenta di gran lunga la più ampia casistica valutata in ambito di intervento multidisciplinare riabilitativo in pazienti con cardiopatia ischemica, con criteri di inclusione che permettono di studiare soggetti relativamente vicini a quelli che realmente trattiamo nei nostri reparti. Se escludiamo che solo l'8% dei pazienti ha un'età >70 anni (gruppo comunque non piccolo), sono per circa il 50% gravati da più di due comorbidità, l'80% è stato rivascolarizzato (angioplastica/bypass aortocoronarico), la terapia è stata sufficientemente impostata nel 65% circa dei casi (aspirina 84%, betabloccanti 76%, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/sartani 60%, statine 70%).

In una popolazione così trattata, dove l'incidenza di eventi è circa la metà di quella attesa (17 vs 30%) non stupisce che, a fronte della riduzione del rischio [da un 48% ($p < 0.01$), significativo, per l'infarto miocardico al 9% ($p = 0.39$), non significativo, per l'intervento coronarico percutaneo] per la pressoché totalità degli obiettivi, non sia stata spesso raggiunta la significatività statistica. La scelta dell'endpoint primario, una combinazione di eventi non così frequenti, forse rappresenta l'unico neo dello studio, che impostato in modo così pragmatico, avrebbe potuto scegliere traguardi meno ambiziosi ma altrettanto diretti. Infatti, tutti gli obiettivi, in termini di modificazione dello stile di vita⁶, sono stati raggiunti: esercizio fisico, abitudini alimentari, stress, metabolismo lipidico sono stati significativamente modificati nel gruppo di intervento, confermando: a) che un programma aggressivo di riabilitazione cardiaca è efficace nella riduzione dei fattori di rischio più importanti, b) che i risultati ottenuti al termine del ciclo riabilitativo post-evento possono essere mantenuti a distanza nel tempo. Inoltre, da non sottovalutare come risultato è l'ottimizzazione della terapia che si è ottenuta in misura maggiore, durante il periodo di follow-up, nel gruppo trattato. È vero che alcuni dati, in quanto autoriferiti, non sono del tutto verificabili, ma ciò vale per entrambi i gruppi. Tra l'altro, nel gruppo non trattato si osserva un netto miglioramento nel follow-up, cosa che, se da una lato rende meno evidente il risultato raggiunto nel gruppo intervento, sancisce che i pazienti sottoposti ad un ciclo di riabilitazione cardiologica nei centri italiani ottengono un beneficio diverso e ben più duraturo che in altri paesi, così come si evince dalla letteratura^{3,5}.

Senza dubbio il poter prolungare l'azione nel tempo avrebbe probabilmente portato a risultati più eclatanti, ma probabilmente senza aggiungere grande peso ai *take home messages* dello studio. Dobbiamo trovare il modo di mettere in campo nuovi percorsi attuativi di modelli efficaci, come quello proposto nel GOSPEL. E forse la tecnologia, oggi, ci viene in aiuto: grazie alla possibilità di controllare e gestire a distanza per via telematica, a basso costo, programmi riabilitativi di riallenamento all'esercizio o di *co-unseling*, di implementazione della terapia e rinforzo della compliance, si potranno ottenere benefici ancora maggiori.

In uno scenario come quello odierno, dove stiamo assistendo (e lo stiamo facendo già da qualche tempo) al pres-

soché totale fallimento dei nuovi trial farmacologici, risulta evidente che gli interventi ed i programmi riabilitativi cardiologici, a fronte di costi ridotti e senza dubbio sostenibili, ottengano risultati, se non superiori, spesso assimilabili a quelli ottenuti con interventi di altra natura.

È chiaro che, per ottenere il massimo beneficio, si deve sottoporre il maggior numero di pazienti a tali programmi, cercando di modificare l'atteggiamento miope della nostra sanità (solo italiano?) che possiamo riassumere come segue: "intervistati, gli italiani dichiarano di mettere le cinture di sicurezza nell'82% dei casi ... ma solo se siedono sul sedile anteriore!"¹².

Bibliografia

1. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Ineffective secondary prevention in survivors of cardiovascular events in the US population: report from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1621-8.
2. Griffo R. Le buone ragioni per proporre al cardiopatico un programma di riabilitazione cardiologica. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 888-96.
3. Suter PM, Suter WN, Perkins MK, Bona SL, Kendrick PA. Cardiac rehabilitation survey: maintenance of lifestyle changes and perception of program value. *Rehabil Nurs* 1996; 21: 192-5.
4. Jolly K, Bradley F, Sharp S, et al. Randomised controlled trial of follow up care in general practice of patients with myocardial infarction and angina: final results of the Southampton heart integrated care project (SHIP). The SHIP Collaborative Group. *BMJ* 1999; 318: 706-11.
5. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-44.
6. Labrador MP, Mertz CN, Pass R. A randomized trial of risk factor case management in coronary artery disease patients following cardiac rehabilitation [abstract]. *Circulation* 1998; 98: 1811.
7. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994; 89: 975-90.
8. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal coronary artery disease. *JAMA* 1998; 280: 2001-7.
9. Lear SA, Spinelli JJ, Linden W, et al. The Extensive Lifestyle Management Intervention (ELMI) after cardiac rehabilitation: a 4-year randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 333-9.
10. Lear SA, Ignaszewski A, Linden W, et al. The Extensive Lifestyle Management Intervention (ELMI) following cardiac rehabilitation trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 1920-7.
11. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al, for the GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2194-204.
12. Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (Passi). Sintesi del rapporto nazionale 2007. Dall'ascolto dei cittadini alle azioni di prevenzione. Novembre 2008. http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/pubblicazioni/report_Passi_2008.pdf [accesso 27 marzo 2009].

