



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**



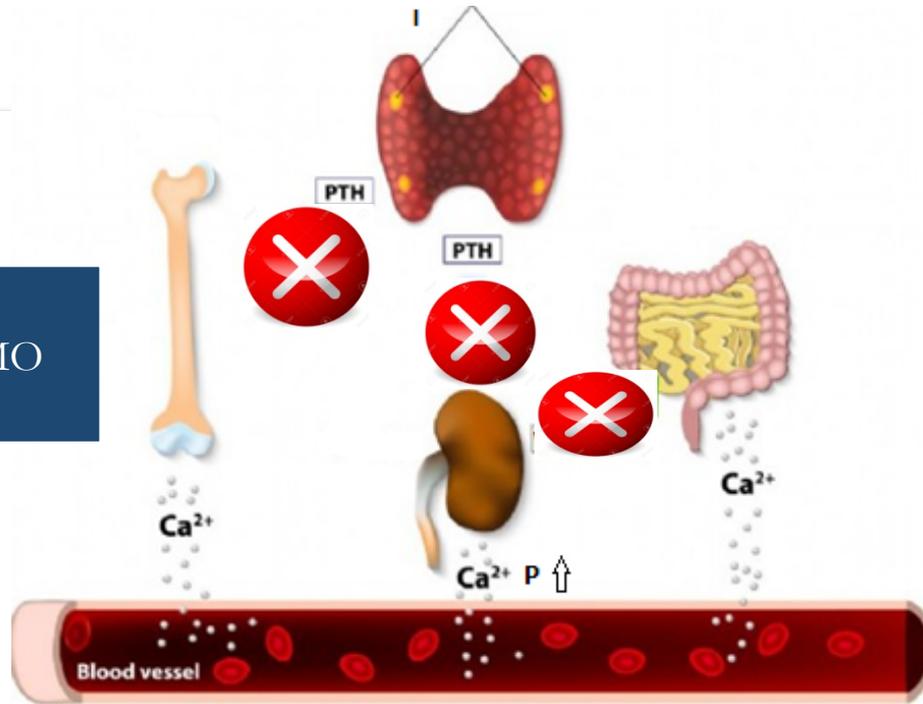


Roma, 9-12 novembre 2017



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<sup>++</sup>- P<sup>+</sup>

