

GESTIONE DELL' IPOPARATIROIDISMO: IL PROBLEMA DEI "NON RESPONDER"

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

INTRODUZIONE

L'ipoparatiroidismo è una patologia caratterizzata da ipocalcemia e assenza/riduzione del PTH. La **terapia cronica convenzionale** è basata sull'utilizzo di calcio e vitamina D attivata e consente di ottenere adeguati valori di calcemia, ma **non sostituisce l'azione del PTH**, in particolare **a livello osseo e renale**: anche con un adeguato controllo dei valori calcemici, i pazienti ipoparatiroidici presentano, infatti, ridotto metabolismo osseo, ipercalciuria e ridotta escrezione di fosfati.

Gli **obiettivi della terapia cronica dell'ipoparatiroidismo** sono (1):

- raggiungere e mantenere i valori di calcemia nella porzione bassa del *range* di normalità;
- prevenire i sintomi di ipocalcemia;
- evitare l'ipercalcemia;
- evitare l'ipercalciuria;
- mantenere un prodotto calcio x fosforo < 55 mg²/dL²;
- evitare depositi di calcio a livello renale (nefrocalcinosi e nefrolitiasi) o dei tessuti molli.

Un'adeguata terapia con calcio e calcitriolo consente il raggiungimento di questi obiettivi nella maggior parte dei casi trattati. Una certa percentuale di pazienti può, tuttavia:

- presentare frequenti fluttuazioni dei valori di calcemia, con sintomatologia da ipo/ipercalcemia, rischio di ipo/ipercalcemie minacciose, necessità di ospedalizzazione;
- richiedere elevati dosaggi di calcio, con ipercalciuria, calcolosi renale, nefrocalcinosi e conseguente peggioramento della funzione renale, rischio di calcificazioni ectopiche;
- lamentare ridotta qualità di vita (QoL).

Da alcuni anni l'approvazione del PTH ricombinante (rhPTH) rappresenta una nuova opzione terapeutica in casi selezionati di ipoparatiroidismo. I peptidi disponibili sono:

- rhPTH 1-84, che ha la stessa struttura dell'ormone nativo;
- rhPTH 1-34 o teriparatide, che è il frammento N-terminale del PTH.

Entrambi i farmaci vengono somministrati per via sottocutanea.

L'**obiettivo della terapia sostitutiva ormonale** è consentire una migliore omeostasi del calcio, con riduzione della quantità di supplementazione di calcio e vitamina D, ma anche un'azione più fisiologica a livello dell'osso e del rene, con il ripristino di un fisiologico metabolismo osseo e dell'azione fosfaturica e calcio-ritentiva del PTH a livello renale.

Teriparatide, rhPTH 1-34

Dal 1996 studi clinici hanno analizzato l'utilizzo del teriparatide nel trattamento dell'ipoparatiroidismo, con differenti posologie e modalità di somministrazione. I dati di letteratura documentano che il teriparatide consente un adeguato controllo della calcemia in adulti e bambini, con riduzione della calciuria rispetto alla terapia convenzionale.

La somministrazione sc del farmaco a intervalli di 12 h ha mostrato un maggior aumento dei valori di calcemia, con minori fluttuazioni nell'arco della giornata rispetto alla mono-somministrazione giornaliera. È stata valutata anche la somministrazione continua durante le 24 h tramite pompa infusoriale, col rationale di mimare l'azione fisiologica del PTH: questa ha consentito il raggiungimento di un equilibrio dei valori di calcemia con minime fluttuazioni, evitando il picco di calcemia e calciuria che segue la somministrazione sc; inoltre è stata dimostrata la riduzione della calciuria e la normalizzazione dei marcatori di *turn-over* osseo, nonostante una dose totale giornaliera di teriparatide minore (2).

Paratormone intatto, rhPTH 1-84

Presentando la stessa struttura dell'ormone nativo, rappresenta la terapia sostitutiva ideale dell'ipoparatiroidismo. L'emivita maggiore (in *vitro* e in vivo) rispetto al teriparatide ne consente la mono-somministrazione sc giornaliera.