Il punto di vista di Piergiuseppe Agostoni

Nel trial GOSPEL vengono confrontati due diversi modelli di riabilitazione, uno globale basato sulle modificazioni dello stile di vita, oltre al training fisico (gruppo interventzionale), l'altro tradizionale (gruppo *usual care*) e si afferma che il GOSPEL è il primo studio, su larga scala, che dimostra che un programma di riabilitazione globale e multifattoriale dopo un infarto miocardico recente è efficace.

Un primo limite di questo studio, di cui gli autori stessi sono consapevoli, è che la popolazione arruolata non rappresenta la reale popolazione che è usualmente sottoposta a riabilitazione. È infatti una popolazione a basso rischio, con età media di 57-58 anni, dunque relativamente giovane, in cui solo il 7% ha una frazione di eiezione <40% e ben il 67% della popolazione è stato sottoposto a procedure di rivascolarizzazione miocardica mediante angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico.

In questo studio con le due diverse strategie riabilitative non si ha una riduzione degli endpoint primari, che sono solidi ed oggettivi, mentre con il programma di riabilitazione globale si ha una riduzione staticamente significativa di un endpoint secondario (infarto miocardico non fatale) oggettivo ed il risultato favorevole di alcuni endpoint secondari che per loro natura sono poco oggettivi quali l'aumento dell'attività fisica, il miglioramento delle abitudini dietetiche e della gestione di se stessi e dello stress. Questo studio sottolinea l'importanza delle modifiche nello stile di vita e gli autori sono convinti di aver dimostrato che nei pazienti del gruppo interventzionale migliorino l'attività fisica, le abitudini dietetiche e la gestione del sé e dello stress in maniera significativa rispetto al gruppo *usual care*. Ma vi è un errore di fondo. Questi tre parametri di stile di vita sono valutati mediante dei questionari compilati dai pazienti. Al gruppo interventzionale, in ogni seduta, viene effettuata 1h di *counseling* circa lo stile di vita e viene fornito un libretto sulle abitudini dietetiche da adottare, sull'importanza dell'attività fisica e della cessazione del fumo. Ma i pazienti del gruppo interventzionale possono avere fornito risposte falsamente positive e non attinenti alla realtà dei fatti, anche perché è difficile da immaginare che un paziente, controllato così frequentemente, ammetta di non avere dato seguito ai consigli sul cambiamento dello stile di vita. Inoltre, valutare l'attività fisica

e soprattutto sostenere che determinate modifiche dello stile di vita si sono mantenute nel tempo più nel gruppo interventzionale rispetto al gruppo *usual care*, solo sulla base di questionari, non mi sembra un'evidenza scientifica. È oggi possibile valutare oggettivamente l'attività fisica del quotidiano mediante strumenti multisensore che misurano il consumo calorico, la temperatura corporea, il tempo di esercizio e il tempo di sonno, fornendo così i METS della giornata.

Non è chiaro, inoltre, come sia stata valutata la cessazione del fumo, altro punto su cui si focalizzano gli autori. Gli autori "dimostrano" che in entrambi i gruppi si ha una cessazione del fumo ma la differenza non è significativa. Tuttavia si pone l'accento sul fatto che nel gruppo interventzionale questa abitudine si mantiene nel tempo. Ma come viene valutata la cessazione di questa abitudine e come viene valutato il mantenimento di questa abitudine nel tempo? Inoltre se le modifiche dello stile di vita fossero state veramente efficaci avremmo dovuto osservare una differenza significativa anche nei livelli dei trigliceridi, del colesterolo totale, LDL e HDL. Invece questi parametri, che sono oggettivi, si sono ridotti in entrambi i gruppi senza differenze significative. In pratica il punto è: sono i questionari in presenza di *counseling* e libretti di spiegazione obiettivi? i pazienti hanno cambiato o pensato solo di aver cambiato o vorrebbero aver cambiato lo stile di vita?

Tutti i pazienti erano in trattamento farmacologico con aspirina, betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e statine, ma la percentuale di abbandono era maggiore nel gruppo *usual care*; ma allora come è possibile affermare che è stato il training a far ridurre la ricorrenza di infarto miocardico non fatale e degli altri endpoint secondari e non la semplice terapia farmacologica?

Infine questo studio sottolinea l'importanza di un programma di riabilitazione globale ma di fatto gli endpoint secondari vengono considerati singolarmente. Manca in questo studio un'analisi multivariata che valuti il peso di tutte le variabili considerate.

In conclusione bello studio, difficile da condurre e da finanziare, pubblicato su una rivista importante e quindi complimenti agli autori. Però, secondo me, il risultato finale è poco convincente, a volte contraddittorio e poco oggettivo.