

Anti-TNF, scompenso cardiaco
e cardiopatia ischemica :

“Controversie e raccomandazioni”

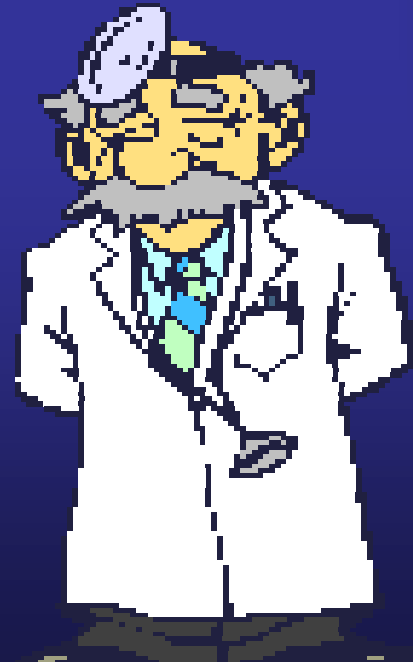


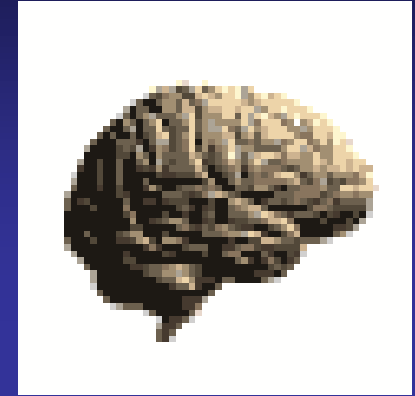
Alberto Moggi Pignone
SOD Medicina Interna
Ad alta complessità
Assistenziale 2
DEA - AOUC

TNF- α , Rheumatoid arthritis
and heart failure:

***“A rheumatological
dilemma”***

P. Sarzi-Puttini et al LUPUS 2005



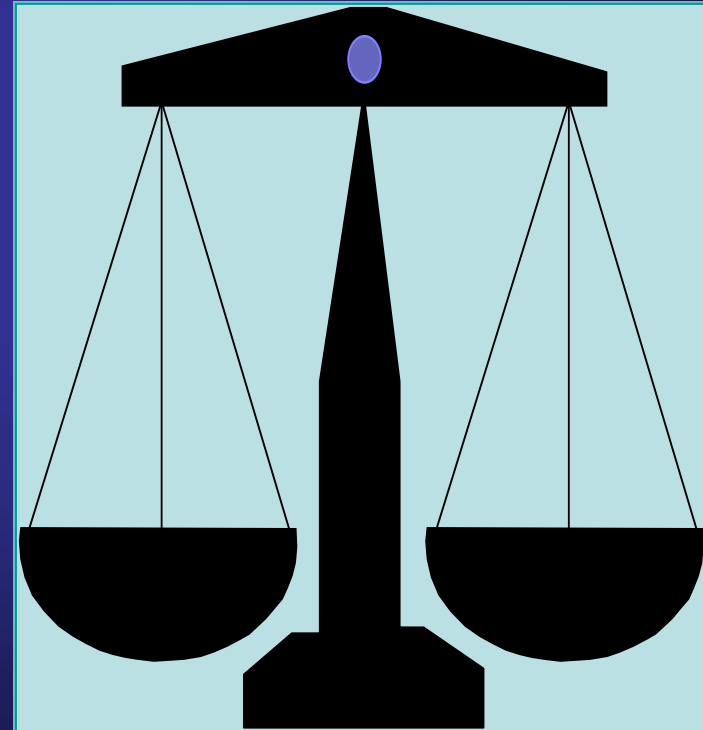


Biologics and heart fealure in
rheumatoid arthritis:
are we any wiser?

M Danila et al; Curr Opin Rheum 2008

Does TNF α inhibition
Promote or Prevent
Heart failure in patients
With RA ?

Listing J et al;
Arthritis Rheum 2008



Ma perché tale
dilemma dal
momento che
le citochine
Proinfiammatorie
(IL1,6,18,TNFalfa)

.....



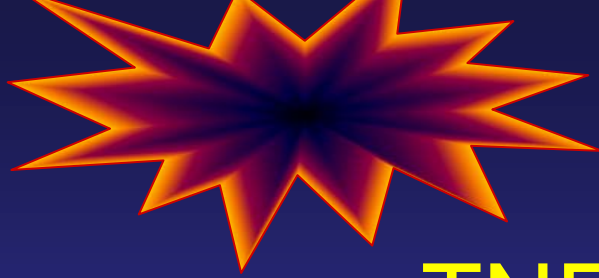
- riducono direttamente la contrattilità miocardica, probabilmente attraverso l'attivazione di metallo - proteasi;
- Inducono ipertrofia della Miocellula cardiaca;
- Promuovono meccanismi di apoptosi e fibrosi;
- Contribuiscono al rimodellamento cardiaco;

