

PROTOCOLLO DI STUDIO

Versione **aprile 2014**

Valutazione prospettica della prevalenza dell'iperaldosteronismo primario in pazienti ipertesi con fibrillazione atriale

Studio PAPPHY

Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary Aldosteronism in
Hypertensive Patients presenting with Atrial Flutter or Fibrillation

Responsabile Scientifico:

Gian Paolo Rossi, M.D., F.A.C.C., F.A.H.A.

Clinica Medica 4

Dipartimento di Medicina - DIMED

Università di Padova

Via Giustiniani, 2

35126 Padova

Tel: 049 8217821

Fax 049 8754179

E-mail: gianpaolo.rossi@unipd.it

AVVERTENZE

Le informazioni contenute nel presente protocollo PAPPHY sono da considerare strettamente confidenziali e pertanto trasmissibili solo ai ricercatori direttamente coinvolti nel progetto di ricerca per la conduzione dello stesso.

Esse non potranno essere diffuse in alcun modo a terze parti senza il permesso scritto del PI.

L'adesione formale a quanto riportato in queste avvertenze è pregiudiziale all'ammissione alla partecipazione al progetto.

Una volta aderito formalmente al progetto saranno assegnati un username e una password che consentiranno l'accesso al Protocollo dettagliato a Database per l'inserimento dei dati.

(Sede e data).....

Il sottoscritto Dott./Prof ,

responsabile del Centro di ,

Via/Piazza ; Città CAP:..... ;

telefono ; cellulare ;

e-mail ;

dichiara di aderire allo studio PAPPHY (Valutazione prospettica della prevalenza dell'iperaldosteronismo primario in pazienti ipertesi con fibrillazione atriale).

Con tale adesione, il sottoscritto s'impegna

1. a raccogliere e conservare i dati secondo le norme Good Clinical Practice;
2. a trattare tutte le informazioni relative allo studio come confidenziali al massimo livello;
3. a non arruolare i pazienti arruolati nello studio PAPPHY in altri studi contemporaneamente, per ovvie ragioni d'integrità scientifica.

Firma

INDICE

- I. BACKGROUND**
- II. OBIETTIVI DELLO STUDIO**
 - A. Obiettivo primario**
 - B. Obiettivi secondari**
- III. DISEGNO SPERIMENTALE**
 - A. Disegno dello studio**
 - B. Calcolo della numerosità del campione**
 - C. Arruolamento dei pazienti**
 - 1. Criteri d'inclusione**
 - 2. Criteri di esclusione**
 - D. Procedura sperimentale**
 - 1. Valutazione iniziale**
 - 2. Strategia diagnostica**
 - 3. Diagnosi di PA**
 - 4. Diagnosi di sottotipo di PA**
 - 5. Visite di follow-up**
- IV. CONSIDERAZIONI SUI RISCHI/BENEFICI**
- V. CONFIDENZIALITÀ DEI DATI**
- VI. STEERING COMMITTEE**
- VII. BIBLIOGRAFIA**
- VIII. FLOW-CHARTS**
 - A. Flow-chart I**
 - B. Flow-chart II**
- IX. ALLEGATI**
 - A. Preparazione del paziente**
 - B. Prospetto riassuntivo dei prelievi di sangue e urine**
 - C. Moduli per il consenso informato**
 - D. Lettera per il medico di medicina generale**
 - E. Questionario SF36 sulla qualità di vita**

I. BACKGROUND

A partire dagli anni '70 vari studi hanno segnalato un'alta prevalenza di malattie cardiovascolari, come infarto o stroke, nei pazienti con iperaldosteronismo primario (PA).(1) Più recentemente secondo un ampio studio retrospettivo su pazienti con PA si è osservato un aumento di 12 volte del rischio di fibrillazione atriale (AF) (*odd ratio* = 12.1, 95% CI: 3.2-45.2, $p < 0.0001$) rispetto ai pazienti con ipertensione essenziale.(2, 3) Inoltre, a un'analisi multivariata solo 3 variabili, età ($p < 0.005$), durata dell'ipertensione ($p < 0.01$) e presenza di PA ($p < 0.001$) predicevano in modo indipendente la FA. Questo dato all'epoca della pubblicazione dello studio nel 2005 giungeva inatteso, poichè l'unica evidenza precedente di un'associazione tra FA e PA derivava da un *case report* su *Lancet* nel 2001 secondo cui FA costituiva l'*insolita manifestazione di esordio* di PA.(4) Tuttavia, lo studio di Milliez, per le sue caratteristiche retrospettive che lo esponevano a un bias di selezione, va considerato come hypothesis-generating piuttosto che come evidence-providing.(2, 3) Gli unici dati successivamente pubblicati sono aneddotici e consistono nella descrizione di 5 casi di FA, pubblicati nel 2009, il cui elemento unificatore era l'assenza di una chiara evidenza di cardiopatia che potesse giustificare la FA.(5)

I meccanismi patogenetici responsabili dell'elevata prevalenza di FA nel PA sono ignoti. E' stato ipotizzato che l'ipokaliemia possa favorire l'insorgenza di FA, poichè è ben noto che l'ipokaliemia è un fattore di rischio sia per le aritmie ventricolari sia per quelle sopra-ventricolari. Tuttavia, poichè l'ipokaliemia e' presente in circa il 50% dei pazienti con PA, pare improbabile che essa sia l'unico fattore causale.

Un altro fattore, forse ancor più importante, che potrebbe essere associato in maniera causale con la FA è la fibrosi miocardica. Studi sperimentali e studi in vivo hanno documentato che l'iperaldosteronismo in presenza d'introito di sodio aumentato induce rimodellamento del ventricolo sinistro indipendentemente dagli elevati valori pressori ed abnorme deposizione di collagene.(6-9) La fibrosi associata alla deposizione eccessiva di matrice extracellulare, a sua volta, può determinare un'alterata trasmissione del segnale elettrico all'interno del sistema di conduzione, creando circuiti di rientro e predisponendo quindi alle aritmie ipercinetiche. La fibrosi cardiaca potrebbe pertanto causare non solo disfunzione diastolica, ma anche prolungamento dell'intervallo PQ, creando il substrato anatomico per lo sviluppo di aritmie.

Infine, un altro fattore che potrebbe essere associato in maniera causale con la FA è l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH). E' noto sin dallo studio di Framingham che LVH, e ingrandimento atriale s'associano frequentemente alla FA persistente.(10) Inoltre, nello studio LIFE il losartan, un sartano che riduce la secrezione angiotensina II-dipendente di aldosterone, ha determinato non solo una

maggior regressione di LVH rispetto all'atenololo, ma anche una minore incidenza di FA.(11, 12) Ciò supporta l'ipotesi di un'associazione non solo tra LVH e FA, ma anche tra iperaldosteronismo e FA. Infatti, la riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro (LVED) e dello stretch a livello dell'atrio sinistro, o la ridotta deposizione di collagene, conseguenti alla terapia con ARB, potrebbero tutti contribuire alla prevenzione di FA.(11) Tale ipotesi ben s'accorda con i risultati di una meta-analisi su 7 studi condotti con ACE-I e 4 con ARB e che ha mostrato che i 2 tipi di farmaci sono parimenti efficaci nel prevenire l'insorgenza di AF, in particolare nei pazienti con altre malattie CV associate,(13) suggerendo quindi che gli effetti benefici degli ACE-I e dei sartani siano imputabili al blocco del RAS.

Partendo da questi dati osservazionali e dalle evidenze sperimentali sopra menzionate è ipotizzabile che data l'aumentata incidenza di FA nei pazienti con PA, anche in una quota più o meno rilevante e tuttora ignota di pazienti con FA isolata, vi sia PA che svolge un ruolo causale nella patogenesi della complicanza.

Ciò implica e che se PA fosse diagnosticato precocemente, una percentuale di tali pazienti potrebbe, oltre che ottenere la guarigione dell'ipertensione, anche evitare lo sviluppo di FA. Ne deriva la necessità di testare quest'ipotesi in uno studio prospettico dal solido disegno sperimentale. Usufruento quindi della rete costituita con lo Studio PAPY, che connette numerosi Centri di riferimento italiani per l'ipertensione e le U.U.O.O. cui essi fanno riferimento, si ritiene di programmare uno studio prospettico mirato a stabilire la prevalenza di PA in pazienti ipertesi consecutivi affetti da AF isolata, parossistica o cronica.

II. OBIETTIVI DELLO STUDIO

A. Obiettivo primario

Stabilire la prevalenza di PA in pazienti ipertesi ricoverati per flutter e FA isolata (non valvolare), parossistica o cronica, consecutivamente osservati presso le U.U.O.O. di Medicina Interna, Cardiologia, **Emergenza-Urgenza** ed Endocrinologia degli Ospedali Italiani.

B. Obiettivi secondari

1. Identificare i predittori clinici, ecocardiografici e biochimici di AFF nei pazienti ipertesi affetti da PA;
2. Determinare prospetticamente il tasso di ricorrenza dell'AFF durante il follow up in una coorte di pazienti ipertesi senza/con PA dopo la correzione tramite surrenectomia o terapia farmacologica specifica basata sull'antagonismo del recettore mineralcorticoide;

3. Determinare se la presenza di AFF, attraverso lo stretching atriale e dunque l'aumento dell'ANP e/o BNP può diminuire la secrezione di aldosterone, abbassando l'ARR ed inficiando quindi la diagnosi di PA;
4. Determinare prospetticamente l'utilità diagnostica dell'aldosterone-to-renin ratio (ARR) basato sulla attività della renina plasmatica (PRA) e la misura diretta della renina (DRA) per la diagnosi di PA nei pazienti con AFF;
5. Chiarire se AFF e/o PA incidono sulla qualità della vita e se la correzione di entrambe le condizioni porta alla percezione di un miglioramento della qualità di vita;
6. Valutare se i livelli plasmatici di propeptide N terminale procollagene tipo I (PINP), marker di fibrosi, sono maggiori di pazienti con AFF/PA rispetto a quelli con sola AFF;
7. Stabilire se i pazienti AFF/PA sono caratterizzati da una maggior rigidità arteriosa, marker di fibrosi vascolare, rispetto ai pazienti con AFF;
8. Stimare il rischio relativo di eventi cardiovascolari (definiti come morte cardiovascolare per IMA o stroke, sindromi coronariche e stroke non fatali).

