



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Gestione dell' ipoparatiroidismo: “Il problema dei non responders”.

Salvatore M. Corsello

Gemelli

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore



Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti d'interesse



ITALIAN CHAPTER

Nessun conflitto di interesse



La terapia convenzionale con calcio e forme attive di vitamina D consente nella maggior parte dei pazienti un adeguato controllo dei valori di calcemia

Una percentuale di pazienti può:

RICHIEDERE ELEVATI DOSAGGI DI CALCIO E VITAMINA D

PRESENTARE EPISODI DI IPER/IPOCALCEMIA

MANIFESTARE COMPLICANZE A LUNGO TERMINE

LAMENTARE UNA RIDOTTA QoL



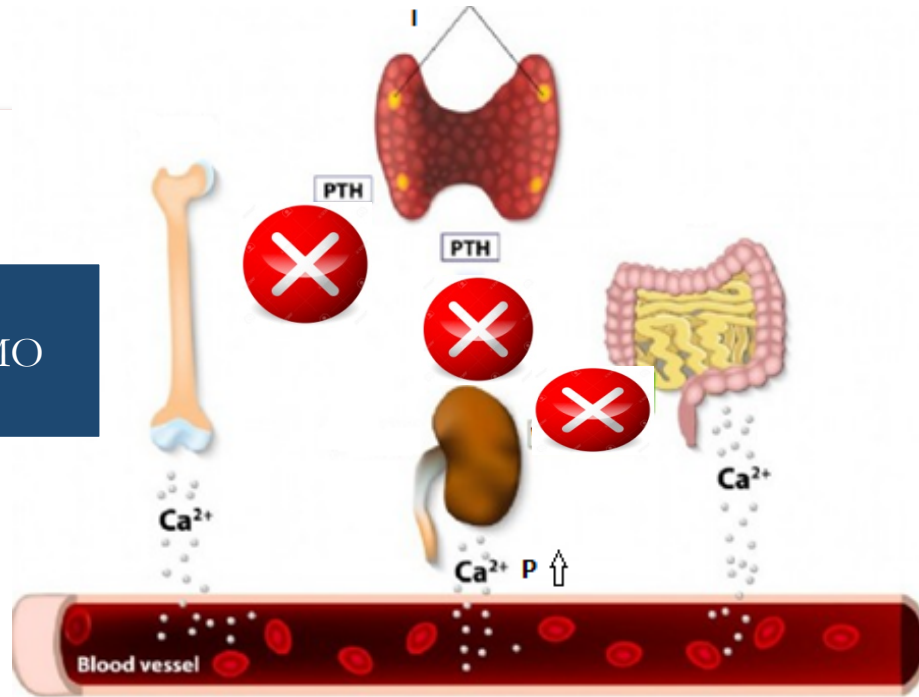


Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

ALTERATO
METABOLISMO
OSSEO



LA TERAPIA PER OS
COMPORTE MAGGIORI
FLUTTUAZIONI DELLA
CALCEMIA

RISCHIO DI IPO/
IPERCALCEMIE
MINACCIOSE, RIDOTTA
QoL

IPERCALCIURIA

NEFROCALCINOSI

DANNO FUNZIONALE RENALE

IPERFOSFATEMIA

COMPLESSI Ca⁺⁺- P⁺

DEPOSITI NEI TESSUTI MOLLI



rhPTH 1-34 e 1-84



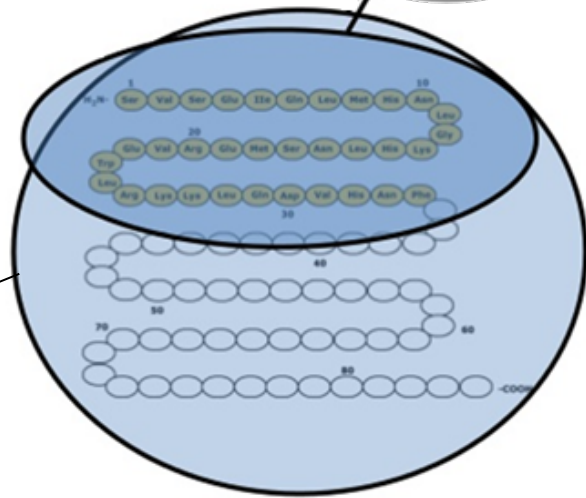
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Stessa struttura del PTH