*Lee DS et al: novel markers
for heart failure diagnosis
and prognosis.*

Curr Opin Cardiol 2008

*Braunwald E: Biomarkers
In heart failure.*

N Engl J Med 2008

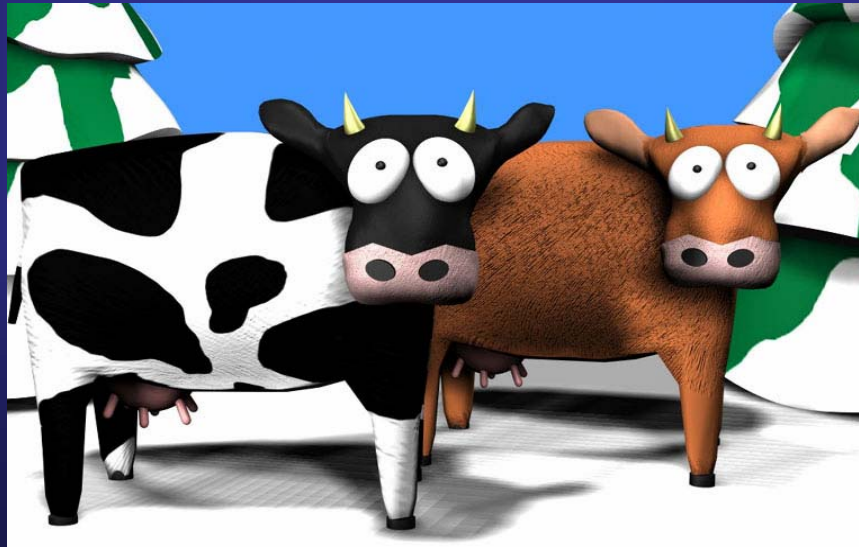


E ancora TNF alpha è stato trovato aumentato in una ampia popolazione di pazienti con HF, associato con una riduzione della sopravvivenza e per questo suggerito come un utile marker per determinare un indice di rischio nell'HF.

