

Tesi di Laurea: “Inibizione dell’Interleuchina-1 nell’infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI)” (Sintesi)

Autore: L. Matrangolo

Relatore: G. Di Sciascio

Correlatori: A. Abbate, A. Nusca

L'infarto miocardico acuto (IMA) è una condizione di necrosi miocardica definito patologicamente come morte cellulare miocardica in seguito ad una prolungata ischemia¹.

L'IMA rimane una delle cause più significative di morbilità e mortalità in tutto il mondo, con un'incidenza di circa 200 per 100.000, una mortalità a 30 giorni di circa il 10% e costituisce un onere economico significativo²⁻⁴.

L'insufficienza cardiaca che complica l'infarto del miocardio è comune e, durante il ricovero per infarto miocardico, è un importante fattore predittivo di outcomes clinici a breve e lungo termine. Vari studi hanno tentato di esaminare i fattori di rischio per ospedalizzazione dopo IMA⁵⁻¹². Nonostante l'utilizzo della rivascolarizzazione coronarica precoce, che ha migliorato gli esiti clinici durante l'ospedalizzazione per IMA¹³, l'incidenza di scompenso durante infarto miocardico è riportata dal 20% al 30% nei registri contemporanei⁹⁻¹³ e rappresenta una delle principali fonti di morbilità intraospedaliera, aumento della durata della degenza, riammissione in ospedale e costi elevati⁷⁻¹⁵.

Lo scompenso cardiaco (HF) si può manifestare al momento del ricovero, può svilupparsi durante o dopo lo stesso.

Lo sviluppo di HF durante il ricovero è stato associato a un più alto rischio di mortalità ospedaliera (5,8% contro 1,1% in pazienti senza scompenso cardiaco, $p < 0,0001$) e maggiore durata di degenza¹⁶.

Un determinante importante nello sviluppo di scompenso cardiaco e comparsa di morte è la dimensione dell'infarto successiva allo STEMI; pazienti con un infarto più esteso presentano un aumentato rischio di insufficienza cardiaca sintomatica e morte^{17, 18}. L'area a rischio (AAR) è la regione del letto del miocardio fornita dall'arteria correlata all'infarto (IRA).

Nell'era della riperfusione, non tutta la AAR diventerà infartuata. A seconda del tempo di riperfusione e della posizione esatta dell'occlusione, ci sarà una porzione dell'AAR (messa a repentaglio ma non infartuata¹⁹) che può essere salvata con la terapia di riperfusione. Questo può essere calcolato come AAR-infarct size. Evidenze indicano che il meccanismo che porta dall'IMA a HF consiste in un rimodellamento negativo, derivante da una risposta infiammatoria esagerata che ha inizio durante l'ischemia e la riperfusione precoce^{20, 21}. Inoltre numerosi studi hanno dimostrato una correlazione tra elevati livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie ed eventi clinici avversi nel contesto dello scompenso cardiaco²²⁻²⁴.

Una delle molecole infiammatorie più importanti coinvolte nello sviluppo dello scompenso cardiaco è l'interleuchina-1 (IL-1). L'evidenza principale che ha portato ad ipotizzare il percorso dell'IL-1 come una chiave dei disordini auto-infiammatori sta nel fatto che i livelli ematici di IL-1 rilasciati dai monociti circolanti, dai macrofagi tissutali e dalle cellule dendritiche a seguito del danno cellulare, sono significativamente più alti di quelli di soggetti sani²⁵⁻²⁸. La ragione può

essere dedotta non solo dalla peculiare capacità dell'IL-1 di stimolare la propria sintesi da parte delle cellule su cui agisce, ma anche dal fatto che ci sono altri tipi di stimolazione (in primis ATP) che contribuiscono all'amplificazione e alla perpetuazione del processo infiammatorio IL-1-mediato²⁹.

Evidenze hanno mostrato non solo il coinvolgimento dell'IL-1 nel processo di rimodellamento ventricolare post-infartuale, ma anche l'impatto positivo dell'inibizione del pathway dell'IL-1 sul processo di rimodellamento, sia a livello preclinico che clinico. I modelli di base hanno sostanzialmente dimostrato come l'inibizione dell'inflammasoma³⁰ e dell'IL-1 (a livello genetico³¹ o farmacologico^{32, 33}) migliori significativamente il rimodellamento ventricolare e preservi, almeno in parte, la funzionalità cardiaca.

