

Gli antagonisti dell'interleuchina-1: una nuova classe di farmaci per il trattamento della pericardite ricorrente. Una guida pratica per il cardiologo clinico

Massimo Imazio¹, George Lazaros², Marco Gattorno³, Antonio Abbate⁴, Antonio Brucato⁵

¹Cardiologia, Dipartimento Cardiotoracico, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale (ASUFC), Udine

²1a Cardiologia Clinica, Università Nazionale e Kapodistrian di Atene, Scuola di Medicina, Ospedale Generale Hippokration, Atene, Grecia

³Pediatria, Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁴VCU Pauley Heart Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

⁵Università di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomediche "Sacco", Ospedale Fatebenefratelli, Milano

Anti-interleukin (IL)-1 agents have been developed for the treatment of autoinflammatory diseases characterized by overproduction of IL-1. Idiopathic recurrent pericarditis with inflammatory phenotype (fever, leukocytosis, and elevation of C-reactive protein) has similar features and responds well to this treatment. At present, in Italy, prescription of anakinra is possible for idiopathic recurrent pericarditis with corticosteroid dependence and colchicine resistance. Anakinra is a recombinant antagonist of IL-1 receptor and blocks either IL-1 α (released from pericardial cells) or IL-1 β (derived for inflammatory cells, during pericarditis). Anakinra is prescribed at the dose of 2 mg/kg/day subcutaneously up to 100 mg/day subcutaneously for at least 3 to 6 months with subsequent tapering. Anakinra allows a quick control of symptoms after 1-2 doses and a fast and safe tapering and withdrawal of corticosteroids. Colchicine can be used together with anakinra. The most common side effect is represented by local skin injection site reactions after 1-2 weeks of therapy. These reactions are usually transient and can be treated by anti-histamines and topical corticosteroids. Less common side effects include elevation of transaminases (4-5%), cutaneous or respiratory infections (2-3%), and leukopenia (1-3%). Side effects are rarely responsible for permanent discontinuation of therapy. The aim of the present review is to provide a practical guide on the use of these drugs for cardiologists, who are often not familiar with this new therapy for pericarditis.

Key words. Anakinra; Anti-IL-1 agents; Canakinumab; Interleukin-1; Pericarditis; Recurrent pericarditis; Rilonacept; Treatment.

G Ital Cardiol 2021;22

INTRODUZIONE

La pericardite ricorrente rappresenta una delle complicanze più comuni e temibili della pericardite interessando dal 15% al 30% dei pazienti dopo un primo episodio di pericardite acuta¹ e oltre il 40% dopo una prima recidiva². Si definisce come pericardite ricorrente una ripresa della malattia dopo un intervallo libero di malattia di almeno 4-6 settimane tale da permettere il completamento della terapia dell'episodio iniziale, inclusa la riduzione graduale delle terapie antinfiammatorie³⁻⁵.

Nel 5-10% dei pazienti con pericardite ricorrente, le terapie antinfiammatorie convenzionali basate sull'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), della colchicina ed

eventualmente anche dei farmaci corticosteroidi non sono in grado di controllare la malattia e prevenire le recidive^{3,4}. Non è infrequente che questi pazienti divengano cortico-dipendenti, ossia incapaci di ridurre o sospendere la terapia corticosteroidica, e colchicino-resistenti, ossia incapaci di controllare la malattia e prevenire le recidive con la colchicina^{5,6}. Le attuali linee guida europee per il trattamento della pericardite ricorrente prevedono diversi livelli di trattamento (Figura 1): vengono proposti come trattamenti di primo livello i FANS ad alte dosi e la colchicina a bassa dose, seguiti dai farmaci corticosteroidi⁷. In caso di fallimento di FANS, colchicina e corticosteroidi, le linee guida pongono sullo stesso livello azatioprina, immunoglobuline umane ed anakinra (Tabella 1, classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C). L'azatioprina è un vecchio farmaco immunosoppressivo utilizzato per lo più nelle forme ricorrenti cortico-dipendenti per ridurre la dose di corticosteroidi necessari ed in genere efficace in una fase cronica di malattia. Tuttavia l'evidenza a supporto di questa terapia si basa su studi osservazionali di dimensioni limitate⁸. Le immunoglobuline umane sono ricavate da pool di donatori sani e contengono anticorpi che possono favorire l'eliminazione di agenti infettivi o modulare la risposta immunitaria, mitigando i meccanismi autoimmunitari eventualmente implicati

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 22.01.2021; nuova stesura 28.02.2021; accettato 02.03.2021.

Gli autori dichiarano di essere stati membri di Advisory Board per Sobi (anakinra) e Kiniksa (rilonacept).

Per la corrispondenza:

Dr. Massimo Imazio Cardiologia, Dipartimento Cardiotoracico, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale (ASUFC), Piazzale Santa Maria della Misericordia 15, 33100 Udine
e-mail: massimo_imazio@yahoo.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. La pericardite ricorrente rappresenta una frequente complicanza di difficile trattamento specialmente nelle forme corticoidipendenti e colchicino-resistenti. Una nuova classe di farmaci è stata proposta per il trattamento delle forme a fenotipo infiammatorio con aumento dei livelli sierici della proteina C-reattiva, dopo fallimento delle terapie tradizionali.

Aspetti controversi. Attualmente non è chiaro se questi farmaci potranno sostituirsi ai trattamenti convenzionali e specialmente ai farmaci corticosteroidi prevenendone l'uso ed i frequenti effetti collaterali. La terapia con farmaci anti-interleuchina (IL)-1 richiede una lenta e graduale riduzione della dose, ma non è noto quale sia lo schema migliore da adottare.

Prospettive. I farmaci anti-IL-1 rappresentano una nuova classe di farmaci per la pericardite ricorrente che potrebbe presto sostituire i farmaci corticosteroidi. La comprensione della fisiopatologia dell'IL-1 nella pericardite ricorrente ha permesso di avviare la terapia personalizzata anche per la pericardite a fenotipo infiammatorio.

nella patogenesi della malattia⁹. Sono state utilizzate in studi osservazionali limitati e mai in trial randomizzati⁹. In molti soggetti con pericardite ricorrente, la malattia si presenta con manifestazioni infiammatorie importanti (febbre, leucocitosi, aumento della proteina C-reattiva, versamenti pericardici e/o pleurici) condividendo alcune caratteristiche tipiche delle malattie autoinfiammatorie, gruppo di malattie ereditarie ad insorgenza per lo più in età pediatrica o giovanile determinate da alterazioni genetiche, solo parzialmente note, che coinvolgono i meccanismi dell'immunità innata causando un'attivazione sproporzionata dei meccanismi infiammatori in risposta a diversi stimoli, come stress fisico o un'infezione concomitante^{10,11}. Il prototipo di queste malattie è rappresentato dalla febbre familiare mediterranea (FFM), che è la malattia autoinfiammatoria più comune, e deve il suo nome alla presenza soprattutto nelle popolazioni del Sud-Est del Mediterraneo. La malattia è monogenica a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni del gene MEFV che codifica per la pirina. Nei leucociti, le mutazioni causano un aumento della funzione della pirina, una proteina che attiva in modo incontrollato l'inflammasoma (Figura 2), un complesso citoplasmatico di proteine che si assemblano in presenza di stimoli proinfiammatori generando interleuchine (IL) pro-infiammatorie, la principale delle quali è rappresentata dall'IL-1^{10,11}. La malattia si manifesta come polisierosite ricorrente e può presentarsi con pericarditi ricorrenti.