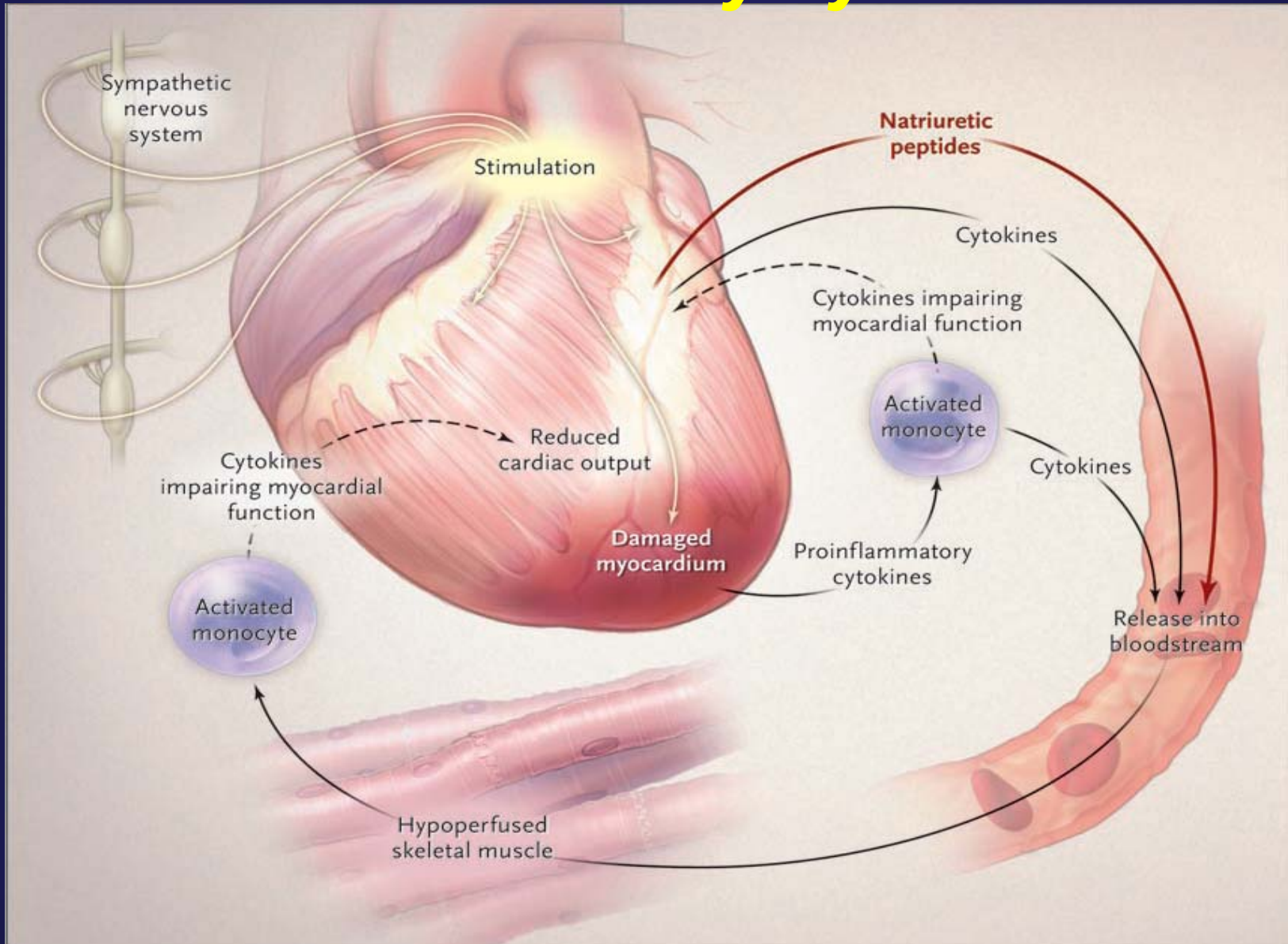
Shannon MD et. Al.: Circulation 2008

To date, the role that TNF α plays in HF has not been fully elucidated and warrants further investigation

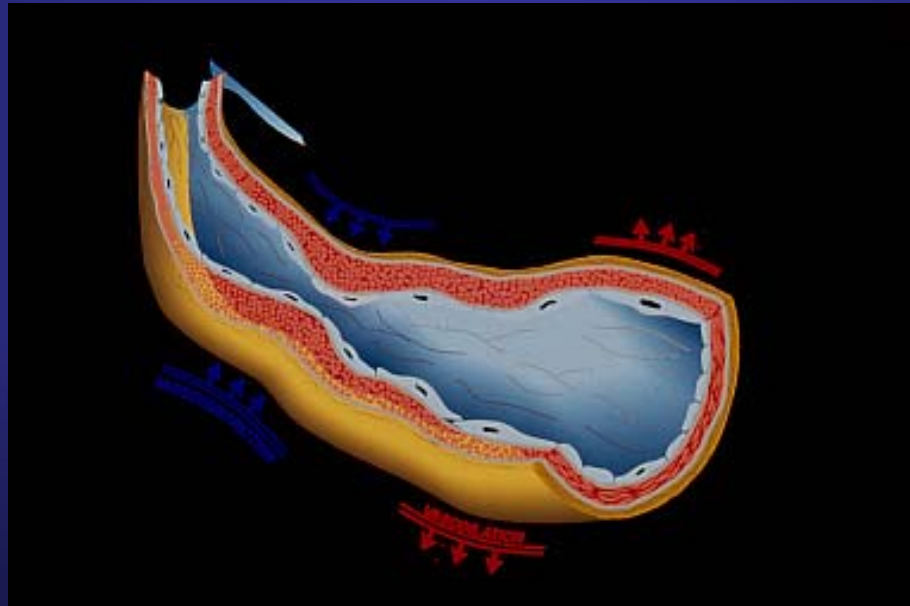
Shannon MD et. Al.: Circulation 2008



HF: a complex neurohumoral and inflammatory syndrome



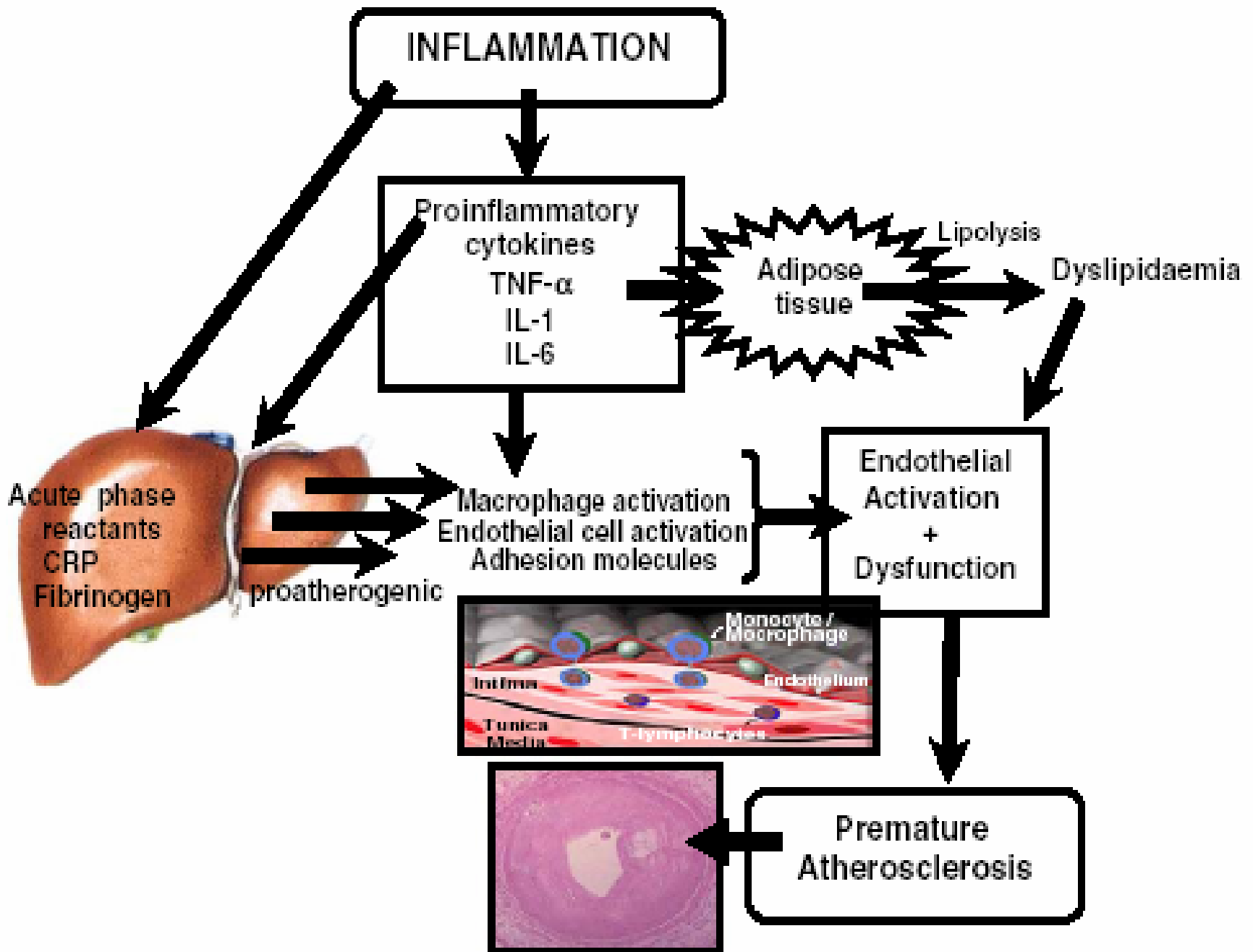
..... E inoltre ci sono molte evidenze sul coinvolgimento del TNF- α nel determinismo del danno endoteliale