Questi promettenti risultati hanno portato a studi clinici con Anakinra (antagonista del recettore IL-1) in pazienti con IMA, sia STEMI (VCU-ART e VCU-ART2, Virginia Commonwealth University - Anakinra Remodeling Trial 1 e 2), e NSTEMI (MRC -ILA-HEART):

- VCU-ART / VCU-ART2: comprendevano 10 e 30 pazienti IMA-STEMI, prontamente rivascularizzati e stabilizzati prima di essere inclusi nello studio e randomizzati ad Anakinra 100 mg / die per 14 giorni o placebo. I pazienti randomizzati con Anakinra hanno mostrato una diminuzione significativa della risposta infiammatoria (valutabile con una significativa riduzione dei livelli plasmatici di PCR), così come una riduzione dell'incidenza di scompenso cardiaco a 3 mesi, mentre nessun effetto statisticamente significativo del farmaco è stato dimostrato sui parametri di rimodellamento ventricolare (LVESVi - volume ventricolare sinistro tele-sistolico, LVEDVi - volume ventricolare sinistro tele-diastolico) rispetto al placebo^{34, 35} (Fig. 1). Per quanto riguarda i 40 pazienti in questi due studi pilota, i dati a lungo

termine (follow-up mediano di 28 mesi) mostrano un effetto neutro sulla riduzione degli eventi ischemici ricorrenti, ma soprattutto una riduzione del rischio di scompenso cardiaco post-IMA anche a lungo termine (e non solo a 3 mesi come originariamente riportato)³⁶.

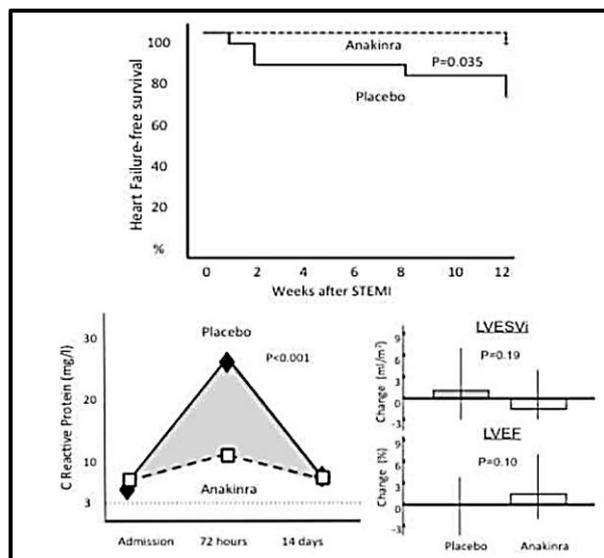


Fig. 1: Risultati del VCU-ART/VCU-ART2, tradotto da Van Tassel, Abbate et al. "Targeting interleukin-1 in heart disease." (Circulation, 2013)

- MRC-ILA-HEART: questo studio ha randomizzato 182 pazienti con IMA-NSTEMI, entro 48 ore dall'esordio dei sintomi, con Anakinra 100 mg / die per 14 giorni o placebo. I risultati hanno dimostrato come, considerando l'AUC (Area Under the Curve) per la PCR come parametro di valutazione, nelle prime due settimane il trattamento ha contribuito significativamente a disattivare la risposta infiammatoria post-infartuale, dimostrando come il pathway dell'IL-1 sia coinvolto in un aumento dei livelli di PCR in pazienti con IMA-NSTEMI³⁷.

Alcuni studi suggeriscono anche un ruolo prognostico dei livelli circolanti pre-procedurali di IL-1Ra (antagonista del recettore IL-1) in pazienti con cardiopatia coronarica che si sottopongono a PCI, che potrebbe identificare quei pazienti che hanno

più probabilità di avere eventi post-procedurali: in particolare, i pazienti con elevati livelli di IL-1Ra pre-procedurali hanno un aumento non significativo dei principali eventi avversi cardiovascolari, mentre i pazienti con bassi livelli di IL-1Ra non hanno avuto eventi simili a 18 mesi di follow-up³⁸. Inoltre, è stato dimostrato che i livelli circolanti di IL-1Ra correlano in modo significativo con l'estensione della necrosi miocardica, misurata dal picco plasmatico degli enzimi cardiaci e dalla riduzione di LVEF e sono anche predittivi di eventi avversi intraospedalieri³⁹.

Metodi

Anakinra (Kineret®, Swedish Orphan Biovitrum, Stockholm, Sweden) è una variante ricombinante non glicosilata dell'IL-1Ra umana (antagonista del recettore IL-1), dalla quale differisce solo per un'aggiunta di metionina nel residuo N-terminale. Come variante ricombinante della IL-1Ra fisiologica, Anakinra lega il recettore IL-1 ed esercita una forte attività inibitoria sia contro IL-1 α che IL-1 β , senza effetti off-target osservabili⁴⁰.

Anakinra è approvato per l'artrite reumatoide attiva e per la CAPS (Sindrome periodica associata alla criopirina).

La Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial-3 (VCU-ART3) è uno studio clinico di fase II, multicentrico, a doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. Sono stati arruolati 99 pazienti, trattati entro 12 ore dall'angiografia/angioplastica coronarica ed entro 24 ore dall'esordio del dolore toracico. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1:1 in tre gruppi: un gruppo di pazienti (31) ha ricevuto Anakinra 100 mg due volte al giorno per 14 giorni; un secondo gruppo (33) ha ricevuto Anakinra 100 mg alternati a placebo due volte al giorno per 14 giorni, quindi Anakinra veniva di fatto somministrato ogni 24 ore; un terzo gruppo (35) ha ricevuto placebo due volte al giorno per 14 giorni (Fig. 2).

Lo studio ha arruolato pazienti con età ≥ 21 anni, presentatisi all'ospedale con STEMI acuto, definito come dolore toracico o equivalente con evidenza elettrocardiografica di elevazione del segmento ST (> 1 mm) in ≥ 2 derivazioni anatomicamente contigue e sottoposti ad angiografia coronarica per un potenziale intervento entro 12 ore dall'inizio dei sintomi. I pazienti venivano esclusi se in presenza di uno dei seguenti criteri:

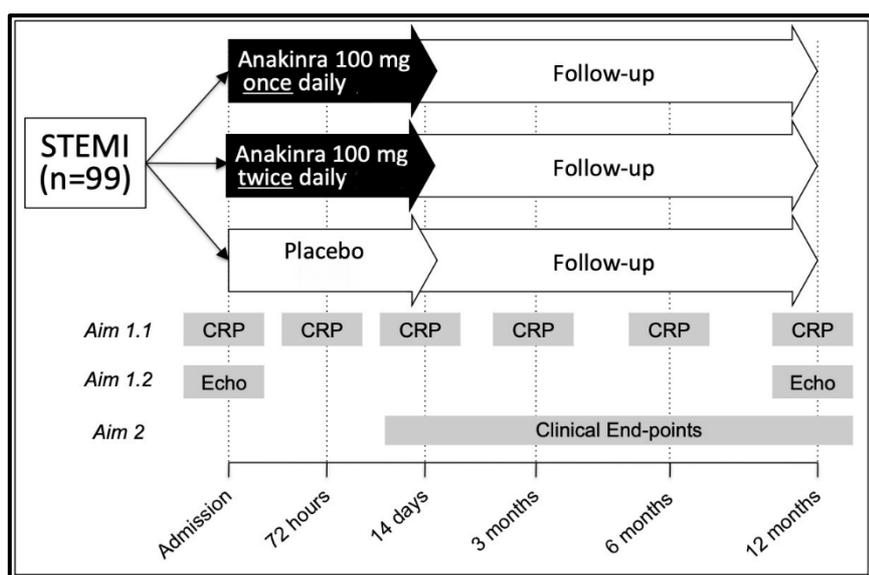


Fig. 2: Virginia Commonwealth University Anakinra Remodelling Trial-3 (VCU-ART3).

- Incapacità di dare il proprio consenso informato
- Gravidanza
- Insufficienza cardiaca congestizia preesistente (classe AHA / ACC C-D, New York Heart Association III-IV)
- Disfunzione ventricolare sinistra grave preesistente (FE <20%)
- Cardiopatia valvolare grave preesistente
- Infezioni attive (acute o croniche) – escludendo HCV + con RNA non rilevabile
- Recente (<14 giorni) o uso attivo di farmaci anti-infiammatori (esclusi i FANS o i corticosteroidi utilizzati solo per l'allergia al mezzo di contrasto ev)
- Malattia cronica autoimmune o autoinfiammatoria (incluso ma non limitato all'artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico)
- Cancro attivo (escluso cancro cutaneo localizzato)
- Necessità di cardio-chirurgia
- Neutropenia (conta assoluta dei neutrofili <1.800 / mm³ [o <1.000 / mm³ in pazienti afro-americani])
- Grave compromissione della funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata <30 ml / kg * min)
- Allergia alla gomma o al lattice
- Allergia a prodotti derivati da Escherichia coli

End-point primario

L'end-point primario dello studio è la differenza nell'area sotto la curva (AUC) per la PCR dal ricovero al giorno 14 comparando Anakinra 100 mg al giorno e Anakinra 100 mg due volte al giorno rispetto al placebo.

I pazienti che presentano STEMI hanno una più marcata risposta dell'IL-1 valutata tramite l'elevazione dei marcatori sierici come la PCR, portando ad eventi clinici avversi. Questo studio considera Anakinra (dose standard) in grado di ridurre i livelli di PCR

durante lo STEMI, come osservato negli studi pilota; Anakinra (dose elevata) è in grado di ridurre ulteriormente la PCR rispetto al placebo e Anakinra dose standard.