III. DISEGNO SPERIMENTALE

A. Disegno dello studio

Studio prospettico multicentrico.

Sedi di arruolamento dei pazienti: U.U.O.O. di Medicina Interna, Cardiologia, **Emergenza-Urgenza** ed Endocrinologia che hanno già partecipato allo Studio PAPY e altre U.U.O.O. che manifesteranno la volontà di partecipare allo studio. Le sedi sono ubicate su tutto il territorio nazionale e, pertanto, il campione esaminato sarà rappresentativo della realtà italiana.

Analisi dei dati: centralizzata presso la Clinica Medica 4-**DIMED** di Padova.

B. Calcolo della numerosità del campione

All'atto pratico, la determinazione della numerosità del campione dipende da considerazioni di tipo

- non-statistico;
- statistico.

Le prime riguardano, ad esempio, le risorse disponibili.

Le considerazioni di tipo statistico consistono nella precisione desiderata e nella frequenza attesa (ossia che si prevede di ottenere) della variabile che si vuole studiare. Esiste una PRECISIONE

DESIDERATA che viene espressa attraverso l'errore massimo tollerabile e può essere calcolata in termini assoluti o relativi e una PREVALENZA ATTESA.

La formula

Supponendo di voler stimare la prevalenza di una malattia in una popolazione, la dimensione può essere calcolata, con un livello di confidenza 95%, attraverso la seguente formula:

$$n = \frac{1.96^2 P_{att} (1 - P_{att})}{D^2}$$

Diagramma della formula con etichette:

- n : dimensione del campione
- 1.96^2 : valore costante per confidenza 95%
- P_{att} : prevalenza attesa
- $(1 - P_{att})$: complemento della prevalenza attesa
- D^2 : precisione assoluta desiderata

Ad esempio, se si desidera una confidenza 99% si sostituisce 1.96 con 2.576.

Infine, resta da aggiungere che se il campione è piuttosto grande (circa 1/20 o più) rispetto alla popolazione da cui è stato estratto, se ne può ridurre la numerosità. con la formula che segue:

$$\frac{N * n}{N + n}$$

Diagramma della formula con etichette:

- N : numerosità della popolazione
- n : numerosità del campione

Sulla base dell'esperienza acquisita nello studio PAPY e dei dati da studi di prevalenza in letteratura si prevede che l'arruolamento di almeno 750 pazienti consecutivi possa fornire risultati attendibili della prevalenza stessa di PA nella flutter e nella FA.

C. Arruolamento dei pazienti

E' richiesto l'arruolamento di almeno **30 pazienti presso ciascuna U.O. partecipante.**

Secondo le analisi prima spiegate si prevede di arruolare circa 750 pazienti afferenti alle U.U.O.O. partecipanti ricoverati per flutter o FA o nei quali vi sia stato riscontro occasionale di flutter o FA all'ECG o a un dinamico secondo Holter.

1. Criteri d'inclusione

- Flutter o FA, persistente o parossistica, documentati all'ECG o a un ECG dinamico sec. Holter, **presente al momento dell'arruolamento del paziente o in anamnesi;**
- Ipertensione arteriosa (valori pressori > 140 mmHg e 90 mmHg per sistolica e diastolica,

rispettivamente) o trattamento antiipertensivo in atto;

3. Razza: tutte;
4. Età > 18 anni;
5. Consenso informato scritto (v. allegato 1).

2. Criteri di esclusione

1. Rifiuto del paziente a partecipare allo studio;
2. Patologia valvolare cardiaca moderata-severa;
3. Pericardite o miocardite;
4. Instabilità emodinamica ed evidenza clinica d'insufficienza cardiaca (disfunzione sistolica con una frazione di eiezione > 35% o disfunzione diastolica);
5. Storia o presenza attuale di sindrome coronarica acuta o pregresso CABG, PTCA con o senza stenting;
6. Storia recente (< 3 mesi) di stroke;
7. Distiroidismo;
8. Emocromatosi;
9. Abuso alcolico;
10. Nota positività per HCV, HBV e HIV;
11. Ogni forma nota d'ipertensione arteriosa secondaria, incluso il feocromocitoma;
12. Gravidanza.

D. Procedura sperimentale

1. Valutazione iniziale.

La procedura seguita per il reclutamento, la gestione clinica e la diagnosi di PA sarà conforme alle linee guida correnti con piccole modifiche come illustrata nella flow-chart (Fig 1). L'ecocardiogramma iniziale servirà ad accertare che i criteri di esclusione siano stati rispettati. L'unità di ricerca del PI, Università di Padova, e quella della Prof.ssa Muiesan, Università di Brescia, giudicheranno i pazienti eleggibili sulla base dell'ECG e dell'ecocardiografia.

In conseguenza dello stretching atriale e ventricolare durante AFF può aumentare il release di peptidi natriuretici, che a loro volta possono inibire la secrezione di aldosterone. E' ragionevole, pertanto, ipotizzare che la presenza di AFF possa ridurre la secrezione di aldosterone e il rapporto aldosterone-renina (ARR) e, conseguentemente, aumentare la percentuale di falsi negativi d'iperaldosteronismo primario. Per testare questa ipotesi i test di screening saranno effettuati, **quando possibile** sia in

corso di AFF sia dopo il ripristino del ritmo sinusale. Il confronto di PAC, della renina plasmatica e dell'ARR, prima e dopo AFF, considerate in rapporto al dosaggio dei peptidi natriuretici, permetteranno di testare l'ipotesi. Nei centri in cui la duplice esecuzione dell'ecocardiogramma risulti difficoltosa, si potrà eseguire un solo esame che qualora il paziente sia cardiovertito, dovrà essere effettuato dopo il ripristino del ritmo sinusale.

2. Strategia diagnostica

1. Raccolta dei dati demografici in un form (CRF) raggiungibile attraverso il collegamento <https://fm.dmcs.unipd.it/>. Alla CRF si accede tramite ID e password;
2. Misura della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca;
3. Evidenza di AFF all'ECG;
4. Ecocardiogramma per verificare la presenza di criteri di esclusione durante l'arruolamento e dopo il ripristino di ritmo sinusale per ottenere informazioni circa il diametro del LV, lo spessore della parete del LV, il diametro dell'aorta ed il flusso trans-mitralico indice di funzione diastolica;
5. Esecuzione dei seguenti esami ematochimici: creatinina sierica, GFR calcolato secondo la formula MDRD, TSH, HbA1c o glicemia, Na⁺ e K⁺ sierici e urinari, microalbuminuria/creatininuria (come da linee-guida ESC/ESH 2013). I valori saranno inseriti nella CRF tramite accesso al link <https://fm.dmcs.unipd.it/>.
6. Esecuzione di prelievi di sangue per la misurazione dell'attività reninica plasmatica (PRA), della renina diretta (DRA), dell'aldosterone plasmatico (PAC) e del cortisolo plasmatico (PCC), ANP e pro-BNP sierici, pro-peptide N-terminale del pro collagene di tipo I (PINP), CT-proET plasmatico, e raccolta di campione di urina per la misurazione dei livelli degli steroidi urinari (tetra-idro-cortisone, tetra idro-cortisolo e allo-tetra idro-cortisolo). Tali dosaggi saranno eseguiti in modo centralizzato dal Centro Coordinatore senza costi i i centri partecipanti;
7. Correzione dell'ipokalemia, se presente, prima del prelievo per PRA, DRA e PAC;
8. Valutazione della qualità della vita (QoL) attraverso l'utilizzo di un questionario predefinito, modificato per considerare anche la depressione;
9. Misura della rigidità arteriosa attraverso la pulse wave velocity carotide-femorale, con utilizzo del dispositivo Sphygmocor™ o mediante misurazione del Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI™, Esaote Biomedica) nei centri che sono dotati delle apposite strumentazioni.

Secondo l'inizio dell'AFF ed in base all'assunzione o meno di farmaci potenzialmente interferenti con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, verranno identificati quattro sottogruppi di pazienti.

Considerando che i diuretici, i betabloccanti, clonidina e monoxidina possono impedire la rilevazione di casi di PA, questi farmaci dovranno essere sospesi prima della misurazione PRA e del PAC per almeno 3 settimane. ACE-inibitori (ACE-I) e antagonisti del recettore AT1 (ARB) saranno permessi se necessari per il controllo della pressione arteriosa. Il riscontro di bassi livelli di PRA e di elevati livelli di PAC nel corso di terapia con tali farmaci sarà da considerare come fortemente indicativo della presenza di PA. I dosaggi di PRA e PAC saranno eseguiti in modo centralizzato. Se clinicamente indicato per il paziente, potranno essere eseguiti ulteriori approfondimenti per la diagnosi di sottotipo (v. Fig. 2, Flow-Chart Studio PAPPHY).