Estremità N terminale





rhPTH 1-34 e 1-84



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Estremità N terminale

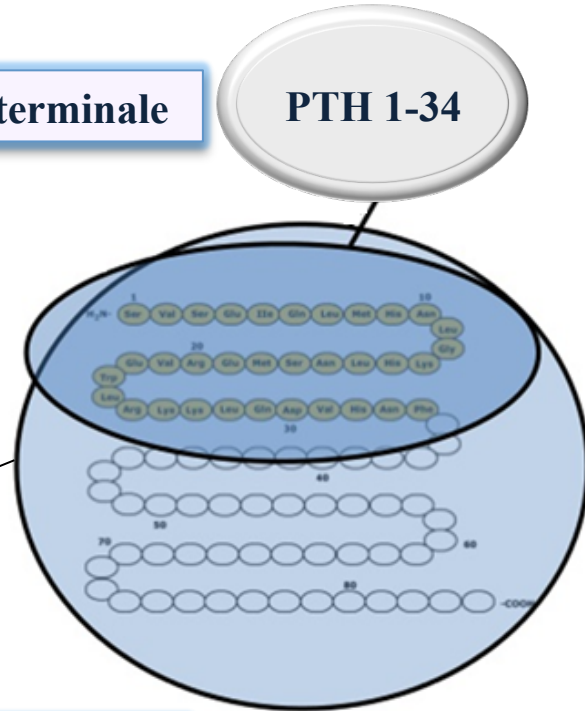
PTH 1-34

FORSTEO
[teriparatide injection]

PTH 1-84

Natpara[®]
(parathyroid hormone)
for Injection
25 • 50 • 75 • 100 mcg per dose strength

Stessa struttura del PTH



Riduzione dei supplementi di calcio e vitamina D e miglior controllo della calcemia

Riduzione calciuria e prodotto calcio x fosforo

Normalizzazione metabolismo osseo

Miglioramento QoL



PTH 1-84: studi clinici



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

STUDIO	PAZIENTI	DOSE	DURATA STUDIO
RUBIN 2010	30	100 mcg sc	24 mesi
SIKJAER 2011	62	placebo vs 100 mcg sc	24 settimane
CUSANO 2013	27	100 mcg sc	4 anni
REPLACE/REPEAT 2013/2016	134	placebo vs 50 mcg sc (aumentabile a 75-100)	24/48 settimane
RUBIN 2016	33	25-100 mcg sc	6 anni



Roma, 9-12 novembre 2017

PTH 1-84: supplementazione di calcio e vitamina D



ITALIAN CHAPTER



Riduzione della dose di calcio del 75% e di vitamina D del 73%
Riduzione > 50% di calcio e vitamina D raggiunta in 53% dei pz

*Sikjaer 2011
REPLACE, 2013*

Pz in terapia con dose di calcio > 1,5 g/die: 77% → 27%
Pz in terapia con calcitriolo > 0.25 µg/die: 83% → 50%

*REPLACE, 2013
Rubin 2010*

Eliminazione supplementazione vitamina D: 48% dei pazienti

Rubin 2016

➤ Il PTH 1-84 consente una riduzione della dose giornaliera di calcio e vitamina D

➤ Una significativa percentuale dei pazienti riduce a bassi dosaggi o elimina la supplementazione





Roma, 9-12 novembre 2017

PTH 1-84: Calciuria, fosforemia e CaxP



ITALIAN CHAPTER

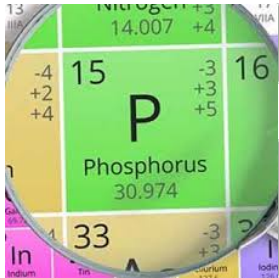


Calciuria imm modificata o ridotta in maniera non significativa

Rubin 2010, Sikjaer 2011, Cusano 2013

Riduzione calciuria significativa a 6 anni

Rubin 2016



Riduzione della fosforemia e del prodotto calcio x fosforo

Rubin 2010, Cusano 2013, REPLACE, 2013

Riduzione fosforemia in corso di studio (anni 4 e 5) ma valori a 6 anni simile ai basali

Rubin 2016

Risultati clinici differenti sulla riduzione della calciuria e della fosforemia nei diversi studi e nei diversi “time points”.