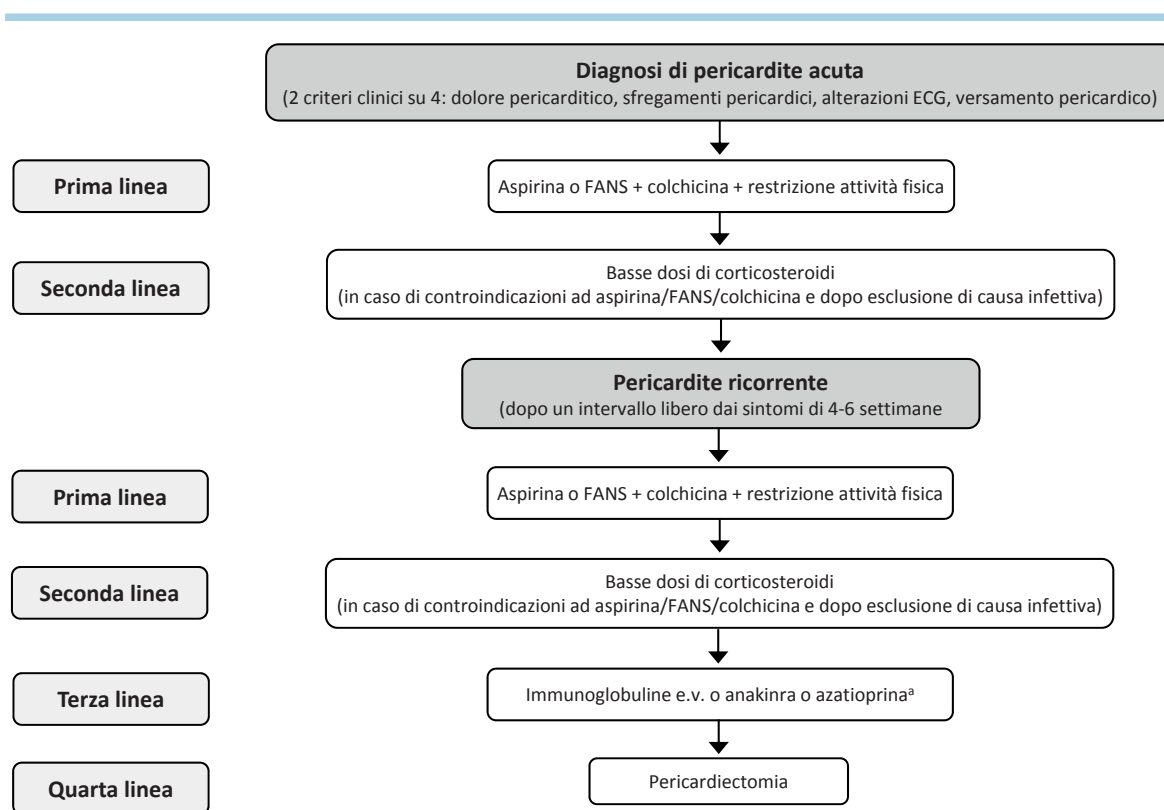


Figura 1. Algoritmo terapeutico della pericardite ricorrente secondo le linee guida europee⁷.

FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.

^aL'azatioprina è un agente risparmiatore di steroidi che ha un inizio d'azione lento rispetto alle immunoglobuline e all'anakinra. Considerazioni di ordine economico potrebbero favorire l'opzione a più basso costo (azatioprina), riservando le soluzioni più costose (immunoglobuline ed anakinra) ai casi refrattari.

Tabella 1. Farmaci raccomandati per la pericardite ricorrente secondo le linee guida europee 2015⁷.

Farmaco	Meccanismo d'azione	Dose iniziale	Durata della terapia	Livello di evidenza*
Aspirina	Inibizione della COX	Dose piena ogni 8 h (es. 750-1000 mg tid)	Almeno 1-2 settimane	B
Ibuprofene	Inibizione della COX	600-800 mg tid	Almeno 1-2 settimane	B
Indometacina	Inibizione della COX	25-50 mg tid	Almeno 1-2 settimane	B
Colchicina	Inibizione non specifica dell'inflammasoma e di diverse funzioni leucocitarie	0.5 mg bid o 0.5 mg se <70 kg	3 mesi (pericardite acuta) 6 mesi (recidive)	A
Corticosteroidi	Mimano l'effetto del cortisolo	0.2-0.5 mg/kg di prednisone o corticosteroide equivalente	Almeno 2 settimane (pericardite acuta) 4 settimane (recidive)	B
Azatioprina	Blocco della sintesi di purine e DNA	Fino a 2 mg/kg con incremento lento (es. ogni 2 settimane)	Almeno 6 mesi	C
Immunoglobuline	Rimozione di agenti infettivi e modulazione della risposta immunitaria	400-500 mg/kg/die ev	5 giorni consecutivi, il ciclo può essere ripetuto dopo 1 mese	C
Anakinra	Inibizione non selettiva IL-1 α and IL-1 β	1-2 mg/kg (fino a 100 mg/die) sc	3-6 mesi	B

COX, ciclossigenasi; ev, per via endovenosa; IL, interleuchina; sc, per via sottocutanea.

*A: basato su metanalisi, >1 trial randomizzato controllato; B: un singolo trial randomizzato controllato o studi osservazionali; C: casi, serie, opinione degli esperti.

Per tutti i trattamenti è raccomandato il mantenimento della dose di attacco iniziale fino alla risoluzione dei sintomi e normalizzazione degli indici infiammatori (es. proteina C-reattiva), degli altri esami strumentali (ECG, ecocardiogramma), quindi viene raccomandata la riduzione graduale della terapia in base al parere degli esperti seguendo la comune pratica di trattamento nel contesto di una malattia autoimmune o infiammatoria sistemica. Questo è particolarmente importante per i corticosteroidi (es. ridurre la dose di 2.5 mg di prednisone o corticosteroide equivalente ogni 2-4 settimane in base al singolo caso e risposta clinica).