Sottogruppo 1. pazienti con AFF insorta < 48 h che non assumono farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Questi pazienti riceveranno la profilassi per tromboembolismo con eparina a basso peso molecolare (LMWH). Dopo prelievo per la misurazione di PRA e PAC basali per il calcolo di ARR, i pazienti saranno sottoposti a cardioversione farmacologica o elettrica (DCC) entro le 48 ore dall'insorgenza di AFF. I prelievi per PRA e PAC, basali e dopo captopril, saranno eseguiti nuovamente dopo 4 settimane di ritmo sinusale. In tale occasione sarà prelevato un campione per il dosaggio degli steroidi urinari.

Sottogruppo 2. pazienti che non assumono farmaci interferenti con il sistema renina-angiotensina-aldosterone e con insorgenza di AFF non nota o > 48 ore. Dopo aver confermato la presenza di AFF, campioni di plasma e urina saranno raccolti per la misura di PRA, PAC e ARR (basali e dopo captopril) e degli steroidi. Il trattamento con eparina a basso peso molecolare (LMWH) embricata a un anticoagulante orale sarà somministrata per la prevenzione di fenomeni tromboembolici; sarà inoltre programmata la cardioversione dopo almeno 3 settimane di anticoagulazione efficace. La cardioversione non sarà invece eseguita qualora AFF sia permanente e/o vi sia evidenza di dilatazione atriale sinistra (volume dell'atrio sinistro valutato con metodo biplanare > 40 ml/m²) che espone il paziente a un alto rischio di recidiva di AFF. La durata dell'anticoagulazione potrà essere ridotta se l'ecocardiogramma trans-esofageo escluda la presenza di trombi in atrio o in auricola. Il campione di urina per il dosaggio degli steroidi urinari, così come i prelievi per PRA e PAC basali e dopo captopril, saranno eseguiti nuovamente 4 settimane dopo ripristino del ritmo sinusale.

Sottogruppo 3. pazienti che assumono farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone con inizio di AFF < 48 ore. Dopo somministrazione di LMWH i pazienti saranno sottoposti a cardioversione farmacologica o elettrica entro 48 ore dall'insorgenza di AFF. I farmaci elencati in Tabella 4 saranno sospesi e, se necessario, sostituiti con verapamil o diltiazem e/o doxazosin per il controllo della pressione arteriosa. Come riportato sopra, qualora sia ritenuto utile continuare la

terapia con ACE-I o ARB per ottenere un ottimale controllo dei valori pressori, il wash-out da tali farmaci non sarà effettuato. Dopo 4 settimane di ritmo sinusale saranno eseguiti prelievi per PRA e PAC basali e dopo captopril è raccolto un campione di urina per il dosaggio degli steroidi urinari.

Sottogruppo 4. pazienti che assumono farmaci che interferiscono con il RAS e con insorgenza di AFF non nota o > 48 ore. Tali pazienti riceveranno profilassi per il tromboembolismo e saranno posti in trattamento con verapamil o diltiazem per il controllo della frequenza cardiaca e, se necessario, con doxazosin per il controllo della pressione arteriosa fino alla cardioversione programmata in elezione. Come riportato sopra, se clinicamente utile si potrà continuare la terapia con ACE-I o ARB per ottenere un ottimale controllo dei valori pressori, e il wash-out da tali farmaci non sarà quindi effettuato. Il prelievo per il dosaggio di PRA e di PAC basali e dopo captopril e la raccolta di un campione di urine per il dosaggio degli steroidi urinari saranno eseguiti dopo adeguato wash-out e 4 settimane dopo ripristino del ritmo sinusale.

Il test di conferma (*test al captopril*) sarà eseguito nei pazienti per i quali non vi è anamnesi nota d'ipersensibilità a farmaci e nei pazienti stabili emodinamicamente. Ai fini della diagnosi di PA sarà considerato il valore ARR al baseline e, pertanto, il test al captopril sarà eseguito quando possibile.

Tab. 1. Tempo richiesto per il wash-out dei farmaci antiipertensivi

Farmaco	Tempo minimo di wash-out richiesto
Diuretici	3 settimane
Beta-bloccanti	
Clonidina	
Moxonidina	
ACE-I	
Aliskiren	
Antagonisti del recettore AT1 (ARB)	8 settimane
Kanrenone	
Kanrenoato di potassio	
Spironolattone	

3. Diagnosi di PA

1. Se ARR < 26 e PAC < 15 ng/dL in condizioni basali, PA può essere escluso.
2. Se ARR > 100 e PAC > 15 ng/dL in condizioni basali, si formula diagnosi di PA.
3. Se ARR > 26 ma ARR < 100, con PAC > 15 ng/dL in condizioni basali, si ripetono i dosaggi per PRA, PAC per il calcolo di ARR dopo 1 mese. Se ARR > 100 si formula diagnosi di PA. Se riscontro di ARR

> 26 ma $ARR < 100$, il paziente sarà considerato affetto da PA e previa valutazione del rapporto rischio/beneficio si deciderà se proseguire l'iter diagnostico.

4. Diagnosi di sottotipo di PA

Nei pazienti nei quali sia stato riscontrato PA, la definizione di sottotipo sarà eseguita solo se ritenuto vantaggioso per il paziente.

Nei pazienti per i quali si decida di proseguire l'iter diagnostico si procederà secondo l'algoritmo riportato in Fig. 2.

1. Colloquio con il paziente per spiegare che si procederà con l'iter diagnostico solo se accetta di sottoporsi a intervento chirurgico nel caso in cui, mediante cateterismo delle vene surrenaliche (AVS), sarà riscontrata secrezione lateralizzata di aldosterone.
2. Se il paziente accetta, programmazione di AVS presso il Centro di Padova o altro **Centro referente**. Se riscontro di secrezione lateralizzata di aldosterone, programmare surrenectomia.
3. Se il paziente non accetta, eventuale prescrizione di spironolattone o k kanrenoato.

5. Visite di follow-up

Pazienti per i quali la diagnosi di PA è stata esclusa. In occasione delle visite di follow-up, programmate a 1, 12 e 24 mesi (Fig. 2), saranno registrati i farmaci assunti ed eventuali eventi cardiovascolari e compilato il questionario QoL.

Un ecocardiogramma, esami ematochimici e la misura della pulse wave velocity carotide-femorale (quest'ultimo nei centri dotati della strumentazione) saranno eseguiti al termine dello studio.

Gli esami ematochimici includono creatinina sierica, GFR calcolato secondo la formula MDRD, HbA1c, Na^+ e K^+ sierici e urinari, microalbumina/creatinina e TSH (v. punto 4 'Strategia diagnostica').

Pazienti con diagnosi di PA. In occasione delle visite, programmate a 1, 6, 12, 18 e 24 mesi (Fig. 2), saranno registrati i farmaci assunti ed eventuali eventi cardiovascolari e compilato il questionario QoL.

Gli esami ematochimici includono quelli elencati ai punti 4 e 5 di 'Strategia diagnostica' e, pertanto, saranno raccolti anche campioni di sangue e urine per i dosaggi centralizzati. Il questionario QoL sarà compilato dopo 1, 12 e 24 mesi dalla diagnosi di PA.

L'ecocardiogramma sarà eseguito dopo 6-12 mesi (cioè un ecocardiogramma nel periodo che intercorre nei 6-12 mesi di follow-up) e successivamente dopo 24 mesi, cioè al termine dello studio.

La misura della pulse wave velocity carotide-femorale o Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI™) nei centri dotati della strumentazione saranno eseguiti dopo 6-12 mesi (cioè un esame nel periodo che

intercorre nei 6-12 mesi di follow-up) e successivamente dopo 24 mesi, cioè al termine dello studio.

I dati saranno registrati utilizzando l'apposito file raggiungibile tramite <http://fm.dmcs.unipd.it>;

IV. CONSIDERAZIONI SU RISCHIO/BENEFICIO

- a. Lo studio è solo osservazionale e quindi non prevede, alcun intervento sul paziente rispetto a quanto previsto nel caso in cui il paziente non fosse inserito nello studio in oggetto. Pertanto, non è preventivabile alcun rischio aggiuntivo per il paziente. Al contrario, un approfondimento della diagnosi etiologica dell'ipertensione potrebbe consentire di identificare una forma secondaria d'ipertensione, altrimenti ignota, e quindi la guarigione del paziente dall'ipertensione arteriosa.
- b. I valori pressori saranno costantemente monitorati durante lo studio. Qualora si renda necessaria la sospensione dei farmaci interferenti con il RAS per eseguire il test al captopril, sarà instaurata terapia con verapamil o diltiazem e/o α_2 agonisti, consentendo in tal modo il controllo ottimale dei valori pressori.
- c. Il test di conferma (*test al captopril*) sarà eseguito nei pazienti per i quali non vi è anamnesi nota d'ipersensibilità a farmaci e nei pazienti stabili emodinamicamente. Ai fini della diagnosi di PA sarà considerato il valore ARR al baseline. Pertanto, il test al captopril sarà eseguito solo se possibile e utile per il paziente.
- d. Gli esami diagnostici mirati a definire il sottotipo di PA saranno eseguiti solo se utili per il paziente, in considerazione cioè dell'età e dell'aspettativa di vita, del controllo pressorio con la terapia farmacologica e della volontà del paziente di definire in modo accurato la diagnosi.

V. CONFIDENZIALITÀ DEI DATI

Tutte le informazioni di carattere scientifico derivate dai dosaggi bioumorali del paziente saranno limitate alla relazione con le malattie cardiovascolari. Esse saranno gestite in modo anonimo attraverso opportune codifiche, saranno coperte dal segreto professionale e gestite al massimo livello di riservatezza possibile. Saranno, inoltre, mantenute segrete e comunicate al paziente o ai suoi familiari solo qualora ciò fosse essenziale per migliorare il trattamento.

