



**INTERNÍ
KARDIOLOGICKÁ
KLINIKA** FN BRNO a LF MU

The ARAMIS trial

Anakinra versus Placebo, a Double Blind Randomized Controlled Trial for the Treatment of Acute Myocarditis

Prezentováno na ESC Congress 2023, Amsterdam

Autoři

Mathieu Kerneis, Fleur Cohen, Alain Combes, Eric Vicaut, Gilles Montalescot,
on behalf of the ARAMIS investigators

Jiří Pařenica

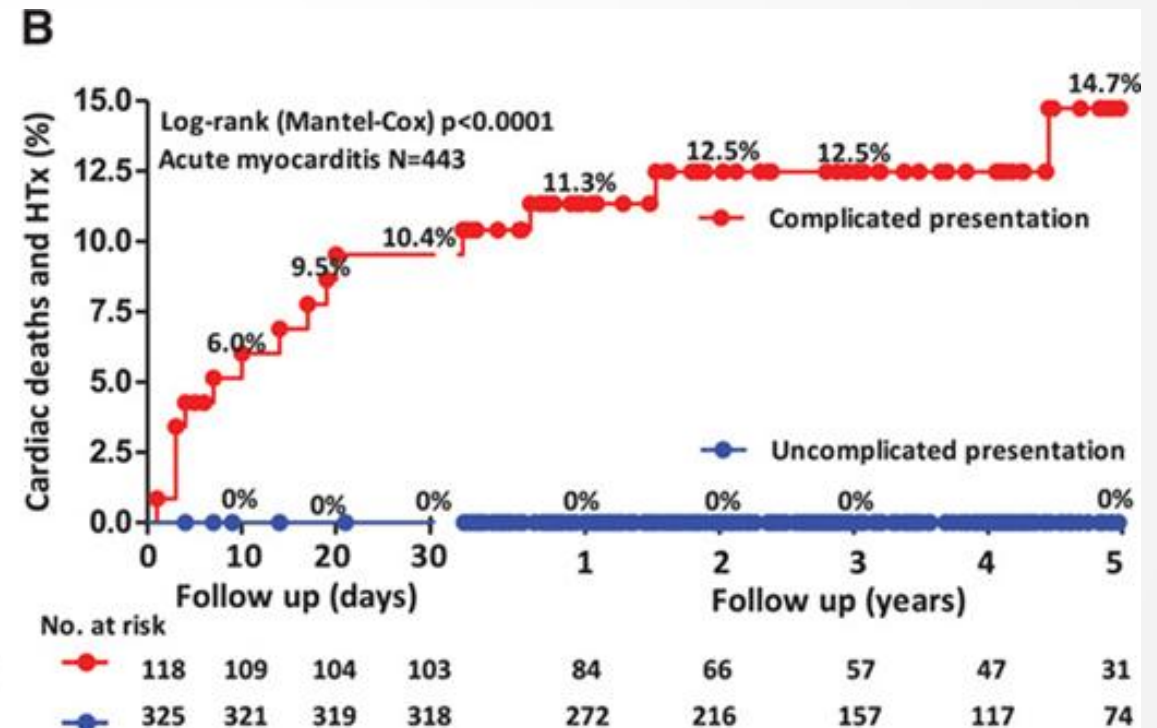
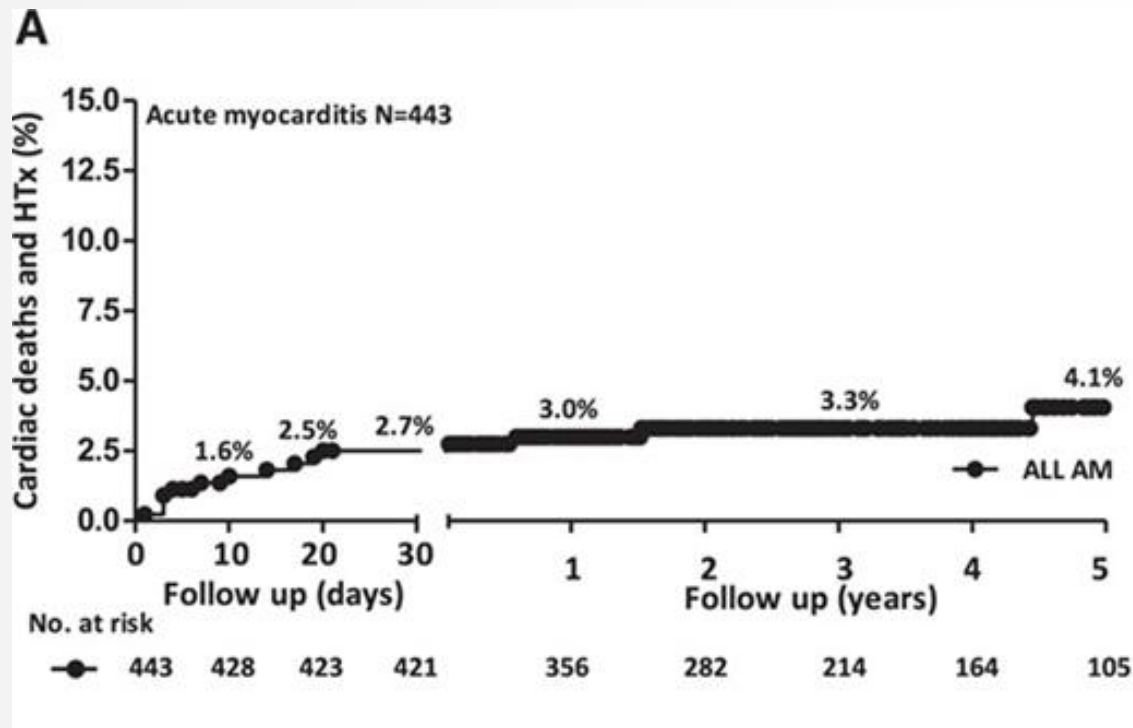
Karlovy Vary 2023