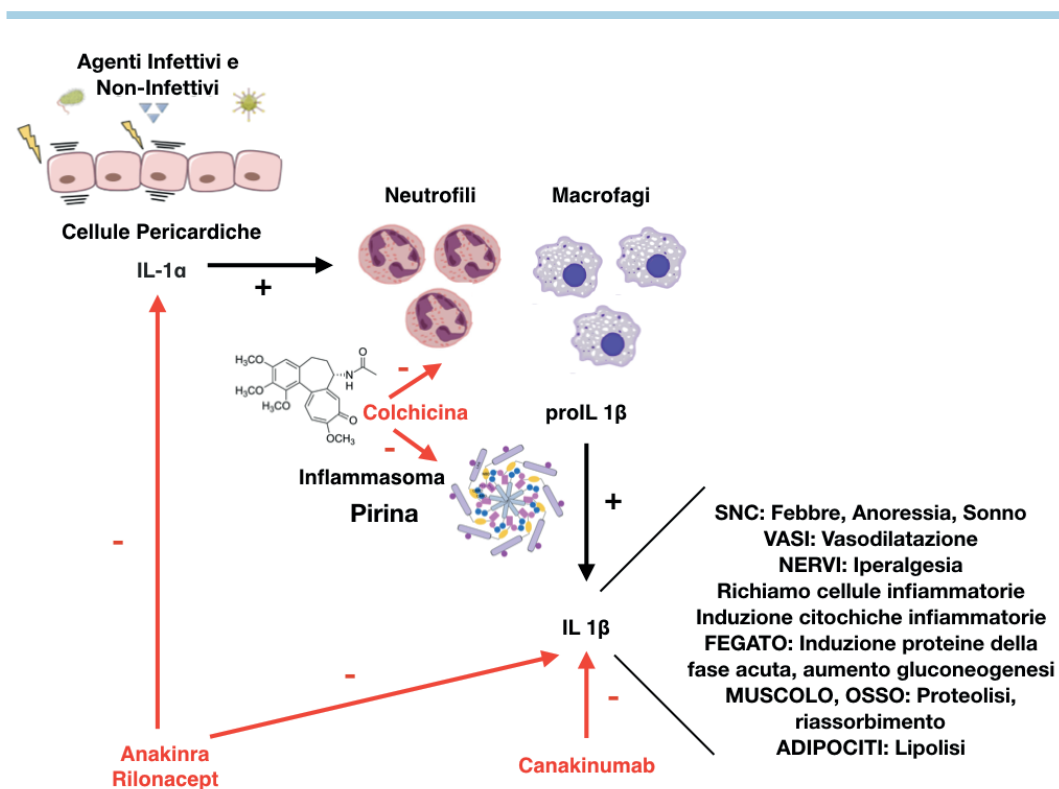


Figura 2. Ruolo dell'interleuchina (IL)-1 α e IL-1 β nella patogenesi della pericardite ricorrente e ruolo della colchicina e farmaci anti-IL-1 nella sua terapia (vedi testo per dettagli). SNC, sistema nervoso centrale.

Nei pazienti con pericardite ricorrente e manifestazioni infiammatorie (febbre, leucocitosi, aumento della proteina C-reattiva, versamenti pericardici e/o pleurici), l'anakinra, un inibitore dell'IL-1, è risultato particolarmente efficace^{6,12-14}. Anakinra è uno dei primi farmaci anti-IL-1 utilizzati, è prescrivibile in Italia per le pericarditi ricorrenti cortico-dipendenti e colchicina-resistenti con piano terapeutico nell'ambito della legge 648/1996.

Scopo di questa rassegna è di effettuare un'analisi critica delle evidenze a favore dell'impiego del farmaco e fornire una guida pratica per il cardiologo clinico.

GLI ANTAGONISTI DELL'INTERLEUCHINA-1 NELLA PRATICA CLINICA

Quella che usualmente chiamiamo IL-1 non è una molecola unica, ma un gruppo di 11 citochine che giocano un ruolo chiave nella regolazione dell'infiammazione in risposta a cause infettive e non infettive. Le citochine sono proteine a breve emivita, prodotte dalle cellule ed aventi un'azione prevalentemente locale potendo agire con un meccanismo autocrino (che induce risposte nelle stesse cellule che le producono) o paracrino (che induce risposte a breve distanza dalla sede di produzione). La scoperta di queste citochine è avvenuta a seguito di studi sulla genesi della febbre in modelli sperimentali animali. Le IL sono citochine prodotte da cellule del sistema immunitario, per lo più macrofagi-monociti, leucociti ed in alcuni casi anche da cellule epiteliali ed endoteliali. Il termine IL-1 ha designato la prima IL scoperta di derivazione macrofagica. Nel 1985 sono state identificate due forme distinte di IL-1: IL-1 α e IL-1 β , tali citochine sono le principali e più studiate della famiglia IL-1 e possiedono i maggiori effetti pro-infiammatori¹⁵.

L'IL-1 α è prodotta da cellule di origine mesenchimale ed epiteliale, tra cui le cellule pericardiche, e rilasciata in presenza di danno cellulare agendo come induttore dell'IL-1 β ^{15,16}, prodotta in forma di pro-IL-1 β (non attiva) solo in presenza di uno stimolo infiammatorio da parte dei leucociti. L'attivazione del processo infiammatorio attiva l'inflammasoma generando la forma attiva dell'IL-1, l'IL-1 β , che provoca infiammazione locale, ma anche l'attivazione di altre citochine pro-infiammatorie, iperalgesia, vasodilatazione e febbre agendo sul centro regolatore ipotalamico¹⁵.

La colchicina, bloccando la polimerizzazione della tubulina, rallenta ed ostacola l'assemblaggio citoplasmatico dell'inflammasoma agendo come un suo inibitore non specifico. Gran parte del suo effetto antinfiammatorio in diverse condizioni patologiche (gota, FFM, pericardite, sindromi coronariche acute e croniche) è dovuto proprio a questa azione¹⁷.

IL-1 α e IL-1 β agiscono sullo stesso recettore (IL-1R) e la loro azione è fisiologicamente antagonizzata da un inibitore naturale, l'antagonista dell'IL-1R (IL-1Ra). Sono stati sviluppati diversi farmaci anti-IL-1 e nella pratica clinica ne sono disponibili tre (Tabella 2 e Figura 3):

1. *Anakinra* (Kineret®, Swedish Orphan Biovitrum, Stoccolma, Svezia), un antagonista recettoriale dell'IL-1 ricombinante che agisce bloccando sia IL-1 α che IL-1 β , come l'antagonista naturale dell'IL-1. È registrato per il trattamento dell'artrite reumatoide e delle sindromi periodiche associate alla criopirina, dovute ad un'iperproduzione di IL-1.
2. *Rilonacept* (Arcalyst®, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA), una proteina di fusione dimerica che include due porzioni extracellulari dell'IL-1R), capaci di legare sia IL-1 α che IL-1 β ed il loro antagonista naturale (IL-1Ra), legate da una porzione Fc di una immuno-

Tabella 2. Gli agenti anti-interleuchina-1 nella pratica clinica.

	Anakinra	Rilonacept	Canakinumab
Meccanismo d'azione	IL-1Ra ricombinante umano	Trappola per IL-1 α e IL-1 β	Anticorpo monoclonale umano anti-IL-1 β
Target	IL-1 α e IL-1 β	IL-1 α e IL-1 β	IL-1 β
Emivita	4-6 h	7 giorni	26 giorni
Somministrazione	sc o ev	sc	sc
Dose	Giornaliera	Settimanale	Mensile (anche ogni 2 mesi)
Aggiustamento della dose nell'insufficienza renale	Sì	No	No
Potenza antinfiammatoria relativa	+++	++	+++
Indicazioni approvate da FDA	Artrite reumatoide, CAPS	CAPS	CAPS, TRAPS, FFM, HIDS/MVK, artrite idiopatica giovanile, malattia di Still ad esordio nell'adulto
Indicazioni approvate da EMA	CAPS, artrite idiopatica giovanile, malattia di Still ad esordio nell'adulto, artrite reumatoide	Nessuna	CAPS, TRAPS, FFM, HIDS/MVK, artrite idiopatica giovanile, malattia di Still ad esordio nell'adulto, attacco di gotta
Effetti collaterali principali	Reazioni cutanee nel sito di iniezione, rialzo transaminasi, neutropenia, raramente infezioni	Reazioni cutanee nel sito di iniezione, infezioni, neutropenia, ipercolesterolemia	Reazioni cutanee nel sito di iniezione, infezioni, neutropenia

CAPS, sindrome periodica associata alla criopirina; EMA, European Medicines Agency; ev, per via endovenosa; FDA, Food and Drug Administration; FFM, febbre familiare mediterranea; HIDS, sindrome da iperimmunoglobulina D; IL, interleuchina; IL-1Ra, antagonista naturale del recettore dell'interleuchina-1; MVK, deficit di mevalonato chinasi; sc, per via sottocutanea; TRAPS, sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale.