Il beneficio preventivabile per la collettività dai risultati di questo progetto è elevato sia sotto il profilo scientifico, sia sotto quello socio-economico. Il riscontro di una maggiore prevalenza di PA nei pazienti con flutter e FA rispetto a quella osservata nella popolazione generale d'ipertesi potrebbe aiutare a 1) chiarire i meccanismi patogenetici della FA; 2) definire il danno cardiaco nel PA; 3) identificare i pazienti affetti da una forma curabile d'ipertensione arteriosa.

VI. STEERING COMMITTEE

Prof. Gian Paolo Rossi (PI), Clinica Medica 4, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova;

Prof. Diego Miotto, Radiologia-Istituto, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova;

Dr. Teresa Maria Seccia, Clinica Medica 4, Dipartimento di Medicina - DIMED;

Dr. Loira Leoni, Cardiologia, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova.

Echocardiography committee

Gian Paolo Rossi (PI), Clinica Medica 4, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova;

Maria Lorenza Muiesan, Medicina 2, Spedali Civili, Università di Brescia;

Maurizio Cesari, Clinica Medica 4, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. **Beevers DG, Brown JJ, Ferriss JB, Fraser R, Lever AF, Robertson JJ, Tree M** 1976 Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. evidence on tertiary hyperaldosteronism. *Q J Med* 45(179):401-410
2. **Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, Bard RH, Buhler FR** 1972 Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 286(9):441-449
3. **Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ** 2005 Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 45(8):1243-1248
4. **Porodko M, Auer J, Eber B** 2001 Conn's syndrome and atrial fibrillation. *Lancet* 357(9264):1293-1294
5. **Watson T, Karthikeyan VJ, Lip GY, Beevers G** 2009 Atrial fibrillation in primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*
6. **Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C, Pessina AC** 1997 Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to conn's adenoma. *Circulation* 95(6):1471-1478
7. **Sun Y, Weber KT** 1998 Cardiac remodelling by fibrous tissue: Role of local factors and circulating hormones. *Ann Med* 30 Suppl 1:3-8
8. **Ramires FJ, Sun Y, Weber KT** 1998 Myocardial fibrosis associated with aldosterone or angiotensin II administration: Attenuation by calcium channel blockade. *J Mol Cell Cardiol* 30(3):475-483
9. **Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, Giorgi D, Scognamiglio R, Mariani M, Pessina AC** 2002 Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 40(1):23-27
10. **Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D** 1995 Influence of blood pressure on left atrial size. the framingham heart study. *Hypertension* 25(6):1155-1160
11. **Franklin SS, Wachtell K, Papademetriou V, Olsen MH, Devereux RB, Fyhrquist F, Ibsen H, Kjeldsen SE, Dahlof B** 2005 Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with lower versus higher risk: A LIFE substudy. *Hypertension* 46(3):492-499

12. **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group** 2002 Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 359(9311):995-1003
13. **Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ** 2005 Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 45(11):1832-1839
14. **Rossi GP, Seccia TM, Palumbo G, Belfiore A, Bernini G, Caridi G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Patalano A, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F, Primary Aldosteronism in the Prevalence in hYpertension (PAPY) Study Investigators** 2010 Within-patient reproducibility of the aldosterone: Renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 55(1):83-89

VIII. FLOW-CHARTS

Fig.1. Flow-Chart Studio PAPPHY (I)

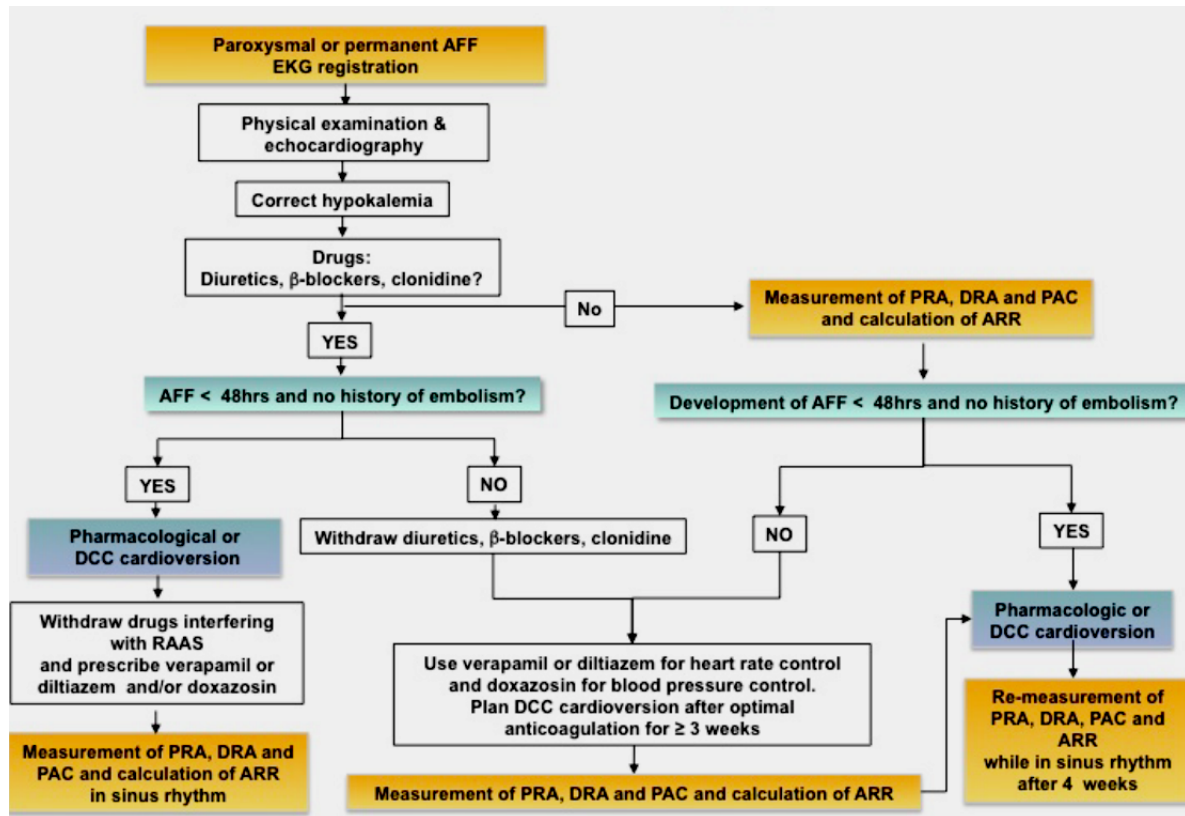
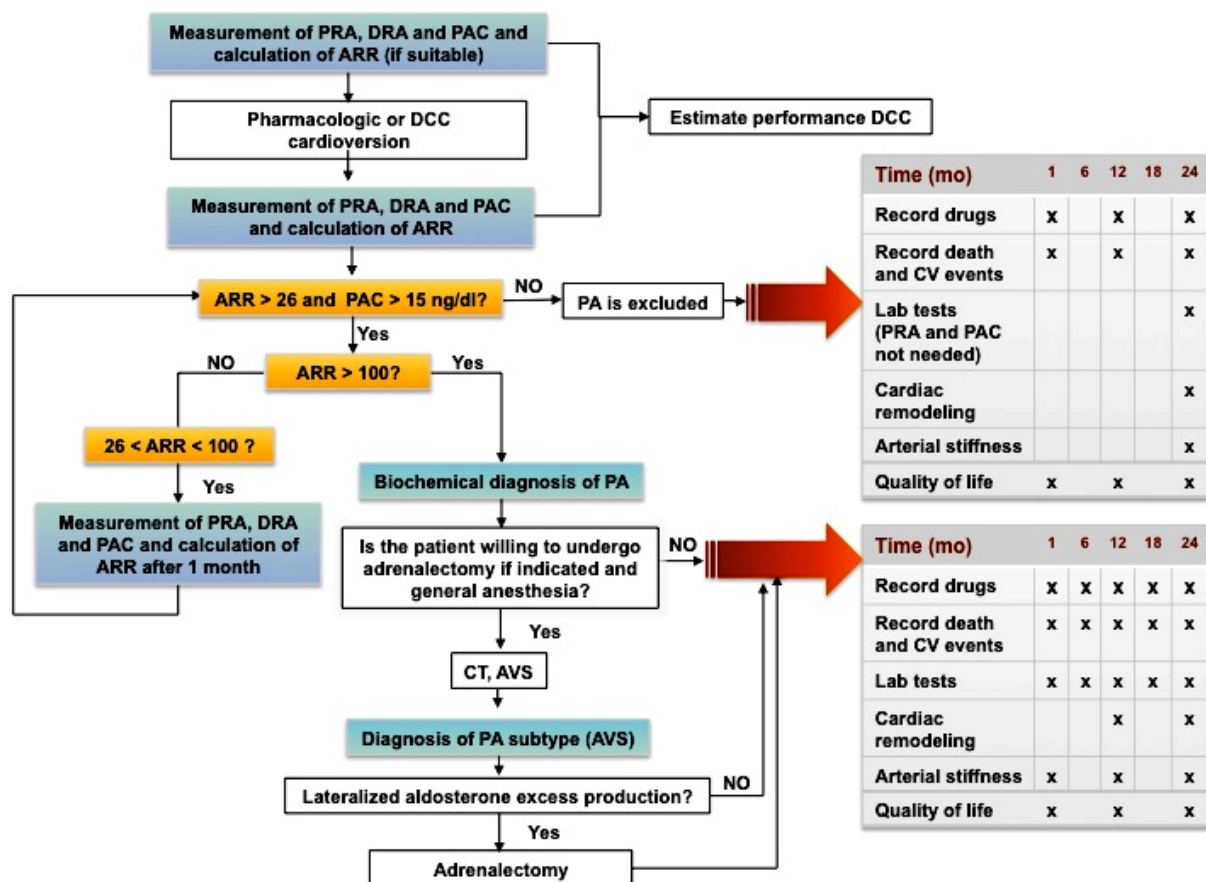


Fig. 2 Flow-Chart Studio PAPPHY (II)

VII. ALLEGATI

A. Preparazione del paziente

- sospendere almeno 4 settimane prima diuretici, beta-bloccanti, FANS, corticosteroidi, decongestionanti nasali, liquirizia;
- sospendere almeno 8 settimane prima gli antialdosteronici;
- farmaci antipertensivi consentiti: doxazosina, calcio-antagonisti a lunga durata d'azione;
- ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sono consentiti se necessari per mantenere un ottimale controllo pressorio;
- mantenere normokaliemia (se necessario con supplementi di KCl).

