



SABATO 9 OTTOBRE

La pericardite ricorrente fa meno paura. Le nuove soluzioni terapeutiche

Claudio Ferri, *L' Aquila*





38° Congresso di Cardiologia

Conoscere e Curare il Cuore

Firenze - 09.10.2021

La **pericardite ricorrente** fa meno paura

Le nuove **soluzioni terapeutiche**

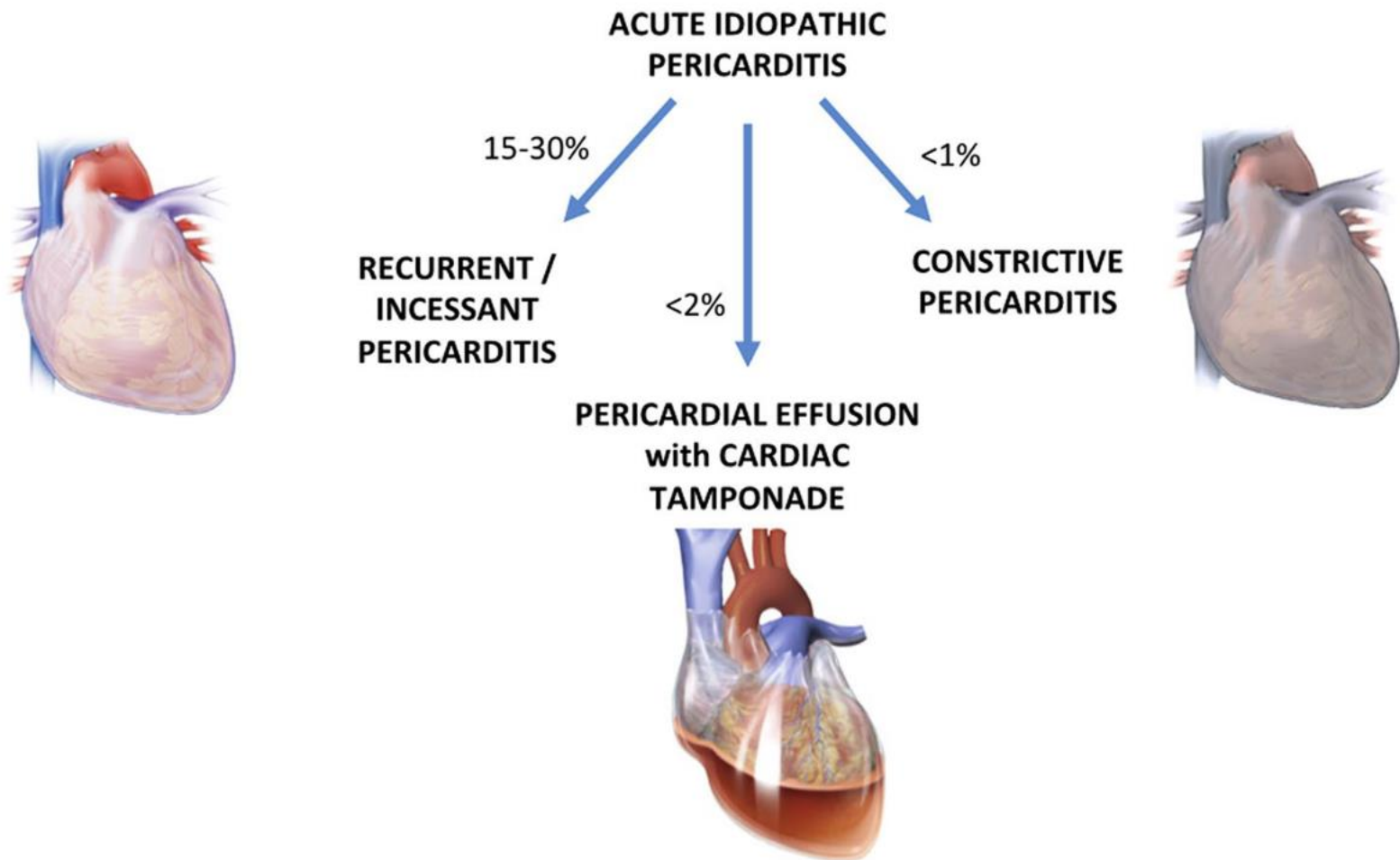
Claudio Ferri

Università dell'Aquila

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Dottorato in Medicina Clinica e Sanità Pubblica – Università dell'Aquila – Dipartimento MeSVA
U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia – Centro per l'Iperensione Arteriosa e la Prevenzione Cardiovascolare – Ospedale San Salvatore



Acute idiopathic pericarditis



Snodi decisionali nella gestione clinica della **pericardite**.

Statement dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (**ANMCO**)

Pericardite	Definizione e criteri diagnostici
Acuta	Sindrome infiammatoria caratterizzata da almeno 2 di 4 - Dolore toracico suggestivo - Sfregamenti pericardici - Sopraslivellamento diffuso del tratto ST o sottoslivellamento del tratto PR - Versamento pericardico precedentemente assente o peggiorato (sono elementi a favore della diagnosi: indici di flogosi ↑ e/o evidenza di flogosi pericardica all'imaging)
Incessante	Pericardite con durata >4 settimane e < 3 mesi
Recidivante	Ricorrenza di episodio acuto dopo un periodo >4-6 settimane
Cronica	Persistente da almeno 3 mesi

La **pericardite ricorrente** fa meno paura

Le nuove **soluzioni terapeutiche**

Pericarditis epidemiology data are limited but RP incidence is at 0.001% for ages 0 to 17 years, 0.005% for ages 18 to 39 years, 0.008% for ages 40 to 64 years, and 0.01% for ages ≥ 65 years

About 5% of pts presenting in ED with chest pain are identified as having an acute pericarditis episode.

Acute pericarditis is diagnosed based on **≥ 2 of the following: chest pain, pericardial friction/rub, electrocardiographic changes, and pericardial effusion.**

Etiology of pericarditis varies, and causes can include: infection, systemic inflammatory diseases, cancer, and post-cardiac injury syndromes.

In developing countries, tuberculosis is often a cause

In developed countries, up to 90% of cases are considered “idiopathic”, and presumed to be viral or post-viral.

While the term “idiopathic” is commonly used in these presumed post-viral cases without a clear underlying cause, there is a **growing body of evidence that innate immune system-mediated autoinflammation**, specifically **interleukin-1 signaling**, plays an important role in various inflammatory disorders