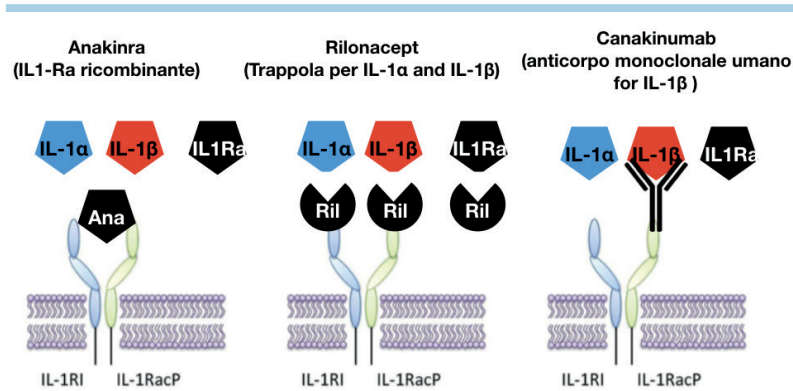


Figura 3. Gli antagonisti dell'interleuchina (IL)-1 nella pratica clinica: (1) anakinra, inibitore ricombinante del recettore dell'IL-1; (2) rilonacept, che agisce come "trappola" per IL-1α, IL-1β ed il loro antagonista naturale; (3) canakinumab, anticorpo monoclonale umano anti-IL-1β.

globulina umana IgG1. Agisce come trappola che lega sia IL-1α che IL-1β.

3. **Canakinumab** (Ilaris®, Novartis Europharm Ltd., Camberley, UK), un anticorpo umano monoclonale diretto contro l'IL-1β ed in grado di agire selettivamente solo su questa IL. È noto soprattutto per lo studio CANTOS¹⁸, un trial randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto oltre 10000 pazienti con precedente infarto miocardico e livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità >2 mg/l. Nel trial sono state confrontate tre dosi del farmaco (50 mg, 150 mg, 300 mg somministrate per via sottocutanea [sc] ogni 3 mesi) con placebo. L'endpoint primario comprendeva infarto miocardico, ictus non fatale o morte cardiovascolare. La dose di canakinumab di 150 mg ha ridotto l'endpoint primario e quello secondario, che includeva anche le ospedalizzazioni per angina instabile che determinavano rivascolarizzazione urgente (hazard ratio vs placebo 0.83, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.73-0.95; p=0.005). L'uso di canakinumab è stato ben tollerato, non associato ad un aumento totale di eventi avversi seri, ma solo ad un piccolo aumento delle infezioni gravi fatali, non di tipo opportunistico. In contrasto, canakinumab ha determinato anche una riduzione della mortalità per tumore polmonare. In sintesi, canakinumab non ha nessun effetto significativo sulla mortalità totale (hazard ratio per tutte le dosi di canakinumab vs placebo 0.94, IC 95% 0.83-1.06; p=0.31)¹⁸.

Le principali caratteristiche dei tre agenti anti-IL-1 sono riassunte nella Tabella 2.

EVIDENZE A FAVORE DELL'USO DEI FARMACI ANTI-INTERLEUCHINA-1 NELLA PERICARDITE RICORRENTE

Il primo impiego dei farmaci anti-IL-1 è stato effettuato in ambiente pediatrico da parte del gruppo di Martini e Gattorno dell'Istituto Gaslini di Genova che hanno descritto i primi casi pediatrici trattati con anakinra in pericarditi ricorrenti cortico-dipendenti nel 2009¹⁹. L'idea di impiegare questi farmaci è scaturita dal rilievo di similitudini tra queste pericarditi ricorrenti a fenotipo infiammatorio, caratterizzate da febbre, aumento dei marker infiammatori e manifestazioni polisiero-

sitiche, e le malattie autoinfiammatorie pediatriche caratterizzate da iperproduzione di IL-1 e ottima risposta ad anakinra. I vantaggi del trattamento sono risultati subito chiari, in quanto anakinra permetteva di ottenere un rapido controllo della malattia, una rapida riduzione e sospensione della terapia corticosteroidica evitandone gli effetti collaterali devastanti che si verificano in ambito pediatrico durante la crescita^{19,20}. Basandosi sull'esperienza pediatrica genovese, anakinra è stato successivamente impiegato anche nelle forme di pericardite ricorrente cortico-dipendenti con aumento della proteina C-reattiva dell'adulto. Una delle prime esperienze è stata pubblicata nel 2012 dal gruppo ateniese di Lazaros et al.²¹.

Successivamente sono stati pubblicati diversi casi clinici e piccoli studi osservazionali¹². La pericardite ricorrente è una manifestazione possibile della FFM²² e diversi casi familiari sono stati riportati anche nelle pericarditi ricorrenti idiopatiche dell'adulto, dove circa il 6% dei pazienti risulta portatore di mutazioni del gene TNFRSF1A, responsabile della malattia autoinfiammatoria TRAPS (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*)²³. Il gene TNFRSF1A, che codifica per il recettore tipo 1 del fattore di necrosi tumorale, è coinvolto nella risposta infiammatoria attraverso l'attivazione del fattore nucleare-κB, che viene attivato nelle fasi iniziali che portano all'attivazione dell'inflammasoma. La TRAPS è una malattia autosomica dominante caratterizzata da esordio essenzialmente infantile ed attacchi caratterizzati da febbre elevata con raffreddori che durano da 2 a 3 settimane, associati a dolore addominale diffuso con nausea e vomito, manifestazioni gastrointestinali, mialgie localizzate del tronco o degli arti ed episodi ricorrenti di pericardite. L'amiloidosi AA è la complicanza principale della TRAPS ed è presente nel 25% dei casi²³.

Basandosi su queste esperienze preliminari, le linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2015 hanno incluso anakinra come possibile terapia di terzo livello nelle pericarditi ricorrenti (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C; Figura 1)⁷.

La maggior evidenza a sostegno di questa terapia è rappresentata dal trial spontaneo AIRTRIP (Anakinra-Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis)⁶. Questo studio si è basato sui modelli di studio randomizzato per sospensione in modo da limitare la durata dell'esposizione al placebo. Basandosi sull'ipotesi iniziale di un'alta efficacia del farmaco nelle pe-

ricarditi ricorrenti idiopatiche cortico-dipendenti e colchicino-resistenti, è risultata sufficiente l'inclusione di 21 casi di pericardite ricorrente cortico-dipendente e colchicino-resistente con livelli sierici di proteina C-reattiva aumentati. Nella fase iniziale in aperto, di 2 mesi, tutti i pazienti sono stati trattati con anakinra 2 mg/kg/die fino ad una dose massima di 100 mg/die. Tutti i pazienti hanno risposto alla terapia e sono stati pertanto randomizzati nella seconda fase dello studio, in doppio cieco, ad anakinra (n=11) o placebo (n=10) per 6 mesi. Durante il follow-up, hanno sviluppato una recidiva 9 dei 10 pazienti (90%, incidenza 2.06% paziente/anno) assegnati al gruppo placebo e solo 2 degli 11 casi (18.2%, incidenza 0.11% paziente/anno) assegnati ad anakinra (Figura 4). Durante il trattamento con anakinra, la maggior parte dei pazienti ha sviluppato reazioni cutanee temporanee nel sito di iniezione. Altri effetti collaterali sono stati un caso di herpes zoster (4.8%), 3 casi di aumento transitorio delle transaminasi (14.3%) ed un caso di neuropatia ottica ischemica (4.8%), ritenuta non correlata al trattamento. Nessun paziente ha dovuto sospendere il trattamento attivo in modo permanente⁶.