Esecuzione del test al captopril

- il paziente deve essere a digiuno dalla sera precedente e portare con sé una raccolta urinaria delle 24 ore precedenti per la quantificazione di sodiuria e potassiuria;
- il test dovrà essere effettuato tra le 7 e le 10 di mattina; prima dell'inizio del test, il paziente dovrà restare a riposo, seduto in posizione comoda, per un'ora;
- eseguire prelievo ematico per sodiemia e potassiemia, cortisolo, aldosterone, PRA e renina diretta in condizioni basali;
- durante l'esecuzione del prelievo limitare il più possibile l'uso del laccio e la chiusura del pugno per evitare l'emolisi del campione che causerebbe valori falsamente elevati di potassiemia;
- somministrare 50 mg di captopril;
- il paziente deve rimanere seduto per 60 minuti; al termine, eseguire un nuovo prelievo ematico per cortisolo, aldosterone, PRA e renina diretta dopo 60 minuti.

Prospetto riassuntivo dei prelievi di sangue e urine

Esame	Sede di esecuzione	
	Centro partecipante	Centro Coordinatore
S-creatinina	+	-
HbA1c	+	-
S-Na ⁺ e S-K ⁺	+	-
U-Na ⁺ e U-K ⁺	+	-
Microalbuminuria/creatininuria	+	-
TSH	+	-
PRA e DRA	-	+
Aldosterone plasmatico (PAC)	-	+
Cortisolo plasmatico (PCC)	-	+
S-ANP e S-NTpro-BNP	-	+
S-PINP e S-CT-proET	-	+
Steroidi urinari	-	+
SNP	-	+
Ecocardiogramma	+	-
Pulse wave velocity o CAVI (nei centri	+	-
Questionario QoL	+	-

Provette da utilizzare per dosaggi di biochimica clinica

Campioni di sangue

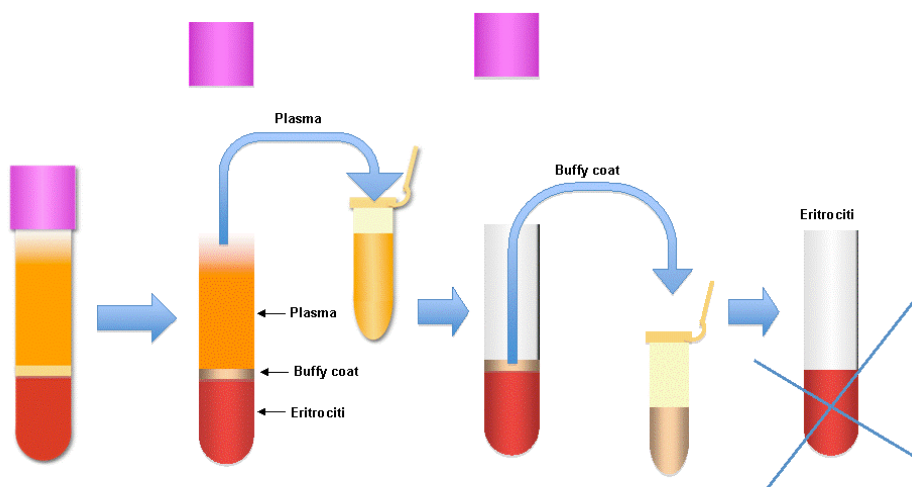
Numero provette	Tipo provetta	Preparazione	°T	Note
6 provette piccole da 3 ml <i>oppure</i>	Provetta contenente attivatore della coagulazione (es. provetta con tappo rosso o gold BD).	Centrifugare 2000xg per 15 min a temperatura ambiente o 4°C	- 20 °C	Scrivere sull'etichetta 'siero'.
5 provette da 7 ml	Provette tappo rosso e gold BD differiscono solo per la presenza di gel separatore. Vanno bene entrambe.	Trasferire il siero in provette eppendorf o simili da 1.5 ml o 2 ml.		
1 provetta piccola da 3 ml <i>oppure</i>	Provetta contenente EDTA (es. provetta con tappo viola BD)	Mantenere il campione a +4°C fino alla centrifugazione	- 20°C	La provetta sarà usata per il dosaggio della PRA e, pertanto, il plasma ottenuto da tale provetta sarà raccolto separatamente in eppendorf etichettate come 'PRA'.
1 provetta da 7 ml		Centrifugare 2000xg per 15 min a +4°C Trasferire il plasma in provette eppendorf o simili da 1.5 ml o 2 ml		Prelevare l' <i>anello</i> di buffy-coat e trasferirlo in una provetta di plastica eppendorf etichettata come 'buffy coat'.
6 provette piccole da 3 ml <i>oppure</i>	Provetta contenente EDTA (es. provetta con tappo viola BD)	Centrifugare a temperatura ambiente a 2000xg per 15 min;	- 20°C	Una delle provette sarà usata per il dosaggio della DRA e, pertanto, sarà centrifugata immediatamente a temperatura ambiente. Il plasma ottenuto da tale provetta sarà raccolto separatamente in eppendorf etichettate come 'DRA'. Le altre eppendorf saranno etichettate come 'plasma'.
5 provette da 7 ml		Trasferire il plasma in provette tipo eppendorf da 1.5 mL o 2 mL		

Campione di urine

Numero provette	Tipo provetta	Conservazione
1 provetta	Provetta standard per urine Volume: 7-10 mL	- 20°C

Separazione di buffy coat per estrazione DNA

1. Eseguire prelievo di sangue venoso periferico usando provette Vacutainer tappo viola contenente EDTA. E' sufficiente 1 provetta da 7 mL oppure 2 provette da 3 mL.
2. Centrifugare le provette entro 1-2 ore, 1500xg, 15 min a temperatura ambiente.
3. Prelevare il plasma con micro pipetta, trasferirlo in una provetta e congelare a -20° C.
4. Prelevare il buffy coat, trasferirlo in un'altra provetta e congelare a -20° C.
5. Eliminare la porzione inferiore contenente eritrociti.



Clinica Medica 4
DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED
Università di Padova
Direttore: Prof. Gian Paolo Rossi



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

**Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary Aldosteronism in
Hypertensive Patients presenting with Atrial Flutter or Fibrillation
(PAPPHY STUDY)**
VERSIONE 3 MARZO 2011

Padova, .../.../... ..

Modulo di Consenso Informato

Gentile Signora/e,

Con questo foglio vogliamo spiegarLe perché riteniamo che Lei possa prendere parte a questo studio e che cosa dovrà fare se Lei decidesse di partecipare.

Qual è lo scopo di questo studio?

Lo studio al quale Le è stato proposto di partecipare è mirato a valutare la prevalenza dell'iperaldosteronismo primario nei pazienti con fibrillazione atriale o il flutter, cioè lo studio è finalizzato a capire quanto è frequente l'iperaldosteronismo nei pazienti che hanno alcuni disturbi del ritmo del cuore.

L'iperaldosteronismo è una condizione caratterizzata da alte concentrazioni nel sangue di un ormone, denominato aldosterone, che causa ipertensione (pressione alta), disturbi del ritmo del cuore, danno a livello dei reni, del cuore e dei vasi sanguigni.

Molti studi hanno mostrato che i pazienti con iperaldosteronismo sviluppano più frequentemente disturbi del ritmo del cuore rispetto alla popolazione generale. Poiché in circa la metà dei casi d'iperaldosteronismo si riscontra un adenoma surrenalico, ossia una forma tumorale benigna del surrene, che, se identificato precocemente e rimosso chirurgicamente, elimina la causa della fibrillazione atriale e dell'ipertensione arteriosa, con questo studio si vuole identificare i pazienti con fibrillazione atriale che hanno un adenoma surrenalico.

Un altro obiettivo dello studio è di capire se nei pazienti ipertesi con iperaldosteronismo ci siano delle sostanze che circolano nel sangue (marcatori bioumorali) oppure se ci siano alcune caratteristiche del paziente (marcatori clinici) capaci di far prevedere in anticipo il rischio di

sviluppare alcuni disturbi del ritmo.

Lo studio sarà condotto, oltre che nel Reparto o nell'ambulatorio dove Lei si è rivolto, anche in numerosi Reparti di Medicina Interna, Cardiologia, **Emergenza-Urgenza** ed Endocrinologia in Italia e all'estero.

Lei è obbligato/a a partecipare allo studio?

La partecipazione a questo studio è completamente volontaria. Se non accetta di partecipare ciò non influenzerà in alcun modo la cura della Sua malattia.

Che cosa succederà se dovesse decidere di partecipare allo studio?

Se Lei decide di partecipare a questo studio, continuerà a ricevere l'assistenza convenzionale da parte del nostro centro e sarà invitato a sottoporsi ad accertamenti di laboratorio e strumentali per consentire di stabilire con precisione quale trattamento sia più vantaggioso.