Pericardite idiopatica ricorrente

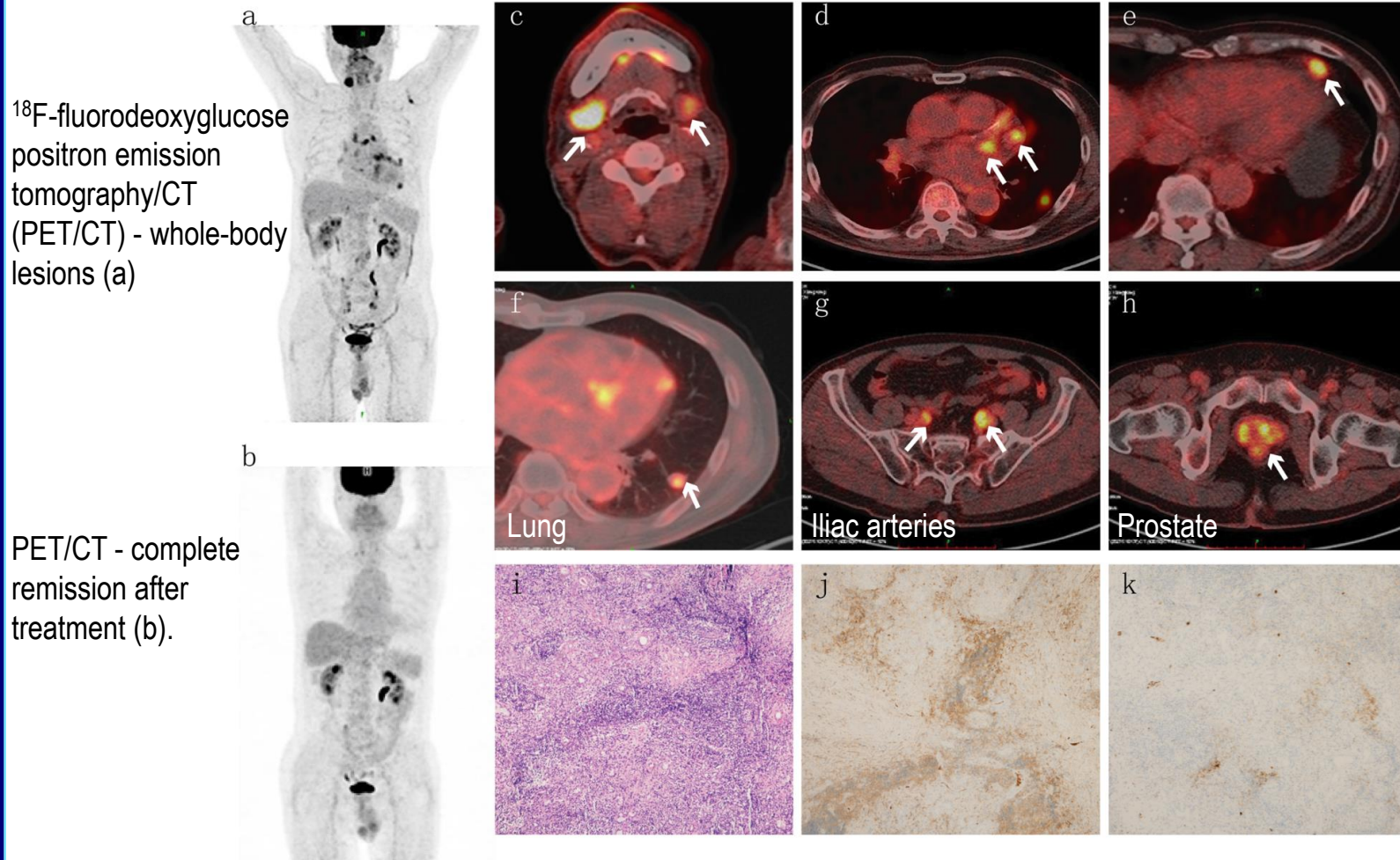
La **pericardite idiopatica ricorrente** è una **malattia autoinfiammatoria** rara, caratterizzata dalla ricorrenza dell'infiammazione pericardica ad eziologia ignota, a seguito di un primo episodio di pericardite acuta e dopo un intervallo di 4-6 settimane o più in cui il paziente è asintomatico. Gli attacchi ricorrenti di dolore toracico possono essere l'unico sintomo d'esordio; il dolore toracico può anche associarsi a sfregamento pericardico, alterazioni ECG o ecocardiografiche, versamento pericardico e aumento dei livelli della proteina C-reattiva. Il tamponamento cardiaco è una complicanza rara e potenzialmente letale.

ORPHA:251307

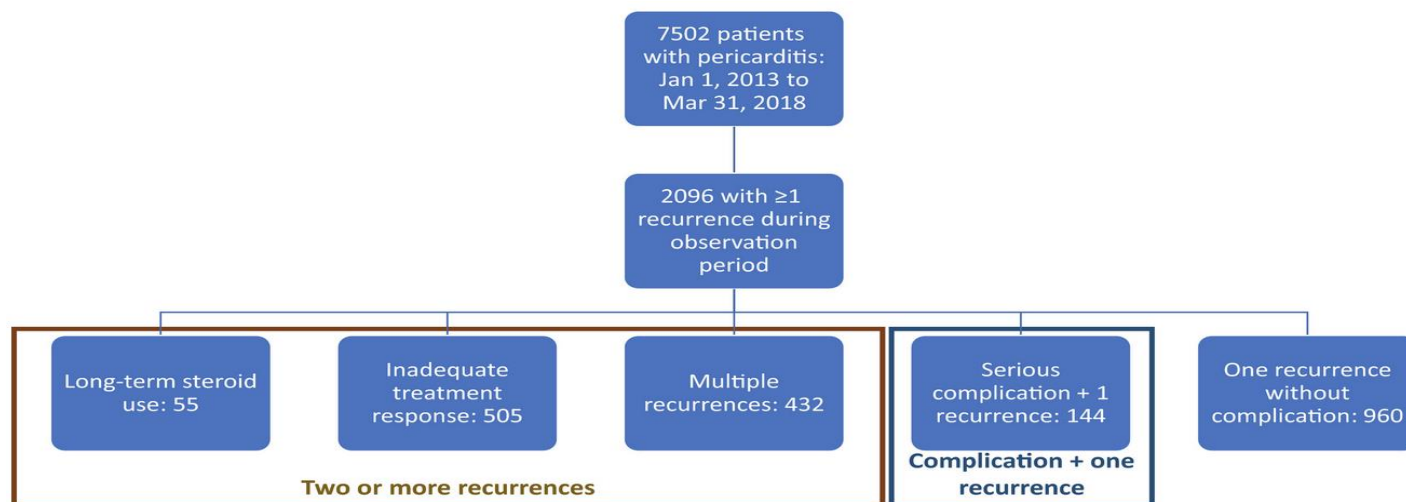
ICD-10: **I09.2**

N. Pazienti	453
Anni	1996-2004
Area	Europa occidentale
Idiopatica	377(83.2%)
Specifica	76(16.8%)
Neoplastica	22(9.4%)
TBC	17(3.8%)
Autoimmune	33(7.3%)
Purulenta	5(2.1%)

IgG4 syndrome: Pericardial localization



US Database Study of Clinical Burden and Unmet Need in Recurrent Pericarditis



Comorbidity	All (n=2096)
Autoimmune diseases	18%
Systemic lupus, systemic sclerosis or Sjogren syndrome*	45%
Rheumatoid arthritis*	47%
Various necrotizing vasculopathies (eg, giant cell arteritis)*	4%
Behcets*	1%
Sarcoidosis*	6%
Mediterranean fever*	1%
Enteritis*	9%
Ulcerative enterocolitis*	12%
Anxiety	21%
Atrial fibrillation	16%
Cardiomegaly	9%
Depression	14%
Hypertensive diseases	60%
Congestive heart failure	17%
Diabetes mellitus	21%
Renal diseases	20%

* percentage of patients with each underlying autoimmune condition out of the patients identified as having an autoimmune disease. Columns can add up to over 100%, as patients may have multiple conditions

Treatment

Acute pericarditis



Underlying cause ?