Necessari studi a lungo termine per valutare effetti sulla funzionalità renale



Roma, 9-12 novembre 2017

PTH 1-84: Metabolismo osseo



ITALIAN CHAPTER



Aumento indici di turnover osseo, prevalentemente nel primo anno

Cusano 2013, Rubin 2016

Aumento indici turnover osseo, con tendenza nel tempo ad aumento dei marker di formazione e riduzione dei marker di riassorbimento

Sikjaer 2011

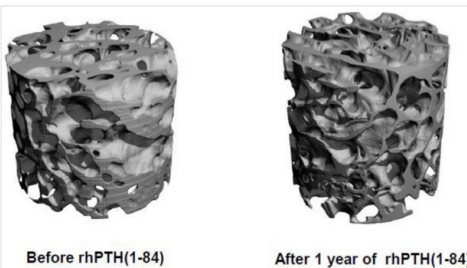
Aumento BMD colonna, stabilità collo femore

Riduzione BMD radio

Rubin 2010, Cusano 2013, Rubin 2016

Aumento indici di forza e resistenza dell'osso a 3 mesi e 1 anno

Rubin 2016



I risultati indicano un aumento nel turnover, prevalentemente all'inizio della terapia, con possibile effetto differente su osso corticale/trabecolare

Studi a lungo termine necessari per valutare il rischio di frattura



PTH 1,84: QoL



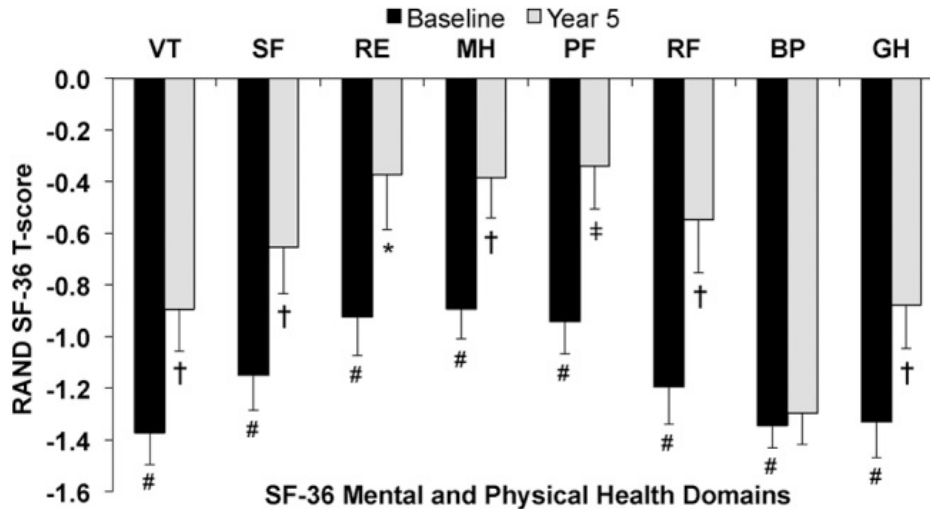
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

[J Clin Endocrinol Metab.](#) 2014 Oct;99(10):3694-9. doi: 10.1210/jc.2014-2267. Epub 2014 Jun 30.

PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy.

[Cusano NE](#)¹, [Rubin MR](#), [McMahon DJ](#), [Irani D](#), [Anderson L](#), [Lew E](#), [Bilezikian JP](#).