Se Lei acconsentirà a partecipare a questo studio sarà sottoposto a una prima visita che consisterà in:

1. Visita medica e un colloquio per sapere le malattie che eventualmente ha avuto in passato;
2. Misurazione della pressione e della frequenza cardiaca;
3. Elettrocardiogramma;
4. Ecocardiogramma;
5. Compilazione di un questionario sulla qualità di vita;
6. Esecuzione di prelievi di sangue dall'avambraccio per esami ematochimici che consentirà il dosaggio di altre sostanze circolanti nel sangue necessarie allo studio;
7. Se al momento della prima visita Lei non sarà in terapia con farmaci che possano alterare il risultato del dosaggio di alcuni ormoni come la renina e l'aldosterone, saranno eseguiti prelievi di sangue per dosare questi ormoni. Nel corso della visita, Le sarà data una compressa di un medicinale (captopril) che aiuterà il medico che la segue a capire se Lei ha l'iperaldosteronismo o no. In tale occasione dovrà presentarsi a digiuno dalla mezzanotte precedente, e rimanere sdraiato per almeno 60 minuti per l'esecuzione dei prelievi.
8. Se invece al momento della prima visita Lei dovesse assumere farmaci che possono alterare il dosaggio degli ormoni, saranno invitati a sospendere tali farmaci e iniziare terapia con altri farmaci che manterranno sotto controllo la frequenza del cuore e la pressione. Poi, dopo circa un mese, Le verranno fatti i prelievi del sangue per dosare gli ormoni.
9. Se il disturbo del ritmo cardiaco sarà insorto da meno di 48 ore, allora sarà iniziata terapia con eparina a basso peso molecolare ed effettuata una cardioversione. Se invece l'insorgenza non fosse databile o l'episodio fosse insorto da più di 48h, allora sarà invitato a iniziare terapia con warfarin e a programmare la cardioversione in un secondo momento. Tutto ciò sarebbe eseguito indipendentemente dal fatto che Lei abbia accettato di partecipare allo studio poiché tale procedura segue le direttive degli esperti a livello internazionale.

Se Lei dovesse risultare idoneo per questo studio, sarà invitato a presentarsi ad altre visite nel corso delle quali sarà realizzato quanto segue:

1. Saranno effettuati i prelievi per dosare alcuni ormoni e altre sostanze che circolano nel sangue (inclusi la renina e l'aldosterone). E' possibile che tali dosaggi debbano essere ripetuti in caso i risultati non permettano di formulare una diagnosi certa.
2. Se gli esami eseguiti mostreranno che Lei ha un iperaldosteronismo dovrà eseguire una TAC o una RM dei surreni.
3. Se Lei ha l'iperaldosteronismo, Le sarà proposto di eseguire un cateterismo delle vene surrenaliche, che consiste nel misurare le concentrazioni di aldosterone nelle vene surrenaliche. Per raggiungere le vene surrenaliche, è necessario inserire due sondini (cateteri) attraverso la vena femorale (situata all'inguine). Questi sondini sono fatti avanzare fino alle vene surrenaliche dove è raccolta una piccola quantità di sangue su cui sarà dosato l'aldosterone. Questo esame è eseguito correntemente presso i Centri di Padova e Reggio Emilia, dove Le sarà consigliato di eseguirlo.
4. Il cateterismo surrenalico è un esame necessario per capire se c'è una ghiandola surrenalica che produce un eccesso di aldosterone. Se questo è il Suo caso, cioè Lei ha una ghiandola surrenalica che produce un eccesso di aldosterone, Le sarà proposto l'intervento chirurgico per asportare la ghiandola responsabile dell'iperaldosteronismo. L'intervento chirurgico di surrenectomia è considerato dagli esperti la soluzione in tal caso per eliminare la causa dell'iperaldosteronismo. Studi condotti recentemente hanno dimostrato che dopo l'intervento i pazienti hanno aldosterone normale e i valori della pressione diventano normali o molto meglio controllati dai farmaci.

Quali sono i possibili benefici e i rischi derivanti dallo studio?

Lo studio è osservazionale. Ciò significa che il medico si limita a registrare i dati (della pressione, del risultato degli esami del sangue) per tutta la durata dello studio.

Lo studio, pertanto, non prevede alcun intervento su di Lei rispetto a quanto previsto nel caso in cui non partecipasse. Al contrario, un approfondimento della causa del disturbo del ritmo e dell'ipertensione arteriosa potrebbe consentire di guarire sia la fibrillazione (o il flutter) atriale sia l'ipertensione arteriosa.

La partecipazione a questo studio non presenta alcun rischio per Lei, in quanto non Le sarà somministrato alcun farmaco in aggiunta a quelli che riceverebbe se non partecipasse allo studio, né sarà effettuata alcuna procedura diagnostica cui non sarebbe sottoposto se non fosse incluso in questo studio.

ALTRE INFORMAZIONI IMPORTANTI

La informiamo che lo studio sarà condotto in accordo con le "Norme di Buona Pratica Clinica" definite a livello internazionale e nel rispetto dei principi etici stabiliti nella "Dichiarazione di Helsinki".

La informiamo anche che questo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Struttura Sanitaria cui fa riferimento il Medico responsabile dello studio, dalle competenti Autorità Sanitarie o dalle Istituzioni da queste delegate.

Quali sono i Suoi diritti?

La Sua partecipazione a questo studio è del tutto libera e può essere ritirata in qualunque momento senza necessità di fornire spiegazioni.

Che cosa deve fare per partecipare?

Se decidesse di partecipare allo studio, il Medico Le chiederanno di firmare e datare del Consenso Informato scritto del presente documento prima che sia eseguita qualsiasi procedura o test previsto dallo studio. La firma di questo modulo serve a garantire che Lei abbia ricevuto un'informazione completa e che abbia dato liberamente il Suo consenso a partecipare allo studio. L'originale del Consenso Informato scritto da Lei firmato sarà conservato presso l'archivio dell'Ospedale, mentre a Lei ne rimarrà una copia.

Se dovesse decidere di partecipare allo studio, e se Lei lo desidera, il Suo Medico di famiglia (o altro medico da Lei indicato) ne sarà informato e potrà prendere contatto il Medico responsabile dello studio per qualsiasi informazione.

Com'è garantita la riservatezza delle informazioni?

Ai sensi della Legge sulla tutela dei dati personali, Titolare del trattamento dei Suoi dati personali sono l'Ente Ospedaliero presso il quale la sperimentazione si svolge.

La informiamo che è molto importante poter esaminare le cartelle cliniche originali dei pazienti allo scopo di adempiere alle normative che regolano le sperimentazioni cliniche. Di conseguenza, Le chiediamo di autorizzare il Medico dell'ospedale a far esaminare -solo per tali scopi- le cartelle originali al personale qualificato dell'Ospedale e delle Autorità Sanitarie.

Lei avrà in ogni momento diritto di ritirare la Sua autorizzazione a quanto indicato al punto precedente e di interrompere la Sua partecipazione allo studio, senza che ciò comporti conseguenze in alcun modo pregiudizievoli per Lei.

In ogni caso Lei avrà pieno accesso per il tramite del Medico dell'ospedale o del Suo medico personale alle informazioni che La riguardano con facoltà di esercitare in merito a tali informazioni tutti i diritti di cancellazione, trasformazione, integrazione, aggiornamento, rettifica e blocco entro i limiti previsti dal codice della privacy.

Chi sostiene i costi dello studio?

La partecipazione a questo studio non comporterà a Suo carico alcun costo aggiuntivo.

A Suo carico sarà unicamente il costo del ticket per alcuni esami che effettuerebbe anche se non partecipasse allo studio.

A chi chiedere ulteriori informazioni?

Se desiderasse ulteriori informazioni su questo studio può contattare una delle persone di seguito indicate, che saranno liete di aiutarLa:

Prof. Gian Paolo Rossi

Tel. 049/8217821

Dr.ssa Teresa Maria Seccia

Tel. 049/8217829

Dr.ssa Valentina Gallina

Tel. 049/8212266

Responsabile centro di

La ringraziamo per la Sua disponibilità e il Suo aiuto.

Clinica Medica 4
DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED
Università di Padova
Direttore: Prof. Gian Paolo Rossi



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

**Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary Aldosteronism in
Hypertensive Patients presenting with Atrial Flutter or Fibrillation**
(PAPPHY STUDY)
VERSIONE 3 MARZO 2011

CONSENSO INFORMATO SCRITTO

Io sottoscritto/a, nato a il
...../...../....., dichiaro di accettare la proposta di partecipare allo studio clinico di ricerca
descritto nel presente documento.

Il mio consenso è espressione di una libera decisione, non influenzata da promesse di
benefici economici o di altra natura, né da obblighi nei confronti del Medico responsabile
dello studio.

Mi è stata data l'opportunità di leggere le informazioni contenute nella parte informativa di
questo documento (pagine da 1 a 4) e di porre domande circa gli scopi e le metodiche dello
studio, i benefici e i possibili rischi e i miei diritti come partecipante alla ricerca.

Ho compreso tutte le informazioni e i chiarimenti che mi sono stati dati e ho avuto il tempo
sufficiente per prendere in considerazione la mia partecipazione a questo studio.

Esprimo il mio consenso, anche ai sensi del Codice in materia di tutela dei dati personali,
affinché i dati delle mie cartelle cliniche relative allo studio siano resi disponibili dal Medico
responsabile dello studio al personale qualificato delle Autorità Sanitarie e del Comitato
Etico nel totale rispetto dei miei diritti così come precisati nella parte informativa di
questo documento.

Acconsento in particolare che il trattamento dei miei dati personali, ivi compresi quelli
inerenti allo stato di salute e allo stile di vita, sia effettuato per gli scopi specifici della ricerca,
nei limiti e con le modalità indicatemi nel presente documento d'informazione e consenso.

Qualora io lo desidero, il mio Medico di famiglia, o altro medico da me indicato, sarà
informato circa la mia partecipazione a questo studio.