Yes



Specific therapy

No



RP therapy

RP Treatment in real life

Treatment	Recurrent Pericarditis Episode					
	1 (n=2096)	2 (n=994)	3 (n=541)	4 (n=309)	5 (n=196)	All Episodes (n=2096)
Total treated patients, n (%)	1134 (54)	710 (71)	343 (63)	196 (63)	110 (56)	1351 (64)
Corticosteroid only, n (%)	137 (6)	129 (13)	63 (12)	37 (12)	23 (12)	328 (16)
Corticosteroid+NSAID, n (%)	39 (2)	22 (2)	10 (2)	4 (1)	3 (2)	77 (4)
Colchicine only, n (%)	258 (12)	220 (22)	88 (16)	55 (18)	28 (14)	485 (23)
Colchicine+corticosteroid, n (%)	73 (3)	48 (5)	25 (5)	16 (5)	11 (6)	126 (6)
Colchicine+NSAID	298 (14)	75 (8)	32 (6)	11 (4)	3 (2)	365 (17)
Colchicine+corticosteroid+NSAID	56 (3)	21 (2)	10 (2)	3 (1)	4 (2)	89 (4)
NSAID only	183 (9)	93 (9)	42 (8)	18 (6)	9 (5)	302 (14)
Another drug*	90 (4)	102 (10)	73 (13)	52 (17)	29 (15)	183 (9)
No prescribed drug	962 (46)	284 (29)	198 (37)	113 (37)	86 (44)	745 (36)

Total on colchicine = 1065

RP Treatment – EBM approach

FARMACO	DOSE DI ATTACCO	DURATA DI TRATTAMENTO	SCHEMA DI RIDUZIONE
Aspirina	500-1000 mg ogni 8 ore (1500-3000 mg/die)	Primo episodio: 2-4 settimane Recidive: settimane/mesi. La durata ottimale di trattamento è al momento dibattuta. La PCR, come marker di inattività della malattia, dovrebbe guidare la gestione e la durata del trattamento. Si consiglia di ridurre il dosaggio gradualmente (ogni 1-2 settimane) se il paziente è asintomatico e la PCR è normale.	Ridurre la dose giornaliera di 250-500 mg ogni 2-4 settimane
Ibuprofene	600-800 mg ogni 8 ore (1800-2400 mg/die)		Ridurre la dose giornaliera di 200-400 mg ogni 2-4 settimane
Indometacina	25-50 mg ogni 8 ore (75-150 mg/die)		Ridurre la dose giornaliera di 25 mg ogni 2-4 settimane
Naprossene base	250-500 mg ogni 12 ore Dose giornaliera massima 1500 mg per periodi <6 mesi		Ridurre la dose giornaliera di 125-250 mg ogni 1-2 settimane

La colchicina è **sempre** indicata nel trattamento della pericardite perché induce una miglior risposta al trattamento antiinfiammatorio e previene le recidive fino al 50%. Non si usa una dose di carico; al contrario, si inizia spesso con un dosaggio di 0,5 mg/die (se questo viene ben tollerato la dose può essere aumentata) Il dosaggio deve essere proporzionato al peso (0,5 mg/die se il peso <70 kg; 1 mg/die se il peso >70 kg)

RP Treatment – EBM approach

Prednisone

DOSE INIZIALE	SCHEMA DI RIDUZIONE
> 50 mg	10 mg/ die ogni 1-2 settimane
25-50 mg	5-10 mg/ die ogni 1-2 settimane
15-25 mg	2.5 mg/ die ogni 2-4 settimane
< 15 mg	1.25-2.5 mg/die ogni 2-6 settimane

Lo steroide è comunemente usato in sostituzione, ma può essere addizionato a NSAIDs e colchicina (triplice terapia)

RP Treatment – EBM approach

	Starting dose	Duration	Tapering protocol
Aspirin	750–1000 mg every 8 h	1–2 weeks	Decrease doses by 250 mg every week (stop after 4–5 weeks)
NSAIDs	Ibuprofen 600–800 mg every 8 h Indomethacin 25–50 mg every 8 h	1–2 weeks	Decrease doses by 200 mg every week (stop after 4–5 weeks) Decrease doses by 25 mg every week (stop after 4–5 weeks)
Colchicine	0.5 mg twice daily (half dose if < 70 kg, > 70 years, intolerant to higher doses or with impaired renal function (eGFR 35–49 ml/min)	3 months (acute pericarditis) 6–12 months (recurrent pericarditis)	Not needed
Corticosteroids**	Prednisone 0.2–0.5 mg/kg daily	1 week (or until complete symptoms resolution and normalization of CRP)	> 50 mg daily: decrease doses by 10 mg/day every week 25–50 mg daily: decrease doses by 5 mg/day every week 15–25 mg daily: decrease doses by 2.5 mg/day every 1–2 weeks < 15 mg daily: decrease doses by 2.5 mg/day every 2 weeks
Azathioprine	1 mg/kg daily (starting dose), then increasing to 2–3 mg/kg daily (max dose 150 mg/daily)	Several months	Not needed
Intravenous immunoglobulins (IvIG)	400–500 mg/kg/ daily	5 days (may be repeated after 30 days)	Not needed
Anakinra	1–2 mg/kg daily (maximum 100 mg/day)	Several months	Slow withdrawal of treatment over 3 months or more

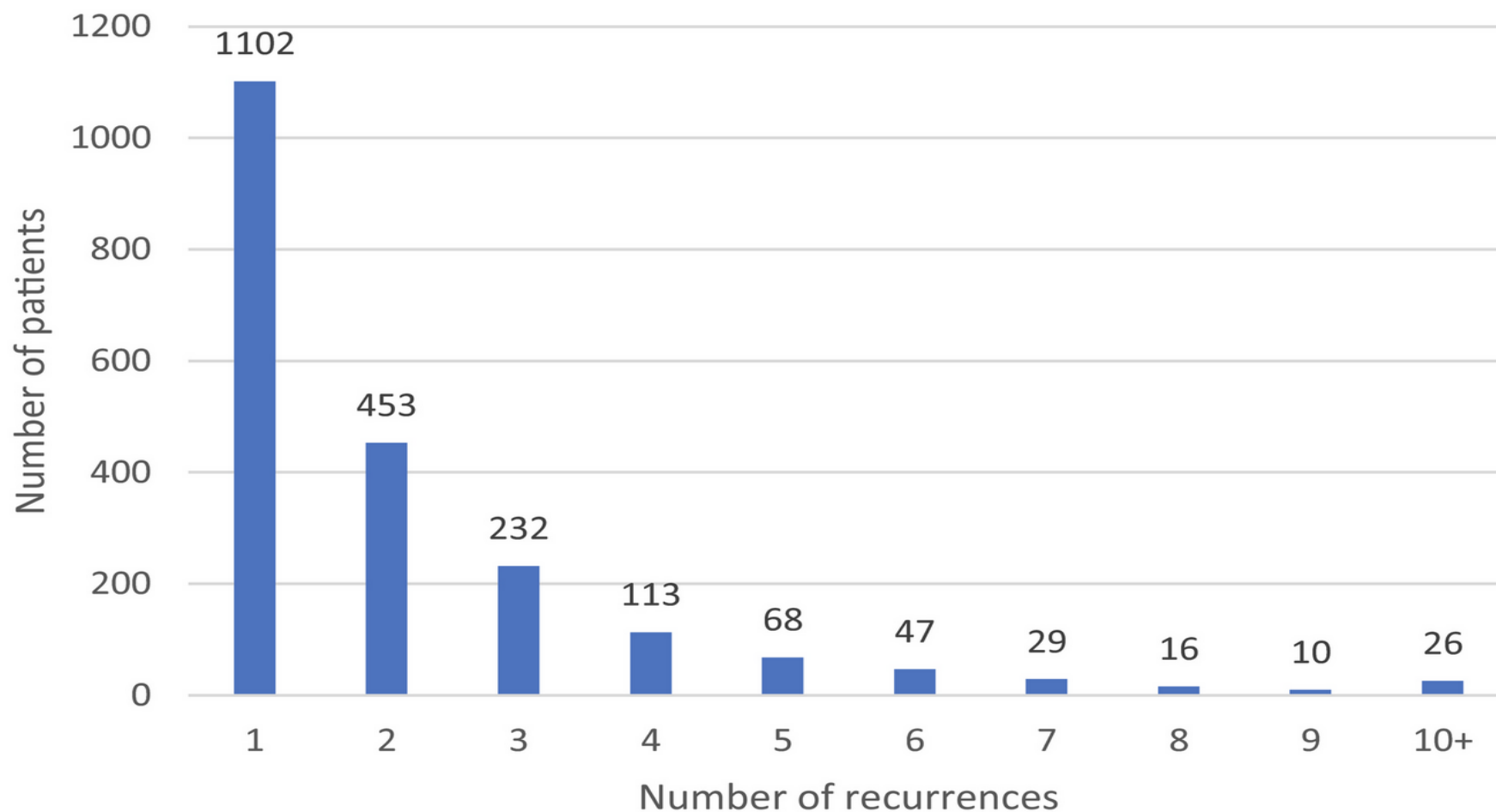
**Calcium and vitamin D supplementation is recommended

