

LA PERICARDITE RICORRENTE FA MENO PAURA. LE NUOVE SOLUZIONI TERAPEUTICHE

R. Del Pinto, C. Ferri

Università degli Studi dell'Aquila, Dipartimento di Medicina Clinica,
Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente.
UOC Medicina Interna e Nefrologia e Centro di Eccellenza
ESH di Ipertensione Arteriosa e Prevenzione Cardiovascolare
Ospedale Regionale S. Salvatore, L'Aquila.

Abstract

La pericardite è una comune affezione infiammatoria a carico dei foglietti pericardici, risultante da una varietà di stimoli che innescano una risposta immunitaria stereotipata. Generalmente autolimitantesi, tale condizione può essere gravata da un significativo rischio di complicanze acute e di recidive, con tassi di ricorrenza che riguardano fino al 30% dei pazienti, soprattutto in caso di ritardo diagnostico e terapeutico. Le opzioni terapeutiche nelle forme ricorrenti, inizialmente fondate solo sull'impiego di farmaci tradizionali come la colchicina, i Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) ed i corticosteroidi, si sono recentemente arricchite di nuove molecole, come i bloccanti dell'InterLeuchina-1 (IL-1) anakinra e rilonacept, particolarmente indicati nelle forme refrattarie dipendenti da corticosteroidi. Altre possibilità terapeutiche di pertinenza medica nella malattia refrattaria includono azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetile ed immunoglobuline per via endovenosa. Questa breve revisione narrativa si propone di ricapitolare le strategie di trattamento della pericardite ricorrente alla luce delle più aggiornate evidenze e raccomandazioni.

La pericardite ricorrente si definisce con la ricomparsa, dopo un periodo libero da malattia della durata di almeno 4-6 settimane, di sintomi e segni tipici di infiammazione pericardica in individui con precedente episodio di malattia acuta¹. Si manifesta in percentuale variabile dal 15 al 30% dei casi a seguito di un primo attacco di pericardite acuta¹ e fino ad oltre la metà dei casi non inizialmente trattati con colchicina², soprattutto se trattati con corticosteroidi, caratterizzandosi quindi come una delle complicanze più frequenti della malattia acuta.

In termini etiopatogenetici, si ritiene che la pericardite ricorrente sia un fenomeno autoinfiammatorio caratterizzato da un'attivazione inappropriata dell'immunità innata³, con ruolo preminente della famiglia di citochine dell'Interleuchina-1 (IL-1)⁴, spesso riconducibile ad un trattamento inadeguato della forma acuta. A supporto di tale ipotesi vi sono elementi quali l'intervallo temporale che intercorre tra l'evento acuto e la ricorrenza, l'evidenza di autoanticorpi aspecifici e la risposta tendenzialmente soddisfacente alla terapia con corticosteroidi. Coerentemente con ciò, il sesso femminile, più suscettibile alle patologie sottese da componente immunologica, è più esposto al rischio di ricorrenza. L'IL-1 α preformata viene rilasciata dalle cellule pericardiche danneggiate o infiammate e può contribuire a propagare l'infiammazione mediante attivazione dell'inflammasoma NLRP3, responsabile di amplificare a cascata la risposta infiammatoria producendo IL-1 β ⁵. I ruoli non ridondanti delle IL-1 α e β nell'infiammazione sottolineano l'importanza di un trattamento mirato ad entrambe le citochine. Ulteriori fattori associati ad un aumentato rischio di ricorrenza includono l'uso precedente di corticosteroidi ed anamnesi positiva per episodi ricorrenti. Una etiologia virale è riportata in percentuale variabile fino al 20%¹. Clinicamente indistinguibile dall'episodio acuto, da cui si discerne su base anamnesica, la pericardite ricorrente viene diagnosticata sulla base dei medesimi criteri clinici, laboratoristici e strumentali raccomandati dalle Linee Guida, comprensivi di esame obiettivo, elettrocardiogramma, ecocardiogramma, radiografia del torace e marcatori sierici di flogosi (Proteina C Reattiva, PCR) e miocardiocitonecrosi (Creatinichinasi, CK; Troponina, Tn), con l'eventuale aggiunta di tomografia assiale computerizzata e/o risonanza magnetica nucleare che, nei casi dubbi o atipici, possono evidenziare edema o aumentata captazione del mezzo di contrasto da parte del pericardio infiammato¹.