CONCLUSIONS: PTH(1-84) therapy is not only associated with improvement in biochemical and skeletal indices, previously well-documented, but also in mental and physical health as determined by the SF-36 metric.

Symptoms/Complaints	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6
Adverse events						
Nausea	18 (42)	3 (6)	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0
Headache	15 (30)	3 (6)	2 (3)	2 (3)	3 (9)	1 (3)
Musculoskeletal	39 (63)	18 (36)	14 (39)	9 (18)	4 (12)	11 (30)
Fatigue	12 (36)	3 (6)	1 (3)	3 (9)	1 (3)	3 (9)
Dizziness	7 (21)	0	0	2 (6)	0	0
Infections	21 (45)	8 (21)	4 (12)	5 (12)	6 (18)	8 (24)
Hematologic	1 (3)	0	0	0	2 (6)	0
Respiratory	4 (12)	2 (6)	1 (3)	0	0	1 (3)
Circulatory	4 (9)	3 (9)	2 (6)	3 (9)	0	1 (3)
Ophthalmologic	5 (9)	1 (3)	0	0	0	2 (6)
Dermatologic	3 (9)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0	0
Neurologic	9 (18)	3 (9)	1 (3)	1 (3)	2 (6)	1 (3)
Dental	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0
Mental and mood	12 (36)	6 (15)	1 (3)	1 (3)	0	0
Thirst	6 (18)	0	0	0	0	0
Genitourinary	3 (9)	0	1 (3)	1 (3)	0	0
Insomnia	5 (15)	0	0	3 (9)	0	0
Gastrointestinal	9 (27)	5 (12)	3 (9)	5 (12)	8 (18)	0
Paresthesia	6 (12)	2 (6)	0	2 (6)	1 (3)	0
Hypercalcemia symptoms	1 (3)	0	0	1 (3)	0	0
Hypocalcemia symptoms	1 (3)	7 (12)	0	3 (9)	0	0
Increased urination	9 (27)	0	1 (3)	0	0	0
Serious adverse events ^a	2 (3)	5 (9)	0	0	1 (3)	1 (3)

Gli eventi avversi tendono a ridursi con il passare del tempo

5 ricoveri per ipocalcemia
8 fratture ossa corte



ITALIAN CHAPTER





Roma, 9-12 novembre 2017

PTH 1-34



ITALIAN CHAPTER



**PTH 1-34 s.c.
20 mcg/die,
20 mcg x 2 volte/die**

**Aumento dei valori di calcemia con migliori risultati
con la doppia somministrazione giornaliera**

Riduzione calciuria

Winer '98,'03

**La somministrazione in infusione continua
consente un'azione "più fisiologica"
dell'azione del PTH**

**Migliori effetti su calcemia, calciuria
e metabolismo osseo**

**Consente riduzione totale della dose di
PTH somministrato**

Winer '12, '14

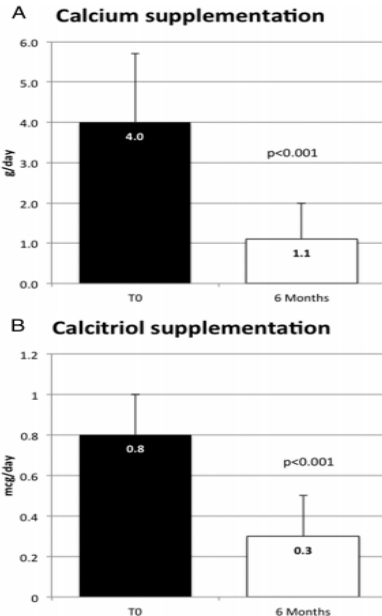


Roma, 9-12 novembre 2017

J Clin Endocrinol Metab. 2015 Sep;100(9):3590-7. doi: 10.1210/jc.2015-1855. Epub 2015 Jul 21.

PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life.

Santonati A¹, Palermo A¹, Maddaloni E¹, Bosco D¹, Spada A¹, Grimaldi F¹, Raqqiunti B¹, Volpe R¹, Manfrini S¹, Vescini F¹; Hypoparathyroidism AME Group.