Documento di consenso intersocietario ANMCO/AIGO del 2020
Gastroprotezione nei pazienti in terapia antiaggregante e/o anticoagulante

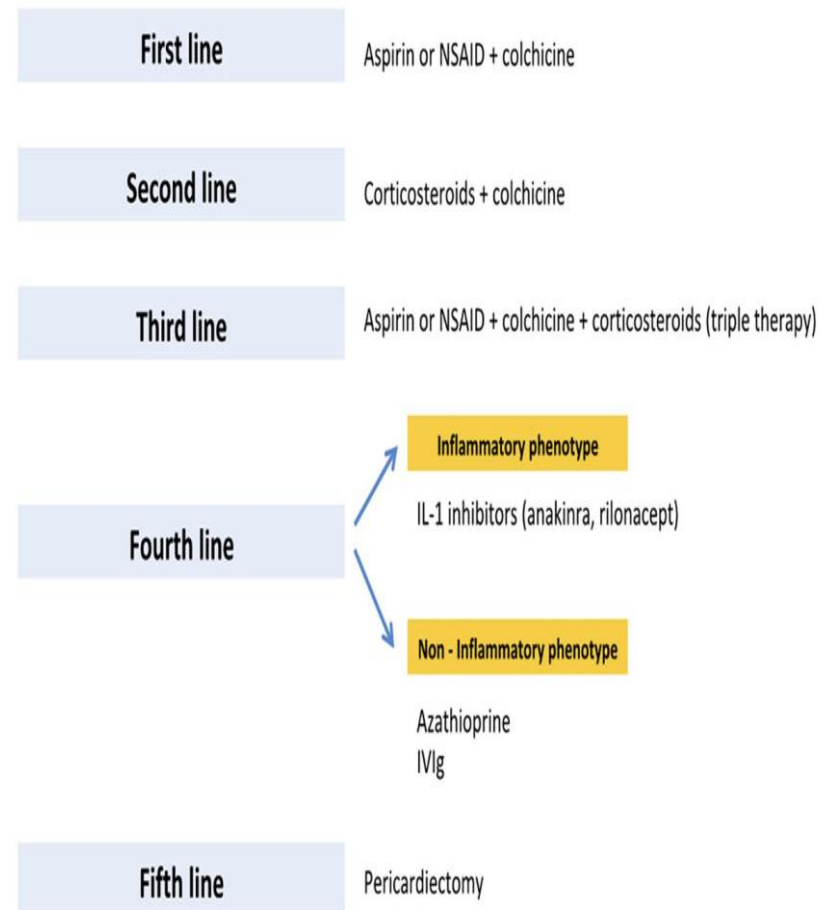
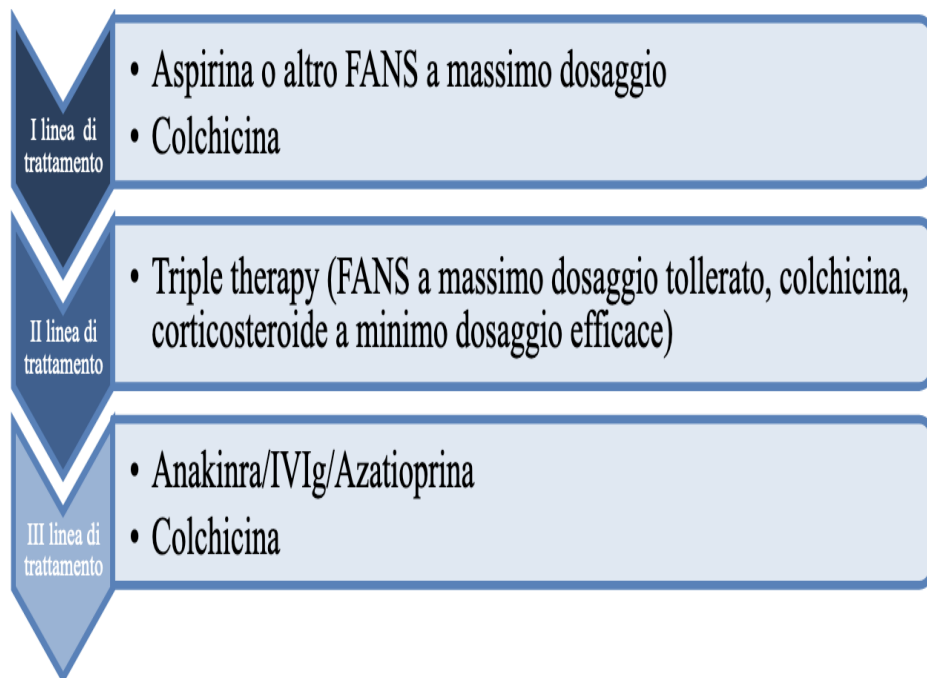
Una gastroprotezione si rende necessaria nei pazienti a rischio aumentato di emorragia. In tal senso, sono stati identificati diversi fattori che predispongono al sanguinamento da antiaggreganti: età > 65 anni, pregressa emorragia digestiva, da ulcera, terapia concomitante con anticoagulanti e/o steroidi, duplice terapia antiaggregante, infezione da *Helicobacter Pylori*