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

C-Reactive Protein and Other Circulating
Markers of Inflammation in the Prediction of
Coronary Heart Disease

- TNF α è stato localizzato nella placca ateromasi con capacità di contribuire alla progressione della placca stessa;
- Altera l'omeostasi lipidica;
- Aumenta la resistenza insulinica;
- Promuove direttamente la disfunzione endoteliale;

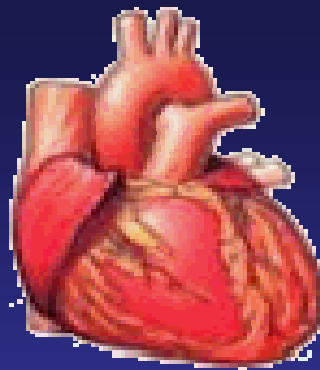


***The balance between
Pro-and anti-inflammatory
Cytokines is associated with
Platelet aggregability in acute
coronary syndrome patients***



Gori AM, Abbate R.

Atherosclerosis 2008



***La logica conseguenza
sarebbe che le terapie
con anti-TNF comportino
una riduzione del rischio
CV***

Bozkurt B et al: Results of a Targeted anti tumor necrosis Factor therapy with etanercept (Embrel) in patients (47) with Advanced heart failure.

Circulation 2001



***Inhibition of TNF α reduces
Myocardial injury and
Proinflammatory pathways
Following ischemia-reperfusion
In the dog.
Quiping Gu et al; J Card Pharm 2006***



***Anti-inflammation role for
Mesenchymal stem cells
Transplantation in
Myocardial infarction
Guo J et al; Inflammation 2007***



***Effects of traditional chinese
Medicine Shu-Mai-Tang on
Attenuating TNF α induced
Myocardial fibrosis in rats.
J. Ethnopharmacol 2008***



***Dalla letteratura successiva
arrivano segnalazioni che
negano una efficacia effettiva
di terapie anti TNF α
nello scompenso cardiaco***



***..... Ma anzi
ipotizzano
un peggioramento dello
scompenso cardiaco in
corso di terapie con anti-TNF***



Grandi trials multicentrici:

*Anker SD et al: How to
RECOVER from RENAISSANCE?*

*The significance of the results
of RECOVER, RENAISSANCE,
RENEWAL and ATTACH.*

Int J Cardiol 2004



Quali ipotesi ????