Studi clinici (tabella) sulla terapia con PTH 1-84 hanno mostrato il mantenimento di adeguati livelli di calcemia nonostante la riduzione o l'eliminazione dei supplementi di calcio e vitamina D. È stata inoltre dimostrata la tendenza alla riduzione di calciuria e fosfatemia, anche se questi obiettivi non sono stati raggiunti in tutti gli studi disponibili. Inoltre, appare favorita la ripresa del metabolismo osseo, con aumento degli indici di *turn-over*, in particolare nelle fasi iniziali della terapia, e con tendenza nel tempo ad aumento degli indici di sintesi rispetto a quelli di riassorbimento osseo. Si osserva anche una tendenza all'aumento della BMD lombare e alla riduzione della BMD del terzo distale del radio, per quanto non siano chiari gli effetti a lungo termine di tali cambiamenti sulla qualità dell'osso e sul rischio di fratture. Infine, la terapia con PTH 1-84 è stata associata a un miglioramento della QoL (3).

Risultati della terapia con PTH 1-84 nell'ipoparatiroidismo (modificata da 4)				
Studio	Pazienti Dose/die Durata	Risultati su supplementazione calcio e vitamina D	Risultati su calciuria, fosfatemia, prodotto Ca x P	Risultati su metabolismo osseo
Rubin 2010	N = 30 100 µg 24 mesi	Riduzione	Calciuria = Fosfatemia ↓	BMD colonna ↑ BMD femore = BMD III distale radio ↓
Sikjaer 2011	N = 62 Placebo vs 100 µg 24 settimane	Riduzione/ sospensione	Calciuria = Fosfatemia ↓ Ca x P =	BMD colonna e femore ↓ BMD radio = ↑ indici <i>turn-over</i> osseo
Cusano 2013	N = 27 100 µg 4 anni	Riduzione	Calciuria = Fosfatemia =	BMD colonna ↑ BMD femore e radio = Marcatori <i>turn-over</i> osseo ↑ (picco 6-12 mesi)
Mannstad 2013	N = 134 Placebo vs 50 µg (aumentabile a 75-100) 24 settimane	Riduzione > 50% /eliminazione	Calciuria = Fosfatemia ↓ Ca x P ↓	ND
Rubin 2016	N = 33 25-100 µg 6 anni	Riduzione/ sospensione	Calciuria ↓ Fosfatemia =	BMD colonna ↑ BMD collo femore = BMD radio ↓ Marcatori <i>turn-over</i> osseo ↑

↓: riduzione; = : non modifiche significative alla fine dello studio; ↑ : aumento; ND: non disponibile

Eventi avversi

Sia il PTH 1-84 che il teriparatide sono stati approvati dalla FDA con un "*black box*" dovuto ad aumentato rischio di osteosarcoma in ratti trattati con PTH. Al momento, dopo oltre 10 anni di esperienza con PTH 1-34 e oltre 7 anni con PTH 1-84, non vi è evidenza nell'uomo di associazione tra osteosarcoma e terapia con PTH. Da studi di sorveglianza *post-marketing* e da registri di sorveglianza dell'osteosarcoma non emergono associazioni causali tra teriparatide e osteosarcoma nell'uomo.

Un altro elemento di rischio è rappresentato dalle **ipercalcemie** minacciose, che possono però essere controllate da un adeguato protocollo di modificazione della dose e da controlli ematochimici seriati (2,3).

Nello studio al momento più esteso nel tempo disponibile su PTH 1-84 (5) sono stati inoltre segnalati nausea, cefalea, parestesie, astenia, vertigini, pollachiuria, che tendono a ridursi dopo il primo anno di trattamento. Da segnalare inoltre in tale studio 8 fratture in 6 pazienti (dei 33 della casistica).

ASPETTI PRATICI

PTH 1-34 (teriparatide), nome commerciale Forsteo®

Erogabile in Italia a carico del SSN ai sensi della legge 648/96 (farmaco **off label** per questa indicazione).