Per quanto concerne la gastroprotezione da antiaggreganti, la terapia più efficace è quella con PPI a dosaggio standard. Pertanto, la gastroprotezione in corso di terapia antiaggregante va eseguita in tutti i soggetti a rischio. Tuttavia, occorre rilevare che questa non è efficace nel prevenire il sanguinamento da erosioni dell'intestino tenue (enteropatia da ASA-FANS) né quello da angiodisplasie o diverticoli del colon

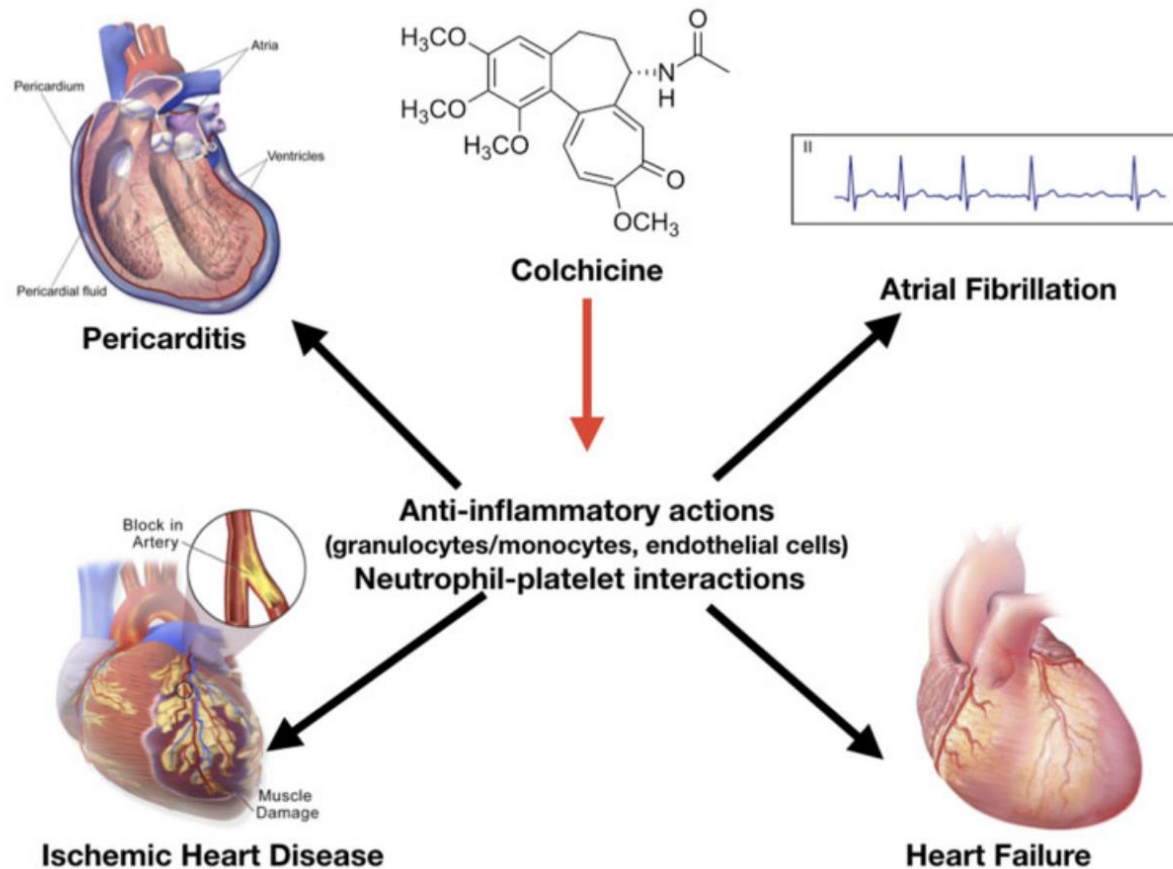
Recurrence of pericarditis despite of optimal RP Treatment