End-point secondari

Gli end-point aggiuntivi includono i parametri misurati all'ecocardiografia, i livelli di biomarcatori valutati in acuto e al follow-up e gli outcomes clinici. In particolare mediante l'ecocardiografia transtoracica sono stati valutati il volume telediastolico ventricolare sinistro (LVEDV), il volume ventricolare telesistolico sinistro (LVESV), stroke volume (SV), la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), lo spessore ventricolare, la funzione sistolica ventricolare sinistra e destra, il flusso transmitralico, il doppler tissutale dell'annulus della valvola mitralica e tricuspidalica, il diametro della vena cava inferiore, dell'aorta e dell'arteria polmonare.

Outcomes clinici:

Incidenza di morte (cardiaca e non cardiaca) e la ricorrenza di ospedalizzazioni (per scompenso cardiaco, per altre cause cardiache non correlate allo scompenso o per ragioni non cardiache) sono state registrate in tutte le fasi dello studio (dimissione, 2 settimane, 3, 6 e 12 mesi) per ogni paziente, e anche successivamente alla fine dello studio, tramite revisione di un grafico e / o intervista telefonica.

Un comitato indipendente dedicato ha giudicato gli eventi clinici tra cui la morte, l'insufficienza cardiaca e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Risultati

Lo screening è iniziato il 28 luglio 2014 e si è concluso il 27 dicembre 2017. Sono stati valutati complessivamente 311 pazienti in 3 centri diversi e 99 sono stati randomizzati nei 3 diversi gruppi: Anakinra una volta al giorno (dose standard, N = 33 [33%]), Anakinra due volte al giorno (dose alta, N = 31 [31%]) o placebo (N = 35 [36%]). Le principali ragioni di esclusione sono state il rifiuto del paziente (N = 53), l'incapacità di fornire il consenso (N =

39), la presenza di infezione attiva o cronica (N = 27), un'anamnesi per cancro attivo o recente (N = 23). Tutti i 99 pazienti (100%) hanno ricevuto almeno 1 dose di farmaco sperimentale, e 77 (78%) disponevano dei valori dei biomarcatori per il follow-up iniziale, al momento del ricovero e a 2 settimane, consentendo la valutazione dell'end-point primario di PCR-AUC. Il follow-up clinico è stato eseguito in tutti i 99 soggetti (100%) da 3 a 365 giorni, con una durata media di 365 [287-365] giorni; 71 pazienti (72%) hanno completato un follow-up di almeno 365 giorni mentre 87 (88%) un follow-up maggiore di 180 giorni.

Effetti della somministrazione di Anakinra sugli indici di infiammazione

L'area sotto la curva per PCR (PCR-AUC) è stata utilizzata come misura della risposta infiammatoria sistemica acuta durante STEMI e come end-point primario per lo studio.

L'AUC per la PCR era significativamente più bassa nel gruppo Anakinra (entrambe le dosi combinate) rispetto al gruppo placebo (67 [39-120] contro 214 [131-394] mg • giorno / L, $P < 0,001$ e $P < 0,001$ per ogni braccio di Anakinra versus placebo separatamente, senza differenze significative tra i due bracci di Anakinra, $P = 0.41$) (Fig. 3).

Effetti sulle dimensioni del ventricolo sinistro e sulla funzione sistolica

I dati ecocardiografici sono risultati disponibili per 66/99 pazienti (67%) con una media di 362 giorni [336-375] dalla randomizzazione: 25/35 (71%) pazienti con placebo e 41/64 (64%) pazienti con Anakinra (entrambe le dosi combinate).

Il volume tele-diastolico ventricolare sinistro (LVEDV), il volume tele-sistolico del ventricolo sinistro (LVESV), lo stroke volume (SV) e la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) non sono risultate significativamente differenti tra placebo e Anakinra (tutti $P > 0,05$).