L'efficacia e la sicurezza di anakinra sono state confermate in un registro internazionale denominato IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis)¹³. In questo registro, che includeva i casi consecutivi trattati per pericardite ricorrente cortico-dipendente e colchicino-resistente in centri di riferimento italiani, greci, sloveni, canadesi e statunitensi, sono stati inclusi 224 casi (età media 46 anni, 63% donne, 75% con eziologia idiopatica e 13% con sindrome post-pericardiotomica), con una durata mediana della malattia di 17 mesi, aumento della proteina C-reattiva nel 91% dei casi e versamento pericardico nell'88%. Dopo una mediana di trattamento di 6 mesi, l'incidenza di recidive era ridotta di 6 volte (da 2.33 a 0.39 episodi per paziente/anno), le ammissioni in pronto soccorso di 11 volte (da 1.08 a 0.10 per paziente/anno), le ospedalizzazioni di 7 volte (da 0.99 a 0.13 per paziente/anno) (Figura 4). L'uso dei corticosteroidi si è ridotto da 80% prima dell'inizio di anakinra a 27% a fine osservazione. Non sono stati riportati eventi avversi seri e la maggior parte degli effetti collaterali era legato a reazioni cutanee nel sito

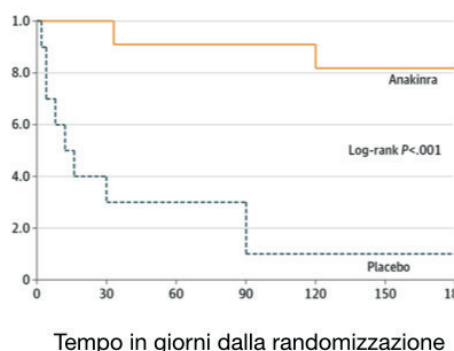
di iniezione (38%). Sulla base dei dati del registro IRAP si può affermare che una durata minima di trattamento di 3 mesi si associava ad un minor rischio di recidive e che la riduzione graduale della posologia lungo i 3 mesi può ridurre il rischio di recidive alla sospensione di anakinra¹³.

Successivamente sono stati pubblicati uno studio in aperto di fase 2 con l'uso di rilonacept (carico singolo di 320 mg sc seguiti da 160 mg sc ogni settimana per 6 settimane con un'estensione di terapia di 18 settimane) in pazienti con pericardite ricorrente sintomatica (con >2 recidive) o cortico-dipendente (>2 precedenti recidive)²⁴ e più recentemente uno studio randomizzato di fase 3, il RHAPSODY (Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Rilonacept Treatment in Subjects With Recurrent Pericarditis) pubblicato sul *New England Journal of Medicine* all'inizio di gennaio 2021²⁵.

In entrambi gli studi il trattamento con rilonacept è risultato associato ad una rapida risposta sintomatologica con normalizzazione della proteina C-reattiva e possibilità di ridurre o sospendere la terapia corticosteroidica. Nel trial RHAPSODY è stato adottato un disegno dello studio analogo a quello del trial AIRTRIP con anakinra. In una prima fase, in aperto, tutti i pazienti con pericardite ricorrente ed aumento della proteina C-reattiva hanno ricevuto rilonacept (320 mg sc il primo giorno seguiti da mantenimento con 160 mg sc alla settimana) per 12 settimane durante le quali tutti i trattamenti concomitanti venivano sospesi mentre successivamente sono stati randomizzati a rilonacept (n=30) o placebo (n=31). L'endpoint primario dello studio era il tempo alla prima recidiva. Durante la fase di randomizzazione una recidiva è stata osservata solo in 2 dei 30 pazienti (7%) assegnati al trattamento attivo con rilonacept contro 23 dei 31 pazienti (74%) assegnati al gruppo placebo. Gli effetti collaterali più comuni sono risultati le reazioni cutanee nel sito di iniezione e le infezioni delle alte vie aeree²⁵.

Attualmente le evidenze supportano l'uso degli inibitori dell'IL-1 soprattutto nei pazienti con pericarditi ricorrenti cortico-dipendenti e colchicino-resistenti con fenotipo infiammatorio (almeno con aumento della proteina C-reattiva), dove l'iperproduzione di IL-1 è un meccanismo fisiopatologico importante^{10,11}.

AIRTRIP (RCT)- Libertà da recidive



Registro IRAP

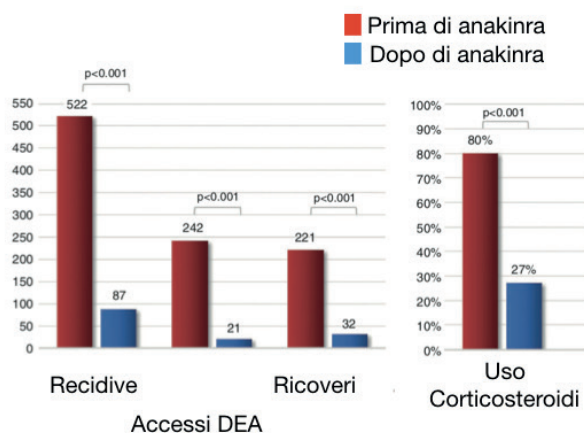


Figura 4. Efficacia di anakinra nel trial randomizzato AIRTRIP⁶ e nel registro internazionale IRAP¹³. DEA, Dipartimento d'Emergenza-Accettazione.

Se includiamo i maggiori studi osservazionali^{13,20,24,26} ed i due trial randomizzati AIRTRIP⁶ e RHAPSODY²⁵, dopo un follow-up mediano di 14 mesi, i pazienti trattati con anakinra o rilonacept hanno presentato un'incidenza ridotta di recidive rispetto ai pazienti trattati con placebo o terapia standard (tasso di incidenza 0.06, IC 95% 0.03-0.14, $I^2=92\%$).

Per quanto riguarda canakinumab, le esperienze osservazionali su singoli casi o piccole serie non evidenziano un'altrettanto buona efficacia nella prevenzione delle recidive di pericardite²⁷. Tale differenza rispetto ad anakinra e rilonacept viene spiegata dall'inibizione selettiva limitata ad IL-1 β . Nella pericardite è probabilmente importante effettuare un'inibizione sia di IL-1 α che di IL-1 β in modo da impedire l'amplificazione dello stimolo infiammatorio dovuto al rilascio di IL-1 α da parte delle cellule pericardiche in corso di pericardite²⁸.

In tutti questi studi sono stati arruolati pazienti con fenotipo infiammatorio (aumento della proteina C-reattiva) ed almeno due precedenti recidive dopo il fallimento delle terapie antinfiammatorie tradizionali (FANS, colchicina e corticosteroidi). Questa è la tipologia degli attuali candidati alla terapia con farmaci anti-IL-1.

EFFETTI COLLATERALI E SICUREZZA DELLA TERAPIA CON FARMACI ANTI-INTERLEUCHINA-1 NELLA PERICARDITE

I farmaci anti-IL-1 sono relativamente sicuri, impiegati da ormai molti anni, in particolare anakinra, che per la più breve emivita, è il farmaco più sicuro e con il più basso rischio di indurre infezioni. Se ci limitiamo a considerare i trial randomizzati^{6,25}, anakinra e rilonacept sono associati ad un aumentato rischio di effetti collaterali rispetto al placebo (rischio relativo [RR] 5.38, IC 95% 2.08-13.92, $I^2=0\%$), soprattutto reazioni cutanee nel sito di iniezione (RR 14.98, IC 95% 2.09-107.09, $I^2=0\%$) ed infezioni (RR 3.93, IC 95% 1.33-11.66, $I^2=0\%$) cutanee e respiratorie, per lo più lievi e senza un aumento delle infezioni fatali²⁹.