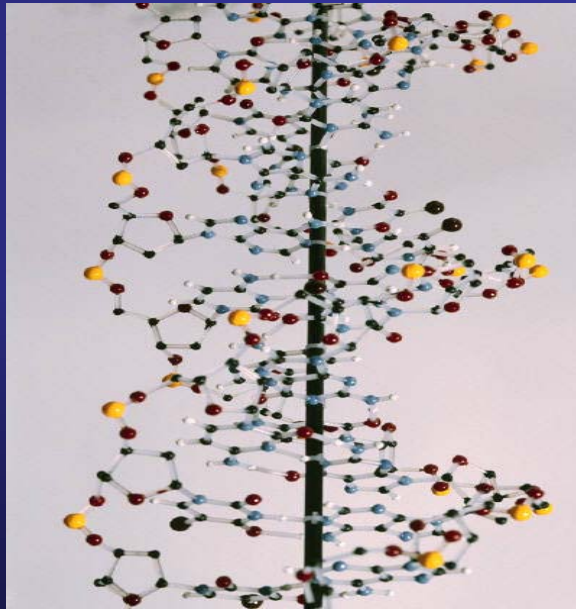
Il Blocco del TNF potrebbe interferire con alcune funzioni omeostatiche della citochina, che si esplicano a basse concentrazioni, inibite dal blocco recettoriale



Endogenous TNF protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction.

PNAS 2000

•La proteina contiene un Polimorfismo che può determinare una diversa risposta alla terapia mirata (responders/non responders)



Genetic polymorphisms of Inflammatory cytokines (IL1- 6-10-TNF α -CD14r- TLR4) and Myocardial infarction in the Elderly.

Olivieri F et al, 2007

*New therapeutic
Strategies !!!!!!!*



**• *Il sesso e la razza
Possono giocare
un ruolo importante
Nella risposta alla terapia?***



**Suffredini AF et al.
J Immunol 1995**

- ***Gli agenti biologici utilizzati hanno un effetto tossico diretto su endotelio e miocellula cardiaca?***

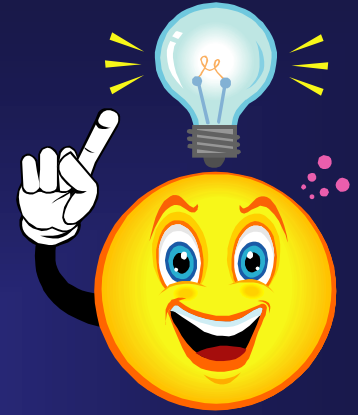


Lecour S et al. J Mol Cell Card 2002



• *E' ipotizzabile una interazione farmacologica con altri farmaci utilizzati per l'HF?*

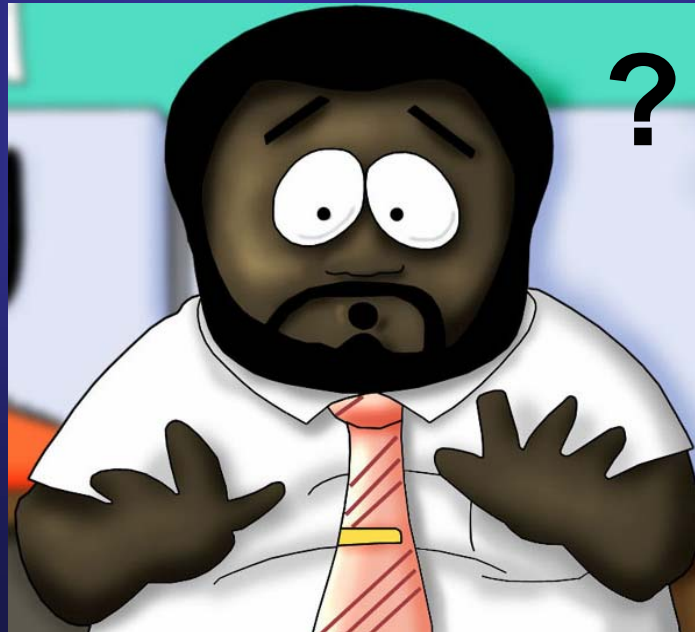
Kubota et al; Circulation 1998



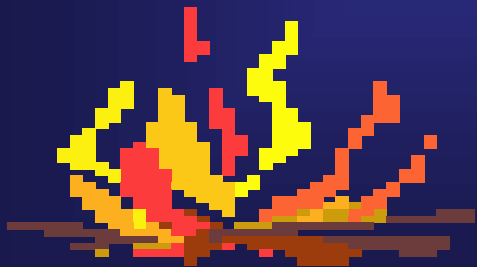
***• I pazienti studiati
nei grandi trials***

***Multicentrici sono stati
Arruolati in maniera
Davvero appropriata??***

E nelle
patologie
Reumatiche ?



**C'è ormai grande evidenza che
in molte malattie Reumatiche
caratterizzate da
flogosi cronica
*Ci sia un aumento
del rischio cardiovascolare***