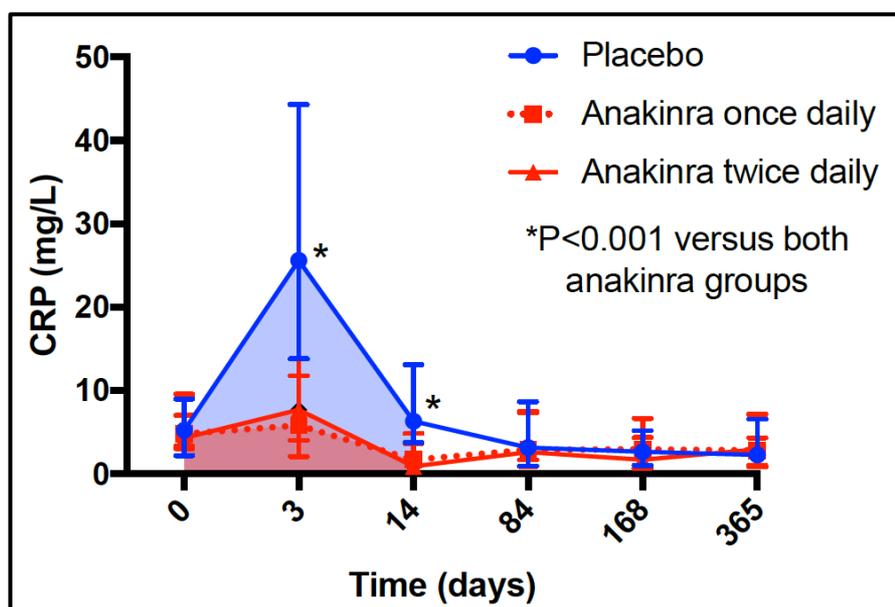


Fig. 3: Effetti dell'Anakinra sulla PCR. Anakinra una volta al giorno o due volte al giorno ha ridotto significativamente l'area sotto la curva per la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (AUC CRP) a 14 giorni (aree ombreggiate) ($P < 0,001$ per ciascun gruppo di Anakinra rispetto a placebo, $P < 0,001$ per Anakinra gruppi combinati rispetto a placebo). Non abbiamo riscontrato differenze significative tra i regimi Anakinra una volta al giorno e due volte al giorno.

* $P < 0,001$ per il placebo rispetto a entrambi i gruppi di Anakinra.

I pazienti trattati con Anakinra hanno presentato un significativo miglioramento dal baseline al follow-up all'interno del gruppo LVEF dal 49,8% [42,6-55,4%] al 54,3% [46,3-58,1%] (P = 0,007) e SV da 43,4 ml [37,2-52,1 ml] a 48,8 ml [41,1-62,5 ml] (P = 0,001), mentre non ci sono stati cambiamenti significativi all'interno del gruppo placebo. Inoltre i pazienti trattati con Anakinra hanno presentato un miglioramento significativo dello stroke work (SW), SW normalizzato a LVEDV (rapporto SW / LVEDV) ed SW efficiency (misurato come SW diviso l'intero lavoro) rispetto al placebo. Considerando i risultati ottenuti al baseline e successivamente a 12 mesi, nell'ambito dello stesso gruppo Anakinra si osservava un netto miglioramento di questi parametri ecocardiografici, mentre non si osservavano cambiamenti per LVEDV e LVESV in entrambi i gruppi. Cinque dei 66 pazienti (8%) hanno mostrato una riduzione di LVEF > 10% al follow-up, 1 nel gruppo trattato con Anakinra (2%) e 4 nel gruppo trattato con placebo (16%, P = 0,064) (Fig. 4).

Effetti sugli eventi clinici

Si è verificato un decesso (3%) nel gruppo placebo mentre nessuno nel gruppo Anakinra. Il trattamento con Anakinra è stato associato ad una significativa riduzione rispetto al placebo nell'incidenza dell'end-point composito di morte per qualsiasi causa e peggioramento/nuova insorgenza di insufficienza cardiaca (6/64 [9,4%] contro 9/35 [25,7%], Chi-Quadro = 3,995, P = 0,041), nonché una riduzione dell'end-point composito di morte, dovuta a qualsiasi causa, e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (0/64 [0] contro 4/35 [11,4%], Chi-quadro = 6.516, P = 0.014), senza alcuna differenza significativa tra i due bracci di Anakinra. Non ci sono state differenze nei principali eventi avversi cardiaci quali morte, IMA ricorrente o rivascolarizzazione urgente: 6 nel gruppo Anakinra (9%) e 5 (14%) nel gruppo placebo (P > 0.05). Il trattamento con Anakinra è stato ben tollerato senza eventi avversi gravi non