Premesso che la terapia dovrebbe essere mirata alla causa, la terapia medica tradizionale della pericardite ricorrente consiste nell'impiego di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS), in genere da ridursi gradualmente nell'arco di 2-4 settimane dopo la risoluzione dei sintomi, in associazione ad almeno 6 mesi di trattamento con colchicina a dosaggio adattato al peso corporeo (0.5 mg una volta al giorno se il peso corporeo <70 kg; 0.5 mg due volte al giorno se $\geq$ 70 kg) (raccomandazioni di classe IA secondo Linee Guida)¹. La colchicina rappresenta, ormai, un caposaldo della terapia della pericardite, tanto nelle forme acute quanto nelle ricorrenze, in quanto sarebbe in grado di migliorare la risposta agli antinfiammatori, aumentare i tassi di remissione e ridurre l'incidenza di recidiva fino al 50%¹. La tripla terapia basata sull'aggiunta dei corticosteroidi a basso dosaggio (es. prednisone 0.2-0.5 mg/kg/giorno) può essere necessaria in caso di risposta incompleta alla combinazione FANS/colchicina per ottenere un pronto controllo dei sintomi in individui in cui la genesi infettiva di patologia sia stata esclusa, ma la riduzione del dosaggio deve avvenire con misurata velocità in tempi ampiamente dilazionati per evitare la ricorrenza di malattia o la sua cronicizzazione¹. In ragione di tali rischi, l'uso dei corticosteroidi a basso dosaggio va limitato a pazienti con indicazioni specifiche (es. malattie infiammatorie sistemiche, sindromi post-pericardiotomiche, gravidanza, pericardite associata all'uso di inibitori dei checkpoint immunitari) o con vere controindicazioni all'uso di FANS, mentre è controindicato l'impiego di corticosteroidi ad alto dosaggio^{1,6}.

È tuttavia possibile che, in una minoranza di casi (5-10%), non si ottenga un'adeguata risposta clinica alle prime due linee di trattamento, sia a causa di resistenza alla terapia che di sviluppo di dipendenza da corticosteroidi⁷. Le opzioni terapeutiche in questi casi comprendono terapie immunosoppressive (es. azatioprina, metotrexato)⁸⁻¹⁰, immunoglobuline endovenose (IVIG)⁷ ed antagonisti dell'IL-1 (es. anakinra)¹¹ e si sono recentemente ampliate con le più recenti evidenze in merito all'uso dell'inibitore dell'IL-1 rilonacept^{5,12}.

L'azatioprina, un farmaco immunosoppressore appartenente alla classe degli analoghi delle purine, si è dimostrata efficace nell'uso a lungo termine (13.6±5.1 mesi) in 46 pazienti (range d'età 11-71 anni, età media 39.7±17.1 anni; 22 maschi) corticosteroide-dipendenti (dosaggio medio di prednisone 1.2±0.4 mg/kg/die) con pericardite ricorrente (almeno 2 recidive)⁸. Durante terapia con azatioprina al dosaggio di 1.5-2.5 mg/kg/die, l'84.7% risultava responsivo al trattamento e riusciva a ridurre gradualmente lo steroide fino alla completa sospensione dopo 4-12 mesi, con assenza di recidive nel 63% dei pazienti, mentre il 15.2% risultava resistente al trattamento (più di 3 recidive). Il 58.6% dei pazienti ha potuto interrompere l'azatioprina senza incorrere in recidive dopo una media di 14.6±4.1 mesi di trattamento. Il farmaco risultava globalmente ben tollerato, con lieve e transitoria epatotossicità nel 10.8% dei casi, leucopenia nel 6.5% e sintomi gastrointestinali nello 0.9%. L'azatioprina è da considerarsi principalmente un agente risparmiatore di corticosteroidi ad azione lenta, utile per controllare la malattia per un follow-up a lungo termine, nonché preferibile in prima istanza rispetto ad altri farmaci di terza linea, in ragione dei costi più contenuti¹.