L'effetto collaterale più comune è rappresentato dalle reazioni cutanee nel sito di iniezione (Figura 5), che interessano oltre un terzo dei pazienti soprattutto con anakinra (oltre 60% dei pazienti) e rilonacept (30-60% dei casi). Il meccanismo responsabile non è completamente chiaro, ma sembra legato ad una reazione di sensibilizzazione in genere transitoria che si sviluppa dopo 1-2 settimane di terapia. Le infezioni

soprattutto cutanee e respiratorie, che sono il secondo effetto collaterale più rilevante, sono riportate soprattutto con rilonacept e canakinumab, mentre sono rare con anakinra (3-5% al massimo). Altri possibili effetti collaterali sono rappresentati da aumento delle transaminasi (3-14% dei casi), neutropenia (1-3%), artromialgie (6-12% dei casi). Una sospensione permanente della terapia per effetti collaterali non è riportata in più del 3% dei casi. La terapia con farmaci anti-IL-1 richiede una valutazione basale del Quantiferon per la tubercolosi, marker di epatite B e C e HIV. L'aspetto più importante è l'esclusione di una tubercolosi latente, e l'eventuale utilizzo di una profilassi antitubercolare va discusso caso per caso con uno specialista infettivologo. La terapia richiede inoltre il monitoraggio delle transaminasi e della conta leucocitaria (Tabella 3). Con rilonacept (ma è verosimilmente un effetto di classe) è stato documentato anche un aumento dei lipidi plasmatici, di entità in genere trascurabile.

Infine vanno fatte alcune considerazioni riguardo alla sicurezza dell'impiego in gravidanza e durante l'allattamento e sulla possibilità di praticare vaccinazioni in corso di terapia.

La maggior parte dei dati disponibili è relativa ad anakinra che non ha dato effetti avversi in corso di gravidanza in donne affette da malattie autoinfiammatorie³⁰⁻³², mentre l'esperienza al di fuori delle malattie autoinfiammatorie è limitata. Secondo le indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), il trattamento con anakinra è controindicato nel trattamento della pericardite ricorrente in corso di gravidanza e durante l'allattamento (Tabella 4). A questo proposito anakinra è una molecola di grandi dimensioni ed è poco probabile che quantità significative possano passare nel latte materno, dove è comunque presente l'antagonista naturale dell'IL-1, che svolge funzioni fisiologiche antinfiammatorie.

Nel caso di vaccinazioni senza vaccini vivi, come quella per COVID-19, non ci sono controindicazioni ad assumerla durante il trattamento. Studi sulla vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica mostrano che anakinra non riduce l'efficacia del vaccino.

Nel contesto della pandemia COVID-19 va ricordato che l'impiego della colchicina e di anakinra è sicuro: la colchicina è in fase di valutazione come trattamento iniziale potendo interferire sia con l'infezione cellulare (l'ingresso del virus sarebbe mediato dai microtubuli, che vengono inibiti dalla colchicina) sia con l'infiammazione secondaria all'infezione (effetto della colchicina sui leucociti ed inflammasoma), mentre anakinra è stato impiegato solo nelle fasi avanzate della malattia³³.

PRESCRIVIBILITÀ ED USO IN ITALIA

Attualmente l'unico farmaco anti-IL-1 utilizzabile in Italia è anakinra, che è stato approvato per l'impiego nell'artrite reumatoide ed è erogabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per il trattamento della pericardite idiopatica ricorrente cortico-dipendente e colchicino-resistente nell'ambito della legge 648/1996. La legge 648/1996 consente di erogare un farmaco a carico del SSN, previo parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA, quando non esiste un'alternativa terapeutica valida e viene utilizzata nei casi di: 1) medicinali innovativi, autorizzati in altri Stati, ma non in Italia; 2) medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica; 3) medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. In tutti questi casi è necessario che siano stati completati studi, almeno di fase 2,



Figura 5. Esempi di reazioni cutanee nel sito di iniezione con anakinra.

Tabella 3. Valutazioni da effettuare per il trattamento con anakinra in base alle disposizioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

	Basale	Mensile (primi 3 mesi)	Ogni 3 mesi dal 4° mese	In caso di recidiva o eventi avversi
Consenso informato	X			
Valutazione clinica	X	X	X	X
Screening per epatite virale e TBC	X			
Esami ematochimici completi	X			
ALT e AST	X	X		X
Emocromo e marker infiammatori	X	X	X	X
ECG, ecocardiogramma	X		X	X

ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; TBC, tubercolosi.

Non è previsto un registro AIFA ove riportare questi dati di monitoraggio di laboratorio che sono comunque raccomandati.

Tabella 4. Indicazioni e controindicazioni ad anakinra secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Criteri di inclusione

Diagnosi di pericardite per la quale possano essere escluse cause infettive, autoimmuni, neoplastiche, metaboliche, recidivata dopo un intervallo libero da malattia di almeno 4-6 settimane.

Evidente fenotipo infiammatorio caratterizzato da elevati livelli di PCR e spesso storia di febbre e coinvolgimento pleuropolmonare.

Trattamento corticosteroidico in corso, con tapering o sospensione seguito da nuova recidiva (cortico-dipendenza).

Fallimento di precedente trattamento con aspirina o FANS a dosi elevate in associazione a colchicina.

Sono incluse le forme recidivanti post-pericardiotomiche quando soddisfano i criteri sopra indicati.

Criteri di esclusione

Dolori toracici aspecifici e livelli di PCR nella norma.

Versamento pericardico di qualunque entità con livelli di PCR nella norma.

Livelli di PCR elevati, in assenza di storia di pericardite recidivante.

Gravidanza o allattamento.

Infezione in fase attiva.

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Neutropenia (conteggio assoluto dei neutrofili $<1.5 \times 10^9/l$).

FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; PCR, proteina C-reattiva.

che dimostrino un'efficacia adeguata e un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione richiesta. In presenza di un'alternativa terapeutica valida (Art. 3 legge 79/2014): per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza (questo è il caso di anakinra che è approvata in Italia per l'impiego nell'artrite reumatoide).

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti, che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento. I medicinali restano iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno

determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA. Anakinra è inserito in questo elenco della legge 648 dal 27/12/2018 (Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 7 del 09/01/2019) e i medici cardiologi possono prescriverla mediante acquisizione del consenso informato scritto (uso off-label del farmaco) con piano terapeutico (Figura 6). Il costo annuale della terapia con anakinra comprensiva di una prima fase di 6 mesi con somministrazione giornaliera e di una di tapering a dosaggio ridotto per altri 6 mesi è di circa 12 000 euro.

I criteri di inclusione ed esclusione sono riportati in dettaglio nella Tabella 4. È importante sottolineare che il trattamento è prescrivibile dopo il fallimento delle terapie antinfiammatorie tradizionali (FANS, colchicina e corticosteroidi) in presenza di fenotipo infiammatorio con aumento della proteina C-reattiva. Il piano terapeutico prevede per un adulto 100 mg/die, in somministrazione sc per 6 mesi. Per la popolazione pediatrica 2 mg/kg/die (fino ad un massimo di 100 mg/die), in somministrazione sc per 6 mesi. Viene previsto uno schema di riduzione graduale della terapia dopo i 6 mesi, riducendo le somministrazioni settimanali a 6 per il 7° mese, 5 per l'8° mese, 4 per il 9°, 10° e 11° mese, 3 per il 12° mese, 2 per il 13° mese ed 1 per il 14° mese.