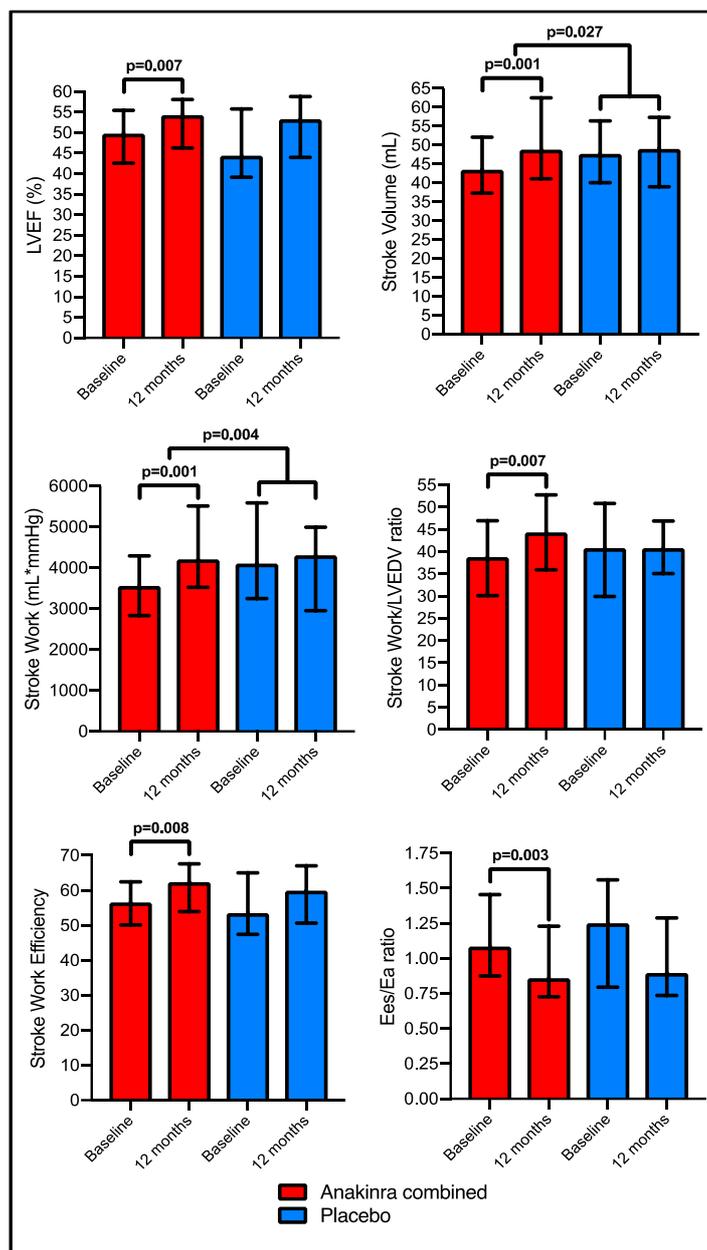


Fig. 4: Effetti di Anakinra sulla funzione cardiaca. I pazienti trattati con Anakinra hanno sperimentato un miglioramento significativo della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e dello stroke volume (SV), mentre non si sono verificati cambiamenti significativi nel gruppo placebo. Anche i pazienti trattati con Anakinra hanno avuto un miglioramento significativo nello stroke work (SW), SW normalizzato a LVEDV (rapporto SW / LVEDV) e SW efficiency (misurato come SW sull'intero lavoro) e accoppiamento ventricolare-arterioso. Le differenze tra i gruppi che confrontano i cambiamenti tempo-dipendente dell'Anakinra rispetto a placebo hanno raggiunto un significato statisticamente valido per SV e SW ma non per LVEF, SW / LVEDV ratio o SW efficiency.

previsti. 9 pazienti nel gruppo Anakinra (14%) e 5 nel gruppo placebo (14%, $P = 0,98$) hanno presentato un'infezione grave che ha richiesto la prescrizione di un farmaco antimicrobico, tutti considerati non correlati al trattamento sperimentale (Tab. 1). Le reazioni al sito di iniezione erano significativamente più comuni nel gruppo Anakinra rispetto al placebo (16/64 [22%] versus 1/35 [3%], $P = 0,016$), portando a interruzione precoce del trattamento in 6 pazienti trattati con Anakinra (9 %) e 1 paziente trattato con placebo (3%, $P = 0,419$). Non c'è stata alcuna differenza significativa in nessuno degli end-point che confrontava Anakinra una volta al giorno con Anakinra due volte al giorno (Fig. 5).

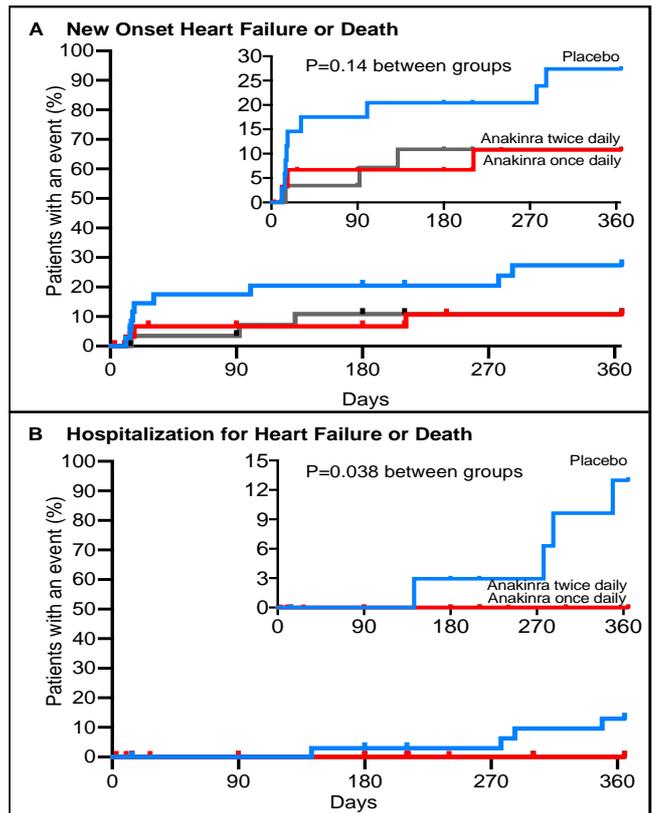


Fig. 5: Effetti dell'Anakinra sullo scompenso cardiaco. I pazienti trattati con Anakinra presentavano un'incidenza significativamente più bassa di eventi clinici correlati allo scompenso cardiaco rispetto al placebo.