Confermo che mi è stata consegnata copia del presente documento informativo e di
consenso.

FIRMA DEL PAZIENTE

_____ Data _____

e/o di/dei suo/suoi

RAPPRESENTANTE/I LEGALMENTE RICONOSCIUTO/I _____ Data _____

FIRMA DEL TESTIMONE IMPARZIALE _____ Data _____

(qualora il paziente, il suo rappresentante legalmente riconosciuto o il caregiver non siano in grado di leggere - D.M. 15.07.9 - articolo 4.8.9)

Nome del testimone *(in stampatello)* _____

DICHIARAZIONE DELLO SPERIMENTATORE

Dichiaro di aver fornito al/alla paziente informazioni complete e spiegazioni dettagliate circa la natura, le finalità, le procedure e la durata di questo studio clinico di ricerca.

Dichiaro inoltre di aver fornito al/alla paziente il foglio informativo e una copia datata e firmata del modulo di Consenso Informato.

FIRMA DEL RICERCATORE _____ Data _____

Nome del ricercatore *(in stampatello)* _____

Clinica Medica 4
DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED
Università di Padova
Direttore: Prof. Gian Paolo Rossi



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

**Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary Aldosteronism in
Hypertensive Patients presenting with Atrial Flutter or Fibrillation
(PAPPHY STUDY)**

**MODULO PER IL CONSENSO INFORMATO per prelievo e stoccaggio di MATERIALE
GENETICO**

Gentile Signore/a,

Se accetta di partecipare allo studio, oltre al prelievo per gli esami biochimici di routine, sarà eseguito un prelievo per l'esame del DNA. Tale esame è mirato ad individuare le caratteristiche genetiche dei soggetti che sviluppano iperaldosteronismo primario e fibrillazione atriale.

Le chiediamo di poter eseguire su campione di sangue a lei prelevato per altre analisi la determinazione dei polimorfismi nell'iperaldosteronismo e nella fibrillazione (o flutter) atriale.

Lo scopo di questa indagine è conoscere se vi sia predisposizione genetica a sviluppare fibrillazione (o flutter) atriale e iperaldosteronismo.

Al suo campione di sangue sarà dato un codice e sarà conservato presso il Dipartimento di Medicina, Università di Padova, per 10 anni.

Solo lo Sperimentatore principale sarà a conoscenza del codice identificativo e Lei è autorizzato a chiedere e ottenere, dopo richiesta scritta, la distruzione del campione.

I suoi dati personali saranno trattati con modalità idonee a garantire la massima riservatezza, confidenzialità e sicurezza, in conformità alle norme di Buona Pratica Clinica (Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997) e nel rispetto del D.Lgs 30 giugno 2003 n.196 e delle vigenti autorizzazioni del Garante per la protezione dei dati personali sensibili.

Al momento attuale l'analisi per i polimorfismi viene fatta solo ad esclusivo scopo di ricerca e non porterà alcun reale beneficio né per la diagnosi né per la terapia della sua malattia, che non verranno modificati.

Il risultato dell'analisi non le sarà comunicato perché trattasi di confermare la validità di un metodo di analisi di laboratorio.

Le chiediamo pertanto di sottoscrivere il presente consenso per gli esami da eseguire, essendo consapevole di quanto segue:

- non le saranno comunicati i risultati, a meno che non si ravvisi un'utilità clinica;

- i suoi dati personali saranno custoditi in un apposito registro (cartaceo o elettronico) e saranno noti solo allo sperimentatore principale;
- i suoi dati personali saranno trattati ed eventualmente pubblicati in riviste scientifiche solo in forma strettamente anonima (tramite uso di codice);
- se i campioni del Suo sangue saranno inviati in altre sedi saranno identificati mediante codice, di modo che nessuno possa essere in grado di risalire alla sua identità;
- il suo sangue sarà utilizzato solo per le analisi inerenti alla presente ricerca;
- i Suoi campioni verranno distrutti dopo 10 anni;
- in ogni momento Lei potrà richiedere allo Sperimentatore principale di distruggere il suo campione.

Prenda tutto il tempo necessario per comprendere bene quanto Le viene richiesto di sottoscrivere e si senta libero di consultarsi con persone di Sua fiducia.

Firma del paziente.....

Firma dello sperimentatore.....

Data.....

Clinica Medica 4
DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED
Università di Padova
 Direttore: Prof. Gian Paolo Rossi



**UNIVERSITÀ
 DEGLI STUDI
 DI PADOVA**

Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive Patients presenting with Atrial Flutter or Fibrillation (PAPPHY STUDY)

LETTERA INFORMATIVA PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Padova, / /

Egregio Collega,

il Suo paziente, Sig., ha accettato di partecipare allo studio clinico intitolato "Valutazione prospettica della prevalenza dell'iperaldosteronismo primario in pazienti ipertesi con fibrillazione atriale: *Studio PAPPHY*"

Come Lei sa, a partire dagli anni '70 vari studi hanno segnalato un'alta prevalenza di malattie cardiovascolari, come infarto o stroke, nei pazienti con iperaldosteronismo primario (PA). Più recentemente un ampio studio retrospettivo (Milliez P et al. J Am Coll Cardiol 2005) ha osservato un aumento di 12 volte del rischio di fibrillazione atriale (AF) (*odd ratio* = 12.1, 95% CI: 3.2-45.2, $p < 0.0001$) rispetto ai pazienti con ipertensione essenziale. Inoltre, a un'analisi multivariata solo 3 variabili, età ($p < 0.005$), durata dell'ipertensione ($p < 0.01$) e presenza di PA ($p < 0.001$) predicevano in modo indipendente la FA. Questo dato all'epoca della pubblicazione dello studio nel 2005 giungeva inatteso, poiché l'unica evidenza precedente di un'associazione tra FA e PA derivava da un *case report* su *Lancet* nel 2001 secondo cui FA costituiva l'*insolita manifestazione di esordio* di PA. Tuttavia, lo studio di Milliez, per le sue caratteristiche retrospettive che lo espongono a un bias di selezione, va considerato come hypothesis-generating piuttosto che come evidence-providing. Gli unici dati successivamente pubblicati sono aneddotici e consistono nella descrizione di 5 casi di FA, pubblicati nel 2009, il cui elemento unificatore era l'assenza di una chiara evidenza di cardiopatia che potesse giustificare la FA.

I meccanismi patogenetici responsabili dell'elevata prevalenza di FA nel PA sono ignoti. E' stato ipotizzato che l'ipokaliemia possa favorire l'insorgenza di FA, poiché è ben noto che l'ipokaliemia è un fattore di rischio sia per le aritmie ventricolari sia per quelle sopra-ventricolari. Tuttavia, poiché l'ipokaliemia è presente in circa il 50% dei pazienti con PA, pare improbabile che essa sia l'unico fattore causale.

Un altro fattore, forse ancor più importante, che potrebbe essere associato in maniera causale con la FA è la fibrosi miocardica. Studi sperimentali e studi in vivo hanno documentato che l'iperaldosteronismo in presenza d'introito di sodio aumentato induce rimodellamento del ventricolo

sinistro indipendentemente dagli elevati valori pressori ed abnorme deposizione di collagene. La fibrosi associata alla deposizione eccessiva di matrice extracellulare, a sua volta, può determinare un'alterata trasmissione del segnale elettrico all'interno del sistema di conduzione, creando circuiti di rientro e predisponendo quindi alle aritmie ipercinetiche. La fibrosi cardiaca potrebbe pertanto causare non solo disfunzione diastolica, ma anche prolungamento dell'intervallo PQ, creando il substrato anatomico per lo sviluppo di aritmie.

Infine, un altro fattore che potrebbe essere associato in maniera causale con la FA è l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH). E' noto sin dallo studio di Framingham che LVH, e ingrandimento atriale s'associano frequentemente alla FA persistente. Inoltre, nello studio LIFE il losartan, un sartano che riduce la secrezione di angiotensina II-dipendente di aldosterone, ha determinato non solo una maggiore regressione di LVH rispetto all'atenololo, ma anche una minore incidenza di FA. Ciò supporta l'ipotesi di un'associazione non solo tra LVH e FA, ma anche tra iperaldosteronismo e FA. Infatti, la riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro (LVED) e dello stretch a livello dell'atrio sinistro, o la ridotta deposizione di collagene, conseguenti alla terapia con ARB, potrebbero tutti contribuire alla prevenzione di FA. Tale ipotesi ben s'accorda con i risultati di una meta-analisi su 7 studi condotti con ACE-I e 4 con ARB e che ha mostrato che i 2 tipi di farmaci sono parimenti efficaci nel prevenire l'insorgenza di AF, in particolare nei pazienti con altre malattie CV associate, suggerendo quindi che gli effetti benefici degli ACE-I e dei sartani siano imputabili al blocco del RAS.

Partendo da questi dati osservazionali e dalle evidenze sperimentali sopra menzionate è ipotizzabile che data l'aumentata incidenza di FA nei pazienti con PA, anche in una quota più o meno rilevante e tuttora ignota di pazienti con FA isolata, vi sia PA che svolge un ruolo causale nella patogenesi della complicanza.

Ciò implica e che se PA fosse diagnosticato precocemente, una percentuale di tali pazienti potrebbe, oltre che ottenere la guarigione dell'ipertensione, anche evitare lo sviluppo di FA. Ne deriva la necessità di testare quest'ipotesi in uno studio prospettico dal solido disegno sperimentale. Usufruendo quindi della rete costituita con lo Studio PAPY, che connette numerosi Centri di riferimento italiani per l'ipertensione e le U.U.O.O. cui essi fanno riferimento, si ritiene di programmare uno studio prospettico mirato a stabilire la prevalenza di PA in pazienti ipertesi consecutivi affetti da AF isolata, parossistica o cronica.