42 pz trattati PTH (1-34) 20 mcg sc x 2/die per 6 mesi

✓RIDUZIONE SUPPLEMENTI DI CALCIO E CALCITRIOLO

✓RIDUZIONE FOSFATEMIA

✓AUMENTO FOSFATASI ALCALINA

✓MIGLIORAMENTO QoL

Figure 3. Calcium and calcitriol supplementation before (TO) and 6 months after treatment.



PTH 1-34 vs PTH 1-84



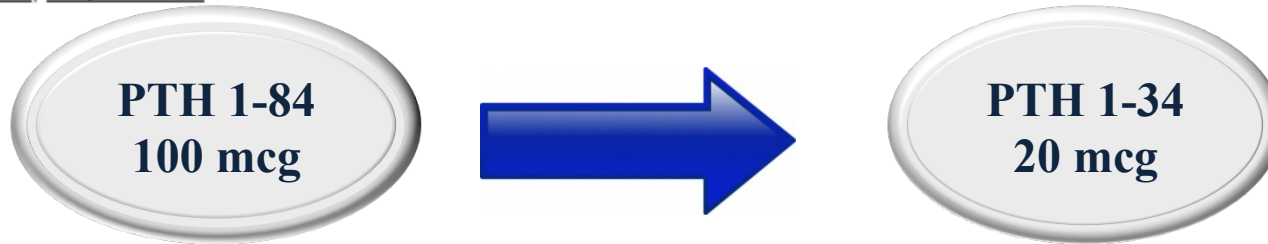
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Calcif Tissue Int. 2014 Oct;95(4):374-81. doi: 10.1007/s00223-014-9898-8. Epub 2014 Aug 3.

Effects on calcium homeostasis of changing PTH replacement therapy of postoperative hypoparathyroidism from intact PTH to teriparatide: a case series.

Bislev LS¹, Sikjaer T, Reinmark L.



RIDUZIONE DEI VALORI DI CALCEMIA

AUMENTO SUPPLEMENTAZIONE CALCIO E VITAMINA D

REINTRODUZIONE ALFA-CALCIDOLO IN 5/8 PZ

NECESSITA' DI SOMMINISTRAZIONE 2 VV/DIE DI PTH 1-34



Roma, 9-12 novembre 2017

PTH e osteosarcoma



ITALIAN CHAPTER



**PTH 1-34 e PTH 1-84 sono approvati con un “black box”
Aumentata incidenza di osteosarcoma descritta nel ratto
Esposizioni a dosi >> di quelle a cui è esposto l’essere umano
Differente metabolismo osseo nel ratto**

[J Bone Miner Res](#). 2012 Dec;27(12):2429-37. doi: 10.1002/jbmr.1768.

The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years.

[Andrews EB](#)¹, [Gilsenan AW](#), [Midkiff K](#), [Sherrill B](#), [Wu Y](#), [Mann BH](#), [Masica D](#).

After 7 years of the study, there were no osteosarcoma patients who had a prior history of teriparatide treatment. Thus, approximately halfway through this 15-year study, the study has not detected a pattern indicative of a causal association between teriparatide treatment and osteosarcoma in humans.



Roma, 9-12 novembre 2017

PTH 1-84



ITALIAN CHAPTER



APPROVATO FDA 2015 PER PAZIENTI AFFETTI DA IPOPARATIROIDISMO CRONICO CHE PRESENTANO:

- **Controllo incostante con frequenti episodi di ipocalcemia e ipercalcemia**
 - **Iperfosfatemia o rapporto CxP > 55 mg²/dl²**
 - **Ipercalciuria, calcolosi, nefrocalcinosi, GFR < 60**
- **Dosaggi elevati di calcio (> 2.5 g di calcio), calcitriolo (> 1.5 mcg), alfacalcidolo (> 3 mcg)**
 - **Malassorbimento o assorbimento variabile**
 - **Ridotta QoL**