Outcome	Anakinra once daily (N=33)	Anakinra twice daily (N=31)	Placebo (N=35)	<i>P</i> between groups	Anakinra combined (N=64)	<i>P</i> versus placebo
Death (%)	0	0	1 (3%)	0.40	0	0.17
Death or hospitalization for heart failure (%)	0	0	4 (11%)	0.022	0	0.014
Death, new onset or worsening heart failure, (including outpatient and hospitalization)(%)	3 (9%)	3 (10%)	9 (26%)	0.09	6 (9%)	0.041
Death or recurrent acute myocardial infarction or urgent revascularization (%)	5 (15%)	1 (3%)	5 (14%)	0.24	6 (9%)	0.51
Death or stroke	1 (3%)	1 (3%)	0	0.57	2 (3%)	0.54
Sepsis or serious infection (%)	3 (9%)	6 (19%)	5 (14%)	0.24	9 (14%)	0.98
Death or serious infections (%)	3 (9%)	6 (19%)	5 (14%)	0.24	9 (14%)	0.98
Injection site reactions (%)	6 (18%)	8 (26%)	1 (3%)	0.029	14 (22%)	0.016
Injection site reaction leading to discontinuation (%)	3 (9%)	2 (6%)	1 (3%)	0.56	6 (9%)	0.42

P values reported for Chi-square test or Fisher exact tests.

Tab. 1: End-point clinici.

Blocco dell'IL-1 nell'AMI

La forte riduzione dei livelli della PCR ottenuti con Anakinra, sia a dosaggio standard che ad alta dose, conferma ed arricchisce i precedenti studi riguardanti la potenziata attività dell'IL-1 nei pazienti con STEMI e fornisce le basi per futuri studi sull'utilizzo dell'IL-1 come target nel trattamento dello STEMI.

L'assenza di differenze tra Anakinra standard e ad alto dosaggio suggerisce che la dose standard sia sufficiente a bloccare il recettore dell'IL-1, in modo da modulare la risposta infiammatoria nello STEMI.

Lo studio ha anche esaminato gli effetti dell'Anakinra sulle dimensioni e sulla funzionalità del ventricolo sinistro a 12 mesi. Il rimodellamento negativo è considerato il substrato per l'insufficienza cardiaca che complica lo STEMI.

Limiti e punti di forza

Le attuali strategie di riperfusione immediata e blocco neuroormonale precoce hanno ridotto significativamente il rimodellamento cardiaco negativo dopo STEMI. Inoltre, l'elevato numero di dati mancanti al follow-up ha limitato la possibilità di rilevare le differenze nelle dimensioni cardiache e nella funzionalità tra i pazienti trattati con Anakinra e con placebo.

I risultati del VCUART3 confermano e ampliano i risultati degli studi pilota del VCUART e VCUART2^{41, 42}. Nonostante i limiti dati dalla piccola dimensione del campione, la significativa riduzione dei livelli di PCR associata ad un profilo di sicurezza favorevole del farmaco, e un segnale per la riduzione dell'incidenza di nuova insufficienza cardiaca o peggioramento della stessa, apre la strada ad una nuova strategia terapeutica da testare ulteriormente in studi clinici di fase III in pazienti con STEMI. Nonostante il crescente interesse per l'infiammazione e l'IMA, non ci sono in effetti farmaci anti-infiammatori che sono attualmente approvati per l'uso

nell'IMA, ma c'è un urgente bisogno di trovare ulteriori trattamenti per prevenire e curare l'insufficienza cardiaca.

Conclusioni

Nei pazienti con STEMI, l'inibizione dell'IL-1 con Anakinra riduce significativamente la risposta infiammatoria sistemica rispetto al placebo, senza alcuna differenza significativa tra regimi standard o di dosi elevate. Le analisi sugli end-point clinici dimostrano una ridotta incidenza di scompenso cardiaco e ridotte ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, supportando l'ipotesi degli effetti benefici tramite il blocco dell'IL-1 in pazienti con infarto miocardico acuto.