L'uso delle IVIG nelle forme refrattarie di pericardite ricorrente (n. medio di 3 recidive) è stato esaminato in una recente metanalisi di 17 report, per un totale di 30 pazienti (47% con pericardite idiopatica, 43% associata a malattie infiammatorie sistemiche, 10% con forme infettive)⁷. La posologia standard riportata si attestava su 400-500 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi, con eventuali cicli aggiuntivi in relazione alla risposta clinica. Dopo un follow-up medio di circa 33 mesi, la percentuale di pazienti che non aveva sperimentato recidive si attestava al 73.3%, mentre i casi recidivanti (26.6%) si erano verificati dopo il primo ciclo di IVIG; il 16.6% dei pazienti era ancora in terapia con corticosteroidi alla fine del follow-up. Il trattamento non era gravato da complicanze gravi e l'effetto indesiderato maggiormente descritto era la cefalea (3% dei casi)⁷.

Anakinra è un inibitore ricombinante del recettore dell'IL-1 prodotto in cellule di *Escherichia coli* mediante la tecnologia del DNA ricombinante, in grado di antagonizzare sia l'IL-1 α rilasciata dalle cellule pericardiche che l'IL-1 β prodotta dalle cellule infiammatorie. Dopo le prime evidenze da casistiche isolate, un trial clinico di sospensione randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo (Anakinra – Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis trial, AIRTRIP) è stato condotto su 21 pazienti affetti da pericardite ricorrente (almeno 3 recidive) cortico-dipendente e colchicino-resistente¹¹. Il farmaco è stato somministrato al dosaggio di 2 mg/kg/die sottocute (massimo 100 mg/die) per 2 mesi; ottenuta la risoluzione del quadro clinico, i pazienti sono stati poi randomizzati a continuare anakinra (n. 11) o a ricevere placebo (n. 10) per 6 mesi o fino a recidiva di pericardite. Dopo un follow-up medio di 14 mesi, si è osservata una netta differenza a favore di anakinra in termini