PTH 1-84 Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- PTH 1-84 (dose iniziale 50 mcg) è iniettato s.c. nella coscia ogni mattina
- PTH 1-84 può provocare **ipercalcemia!** Se la calcemia iniziale è > 7.5 mg/dL, la dose di calcitriolo va subito ridotta del 50%, mantenendo la supplementazione di calcio
- Controllo calcemia entro 3-7 giorni, per eventuale riduzione posologia di calcitriolo e calcio (obiettivo: calcemia 8-8.5 mg/dL)
- Monitoraggio settimanale calcemia (meglio con calciuria) fino a stabilizzazione
- Se la calcemia non può essere mantenuta > 8 mg/dL senza calcitriolo, la dose di PTH 1-84 può essere aumentata di 25 mcg ogni 4 settimane fino a massimo 100 mcg/die → trovare la minima dose di PTH 1-84 sufficiente a mantenere la calcemia nella porzione bassa del range senza calcitriolo e con un normale apporto alimentare di calcio
- A regime: controllo calcemia ogni 3-6 mesi
- Se PTH 1-84 viene interrotto, rischio di **ipocalcemia!** Reintrodurre subito calcio e calcitriolo



PTH 1-34



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



APPROVATO PER PAZIENTI DI ETÀ > 18 ANNI AFFETTI DA IPOPARATIROIDISMO CRONICO GRAVE CHE PRESENTANO:

1. Ipoparatiroidismo post-chirurgico con calcolosi o nefrocalcinosi in corso di terapia convenzionale
2. Difetto di funzionalità renale con rischio di peggioramento
3. Pazienti “non responders” che hanno presentato episodi di ipocalcemia/ipomagnesiemia risoltisi solo con PTH
4. Mutazioni attivanti del calcium-sensing receptor (CaR)
5. Forme congenite, autoimmuni, da accumulo

Gazzetta ufficiale
4/8/2017
(modifica del 2013)

Erogabile a carico SSN ai
sensi della legge 648/96
(off label)



PTH 1-34



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

DATI DA INSERIRE NEL REGISTRO

Calcemia	Basale	15 gg	30 gg	60 gg	90 gg	120 gg	6 mesi	1 anno	18 mesi	24 mesi	36 mesi
Fosforemia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Magnesiemia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Fosfatasi alcalina (isoenzima osseo)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Calciuria e fosfaturia (urine 24 h)	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
AST	x		x	x		x	x	x	x	x	x
ALT	x		x	x		x	x	x	x	x	x
Creatinemia	x		x	x		x	x	x	x	x	x
Azotemia	x		x	x		x	x	x	x	x	x
Sodiemia	x		x				x	x	x	x	x
Potassiemia	x		x				x	x	x	x	x
Emocromo	x		x			x		x	x	x	x
Elettroforesi S.P.	x			x		x		x	x	x	x
Uricemia	x			x				x	x	x	x
Colesterolemia	x				x			x	x	x	x
Vit D3 (25 OH)	x						x	x		x	x
BMD	x							x		x	x
Test gravidanza	x										

- acquisizione del consenso informato
- istituzione del registro
- rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento

20-80 mcg/die (0,5-0,7 mcg/kg/die) con piano terapeutico per massimo 36 mesi





Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- La terapia dell'ipoparatiroidismo con calcio e forme attive di vitamina D consente un buon controllo della calcemia nella maggioranza dei casi
- La terapia convenzionale non consente ovviamente di sostituire completamente il ruolo fisiologico del PTH mancante
- Una modesta percentuale di pazienti può pertanto richiedere elevati dosaggi di calcio e vitamina D, presentare episodi iper/ipocalcemia e complicanze a lungo termine
- In questi pazienti, una terapia sostitutiva con rhPTH (1-34 o 1-84) offre una alternativa "attraente"



Al momento in Italia è prescrivibile il PTH 1-34 con piano terapeutico per un massimo di 36 mesi

Il PTH 1-84 approvato in USA, è già introdotto in Europa (Germania) ed è di probabile prossima introduzione in Italia (verosimilmente da settembre 2018)



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Grazie!

...e grazie a Paola Senes