Recurrence of pericarditis despite of optimal RP Treatment



Colchicine use in cardiology

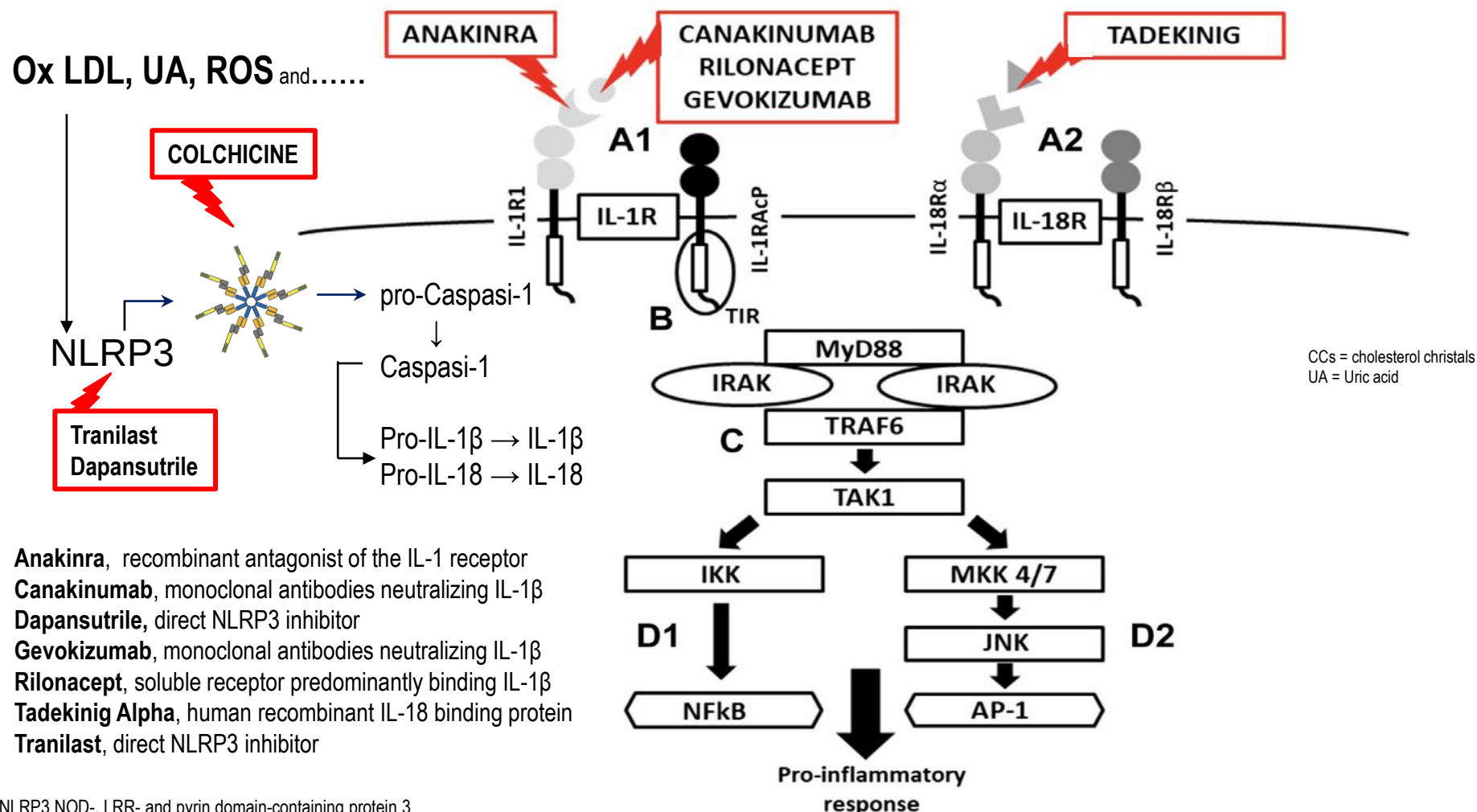


Colchicine use in RP

Study	Study design	Dosing	Clinical setting	Patients	Main results
COPE trial ²³ (2005)	Randomized trial (open-label)	Colchicine, 1 mg on first day, followed by 0.5 mg daily (if <70 kg) or 1 mg twice daily followed by 0.5 mg twice daily (if ≥70 kg), for 3 months	Acute pericarditis	120	Reduction of recurrent pericarditis (11% vs. 32%, $P < 0.01$, NNT 5) and symptoms persistence at 72 h (12% vs. 37%, $P < 0.01$)
CORE trial ²⁴ (2005)	Randomized trial (open-label)	Colchicine, 1 mg on first day, followed by 0.5 mg daily (if <70 kg) or 1 mg twice daily followed by 0.5 mg twice daily (if ≥70 kg), for 6 months	First recurrence of pericarditis	84	Reduction of recurrent pericarditis (24% vs. 51%, $P = 0.02$, NNT 4) and symptoms persistence at 72 h (10% vs. 31%, $P = 0.03$)
CORP trial ²⁵ (2011)	Double-blind RCT	Colchicine, 1 mg on first day followed by 0.5 mg daily (if <70 kg) or 1 mg twice daily followed by 0.5 mg twice daily (if ≥70 kg), for 6 months	First recurrence of pericarditis	120	Reduction of recurrent pericarditis (24% vs. 55%, $P < 0.01$) and symptoms persistence at 72 h (23% vs. 53%, $P < 0.01$)
ICAP trial ²⁶ (2013)	Double-blind RCT	Colchicine, 0.5 mg daily (if <70 kg) or 0.5 mg twice daily (if ≥70 kg), for 3 months	Acute pericarditis	240	Reduction of recurrent or incessant pericarditis (17% vs. 37%, $P < 0.01$, NNT 4) and symptoms persistence at 72 h (19% vs. 40%, $P < 0.01$)
CORP-2 trial ²⁷ (2014)	Double-blind RCT	Colchicine, 0.5 mg daily (if <70 kg) or 0.5 mg twice daily (if ≥70 kg), for 6 months	Recurrent pericarditis (second or subsequent recurrence)	240	Reduction of recurrent pericarditis (22% vs. 42%, $P < 0.01$, NNT 5)
Sambola et al. ²⁸ (2019)	Randomized trial (open label)	Colchicine, 0.5 mg twice daily (if <70 kg) or 1 mg twice daily (if ≥70 kg), for 3 months	Acute pericarditis	110	Failure to reduce recurrent pericarditis (13% vs. 8%, $P = \text{NS}$)

--

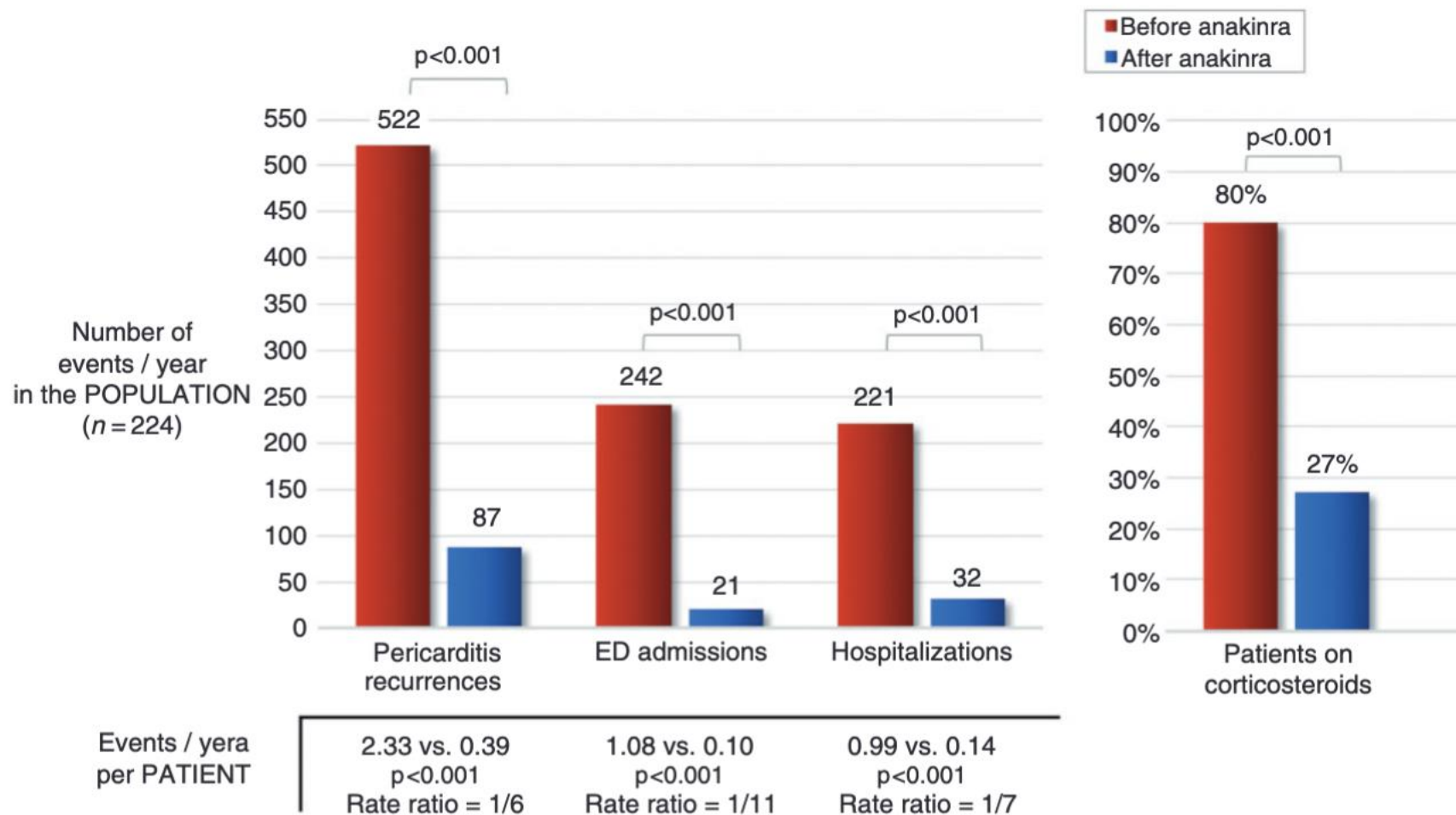
Ox-LDL activation of inflammasome and IL-1