BIBLIOGRAFIA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581-98.
2. Roger VL, Weston SA, Gerber Y, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation* 2010; 121: 863-9.
3. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, et al. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: A multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1571-80.
4. Zhao Z, Winget M. Economic burden of illness of acute coronary syndromes: Medical and productivity costs. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 35.
5. Lewis EF, Velazquez EJ, Solomon SD, et al. Predictors of the first heart failure hospitalization in patients who are stable survivors of myocardial infarction complicated by pulmonary congestion and/or left ventricular dysfunction: a VALIANT study. *Eur Heart J* 2008; 29: 748-56.
6. Anavekar NS, Anavekar NS. Clinical modifiers for heart failure following myocardial infarction. *Curr Heart Fail Rep* 2005; 2: 165-73.
7. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic

- impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004; 109: 494-9.
8. Najafi F, Dobson AJ, Hobbs M, Jamrozik K. Temporal trends in the frequency and longer-term outcome of heart failure complicating myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 879-85.
 9. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Armstrong PW, Welsh RC, McAlister FA. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 13-20.
 10. Hasdai D, Topol EJ, Kilaru R, et al. Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. *Am Heart J* 2003; 145: 73-9.
 11. Emanuelsson H, Karlson BW, Herlitz J. Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 761-8.
 12. Ali AS, Rybicki BA, Alam M, et al. Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138 (6 Pt 1): 1133-9.
 13. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155-65.
 14. Bennett KM, Hernandez AF, Chen AY, et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1351-6.
 15. Lacey L, Tabberer M. Economic burden of post-acute myocardial infarction heart failure in the United Kingdom. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 677-83.
 16. Ali AS, Rybicki BA, Alam M, et al. Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: 1133-9.
 17. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, et al. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-94.
 18. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 727-34.
 19. Shah RV, Holmes D, Anderson M, et al. Risk of Heart Failure Complication During Hospitalization for Acute Myocardial Infarction in a Contemporary Population: Insights From the National Cardiovascular Data ACTION Registry. *Circ Heart Fail* 2012; 693-73.
 20. Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N, et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 34-41.
 21. Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, Arslan F, Appelman Y, de Kleijn DP. The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 276-83.
 22. Chavez-Sanchez L, Espinosa-Luna JE, Chavez-Rueda K, Legorreta-Haquet MV, Montoya-Diaz E, Blanco-Favela F. Innate immune system cells in atherosclerosis. *Arch Med Res* 2014; 45: 1-14.
 23. Aukrust P, Ueland T, Lien E, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 376-82.
 24. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 119-29.
 25. Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, et al. In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med* 2009; 206: 1029-36.
 26. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 block-ade. *J Exp Med* 2005; 201: 1479-86.
 27. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006; 355: 581-92.

28. Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipo- polysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mu- tations. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3138-48.
29. Perregaux DG, McNiff P, Laliberte R, Conklyn M, Gabel CA. ATP acts as an agonist to promote stimulus-induced secretion of IL-1 beta and IL-18 in human blood. *J Immunol* 2000; 165: 4615- 23.
30. Mezzaroma E, Toldo S, Farkas D, et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 19725-30.
31. Abbate A, Salloum FN, Van Tassell BW, et al. Alterations in the interleukin-1/interleukin-1 receptor antagonist balance modulate cardiac remodeling following myocardial infarction in the mouse. *PLoS One* 2011; 6: e27923.
32. Toldo S, Mezzaroma E, Van Tassell BW, et al. Interleukin-1 β blockade improves cardiac remodelling after myocardial infarction without interrupting the inflammasome in the mouse. *Exp Physiol* 2013; 98: 734-45.
33. Toldo S, Mezzaroma E, Bressi E, et al. Interleukin-1 β blockade improves left ventricular systolic/ diastolic function and restores contractility reserve in severe ischemic cardiomyopathy in the mouse. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64: 1-6.
34. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 blockade with Anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] pilot study). *Am J Cardiol* 2010; 105: 1371-7.
35. Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1394-400.
36. Abbate A, Kontos MC, Abouzaki NA, et al. Comparative safety of interleukin-1 blockade with Anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies). *Am J Cardiol* 2014; 115: 288-92.
37. Morton AC, Rothman AMK, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 377-84.
38. Patti G, Di Sciascio G, D'Ambrosio A, Dicuonzo G, Abbate A, Dobrina A. "Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention." *Am J Cardiol* 2002; 89: 372-6.
39. Patti G, Mega S, Pasceri V, et al. Interleukin-1 receptor antagonist levels correlate with extent of myocardial loss in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Cardiology* 2005; 4: 193-6.
40. Kineret prescribing information. NP-5569 Kineret Referral E-Form.pdf (kineretrx.com).
41. Buckley LF, Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *Eur Heart J* 2018; 39: 2063-9.
42. Abbate A, Salloum FN, Vecile E, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 2670-83.

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 25 luglio 2019

Dott.ssa Lorenza Matrangolo, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Prof. Germano Di Sciascio, Direttore U.O.C. Cardiologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Prof. Antonio Abbate, Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond (USA)

Dott.ssa Annunziata Nusca, Ricercatore di Malattie dell'apparato cardiovascolare, Università Campus Bio-Medico di Roma

Per la corrispondenza:
lorenzamatrangolo@hotmail.it