di tasso di incidenza di pericardite ricorrente (-1.95%; intervallo di confidenza al 95%: da -3.3% a -0.6%). Nel gruppo placebo, il tempo mediano di riacutizzazione è stato di 72 giorni dopo la randomizzazione (intervallo interquartile: 64-150), indicando che la metà dei pazienti assegnati al placebo aveva sperimentato riacutizzazioni 72 giorni dopo la randomizzazione. Di converso, più della metà dei pazienti randomizzati a proseguire anakinra era ancora esente da recidive al termine dello studio a 180 giorni ($p < 0.001$). Il 95.2% dei pazienti trattati con anakinra ha manifestato reazioni cutanee locali transitorie, il 14.3% aumento delle transaminasi, mentre il 4.8% ha manifestato herpes zoster tale da necessitare la sospensione temporanea del farmaco. L'efficacia e la sicurezza del farmaco sono state confermate da dati provenienti dal registro IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis), a cui hanno finora collaborato 14 centri di riferimento per le malattie del pericardio da 6 diversi Paesi, per un totale di 224 pazienti (46 ± 14 anni, 63% donne, 75% con pericardite idiopatica)⁹. Dopo un tempo mediano di trattamento di 6 mesi (range 3-12), anakinra ha ridotto di 6 volte la ricorrenza di pericardite (da 2.33 a 0.39 riacutizzazioni per paziente all'anno), di 11 volte gli accessi in Pronto Soccorso (da 1.08 a 0.10 accessi per paziente all'anno), di 7 volte i ricoveri ospedalieri (da 0.99 a 0.13 ricoveri per paziente all'anno) ed ha significativamente ridotto la dipendenza da corticosteroidi (dall'80% al 27%, $p < 0.001$). Una durata di trattamento a pieno dosaggio per oltre 3 mesi, seguita da una riduzione graduale del dosaggio per un periodo superiore a 3 mesi, costituiva lo schema terapeutico associato al minor rischio di recidiva. Gli eventi avversi, comunque non gravi, consistevano principalmente in reazioni cutanee transitorie al sito di iniezione (38%), artromialgie (6%), rialzo delle transaminasi (3%), infezioni cutanee e respiratorie (3%) e neutropenia (1%). Ulteriori evidenze supportano l'efficacia di anakinra in pazienti resistenti o intolleranti a FANS, prednisone, colchicina e ad almeno un farmaco immunosoppressivo o immunomodulatore come azatioprina, metotrexato, plaquenil o IVIG¹³. Anakinra è attualmente prescrivibile in Italia per le forme di pericardite ricorrente cortico-dipendente e colchicino-resistente al dosaggio di 2 mg/kg/die (massimo 100 mg/die) sottocute, anche in associazione alla colchicina, ed il trattamento va protratto per almeno 3-6 mesi, seguito da una graduale riduzione del dosaggio. Il controllo dei sintomi avviene rapidamente già dopo la prima-seconda somministrazione, consentendo di ridurre e poi sospendere in sicurezza la terapia corticosteroidica concomitante. È importante ricordare che anakinra deve essere evitato nei pazienti immunocompromessi e nei pazienti con un'infezione attiva. Inoltre, la somministrazione concomitante di vaccini deve essere evitata¹⁴.

La maggiore novità nel trattamento della pericardite ricorrente è rappresentata dal rilonacept^{5,12}. Si tratta di una proteina di fusione dimerica a lunga durata d'azione prodotta con la tecnologia "cytokine trap" e dotata di un'elevata affinità sia per l'IL-1 β che per l'IL-1 α . I risultati di un recente studio pilota di fase II in aperto a braccio singolo attivo hanno mostrato che rilonacept determina un rapido e duraturo beneficio clinico e laboratoristico in pazienti adulti con pericardite ricorrente (≥ 2 recidive) idiopatica o postpericardiotomica, o dipendente da corticosteroidi¹². I partecipanti allo studio (n. 25, età media 42.8 ± 10.5 anni, 60% donne) sono stati trattati con rilonacept al dosaggio di carico di 320 mg sottocute, seguito da un dosaggio di mantenimento settimanale di 160 mg sottocute, per un periodo di 6 settimane; per svezzare dalla

terapia di base, a questa fase faceva seguito un periodo opzionale di 18 settimane di estensione del trattamento. I risultati hanno evidenziato una riduzione media del dolore di 4 punti su una scala numerica di 11 (punteggio basale e finale: 4.5 e 0.7, rispettivamente) ed una riduzione sostenuta della PCR (da 4.62 mg/dL al basale a 0.38 mg/dL alla fine del trattamento). In parallelo, si è osservata una diminuzione delle recidive annuali di pericardite. Il prednisone è stato interrotto con successo nell'84.6% dei pazienti che ne ricevevano al basale ed è stato almeno scalato di dosaggio in tutti i pazienti dipendenti. Lo studio ha registrato un unico evento avverso grave di natura infettiva che ha comportato l'interruzione di rilonacept.