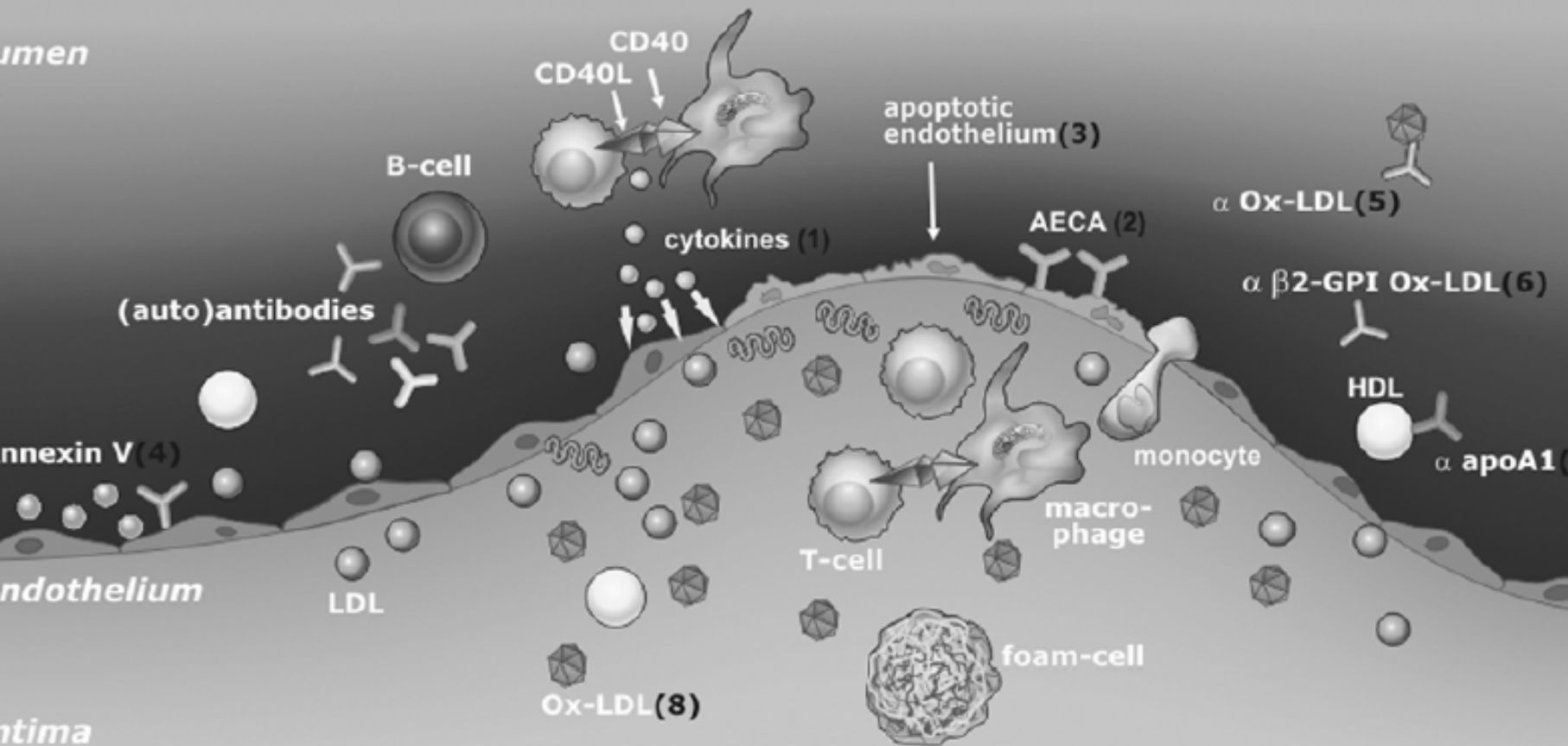
Deborah Symmons

Cardiovascular mortality was increased in men and women. When adjusted for age and gender, RF-positive patients were 37% more likely to die from CVD than RF-negative patients.