In casi selezionati e a risposta particolarmente favorevole, il primo step a dose piena può essere limitato a 3 mesi. La riduzione di dose successiva al primo step può essere modificata in base alla situazione clinica del paziente (assenza di sintomi, livelli persistentemente normali di proteina C-reattiva, assenza di segni elettrocardiografici ed ecocardiografici di malattia) e alla possibilità di aggiungere FANS e colchicina. Uno schema alternativo di tapering usato nella pratica clinica prevede l'impiego del farmaco a piena dose (es. 100 mg/die) a giorni alterni per 3 mesi con successiva riduzione a mezza dose (es. 50 mg/die) a giorni alterni per ulteriori 3 mesi.

Al basale e in corso di trattamento devono essere effettuate le valutazioni riportate nella Tabella 4. Riloncept è stato recentemente approvato per l'impiego nella pericardite ricorrente (adulti e ragazzi di almeno 12 anni) dalla Food and Drug Administration e verrà successivamente proposto anche alla European Medicines Agency.

INFORMAZIONI PER I PAZIENTI

In Italia per il trattamento con anakinra della pericardite idiopatica ricorrente cortico-dipendente e colchicino-resistente

DICHIARAZIONE DI CONSENSO A TRATTAMENTI TERAPEUTICI CON FARMACI IMPIEGATI FUORI INDICAZIONE (OFF-LABEL) Io sottoscritto/a Nato/a Residente a tel. DICHIARO 1. di aver ricevuto informazioni dettagliate dal Dott. sulla natura della mia malattia e sul tipo di trattamento terapeutico off label proposto; 2. di essere stato informato/a che il medicinale Anakinra (KINERET) che mi è stato proposto per il trattamento è autorizzato alla commercializzazione per differente ☒ indicazione terapeutica ☐ posologia ☐ via e/o modalità di somministrazione ☐ età 3. di aver compreso quanto sopra indicato. Preso atto di tutte le informazioni, comprese quelle relative a possibili trattamenti alternativi a quello proposto, ritengo di aver ottenuto gli elementi indispensabili per giungere ad una scelta consapevole, pertanto ☒ ACCONSENTO liberamente, spontaneamente e in piena coscienza alla terapia proposta ☐ NON ACCONSENTO liberamente, spontaneamente e in piena coscienza alla terapia proposta, consapevole dei rischi derivanti dal rifiuto a sottoporsi alla stessa e consapevole che ciò non comporterà conseguenze per ciò che riguarda la prosecuzione dell'assistenza secondo necessità Inoltre: ☒ DICHIARO di essere a conoscenza della possibilità di revocare il presente consenso in qualsiasi momento, consapevole che ciò non comporterà conseguenze per ciò che riguarda la prosecuzione dell'assistenza secondo necessità Data..... Firma del paziente..... Timbro e firma del medico Per comunicazioni: REVOCA DEL CONSENSO Io sottoscritto/a..... dichiaro di revocare il consenso Data..... Firma del paziente..... Genitori o Legale rappresentante.....	Piano Terapeutico Cognome: Nome: Data Nasc.: C.F.: Telefono: Indirizzo: ASL: Medico: Data Acc.: Reparto: Centro di costo: PIANO TERAPEUTICO INDICAZIONI D'USO: pericardite ricorrente corticodipendente e colchicino resistente COD. ICD9-CM (obb se la prescrizione è Off-Label): 420.90- pericardite acuta non specificata FARMACO/PRINCIPIO ATTIVO: KINERETanakinra NOTA AIFA: NO N: INDICARE SE: SECONDO L.648/96 e s.m.i. - (elenchi AIFA) (previa acquisizione del consenso informato da parte del paziente!!!) FORMA FARMACEUTICA E POSOLOGICA: fiale 100mg; 1fl/die DURATA DEL TRATTAMENTO: 6 mesi INDICARE SE: Prosecuzione cura TIPOLOGIA: 06-Farmaci somministrati in regime ambulatoriale Per i farmaci distribuiti ai sensi della L.648/96 indicare COD.SOST: Stampare in TRIPLICE COPIA (Dir San, Paziente, Archivio di Reparto) Data e ora: Firma:
---	--

Figura 6. Esempio di consenso informato per utilizzo off-label e di piano terapeutico di anakinra per pericardite ricorrente cortico-dipendente e colchicino-resistente.

con evidenza di fenotipo infiammatorio (aumento della proteina C-reattiva) è previsto un consenso informato scritto (Figura 6) poiché l'impiego è off-label ed è richiesto un monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale (Tabella 3).

I pazienti devono ricevere indicazioni relative ai possibili effetti collaterali, soprattutto le reazioni cutanee che sono presenti nella maggior parte dei casi. Tali reazioni possono essere mitigate con diversi accorgimenti: 1) portare a temperatura ambiente la fiala (che va conservata in frigorifero tra 2°C e -8°C) con l'obbligo di utilizzarla entro 12h (vedi scheda RCP AIFA), 2) variando il sito di iniezione ad ogni somministrazione, 3) applicando ghiaccio subito dopo l'iniezione, 4) utilizzando antistaminici per uso orale, antistaminici e corticosteroidi per uso topico. Indicazioni specifiche vanno poi date rispetto all'utilizzo in gravidanza, allattamento, ed alla possibilità di eseguire vaccinazioni.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

I farmaci anti-IL-1 sono una nuova classe di farmaci per le pericarditi ricorrenti con fenotipo infiammatorio (febbre ad ogni recidiva e/o aumento dei marcatori infiammatori e/o polisierosite) in presenza di cortico-dipendenza e colchicino-resistenza. Finora l'unico farmaco di questa classe prescrivibile in Italia è anakinra, mentre in futuro è possibile sia che l'indicazione si estenda a rilonacept, sia che l'impiego di

questi farmaci possa essere esteso a forme più iniziali, magari prima dell'impiego dei farmaci corticosteroidi, al fine di evitarne gli effetti collaterali. Già ora nei pazienti pediatrici molti esperti ritengono indicato l'uso di anakinra in sostituzione dei corticosteroidi, che possono anche rallentarne la crescita, anche se questa estensione all'impiego richiede conferme da parte di studi clinici controllati.

Attualmente con il trial RHAPSODY è stata proposta la monoterapia della pericardite ricorrente con il solo impiego di rilonacept in assenza dell'uso della colchicina. La colchicina agisce a monte della produzione di IL-1, inibendo l'infiammasoma che genera la forma attiva dell'IL-1. Appare logico pensare che un blocco sequenziale della via di attivazione dell'IL-1 (colchicina + anakinra) possa essere più efficace nel controllare la malattia proprio come avviene in altre patologie cardiovascolari come l'ipertensione arteriosa o l'angina pectoris, dove si utilizzano preferibilmente combinazioni di farmaci. Anche in questo caso sono necessarie ulteriori evidenze cliniche per un giudizio definitivo.

Un ultimo aspetto rilevante è l'importanza del tapering della terapia con farmaci anti-IL-1 una volta ottenuta la remissione clinica. Non è noto quale sia lo schema migliore, né per quanto tempo debba essere praticata la riduzione. Sappiamo però che i pazienti che seguono un tapering per almeno 3 mesi avranno meno recidive di malattia. Per anakinra le due modalità più utilizzate prevedono la riduzione mensile di una somministra-

zione quotidiana alla settimana (es. iniziare a ridurre le dosi a 6 somministrazioni alla settimana per 1 mese poi 5 alla settimana per 1 mese e così via) oppure passare alla somministrazione a giorni alterni a dose piena per 3 mesi e poi eventualmente ancora mezza dose a giorni alterni per altri 3 mesi.