DEPOSITI NEI TESSUTI MOLLI



# rhPTH 1-34 e 1-84



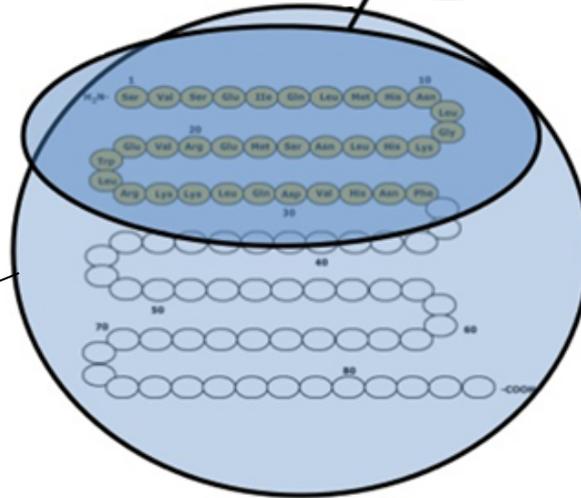
ITALIAN CHAPTER

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

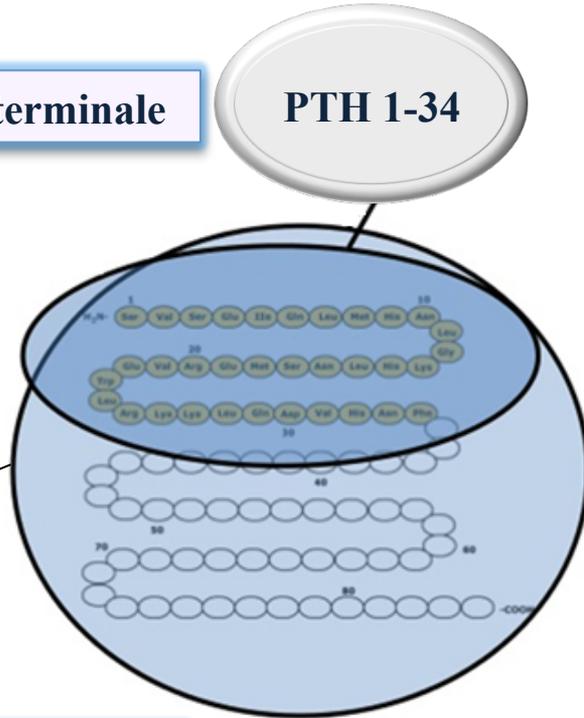
PTH 1-34

**FORSTEO**  
[teriparatide injection]

PTH 1-84

**Natpara**<sup>®</sup>  
(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



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

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

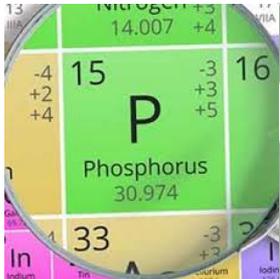


Calciuria immodificata o ridotta in maniera non significativa

*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

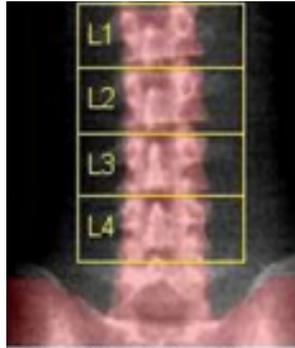


Roma, 9-12 novembre 2017

# 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*

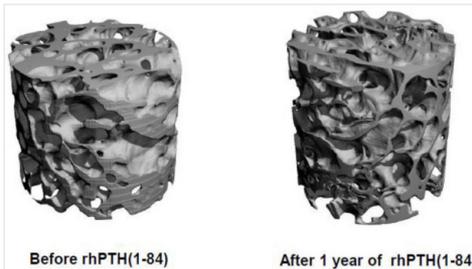
Aumento BMD colonna, stabilità collo femore

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



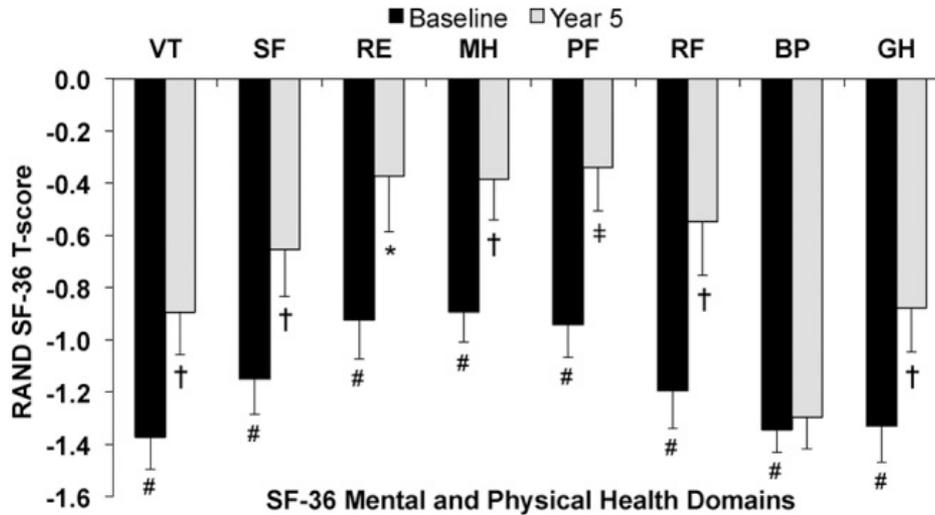
ITALIAN CHAPTER

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](#)<sup>1</sup>, [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 <sup>a</sup>	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*

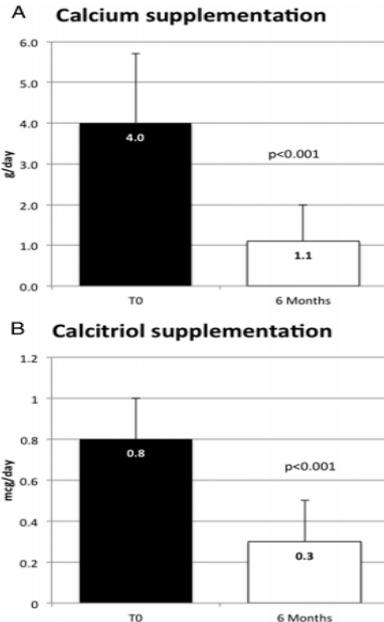


Roma, 9-12 novembre 2017

*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 A<sup>1</sup>, Palermo A<sup>1</sup>, Maddaloni E<sup>1</sup>, Bosco D<sup>1</sup>, Spada A<sup>1</sup>, Grimaldi F<sup>1</sup>, Raqqiunti B<sup>1</sup>, Volpe R<sup>1</sup>, Manfrini S<sup>1</sup>, Vescini F<sup>1</sup>; 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 later.



# PTH 1-34 vs PTH 1-84



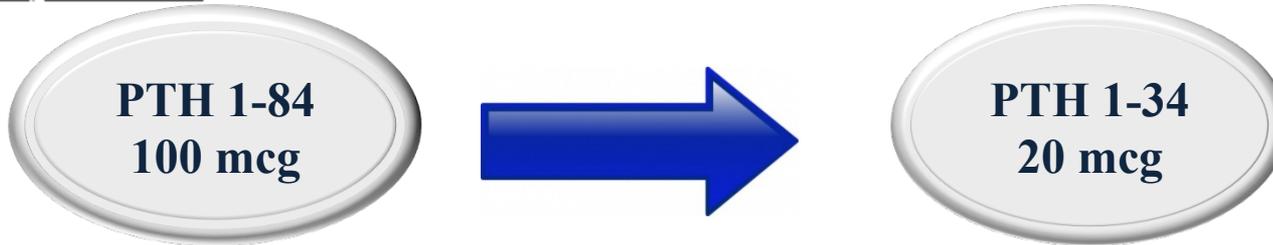
ITALIAN CHAPTER

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 LS<sup>1</sup>, 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](#)<sup>1</sup>, [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 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>**
  - **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