I risultati dello studio multicentrico randomizzato di sospensione di fase 3 in doppio cieco RHAPSODY (Rilonacept Inhibition of Interleukin-1 Alpha and Beta for Recurrent Pericardite: a Pivotal Symptomatology and Outcomes Study) hanno poi confermato l'efficacia di rilonacept nella rapida risoluzione degli episodi ricorrenti di pericardite e nella significativa riduzione del rischio di recidiva rispetto al placebo⁵. Lo studio, condotto su un totale di 86 pazienti con sintomi acuti di pericardite ricorrente obiettivati su una scala numerica (0-10, con dolore crescente all'aumentare del punteggio) e con segni di infiammazione sistemica (PCR elevata) in corso di terapia standard (FANS, colchicina, prednisone), prevedeva una prima fase di 12 settimane in cui rilonacept si sostituiva alla terapia di base, ed una seconda fase in cui gli individui responsivi a terapia (n. 61) venivano randomizzati in rapporto 1:1 a proseguire rilonacept 160 mg (n. 30) o ricevere placebo (n. 31), entrambi in monosomministrazione settimanale in assenza di altra terapia, per una durata mediana complessiva di 9 mesi (range: 3-14 mesi). Il tempo mediano di risposta al dolore è stato di 5 giorni (IC 95%: 4-6 giorni), e quello di normalizzazione della PCR di 7 giorni (IC 95%: 5-8 giorni), con completo svezzamento dai corticosteroidi con rilonacept. Il rischio di pericardite recidivante nella seconda fase era significativamente inferiore negli individui randomizzati a ricevere rilonacept (7%) rispetto a quelli assegnati a placebo (74%) (hazard ratio 0.04, IC 95% 0.01-0.18; $p < 0.001$ al log-rank test). Il beneficio osservato con rilonacept era indipendente dalla terapia pregressa. Le reazioni avverse al sito di iniezione (34% dei pazienti) e le infezioni del tratto respiratorio superiore (23% dei pazienti) costituivano le reazioni indesiderate più comuni a rilonacept; complessivamente, nei due bracci di trattamento gli eventi avversi seri sono stati 5, di cui nessuno fatale.

Sulla base di tali evidenze, si può affermare che l'armamentario contro la pericardite ricorrente colchicino-resistente, cortico-dipendente non infettiva si sia arricchito di nuove ed efficaci opzioni mirate ai meccanismi patogenetici della patologia, il cui impiego deve tuttavia essere ponderato, oltre che sulla valutazione dei costi, anche - e soprattutto - sulla stima dei rischi, se necessario attraverso la consultazione di esperti multidisciplinari, senza trascurare il coinvolgimento attivo del paziente e dei suoi caregiver durante il trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015; 36(42):2921-64
- 2) Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9936):2232-7
- 3) Caforio ALP, Brucato A, Doria A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart* 2010; 96(10):779-84
- 4) Dinarello CA, Simon A, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(8):633-52
- 5) Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med* 2021; 384(1):31-41
- 6) Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of Acute and Recurrent Pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(1):76-92
- 7) Imazio M, Lazaros G, Picardi E, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: a systematic review of all published cases. *J Cardiovasc Med* 2016; 17(4):263-9
- 8) Vianello F, Cinetto F, Cavarero M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol* 2011; 147(3):477-8
- 9) Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(9):956-64
- 10) Peiffer-Smadja N, Domont F, Saadoun D, Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun Rev* 2019; 18(6):621-6
- 11) Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(18):1906-12
- 12) Klein AL, Lin D, Cremer PC, et al. Efficacy and safety of rilonacept for recurrent pericarditis: results from a phase II clinical trial. *Heart [Internet]* 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317928>
- 13) Dagan A, Langevitz P, Shoenfeld Y, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy: a preliminary experience in seven patients. *Autoimmun Rev* 2019; 18(6):627-31
- 14) Correia ET de O, Dos Santos Barbeta LM, de Almeida JPCL, Mesquita ET. Anakinra in Recurrent Pericarditis: Current Evidence on Clinical Use, Effectiveness, and Safety. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 76(1):42-9