Background



Akutní myokarditida je zánětlivé onemocnění myokardu, které může vést k život-ohrožujícím příhodám



Ammirati et al. Circulation 2018;138:1088-1099

Background - léčba akutní myokarditidy



- Nejsou důkazy, že by protizánětlivá léčba u pacientů s myokarditidou « virus-negativních » zlepšila prognózu (Frustaci, et al. EHJ 2009 - TIMIC Trial, Masson NEJM 1995)
- Doposud nebyl hodnocen efekt imunomodulace u akutní myokarditidy bez znalosti virové replikace (= bez EMB) (Tschöpe, et al. Nat Rev Cardiol 2021)
- Experimentální studie a case reports ukazují, že blokáda působení IL1- β by mohla být u pacientů s akutním myokarditidou efektivní (Lim BK, et al. Circ, 2002; 4 Cavalli G et al. Crit Care Med, 2016)
- Anakinra je antagonist receptoru pro IL1- β , použitý u zánětlivých onemocnění, který má příznivý bezpečnostní profil (Brucato A et al., JAMA, 2016)



V randomizované klinické studii vyhodnotit efekt inhibice IL-1 β pomocí přípravku anakinra s cílem snížit riziko klinicky relevantních příhod u pacientů s akutní myokarditidou

Design studie ARAMIS

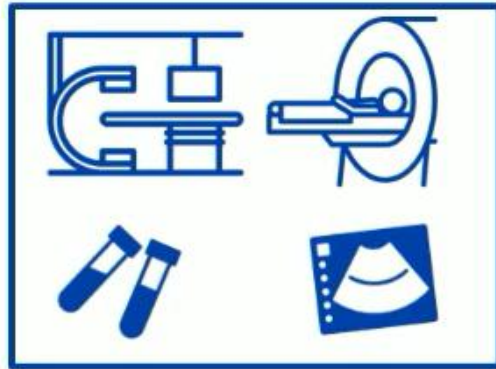


AM patients

Diagnosis

Treatment

Follow-up



Placebo
+ SOC (BB + ACE inh)

Anakinra 100mg sc o.d.
+ SOC (BB + ACE inh)

Number of days alive
free of any myocarditis
complications

Within 72 hours

28 days

Admission
For a Suspected AM

Confirmation of
diagnosis and
randomization

Hospital
Discharge

Primary Endpoint

Number of days considered for the Primary Endpoint

Kerneis, ACVD 2023, Rationale and design

Inclusion/Exclusion kritéria



Inclusion

Myokarditida definovaná jako

Bolest na hrudi

A

Elevace troponinu ($>1,5 \times \text{ULN}$)

A

CMR Lake Louise Criteria

A

Normální koronarogram nebo
angioCT > 40 let nebo s KV riziky

Exclusion

Věk <18 nebo > 65 let

Mechanická srdeční podpora

UPV

Podezření na myokarditidu
autoimunitní, obrovsko-buněčnou,
eosinofilní, nebo sarkoidózu