Approvato per pazienti di età > 18 anni, affetti da ipoparatiroidismo cronico grave, con questi **criteri di inclusione**:

- ipoparatiroidismo post-chirurgico, con calcolosi renale o nefrocalcinosi in corso di terapia convenzionale;
- ridotta funzionalità renale con rischio di peggioramento;
- ipoparatiroidismo post-chirurgico non responsivo alla vitamina D, con episodi di ipocalcemia/ipomagnesiemia, risoltisi solo con somministrazione di PTH;
- mutazioni attivanti del *calcium-sensing receptor*;
- forme di ipoparatiroidismo congenite, autoimmuni, da invasione/accumulo.

Sono esclusi pazienti che non rientrino nei criteri di inclusione, donne in gravidanza o in allattamento, pazienti con insufficienza renale grave. Non consigliato in pazienti con insufficienza epatica o urolitiasi in fase attiva.

Dose consigliata: 0.5-0.7 µg/kg/die, in somministrazione sottocutanea ogni 12 ore (20-80 µg/die), da calibrare in base alla risposta del paziente in corso di *follow-up*.

Il periodo massimo di utilizzo non deve superare 36 mesi nell'arco della vita del paziente.

La **prescrizione** del farmaco prevede acquisizione del consenso informato, istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico, informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda, come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001; art. 5).

PTH 1-84, nome commerciale Natpara®

È prescrivibile in Europa (Germania) ma non ancora in Italia, dove comunque è prevista l'approvazione a breve.

Il PTH 1-84 è attualmente approvato dalla FDA negli Stati Uniti, senza limiti temporali di utilizzo, in pazienti che presentano questi **criteri di inclusione**:

- controllo calcemico incostante, con frequenti episodi di ipocalcemia e ipercalcemia;
- iperfosfatemia o rapporto $Ca \times P > 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$;
- ipercalciuria, calcolosi, nefrocalcinosi, $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min}$;
- dosaggi terapeutici giornalieri elevati di calcio (> 2.5 g), calcitriolo (> 1.5 µg) o 1α-vitamina D (> 3 µg);
- malassorbimento o assorbimento variabile;
- ridotta QoL.

Le raccomandazioni da scheda tecnica per l'inizio della terapia sono le seguenti:

- dose iniziale 50 µg, da iniettare sc nella coscia ogni mattina;
- se la calcemia iniziale è > 7.5 mg/dL, la dose di calcitriolo va subito ridotta del 50%, mantenendo la supplementazione di calcio;
- controllo della calcemia entro 3-7 giorni, per eventuale riduzione della posologia di calcitriolo e calcio (obiettivo: calcemia 8-8.5 mg/dL);
- monitoraggio settimanale della 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 µg ogni 4 settimane, fino al massimo di 100 µg/die, con l'obiettivo di trovare la minima dose sufficiente a mantenere la calcemia nella porzione bassa del *range*, senza calcitriolo e con un normale apporto alimentare di calcio.

A regime: controllo della calcemia ogni 3-6 mesi.

Se il PTH 1-84 viene interrotto, va re-introdotta la terapia convenzionale per rischio di ipocalcemia.

CONCLUSIONI

Gli studi finora disponibili dimostrano che **la terapia con rhPTH consente una riduzione dei supplementi di calcio e vitamina D, un trend in riduzione della calciuria e un'inversione dello stato di basso turn-over osseo tipico dell'ipoparatiroidismo.**

Data la natura cronica dell'ipoparatiroidismo, il limite degli studi finora disponibili è la mancanza di risultati su nefrolitiasi, insufficienza renale e rischio di frattura.

In Italia al momento l'utilizzo è limitato al teriparatide (PTH 1-34) solo per un periodo di 36 mesi, al termine del quale il paziente deve tornare alla terapia convenzionale. È, però, prevista a breve l'approvazione di PTH 1-84.

BIBLIOGRAFIA

1. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 2273-83](#).
2. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 2313-24](#).
3. Della Pepa G, Brandi ML. Drug safety evaluation of parathyroid hormone for hypocalcemia in patients with hypoparathyroidism. *Expert Opin Drug Saf* [2017, 16: 617-25](#).
4. Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. PTH(1-84) replacement therapy for the treatment of hypoparathyroidism. *Expert Rev Endocrinol Metab* [2015, 10: 5-13](#).
5. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective six-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 2742-50](#).