L'obiettivo primario è quello di stabilire la prevalenza di PA in pazienti ipertesi ricoverati per flutter e fibrillazione atriale isolata (non valvolare), parossistica o cronica, consecutivamente osservati presso le U.U.O.O. di Medicina Interna, Cardiologia, **Emergenza-Urgenza** ed Endocrinologia degli Ospedali Italiani.

Gli **obiettivi secondari** sono Identificare i predittori clinici, ecocardiografici e biochimici di AFF nei pazienti ipertesi affetti da PA;

1. Determinare prospetticamente il tasso di ricorrenza dell'AFF durante il follow up in una coorte di pazienti ipertesi senza/con PA dopo la correzione tramite surrenectomia o terapia farmacologica specifica basata sull'antagonismo del recettore mineralcorticoide;
2. Determinare se la presenza di AFF, attraverso lo stretching atriale e dunque l'aumento dell'ANP e/o BNP può diminuire la secrezione di aldosterone, abbassando l'ARR ed inficiando quindi la diagnosi di PA;
3. Determinare prospetticamente l'utilità diagnostica dell'aldosterone-to-renin ratio (ARR) basato sulla attività della renina plasmatica (PRA) e la misura diretta della renina (DRA) per la diagnosi di PA nei pazienti con AFF;
4. Chiarire se AFF e/o PA incidono sulla qualità della vita e se la correzione di entrambe le

- condizioni porta alla percezione di un miglioramento della qualità di vita;
5. Valutare se i livelli plasmatici di propeptide N terminale procollagene tipo I (PINP), marker di fibrosi, sono maggiori di pazienti con AFF/PA rispetto a quelli con sola AFF;
 6. Stabilire se i pazienti AFF/PA sono caratterizzati da una maggior rigidità arteriosa, marker di fibrosi vascolare, rispetto ai pazienti con AFF;
 7. Stimare il rischio relativo di eventi cardiovascolari (definiti come morte cardiovascolare per IMA o stroke, sindromi coronariche e stroke non fatali).

Lo studio è prospettico multicentrico.

Sedi di arruolamento dei pazienti: U.U.O.O. di Medicina Interna, Cardiologia, **Emergenza-Urgenza** ed Endocrinologia che hanno già partecipato allo Studio PAPY e altre U.U.O.O. che manifesteranno la volontà di partecipare allo studio. Le sedi sono ubicate su tutto il territorio nazionale e, pertanto, il campione esaminato sarà rappresentativo della realtà italiana.

Analisi dei dati: centralizzata presso la Clinica Medica 4-DIMED di Padova.

CONSIDERAZIONI SU RISCHIO/BENEFICIO

Lo studio è solo osservazionale e quindi non prevede, alcun intervento sul paziente rispetto a quanto previsto nel caso in cui il paziente non fosse inserito nello studio in oggetto. Pertanto, non è preventivabile alcun rischio aggiuntivo per il paziente. Al contrario, un approfondimento della diagnosi etiologica dell'ipertensione potrebbe consentire di identificare una forma secondaria d'ipertensione, altrimenti ignota, e quindi la guarigione del paziente dall'ipertensione arteriosa.

I valori pressori saranno costantemente monitorati durante lo studio. Qualora si renda necessaria la sospensione dei farmaci interferenti con il RAS per eseguire il test al captopril, sarà instaurata terapia con verapamil o diltiazem e/o B2 agonisti, consentendo in tal modo il controllo ottimale dei valori pressori.

Rimaniamo a disposizione per ogni eventuale chiarimento.

Cordiali saluti,

Prof. Gian Paolo Rossi

Clinica Medica 4
DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED
Università di Padova
 Direttore: Prof. Gian Paolo Rossi



**UNIVERSITÀ
 DEGLI STUDI
 DI PADOVA**

Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary Aldosteronism in HYPertensive Patients presenting with Atrial Flutter or Fibrillation (PAPPHY STUDY)

Questionario SF36 sulla qualita' di vita

Scelga una risposta per ogni domanda

1. In generale direbbe che la sua salute è...				
Eccellente	Molto buona	Buona	Passabile	Scadente
1	2	3	4	5

2. Rispetto a un anno fa, come giudicherebbe, ora, la Sua salute in generale?				
Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa	Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa	Più o meno uguale rispetto ad un anno fa	Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa	Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa
1	2	3	4	5

Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. Ci dica, scegliendo una risposta per ogni riga, se attualmente la **Sua salute** La limita nello svolgimento di questa attività.

	Sì, mi limita parecchio	Sì, mi limita parzialmente	No, non mi limita per nulla
3. Attività fisicamente impegnative , come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	1	2	3
4. Attività di moderato impegno fisico , come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giretto in bicicletta	1	2	3
5. Sollevare o portare le borse della spesa	1	2	3

6. Salire qualche piano di scale	1	2	3
7. Salire un piano di scale	1	2	3
8. Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi	1	2	3
9. camminare per un chilometro	1	2	3
10. camminare per qualche centinaio di metri	1	2	3
11. Camminare per circa cento metri	1	2	3
12. Fare il bagno o vestirsi da soli	1	2	3

Le ultime quattro settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, **a causa della Sua salute fisica**?

Risponda Sì o No a ciascuna domanda	Sì	No
13. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
14. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	1	2
15. Ha dovuto limitare alcuni tipi di lavoro o di altre attività	1	2
16. Ha avuto difficoltà nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio, ha fatto fatica)	1	2

Nelle ultime quattro settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, **a causa del Suo stato emotivo** (quale sentirsi depresso o ansioso)?

Risponda Sì o No a ciascuna domanda	Sì	No
17. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
18. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	1	2
19. ha avuto un calo di concentrazione sul lavoro o in altre attività	1	2

20. Nelle ultime quattro settimane, in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte?

Per nulla	Leggermente	Un po'	Molto	Moltissimo
1	2	3	4	5

21. Quanto dolore **fisico** ha provato nelle ultime quattro settimane? (Indichi un numero)

Nessuno	Molto lieve	Lieve	Moderato	Forte	Molto forte
1	2	3	4	5	6

22. Nelle ultime quattro settimane, in che misura il **dolore** L'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente, sia in casa sia fuori? (Indichi un numero)

Per nulla	Molto poco	Un po'	Molto	Moltissimo
1	2	3	4	5

Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito **nelle ultime quattro settimane**.

Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso.

Per quanto tempo nelle ultime quattro settimane si è sentito...

	Sempre	Quasi sempre	Molto tempo	Una parte del tempo	Quasi mai	Mai
23. Vivace e brillante?	1	2	3	4	5	6
24. Molto agitato?	1	2	3	4	5	6
25. Così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarla su?	1	2	3	4	5	6
26. Calmo e sereno?	1	2	3	4	5	6
27. Pieno di energia?	1	2	3	4	5	6
28. Scoraggiato e triste?	1	2	3	4	5	6
29. Sfinito?	1	2	3	4	5	6
30. Felice?	1	2	3	4	5	6
31. Stanco?	1	2	3	4	5	6

32. Nelle ultime quattro settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici? (Indichi un numero)

Sempre	Quasi sempre	Una parte del tempo	Quasi mai	Mai
1	2	3	4	5

Scelga, per ogni domanda, la risposta che meglio descrive quanto siano **Vere** o **False** le seguenti affermazioni.

	Certamente vero	In gran parte vero	Non so	In gran parte falso	Certamente falso
33. Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri	1	2	3	4	5
34. La mia salute è come quella	1	2	3	4	5

degli altri					
35. Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando	1	2	3	4	5
36. Godo di ottima salute	1	2	3	4	5

	Raramente o mai	Per un po' o poco	Occasionalmente o moderatamente	La maggior parte dei giorni o tutti i giorni
1. Nell'ultima settimana si è turbato per cose che abitualmente non la turbano?	0	1	2	3
2. Nell'ultima settimana non ha avuto appetito	0	1	2	3
3. Nell'ultima settimana è stato malinconico anche con il sostegno di amici e familiari?	0	1	2	3
4. Nell'ultima settimana ha pensato di stare bene come la maggior parte delle persone?	3	2	1	0
5. Nell'ultima settimana ha avuto difficoltà a concentrarsi sulle cose che stava facendo?	0	1	2	3
6. Nell'ultima settimana si è sentito depresso, "giù di corda"?	0	1	2	3
7. Nell'ultima settimana ogni cosa che ha fatto è stata uno sforzo?	0	1	2	3
8. Nell'ultima settimana ha avuto speranza e fiducia nell'avvenire?	3	2	1	0
9. Ha pensato che la vita sia un fallimento?	0	1	2	3
10. Nell'ultima settimana si è sentito ansioso, impaurito?	0	1	2	3
11. Nell'ultima settimana si è alzato poco riposato o non ha dormito?	0	1	2	3
12. Nell'ultima settimana si	3	2	1	0

è sentito allegro?				
13. Nell'ultima settimana ha parlato meno del solito?	0	1	2	3
14. Nell'ultima settimana si è sentito solo?	0	1	2	3
15. Nell'ultima settimana ha pensato che le persone siano state ostili nei suoi confronti?	0	1	2	3
16. Nell'ultima settimana la vita è stata interessante, ha provato piacere dalle occupazioni e dagli svaghi?	3	2	1	0
17. Nell'ultima settimana ha pianto senza motivo?	0	1	2	3
18. Nell'ultima settimana si è sentito triste?	0	1	2	3
19. Nell'ultima settimana ha pensato di non piacere alle altre persone?	0	1	2	3
20. Nell'ultima settimana non riusciva ad "ingranare"?	0	1	2	3