Renální selhání

Léčba Anti-TNF, CTS/NSAID

Malignita

Kerneis, ACVD 2023, Rationale and design

Endpoints



Efficacy = Number of days alive free of any myocarditis complications

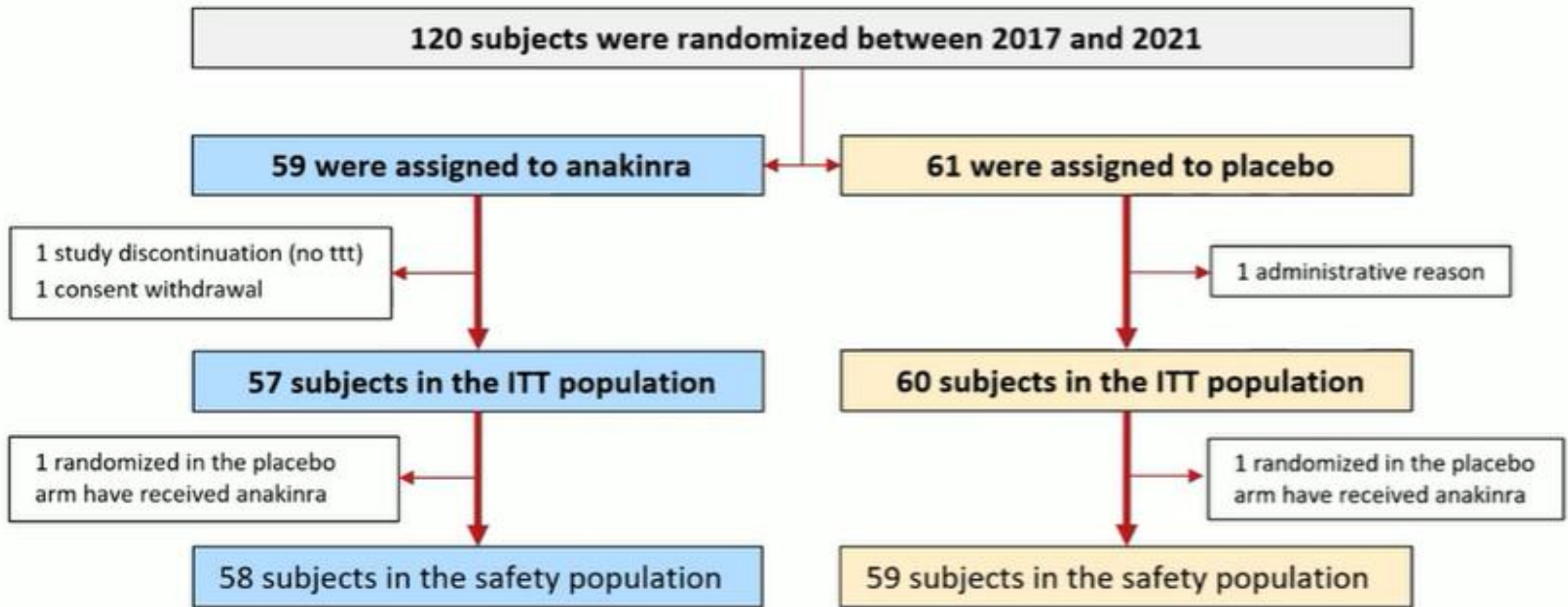
- **Heart Failure** requiring hospitalization
- **Chest Pain** requiring an additional medication
- **LVEF < 50%** in TTE
- **Ventricular arrhythmia** (VT or VF)

Safety = SAEs including those potentially related to the drug :

- Severe infection
- ALT/AST > 10x ULN
- Neutropenia < 1. 10⁹/L
- Renal failure (↑ 50% creat)
- Thrombopenia < 50 000 mm³
- BARC > 3
- Anaphylactic reaction
- 100% ↑ of LDL Cholesterol

Kerneis, ACVD 2023, Rationale and design

Flow Chart



Základní charakteristika (1/2)



	Anakinra N=57	Placebo N=60
Median Age, (Q1;Q3), yrs	28.0 (22.8 ; 38.1)	29.0 (23.2 ; 34.0)
Male — no of patients (%)	52 (91.2%)	50 (83.3%)
Current smoker — no. (%)	30 (52.6%)	30 (50.0%)
Past Medical History		
Prior myocarditis — no. (%)	1 (1.8%)	3 (5.0%)
Recent Bacterial infection— no. (%)	9 (15.8%)	6 (10.0%)
Recent Viral infection — no. (%)	25 (43.9%)	27 (45.0%)
Chest Pain — no.(%)	57 (100%)	60 (100%)
Dyspnea — no. (%)	4 (7.0%)	9 (15.0%)
Cardiogenic shock — no. (%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Ventricular fibrillation — no. (%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Conduction disorders — no. (%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Clinical infectious syndrome — no. (%)	16 (28.1%)	18 (30.0%)