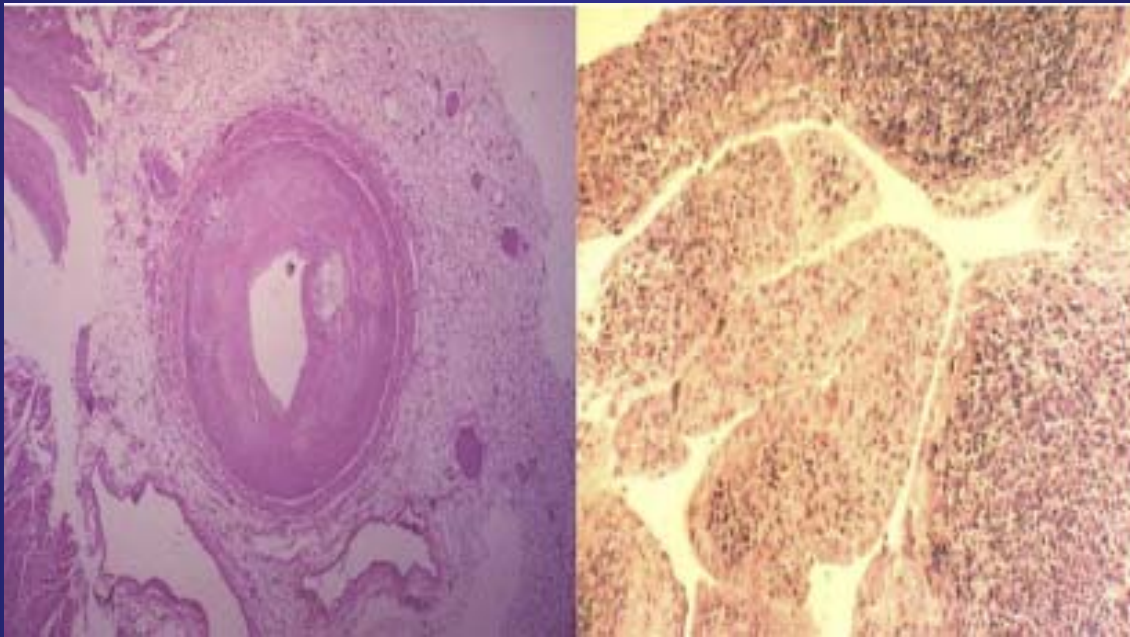
Ann Rheum Dis 2005;64:1595-601

Atherogenesis in rheumatology

Lupus (2006) 15, 117–121



When comparing atherosclerosis to RA, a bone tide autoimmune disease, an interesting pattern of *similarities* can be deduced. ***both have evidence of activation of macrophages, B cells, T cells, and endothelial cells; alteration in the Th1/Th2 ratio and elevation of inflammatory cytokines***



Histopathological specimens depicting similar inflammatory cells in chronic synovitis of RA (right) and in the atherosclerotic vessel (left)

***Cardiovascular risk parameters in
Men with AS in comparison with
Non-inflammatory control subjects:
Relevance of systemic inflammation***

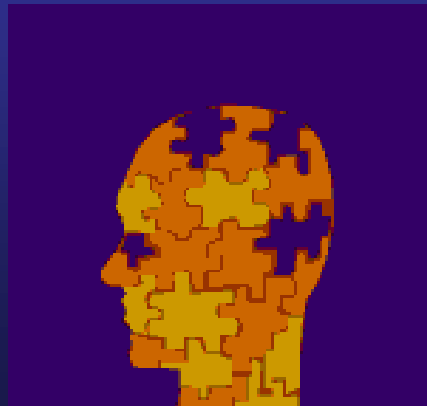


Divecha H et al, Clin Science 2005

- Evidence of systemic inflammation
And estimation of coronary artery
Disease risk: a population perspective
Wilson PW et al
- Cardiovascular morbidity and mortality
in RA. ***Gabriel ES et al***
- Subclinical atherosclerosis in RA and
SLE. ***Salmon JE et al***

The American J of Medicine 2008

***Cardiovascular, rheumatologic
and pharmacologic predictors
of stroke in patients with RA:
a nested, case-control study.
Nadareishvili Z et al.
Arthr Rheum 2008***



***Updated consensus statement on
Biologic agents..... For the
Treatment of rheumatic diseases.
Furst D et al, Ann Rheum Dis 2004***



***Update on the British Society for
Rheumatology guidelines for
Prescribing TNF α blockers in adults
With RA. Ledingham J et al.
Rheumatology 2005***

Kwon HJ et al. : Case reports
of heart failure after therapy
with a tumor necrosis factor
antagonist.

Ann Intern Med 2003



“ 47 pazienti affetti da diverse patologie reumatiche che in corso di terapia con anti TNF hanno sviluppato HF di nuova insorgenza e/o peggioramento di HF già diagnosticato”

Esaminati gli adverse events spontanei presenti nel Data Base Dell'FDA fino al Febbraio 2002

In realtà la prevalenza di HF
nella popolazione oggetto dello
studio, confrontata per età e
Sesso, è sovrapponibile alla
popolazione generale degli US.

*La risoluzione e/o il miglioramento
del quadro clinico dopo la
sospensione degli anti TNF e dopo
adeguata terapia
“Fa ipotizzare un rapporto causale”*

Acute coronary syndrome after
infliximab therapy in a patients
with Crohn's disease.

Panteris V et al.

World J Gastroenterol 2006

Case report che classifica la
correlazione tra uso del farmaco ed
evento clinico
come “*probabile*”

Heart fealure in RA: Rates, Predictors, and the effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy.

Wolfe F et al., Am J Med 2004

Studio su circa 16.000 pazienti
con AR ed OA che suggerisce un
effetto protettivo delle terapie anti-TNF
sulle patologie CV correlate ad AR
E OA

***Treatment with TNF blockers
Is associated with a lower
Incidence of first CV events
In patients with RA.
Jacobsson et al:
J Rheumatol 2005***



**983
pazienti**

***Reduction in the incidence of
MI in patients with RA who
respond to anti-TNF α therapy:
results from the British Society
for rheumatology biologics register***

Dixon WG et al:

Arthritis Rheum 2007



***Circa 11.000
pazienti !!***

Biological treatment in rheumatic diseases: results from a longitudinal surveillance: adverse events.

Konttinen L et al. Rheum Int 2006

“284 casi studiati in 5 anni”

All-cause and cause-specific mortality in RA are not greater than expected when treated with tumor necrosis factor antagonists.