I farmaci anti-IL-1 non sono indicati in caso di dolori toracici aspecifici o in caso di versamenti pericardici di origine non chiara e in assenza di elevazione della proteina C-reattiva. Possono invece essere utilizzati quando gli effetti collaterali dei FANS o dei corticosteroidi sono temibili (es. in corso di emorragie gastrointestinali, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, nei pazienti cardiocirurgici).

RIASSUNTO

I farmaci anti-interleuchina (IL)-1 sono stati sviluppati per il trattamento di malattie autoinfiammatorie caratterizzate da iperproduzione di IL-1. La pericardite ricorrente idiopatica con fenotipo infiammatorio (febbre, leucocitosi, ed aumento della proteina C-reattiva) ha caratteristiche simili e risponde bene a questo trattamento. Attualmente in Italia è prescrivibile anakinra per le forme di pericardite ricorrente cortico-dipendente e colchicino-resistente. Anakinra è un inibitore ricombinante del recettore dell'IL-1 e blocca sia l'IL-1 α (rilasciata dalle cellule pericardiche) che IL-1 β (prodotta

dalle cellule infiammatorie durante la pericardite). Il farmaco è prescritto alla dose di 2 mg/kg/die sottocute fino ad una dose massima di 100 mg/die sottocute per almeno 3-6 mesi con una successiva graduale riduzione della dose. Anakinra consente un rapido controllo dei sintomi dopo 1-2 iniezioni e una rapida e sicura riduzione e sospensione della terapia corticosteroidica concomitante. La colchicina può essere utilizzata in associazione ad anakinra. L'effetto collaterale più comune della terapia è rappresentato da reazioni cutanee in sede di iniezione, transitorie e trattabili con antistaminici e cortisonici topici. Meno frequenti sono il rialzo delle transaminasi (4-5%), infezioni cutanee e respiratorie (2-3%) e leucopenia (1-3%). Raramente gli effetti collaterali determinano una sospensione permanente del trattamento. Scopo di questa rassegna è fornire una guida pratica per il cardiologo clinico che ha ancora poca familiarità con questa nuova terapia.

Parole chiave. Agenti anti-interleuchina-1; Anakinra; Interleuchina 1; Canakinumab; Pericardite; Rilonacept; Trattamento.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano il Gruppo Italiano per la lotta contro la Pericardite (GILP; associazione italiana ONLUS di pazienti affetti da pericardite; <https://www.gilponlus.org/#/>) per avere reso possibile l'open access di questo articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al.; ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522-8.
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;383:2232-7.
3. Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, et al. Medical therapy of pericardial diseases: part II: Noninfectious pericarditis, pericardial effusion and constrictive pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11:785-94.
4. Imazio M, Gribaudo E, Gaita F. Recurrent pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;59:360-8.
5. 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;75:76-92.
6. 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;316:1906-12. **Primo studio randomizzato controllato condotto sull'argomento.**
7. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al.; ESC Scientific Document Group. 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 Europe-

an Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921-64.

8. Vianello F, Cinetto F, Cavarro M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol* 2011;147:477-8.
9. 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 (Hagerstown)* 2016;17:263-9.
10. Bonaventura A, Vecchié A, Mauro AG, Brucato AL, Imazio M, Abbate A. An update on the pathophysiology of acute and recurrent pericarditis. *Panminerva Med* 2020 Dec 18. doi: 10.23736/S0031-0808.20.04205-6 [Epub ahead of print].
11. Lopalco G, Rigante D, Cantarini L, et al. The autoinflammatory side of recurrent pericarditis: enlightening the pathogenesis for a more rational treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2020 May 3. doi: 10.1016/j.tcm.2020.04.006 [Epub ahead of print].
12. Lazaros G, Imazio M, Brucato A, et al. Anakinra: an emerging option for refractory idiopathic recurrent pericarditis: a systematic review of published evidence. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17:256-62. **Prima revisione sistematica sugli studi osservazionali condotti sull'argomento.**
13. 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;27:956-64. **Primo registro internazionale sull'uso**

nel mondo reale dei farmaci anti-interleuchina-1 nella pericardite ricorrente.

14. Khayata M, Shah NP, Verma BR, et al. Usefulness of interleukin-1 receptor antagonists in patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2020;127:184-90.
15. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity* 2019;50:778-95.
16. Klein AL, Imazio M, Brucato A, et al. RHAPSODY: rationale for and design of a pivotal Phase 3 trial to assess efficacy and safety of rilonacept, an interleukin-1 α and interleukin-1 β trap, in patients with recurrent pericarditis. *Am Heart J* 2020;228:81-90.
17. Andreis A, Imazio M, De Ferrari GM. Colchicine for the treatment of cardiovascular diseases: old drug, new targets. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2021;22:1-8.
18. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
19. Picco P, Brisca G, Traverso F, Loy A, Gattorno M, Martini A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum* 2009;60:264-8.
20. Finetti M, Insalaco A, Cantarini L, et al. Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J Pediatr* 2014;164:1425-31.e1.
21. Vassilopoulos D, Lazaros G, Tsioufis

C, Vasileiou P, Stefanadis C, Pectasides D. Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Int J Cardiol* 2012;160:66-8.

22. Tutar HE, Imamoglu A, Kendirli T, Akar E, Atalay S, Akar N. Isolated recurrent pericarditis in a patient with familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2001;160:264-5.

23. Cantarini L, Lucherini OM, Brucato A, et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol* 2012;101:525-31.

24. Klein AL, Lin D, Cremer PC, et al. Efficacy and safety of rilonacept for recurrent pericarditis: results from a phase II clinical trial. *Heart* 2020;107:488-96.

25. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al.; RHAPSODY Investigators. Phase 3 trial of interleukin-1 trap rilonacept in recurrent pericarditis. *N Engl J Med* 2021;384:31-41.

Primo studio randomizzato controllato condotto sull'uso di rilonacept nella pericardite ricorrente.

26. Andreis A, Imazio M, Giustetto C, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Anakinra for constrictive pericarditis associated with incessant or recurrent pericarditis. *Heart* 2020;106:1561-5.

Primo studio osservazionale condotto sull'uso di anakinra per il trattamento della pericardite costrittiva con evidenza di infiammazione su base clinica e/o di imaging multimodale.

27. Signa S, D'Alessandro M, Consolini R, et al. Failure of anti Interleukin-1 β monoclonal antibody in the treatment of recurrent pericarditis in two children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020;18:51.

28. Imazio M. Anti-IL-1 agents: a paradigm shift in medical therapy for recurrent pericarditis? *Heart* 2020 Dec 24. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318549 [Epub ahead of print].

29. Imazio M, Andreis A, Piroli F, et al. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2021 Mar 18. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318869 [Epub ahead of print].

30. Bermas BL. Safety of rheumatic disease medication use during pregnan-

cy and lactation. <https://www.uptodate.com/contents/safety-of-rheumatic-disease-medication-use-during-pregnancy-and-lactation/print> [accessed March 10, 2021].

31. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:529-56.

32. Brucato A, Pluymaekers N, Tombetti E, et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis during pregnancy. *Int J Cardiol* 2019;282:60-5.

33. Imazio M, Brucato A, Lazaros G, et al. Anti-inflammatory therapies for pericardial diseases in the COVID-19 pandemic: safety and potentiality. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2020;21:625-9.

Prima revisione sull'uso delle terapie antinfiammatorie della pericardite in corso di pandemia COVID-19 con discussione della loro compatibilità nel trattamento di casi di pericardite in corso di infezione da COVID-19.