Základní charakteristika (2/2)



	Anakinra N=57	Placebo N=60
Troponin in fold increase of the ULN - Median (Q1;Q3)	98 (33 ;194)	75 (22;217)
CRP, mg/L - Median (Q1;Q3)	37 (16;68)	23 (14;52)
(NTpro)BNP, in fold increase of the ULN - Median (Q1;Q3)	0.9 (0.4;1.9)	0.5 (0.3;1.0)

Right or Left BB block — no. (%)	5 (8.8%)	4 (6.7%)
ST-segment elevation — no. (%)	37 (64.9%)	39 (65.0%)
ST segment depression — no. (%)	5 (8.8%)	7 (11.7%)

Coronary Imaging — no. (%)	48 (84.2%)	47 (78.3)
----------------------------	------------	-----------

0 patient with EMB

Zobrazovací metody



	Anakinra N=57	Placebo N=60
Left ventricular ejection fraction (TTE), %		
Median (Q1;Q3)	60 (50;61)	60 (50;60)
Min, Max	40, 73	35, 66
Ventricular dysfunction with TTE (LVEF<50%) — no. (%)	7 (12.3%)	5 (8.3%)
Regional wall motion abnormalities (TTE) — no. (%)	18 (31.6%)	16 (26.7%)
Left ventricular ejection fraction (MRI), %		
Median (Q1;Q3)	54 (50;60)	55 (52;60)
Min, Max	36, 72	38, 70
Ventricular dysfunction with MRI (LVEF<50%) — no. (%)	13 (22.8%)	10 (16.7%)
Absence of pericardial effusion — no. (%)	48 (85.7%)	47 (78.3%)

Průběh studie



Admission

Diagnosis

Treatment

Composite Outcome
13.7%



2 days (1;3)

Min–Max = 0-4

2 days (1;3)

Min – Max = 1 - 6

No Corticosteroids in both arms

110 (94%) patients were treated with betablockers

97 (83%) patients were treated with ACE inh.



CCU Admission
For a Suspected AM

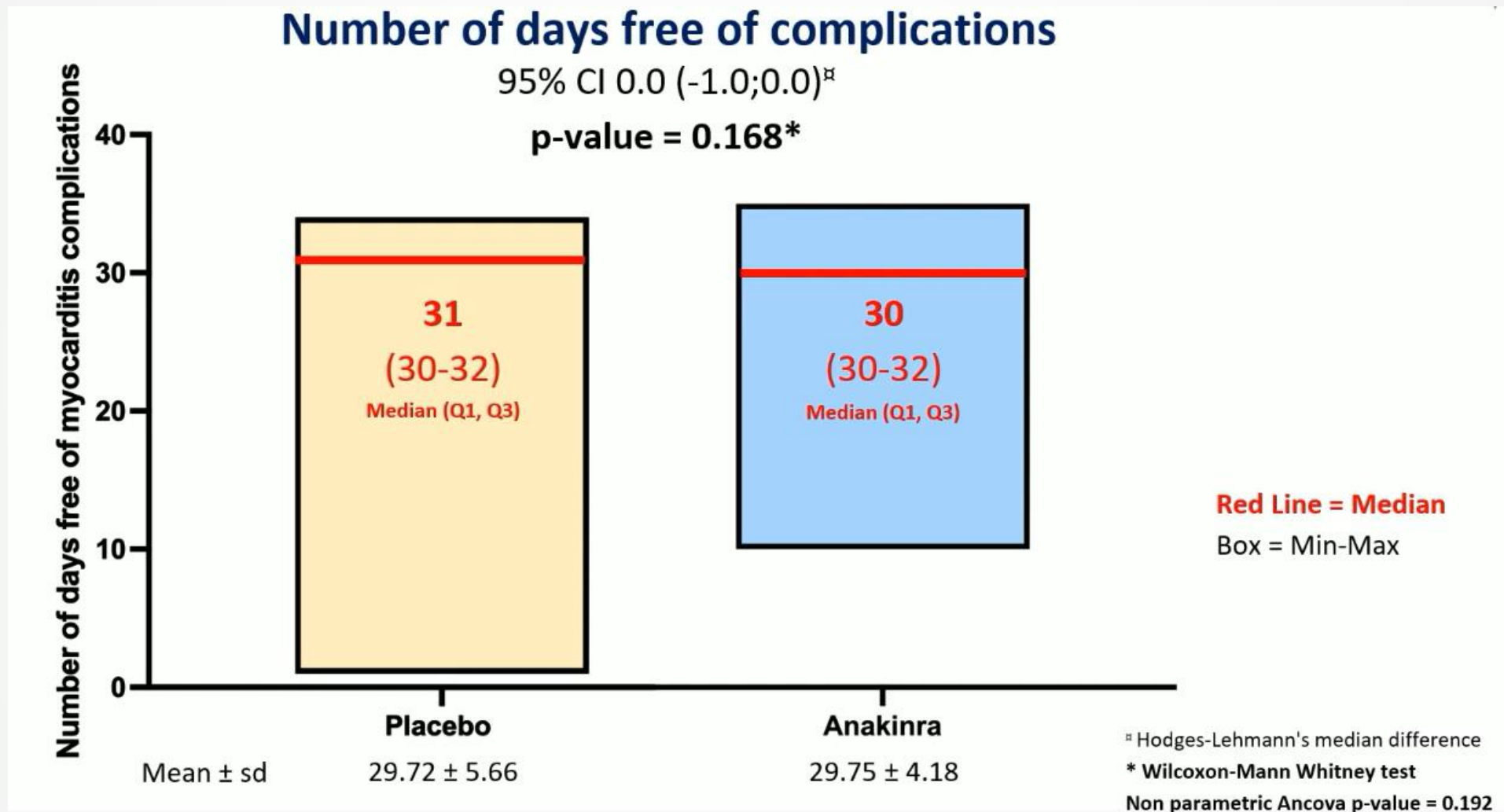
Confirmation of
diagnosis and
randomization