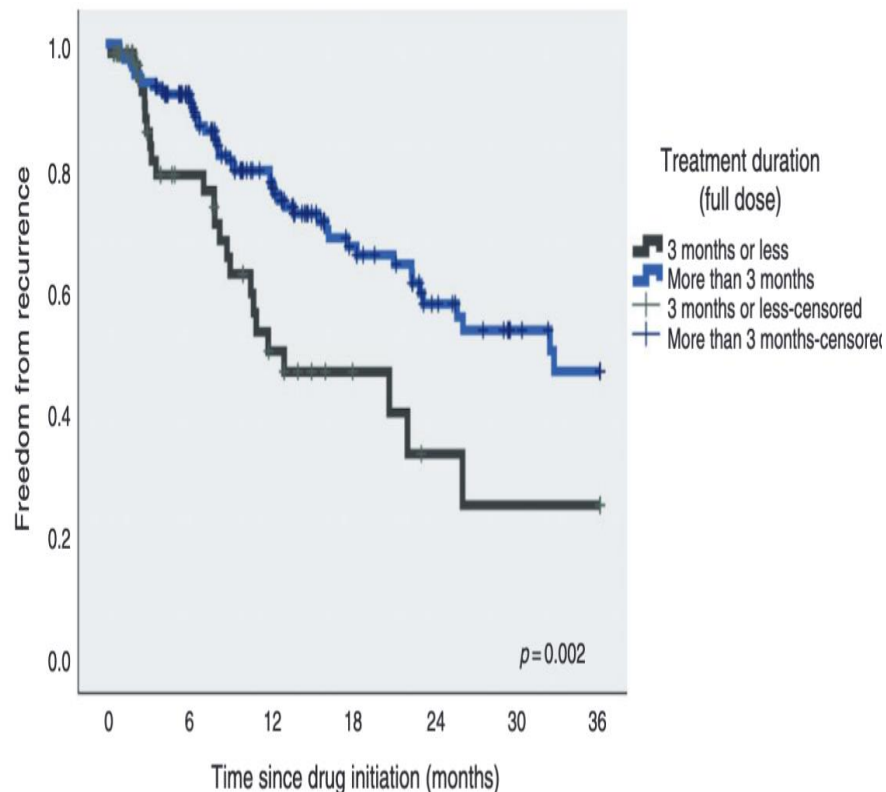
NLRP3 NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3

TIR Toll/Interleukin-1 Receptor domain, MyD88 Myeloid Differentiation primaryresponse 88, IRAK Interleukin-1 Receptor Associated kinase, TRAF6 TNF Receptor Associated Factor 6, TAK1 Transforming growth factor beta-Activated kinase 1, IKK NFκB Inhibitor kinase, NFκB Nuclear Factor Kappa B, MAPMitogen Activated Protein kinase, JNK c-Jun N-terminal kinase AP1 Activator Protein 1

Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study

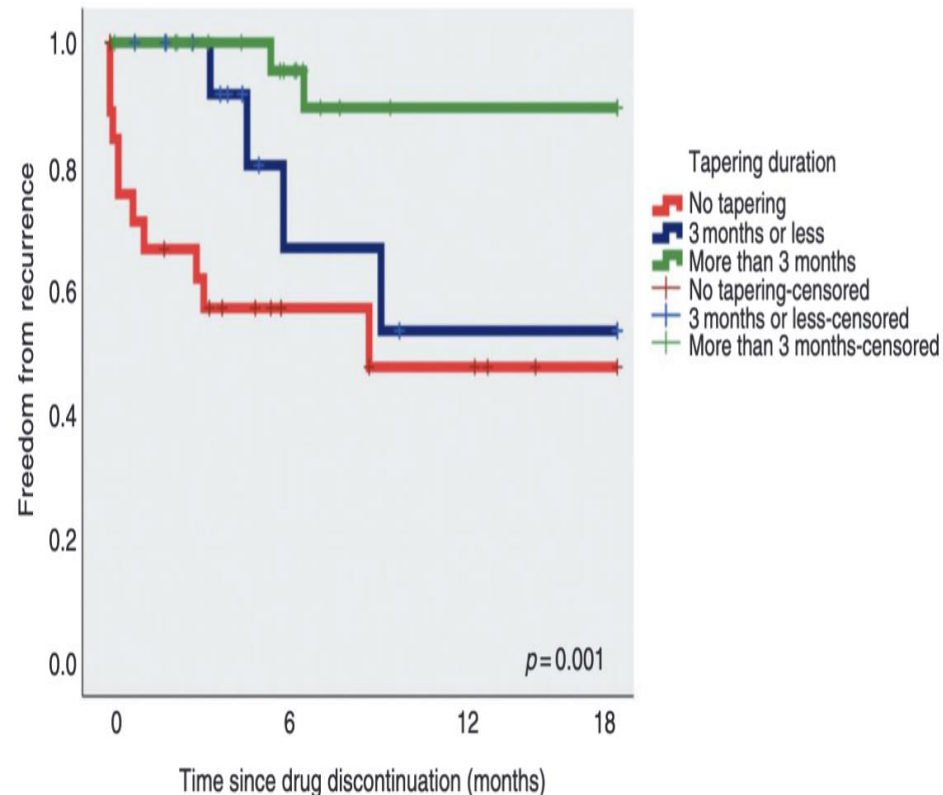


Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study



Patients at risk

224	160	97	56	35	21	16
-----	-----	----	----	----	----	----

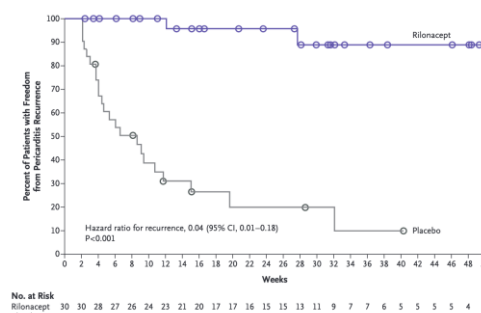


Patients at risk

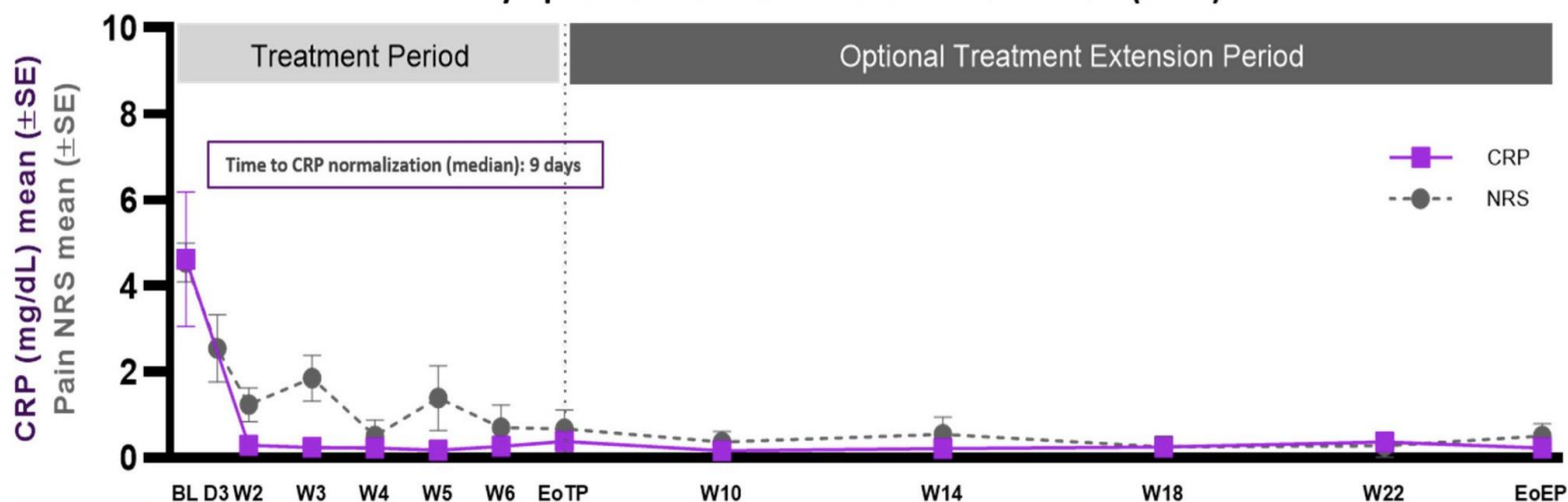
135	65	38	25
-----	----	----	----

Rilonacept for corticosteroid-dependent pericarditis

RHAPSODY



Symptomatic RP Patients with Elevated CRP* (n=13)