Carmona L et al., Ann Rheum Dis 2007

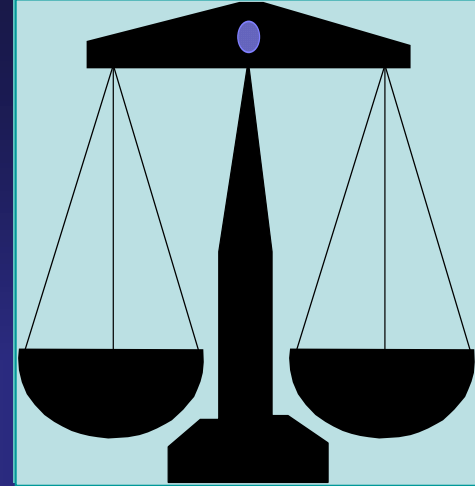
“4459 cases”

Heart Failure among younger
RA and Crohn's patients
exposed to TNF alpha antagonists

Curtis JR et al, Rheumatology 2007

“4018 pazienti, follow-up 18 mesi”

Does TNF α inhibition
Promote or prevent
Heart failure in patients
With RA ?



Listing J et al; Arthritis Rheum 2008

*2757 pazienti, 1491 controlli, follow-up
3 anni:*

*La terapia con anti TNF α sembra più
protettiva che dannosa rispetto
al rischio CV*

	AR	Ar.Sieroneg	Eventi avversi CV
No impegno CV	45	60	1 episodio di modesto rialzo pressorio risoltosi senza l'interruzione della terapia
Ip. Art.	14	22	1 episodio di lieve oppressione toracica (ECG neg.) risoltasi senza l'interruzione della terapia
PREGRESSA CAD	4 pregressi IMA (PTCA + STENT) senza più episodi di angina da almeno 2 anni	2 pregressi IMA (PTCA + STENT) senza più episodi di angina da almeno 2 anni	Nessun episodio
NYHA I-II	5	3	Nessun episodio
Disf. Diast.	18	16	Nessun episodio
I. P (lieve)	5	3	Nessun episodio

CONCLUSIONI

E' evidente che le terapie biologiche sono ad oggi uno strumento terapeutico fondamentale in diverse patologie a carattere infiammatorio, incluse molte "malattie reumatiche"

CONCLUSIONI

**E' accettato l'utilizzo di tali
terapie in pazienti che non
presentino uno scompenso
cardiaco in classe
funzionale III-IV**

**Perché verosimilmente
privo di conseguenze
sul piano CV**

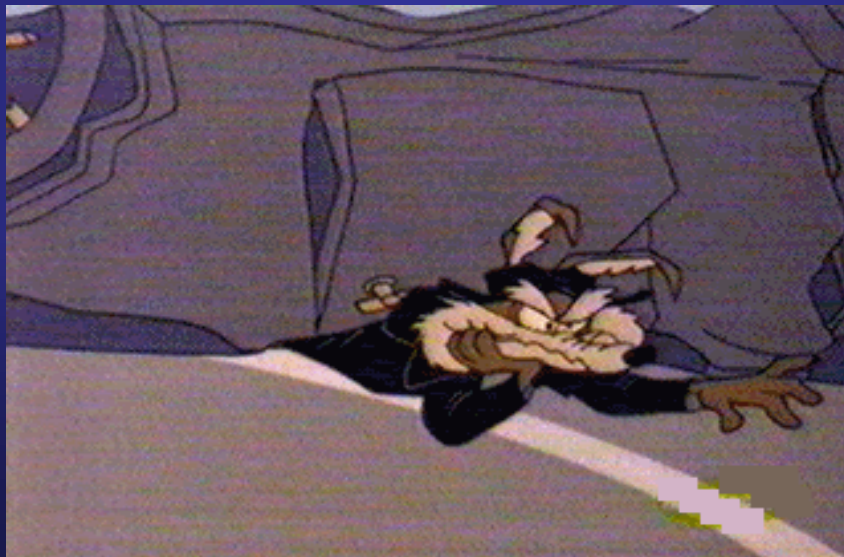
CONCLUSIONI

L'ipotesi più logica è che tali farmaci si debbano utilizzare quando esiste il massimo ***“burden citochinico”***, come nei pazienti nelle fasi iniziali del processo infiammatorio

CONCLUSIONI

**E' quindi anche ipotizzabile
che nelle malattie reumatiche
l'uso precoce delle terapie
biologiche possa essere
di aiuto nel prevenire
non solo il danno articolare
ma anche l'evoluzione del
danno CV**

..... che ovviamente
amplificherebbe molto
l'impatto già così rilevante
delle terapie biologiche
nelle malattie reumatiche



CONCLUSIONI

Ne consegue che risulta
sempre più mandatoria
una diagnostica precoce
per poter utilizzare le
migliori strategie terapeutiche
nelle “early arthritis”

Ringraziamenti:

SOD di Reumatologia

(Dir.Prof.M.Matucci Cerinic)

Equipe del DH

Reumatologico:

Dr. G. Fiori

Dr. G. Salvadorini