Hospital
Discharge

Primary Endpoint

Number of days considered for the Primary Endpoint

Primární end-point



Klinické příhody



	Anakinra N=57	Placebo N=60	Odds Ratio (95% CI)
Composite outcome * @28 days post discharge — no. (%)	6 (10.5%)	10 (16.7%)	0.59 (0.19; 1.78)
Heart Failure	0	0	-
Ventricular arrhythmia	1 (1.8%)	1 (1.7%)	-
Chest pain requiring new medication	2 (3.5%)	6 (10.0%)	0.33 (0.06; 1.76)
Ventricular dysfunction (LVEF<50%)	4 (8.5%)	4 (7.4%)	1.16 (0.27; 5.09)

*HF, ventricular arrhythmia, chest pain requiring medication or LVEF<50% at 28 days post discharge — no. (%)

Bezpečnostní end-pointy



	Anakinra N=58	Placebo N=59	OR* (95% CI)	OR** (95% CI)
Serious Adverse Events @ 28 days post discharge — no. of patients (%)	7 (12.1%)	6 (10.2%)	1.21 (0.37; 3.94)	1.20 (0.35; 4.07)

	Anakinra	Placebo
Number of SAEs potentially related to the drug		
Severe Infection	0	0
Mild hepatic cytolysis (spontaneous recovery)	1	0
Others	0	0

* Unadjusted Odds Ratio. ** Adjusted Odds Ratio for Age and baseline LVEF



- ARAMIS, je doposud největší randomizovanou studií u pacientů s akutní myokarditidou
- Jednalo o myokarditidou diagnostikovanou pomocí CMR, většinou v nízkém riziku klinické příhody
- Krátkodobé podání anakinry nezvýšilo počet dnů bez klinické komplikace akutní myokarditidy
- Podání anakinry v populaci bez EMB bylo bezpečné
- Jsou nutné další RCTs k posouzení potenciálního přínosu protizánětlivé léčby ve skupině pacientů s akutní myokarditidou s vyšším rizikem
- Jsou nutné rozsáhlejší studie s delším podáním protizánětlivé léčby v méně-středně rizikové populaci pacientů s akutní myokarditidou



**INTERNÍ
KARDIOLOGICKÁ
KLINIKA** FN BRNO a LF MU



**FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

**MUNI
MED**

DĚKUJI ZA POZORNOST



**INTERNÍ
KARDIOLOGICKÁ
KLINIKA** FN BRNO a LF MU



**FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

**MUNI
MED**