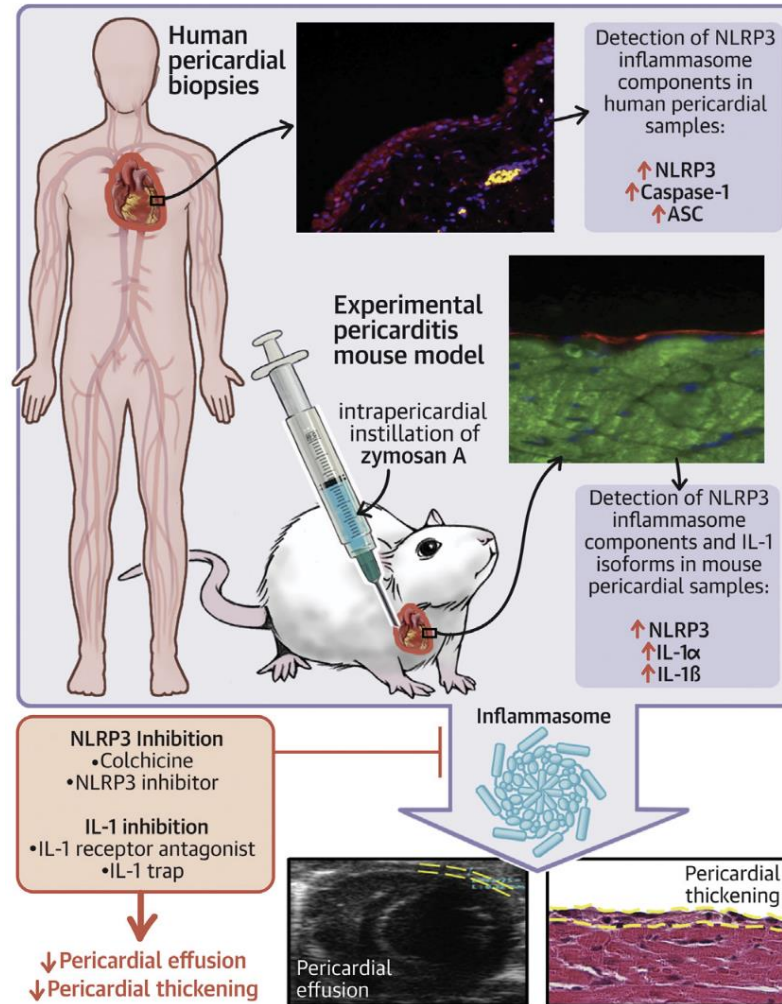


CRP	# of Patients	13	11	13	8	12	7	12	11	10	7	11	12
	CRP Mean	4.62	0.29	0.23	0.22	0.17	0.27	0.38	0.16	0.22	0.25	0.37	0.22
Pain NRS	# of Patients	13	11	13	8	13	10	9	11	11	8	11	12
	Pain Mean	4.5	2.5	1.2	1.8	0.5	1.4	0.7	0.4	0.5	0.3	0.3	0.5

Canakinumab for corticosteroid-dependent pericarditis

	Initial dose	Tapering	Side effects	Pediatric population	Pregnancy	Available evidence	Price/vial
Anakinra	RRP or post-pericardiotomy RP: 1–2 mg/kg/daily up to 100 mg/daily [23]	Gradual tapering is suggested after 6 months (e.g. – 100 mg/week every month till 300 mg/weekly, and then – 100 mg/week every 2–3 months). Continue concomitant colchicine therapy, avoid corticosteroids [23]	Local reaction at the injection site; asymptomatic elevation of transaminases [23, 24]	Children with IRP have been treated successfully with anakinra [25, 26] Dose: 1–2 mg/kg/day (up to 100 mg/day). Overall, no serious side effects were observed in this patient population [27]	No data on the efficacy and safety of IL-1 inhibitors during pregnancy	Case series; Case reports; RCT (AIRTRIP trial) [24] The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study [28]	54 \$
Canakinumab	Recurrent rheumatic disease-associated pericarditis: 150 mg/month [29]	Not reported	Not reported	One case report of unsuccessful use of canakinumab in a child with IRP [30] One case report of successful treatment with canakinumab in a child with IRP [27]	No data on the efficacy and safety of IL-1 inhibitors during pregnancy	Case report; Case series	16.000 \$
Rilonacept	RRP or post-pericardiotomy RP: 320 mg once, then 160 mg weekly	Not reported	Local reaction at the injection site, skin abscess, chest pain [31]	Not available	No data on the efficacy and safety of IL-1 inhibitors during pregnancy	A multicenter phase 2 clinical trial	6000 \$

Colchicine resistance



La **pericardite ricorrente** fa meno paura

Le nuove **soluzioni terapeutiche**

La **pericardite ricorrente** fa meno paura

Le nuove **soluzioni terapeutiche**

La **pericardite idiopatica ricorrente** è una **malattia autoinfiammatoria**,
sensibile alla colchicina ed al trattamento antiinfiammatorio

La pericardite ricorrente fa meno paura

Le nuove soluzioni terapeutiche

La pericardite idiopatica ricorrente è una malattia autoinfiammatoria, sensibile alla colchicina ed al trattamento antiinfiammatorio

L'adozione di una terapia fondata sulla colchicina + NSAIDs o(e) steroidi e guidata dai marcatori di flogosi è efficace nel prevenire le recidive di pericardite. Non sempre, però, tale terapia viene messa in essere nelle dosi e nei tempi dovuti; mentre un certo numero di pazienti va incontro comunque a recidive

La pericardite ricorrente fa meno paura

Le nuove soluzioni terapeutiche

La pericardite idiopatica ricorrente è una malattia autoinfiammatoria, sensibile alla colchicina ed al trattamento antiinfiammatorio

L'adozione di una terapia fondata sulla colchicina + NSAIDs o(e) steroidi e guidata dai marcatori di flogosi è efficace nel prevenire le recidive di pericardite. Non sempre, però, tale terapia viene messa in essere nelle dosi e nei tempi dovuti; mentre un certo numero di pazienti va incontro comunque a recidive

Alcuni pazienti sono steroide-dipendenti, altri colchicino-resistenti, altri ancora entrambe le cose. In questi casi, Anakinra e Rilonacept hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri. Canakinumab, l'unico farmaco indicato nella resistenza alla colchicina, potrebbe avere un ruolo laddove Anakinra e Rilonacept non possano essere usati

